

Of



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-40024

21 EXPEDIENTE N°

54 TITULO "DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 317/22 A61K31/14S,
A61P11/00

71 SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTA, D C

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación 05040024 00000000 Folios 174
 Fecha (MM) 2005-04-27 16:16:34
 Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-05-05

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 UB6 0NN
Inglaterra

Nacionalidad o Domicilio Middlesex Inglaterra.

Lugar de Constitución Inglaterra y Gales.

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E mail jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C C



NIT



C E



Otro



Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º
Bogotá Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6068701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

C C



NIT



C E



Otro



Cual

Número 39 690 713 TP53 215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre **CHAPMAN Alan Michael GUNTRIP Stephen Barry LOOKER,
Brian Edgar y PROCOPIOU Panayiotis Alexandrou**

Dirección GlaxoSmithKline Old Powder Mills Near Leigh Tonbridge Kent
TN11 9AN y GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire
SG1 2NY

Nacionalidad o Domicilio Reino Unido

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No PCT/EP2003/012035Fecha 24/10/03Publicación Internacional No WO 2004/037773 A1Fecha 06/05/04

⑥

Título (54)

**"DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 317/22AGIK31/195, AGIP11/00

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

28/10/02

28/10/02

(31) Número de Solicitud

0225022 3

0225028 0

⑨

Comprobante de Pago No 05-23 073**Fecha** Abril 4 de 2005

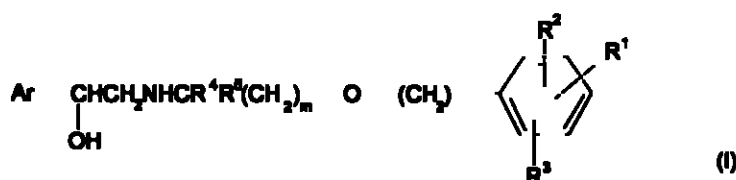
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite 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 y publicación con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA 

C C 39.690.713 Usaquén T B 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon 05040024 00000000 Folios 174
Fecha (AMB) 2005-04-27 16:16:34
Tramite 811 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 23,073
FECHA ABRIL 4 DE 2005

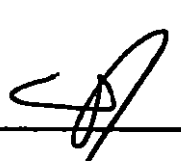
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30342380	04/04/2005	2,817 000 00

***** CONCEPTO *****

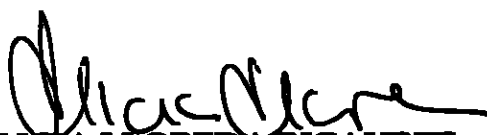
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	\$ 443,000 00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

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

TP No 53 215

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 publico

2 ha sido firmado por Martin E Buchner

3 actuando como Notario Publico

4 lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5 en Londres

7 por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8 Numero G499865

9 Sello/Estampilla

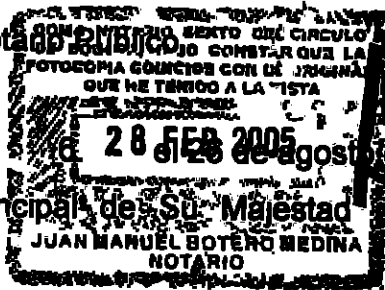
Sello de la Oficina de Asuntos

10 Firma (ilegible)

M Monaghan

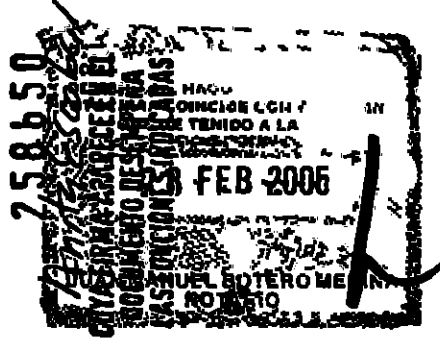
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



5
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



BO DE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12 12

ms

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

✓

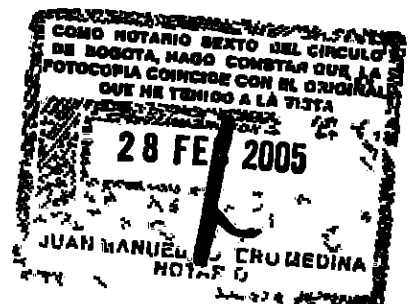
Exteriores y del Commonwealth

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 auténtica. 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



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

CERTIFICO

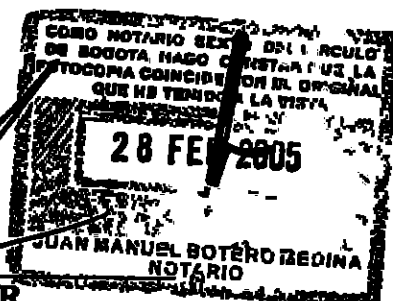
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED" Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita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



SCRIVENER
NOTARIES



DE PINNA

26 Finsbury London W1J 0LJ

Telephone: +44 (0)20 7330 5500 Facsimile: +44 (0)20 7330 0088 DEX No. 40821 Finsbury 2

Los abaj
sociedad
las leyes

con dom

nombrar
GUSTAV
y/o ENF
Colombi
5-83 pi
verdader
notificaci
extrajudic
parágraf
1971

Lo
TAMAYC
ALVARE
designa
represent
administr
tránsito
efecto
autoridad
indicado
recursos
descripci
solicitud
instaurar
parcialme
impuesto
determin
y valore
cualesqu
las medi
de nue
oposición
quedan
demanda
sean co
árbitros
demostr
presente
cuanto di
cualquier
beneficio

Asi
LLORED
SANTAM
solicitar
protocoliz
poder qu
nuestro

Dado y fir

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

- 2 Has been signed by Martin E Buchaer
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

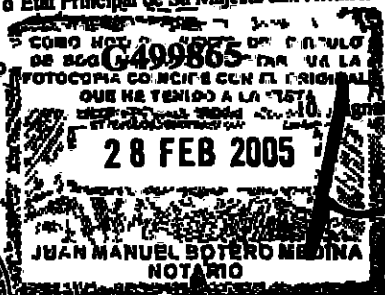
Certified/Attesté
6 the/le 26 August 2004

- 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 Étrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No

- 9 Stamp
timbre



Signature M. Monaghan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

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.

abajo firmados GLAXO GROUP LIMITED una
dad organizada y existente de conformidad con
leyes de Inglaterra y Gales

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

ombramos por el presente a ALICIA LLOREDADA 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 8o 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
párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa 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 desistir, percibir y apelar con todas las
demás facultades que resultan 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
LLOREDADA 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

7
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 LLOREDADA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA
and/or ENRIQUE ALVAREZ of Bogotá 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 LLOREDADA 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 be 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

28 FEB 2005

JOAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

We also authorize doctors ALICIA LLOREDADA
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

Extracto publicación folio 9

Folios 10 y 11 targetos

Q



Expediente No		05040024	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD	✓	✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones: UN sobre g1 contiene arte final

PATENTE ☒		MODELO DE UTILIDAD ☐		DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
SOLICITANTES RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES		<u>GLAXO GROUP LIMITED</u> <i>7#</i>			
SOLICITUD INTERNACIONAL NO		<u>PCT/EP2003/012035</u>			
DOMICILIO		<u>MIDDLESEX, INGLATERRA</u>			
Representante Legal		<u>ALICIA LLOREDA RICAURTE</u>			
TITULO		<u>DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS</u>			
		<u>CLASIFICACION C07C 317/22</u>			
EXPEDIENTE No		FECHA DE SOLICITUD		<u>27-04-2005</u> ROLLO MICROFILM	
CERTIFICADO No		FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE HASTA	
PRORROGA		CAMBIO DE NOMBRE			
TRASPASO A INVENTORES		<u>CHAPMAN, Alan, Michael, GUNTRIP, Stephen, Barry, LOOKER, Brian, Edgar y PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou,</u>			
OTROS					

21

22

27-04-2005

0225022 3
0225028 0

32

28-10-2002
28-10-2002

33 GB

51

74

ALICIA LLOREDA RICAURTE

72 CHAPMAN Alan Michael GUNTRIP Stephen Barry
LOOKER Brian Edgar y PROCOPIOU Panayiotis
Alexandrou

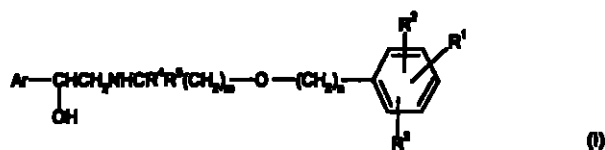
71 GLAX GROUP LIMITED) #
MIDDLESEX INGLATERRA

54 TITULO "DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS"

Título No.**Fecha**

(57) Relvindicación número 1

Un compuesto de la fórmula (I)



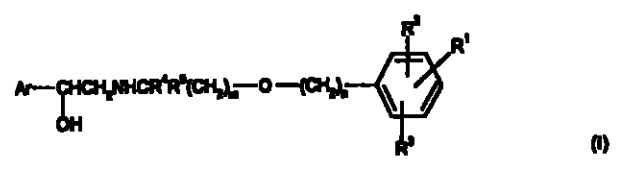
$-NR^{11}SO_2R^{12}$ $-SO_2NR^{11}R^{12}$ $-NR^{11}R^{12}$
 $-OC(O)R^{13}$ ó $OC(O)NR^{11}R^{12}$ y
 R^7 representa hidrógeno halógeno o alquilo

(FORMA P 104)	
EXTRACTO	
Solicitud Internacional No PCT/EP2003/012035	
21	
22	27-04-2005
30	0225022 3 0225028 0
32	28-10-2002 28-10-2002
33	GB
51	
74	ALICIA LLOREDA RICAURTE
72	CHAPMAN Alan Michael GUNTRIP Stephen Barry LOOKER Brian Edgar y PROCOPIOU Panayiotis Alexandrou
71	GLAXO GROUP LIMITED) ≠ MIDDLESEX INGLATERRA
54	TITULO "DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA RESPIRAT

Título No Fecha

(57) Reivindicación número 1

Un compuesto de la fórmula (I)



o una sal solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en donde

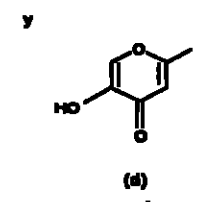
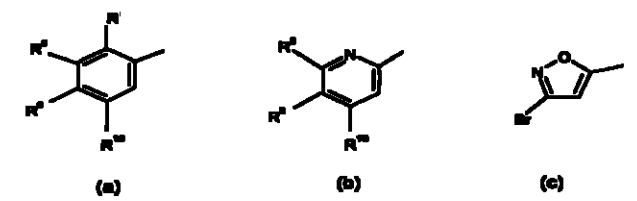
m es un entero de 2 a 8 y
n es un entero de 3 a 11
con la condición de que m + n es de 5 a 19

R¹ es SR⁶ SOR⁶ ó SO₂R⁶
en donde R⁶ es un grupo cicloalquiloC₃₋₇ o cicloalquenoC₃₋₇

R² y R³ son seleccionados independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₆ alcoxiC₁₋₆ halo fenilo y haloalquiloC₁₋₆

R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₄ con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁴ y R⁵ no sea mayor de 4

Ar es un grupo seleccionado de



en donde R⁶ representa hidrógeno halógeno -(CH₂)_qOR¹¹ NR¹¹C(O)R¹² -NR¹¹SO₂R¹² -SO₂NR¹¹R¹² -NR¹¹R¹² -OC(O)R¹³ ó OC(O)NR¹¹R¹² y

R⁷ representa hidrógeno halógeno o alquiloC₁₋₄ o R⁸ representa -NHR¹⁴ y R⁷ y -NHR¹⁴ juntos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros

R⁸ representa hidrógeno halógeno -OR¹¹ ó -NR¹¹R¹²

R¹⁰ representa hidrógeno halógeno halo alquiloC₁₋₄ -OR¹¹ -NR¹¹R¹² -OC(O)R¹³ u OC(O)NR¹¹R¹²

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₄ o en los grupos -NR¹¹R¹² -SO₂NR¹¹R¹² y -OC(O)NR¹¹R¹² R¹¹ y R¹² representan independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₄ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo que contiene nitrógeno de 5 6 ó 7 miembros

R¹³ representa un grupo anillo (por ejemplo fenilo o naftilo) el cual puede ser sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno alquiloC₁₋₄ hidroxi alcoxiC₁₋₄ o haloalquiloC₁₋₄ y q es cero o un entero de 1 a 4

7

11

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 JAF/PG4979	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 03/12035	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 24/10/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 28/10/2002
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 3 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 I(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 lee así.

DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

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.

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 15 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
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
- 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.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/12035

13

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07C317/22 C07C323/19 C07D213/66 C07D215/22 C07D215/26
C07D261/10 C07D309/40 C07D319/08 C07D263/22 A61K31/145
A61K31/435 A61P11/00

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 C07C 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 usados)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02 066422 A (MONTEITH MICHAEL JOHN, BIGGADIKE KEITH (GB), COE DIANE MARY (GB)) 29 de Agosto de 2002 (2002-08 29) reivindicaciones	121
A	GB 2 140 800 A (GLAXO GROUP LTD) 5 de Diciembre de 1984 (1984 12-05) citado en la solicitud reivindicaciones	1 21
P A	WO 03 024439 A (COE DIANE MARY GLAXO GROUP LTD (GB), BOX PHILIP CHARLES (GB) LOO) 27 de Marzo de 2003 (2003-03 27) reivindicaciones	1 21

☐ 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 T' 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 T' 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 esté 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 17 de Febrero de 2004	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 26/02/2004
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, 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 Chouly J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/12035

14

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 02066422 A	29-08 2002	CA	2437977 A1	29-08 2002
		CZ	20032189 A3	14-01-2004
		WO	02066422 A1	29-08 2002
		EP	1360174 A1	12 11 2003
		NO	20033594 A	02 10 2003
GB 2140800 A	05 12 1984	AT	390611 B	11-06-1990
		AT	129184 A	15 11 1989
		AU	573212 B2	02-06 1988
		AU	2706484 A	25 10 1984
		BE	899448 A1	18 10 1984
		BE	900835 A4	17-04-1985
		BG	61490 B2	30-09 1997
		CA	1335999 C	20-06-1995
		CA	1336004 C	20-06-1995
		CH	661497 A5	31-07 1987
		CH	667084 A5	15-09-1988
		CZ	9104028 A3	12-05 1993
		CY	1482 A	08 12 1989
		CZ	285602 B6	15-09 1999
		DE	3414752 A1	18 10-1984
		DE	3448338 C2	19-05 1993
		DE	3448452 C2	05-01 1994
		DK	158092 A	30 12 1992
		DK	201784 A	19 10-1984
		ES	8505641 A1	01 10-1985
		ES	8609209 A1	16 12 1986
		FI	841548 A,B	19 10-1984
		FR	2545482 A1	09 11-1984
		GB	2176476 A,B	31 12 1986
		GR	79925 A1	31 10-1984
		HK	36889 A	12-05-1989
		HU	200160 B	28-04-1990
		IE	57237 B1	17-06-1992
		IL	71569 A	30-10 1987
		IT	1199112 B	30-12 1988
		JP	1862136 C	08-08 1994
		JP	5069817 B	01 10 1993
		JP	63264443 A	01 11 1988
		JP	1643826 C	28-02 1992
		JP	3000858 B	09-01 1991
		JP	59199659 A	12 11 1984
		JP	2001385 C	20 12 1995
		JP	6087800 A	29-03 1994
		JP	7029997 B	05-04-1995
		KE	3864 A	19-05 1989
		KR	9204186 B1	30-05 1992
		LU	85329 A1	04-06-1985
		LU	88265 A9	03-02 1994
		MX	9203226 A1	01-07 1992
		NL	8401258 A,B,	16-11 1984
		NO	841568 A,B	19 10-1984
		NZ	207885 A	29 11 1988
		NZ	221999 A	29 11 1988
		PH	21574 A	11 12 1987
		PT	78443 A,B	01-05 1984
WO 03024439 A	27-03 2003	WO	03024439 A1	27-03 2003

PATENT COOPERATION TREATY

15

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
GLAXOSMITHKLINE
 Corporate Intellectual Property
 Attn Florence Julia Appleby
 980 Great West Road (CN925 1)
 Brentford
 Middlesex TW8 9GS
 UNITED KINGDOM

27 JUN 2004
 JAF
 11

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference JAF/PG4979	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 03/12035	International filing date (day/month/year) 24/10/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED	

1 ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.
 Filing of amendments and statement under Article 16:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46).
 When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however for more details, see the notes on the accompanying sheet.
 Where? Directly to the International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland
 Facsimile No. (41-22) 740.14.35
 For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2 ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4 Further action(s): The applicant is reminded of the following:
 Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively before the completion of the technical preparations for International publication.
 Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).
 Within 30 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority  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	Authorized officer Eva Bleijjs
---	--

16

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, an opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 25 or where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 208(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 208(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English. If the language of the international application is French, the letter must be in French.

