

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-949996

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "SAL BENZENOSULFONATO DE UN DERIVADO DE MORFOLINA UREA PARA USO COMO
UN ANTAGONISTA CCR-3 EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES INFLAMATORIAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/5377

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 23 SEP 2004

202044

SSJ

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA
Radicación : 04034996 00000000 Folios: 107
Fecha (AMD): 2004-09-23 17:24:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **GLAXO GROUP LIMITED**Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB8 0NN
Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **ALICIA LLOREDICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: **COOK, John, Spencer; LANDON, Robert, Philip; WALKER, Andrew,
John y WILKINSON, Mark.**Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03345Fecha: 27/03/03Publicación Internacional No. WO 03/082293 A1Fecha: 09/10/03

⑥

**Título (54) "SAL BENZENOSULFONATO DE UN DERIVADO DE MORFOLINA UREA
PARA USO COMO UN ANTAGONISTA CCR-3 EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES
INFLAMATORIAS "**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/5377

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

28/03/02

(31) Número de Solicitud

0207432.6

⑨

Comprobante de Pago No. 04-68,818**Fecha: Septiembre 1 de 2004**

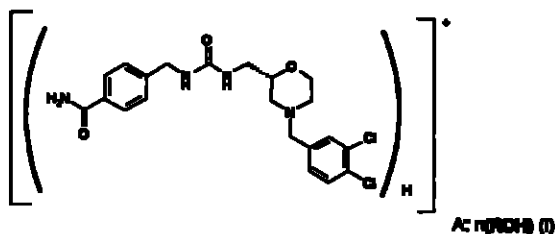
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLORENDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04094996 00000000 Folios: 107
Fecha (IMP): 2004-09-23 17:24:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,818
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721317	01/09/2004	9,600,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

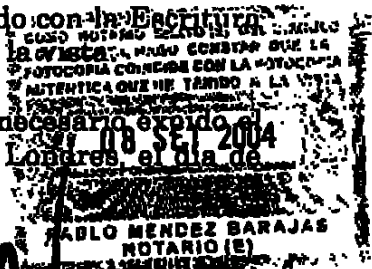
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista;

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

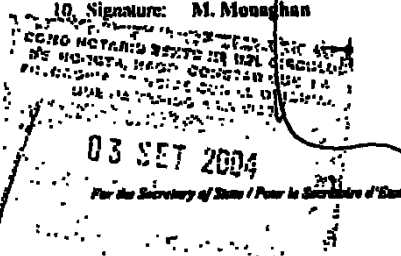
Has been signed by Martin E. Buchner
a été signé par

Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 26 August 2004

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G499865**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: M. Monaghan



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, GLAXO GROUP LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad Industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistirse, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to Industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially, waive registrations, to pay all installments, and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts; to comply with all other requirements and in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition, where the proceedings are passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and

Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

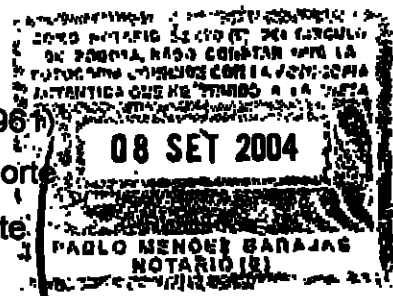
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2580 JUAN DE
Andrés Escobar
Cuya firma aparece en
DOCUMENTOS DESEMPEÑADOS
LAS FUNCIONES INDICADAS
08 SET 2004
SEI-3 P 12 12
Ves
COMANDO EN JEFE
DE LA FUERZA ARMADA
DE COLOMBIA
BOGOTÁ D.C.

03 SET 2004

Exteriores y del Commonwealth

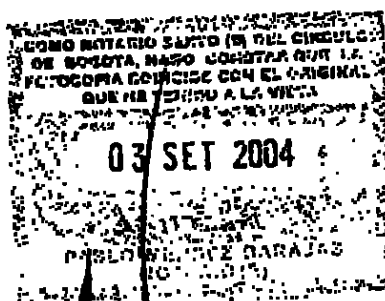
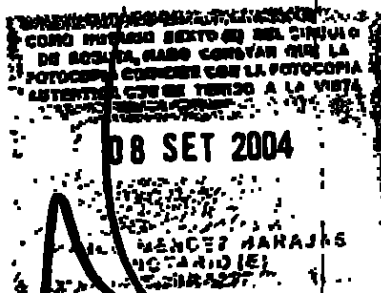
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO





FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Ruyhi
Technologies S.A.
Empresas Asociadas al Desarrollo S. 1994

8

Expediente No		04044996	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA K	1	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS:		
bservaciones: Ante Final			

folios 9, 10 y 11
tarjetas y extracto.

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AXP/PG4793	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/03345	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/03/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 28/03/2002
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

SAL BENZENOSULFONATO DE UN DERIVADO DE MORFOLINA UREA PARA USO COMO UN ANTAGONISTA CCR-3 EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES INFLAMATORIAS

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03345

10

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron Inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 9 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 11-13 (en parte)

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

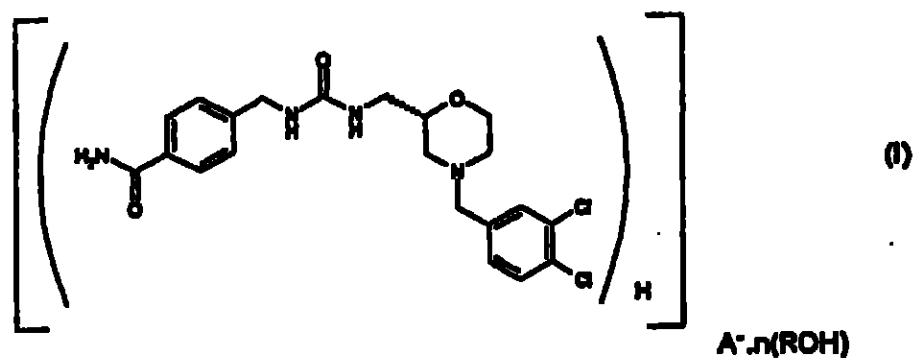
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Casilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

Compuestos de fórmula (I):



en donde A^- representa el anión bencensulfonato (besilato):

R representa H o alquilo C_{1-6} ; y

n es un número desde 0.8 hasta 2.2 son antagonistas de CCR3 y por lo tanto son indicados para ser útiles en terapia de condiciones inflamatorias.

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210**Continuación de la Casilla I.2****Reivindicaciones Nos.: 11-13 (en parte)**

Las reivindicaciones 11-13 comprenden compuestos que posean un sustituyente A. Sin embargo, el sustituyente A no está definido en las reivindicaciones. Por lo tanto, los requerimientos del Artículo 6 PCT (claridad) no se cumplen. En la descripción, p. 5, el sustituyente A se define como un grupo amino protegido, apropiadamente ftalimida. La definición de "un grupo amino protegido" únicamente es clara cuando se especifican las condiciones de reacción en las cuales la amina permanece protegida, y aquellas en las cuales está desprotegida. Este no es el caso en las reivindicaciones 11-13. Por lo tanto, la definición más amplia que es clara sin ambigüedades se ha usado en la búsqueda, es decir A = ftalimida.

Se atrae la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, relacionadas con las invenciones respecto de las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional no deben ser el sujeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le aconseja al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar sobre asuntos que no se han buscado. Este es el caso prescindiendo de si se han enmendado las reivindicaciones después de recibir el reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03345

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K31/5377 A61P29/00 A61P11/06 C07D265/30 C07D209/48
C07D413/06

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos unidos)

EPO-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW; JUDD DUNCAN BRUCE (GB); GLAXO GROUP LTD (GB)); 4 de Abril de 2002 (2002-04-04) intermediario 42, ejemplo 124 reivindicaciones 1, 24	1-13
A	EP 0 760 362 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO) 5 de Marzo de 1997 (1997-03-05) reivindicación 1	1-13
A	WO 00 31032 A (HOFFMANN LA ROCHE) 2 de Junio de 2000 (2000-06-02) página 2, línea 25 - línea 27; reivindicación 1	1-13

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes	
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 7 de Julio de 2003	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 16/07/2003
Nombre y dirección de correo de la ISA European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Johnson, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03345

14

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0226723 A	04-04-2002	AU	9014601 A	08-04-2002
		WO	0226723 A1	04-04-2002
		NO	20031443 A	26-05-2003
EP 0760362 A	05-03-1997	BR	9507892 A	18-11-1997
		CA	2189964 A1	23-11-1995
		DE	69527786 D1	19-09-2002
		DE	69527786 T2	10-04-2003
		EP	0760362 A1	05-03-1997
		WO	9531431 A1	23-11-1995
		US	5753654 A	19-05-1998
WO 0031032 A	02-06-2000	AU	1382500 A	13-06-2000
		BR	9915520 A	17-07-2001
		CA	2350903 A1	02-06-2000
		CN	1331677 T	16-01-2002
		CZ	20011760 A3	12-12-2001
		DE	19955794 A1	31-05-2000
		WO	0031032 A1	02-06-2000
		EP	1131288 A1	12-09-2001
		ES	2158814 A1	01-09-2001
		FR	2786185 A1	26-05-2000
		GB	2343893 A,B	24-05-2000
		HU	0104364 A2	29-04-2002
		IT	T0991009 A1	21-05-2001
		JP	2002530374 T	17-09-2002
		NO	20012411 A	16-05-2001
		PL	348375 A1	20-05-2002
		TR	200101398 T2	21-09-2001
		US	6166015 A	26-12-2000

17

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AXP/PG4793	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/03345	International filing date (day/month/year) 27/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/03/2002
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

BENZENESULPHONATE SALT OF A MORPHOLINE UREA DERIVATIVE FOR USE AS A CCR-3 ANTAGONIST IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/03345

16

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 11-13 (part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

19

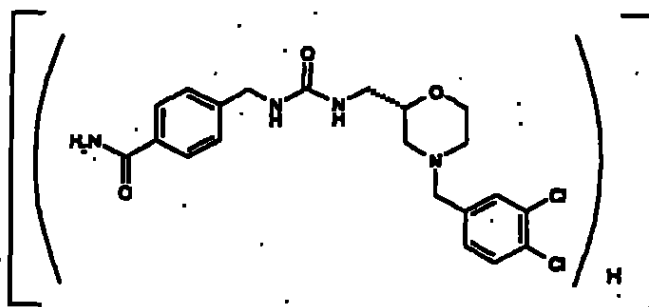
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/03345

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of formula (I):



A⁻.n(ROH) (I)

wherein A⁻ represents the benzenesulphonate (besylate) anion:

R represents H or C₁₋₆ alkyl; and

n is a number from 0.8 to 2.2 are CCR3 antagonists and are therefore indicated to be useful in therapy of inflammatory conditions.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 11-13 (part)

Claims 11-13 encompass compounds possessing a substituent A. However, substituent A is not defined in the claims. The requirements of Article 6 PCT (clarity) are thus not fulfilled. In the description, p. 5, substituent A is defined as being a protected amino group, suitably phthalimido. The definition "a protected amino group" is only clear when the reaction conditions in which the amine remains protected, and those in which it is deprotected are specified. This is not the case in claims 11-13. Therefore the broadest definition which is unambiguously clear has been used in the search, namely A = phthalimido.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03345

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/5377 A61P29/00 A61P11/06 C07D265/30 C07D209/48
C07D413/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW ; JUDD DUNCAN BRUCE (GB); GLAXO GROUP LTD (GB);) 4 April 2002 (2002-04-04) intermediate 42, example 124 claims 1, 24	1-13
A	EP 0 760 362 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO) 5 March 1997 (1997-03-05) claim 1	1-13
A	WO 00 31032 A (HOFFMANN LA ROCHE) 2 June 2000 (2000-06-02) page 2, line 25 - line 27; claim 1	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2003

Date of mailing of the international search report

16/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03345

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0226723	A	04-04-2002	AU 9014601 A	08-04-2002
			WO 0226723 A1	04-04-2002
			NO 20031443 A	26-05-2003
EP 0760362	A	05-03-1997	BR 9507892 A	18-11-1997
			CA 2189964 A1	23-11-1995
			DE 69527786 D1	19-09-2002
			DE 69527786 T2	10-04-2003
			EP 0760362 A1	05-03-1997
			WO 9531431 A1	23-11-1995
			US 5753654 A	19-05-1998
WO 0031032	A	02-06-2000	AU 1382500 A	13-06-2000
			BR 9915520 A	17-07-2001
			CA 2350903 A1	02-06-2000
			CN 1331677 T	16-01-2002
			CZ 20011760 A3	12-12-2001
			DE 19955794 A1	31-05-2000
			WO 0031032 A1	02-06-2000
			EP 1131288 A1	12-09-2001
			ES 2158814 A1	01-09-2001
			FR 2786185 A1	26-05-2000
			GB 2343893 A , B	24-05-2000
			HU 0104364 A2	29-04-2002
			IT T0991009 A1	21-05-2001
			JP 2002530374 T	17-09-2002
			NO 20012411 A	16-05-2001
			PL 348375 A1	20-05-2002
			TR 200101398 T2	21-09-2001
			US 6166015 A	26-12-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/082293 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/5377,
A61P 29/00, I1/06, C07D 265/30, 209/48, 413/06(74) Agente: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate
Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road,
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/ 03345