19

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged, claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1, 10 unchanged; claims 11 to 13, 16 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 18 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 18(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 18(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 18(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.5(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 18 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JAF/PG4979	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 6 below	
International application No. PCT/EP 03/12035	International filing date (day/month/year) 24/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/10/2002
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 3 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 amine 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.

PHENETHANOLAMINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

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 03/12035

19

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 15 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. 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:
3. ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C317/22 C07C323/19 C07D213/66 C07D215/22 C07D215/26
C07D261/10 C07D309/40 C07D319/08 C07D263/22 A61K31/145
A61K31/435 A61P11/00

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 C07C 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, PAJ, BEILSTEIN Data CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 066422 A (MONTEITH MICHAEL JOHN ,BIGGADIKE KEITH (GB), COE DIANE MARY (GB),) 29 August 2002 (2002-08-29) claims	1-21
A	GB 2 140 800 A (GLAXO GROUP LTD) 5 December 1984 (1984-12-05) cited in the application claims	1-21
P,A	WO 03 024439 A (COE DIANE MARY GLAXO GROUP LTD (GB) BOX PHILIP CHARLES (GB) LOO) 27 March 2003 (2003-03-27) claims	1-21

☐ 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 claim 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.
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2004

Date of mailing of the international search report

26/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Chouly J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12035

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02066422 A	29-08-2002	CA 2437977 A1	29-08-2002
		CZ 20032189 A3	14-01-2004
		WO 02066422 A1	29-08-2002
		EP 1360174 A1	12-11-2003
		NO 20033594 A	02-10-2003
GB 2140800 A	05-12-1984	AT 390611 B	11-06-1990
		AT 129184 A	15-11-1989
		AU 573212 B2	02-06-1988
		AU 2706484 A	25-10-1984
		BE 899448 A1	18-10-1984
		BE 900835 A4	17-04-1985
		BG 61490 B2	30-09-1997
		CA 1335999 C	20-06-1995
		CA 1336004 C	20-06-1995
		CH 661497 A5	31-07-1987
		CH 667084 A5	15-09-1988
		CZ 9104028 A3	12-05-1993
		CY 1482 A	08-12-1989
		CZ 285602 B6	15-09-1999
		DE 3414752 A1	18-10-1984
		DE 3448338 C2	19-05-1993
		DE 3448452 C2	05-01-1994
		DK 158092 A	30-12-1992
		DK 201784 A	19-10-1984
		ES 8505641 A1	01-10-1985
		ES 8609209 A1	16-12-1986
		FI 841548 A B	19-10-1984
		FR 2545482 A1	09-11-1984
		GB 2176476 A B	31-12-1986
		GR 79925 A1	31-10-1984
		HK 36889 A	12-05-1989
		HU 200160 B	28-04-1990
		IE 57237 B1	17-06-1992
		IL 71569 A	30-10-1987
		IT 1199112 B	30-12-1988
		JP 1862136 C	08-08-1994
		JP 5069817 B	01-10-1993
		JP 63264443 A	01-11-1988
		JP 1643826 C	28-02-1992
		JP 3000858 B	09-01-1991
		JP 59199659 A	12-11-1984
		JP 2001385 C	20-12-1995
		JP 6087800 A	29-03-1994
		JP 7029997 B	05-04-1995
		KE 3864 A	19-05-1989
		KR 9204186 B1	30-05-1992
		LU 85329 A1	04-06-1985
		LU 88265 A9	03-02-1994
		MX 9203226 A1	01-07-1992
		NL 8401258 A B	16-11-1984
		NO 841568 A ,B,	19-10-1984
		NZ 207885 A	29-11-1988
		NZ 221999 A	29-11-1988
		PH 21574 A	11-12-1987
		PT 78443 A B	01-05-1984
WO 03024439 A	27-03-2003	WO 03024439 A1	27-03-2003

(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
6 de Mayo de 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/037773 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07C 317/22,
323/19 C07D 213/66, 215/22, 215/26 261/10 309/40
319/08 263/22, A61K 31/145 31/435 A61P 11/00(74) Agente FLORENCE, Julia, Anne: GlaxoSmithKline Corporate
Intellectual Property (CN925 1), 980 Great West Road,
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/ 012035

(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, NI NO NZ,
OM PG PH PL, PT RO RU SC, SD SE, SG SK, SL, SY TJ
TM TN TR, TT TZ UA UG US UZ VC, VN YU ZA, ZM
ZW(22) Fecha de Registro Internacional 24 de Octubre de 2003
(24.10.2003)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
0225022.3 28 de Octubre de 2002 (28.10.2002) GB
0225028.0 28 de Octubre de 2002 (28.10.2002) GB(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).(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos de América): GLAXO WELLCOME HOUSE
[GB/GB] Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6
0NN (GB)

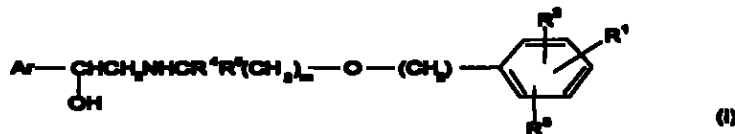
Publicando:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): CHAPMAN Alan, Michael [GB/GB] GlaxoSmithKline Old Powder Mills, Near Leigh,
Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). GUNTRIP
Stephen, Barry [GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
LOOKER, Brian, Edgar [GB/GB] GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1
2NY (GB). PROCOPIOU Panayiotis, Alexandrou
[GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT

(54) Título: DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la fórmula (I) a un proceso para su manufactura, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular su uso en la profilaxis y tratamiento de enfermedades respiratorias.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/037773 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07C 317/22,
323/19 C07D 213/66, 215/22, 215/26, 261/10, 309/40,
319/08, 263/22, A61K 31/145 31/435 A61P 11/00

GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB).

(21) International Application Number⁸
PCT/EP2003/012035

(74) Agents: FLORENCE, Julia, Anne: GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property (CN925 1), 980 Great
West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 24 October 2003 (24.10.2003)

(81) Designated States (*national*): AI, 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, EG, ES, FI, GB, GD, GH,
GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0225022.3 28 October 2002 (28.10.2002) GB
0225028.0 28 October 2002 (28.10.2002) GB

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): GLAXO
WELLCOME HOUSE [GB/GB] Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors, and

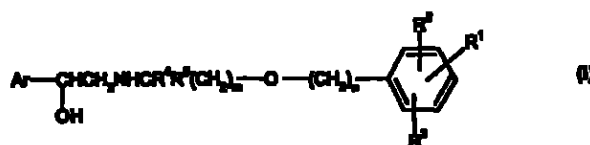
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHAPMAN, Alan,
Michael [GB/GB] GlaxoSmithKline, Old Powder Mills,
Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). GUNTRIP
Stephen, Barry [GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
LOOKER, Brian, Edgar [GB/GB] GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). PROCOPIOU, Panayiota, Alexandrou [GB/GB]

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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: PHENETHANOLAMINE DERIVATIVE FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES



(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I), to a process for their manufacture, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in therapy. In particular their use in the prophylaxis and treatment of respiratory diseases.

WO 2004/037773 A1

24

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente JAF/PG4979	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/PEA416)	
Solicitud internacional No PCT/EP03/12035	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 24.10.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C317/22		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED y col.		

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 <u> </u> 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, citas 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 28.04.2004	Fecha de terminación de este reporte 30.07.2004
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 Romano-Götsch, R Teléfono No +49 89 2399-8874

25

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

1-69 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1 21 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/3-3/3 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 (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 15

porque

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano esto es se refiere al siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*)

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)

☐ 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 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, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1-21
	No	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones	1-21
	No	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1-14, 16-21 (15 no opinión)
	No	Reivindicaciones	

- 2 Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión

Para la evaluación de la reivindicación 15 redactada en el presente sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en el PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación.

D1 WO-A-02/066422 - PG4396

D2 GB-A-2 140 800 - 85082

- 1 La presente solicitud cumple con los requerimientos del Art 33(2) PCT porque la materia reivindicada 1-21 es novedosa.

D1, que es considerada como la técnica anterior más cercana, revela derivados de fenetanolamina, que difieren de los compuestos reivindicados en que el sustituyente R1 es una sulfonamida de fórmula $R1 = -SO_2NR_6R_7$ (ver p 1, líneas 30-35, con $X = (CH_2)_p$ y $(p=0)$), mientras que R1 en la presente solicitud es un grupo sulfonyl, sulfinyl o tio de fórmula $R1 = -SR_6$, $-SOR_6$ o $-SO_2R_6$.

D2 describe derivados de fenetanolamina, que difieren de los compuestos en el registro en que el grupo Ar en D2 no puede llevar ninguno de los sustituyentes $-SR_6$, $-SOR_6$ o $-SO_2R_6$ como en la solicitud (ver p 1, líneas 47-51).

- 2 La presente solicitud cumple con los requerimientos del Art 33(3) PCT porque se considera que la materia reivindicada 1-21 comprende un nivel inventivo.

Partiendo de D1, el problema que la solicitud debe resolver es la disposición de nuevos derivados de fenetanolamina útiles en terapia y/o profilaxis de enfermedades respiratorias.

La solución propuesta en la solicitud comprende los compuestos de fórmula (I) que corresponden a los compuestos de Fórmula (I) de D1 donde $R1 = -XSO_2NR_6R_7$ ha sido reemplazado por $-SR_6$, $-SOR_6$ o $-SO_2R_6$.

D1 no habla acerca de la posibilidad de eliminar el grupo amida de la sulfonamida y aún obtener un compuesto activo. Además, los requerimientos estéricos de un grupo sulfonamida son profundamente diferentes de aquellos de los grupos -SR6, -SOR6 o -SO2R6 de la solicitud.

Por lo tanto, se ha reconocido un nivel inventivo para las reivindicaciones 1-21.

En vista de las diferencias estructurales entre los compuestos de D2 y aquellos en el registro, no se considera que D2 sea relevante para la evaluación de un nivel inventivo.

Varios

Se buscarán las siguientes objeciones de claridad al entrar en la fase regional europea.

- (i) El significado de la expresión "derivados fisiológicamente funcionales" usado a través de las reivindicaciones es una expresión abierta que deja la materia para la cual se busca protección sin definir, contrario al Art. 6 PCT.
- (ii) la dependencia de la reivindicación 2 es incompleta.

PATENT COOPERATION TREATY

30

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

GlaxoSmithKline
Corporate IP
04 AUG 2004
PCT
Received Stevenage

To THOMSON Clive B. GlaxoSmithKline Corporate Intellectual Property 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		GlaxoSmithKline Corporate IP Rec'd BRENTFORD 02 AUG 2004 JAF/DK PM (A) ON ATTY CHECKED/FILE		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1) 30.07.2004	
Applicant's or agent's file reference JAF/PG4879		IMPORTANT NOTIFICATION			

International application No. PCT/EP 03/12035	International filing date (day/month/year) 24.10.2003	Priority date (day/month/year) 28.10.2002
--	--	--

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any established on the International application

2 A copy of the report and its annexes, if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed invention is patentable or not (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office D-80299 Munich Tel: +49 89 2369-0 Tlx: 523855 epmu d Fax: +49 89 2369-4485	Authorized Officer Roche S Tel: +49 89 2389-8031	
---	--	---

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

31

Applicant's or agent's file reference JAFPG4878	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/12035	International filing date (day/month/year) 24.10.2003	Priority date (day/month/year) 28.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C31722		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		
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 807 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 68.2(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 28.04.2004	Date of completion of this report 30.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 23399 0 Fax: +49 89 23399 4465	Authorized Officer Romano-Götsch, R Telephone No. +49 89 23399-6874 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/12035**

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

1-69 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3 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/EP 03/12035**

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. 15

because:

☒ the said international application or the said claims Nos. relate to a method of treatment of the human body i.e. 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. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ 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	1-21
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-21
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-14, 16-21 (15. no opinion)
	No	Claims	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/12035**

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re item III

No establishment of opinion

For the assessment of the presently worded claim 15 on the question whether they are industrially applicable no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the wording of the claims. The EPO for example does not regard as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, however will allow claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents are referred to in this communication

D1 WO-A-02/066422 - PG 4396

D2 GB-A 2 140 800 - 83082

- 1 The present application meets the requirements of Art. 33(2) PCT because the claimed matter 1-21 is novel

D1, which is regarded as the closest prior art, discloses phenethanolamine derivatives which differ from the claimed compounds in that the substituent R1 is a sulphonamide of formula $R1 = -SO_2NR_6R_7$ (see p. 1 lines 30-35 with $X = (CH_2)_p$ and $p=0$), while R1 in the present application is a sulphonyl, sulphinyl or thio group of formula $R1 = SR_6$, $-SOR_6$ or $-SO_2R_6$.

D2 describes phenethanolamine derivatives which differ from the compounds on file in that the group Ar in D2 cannot carry any of the substituents SR_6 , $-SOR_6$ or $-SO_2R_6$ as in the application (see p. 1 lines 47-51).

- 2 The present application meets the requirements of Art. 33(3) PCT because the claimed matter 1-21 is regarded as involving an inventive step ✓

Departing from D1, the problem to be solved by the application is the provision of new phenethanolamine derivatives useful in therapy and/or prophylaxis of respiratory diseases.

The solution proposed in the application consists in the compounds of formula (I) which correspond to the compounds of Formula (I) of D1 where $R1 = XSO_2NR_6R_7$ has been replaced by any of SR_6 , $-SOR_6$ or $-SO_2R_6$.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/EP 03/12035

D1 is silent about the possibility of eliminating the amide group of the sulfonamide and yet obtaining an active compound. Furthermore, the steric requirements of a sulfonamide group are profoundly different from those of the groups -SR6, -SOR6 or -SO2R6 of the application.

Therefore, an inventive step for claims 1-21 has been acknowledged.

In view of the structural differences between the compounds of D2 and those on file, D2 is not considered relevant to the evaluation of an inventive step.