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 27 de 2003
(27.03.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

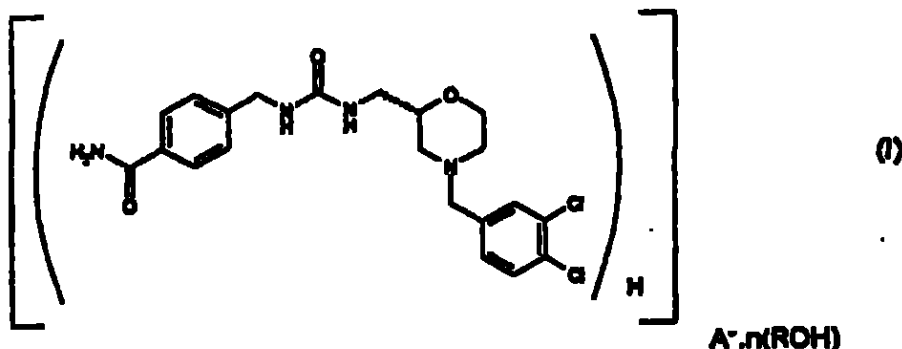
(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0207432.6 Marzo 28 de 2002 (28.03.2002) GB(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED
[GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): COOK, John, Spencer [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). LANDON, Robert,
Phillip [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
WALKER, Andrew, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). WILKINSON, Mark [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB).Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.(54) Título: SAL BENECENOSULFONATO DE UN DERIVADO DE MORFOLINA UREA PARA USO COMO UN
ANTAGONISTA CCR-3 EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES INFLAMATORIAS(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I), en donde A[·] representa el anión benecenosulfonato (besilato); R representa H o alquilo C₁₋₆; y n es un número desde 0.8 hasta 2.2 son antagonistas de CCR3 y por lo tanto son indicados para ser útiles en terapia de condiciones inflamatorias.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082293 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/5377,
A61P 29/00, 11/06, C07D 265/30, 209/48, 413/06Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB).

(21) International Application Number: PCT/EP03/03345

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Cor-
porate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 27 March 2003 (27.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

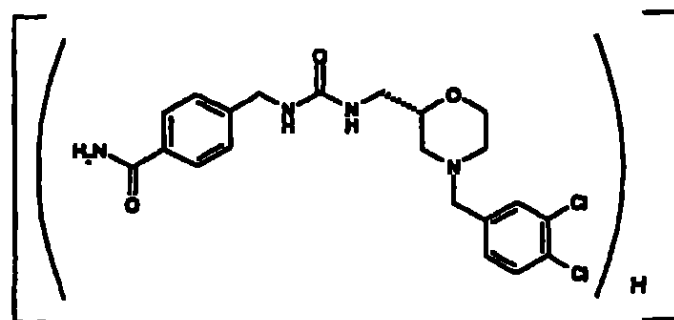
(30) Priority Data:
0207432.6 28 March 2002 (28.03.2002) GB(81) Designated States (*national*): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) Applicant (*for all designated States except US*): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Bourasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): COOK, John,
Spencer [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). LAN-
DON, Robert, Philip [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gun-
nels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
WALKER, Andrew, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). WILKINSON, Mark [GB/GB]; GlaxoSmithKline,

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: BENZENESULPHONATE SALT OF A MORPHOLINE UREA DERIVATIVE FOR USE AS A CCR-3 ANTAGONIST
IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONSAⁿ.n(ROH)(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein Aⁿ represents the benzenesulphonate (besylate) anion; R represents H or C₁₋₄
alkyl; and n is a number from 0.8 to 2.2 are CCR3 antagonists and are therefore indicated to be useful in therapy of inflammatory
conditions.

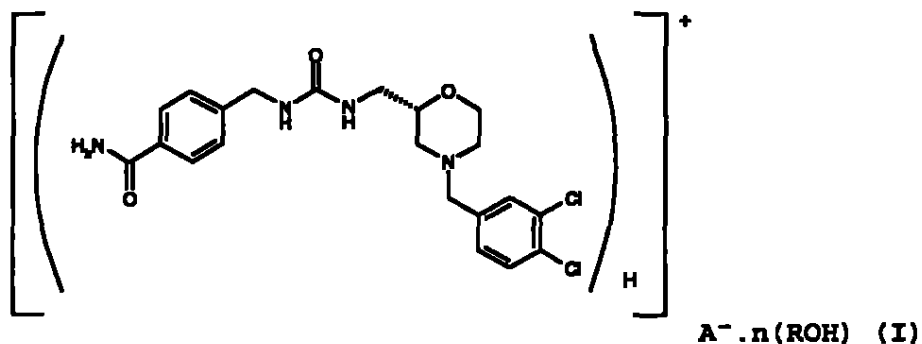
WO 03/082293 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara 5 reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que A⁻ representa el anión bencenosulfonato 10 (besilato);.

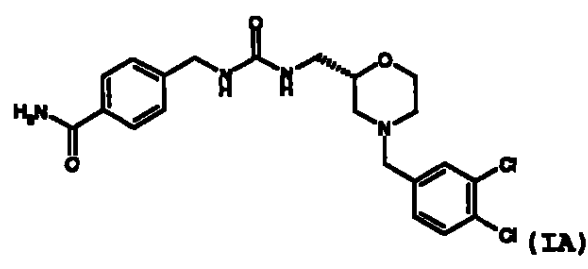
R representa H o alquilo C₁₋₄; y

n es un número de 0,8 a 2,2.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la 15 reivindicación 1, en el que R representa H.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que n representa un número entre 1,1 y 2,1.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es aproximadamente 2.
- 5 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)carbonil)amino)metil)benzamida dihidrato.
- 10 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IA);



- 15 con una fuente del anión besilato y un alcohol C₁₋₄ adecuado y agua.
7. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la 20 reivindicación 1, para uso como agente terapéutico, particularmente en el tratamiento de pacientes con

afecciones inflamatorias, por ejemplo, asma o rinitis.

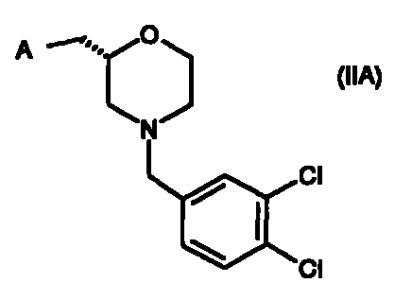
8. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento 5 para el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo, asma o rinitis.

9. Un procedimiento para el tratamiento de un ser humano o animal que padece o que es susceptible de padecer una 10 afección inflamatoria, por ejemplo, asma o rinitis, que comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

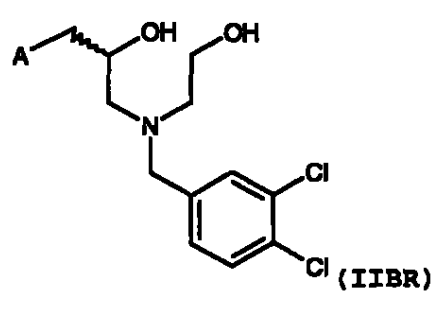
15 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, opcionalmente con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 11. Un compuesto de fórmula (IA)

57

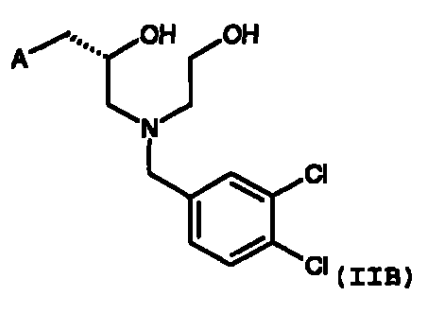


12. Un compuesto de fórmula (IIBR)



5

13. Un compuesto de fórmula (IIB)



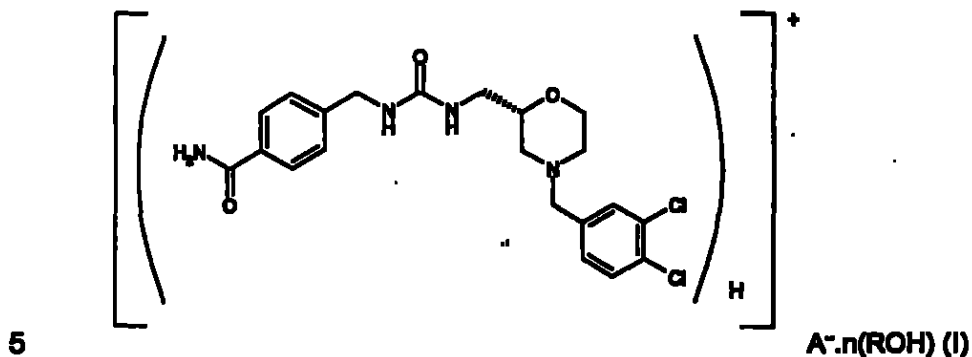
10

p. GLAXO GROUP LIMITED

27

Claims

1. A compound of formula (I):



wherein A^- represents the benzenesulphonate (besylate) anion;

R represents H or C_{1-8} alkyl; and

n is a number from 0.8 to 2.2.

10

2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein R represents H.

3. A compound of formula (I) according to claim 1 or claim 2 wherein n represents a number between 1.1 and 2.1.

15

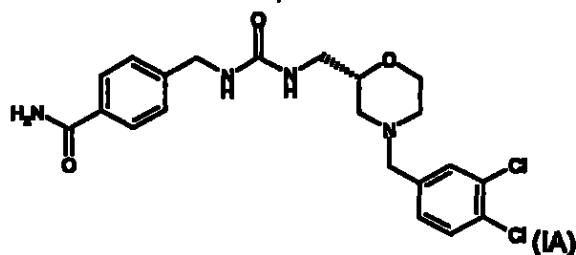
4. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 wherein n is about 2.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 which is 4-(((((2S)-4-(3,4-dichlorobenzyl)morpholin-2-yl)methyl)amino)carbonyl)amino)methylbenzamide benzenesulfonate dihydrate.

20

6. A process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1, which process comprises the reaction of a compound of formula (IA);

25



with a source of the besylate anion and a suitable C₁₋₄alkanol and water.

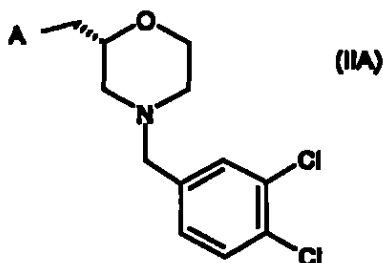
7. A compound of formula (I) as defined in claim 1 for use as a therapeutic agent, particularly in the treatment of patients with inflammatory conditions, eg. asthma or rhinitis.

8. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory conditions, eg. asthma or rhinitis.

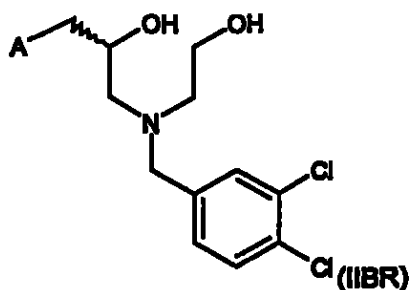
9. A method for the treatment of a human or animal subject suffering from or susceptible to an inflammatory condition eg. asthma or rhinitis, which method comprises administering to said human or animal subject an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1.

10. A pharmaceutical composition, comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1 optionally with one or more physiologically acceptable diluents or carriers.

11. A compound of formula (IIA)

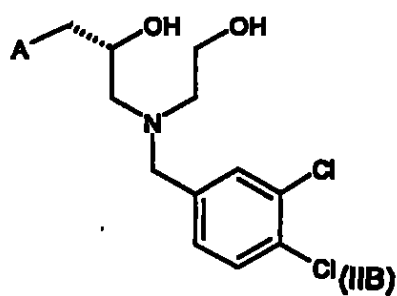


12. A compound of formula (IIBR)



29

13. A compound of formula (IIB)



TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AXP/PG4793	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/EP03/03345	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/5377		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 30.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 17.11.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Johnson, C Teléfono No. +49 89 2399-8287

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Hojas de remplazo las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-26 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-13 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1-2 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte).

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 9, 11-13 (en parte) porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 9 se relaciona con el siguiente asunto/materia el cual no requiere Examen Preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 11-13 (en parte) son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-13
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones 1-13
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-8, 10-13
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

III. No establecimiento de opinión

Las reivindicaciones 11-13 no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 PCT y sólo han sido buscadas en cuanto que el sustituyente A es un grupo ftalamido, según se define en la p. 5.

La reivindicación 9 se relaciona con la materia-objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

V. Afirmación razonada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0760362

D2: WO-A-0031032

Novedad

La fórmula general (I) de la reivindicación 1 se superpone con la fórmula general (I) de D1. Sin embargo, en vista del hecho de que el compuesto de la presente reivindicación 1 está definido muy específicamente (siendo la única variable el solvato) y la combinación específica de sustituyentes no se revela en D1, puede considerarse que la presente reivindicación 1 es una selección novedosa de D1.

Los compuestos presentes difieren de aquellos de D2 por la presencia de un anillo morfolina en lugar de un anillo pirrolidina.

Las reivindicaciones 1-13 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

Nivel Inventivo

Los compuestos de D1 promueven la liberación de acetilcolina en el tracto digestivo, aquellos de D2 son antagonistas CCR-3. El problema técnico parece ser la disposición de antagonistas CCR-3 adicionales para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Los documentos citados no hacen que sea obvio remplazar el anillo pirrolidina de D2 por un anillo morfolina con la expectativa de que la actividad se mantenga. Se muestra en la p. 15 que ciertos compuestos de la reivindicación 1 tienen la supuesta actividad. Por lo tanto, pueden considerarse inventivos. Los intermediarios de las reivindicaciones 11-13 poseen el anillo morfolina lo que hace que la reivindicación 1 sea inventiva, o contienen un precursor directo de los mismos, por lo tanto también se consideran inventivos. Las reivindicaciones 1-13 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

Aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 1-8 y 10-13 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(4) PCT. No existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT para evaluar si la presente reivindicación 9 es aplicable industrialmente. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO no considera que las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico sean aplicables industrialmente, pero permite las reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AXP/PG4793		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA10)	
International application No. PCT/EP03/03345	International filing date (day/month/year) 27.03.2003	Priority date (day/month/year) 28.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/5377			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 69.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 30.09.2003		Date of completion of this report 17.11.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Johnson, C Telephone No. +49 89 2369-8287 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No. **PCT/EP03/03345**
I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-26 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

Drawings, Sheets

1-2 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP03/03345

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 9,11-13(part)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 11-13(part) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-13
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-13
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-8,10-13
	No:	Claims	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP03/03345**

2. Citations and explanations
see separate sheet

III. Non-establishment of opinion

Claims 11-13 do not fulfill the requirements of Article 6 PCT and have thus only been searched insofar as substituent A is a phthalimido group, as defined on p. 5. Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V. Reasoned statement

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0760362

D2: WO-A-0031032

Novelty

The general formula (I) of claim 1 overlaps with general formula (I) of D1. However, in view of the fact that the compound of present claim 1 is very specifically defined (the only variable being the solvate), and the specific combination of substituents is not disclosed in D1, present claim 1 may be considered a novel selection from D1.

The present compounds differ from those of D2 because of the presence of a morpholine ring rather than a pyrrolidine ring.

Claims 1-13 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step

The compounds of D1 promote the release of acetylcholine in the digestive tract, those of D2 are CCR-3 antagonists. The technical problem appears to be the provision of further CCR-3 antagonists for use in the treatment of inflammatory diseases. The cited documents do not make it obvious to replace the pyrrolidine ring of D2 by a morpholine ring in the expectation that the activity would be maintained. It is shown on p. 15 that certain compounds of claim 1 have the alleged activity. They may therefore be considered inventive. The intermediates of claims 11-13 either possess the morpholine ring which makes claim 1 inventive, or they contain a direct precursor thereof, hence they are also considered inventive. Claims 1-13 fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP03/03345

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Claims 1-8 and 10-13 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

No unified criteria exist in the PCT Contracting States for assessing whether present claim 9 is industrially applicable. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. For example, the EPO does not consider claims to the use of a compound in medical treatment to be industrially applicable, but allows claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

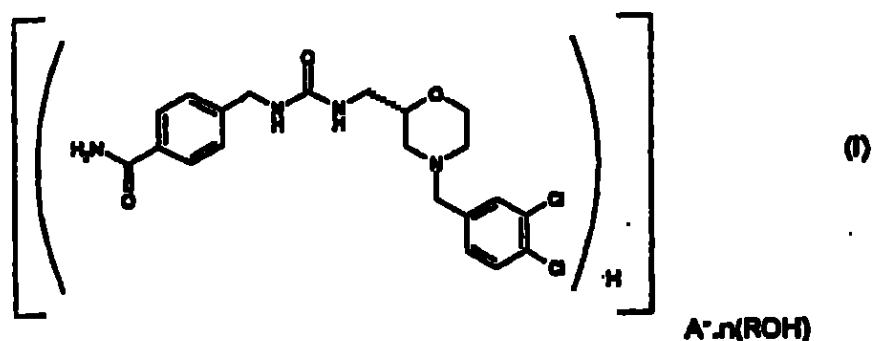
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**SAL BENZENOSULFONATO DE UN DERIVADO DE MORFOLINA UREA
PARA USO COMO UN ANTAGONISTA CCR-3 EN EL TRATAMIENTO DE
CONDICIONES INFLAMATORIAS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula (I):



en donde $A^{\cdot}$ representa el anión bencenosulfonato (besilato);

R representa H o alquilo C_{1-6} ; y

n es un número desde 0.8 hasta 2.2 son antagonistas de CCR3

y por lo tanto son indicados para ser útiles en terapia de condiciones inflamatorias.

**SAL BENZENOSULFONATO DE UN DERIVADO DE MORFOLINA UREA
PARA USO COMO UN ANTAGONISTA CCR-3 EN EL TRATAMIENTO DE
CONDICIONES INFLAMATORIAS**

Esta invención se refiere a un nuevo compuesto químico, a procedimientos para su preparación, a 5 formulaciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en terapia.

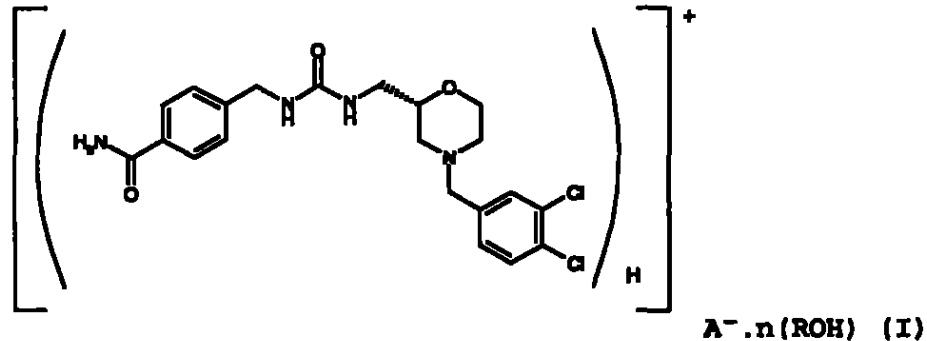
La solicitud de patente internacional en trámite junto con la presente número (Glaxo Group Limited) se refiere a ciertos derivados de morfolinurea que bloquean 10 la migración/quimiotaxis de eosinófilos.

Sorprendentemente ahora se ha descubierto que un compuesto específico incluido en la fórmula (I) del documento PCT/GB01/04530 tiene propiedades fisicoquímicas particularmente ventajosas, siendo más convenientemente 15 para la preparación de cantidades a gran escala y para uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas. En particular, el compuesto es cristalino y no higroscópico, es estable y presenta buenos perfiles de solubilidad.

Específicamente, la naturaleza cristalina del 20 compuesto es ideal para el aislamiento y la purificación y es suficientemente estable para uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas. Estas ventajas confieren beneficios significativos de formulación y manipulación.

De esta forma, de acuerdo con un aspecto de la 25

invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que A⁻ representa el anión bencenosulfonato (besilato);

5 R representa H o alquilo C₁₋₄; y

n es un número entero de 0,8 a 2,2;

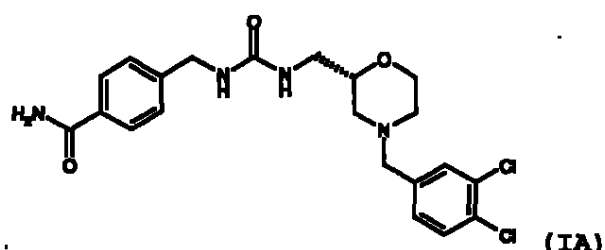
Preferiblemente, R representa un número entre 1,1 y 2,1, más preferiblemente aproximadamente 2.

Por lo tanto, en un aspecto preferido, la presente
 10 invención proporciona 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]amino)metil)benzamida bencenosulfonato dihidrato.

El compuesto 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]amino)
 15 metil)benzamida se describe en la solicitud de patente PCT/GB01/04530 en trámite junto con la presente, sin embargo, la sal besilato no se ha descrito previamente. Se ha descubierto que el compuesto 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]amino)

metil)benzamida no forma fácilmente sales adecuadas para uso farmacéutico.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 5 (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IA);



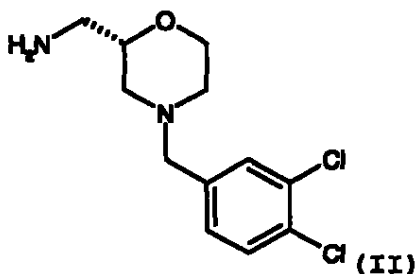
con una fuente del anión besilato y un alcohol C_{1-4} adecuado y agua.

10 Son fuentes adecuadas del anión besilato el ácido bencenosulfónico y sales besilato tales como besilato amónico. Una fuente preferida del anión besilato es el ácido bencenosulfónico.

Típicamente, el compuesto de fórmula (IA) se suspende
 15 en un alcohol C_{1-4} adecuado, convenientemente etanol o alcohol iso-propílico, y agua a temperatura elevada, convenientemente a una temperatura en el intervalo de 35-45°C. Se añade una solución de la fuente de anión besilato, preferiblemente ácido benceno sulfónico, en
 20 agua. Opcionalmente se añade un antidisolvente adecuado, convenientemente acetato de isopropilo, a la solución y la

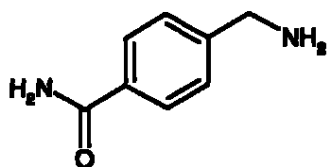
mezcla se enfría a 0-25°C. Opcionalmente puede añadirse un disolvente no polar adecuado tal como un hidrocarburo alifático, por ejemplo, ciclohexano. La mezcla opcionalmente puede sembrarse con cristales seminales del compuesto de fórmula (I). La mezcla se mantiene a una temperatura reducida durante un periodo de tiempo adecuado para permitir la cristalización del producto, y se aísla por filtración. Pueden prepararse cristales seminales adecuados del compuesto de fórmula (I) por medio de la cristalización espontánea de una mezcla de compuesto de fórmula (IA) y ácido bencenosulfónico en mezclas acuosas de alcohol C₁₋₄, a temperatura reducida, convenientemente a 0-25°C.

El compuesto de fórmula (IA) puede prepararse por reacción del compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo



con un compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo

5



(III)

en presencia de un agente de acoplamiento de amina adecuado, tal como N,N'-carbonildiimidazol.

Típicamente, un compuesto de fórmula (II) en un primer disolvente adecuado se hace reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol en el mismo disolvente a temperatura reducida, convenientemente a una temperatura en el intervalo de -10 a 20°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 5 a 60 minutos. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, alcohol C₁₋₄, acetato de isopropilo, N-metilpirrolidinona y N,N-dimetilformamida. La mezcla se calienta a una temperatura adecuada, convenientemente a 5-30°C y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, de 10 a 60 minutos. Se añade un disolvente adecuado, convenientemente alcohol isopropílico, a una temperatura adecuada, convenientemente a 20-30°C, y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, de 15 a 60 minutos. Después se añade el compuesto de fórmula (III), la mezcla se calienta a una temperatura elevada adecuada, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 40 a

65°C, y se agita durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, de 60 a 360 minutos. La reacción después se enfría a una temperatura adecuada y se añade un segundo disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de isopropilo, 5 seguido de una solución acuosa de una sal de ácido adecuada, tal como fosfato diácido potásico, o un ácido adecuado tal como ácido acético. La capa acuosa inferior se retira y la capa orgánica superior se lava con más ácido o solución de sal ácida, seguido de agua. La fase 10 orgánica se destila a presión atmosférica para retirar el primer disolvente y dejar una suspensión o solución del compuesto de fórmula (IA) en el segundo disolvente. Esto después puede usarse directamente para preparar el compuesto de fórmula (I), o filtrarse para dar el 15 compuesto de fórmula (IA).