Miscellaneous

The following clarity objections will be pursued upon entry in the European regional phase:

- (i) The meaning of the expression "physiologically functional derivatives" used throughout the claims is an open-ended expression that leaves undefined the matter for which protection is sought, contrary to Art 6 PCT.
- (ii) the dependency of claim 2 is incomplete.

**DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos
novedosos de la fórmula (I) a un proceso para su
manufactura a composiciones farmacéuticas que los
contienen y a su uso en terapia en particular su uso en la
10 profilaxis y tratamiento de enfermedades respiratorias

15

20

25

DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a derivados de fenetanolamina procesos para su preparación composiciones que los contienen y su uso en medicina particularmente en la profilaxis y tratamiento de enfermedades respiratorias

Antecedentes de la Invención

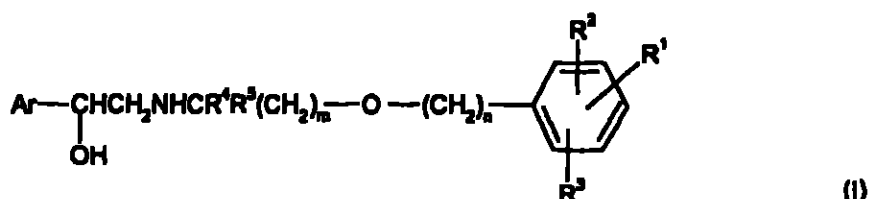
10 En la técnica son conocidos ciertos compuestos de fenetanolamina como que tienen una acción estimulante selectiva en los adreno-receptores- β_2 y por lo tanto tienen utilidad en el tratamiento del asma bronquial y las enfermedades relacionadas Por lo tanto la Patente del Reino
15 Unido GB 2 140 800 describe compuestos de fenetanolamina que incluyen 4-hidroxi- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1 3-bencenodimetanol 1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato (xinafoato del salmeterol) el cual es utilizado clínicamente en la actualidad en el tratamiento de
20 dichos padecimientos médicos

 Aunque el salmeterol y otros agonistas del β_2 -adreno-receptor disponibles comercialmente son broncodilatadores efectivos la duración de la acción es de aproximadamente 12 horas de ahí que con frecuencia se requiere una dosificación
25 de dos veces por día Por lo tanto existe una necesidad

clínica de compuestos que tengan una acción estimulante potente y selectiva en los β_2 -adreno-receptores y que tenga un perfil de acción provechoso

Sumario de la invención

- 5 De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



- 10 o una sal solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en donde

m es un entero de 2 a 8

n es un entero de 3 a 11 preferentemente de 3 a 7

a condición de que m + n es de 5 a 19 preferentemente

- 15 de 5 a 12

R¹ es SR⁶ SOR⁶ ó SO₂R⁶

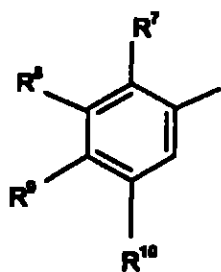
en donde R⁶ es un grupo cicloalquiloC₃₋₇ o cicloalquenoC₃₋₇

- 20 R² y R³ son seleccionados independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₆ alcoxiC₁₋₆ halo fenilo y haloalquiloC₁₋₆

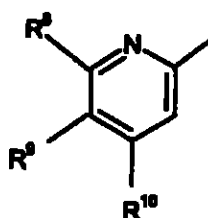
R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de

hidrógeno y alquiloC₁₋₄ a condición de que el número total de átomos de carbono de R⁴ y R⁵ no sea mayor de 4

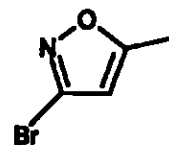
Ar es un grupo seleccionado de



(a)

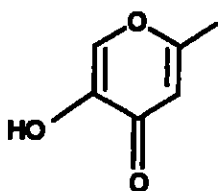


(b)



(c)

y



(d)

5

en donde R⁸ representa hidrógeno halógeno - (CH₂)_qOR¹¹ -NR¹¹C(O)R¹² -NR¹¹SO₂R¹² -SO₂NR¹¹R¹² -NR¹¹R¹² -OC(O)R¹³ ó OC(O)NR¹¹R¹² y

10

R⁷ representa hidrógeno halógeno o alquiloC₁₋₄

o R⁸ representa -NHR¹⁴ y R⁷ y -NHR¹⁴ juntos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros

R⁹ representa hidrógeno halógeno -OR¹¹ ó -NR¹¹R¹²

R^{10} representa hidrógeno halógeno halo alquilo C_{1-4} -
OR¹¹ -NR¹¹ R¹² representa -OC(O)R¹³ u OC(O)NR¹¹R¹²

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente
hidrógeno o alquilo C_{1-4} o en los grupos -NR¹¹R¹² -
5 SO₂NR¹¹R¹² y -OC(O)NR¹¹R¹² R¹¹ y R¹² representan
independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} o junto con el
átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
que contiene nitrógeno de 5 6 ó 7 miembros

R¹³ representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo o
10 naftilo) el cual puede ser substituido o no substituido por uno
o más substituyentes seleccionados de halógeno alquilo C_{1-4}
hidroxi alcoxi C_{1-4} o alquilo halo C_{1-4} y

q es cero o un entero de 1 a 4

En una modalidad particular la presente invención
15 proporciona compuestos de la fórmula (I) y sales solvatos y
derivados fisiológicamente funcionales de los mismos en
donde la fórmula (I) es tal y como se definió anteriormente
excepto que R⁸ no representa hidrógeno

En los compuestos de la fórmula (I) el grupo R¹ está
20 enlazado preferentemente a la posición-meta en relación con
el enlace -O-(CH₂)_n-

R¹ preferentemente representa SOR⁸ ó SO₂R⁸ o más
preferentemente SO₂R⁸

R⁸ preferentemente representa cicloalquilo C_{3-7} y más
25 preferentemente ciclopentilo

R^4 y R^5 son seleccionados de preferencia independientemente de hidrógeno y metilo más preferentemente R^4 y R^5 son ambos hidrógeno

m es de manera conveniente 4 5 ó 6 y n es de manera conveniente 3 4 5 ó 6 Preferentemente m es 5 ó 6 y n es 3 ó 4 de modo que $m + n$ es 8 9 ó 10 preferentemente 9

En los compuestos de la fórmula (I) el grupo Ar es seleccionado preferentemente de los grupos (a) y (b) anteriores En dichos grupos (a) y (b) cuando R^8 representa halógeno éste es preferentemente cloro o flúor R^{11} y R^{12} representan independientemente de preferencia cada uno hidrógeno o metilo R^{13} representa fenilo substituido El entero q preferentemente representa cero ó 1 Por lo tanto por ejemplo $-(CH_2)_qOR^{11}$ preferentemente representa OH ó $-CH_2OH$

$NR^{11}C(O)R^{12}$ preferentemente representa $-NHC(O)H$

$-SO_2NR^{11}R^{12}$ preferentemente representa $-SO_2NH_2$ ó SO_2NHCH_3

$NR^{11}R^{12}$ preferentemente representa $-NH_2$

$-OC(O)R^{13}$ preferentemente representa benzoloxi substituido por ejemplo $OC(O)-C_6H_4-(p-CH_3)$ y

$-OC(O)NR^{11}$ R^{12} preferentemente representa $OC(O)N(CH_3)_2$

Cuando R^8 representa NHR^{14} y junto con R^7 forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros $-NHR^{14}-R^7-$ de

preferencia representa un grupo

-NH-CO-R¹⁶- en donde R¹⁶ es una porción alquilo alquenoilo o alquilloxi

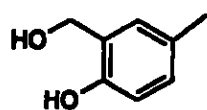
-NH-SO₂R¹⁶- en donde R¹⁶ es una porción alquilloxi

5 -NH-R¹⁷- en donde R¹⁷ es una porción alquilo o alquenoilo opcionalmente substituida por COOR¹⁸ en donde R¹⁸ es alquiloC₁₋₄ o

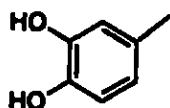
-NH-CO-S-

10 en donde dichos grupos alquilo y alquenoilo y las porciones contienen de 1 ó 2 átomos de carbono

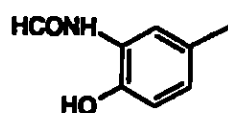
Los grupos (a) y (b) particularmente preferidos pueden ser seleccionados de los grupos siguientes del (i) al (xxi)



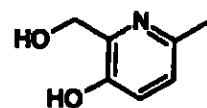
(I)



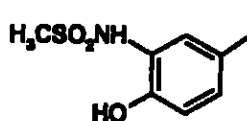
(II)



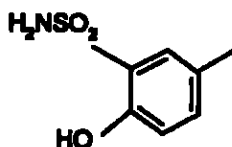
(III)



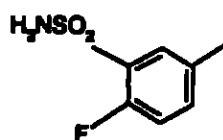
(IV)



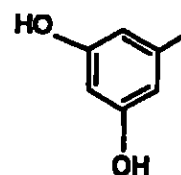
(V)



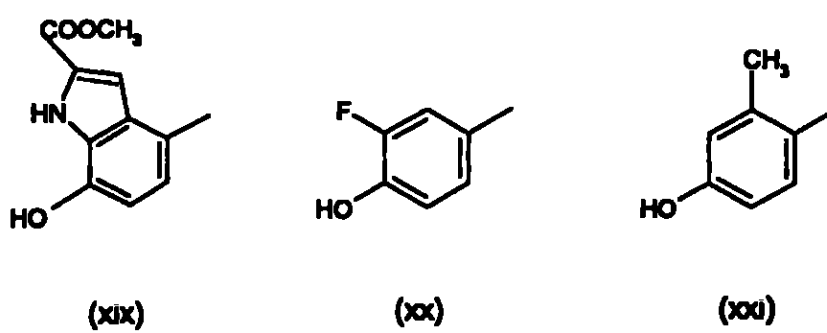
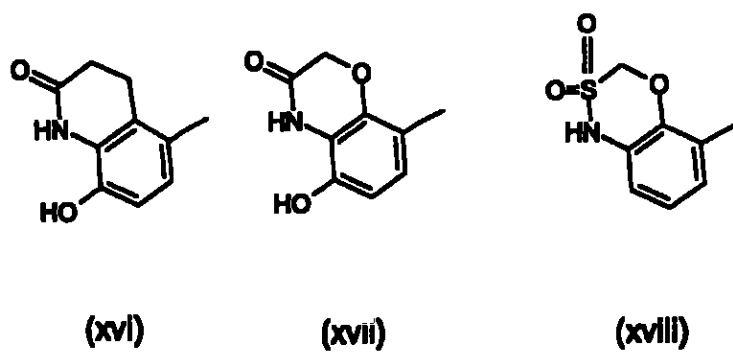
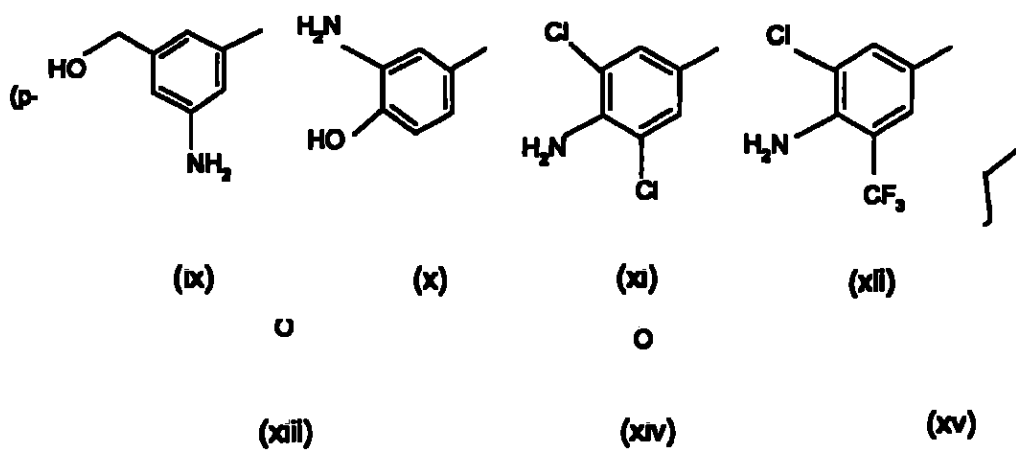
(VI)



(VII)



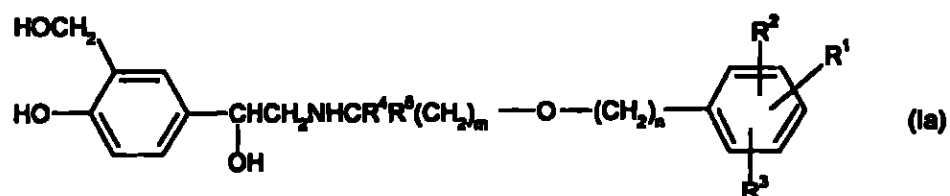
(VIII)



en donde la línea punteada en (xvi) y (xix) indica un enlace doble opcional

Más preferentemente Ar representa un grupo (I)

En una modalidad particularmente preferida de la
5 presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ia)



10 o una sal solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en donde

m es un entero de 2 a 8

n es un entero de 3 a 11 preferentemente de 3 a 7

a condición de que m + n es de 5 a 19 preferentemente
15 de 5 a 12

R¹ es SR⁶ SOR⁶ ó SO₂R⁶

en donde R⁶ es un grupo cicloalquiloC₃₋₇ o cicloalquenoC₃₋₇

R² y R³ son seleccionados independientemente de
20 hidrógeno alquiloC₁₋₆ alcoxiC₁₋₆ halo fenilo y haloalquiloC₁₋₆ y

R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de

hidrógeno y alquiloC₁₋₄ a condición de que el número total de átomos de carbono de R⁴ y R⁵ no sea más de 4

En los compuestos de la fórmula (Ia) el grupo R¹ está enlazado preferentemente a la posición-meta en relación con el enlace -O-(CH₂)_n

R¹ representa preferentemente SOR⁶ ó SO₂R⁶ y más preferentemente SO₂R⁶

R⁶ representa preferentemente cicloalquiloC₃₋₇ más preferentemente ciclopentilo

R⁴ y R⁵ son de preferencia seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo y más preferentemente R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno

m es convenientemente 4 5 ó 6 y n es convenientemente 2 3 4 5 ó 6 Preferentemente m es 5 ó 6 y n es 3 ó 4 de modo que m + n es 8 9 ó 10 preferentemente 9

Los compuestos preferidos de las fórmulas (I) y (Ia) incluyen

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol (Isómero 1)

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol (Isómero 2)

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-

- hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol
 4-((1R)-2-[(6-{4-[4-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-
 hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol
 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclohexilsulfonil)fenil]butil}-
 5 oxil)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol
 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(3 Ciclopenten-1-ilsulfonil)fenil]-
 butil}oxil)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol
 4-((1R)-2-[(6-{5-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]pentil}-
 oxil)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol
 10 4-((1R)-2-[(7-{3-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]propil}-
 oxil)heptil]amino)-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol
 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)-5-metilfenil]-
 butil}oxil)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol
 N-[5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]-
 15 butil}oxil)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-2-hidroxifenil]-
 metanosulfonamida
 4 ((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil}-
 oxil)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-2-fluorofenol
 6-{2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-
 20 hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)piridin-3-ol
 5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-
 hexil)amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-
 ona
 5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}
 25 hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-hidroxifenilformamida

y las sales solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos

Un compuesto particularmente preferido (I) es
4-((1*R*)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)-
5 amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol

y las sales solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo

Se deberá apreciar que los compuestos de la fórmula (I) y (Ia) incluyen dos centros asimétricos es decir el átomo de
10 carbono del grupo



y cuando R¹ representa SOR⁶ en el átomo de azufre del grupo sulfóxido los compuestos pueden existir por lo tanto en cuatro formas isoméricas diferentes La presente invención
15 Incluye ambos enantiómeros (S) y (R) en ambos centros quirállicos ya sea en una forma substancialmente pura o mezclados en cualesquiera proporciones