El compuesto de fórmula (I) también puede prepararse in situ por la reacción de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo, seguido de la adición de ácido benceno 20 sulfónico, convenientemente una solución acuosa de ácido benceno sulfónico, es decir, sin aislamiento del compuesto de fórmula (IA).

Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que

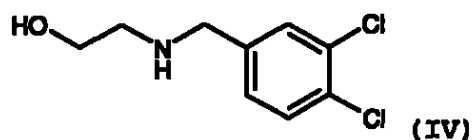
comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo, seguido de la adición de ácido benceno sulfónico, o una solución acuosa del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (I).

Típicamente, un compuesto de fórmula (II) en un primer disolvente adecuado se hace reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol en el mismo disolvente a temperatura reducida, convenientemente a una temperatura en el intervalo de -10 a 20°C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo de 5 a 60 minutos. Los disolventes adecuados incluyen tetrahydrofurano, diclorometano, alcohol C₄, acetato de iso-propilo, N-metilpirrolidinona y N,N-dimetilformamida. La mezcla se calienta a una temperatura adecuada, convenientemente a 5-30°C y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, de 10 a 60 minutos. Se añade un disolvente adecuado, convenientemente alcohol iso-propílico a una temperatura adecuada, convenientemente a 5-30°C, y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, 15-60 min. Después se añade el compuesto de fórmula (III), la mezcla se calienta a una temperatura elevada adecuada, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 40-65°C, y

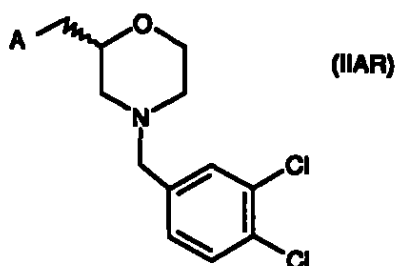
se agita durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, 60-360 minutos. Después, la reacción se enfría a una temperatura adecuada y se añade un segundo disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de *iso*-propilo, seguido de
5 una solución acuosa de una sal ácida adecuada, tal como fosfato diácido potásico, o un ácido adecuado tal como ácido acético. La solución se clarifica si es necesario, la capa acuosa inferior se retira y la capa orgánica superior se lava con más ácido o solución de sal ácida,
10 seguido de agua. La fase orgánica se destila a presión atmosférica hasta un bajo volumen, se añade un disolvente adecuado, convenientemente alcohol *iso*-propílico, y se repite la etapa de concentración. Se añade una solución de ácido bencenosulfónico en agua a una temperatura adecuada,
15 convenientemente 15-45°C, seguido de la adición de un antidisolvente adecuado, convenientemente acetato de *iso*-propilo. La mezcla opcionalmente puede sembrarse con cristales del compuesto de fórmula (I). Puede añadirse más antidisolvente, la mezcla se enfría a 0-10°C y se mantiene
20 a temperatura reducida durante un periodo adecuado. La mezcla después se filtra para dar el compuesto de fórmula (I).

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por la Reacción (a), Reacción (b) o Reacción (c).

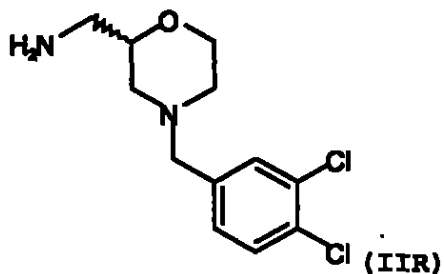
Reacción (a). Reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V).



en la que A es un grupo amino protegido, convenientemente 5 ftalimido, para dar un compuesto de fórmula (IIAR)



en la que A es como se ha definido previamente, seguido de desprotección del grupo amino para dar un compuesto de
10 fórmula (IIR)



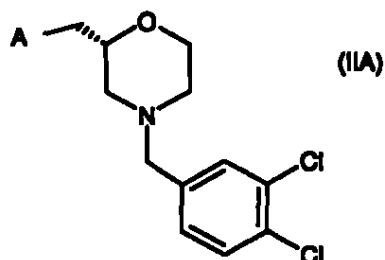
seguido de resolución de los enantiómeros resultantes del compuesto de fórmula (IIR);

o

Reacción (b). Reacción de un compuesto de fórmula (IV) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VA)

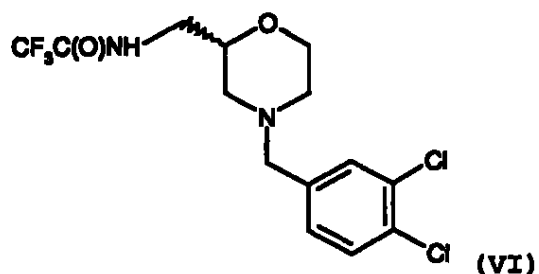


5 en la que A es como se ha definido anteriormente para la fórmula (V), para dar un compuesto de fórmula (IIA)



en la que A es como se ha definido anteriormente, seguido de la desprotección del grupo amino para dar el compuesto de fórmula (II).

10 Reacción (c). Hidrólisis de un compuesto de fórmula (VI);



seguido de resolución de los enantiómeros resultantes de un compuesto de fórmula (IIR).

Para ambas reacciones (a) y (b), la reacción entre el

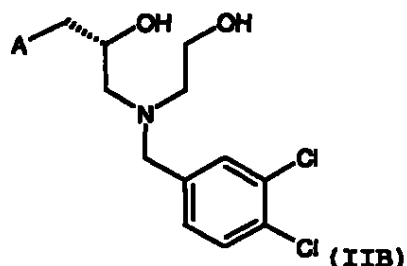
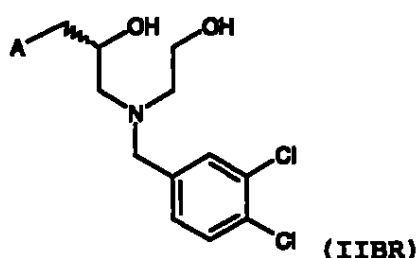
compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmulas (V) o (VA) se realiza típicamente en las condiciones de Mitsunobu como se indica a continuación:

Típicamente, una mezcla del compuesto de fórmula (IV) 5 y del compuesto de fórmula (V) o de fórmula (VA) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o tolueno, se agita, adecuadamente durante 2-36 horas a una temperatura adecuada, adecuadamente a la temperatura de reflujo de la mezcla, en una atmósfera inerte, 10 adecuadamente una atmósfera de nitrógeno. Después, se añade el disolvente, adecuadamente tolueno o tetrahidrofurano, y la mezcla se enfría, adecuadamente a 0-40°C. Se añade una fosfina, adecuadamente trifenil fosfina, y la mezcla se agita. Después se añade un 15 azodicarboxilato, adecuadamente azodicarboxilato de diisopropilo, durante un período de tiempo, adecuadamente de 5-120 minutos, mientras se mantiene la temperatura a <40°C. La mezcla se deja calentar a 20-40°C. Si es necesario, puede añadirse más reactivos de fosfina y 20 azodicarboxilato. Después de un período adicional, la mezcla de reacción se concentra casi a sequedad. Se añade un alcohol adecuado, adecuadamente propan-2-ol o metanol, y se repite la etapa de concentración. Esto puede repetirse si es necesario. Después se añade más alcohol y

la mezcla puede calentarse, adecuadamente a una temperatura de 55-75°C. Después de un período adecuado, adecuadamente 20-45 minutos, la suspensión resultante se enfría, adecuadamente a 15-25°C y después se deja en 5 reposo, adecuadamente durante 1,5-3 horas, tiempo después del cual el producto se aísla por filtración. El lecho de filtro se lava con más alcohol y después se seca al vacío a 35-45°C para producir el compuesto de fórmula (IIAR) o de fórmula (IIA), respectivamente.

10 La retirada del grupo protector típicamente se realiza calentando una solución del compuesto de fórmula (IIAR) o de fórmula (IIA) en un disolvente polar apropiado, convenientemente agua, en presencia de un ácido mineral, convenientemente ácido sulfúrico concentrado. La 15 mezcla se calienta a temperaturas elevadas, convenientemente a la temperatura de reflujo de la mezcla, durante un período de tiempo adecuado, adecuadamente de 8 a 24 horas. La mezcla después se enfría, se trata con un disolvente apolar adecuado, adecuadamente diclorometano, y 20 se trata con una base, adecuadamente amoníaco acuoso 0,88G, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La fase acuosa se extrae con más disolvente apolar, y la fase orgánica reunida se lava con agua. El compuesto de fórmula (IIR) o (II) se aísla por evaporación a sequedad.

El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IIAR) o de fórmula (IIA) descrito anteriormente también puede realizarse en dos etapas, en las cuales se aísla un compuesto intermedio de fórmula (IIBR) o de 5 fórmula (IIB) respectivamente;



en las que A es como se ha definido anteriormente para las fórmulas (V) y (VA).

- 10 Típicamente, una mezcla del compuesto de fórmula (V) y un compuesto de fórmula (V) o de fórmula (VA) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, alcohol C₁₋₄, tolueno, N-metilpirrolidinona y N,N-dimetilformamida, se agita, adecuadamente durante 2-36 horas, a una temperatura
- 15 adecuada, adecuadamente la temperatura de reflujo de la mezcla, en una atmósfera inerte, adecuadamente una atmósfera de nitrógeno. Se añade más compuesto de fórmula (V) cuando sea necesario y la mezcla se calienta a una temperatura adecuada, adecuadamente la temperatura de
- 20 reflujo de la mezcla, en una atmósfera inerte,

adecuadamente una atmósfera de nitrógeno, durante un período adecuado de tiempo. La mezcla de reacción después se enfría, adecuadamente a 20-25°C y el compuesto se precipita por medio de la adición de un co-disolvente 5 adecuado, adecuadamente éter diisopropílico. El compuesto de fórmula (IIBR) o de fórmula (IIB), respectivamente, se aísla por filtración, se lava con más co-disolvente y se seca al vacío.

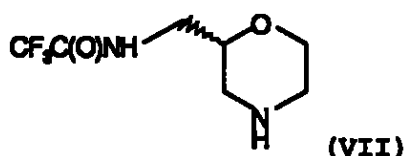
Después, puede prepararse un compuesto de fórmula 10 (IIAR) o de fórmula (IIA) a partir de un compuesto de fórmula (IIBR) o de fórmula (IIB) respectivamente usando las condiciones descritas para la reacción entre el compuesto de fórmula (IV) y los compuestos de fórmulas (V) y (VA) como se ha descrito anteriormente.

15 La Reacción (c) típicamente se realiza agitando una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de metanol y agua, y añadiendo una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, 20 por ejemplo en el intervalo de 20-25°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 16-20 horas, seguido de la retirada del disolvente orgánico al vacío. Después se añade agua y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo. Las fases

orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico antes de secarse sobre un agente de secado adecuado, por ejemplo sulfato sódico, de filtrarse y de evaporar el disolvente al vacío. El 5 producto bruto después se purifica por cromatografía ultrarrápida.

La resolución del compuesto de fórmula (II) a partir del producto racémico, es decir, el compuesto de fórmula (IIR), puede realizarse usando técnicas bien conocidas 10 para los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución preparativa quiral (HPLC quiral) o por cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas.

El compuesto de fórmula (VI) se puede preparar por 15 reacción del compuesto de fórmula (VII)



con cloruro de 3,4-diclorobencilo.

La reacción entre un compuesto de fórmula (VIII) y cloruro de 3,4-difluorobencilo típicamente se realiza en 20 un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, en una atmósfera inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, con la adición de una base adecuada, por

ejemplo carbonato potásico, y un agente de activación adecuado, tal como yoduro sódico. Después, la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de 20-25°C, durante un período 5 de tiempo adecuado, por ejemplo de 16-20 horas, antes de retirar los componentes volátiles al vacío.

El compuesto de fórmula (VIII) se prepara tratando una solución de morfolin-2-ilmetilamina en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metanol, en una atmósfera 10 inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, con una solución de α,α,α -trifluoroacetato de etilo en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter. Después, la mezcla se agita durante un período de tiempo adecuada, por ejemplo 20-40 minutos a una temperatura adecuada, por 15 ejemplo a una temperatura en el intervalo de 20-25°C y los componentes volátiles se retiran al vacío. Después, el residuo se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metano, y los componentes volátiles se retiran al vacío.

20 Se considera que los compuestos de fórmulas (IIA), (IIBR) y (IIB) son nuevos y constituyen aspectos adicionales de la presente invención.

El compuesto de fórmula (IIR) es conocido (J. Med. Chem., 1991, 34(2), 616-624).

La morfolin-2-ilmetilamina, el α,α,α -trifluoroacetato de etilo, los compuestos de fórmulas (IV) y (V) y los enantiómeros de un compuesto de fórmula (V) son compuestos conocidos disponibles en el mercado o pueden prepararse 5 por procedimientos análogos a los conocidos, por ejemplo, los descritos en los textos de referencia convencionales de metodología sintética, tales como J. March, *Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience.*

Los grupos protectores adecuados en cualquiera de las 10 reacciones mencionadas anteriormente son los utilizados convencionalmente en la técnica. Los procedimientos de formación y retirada de tales grupos protectores son los procedimientos convencionales apropiados para la molécula a proteger, por ejemplo, los descritos en textos de 15 referencia convencionales de Metodología Sintética como P J Kocienski, *Protecting Groups (1994) Thieme.*

En cualquiera de los procedimientos sintéticos descritos anteriormente, pueden emplearse procedimientos convencionales de calentamiento y refrigeración, por 20 ejemplo, camisas de calentamiento eléctrico y baños de hielo/sal, respectivamente. La estabilidad del compuesto de la invención puede determinarse usando métodos analíticos cuantitativos convencionales: por ejemplo, la estabilidad del compuesto en forma sólida puede

determinarse usando ensayos de estabilidad en condiciones aceleradas tales como calorimetría de exploración diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y ensayos isotérmicos a temperaturas elevadas, incluyendo 5 ensayos de almacenamiento convencionales en los que el compuesto de ensayo se almacena en condiciones controladas de temperatura y humedad durante periodos de tiempo conocidos. El análisis cuantitativo de los compuestos de ensayo frente a patrones de referencia apropiados, durante 10 y después de periodos de almacenamiento permite la estabilidad del compuesto de ensayo a determinar. Por ejemplo, el compuesto de la invención no mostró ninguna degradación significativa en los siguientes ensayos: 40°C/20% de humedad relativa, 25 días; 40°C/75% de 15 humedad relativa, 25 días; 50°C/condiciones ambientales, 25 días; vitrina iluminada, condiciones ambientales; 14 días.

Como se ha indicado, el compuesto de la invención es más soluble en agua que la correspondiente base libre. De 20 esta manera, un método conveniente para determinar la estabilidad de los compuestos de la invención en solución acuosa implica determinar los perfiles de impureza de una solución acuosa del compuesto de ensayo en condiciones conocidas de temperatura y durante periodos de tiempo

conocidos. Se ha descubierto que el compuesto de fórmula (I) muestra buena solubilidad acuosa en presencia y ausencia de luz durante 8 días a un intervalo de pH de 2-10.

5 El análisis cuantitativo de los perfiles de impureza del compuesto de la invención en los ensayos mencionados anteriormente puede realizarse usando procedimientos convencionales, generalmente procedimientos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alta
10 resolución (HPLC).

El compuesto de la invención puede ensayarse con respecto a la actividad biológica in vitro e in vivo de acuerdo con los siguientes ensayos:

(a) Ensayo de Unión a CCR-3

15 Se usó SPA de unión competitiva a CCR-3 (ensayo de proximidad de centelleo) para evaluar la afinidad de nuevos compuestos por CCR-3. Se mezclaron membranas preparadas a partir de células K562 que expresaban de forma estable CCR-3 (2,5 µg/pocillo) con 0,25 mg/pocillo
20 de perlas de SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham) y se incubaron en tampón de fijación (HEPES 50 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,5%) a 4°C durante 1,5 horas. Tras la incubación, se añadieron 20 pM de [¹²⁵I] eotaxina (Amersham) y concentraciones crecientes de

compuesto (de 1 pM a 30 μ M) y se incubaron en una placa de 96 pocillos durante un período de 2 horas a 22°C, y después se contaron en un contador de placas Microbeta. El volumen total de ensayo fue de 100 μ l. Los datos de unión 5 competitiva se analizaron ajustando los datos con una ecuación logística de cuatro parámetros. Los datos se presentan como los valores de pCI_{50} medios (logaritmo negativo de la concentración de compuesto que inhibe la unión de [^{125} I]eotaxina en un 50%) de al menos dos 10 experimentos.

(b) Ensayo de Quimiotaxis de Eosinófilos

Los compuestos se evaluaron para comprobar su efecto inhibidor sobre la quimiotaxis de eosinófilos. Se purificaron eosinófilos a partir de sangre periférica 15 humana por reducción convencional de células CD16 usando un columna de separación de células Miltenyi y un electroimán Super Macs como se ha descrito previamente (Motegi & Kita, 1998; J. Immunology. 161:4340-6). Las células se resuspendieron en RPMI 1640/solución de FCS al 20 10% y se incubaron con calceína-AM (Molecular Probes) a 37°C durante 30 minutos. Después de la incubación, los eosinófilos se centrifugaron a 400 g durante 5 minutos y se resuspendieron en RPMI/FCS a 2,2 millones/ml. Después, las células se incubaron en presencia de concentraciones

crecientes de compuestos (de 1 pM a 30 μ M) a 37°C durante 30 minutos. Para las respuestas de control, las células se incubaron sólo con RPMI/FCS. El agonista eotaxina (una curva de respuesta a la concentración o para las curvas de 5 inhibición funcional una concentración CE_{50}) se añadió a la cámara inferior de una placa de quimiotaxis de 96 pocillos (filtro de 5 μ m: Receptor Technologies). Se añadieron eosinófilos (50 μ l de 2 millones de células /ml) a la cámara superior de la placa de filtro y se incubaron a 10 37°C durante 45 minutos. Las células que quedaban encima del filtro de quimiotaxis se retiraron y se cuantificó el número de eosinófilos que habían migrado por medio de la lectura de la placa en un lector de placas fluorescentes. Las curvas de inhibición para el efecto de los compuestos 15 sobre la quimiotaxis de eosinófilos se analizaron ajustando los datos con una ecuación logística de cuatro parámetros. Se generaron valores funcionales de pK_i (fpK_i) usando la siguiente ecuación (Lazareno & Birdsall, 1995. Br. J. Pharmacol 109:1110-9).

$$20 \quad fpK_i = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[Agonista]}{CE_{50}}}$$

(c) Modelo de Ovoalbúmina de Cobaya

Inhibición de la Infiltración de Eosinófilos e

Hiperreactividad en Cobaya

En un procedimiento basado en el descrito por Danahay y col., 1997, a cobayas sensibilizados con ovoalbúmina se les dosificó mepiramina ($30 \text{ mg kg}^{-1} \text{ ip}$) para protegerlos 5 contra el broncoespasmo anafiláctico. Se administraron compuestos de ensayo, disueltos en DMSO al 10% y PEG200 al 90% por vía oral, 30 minutos antes de la exposición a la ovoalbúmina (respirando 10 minutos de un aerosol generado a partir de una solución al 0,5% de ovoalbúmina). Se midió 10 la hiperreactividad de las vías respiratorias al mimético de tromboxano U46619 24 horas después de la exposición a la ovoalbúmina en animales no restringidos usando un pletismógrafo de cuerpo entero (Buxco Ltd., USA). Después, los cobayas se sacrificaron y los pulmones se lavaron. 15 Después se obtuvieron recuentos de leucocitos totales y diferenciales para el fluido de lavado broncoalveolar y se determinó el porcentaje de reducción en la acumulación de eosinófilos (Sanjar y col., 1992). Los datos se presentaron como el efecto inhibidor de la dosis 20 especificada expresada como un porcentaje de la respuesta del control de vehículo.

Los ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención tiene efectos antiinflamatorios potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades del

tracto respiratorio tales como bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), bronquiectasis, asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alergen^{os}), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, 5 sinusitis y rinitis. Otros estados de enfermedad relevantes incluyen enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis 10 ulcerosa), y enfermedades inflamatorias intestinales secundarias a la exposición a una radiación o a la exposición a alergen^{os}.

Además, el compuesto de la invención puede usarse para tratar nefritis, enfermedades cutáneas tales como 15 psoriasis, eccema, dermatitis alérgica y reacciones de hipersensibilidad y enfermedades del sistema nervioso central que tienen un componente inflamatorio (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, meningitis, esclerosis múltiple) VIH y demencia inducida por el SIDA.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la poliposis nasal, conjuntivitis o pruritis.

Otros ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención tiene efectos potencialmente

beneficiosos incluyen afecciones cardiovasculares tales como aterosclerosis, enfermedad vascular periférica y síndrome de hipereosinofilia idiopática. Otras enfermedades para las que los compuestos de la presente
5 invención pueden ser beneficiosos son otras enfermedades de hipereosinofilia tales como el síndrome de Churg-strauss. Además, normalmente se encuentra eosinofilia en enfermedades parasitarias, especialmente en infecciones por helmintos, y de esta forma el compuesto de la presente
10 invención puede ser útil en el tratamiento de la inflamación producida por estados de enfermedad con hipereosinofilia tales como el quiste hidatídico (*Echinococcus* sp), infecciones por tenias (*Taenia* sp.), trematodos (esquistosomiasis) e infecciones por nematodos
15 (gusanos redondos) tales como:- uncinaria (*Ancylostoma* sp.), *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella* y particularmente filariasis linfáticas, incluyendo *Onchocerca*, *Brugia* y *Wuchereria* (elefantiasis).

El compuesto de la invención pueden ser útiles como
20 agentes inmunosupresores y, de esta manera, tener utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como el rechazo de tejidos de aloinjerto después de un trasplante, la artritis reumatoide y la diabetes.

Los compuestos de la invención también pueden ser

útiles en la inhibición de metástasis.

Las enfermedades de principal interés incluyen asma, COPD y enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio superior, incluyendo la rinitis estacional y perenne.

5 Las enfermedades preferidas de interés principal incluyen asma y enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio superior, incluyendo la rinitis estacional y permanente.

Otras enfermedades también de interés principal
10 incluyen enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria del intestino.

Los especialistas en la técnica apreciarán que las referencias de este documento al tratamiento o terapia
15 incluyen la profilaxis así como el tratamiento de afecciones establecidas.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles como agentes terapéuticos.

De esta forma, como aspecto adicional de la
20 invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) para uso como un agente terapéutico, particularmente en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias, por ejemplo, asma o rinitis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se

proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo, asma o rinitis.

En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona
5 un procedimiento para el tratamiento de un ser humano o un animal que padece o que es susceptible de padecer una afección inflamatoria, por ejemplo, asma o rinitis, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz del compuesto de
10 fórmula (I).

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para administración en cualquier forma conveniente y, por lo tanto, la invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que
15 comprenden el compuesto de fórmula (I) opcionalmente con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

También se proporciona un procedimiento para preparar tal formulación farmacéutica que comprende mezclar los
20 ingredientes.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, inhalada, intranasal, bucal, parenteral o rectal, preferiblemente para administración oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, 5 celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, 10 almidón de patata, croscarmelosa sódica o almidón glicolato sódico; o agentes humectantes tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma 15 de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos 20 convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes,

por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol) cuando sea apropiado.

10 Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

El compuesto también puede formularse como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

El compuesto de acuerdo con la invención también puede formularse para administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua, y pueden 20 presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas rellenas previamente, o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como

soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes para ajustar la tonicidad.

5 Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso. La presentación sólida seca puede prepararse introduciendo un polvo estéril asépticamente en

10 recipientes estériles individuales o introduciendo una solución estéril asépticamente en cada recipiente y liofilizándolos.

El compuesto y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con

15 otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes antihistamínicos, agentes anticolinérgicos, agentes antiinflamatorios (tales como corticosteroides (por ejemplo, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, triamcinolona

20 acetonida o budesonida); o AINE (por ejemplo, cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de PDE-4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas de adenosina 2a)) o agentes beta

adrenérgicos (tales como salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos), anti-histamínicos (por ejemplo, metapirileno o loratadina) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo, 5 antibióticos y antivirales).

Se apreciará que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por la vía inhalada o intranasal, la composición farmacéutica resultante puede 10 administrarse por la vía inhalada o intranasal.