De un modo similar en donde R⁴ y R⁵ son grupos diferentes el átomo de carbono al cual están enlazados es
20 un centro asimétrico y la presente invención incluye ambos enantiómeros (S) y (R) en este centro en la forma substancialmente pura o mezclados en cualesquiera proporciones

Por lo tanto los compuestos de la fórmula (I) y (Ia)

incluyen todos los enantiómeros y diaestereoisómeros así como mezclas de los mismos en cualesquiera proporciones

Las sales y solvatos de los compuestos de la fórmula (I) y (Ia) los cuales son adecuados para utilizarlos en medicina son aquellos en donde el contra-ión o el solvente asociado es farmacéuticamente aceptable Sin embargo las sales y solvatos que tienen contra-iones no farmacéuticamente aceptables o solventes asociados se encuentran dentro del alcance de la presente invención por ejemplo para utilizarlos como intermediarios en la preparación de otros compuestos de la fórmula (I) y (Ia) y sus sales solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales

El término derivado fisiológicamente funcional significa un derivado químico de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto de origen de la fórmula (I) o (Ia) por ejemplo que se puede convertir en el mismo dentro del cuerpo De acuerdo con la presente invención los ejemplos de los derivados fisiológicamente funcionales incluyen ésteres

Las sales adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas sales formadas tanto con ácidos como bases orgánicos e inorgánicos Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico bromhídrico

sulfúrico cítrico tartárico fosfórico láctico pirúvico
 acético trifluoroacético trifenilacético sulfámico sulfanílico
 succínico oxálico fumárico maleico málico glutámico
 aspártico oxaloacético metanosulfónico etanosulfónico
 5 arilsulfónico (por ejemplo ácido p-toluenosulfónico m-
 toluenosulfónico bencenosulfónico 4-clorobencenosulfónico
 4-bromobencenosulfónico 4-fenilbencenosulfónico
 naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico) salicílico
 glutárico glucónico tricarbalílico cinámico cinámico
 10 substituido (por ejemplo cinámico substituido por fenilo
 metilo ciano metoxi o halo incluyendo ácido 4-metil y 4-
 metoxicinámico) ascórbico oleico naftoico hidroxinaftoico
 (por ejemplo 1- ó 3-hidroxi-2-naftoico) naftalenoacrílico (por
 ejemplo naftaleno-2-acrílico) benzoico 4-metoxibenzoico 2-
 15 ó 4-hidroxibenzoico 4-clorobenzoico 4-fenilbenzoico
 bencenoacrílico (por ejemplo 1 4-bencenodiacrílico) y ácidos
 isetiónicos Las sales básicas farmacéuticamente aceptables
 incluyen sales de amonio sales de metal alcalino tales como
 aquellas de sodio y potasio sales de metal de tierra alcalina
 20 tales como aquellas de calcio y magnesio y sales con bases
 orgánicas tales como amina díciclohexilo y N-metil-D-
 glucamina

Ventajosamente los compuestos preferidos de la
 presente invención tales como el 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-
 25 (ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxiethyl)-2-

(hidroximetil)fenol son proporcionadas en la forma de una sal cristalina por ejemplo seleccionada de aquellas ejemplificadas en la sección experimental siguiente Las sales particularmente preferidas incluyen derivados de
5 bencenosulfonato tales como p-toluenosulfonato m-toluenosulfonato 4-clorobencenosulfonato 4-bromobencenosulfonato 4-fenilbencenosulfonato y sales de naftaleno-2-sulfonato

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los
10 compuestos de la fórmula (I) y (Ia) pueden tener un grupo hidroxilo convertido en un éster alquiloC₁₋₆ arilo arilo alquiloC₁₋₆ o aminoácidos

Como se mencionó anteriormente los compuestos de la fórmula (I) y (Ia) son agonistas selectivos del β_2 -adreno-
15 receptor como se demostró utilizando la lectura de un gen funcional o reportador de las líneas celulares transfectadas con beta-adreno-receptores humanos o membranas derivadas de estas células tal y como se describirá más adelante Los compuestos de acuerdo con la presente invención también
20 tienen el potencial para combinar una larga duración del efecto con una presentación rápida de la acción Además ciertos compuestos han mostrado un índice terapéutico mejorado en modelos de animales en relación con los broncodilatadores β_2 -agonistas existentes de acción
25 prolongada Como tales los compuestos de la presente

invención pueden ser adecuados por una administración de una vez por día. Los compuestos preferidos de la presente invención también exhiben una absorción relativamente baja en la rata después de la administración oral. Aunque los compuestos de la presente invención se pretenden principalmente para la administración mediante inhalación, una cierta proporción de la dosis la cual puede ser de tanto como el 80% puede ser tragada por el paciente con el potencial de efectos sistémicos no deseados. Por lo tanto la absorción oral baja es una propiedad deseable para los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) y (Ia) y sus sales solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales tienen uso en la profilaxis y tratamiento de padecimientos clínicos para los cuales está indicado un agonista selectivo del β_2 -adreno-receptor. Dichos padecimientos incluyen enfermedades asociadas con la obstrucción reversible de las vías aéreas tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (por ejemplo bronquitis crónica y sibilante, enfisema), infección del aparato respiratorio y enfermedad del aparato respiratorio superior (por ejemplo rinitis incluyendo rinitis alérgica y de temporada).

Otros padecimientos los cuales pueden ser tratados incluyen la labor prematura, depresión, falla cardíaca.

congestiva enfermedades de la piel (por ejemplo enfermedades de la piel inflamatorias alérgicas psoriáticas y proliferativas) y padecimientos en donde es deseable la disminución de la acidez péptica (por ejemplo ulceración
5 péptica y gástrica) y enfermedad de consunción muscular

Por consiguiente la presente invención proporciona un método para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico en un mamífero tal como un humano para el cual está indicado un agonista selectivo del β_2 -adreno-receptor el cual
10 comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (II) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo En particular la presente invención proporciona dicho método para la
15 profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las vías aéreas tales como el asma la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) una infección del aparato respiratorio o una enfermedad del aparato respiratorio superior En un aspecto adicional la
20 presente invención proporciona dicho método para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico seleccionado de labor prematura ~~depresión~~ falla congestiva del corazón enfermedades de la piel (por ejemplo enfermedades inflamatorias alérgicas ~~psoriáticas~~ y
25 proliferativas) padecimientos en donde es deseable la

disminución de la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica) o enfermedad de consunción muscular

En una alternativa también se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato
5 farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo para utilizarlo en la terapia médica particularmente para utilizarlo en la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico en un mamífero tal como un humano para el cual está indicado un agonista selectivo del
10 β_2 -adreno-receptor En particular se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las vías
15 aéreas tales como el asma la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) Infección del aparato respiratorio o una enfermedad del aparato respiratorio superior En un aspecto adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato
20 farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico seleccionado de labor prematura depresión falla congestiva del corazón enfermedades de la piel (por ejemplo enfermedades inflamatorias alérgicas
25 psoriáticas y proliferativas) padecimientos en donde es

deseable la disminución de la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica o gástrica) o enfermedad de consunción muscular

La presente invención también proporciona el uso de un
5 compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico para el cual es indicado un agonista selectivo del β_2 -adreno-receptor
10 por ejemplo una enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las vías aéreas tales como el asma enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) infección del aparato respiratorio o enfermedad del aparato respiratorio superior

15 En un aspecto adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico seleccionado de labor
20 prematura depresión falla congestiva del corazón enfermedades de la piel (por ejemplo enfermedades inflamatorias alérgicas psoriáticas y proliferativas de la piel) padecimientos en donde es deseable la disminución de la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica)
25 y enfermedad de consunción muscular

La cantidad de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo que es requerida para lograr un efecto terapéutico variará por supuesto de acuerdo con el compuesto particular la ruta de administración el sujeto bajo tratamiento y el padecimiento o enfermedad particular que está siendo tratada Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados mediante inhalación en una dosis de 0.0005mg a 10mg preferentemente de 0.005mg a 0.5mg por ejemplo de 0.05mg a 0.5mg El rango de dosis para los humanos adultos generalmente es de 0.0005mg a 10mg por día y preferentemente de 0.01mg a 1mg por día más preferentemente de 0.05mg a 0.5mg

Aunque es posible que el compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo sean administrados solos se prefiere presentarlos como una formulación farmacéutica

Por consiguiente la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más de

otros ingredientes terapéuticos

En lo sucesivo el término ingrediente activo significa un compuesto de la fórmula (I) o (II) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo

Las formulaciones incluyen los ingredientes adecuados para la administración oral parenteral (incluyendo subcutánea intradérmica intramuscular intravenosa e intra-articular) inhalación (incluyendo polvos o nieblas de partículas finas las cuales pueden ser generadas por medio de diferentes tipos de aerosoles presurizados de dosificación medida nebulizadores o insufladores) la administración rectal y tópica (incluyendo dérmica bucal sublingual e intraocular) aunque la ruta de administración más adecuada puede depender por ejemplo del padecimiento y enfermedad del recipiente Las formulaciones pueden ser presentadas de manera conveniente en una forma de dosis unitarias o pueden ser preparados por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia Todos los métodos incluyen el paso de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo el cual constituye uno o más ingredientes accesorios En general las formulaciones son preparadas poniendo en asociación de manera íntima y uniforme el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego de ser necesario

formar el producto en la formulación deseada

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas en la forma de unidades separadas tales como cápsulas píldoras
5 o tabletas conteniendo cada una una cantidad previamente determinada del ingrediente activo en la forma de un polvo o gránulos en la forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso o en la forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de
10 agua en aceite El ingrediente activo también puede ser presentado en la forma de un bolo electuario o pasta

Se puede hacer una tableta mediante la compresión o moldeado opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas
15 comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un enlazador lubricante diluyente inerte un agente de lubricación agente activo de superficie o de dispersión Las tabletas moldeadas se pueden
20 hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o marcadas y pueden ser formuladas para proporcionar la liberación lenta controlada del ingrediente activo que
25 contienen

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden contener antioxidantes reguladores bacteriostatos y disoluciones las cuales hacen
5 que la formulación sea isotónica con la sangre del recipiente pretendido y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes Las formulaciones pueden ser presentadas en contenedores de dosis unitarias o dosis múltiples por
10 ejemplo ampollas o frascos sellados y pueden ser almacenadas en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril por ejemplo una solución salina o agua para inyección inmediatamente antes de utilizarlas Las soluciones
15 para inyección extemporáneas y suspensiones pueden ser preparadas a partir de polvos gránulos y tabletas estériles del tipo anteriormente descrito

Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden por ejemplo
20 ser presentadas en cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina y empaques blister por ejemplo una lámina de aluminio laminada para utilizarla en un inhalador o insuflador Las formulaciones de mezcla de polvo generalmente contienen una mezcla de polvo para inhalación
25 del compuesto de la presente invención y una base de polvo

adecuada (una sustancia de vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono- di- o poli-sacáridos (por ejemplo lactosa o almidón) Se prefiere el uso de la lactosa

Cada una de las cápsulas o cartuchos puede contener
5 generalmente entre 20µg y 10mg del compuesto de la fórmula (I) o (la) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo Alternativamente el compuesto de la presente invención puede ser presentado sin excipientes El empaque de la formulación puede ser adecuado para la
10 administración de dosis unitarias o dosis múltiples En el caso de la administración de dosis múltiples la formulación puede ser medida previamente (por ejemplo como lo describe Diskus ver la Patente del Reino Unido GB 2242134 las Patentes Norteamericanas Nos 6 632 666 5 860 419
15 5 873 360 y 5 590 645 o como lo describe Diskhaler consultar las Patentes del Reino Unido GB 2178965 2129891 y 2169265 y las Patentes Norteamericanas Nos 4 778 054 4 811 731 5 035 237 cuyas descripciones están incorporadas al presente documento como referencia) o
20 medidas mediante el uso (por ejemplo como lo describe Turbuhaler en la Patente Europea 69715 o en los aparatos descritos en la Patente Norteamericana No 6 321 747 cuyas descripciones están incorporadas al presente documento como referencia) Un ejemplo del aparato de dosis unitaria es
25 el de Rotahaler (consultar la Patente del Reino Unido GB

2064336 y la Patente Norteamericana No 4 353 656 cuyas descripciones están incorporadas al presente documento como referencia) El aparato de Inhalación de Diskus comprende una tira alargada formada de una lámina de base que tiene una pluralidad de recesos separados a lo largo de su longitud y una lámina de tapa hermética pero sellada de manera que se puede desprender de la misma para definir una pluralidad de contenedores teniendo cada contenedor en el mismo una formulación que se puede inhalar que contiene un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) preferentemente combinado con lactosa De preferencia la tira es lo suficientemente flexible para que forme un rollo La lámina de la tapa y la lámina de la base preferentemente contendrán porciones del extremo principal las cuales no están selladas entre ellas y por lo menos una de las porciones del extremo principal está construida para ser adherida a medios de devanado También de preferencia el sello hermético entre la base y las láminas de la base y la tapa se extienden por todo el ancho La lámina de la tapa de preferencia puede ser desprendida de la lámina de la base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina de la base

Las composiciones para rociado para la administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden ser formuladas por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones

acuosas o como aerosoles administrados a partir de
empaques presurizados tales como un inhalador de dosis
medida con el uso de un propulsor adecuado licuado. Las
composiciones de aerosol adecuadas para la inhalación
5 pueden ser ya sea una suspensión o una solución y
generalmente el compuesto de la fórmula (I) o (Ia)
opcionalmente en combinación con otro ingrediente
terapéuticamente activo y un propulsor adecuado tal como un
clorocarburo o un clorofluorocarburo que contiene hidrógeno
10 o mezclas de los mismos particularmente hidrofluoroalcanos
es decir diclorodifluorometano triclorofluorometano
diclorotetrafluoroetano especialmente 1 1 1 2-
tetrafluoroetano 1 1 1 2 3 3 3 -heptafluoro-n-propano o
mezclas de los mismos. También se pueden utilizar dióxido de
15 carbono u otros gases adecuados como propulsores. La
composición de aerosol puede estar libre de excipientes o
puede contener opcionalmente excipientes adicionales de la
formulación bien conocidos en la técnica tales como
tensioactivos por ejemplo ácido oleico o lecitina o co-
20 solventes por ejemplo etanol. Las formulaciones
presurizadas generalmente serán retenidas en un bote (por
ejemplo un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por
ejemplo una válvula de medición) y adaptados dentro de un
accionador proporcionado con una pieza bucal.