El compuesto de la invención puede administrarse convenientemente en cantidades de, por ejemplo, 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,01 a 500 mg/kg, más preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso 15 corporal, de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, el régimen de dosificación preciso dependerá de la edad y estado del paciente y de la vía particular de administración elegida.

Datos Biológicos

El compuesto de fórmula (I) se ensayó en los ensayos 20 de unión de CCR-3 y/o de quimiotaxis de eosinófilos (ensayos (a) y (b)). El compuesto de la invención se ensayó en el ensayo de unión de CCR-3 poseía un valor de pCI50 mayor de 5. El compuesto de la invención ensayado en el ensayo de CCR-3 y de quimiotaxis de eosinófilos poseía

un valor de fpKi mayor de 5.

A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entiende que la palabra "comprender" y 5 variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa o grupo de números enteros o etapas.

- 10 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan de forma alguna.

Descripción de las Figuras

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X para un compuesto de fórmula (I) dihidrato.

- 15 La Figura 2 es un gráfico combinado de Análisis Termogravimétrico/Calorimetría de exploración Diferencial para un compuesto de fórmula (I) dihidrato.

La Figura 3 es un gráfico de Calorimetría de Exploración Diferencial para un compuesto de fórmula (I) 20 dihidrato.

La Figura 4 es un gráfico de Análisis Termogravimétrico para un compuesto de fórmula (I) dihidrato.

Detalles experimentales generales

RMN

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se adquirieron usando un instrumento Bruker DPX250 o DPX400.

IR

- 5 Los espectros infrarrojos se adquirieron usando un instrumento Nicolet Avatar 360 usando una sonda Germanium ATR.

Sistema de LC/MS A

- Se usó el siguiente sistema de Cromatografía Líquida-
10 Espectroscopía de Masas (LC/MS): columna de 3 mm ABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno) eluyendo con los siguientes disolventes: A - ácido fórmico al 0,1% v/v + acetato amónico al 0,077% p/v en agua; y B - 95:5 de acetonitrilo:agua + ácido fórmico al 0,05% v/v, a un
15 caudal de 3 ml por minuto. Se usó el siguiente perfil de gradiente: 100% de A durante 0,7 minutos; mezclas de A+B, perfil de gradientes 0-100% de B durante 3,5 minutos; mantenimiento con B al 100% durante 1,1 minutos; vuelta a A al 100% durante 0,2 minutos.

20 Sistema de LC/MS B

Columna de 3 μ m Phenomenex Luna (50 x 2 mm d.i.), eluyendo con los disolventes: A - ácido trifluoroacético al 0,05% en agua, B - ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo, a 40°C y a un caudal de 1 ml por minuto. Se

usó el siguiente gradiente lineal: del 0 al 95% de B durante 8 minutos.

Columna de HPLC analítica, condiciones y eluyente.

Se realizó una cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa usando una columna Luna de 3 mm C18(2) (50 x 20 mm de d.i.) eluyendo con los disolventes: A - agua al 100%, TFA al 0,05%; y B - acetonitrilo al 100%, TFA al 0,05%, a un caudal de 2 ml por minuto, y a 60°C. Se usó el siguiente perfil de gradiente: 0-95% de B 10 durante 2,00 min, vuelta al 0% de B durante 0,01 min.

Ejemplo 1: Bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)carbonil]amino)metil]benzamida dihidrato

Se suspendió 4-((((((2S)-4-(3,4-
15 diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)carbonil]amino)
metil]benzamida (15 g) en etanol (60 ml) y agua (7,5 ml) a 40°C. Se añadió una solución de ácido benceno sulfónico (6,0 g) en agua (75 ml), seguido de la adición de más agua (15 ml). Se añadió acetato de isopropilo (300 ml) a 40°C, 20 seguido de la adición de etanol (40 ml). La mezcla se enfrió a 0°C, se diluyó con ciclohexano (10 ml) y se sembró con bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)carbonil]amino)metil]benzamida hidrato auténtico. La mezcla se enfrió a 0

0°C durante 1 h, se añadió ciclohexano (100 ml) durante 15 min y la mezcla se dejó madurar a 0°C. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con acetato de isopropilo (2 x 30 ml) y se secó al vacío a 25±5° dando el compuesto
5 del título en forma de un sólido blanco (16,44 g).

RMN (DMSO d-6): 2,81 δ (1H) t ancho; 3,0 - 3,4 δ (5H) m; 3,67 δ (2H) m; 4,02 δ (1H) d de d, J = 12,7 Hz, 2,5Hz; 4,25 δ (1H) d, 5,9 Hz; 4,37 δ (2H) m; 6,24 δ (1H) t, J = 5,6 Hz; 6,58 δ (1H) t, J = 5,9Hz; 7,3 δ (6H) m; 7,48 δ (1H) d de d, 10 J = 8,3 Hz, 2,0 Hz; 7,61 δ (2H) m [benceno sulfonato]; 7,75 δ (1H) d, J = 8,3 Hz; 7,81 δ (1H) d, 2,0 Hz; 7,82 δ (2H) m; 7,91 δ (1H) s ancho; 9,85 (1H) s ancho[NH'],

Ejemplo 2: Bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)carbonil]amino)metil]benzamida
15 dihidrato

La suspensión de la Descripción 9 se enfrió a 50±3° y se añadió isopropanol (30 ml), seguido de una solución acuosa de ácido benceno sulfónico (32% p/v, 10 ml). La mezcla se enfrió a 22±3°C durante aprox. 1 h, se sembró
20 con 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)carbonil]amino)metil]benzamida hidrato auténtico y se dejó madurar a 22±3°C durante 72 h. La mezcla se enfrió 0±3° durante 1 h y se filtró. La torta de filtro se lavó

con una mezcla 4:1:0,1 de acetato de isopropilo/alcohol isopropílico/agua (2,5 ml) y se secó al vacío a 25±5° dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,9 g).

5 Ejemplo 3: Bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamino)carbonil]amino]metil]benzamida dihidrato

Se añadió una solución de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina (60 g) en 10 tetrahydrofurano (120 ml) a una suspensión de carbonil diimidazol (38,8 g) en tetrahydrofurano (600 ml) durante 25 min a 0 - 5°C. La mezcla se calentó a 10-15°C, y se mantuvo durante 15 min. Se añadió isopropanol (30 ml) durante 10 min, y la mezcla se agitó durante otros 45 min 15 a 10-15°C. Se añadió 4-aminometil benzamida (35,9 g) y la mezcla se calentó a 55-60°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 90 min. Se retiró el tetrahydrofurano (240 ml) por destilación y la mezcla se enfrió a 20-25°C. La mezcla se trató con acetato de isopropilo (480 ml) y fosfato diácido 20 potásico acuoso al 5% (480 ml), y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con más fosfato diácido potásico acuoso al 5% (2 x 480 ml), y finalmente con agua (480 ml).

La fase orgánica se concentró a 250 ml por

destilación, se diluyó con isopropanol (850 ml), y se reconcentró hasta un volumen final de 420 ml. La mezcla se enfrió a 20-25°C, se trató con una solución de ácido bencenosulfónico (38,5 g) en agua (110 ml) y se calentó a 5 35°C. Se añadió acetato de isopropilo (720 ml), la mezcla se enfrió a 20-25°C, y se sembró con bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)carbonil)amino)metil)benzamida dihidrato. La mezcla se agitó durante 3 h a esta temperatura, se trató con más 10 acetato de isopropilo (180 ml), se agitó durante 30 min y se enfrió a 0-5°C. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con acetato de isopropilo:isopropanol:agua (6:1:0,1, 350 ml) y se secó al vacío a 35±5° dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115,6 15 g).

Descripciones

Descripción 1: 2.2.2-Trifluoro-N-(morfolin-2-ilmetil)acetamida

A una solución agitada de morfolin-2-ilmetilamina 20 (3,1 g) en metanol (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución etérea de α - α - α -trifluoroacetato de etilo (5ml en 20 ml de éter) que se había lavado previamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera y se secó. La mezcla

se agitó durante 30 minutos a 22°C antes de la retirada de los componentes volátiles al vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y los componentes volátiles se retiraron de nuevo al vacío, dando el compuesto del título 5 en forma de espuma blanca crujiente (4.9 g).

Espectro de masas de termonebulización m/z 213 [MH⁺].

Descripción 2: N-[[4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de la Descripción 1 (3,3 g) en N,N-10 dimetilformamida (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió carbonato potásico (2.46 g) y yoduro sódico (2,12 g). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3,4-diclorobencilo (2 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a 22°C 15 durante 18 horas antes de que los componentes volátiles se retiraran al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con más solución acuosa saturada de carbonato 20 sódico (2 x 50 ml) y agua (50 ml) antes de secarse sobre sulfato magnésico, filtrarse y evaporar el disolvente al vacío para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage sobre un cartucho de 90 g de sílice eluyendo con acetato de

etilo al 25% en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,97 g) LC/MS T, 2,63 min, Espectro de Masas m/z 371 [MH⁺].

Descripción 3: [4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-

5 ilmetilamina

A una solución agitada de la Descripción 2 (2,97 g) en metanol (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió carbonato potásico (5,53 g). La mezcla se agitó a 22°C durante 18 horas antes de que el metanol se retirase al vacío. Se
10 añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico, filtrarse y de la evaporación del disolvente al
15 vacío para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage sobre un cartucho de 90 g de sílice eluyendo con 75:8:1 de diclorometano/etanol/amoniaco 0.880. Las fracciones requeridas se combinaron y el disolvente se evaporó al
20 vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1.85 g)

LC/MS R_t 1,77 min, Espectro de Masas m/z 275 [MH⁺]

Descripción 4: [4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-ilmetilamina (síntesis alternativa)

Una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (0,980 g) y 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,10 g) se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno por 3 horas. La masa sólida resultante se trató con ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y después se agitó a 150°C durante 24 horas. La mezcla se trató con agua (100 ml) y después se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa oscura se basificó a pH ~12 usando hidróxido sódico acuoso 5 M y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo (1,02 g).

Descripción 5: 1-[(2S)-4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-yl]metilamina

Se separó la Descripción 3 (mezcla racémica, 8 g) en sus enantiómeros individuales mediante HPLC quirál. La separación se realizó usando una columna ChiralPak AD 20 µm de 5,08 x 22 cm, un sistema Merck self pack DAC, eluyendo con 95:5:0,1 (v/v) de heptano:etanol absoluto:dietilamina (caudal de: 55 ml/min durante 40 minutos, detección UV 225 nm); preparación de carga de muestra: muestra de 400mg en 20 ml de 3:2 (v/v) de etanol absoluto:eluyente del sistema.

El compuesto del título (2,49 g) se obtuvo como se indica a continuación: tiempo de retención de HPLC preparativa 23,0 minutos.

Descripción 6: sal 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina con ácido D-tartárico 1:1

La Descripción 3 (0,613 g) se disolvió en metanol (12,3 ml). Se añadió ácido D-tartárico (0,335 g) y la suspensión se calentó a reflujo durante 50 minutos. La mezcla se dejó enfriar la mezcla a 0-5°C y el precipitado se aisló por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0.4 g).

ee: 76% ee

HPLC analítica quiral (columna ChiralPak AD, 4,6 x 250mm, eluyente 50:50:0,1 de MeOH:EtOH:Butilamina, caudal 0,5 ml/min, detección UV a 220 nm), Tr 8.9 minutos.

Descripción 7: Preparación de 2-[(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]etil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (2,038 g) y (S)-2-(oxirano-2-il)etil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,032 g) en tetrahidrofurano (3,3 ml) se agitó y se calentó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 21,5 horas se añadió más tetrahidrofurano (12,5 ml) y la mezcla se enfrió a 3°. Se

añadió trifenilfosfina (2,793 g) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,1 ml) durante 12 minutos manteniendo la temperatura a <7°. Después de 2,25 5 horas, la mezcla se dejó calentar a 22°. Después de 5,3 h, se añadieron más trifenilfosfina (121 mg) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,09 ml). Después de 22,5 h, la mezcla de reacción se concentró casi a sequedad. Se añadió propan-2-ol (12 ml), se repitió la 10 concentración y esto se repitió una vez más. Se añadió más propan-2-ol (12 ml) y la mezcla se calentó a 70°. Después de 0,5 h, la suspensión se enfrió a 22° y después de 2 h más, el producto se recogió por filtración. El lecho se lavó con propan-2-ol (2 x 4 ml) y después se secó 15 al vacío a 40°, dando el compuesto del título (2,622 g).