25 Los medicamentos para la administración mediante

inhalación tienen de manera deseable un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial generalmente es de 1 a $10\mu\text{m}$ preferentemente de 2 a $5\mu\text{m}$. Las partículas que tienen un tamaño superior a $20\mu\text{m}$ generalmente son demasiado grandes para alcanzar las vías aéreas pequeñas cuando son inhaladas. Para lograr estos tamaños de partículas las partículas del ingrediente activo pueden ser dimensionadas reducidas cuando son producidas por medios convencionales por ejemplo mediante micronización. La fracción deseada puede ser separada por un colador o clasificación de aire. De preferencia las partículas serán cristalinas. Cuando se emplea un excipiente tal como lactosa generalmente el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el tamaño de partícula del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa generalmente estará presente como lactosa molida en donde no más del 85% de las partículas de lactosas tendrán un MMD de 60 a $90\mu\text{m}$ y no menos del 15% tendrán un MMD menor de $15\mu\text{m}$.

Los rocíos intranasales pueden ser formulados con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales o ácidos reguladores o alcalinos para ajustar el pH, agentes de ajuste de isotonicidad y antioxidantes.

Las soluciones para inhalación mediante nebulación pueden ser formuladas con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácidos o alcalinos sales reguladoras agentes de ajuste de isotonicidad o antimicrobianos Pueden
5 ser esterilizados mediante filtración o calentamiento en un autoclave o presentados como un producto no estéril

Las formulaciones para la administración rectal pueden ser presentados en la forma de supositorios con los vehículos usuales tales como manteca de cacao y polietilenglicol

10 Las formulaciones para la administración tópica a la boca por ejemplo bucal o sublingual Incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como
15 gelatina y glicerina o sacarosa y acacia

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis efectiva tal y como se indicó anteriormente o una fracción apropiada de la dosis del ingrediente activo

20 Deberá quedar entendido que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión por ejemplo aquellos adecuados
25 para la administración oral pueden incluir agentes

saborizantes

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser utilizados en combinación con o incluir uno o más de otros agentes terapéuticos por ejemplo seleccionados de agentes anti-inflamatorios agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor M_1 M_2 M_1/M_2 ó M_3) otros agonistas del β_2 -adreno-receptor agentes anti-Infecciones (por ejemplo antibióticos antivirales) o antihistaminas Por lo tanto la presente invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos por ejemplo seleccionados de un agente anti-inflamatorio (por ejemplo un corticoesteroide o un NSAID) un agente anticolinérgico otro agonista del β_2 -adreno-receptor un agente anti-infeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral) o una anti-histamina Se prefieren las combinaciones que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un corticoesteroide y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4 Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos

Será claro para una persona experta en la técnica que en donde es apropiado el otro ingrediente terapéutico puede ser utilizado en la forma de sales (por ejemplo como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición ácida) o profármacos o como ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo solubilidad) del ingrediente terapéutico. También será claro que en donde es apropiado los ingredientes terapéuticos pueden ser utilizados en una forma ópticamente pura.

Los agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticoesteroides y NSAIDs. Los corticoesteroides adecuados que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención son aquellos corticoesteroides orales e inhalados y sus profármacos los cuales tienen una actividad anti-inflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, ácido $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonyl)oxyl]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbonyl éster S-fluorometilo éster S-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl) de ácido $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno- 17β -carbonyl ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato) ésteres de

budesonida flunisolida mometasona (por ejemplo éster furoato) acetonida de triamcinolona rofleponida ciclesonida propionato de butixocort RPR-106541 y ST-126 Los corticoesteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona el éster S-fluorometil de ácido 6 α 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo androsta-1,4-dieno-17 β carbotioico y el éster S-fluorometil de ácido 6 α 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y más preferentemente el éster S-fluorometil de ácido 6 α 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Los NSAIDs adecuados incluyen cromoglicato de sodio sodio de nedocromil inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo teofilina inhibidores de PDE4 e inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados) antagonistas de leucotrienos inhibidores de síntesis de leucotrieno inhibidores de iNOS inhibidores de triptasa y elastasa antagonistas de integrina beta-2 agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a) antagonistas de citocina (por ejemplo antagonistas de quimiocina) o inhibidores de síntesis de citocina Otros agonistas del β_2 -adreno-receptor adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo como el xinafoato) salbutamol (por ejemplo como el sulfato y

la base libre) formoterol (por ejemplo en la forma de fumarato) fenoterol o terbutalina o sales de los mismos

El uso de los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4) o una mezcla del inhibidor PDE3/PDE4 es de particular interés

El inhibidor PDE4 específico útil en este aspecto de la presente invención puede ser cualquier compuesto que es sabido que inhibe la enzima PDE4 o el cual se ha descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4 y los cuales son solamente inhibidores de PDE4 no compuestos los cuales inhiben otros miembros de la familia PDE así como el PDE 4

Generalmente se prefiere utilizar un inhibidor de PDE4 el cual tiene una proporción IC_{50} de aproximadamente 0.1 o mayor en lo que respecta al IC_{50} para la forma catalítica del PDE4 la cual enlaza el rolipram con una alta afinidad dividida entre el IC_{50} para la forma el cual enlaza el rolipram con una baja afinidad

Para propósitos de esta descripción el sitio catalítico de cAMP el cual enlaza el rolipram R y S con una baja afinidad es denominado el sitio de enlace de baja afinidad (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico la cual se enlaza el rolipram con una alta afinidad es denominado el sitio de enlace de "alta afinidad (HPDE 4)

El término HPDE4 no debe de ser confundido con el término hPDE4 el cual es utilizado para indicar el PDE4 humano

Un método para determinar las proporciones de IC_{50} s se

establece en la Patente Norteamericana No 5 998 428 la cual está incorporada a la presente descripción en su totalidad como referencia como si hubiera sido establecido aquí También consultar la solicitud PCT WO 00/51599 para otra
5 descripción de dicho ensayo

Los inhibidores de PDE4 preferidos para utilizarlos en la presente invención serán aquellos compuestos los cuales tienen una proporción terapéutica salutaria es decir compuestos los cuales inhiben preferentemente la actividad
10 catalítica del cAMP en donde la enzima se encuentra en la forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad reduciendo de este modo los efectos laterales los cuales aparentemente están enlazados con la inhibición de la forma en la cual se enlaza el rolipram con una alta afinidad Otro
15 medio para manifestar esto es que los compuestos preferidos tendrán una proporción IC_{50} de aproximadamente 0.1 o mayor en lo que respecta al IC_{50} para la forma catalítica de PDE4 la cual enlaza el rolipram con una alta afinidad dividida entre el IC_{50} para la forma la cual enlaza el rolipram con una baja
20 afinidad

Un refinamiento adicional de este estándar es que en donde el inhibidor de PDE4 tiene una proporción IC_{50} de aproximadamente 0.1 o mayor dicha proporción es la proporción del valor IC_{50} para competir con el enlace del 1nM
25 de [^3H]R-rolipram para una forma de PDE4 la cual enlaza el

rolipram con una alta afinidad sobre el valor IC_{50} para inhibir la actividad catalítica del PDE4 de una forma la cual enlaza el rolipram como una baja afinidad utilizando como substrato el $1\mu M[^3H]$ -cAMP

- 5 Los más preferidos son aquellos inhibidores de PDE4 los cuales tienen una proporción IC_{50} mayor de 0.5 y particularmente aquellos compuestos que tienen una proporción mayor de 1.0. Los compuestos preferidos son ácido *cis* 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol] estos son ejemplos de los compuestos los cuales se enlazan preferentemente al sitio de enlace de baja afinidad y los
- 10
- 15
- cuales tienen una proporción IC_{50} de 0.1 o mayor

Otros compuestos de interés incluyen

- Los compuestos mencionados en la Patente Norteamericana No. 5 552 438 emitida el 3 de Septiembre de 1996 esta patente y los compuestos que describe están
- 20
- incorporados a la presente descripción en su totalidad como referencia. El compuesto de interés particular el cual se describe en la Patente Norteamericana No. 5 552 438 es el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) y sus sales ésteres profármacos o formas
- 25

físicas el AWD-12-281 de elbion (Hofgen N et al 15ª EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10 Edinburgh) 1998 resumen página 98 la referencia CAS No 247584020-9) un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613(INSERM) el D-4418
5 de Chiroscience and Schering-Plough un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pflzer un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766 el K-34 de Kyowa Hakko el V-11294A de Napp (Landells L J et al Eur
10 Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23 Ginebra) 1998] 1998 12 (Suppl 28) resumen P2393) el roflumilast (referencia CAS No 162401-32-3) y una ftalazinona (WO 99/47505 cuya descripción está incorporada al presente documento como referencia) de Byk-Gulden Pumafentrina
15 (-)-p-[(4aR* 10bS*)-9-etoxi-1 2 3 4 4a 10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1 6]naftiridin-6-Il]-N N-dlisopropilbenzamida la cual es un inhibidor de PDE3/PDE4 mezclado el cual ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden ahora Altana la arofilina bajo desarrollo por parte de
20 Almirall-Prodesfarma VM554/UM565 de Vernalis o el T-440 (Tanabe Selyaku Fuji K et al J Pharmacol Exp Ther 1998 página 284(1) 162) y T2585

Otros inhibidores de PDE4 y PDE3/PDE4 mezclados posibles incluyen los que se encuentran en la lista del
25 documento WO 01/13953 cuya descripción está incorporada

al presente documento como referencia

Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico en particular aquellos compuestos los cuales son antagonistas de los receptores M_1 y M_2 . Los compuestos de ejemplo incluyen los alcaloides de las plantas de belladona como se ilustraron como similares a la atropina escopolamina homatropina hiosciamina estos compuestos generalmente son administrados en las formas de sales siendo aminas terciarias. Estos fármacos particularmente las formas de sal se consiguen fácilmente desde un número de fuentes comerciales o se pueden hacer o ser preparadas a partir de los datos de la literatura por medio de

Atropina - CAS-51-55-8 ó CAS-51-48-1 (forma anhidra)
 sulfato de atropina - CAS-5908-99-6 óxido de atropina - CAS-4438-22-6 o su sal de clorhidrato - CAS-4574 60-1 y el nitrato de metilatropina - CAS-52-88-0

Homatropina - CAS-87-00 3 sal de hidrobromuro - CAS-51-56-9 sal de metilbromuro - CAS-80-49-9

Hiosciamina (*d l*) - CAS-101-31-5 sal de hidrobromuro - CAS-306-03-6 y sal de sulfato de CAS-6835-16-1

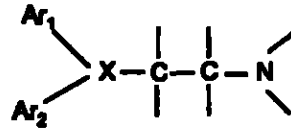
Escopolamina - CAS-51-34-3 sal de hidrobromuro - CAS-6533-68-2 sal de metilbromuro - CAS-155-41-9

Los anticolinérgicos preferidos incluyen el ipratropio (por ejemplo en la forma de bromuro) vendido bajo el

nombre comercial de Atrovent el oxitropio (por ejemplo en la forma de bromuro) y el tiotropio (por ejemplo en la forma de bromuro) (CAS-139404-48-1) También son de interés la metantelina (CAS-53-46-3) bromuro de propantelina (CAS-50-34-9) bromuro metilo de anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-2) bromuro de cildinlo (Quarzan CAS-3485-62-9) copirrolato (Robinul) yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8) bromuro de mepenzolato (Patente Norteamericana No 2 918 408) cloruro de tridihexetilo (Patilona CAS-4310-35-4) y metilsulfato de hexociclio (Tral CAS-115-63-9) Ver también el clorhidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1) tropicamida (CAS-1508-75-4) clorhidrato de trihexifenidil (CAS-144-11-6) pirenzepina (CAS-29868-97-1) telenzepina (CAS-80880-90-9) AF-DX 116 o metoctramida y los compuestos descritos en el documento WO 01/04118 cuya descripción está incorporada al presente documento como referencia

Las antihistaminas adecuadas (a las que también nos referimos como antagonistas del receptor- H_1) incluyen cualquiera o más de numerosos antagonistas conocidos los cuales inhiben los receptores H_1 y son seguros para el uso humano Todos son inhibidores reversibles competitivos de la interacción de la histamina con los receptores- H_1 La mayor parte de estos inhibidores y en su mayoría antagonistas de la primera generación tiene una estructura de núcleo la cual

puede ser representada por la fórmula siguiente



Esta estructura generalizada representa tres tipos de antihistaminas generalmente disponibles etanolaminas
 5 etilendiaminas y alquilaminas Además otras antihistaminas de la primera generación incluyen aquellas que puedan ser caracterizadas como que están basadas en piperizina y fenotiazinas Los antagonistas de la segunda generación los cuales no son sedantes tienen una relación de actividad de
 10 estructura similar en el hecho de que retienen el grupo del núcleo etileno (las alquilaminas) o imitan el grupo de amina terciaria con piperizina o piperidina Los antagonistas de ejemplo son los siguientes

Etanolaminas maleato de carbinoxamina fumarato de
 15 clemastina clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato
 Etilendiaminas maleato de pirilamina clorhidrato de tripelenamina y citrato de tripelenamina

Alquilaminas clorofeniramina y sus sales tales como las sales de maleato y acrivastina

20 Piperazinas clorhidrato de hidroxizina pamoato de hidrozina clorhidrato de ciclizina lactato de ciclizina clorhidrato de meclizina y clorhidrato de cetirizina

Piperidinas Astemizol clorhidrato de levocabastina loratadina o sus análogos de descarboetoxi y terfenadina y

clorhidrato de fexofenadina y otras sales farmacéuticamente aceptables

El clorhidrato de azelastina es todavía otro antagonista del receptor H₁ que puede ser utilizado en combinación con
5 un inhibidor de PDE4

Los ejemplos de las antihistaminas preferidas incluyen metapirileno y loratadina

Por lo tanto la presente invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un
10 compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un inhibidor de PDE4
Preferentemente la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (Ia)
15 una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un inhibidor preferido de PDE4 como se describió anteriormente por ejemplo ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1 carboxílico

20 Por lo tanto la presente invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un corticoesteroide De
25 preferencia la presente invención proporciona una

combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un corticoesteroide preferido tal como se describió
5 anteriormente por ejemplo propionato de fluticasona éster S-fluorometil de ácido 6 α 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y éster S-fluorometilo de ácido 6 α 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-
10 oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Por lo tanto la presente invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente
15 funcional del mismo junto con un anticolinérgico. Preferentemente la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un
20 anticolinérgico preferido tal y como se describió anteriormente por ejemplo ipratropio, oxitropio o tiotropio.

Por lo tanto la presente invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato
25 farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente

funcional del mismo junto con una antihistamina
Preferentemente la presente invención proporciona una
combinación que comprende un compuesto de la fórmula (Ia)
o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado
5 fisiológicamente funcional del mismo junto con una
antihistamina preferida tal y como se describió
anteriormente

Por lo tanto la presente invención proporciona en un
aspecto adicional una combinación que comprende un
10 compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato
farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente
funcional del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un
corticoesteroide Preferentemente la presente invención
proporciona una combinación que comprende un compuesto
15 de la fórmula (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente
aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo
junto con una antihistamina preferida y un corticoesteroide
preferido tal y como se describió anteriormente

Por lo tanto la presente invención proporciona en un
20 aspecto adicional una combinación que comprende un
compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato
farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente
funcional del mismo junto con un anticolinérgico y un
inhibidor de PDE4 De Preferencia la presente invención
25 proporciona una combinación que comprende un compuesto

de la fórmula (Ia) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un inhibidor preferido de PDE4 y un anticolinérgico preferido tal y como se describió anteriormente

5 Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente pueden ser presentadas de manera conveniente para utilizarlas en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal y como se describió
10 anteriormente junto con un diluyente o vehículo fisiológicamente aceptable representan un aspecto adicional de la presente invención

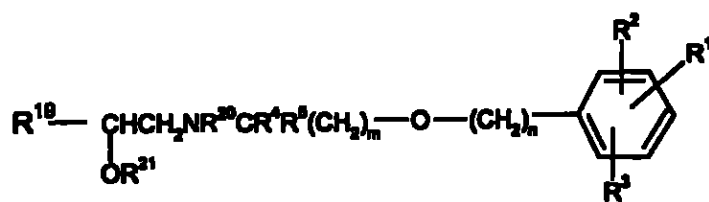
Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden ser administrados ya sea de manera consecutiva o
15 simultánea por separado o formulaciones farmacéuticas combinadas Las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos será apreciada fácilmente por aquellos expertos en la técnica

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente
20 invención se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una sal solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo el cual comprende un proceso tal y como se definirá más adelante seguido por los pasos siguientes en cualquier orden

25

- (i) la eliminación opcional de cualesquiera grupos protectores
- (ii) la separación opcional de un enantiómero de una mezcla de enantiómeros
- 5 (iii) la conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) por ejemplo la conversión de un compuesto en donde R^1 es SR^6 en un compuesto en donde R^1 es SOR^6 ó SO_2R^6 o la conversión de un compuesto en donde R^1 es SOR^6 en un compuesto en donde R^1 es SO_2R^6
- 10 (iv) la conversión opcional de un compuesto en donde R^6 representa cicloalqueno en un compuesto en donde R^6 representa cicloalquilo es decir mediante la hidrogenación
- 15 (v) la conversión opcional del producto en una sal solvato o derivado fisiológicamente funcional correspondiente del mismo

En un proceso general (a) un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) puede ser obtenido mediante la desprotección de los intermediarios protegidos por ejemplo de la fórmula (II)

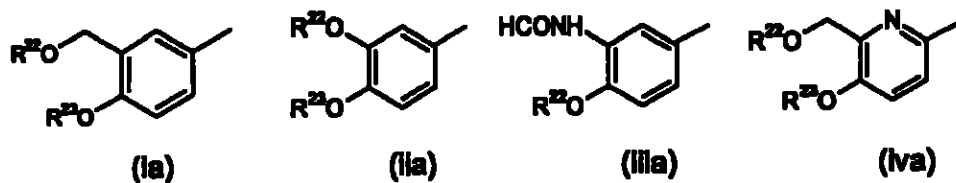


(II)

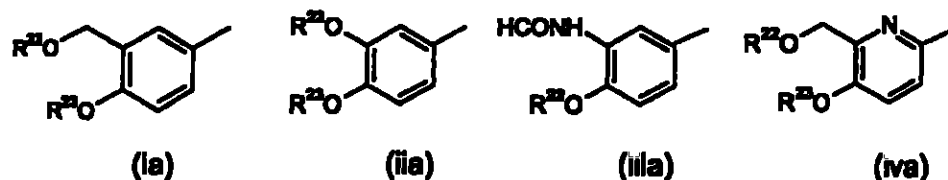
o una sal o solvato del mismo en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron para el compuesto de la fórmula (I) o (Ia) R^{10} representa una forma opcionalmente protegida de Ar y R^{20} y R^{21} son cada uno
 5 independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector a condición de que el compuesto de la fórmula (II) contiene por lo menos un grupo protector

Las formas opcionalmente protegidas de los grupos Ar preferidos pueden ser seleccionadas a partir de

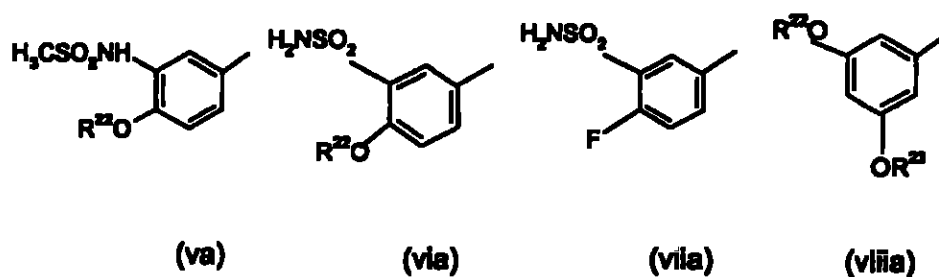
10

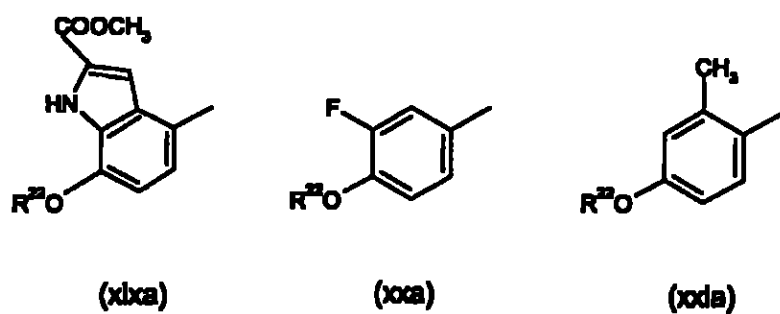
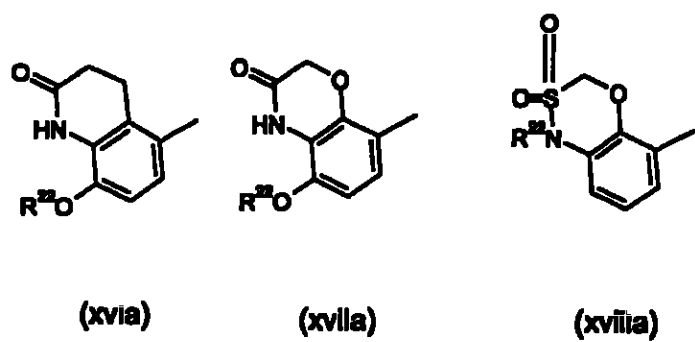
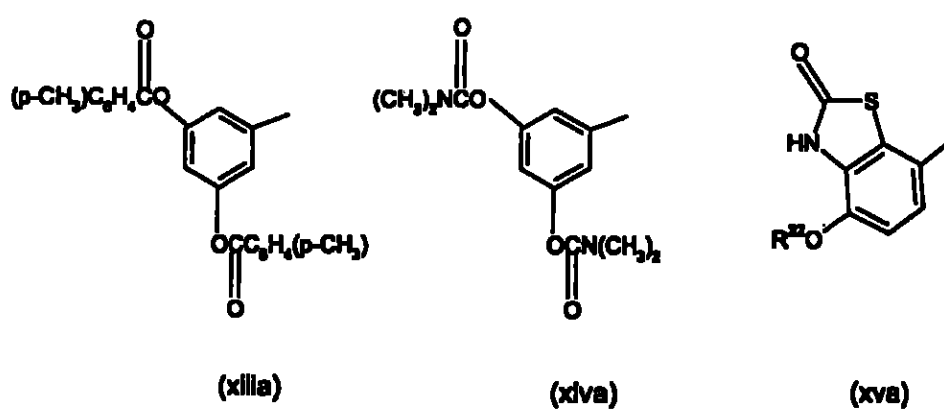
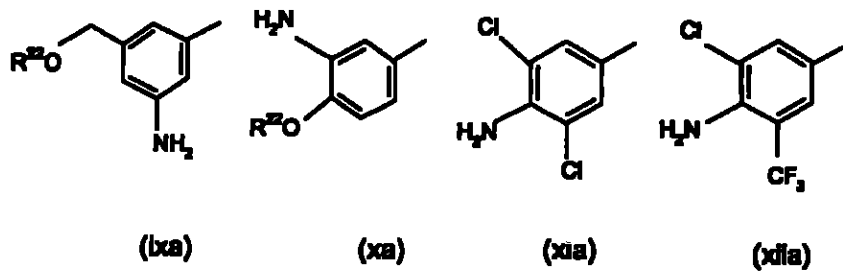


15



20





en donde R^{22} y R^{23} son cada una independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector siempre que por lo menos uno de R^{22} y R^{23} sea un grupo protector y la línea punteada en (xvia) y (xixa) indique un enlace doble opcional

5 Se podrá apreciar que para obtener un compuesto de la fórmula (Ia) en este y los otros procesos aquí descritos R^{18} representa la estructura (Ia) anterior

Los grupos protectores adecuados pueden ser cualquier grupo protector convencional tal y como aquellos que se describen en el libro de Theodora W Greene y Peter G M Wuts Grupos Protectores en Síntesis Orgánica (Protective Groups In Organic Synthesis) 3ª edición (John Wiley & Sons 1999) Los ejemplos de los grupos protectores hidroxilo adecuados representados por R^{22} y R^{23} son ésteres tales como éster de acetato grupos aralquilo tales como bencilo difenilmetilo o trifenilmetilo y tetrahidroxipiraniolo Los ejemplos de los grupos protectores amino adecuados representados por R^{20} incluyen bencilo α -metilbencilo difenilmetilo trifenilmetilo bencilloxycarbonilo ter-
15 como éster de acetato grupos aralquilo tales como bencilo difenilmetilo o trifenilmetilo y tetrahidroxipiraniolo Los ejemplos de los grupos protectores amino adecuados representados por R^{20} incluyen bencilo α -metilbencilo difenilmetilo trifenilmetilo bencilloxycarbonilo ter-
20 butoxycarbonilo y grupos acilo tales como tricloroacetilo o trifluoroacetilo

Como lo podrán apreciar aquellos expertos en la técnica el uso de dichos grupos protectores puede incluir la protección ortogonal de los grupos en los compuestos de la
25 fórmula (II) para facilitar la eliminación selectiva de un grupo

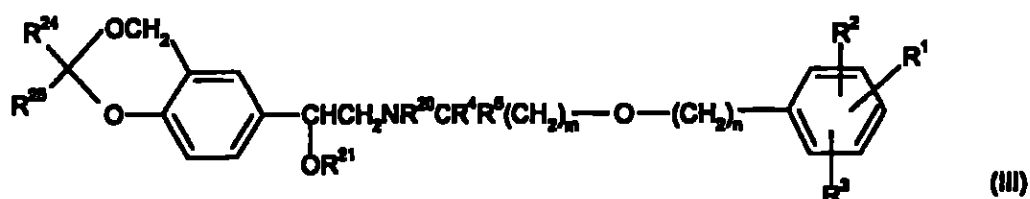
en la presencia de otro haciendo posible de este modo la funcionalización selectiva de una sola función amino o hidroxilo. Por ejemplo el grupo $-\text{CH}(\text{OH})$ puede ser protegido ortogonalmente como $-\text{CHOR}^{21}$ utilizando por ejemplo un grupo trialkilsililo tal como trietilsililo. Un experto en la técnica también apreciará que se pueden usar otras estrategias de protección ortogonal disponibles por medios convencionales tales y como los descritos por Theodora W Greene (consultar lo anterior).

10 La desprotección para producir un compuesto de la fórmula (I) o (II) puede ser efectuada utilizando técnicas convencionales. Por lo tanto por ejemplo cuando R^{22} , R^{23} y/o R^{20} son un grupo aralkilo éste puede ser disociado mediante la hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal (por ejemplo paladio en carbón).

15 En donde R^{23} y/o R^{24} es tetrahidropirranilo éste puede ser disociado mediante hidrólisis bajo condiciones ácidas. Los grupos acilo representados por R^{20} pueden ser removidos mediante hidrólisis por ejemplo con una base tal como hidróxido de sodio o puede ser removido un grupo tal como tricloroetoxycarbonilo mediante la reducción con por ejemplo zinc y ácido acético. Otros métodos de desprotección se pueden encontrar en el libro de Theodora W Greene (mencionado anteriormente).

25 En una modalidad particular del proceso (a) cuando Ar

representa un grupo de la estructura (i) por ejemplo como en la fórmula (Ia) R^{22} y R^{23} pueden representar juntos un grupo protector como en el compuesto de la fórmula (III)



5

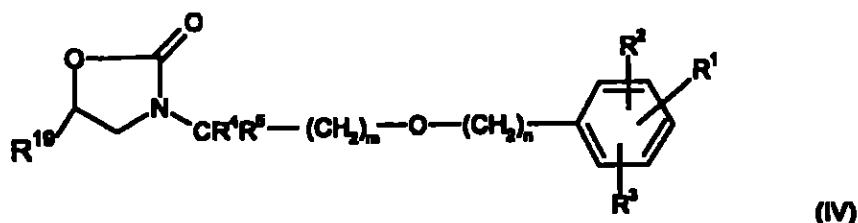
o una sal o solvato del mismo en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^{20} R^{21} m y n son tal y como se definieron para el compuesto de la fórmula (I) R^{24} y R^{25} son seleccionados
 10 independientemente de hidrógeno alquilo C_{1-8} o arilo o R^{24} y R^{25} juntos forman un grupo alquilo C_{3-7} . En un aspecto preferido ambos R^{24} y R^{25} son metilo

Un compuesto de la fórmula (III) puede ser convertido en un compuesto de la fórmula (I) mediante la hidrólisis con
 15 ácido acuoso diluido por ejemplo ácido acético o ácido clorhídrico en un solvente adecuado o mediante la transesqueletización en un alcohol por ejemplo etanol en la presencia de un catalizador tal como un ácido (por ejemplo ácido toluenosulfónico) o una sal (tal como tosilato de
 20 piridinio) en una temperatura normal o elevada

Se podrá apreciar que los grupos protectores R^{22} R^{23} R^{20} y R^{21} (incluyendo los grupos protectores ciclados

formados por R^{22} y R^{23} como se ilustraron en la fórmula (III) pueden ser removidos en un solo paso o por secuencias. El orden preciso en el cual los grupos protectores son removidos dependerá en parte de la naturaleza de dichos grupos y podrá ser apreciado fácilmente por los expertos en la técnica. Preferentemente cuando R^{22} y R^{23} juntos forman un grupo protector como en la fórmula (III) este grupo protector es removido junto con cualesquiera grupos protectores en la porción $CH(OH)$ seguido por la remoción de R^{20} .

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) en donde R^{20} y R^{21} representan hidrógeno pueden ser preparados a partir del compuesto correspondiente de la fórmula (IV)



15

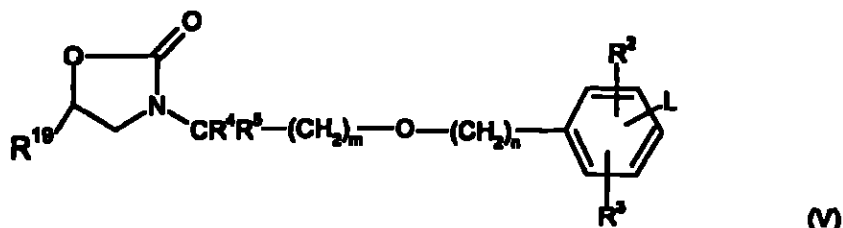
o una sal o solvato del mismo en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , m y n son tal y como se definieron para el compuesto de la fórmula (II) ó (III).