RMN (DMSO d-6): 1,93 δ (1H) d de d, J = 11,0 Hz, 8,8 Hz; 2,10 δ (1H) d de t, J = 3,5 Hz, 11,3 Hz; 2,52 δ (1H) d ancho, J = 11,3 Hz; 2,77 δ (1H) d ancho, J = 11,3 Hz; 3,3 - 3,8 δ (7H) m; 7,31 δ (1H) d de d, J = 8,2 Hz, 1,9 Hz; 7,55 20 δ (1H) d, J = 1,9 Hz; 7,68 δ (1H) d, J = 8,2 Hz; 7,86 δ (4H) m.

Descripción 8: Preparación de [(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina

Una suspensión de la Descripción 7 (1,00 g) en agua

(8,5 ml) se calentó a 75° y después se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml). La mezcla después se calentó a reflujo. Después de 23 h, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C y después se trató con 5 diclorometano (6 ml). Después se añadió gota a gota solución de amoníaco 880 (7 ml) con refrigeración. Se añadió más diclorometano (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más diclorometano (10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (5 ml) y después se 10 evaporó a sequedad. El residuo se reevaporó en DCM para dar el compuesto del título en forma de un aceite (662 mg).

RMN (DMSO d-6): 1,78 δ (1H) t, J = 10,5 Hz; 2,06 δ (1H) d de t, J = 3,4 Hz, 11,3 Hz; 2,45 - 2,65 δ (3H) m; 2,73 δ 15 (1H) d de t, J = 11,3 Hz, 1,7 Hz; 3,38 δ (1H) m; 3,46 δ (2H) AB q; 3,51 δ (1H) d de d, J = 11,3 Hz, 2,5 Hz; 3,77 δ (1H) d de m, J = 11,3 Hz; 7,31 δ (1H) d de d, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz; 7,55 δ (1H) d, J = 2,0 Hz; 7,58 δ (1H) d, J = 8.3 Hz.

20 Descripción 9: 4-((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-illmetillamino)carbonillamino)metil)benzamida

Se añadió una solución de (5 g) en THF (10 ml) a una

suspensión de N,N'-carbonildiimidazol (3,2 g) en THF (30 ml) a 5-10 °C durante aprox. 10 min. La mezcla se calentó a 15±3° y se mantuvo a esta temperatura durante aprox. 15 min. Después se añadió 4-aminometil benzamida (3,0 g), la mezcla se calentó a 60±3° y se agitó a esta temperatura durante 75 min.

La reacción se enfrió a 22±3° y se añadió acetato de isopropilo (40 ml), seguido de una solución de fosfato diácido potásico (5% p/v, 40 ml). La solución se filtró a través de celite (2 g), la capa acuosa inferior se retiró y la capa orgánica superior se lavó con fosfato diácido potásico (5% p/v, 2x40 ml) y después con agua (40 ml). La fase orgánica se destiló a presión atmosférica para retirar el THF y dejar una suspensión de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]amino)metil)benzamida en acetato de isopropilo (aprox. 60 ml).

La suspensión que contenía 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]amino)metil)benzamida puede usarse directamente para el procedimiento del Ejemplo 2, o filtrarse dando 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]amino)metil)benzamida en forma aislada para uso en el procedimiento del Ejemplo 1.

Descripción 10: 2-((2R)-3-[(3,4-diclorobencil)(2-hidroxi-
etil)amino]-2-hidroxi-propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona

A una solución de 2-[3,4-diclorobencil)amino]etanol 5 (2,8 g) en tetrahidrofurano (6,2 ml) se le añadió (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,1 g) con agitación, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h, y después se mantuvo a esta temperatura durante 18 h. Se añadió más 2-[3,4-
10 diclorobencil)amino]etanol (0,14 g) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 22°C, se añadió éter diisopropílico (21 ml), y el producto se aisló por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con éter diisopropílico (3 ml)
15 y se secó al vacío a 40° dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,79 g).

LC/MS (Sistema B) R_t 3,85 min, Espectro de Masas m/z 423 [MH⁺]

Descripción 11: Preparación de [(2S)-4-(3,4-
20 diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina (desprotección alternativa)

Una suspensión de la Descripción 7 en metilamina acuosa al 40% p/p (560 ml) se calentó a 50-60° y se mantuvo a esta temperatura durante 3 h. La mezcla se trató gota a

gota con hidróxido sódico 10 N (35 ml), se enfrió a <25° y después se trató con diclorometano (210 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más diclorometano (210 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (70 ml) y 5 después se evaporó a sequedad. El residuo se reevaporó en DCM dando el compuesto del título en forma de un aceite (47,7 g).

Descripción 12: 4-((((((2S)-4-(3,4-
diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)carbonil]amino]

10 metil]benzamida

Una mezcla de [(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina, sal 1:1 con ácido D-tartárico (20 g), agua (100 ml) y diclorometano (120 ml) se trató con amoniaco acuoso (10 ml) a 15-25°C. Las capas se separaron, la capa 15 acuosa se lavó con diclorometano (30 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con cloruro sódico acuoso al 2% (20 ml). La fase orgánica se concentró hasta que se obtuvo un aceite, y se recogió en THF (20 ml). Esta solución se añadió a una suspensión de N,N'- 20 carbonildiimidazol (7,8 g) en THF (80 ml) a 0-5 °C durante aprox. 10 min. La mezcla se calentó a 15±3° y se mantuvo a esta temperatura durante aprox. 15 min. Después se añadió isopropanol (6 ml) y se agitó durante 5 min más a 15±3°. Después se añadió 4-aminometil benzamida (7,2 g), la

mezcla se calentó a $60 \pm 3^\circ$ y se agitó a esta temperatura durante 120 min.

La reacción se enfrió a $22 \pm 3^\circ$ y se añadió acetato de isopropilo (96 ml), seguido de una solución de fosfato 5 diácido potásico (5% p/v, 96 ml). La fase orgánica se lavó con más fosfato diácido potásico (5% p/v, 2 x 96 ml), y después con agua (96 ml). La fase orgánica se filtró a través de Celite, y la torta se lavó con acetato de isopropilo. El filtrado se concentró hasta un semisólido y
10 se resuspendió en acetato de isopropilo (200 ml) a reflujo. La suspensión se enfrió a $20-25^\circ\text{C}$ durante 1 h, se enfrió a $0-5^\circ\text{C}$ y se dejó madurar durante 15 min. El producto se aisló por filtración, se lavó con acetato de isopropilo (50 ml) y se secó al vacío dando el compuesto
15 del título en forma de un sólido blanco (17,4 g).

LC-MS (Sistema A) R_t 2,27 min, Espectro de Masas m/z 451/453 (MH⁺)

Descripción 13: - Preparación de 2-([(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-

20 diona

Una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (400 g) y (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (399,6 g) en tolueno (1150 ml) se agitó y se calentó a $103-107^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Después de 22,5 h,

la mezcla se enfrió a $<60^{\circ}\text{C}$ y se cargó con tetrahidrofurano (2800ml). Se añadió trifenilfosfina (548 g) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió todo el sólido, y después se enfrió a $5-9^{\circ}\text{C}$. Después se añadió azodicarboxilato de 5 diisopropilo (412 ml) durante 70 min manteniendo la temperatura a $< 12^{\circ}$. La mezcla se calentó a $21-25^{\circ}$ y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró por destilación hasta un volumen final de 2800 ml. Se añadió metanol (2800 ml) y la concentración se repitió hasta un volumen de 2800 ml. Se añadió más metanol (2000ml) y la mezcla se calentó a 55°C . Después de 0,75 h, la suspensión se enfrió a 18° y después de 1 h más se recogió el producto. El lecho se lavó con metanol (2x1200 ml) y después se secó al vacío a 40° dando el compuesto 15 del título (526,9 g).

Difracción de rayos X

En la Figura 1 se muestran los datos de difracción de rayos X para el bencenosulfonato de (4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]amino} 20 metil)benzamida dihidrato. La Tabla 1 presentada a continuación indica el instrumento y los parámetros usados. La Tabla 2 presentada a continuación indica la lista de picos

Tabla 1. Instrumento y parámetros del instrumento usados

para la recogida de los datos

Fabricante	Philips Analytical X-Ray B.V. The Netherlands
Tipo de Difractómetro	PW3040
Serie	DY667
Anodo del Tubo	Cu
Longitud de onda K-Alpha 1 (Å)	1,54056
Longitud de onda K-Alpha 2 (Å)	1,54439
Relación Alpha 2:1	0,50000
Ranura de Divergencia	Ranura de Div. Prog.
Ranura de Recepción	Ranura de Rec. Prog.
Monocromador Usado	Sí
Voltaje del Generador (kV)	40
Corriente del Tubo (mA)	55
Fecha y Hora de Archivo	6-Feb-2002 16:41
Intervalo de Ángulo de Datos (2θ)	6,0000 - 45,0000
Tamaño de la Etapa de	0,020

Exploración ($\cdot 2\theta$)	
Tipo de Exploración	CONTINUA
Tiempo de la Etapa de Exploración	1,00

Tabla 2. Lista de picos

Ángulo ($\cdot 2\theta$)	Intensidad relativa (%)
2,76106	5,94
5,46331	4,86
8,15276	4,78
10,86567	32,69
12,65525	3,49
13,56421	4,50
13,86964	4,02
14,42106	4,40
15,16974	3,27
16,30551	20,75
17,00973	3,59
17,25384	3,43
17,86169	3,06
18,60297	11,16

Ángulo (2θ)	Intensidad relativa (%)
19,03017	100,00
19,31215	8,30
19,78254	9,12
20,81643	7,56
21,78742	17,42
22,21255	13,05
23,77012	8,99
24,12210	9,17
24,51820	98,77
25,60615	26,57
26,02674	18,28
27,29165	15,60
27,84695	11,08
28,40132	12,40
28,77836	8,06
29,06108	9,05
29,34410	11,99
29,70510	7,17
29,92808	9,79
30,32458	6,73
30,85363	19,87

Ángulo (2θ)	Intensidad relativa (%)
31,34853	9,33
31,92524	12,43
32,87292	29,68
33,64329	9,79
34,51241	10,24
35,94723	12,27
36,60514	7,34
36,92942	10,80
37,79933	7,29
38,57353	28,83
39,13941	16,12
39,88994	7,27
41,25329	18,40
41,68381	19,20
42,10577	6,85
43,99694	10,82
44,55330	14,98

Calorimetría de Exploración Diferencial

La estabilidad del bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino)carbonil]5 amino)metil)benzamida dihidrato se midió usando

calorimetría de exploración diferencial. La Tabla 3 indica el instrumento y los parámetros usados y los resultados se muestran en las Figuras 2 y 3.

Tabla 3

5

Instrumento	Fabricante/ Modelo:	TA Instruments DSC2920
	N° de Serie.	M2920-234
Procedimiento	Pretratamiento de la muestra	Ninguno
	Identidad/caudal del gas de purga	Nitrógeno / 20 ml min ⁻¹
	Tipo de recipiente de muestra	Aluminio poroso
	Velocidad de calentamiento	10 °C min ⁻¹
	Intervalo de temperaturas	Ambiente a 300 °C

Análisis Termogravimétrico

La estabilidad del bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]10 amino)metil)benzamida dihidrato se midió usando un análisis termogravimétrico. La Tabla 4 indica el

instrumento y los parámetros usados y los resultados se muestran en la Figura 4.

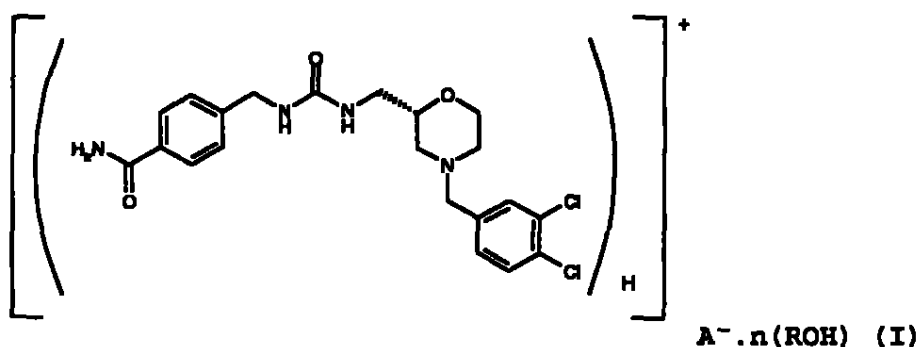
Tabla 4

Instrumento	Fabricante/ Modelo:	TA Instruments TGA2950
	Nº de Serie.	HA29250-226
Procedimiento	Pretratamiento de la muestra	Ninguno
	Identidad/caudal del gas de purga	Nitrógeno / 100 ml min ⁻¹
	Tipo de recipiente de muestra	Aluminio abierto
	Velocidad de calentamiento	10 °C min ⁻¹
	Intervalo de temperaturas	Ambiente a 300. °C

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara 5 reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que A⁻ representa el anión bencenosulfonato 10 (besilato);.