La conversión de un compuesto (IV) en un compuesto de la fórmula (II) ó (III) puede ser efectuada mediante el tratamiento con una base por ejemplo una base no acuosa tal como trimetilsilanolato de potasio o una base acuosa tal

20

como hidróxido de sodio acuoso en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano

Los compuestos de la fórmula (IV) en donde R^1 representa un grupo SR^6 pueden ser preparados a partir del
5 compuesto correspondiente de la fórmula (V)



en donde R^2 R^3 R^4 R^5 R^{10} m y n son tal y como se
10 definieron para la fórmula (II) y L es un grupo saliente por ejemplo un grupo halo (preferentemente yodo)

mediante la reacción de un compuesto R^6SH en la presencia de 1,1-bis-(difenil fosfina)ferroceno tris(dibencilidina acetona) di-paladio N-metilpirrolidinona y
15 una base orgánica tal como trietilamina Si se desea el producto de sulfuro inicialmente obtenido de esta reacción puede ser oxidado para producir un compuesto correspondiente de la fórmula (IV) en donde R^1 representa un grupo SOR^6 La oxidación se puede llevar a cabo utilizando
20 agentes de oxidación convencionales por ejemplo periodato de sodio en un solvente adecuado por ejemplo alcohol tal como etanol o un perácido por ejemplo ácido

metacloroperbenzolco en un solvente adecuado tal como diclorometano o peróxido de hidrógeno en un solvente adecuado tal como ácido acético

En donde R^1 representa SOR^6 el producto puede ser
5 obtenido inicialmente como una mezcla de diaestereoisómeros. Estos pueden ser separados mediante métodos convencionales por ejemplo usando la cromatografía quirálca tal como HPLC quirálca. Alternativamente los sulfóxidos pueden ser preparados
10 selectivamente en una de las formas diaestereoméricas mediante el uso de un agente de oxidación quirálco

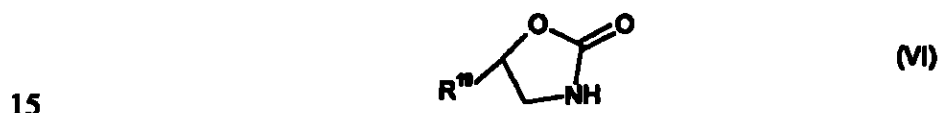
Un compuesto de la fórmula (IV) en donde R^1 representa SO_2R^6 puede ser preparado mediante la oxidación de un compuesto correspondiente de la fórmula (IV) en donde
15 R^1 representa SOR^6 ó SR^6 mediante la reacción con un perácido por ejemplo ácido metacloroperbenzolco. Cuando es empleado un sulfuro como el material de partida (por ejemplo R^1 representa SR^6) el perácido debe ser utilizado en exceso para asegurar la oxidación completa. El material de
20 partida de sulfóxido puede ser convencionalmente empleado con una mezcla de diaesterolsomeros

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que mientras es posible hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto R^6SH en donde R^6 representa ya sea un
25 grupo cicloalquenilo cualquier paso de oxidación posterior

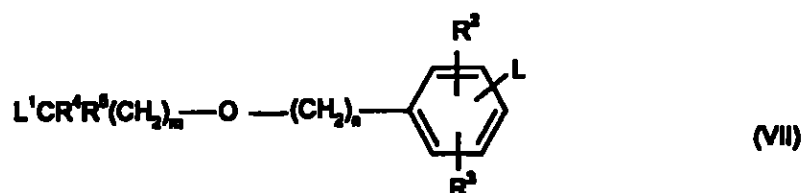
efectuado en un compuesto (IV) en donde R^6 representa un grupo cicloalquenilo también resultará en la oxidación de dicho grupo cicloalquenilo Sin embargo los compuestos (IV) en donde R^1 representa SOR^6 ó SO_2R^6 en donde R^6 es un grupo cicloalquenilo pueden ser preparados mediante la metodología descrita en el proceso (b) que se presenta más adelante

Los compuestos de la fórmula (IV) también pueden ser preparados mediante métodos análogos a los procesos (c) y (d) siguientes por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (XVII) tal y como se describe más adelante

Un compuesto de la fórmula (V) puede ser preparado acoplando un compuesto de la fórmula (VI)



o una sal o solvato del mismo en donde R^{10} es tal y como se definió para el compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VII)



20 En donde R^4 R^5 L m y n son tal y como se definieron para el compuesto de la fórmula (V) y L^1 es un grupo saliente

por ejemplo un grupo halo (generalmente bromo o yodo) o un sulfonato tal como un sulfonato alquilo (generalmente metanosulfonato) un arilsulfonato (generalmente toluenosulfonato) o un sulfonato haloalquilo (generalmente

5 trifluorometanosulfonato)

El acoplamiento de un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) puede ser efectuado en la presencia de una base tal como un hidruro de metal por ejemplo hidruro de sodio o una base inorgánica tal como

10 carbonato de cesio en un solvente aprótico por ejemplo N N-dimetilformamida o tetrahidrofurano

Los compuestos de la fórmula (VI) pueden ser preparados por ejemplo tal y como se describieron en el Documento WO 02/066422

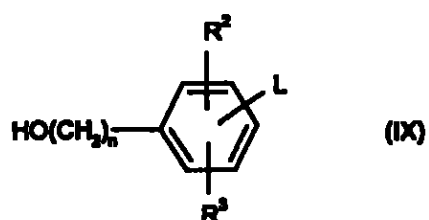
15 Los compuestos de la fórmula (VII) pueden ser preparados a partir de un dihaloalcano correspondiente de la fórmula (VIII)



en donde R^4 R^5 y m son tal y como se definieron para los compuestos de la fórmula (I) y cada L^1 representa un

20 halo generalmente bromo

mediante la reacción con un alcohol de la fórmula (IX)



en donde R^2 R^3 L y n son tal y como se definieron para los compuestos de la fórmula (VII)

5 Se deberá apreciar que cuando el grupo L en los compuestos de la fórmula (VII) representa bromo este puede ser intercambiado si se desea por un sustituyente de yodo mediante la reacción con yodo en la presencia de un litio alquilo tal como n-butil litio en un solvente tal como
10 tetrahidrofurano

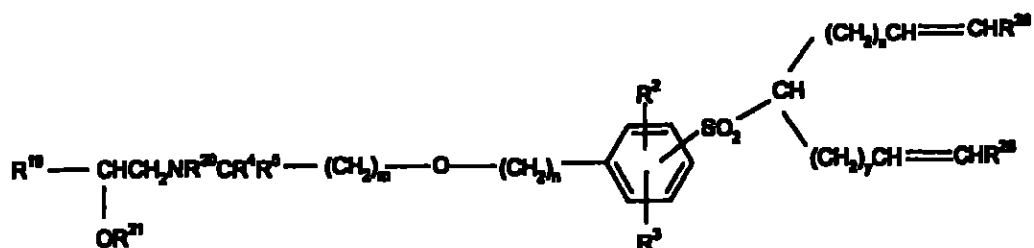
El acoplamiento de los compuestos (VIII) y (IX) puede ser efectuado en la presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio acuoso bajo condiciones de transferencia de fase en la presencia de una sal de amonio
15 tal como bromuro de tetraalquilamonio

Los compuestos de la fórmula (VIII) y (IX) son conocidos o pueden ser preparados mediante métodos estándar

Los compuestos de la fórmula (I) (II) ó (III) también pueden ser preparados como se describe en los procesos del
20 (b) al (e) siguientes

Por lo tanto en un proceso adicional (b) un compuesto de la fórmula (I) (II) ó (III) en donde R^1 representa un grupo

SO_2R^6 y R^6 representa un grupo cicloalquenilo puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (X)



(X)

5

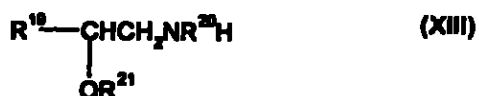
en donde R^2 R^3 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron para la fórmula (I) R^{19} es una forma opcionalmente protegida de Ar R^{20} y R^{21} representan independientemente cada uno hidrógeno o un grupo protector cada R^{26} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} en donde x e y cada uno representa 0 1 ó 2

efectuando el cierre del anillo para formar un grupo cicloalquenilo

El cierre del anillo se puede efectuar mediante la química de metatesis de olefina En este método se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con un catalizador de rutenio (catalizador Grubbs) tal como bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio o un catalizador de molibdeno (Schrock) para efectuar la formación de la porción cicloalqueno deseada con la generación concomitante de

estéricamente por ejemplo un derivado de borano cíclico tal como 9-borabicyclo[3 3 1]nonano texilborano catecolborano o disiamilborano y seguido por el acoplamiento por el compuesto (XII) en la presencia de un catalizador tal como acetato de paladio PdCl_2 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y una fosfina tal como trifenilfosfina (di-ter-butilfosfino)bifenilo triciclohexilfosfina trisopropilfosfina triciclopentilfosfina o tri-ter-butilfosfina y una base tal como fosfato de potasio o de sodio acuoso carbonato de potasio o de sodio o acetato de sodio

Un compuesto de la fórmula (XI) se puede preparar por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII)



en donde R^{19} R^{20} y R^{21} son tal y como se definieron anteriormente

con un compuesto de la fórmula (XIV)



en donde L^1 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron para la fórmula (VII)

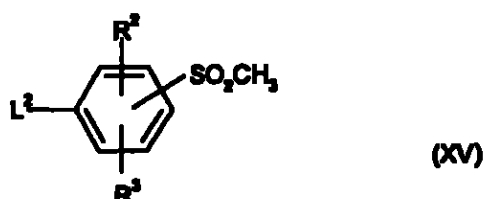
Los compuestos de la fórmula (XIII) son conocidos en la técnica (por ejemplo en la Patente Europea EP-A 0947498 o el Documento WO 02/070490) o pueden ser fácilmente

preparados por un experto en la técnica

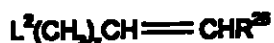
Los detalles adicionales con referencia a la preparación de los compuestos (XIII) en donde R^{10} es un grupo (v) se puede encontrar en la Patente DE3524990 con respecto a la
 5 preparación de los compuestos (XIII) en donde R^{10} es un grupo (ii) (viii) y (xvi) en la Patente Europea EP-A-162576 con respecto a la preparación de los compuestos (XIII) en donde R^{10} es un grupo (iv) en la Patente Europea EP-A-220054 con respecto a la preparación del compuesto (XIII)
 10 en donde R^{10} es un grupo (xi) en la Patente del Reino Unido GB2165542 y con respecto a la preparación de los compuestos (XIII) en donde R^{10} es un grupo (c) en la Patente del Reino Unido GB2230523

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (XIV)
 15 mediante métodos estándar es decir a partir del dihaloalqueno y el hidroxialqueno correspondientes mediante la química convencional generalmente en la presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio acuoso bajo condiciones de transferencia de fase en la presencia de una
 20 sal de amonio tal como bromuro de tetraalquilamonio

Un compuesto de la fórmula (XII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XV)



con una base tal como litio bis(trimetilsilil)amida en un solvente tal como tetrahidrofurano seguido por la reacción con un haluro alquenilo de la fórmula

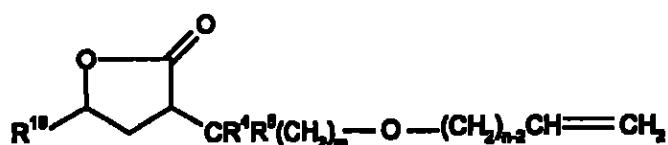


o en donde x e y en la fórmula (XII) tienen cada uno valores diferentes mediante una reacción en forma de pasos con cada uno de $L^2(CH_2)_xCH=CHR^{28}$ y $L^2(CH_2)_yCH=CHR^{28}$

Alternativamente en los casos en que x y/o y representan cero la porción $-SO_2CH(CH=CHR^{28})_2$ ó $-SO_2CH_2CH=CHR^{28}$ pueden ser acoplados directamente con el anillo aromático mediante métodos convencionales

Los compuestos de la fórmula (XV) pueden ser preparados mediante métodos estándar por ejemplo tal y como se describieron en Tet Letts 1994 página 35 9063

Se deberá apreciar que un compuesto de la fórmula (IV) en donde R^1 representa $-SO_2R^6$ y R^6 representa cicloalquenilo también pueden ser preparados mediante el método del proceso (b) utilizando un compuesto de la fórmula (XVI)



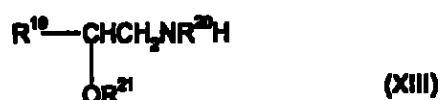
(XVI)

en donde R^4 R^5 R^{18} m y n son tal y como se definieron para los compuestos de la fórmula (II) los cuales a la vez pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de

la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (XIV) de una manera análoga a la reacción de un compuesto (XIII) con un compuesto (XIV)

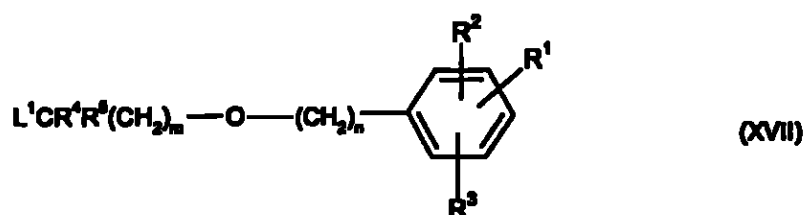
Se deberá apreciar además que el paso para formar el grupo cicloalquenilo R^6 se puede llevar a cabo en cualquier etapa conveniente de la reacción. Sin embargo con el objeto de retener la porción cicloalquenilo este paso se llevaría a cabo después de cualesquiera etapas que comprenden reacciones de hidrogenación, hidroboración y oxidación.

En un proceso adicional (c) un compuesto de la fórmula (I), (II) ó (III) se puede obtener mediante la alquilación de una amina de la fórmula (XIII)



en donde R^{10} representa una forma opcionalmente protegida de Ar y R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector por ejemplo tal y como se definieron anteriormente para la fórmula (II)

con un compuesto de la fórmula (XVII)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son tal y como se definieron para el compuesto de la fórmula (I) y L^1 es un

grupo saliente tal como halo (generalmente bromo) o un sulfonato por ejemplo un sulfonato haloalquilo (generalmente sulfonato de trifluorometano) seguido por la remoción de cualesquiera grupos protectores presentes mediante métodos
 5 convencionales tal y como se describieron anteriormente para la despotrección de los compuestos de la fórmula (II)

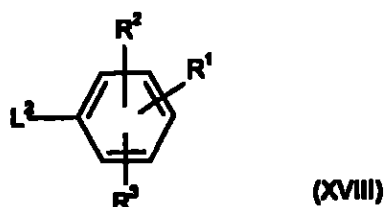
La reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) con un compuesto de la fórmula (XVII) se efectúa opcionalmente en la presencia de una base orgánica tal como trialquilamina
 10 por ejemplo diisopropilietilamina y en un solvente adecuado por ejemplo dimetilformamida

Un compuesto de la fórmula (XVII) puede ser preparado haciendo reaccionar una olefina de la fórmula (XIV)



15 en donde L^1 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron para la fórmula (XI)

con un compuesto de la fórmula (XVIII)



en donde R^1 R^2 y R^3 son tal y como se definieron
 20 anteriormente para la fórmula (I) y L^2 es un halo por ejemplo bromo

de una manera análoga a la reacción de un compuesto

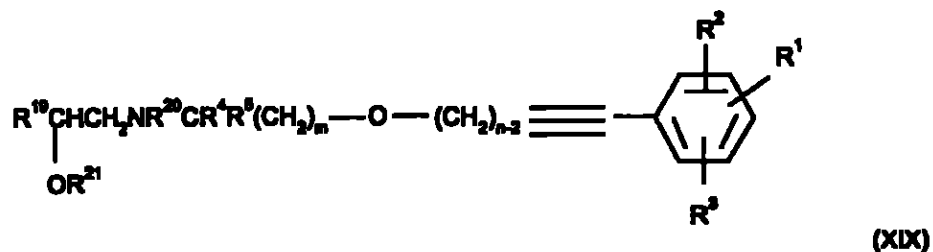
(XI) con un compuesto (XII) tal y como se describió anteriormente en el proceso (b)

o haciendo reaccionar un compuesto (XIV) con un compuesto de la fórmula (XII) seguido por una reacción de metatesis tal y como se describió en el proceso (b) anterior

Los compuestos de la fórmula (XVIII) en donde R^1 es SR^6 , SOR^6 ó SO_2R^6 y R^6 representa un grupo cicloalquilo se consiguen comercialmente o pueden ser preparados mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica

Un compuesto de la fórmula (XVII) también puede ser preparado mediante la reducción de un compuesto de la fórmula (XX) tal y como se definirá más adelante

Todavía un proceso adicional (d) de un compuesto de la fórmula (I) (II) ó (III) puede ser obtenido mediante la reducción de un compuesto de la fórmula (XIX)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son tal y como se definieron para la fórmula (I). R^{10} representa una forma opcionalmente protegida de Ar y R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector tal y como se definió anteriormente

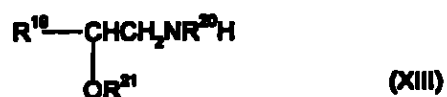
La reducción puede ser efectuada mediante cualquier

método adecuado tal como hidrogenación en la presencia de un catalizador por ejemplo paladio/carbón u óxido de platino

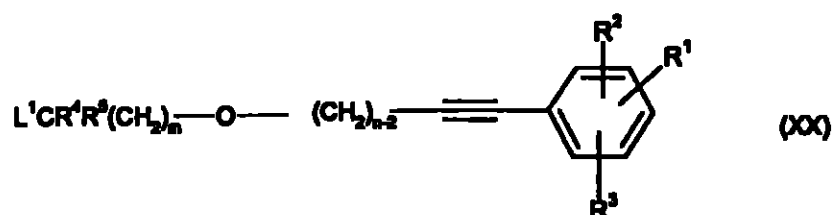
Aquellos expertos en la técnica deberán entender que si
 5 R^1 contiene una porción cicloalqueno esta también será hidrogenada a la porción cicloalquilo correspondiente De aquí que este método no es apropiado cuando se desea obtener un producto en donde R^1 contiene un grupo cicloalqueno

10 Deberá apreclarse que en donde R^{10} representa Ar y R^{20} y R^{21} representan cada uno hidrógeno la reducción producirá un compuesto de la fórmula (I) pero en donde uno o más de R^{10} R^{20} y R^{21} contiene o representa un grupo protección y entonces la reducción producirá un compuesto de la fórmula
 15 (II) ó (III) el cual puede ser desprotegido entonces para producir un compuesto de la fórmula (I)

Un compuesto de la fórmula (XIX) puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII)



20 tal y como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula (XX)



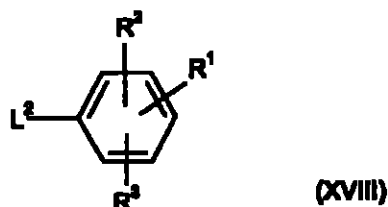
en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 m y n son como se definieron para el compuesto de la fórmula (I) y L^1 es tal y como se definió para el compuesto de la fórmula (VII)

5 anterior

La reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) con un compuesto de la fórmula (XX) es efectuada opcionalmente en la presencia de una base orgánica tal como triálquilamina por ejemplo diisopropiletilamina y en un solvente adecuado

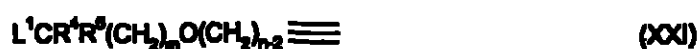
10 por ejemplo N N-dimetilformamida

Un compuesto de la fórmula (XX) se puede preparar acoplando un compuesto de la fórmula (XVIII)



tal y como se definió anteriormente con un compuesto

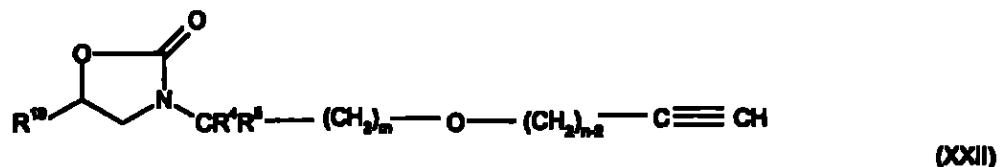
15 de la fórmula (XXI)



en donde L^1 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron anteriormente para los compuestos de la fórmula (XV)

alternativamente se puede preparar un compuesto de la

fórmula (XIX) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII) tal y como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula (XXII)



- 5 o una sal o solvato del mismo en donde R^4 R^5 m n y R^{19} son tal y como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula (XIX) seguido por la abertura del anillo de oxazolidinona tal y como se describió en el proceso (a)
- 10 El acoplamiento de un compuesto de la fórmula (XVIII) con un compuesto de la fórmula (XXI) ó (XXII) es efectuado de manera conveniente en la presencia de un sistema catalizador tal como dicloruro bis(trifenilfosfina) paladio y en la presencia de un catalizador de cobre por ejemplo yoduro
- 15 cuproso con una base orgánica tal como trialkilamina por ejemplo trietilamina en un solvente adecuado por ejemplo acetonitrilo o dimetilformamida

Un compuesto de la fórmula (XXII) puede ser preparado mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (VI) tal y como se describió anteriormente con un compuesto de la fórmula (XXI) tal y como se definió anteriormente

20

El acoplamiento de un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (XXI) puede ser efectuado en la

presencia de una base tal como un hidruro de metal por ejemplo hidruro de sodio o una base inorgánica tal como carbonato de cesio en un solvente aprótico por ejemplo dimetilformamida

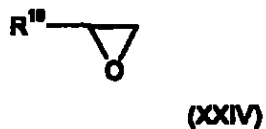
- 5 Los compuestos de la fórmula (XXI) pueden ser preparados a partir del dihaloalcano correspondiente y el hidroxialcano mediante la química convencional generalmente en la presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio acuoso bajo condiciones de
- 10 transferencia de fase en la presencia de una sal de amonio tal como bromuro de tetraalquilamonio

En un proceso adicional (e) un compuesto de la fórmula (I) (II) ó (III) puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII)

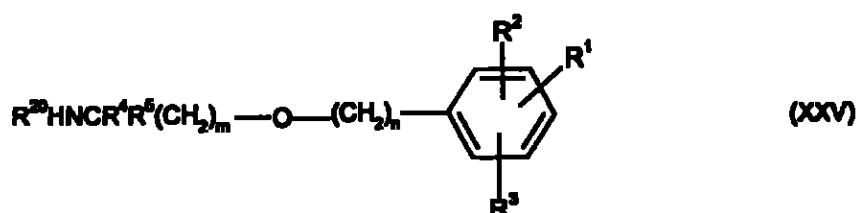


en donde R^{10} es tal y como se definió anteriormente y L^3 es un grupo saliente tal y como se definió anteriormente para L^1 ó L^2

- 20 o un compuesto de la fórmula (XXIV)



en donde R^{10} es tal y como se definió anteriormente con una amina de la fórmula de (XXV)



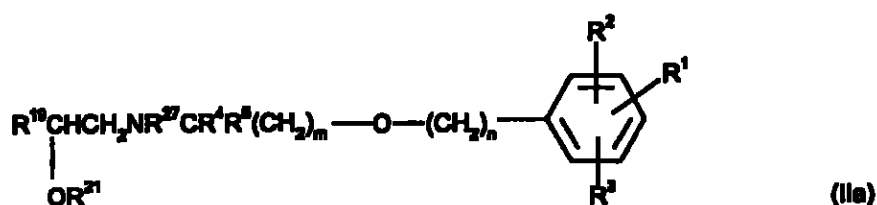
seguido por la remoción de cualesquiera grupos protectores presentes mediante métodos convencionales como se describieron anteriormente para la desprotección de
5 los compuestos de la fórmula (II)

La reacción se puede efectuar utilizando condiciones convencionales para dichas reacciones de desplazamiento

Los compuestos de la fórmula (XXIII) y (XXIV) pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la técnica

10 Un compuesto de la fórmula (XXV) puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XVII) con una amina $R^{20}NH_2$

En un proceso adicional (f) un compuesto de la fórmula (I) (II) ó (III) puede ser preparado mediante la remoción de
15 un auxiliar quirálico a partir de un compuesto de la fórmula (IIa)



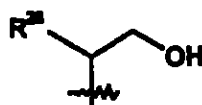
en donde de R^1 a R^5 m y n son tal y como se definieron para la fórmula (I) R^{19} representa una forma opcionalmente

protegida de Ar R^{21} representa hidrógeno o un grupo protector y R^{27} representa un auxiliar quirático

Un auxiliar quirático es una porción que es introducida dentro de una molécula para influir en la estereoquímica del producto formado y es removido posteriormente en su totalidad o en parte. Un auxiliar quirático puede funcionar simultáneamente como un grupo protector.

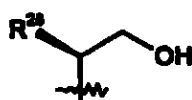
Muchos auxiliares quiráticos se consiguen comercialmente y los expertos en la técnica seleccionarían uno basado en las propiedades deseadas, es decir la estereoquímica absoluta deseada y la compatibilidad con los procesos que están siendo utilizados. Los auxiliares quiráticos adecuados para utilizarlos en este proceso incluyen pero no están limitados a el isómero-S y/o el isómero-R del fenil glicinol y los derivados substituidos del mismo.

El auxiliar quirático de preferencia es una porción de la fórmula



o un solo enantiómero del mismo en donde R^{28} representa alquilo C_{1-6} o fenilo o bencillo opcionalmente substituidos en donde la substitución opcional es una o más seleccionadas independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o nitro por ejemplo para-hidroxifenilo.

Más preferentemente el auxiliar quirático es una porción



en donde R^{28} es tal y como se definió anteriormente

5 Alternativamente puede ser una porción de la fórmula



en donde R^{29} es tal y como se definió anteriormente

Preferentemente R^{28} representa fenilo opcionalmente
 sustituido tal y como se describió anteriormente Más
 10 preferentemente R^{28} representa fenilo no sustituido

El auxiliar quirático en este proceso puede ser
 generalmente removido mediante hidrogenólisis utilizando por
 ejemplo un catalizador de paladio en carbón o
 preferentemente utilizando hidróxido de paladio (catalizador
 15 Pearlman) Ventajosamente cuando se utiliza el catalizador
 Pearlman la remoción del auxiliar quirático es más eficiente
 Este método de remoción es especialmente adecuado en
 donde R^{18} es fenilo o un fenilo sustituido Alternativamente
 el nitrógeno al cual está enlazado el auxiliar puede ser
 20 derivado bajo condiciones de oxidación para formar el N-
 óxido antes de la eliminación mediante calentamiento para
 producir una amina secundaria

Un compuesto de la fórmula (IIa) puede ser preparado
 mediante métodos análogos a los descritos anteriormente por

ejemplo el proceso (c)

Una descripción detallada de un proceso análogo para la Ruta (e) se puede encontrar en la Solicitud Internacional Publicada Número WO/0196278

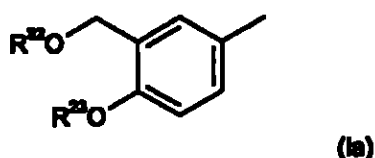
5 Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente el orden preciso de los pasos sintéticos por medio de los cuales son introducidos los varios grupos y porciones dentro de la molécula pueden variar Se encuentra dentro de la habilidad del experto en la técnica asegurar que
10 los grupos o porciones introducidos en una etapa del proceso no serán afectados por transformaciones y reacciones posteriores y seleccionar el orden de los pasos sintéticos de manera correspondiente Por lo tanto por ejemplo y tal y como se indicó anteriormente cuando se desea que R⁶
15 represente en el producto final una porción cicloalqueno esta deberá ser introducida después de cualesquiera reacciones de hidrogenación hidroboración u oxidación

Los compuestos enantioméricos de la presente invención pueden ser obtenidos (i) mediante la separación de los
20 componentes de la mezcla racémica correspondiente por ejemplo por medio de una columna de cromatografía quiral métodos de resolución de enzimas o la preparación o separación de los diastereoisómeros adecuados (ii)
mediante la síntesis directa a partir de los intermediarios
25 quirállicos apropiados mediante métodos descritos

anteriormente o (iii) mediante la oxidación enantioselectiva del átomo de azufre

Las conversiones opcionales de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) al azar correspondiente se puede efectuar de manera conveniente mediante la reacción con el ácido o la base apropiados. La conversión adicional de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) a un solvato o derivado fisiológicamente funcional correspondiente se puede efectuar mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la técnica

En una modalidad preferida en cualquiera de los procesos descritos anteriormente R^{10} representa un grupo (Ia)



de modo que el producto final es un compuesto de la fórmula (Ia)

De acuerdo con un aspecto adicional la presente invención proporciona un intermediario novedoso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) y/o (Ia) por ejemplo

un compuesto de la fórmula (II) (III) (IV) (X) ó (XIX) como se definieron anteriormente o como son mencionados en los ejemplos específicos siguientes o un isómero óptico una sal o un derivado protegido de los mismos

Breve Descripción de los Dibujos

La figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X del sulfonato de 4-((1R)-2-((6-(4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-

5 (hidroximetil)fenol-4-clorobenceno

La figura 2 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X del sulfonato de 4-((1R)-2-((6-(4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol-4-bifenilo

10 La figura 3 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X de una sal de naftaleno-2-sulfonato de 4-((1R)-2-((6-(4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol

La figura 4 muestra un patrón de difracción de polvo por 15 rayos X del sulfonato de 4-((1R)-2-((6-(4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol-4-bromobenceno

La figura 5 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X del sulfonato de 4-((1R)-2-((6-(4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2- 20 (hidroximetil)fenol-3-tolueno

Descripción Detallada de la Invención

Para un mejor entendimiento de la invención se proporcionan a modo de ilustración los siguientes ejemplos

25 **EJEMPLOS SINTÉTICOS**

En todos los ejemplos se utilizaron las siguientes abreviaturas

LC Cromatografía Líquida

LCMS Espectrometría de Masa de Cromatografía

5 Líquida

RT tiempo de retención

THF tetrahidrofurano

DMF N N-dimetilformamida

MeCN acetonitrilo

10 PPh₃ trifenilfosfina

AcOH ácido acético glacial

EtOAc acetato de etilo

PE éter de petróleo

EtOH etanol

15 pe punto de ebullición

ca circa

h hora(s)

min minuto(s)

20 Todas las temperaturas se proporcionan en grados centígrados

El gel de sílice se refiere a gel de sílice Merck 60 número Art 7734

Gel de sílice instantáneo se refiere al gel de sílice Merck 60 Art número 9385

25 Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice

previamente empacados que contienen una corrida de KP-Sil en un módulo de cromatografía instantánea 12i

SPE Bond Elut son cartuchos previamente empacados utilizados para las purificaciones paralelas generalmente al vacío Y estos se pueden conseguir comercialmente en Varian

Los experimentos de RMN en 400MHz (a menos que se especifique lo contrario)

La LCMS fue realizada en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3.