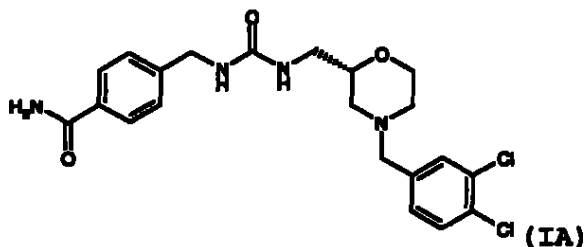
R representa H o alquilo C₁₋₄; y

n es un número de 0,8 a 2,2.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la 15 reivindicación 1, en el que R representa H.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que n representa un número entre 1,1 y 2,1.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es aproximadamente 2.
- 5 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es bencenosulfonato de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)carbonil)amino)metil)benzamida dihidrato.
- 10 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IA);



15

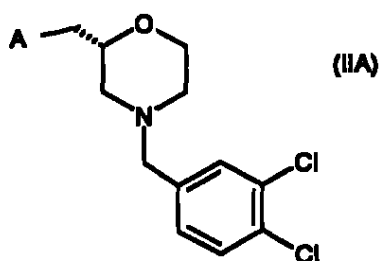
con una fuente del anión besilato y un alcohol C_{1-4} , adecuado y agua.

7. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la
20 reivindicación 1, para uso como agente terapéutico, particularmente en el tratamiento de pacientes con

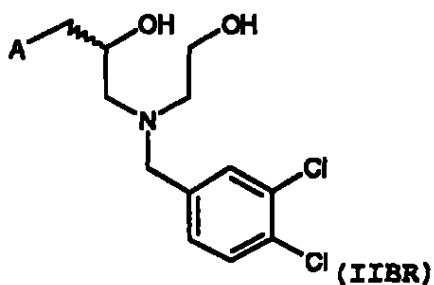
afecciones inflamatorias, por ejemplo, asma o rinitis.

15 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, opcionalmente con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 9. Un compuesto de fórmula (IA)

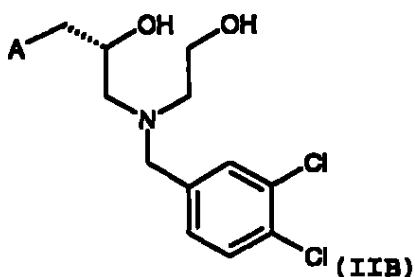


10. Un compuesto de fórmula (IIBR)



5

11. Un compuesto de fórmula (IIB)



10

p. GLAXO GROUP LIMITED

Figura 1

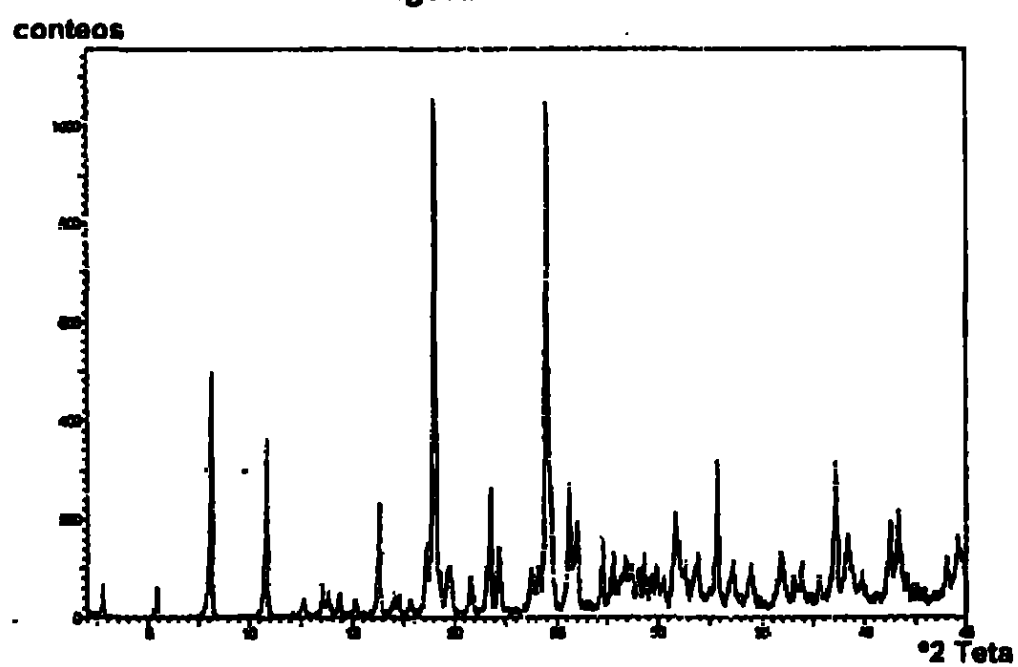


Figura 2

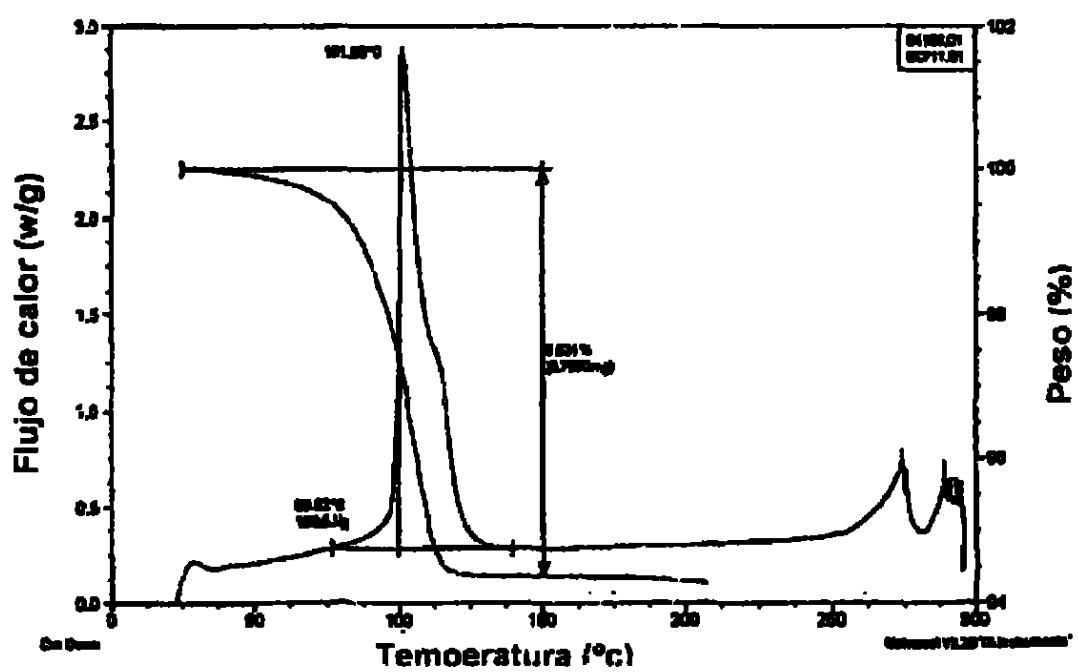


Figura 3

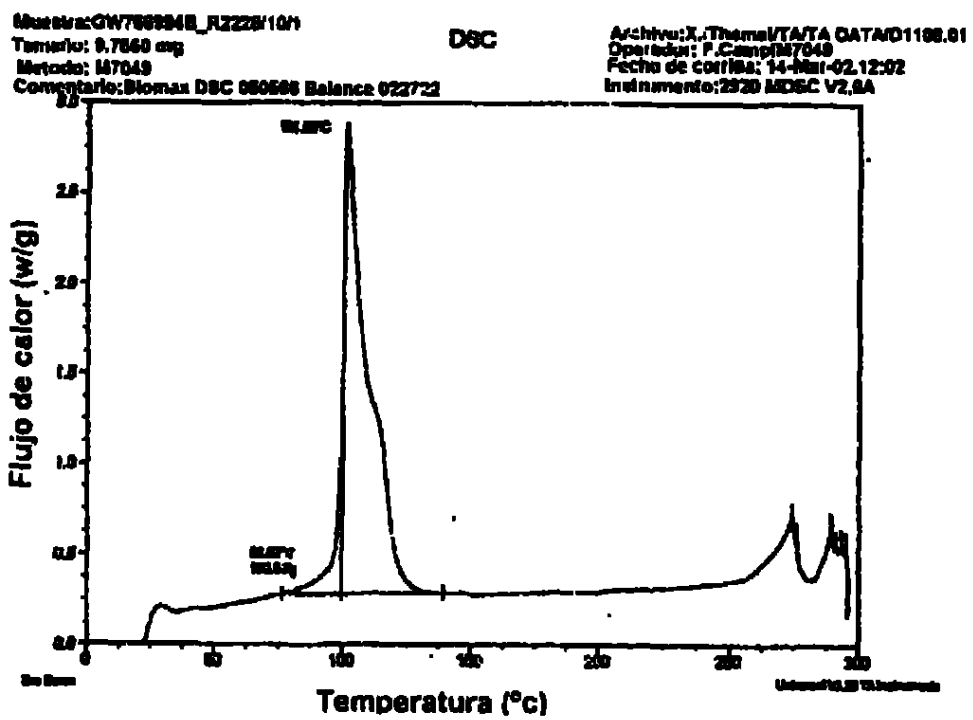
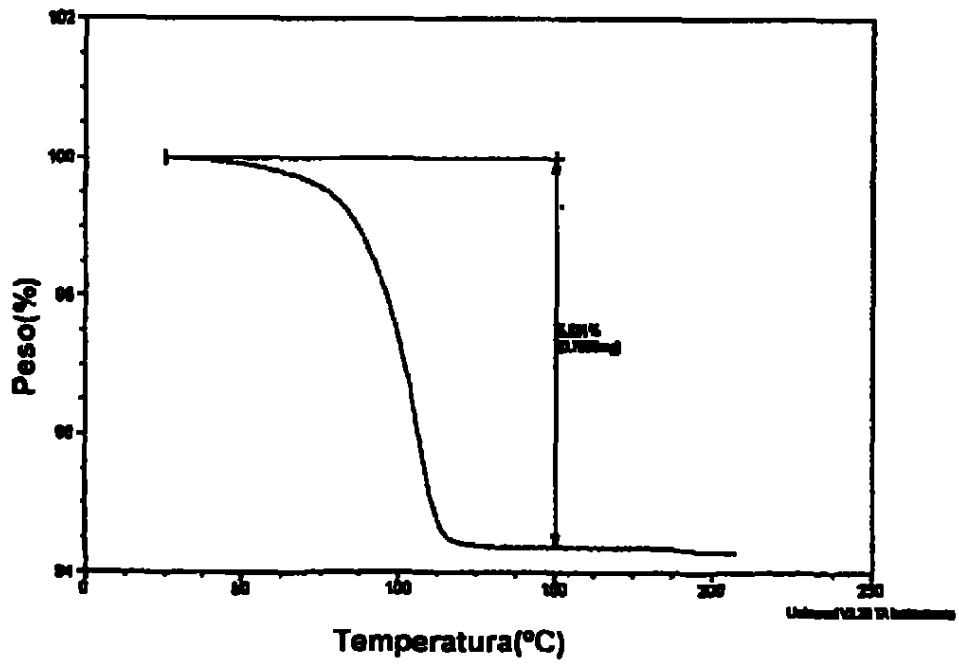


Figura 4

Muestra: GW788894B R222B/10/1
Tamaño: 13.4780 mg
Método: M7664 to 218°C
Comentario: TGA Siemens 060647

TGA

Archivo: K:\hemu\TA\TA DATA\00711.01
Operador: AF
Fecha de corrida: 16 Mar-82 16:57
Instrumento: Auto TGA 2950HR V5.4A





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION **[x]**

MODELO DE UTILIDAD []

- | | |
|---|---------|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [x] 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [x] 1 |
| ◆ Descripción de la invención | [x] 47 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | [x] 104 |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [x] 2 |

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsabile**Fecha** _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

106
~~110~~

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE.
Apoderado(a)
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° **65092**

ASUNTO:

Radicación N°	04-94996
Solicitud internacional	PCT/EP03/03345
Fecha inicio fase nacional	28/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

01 OCT. 2004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia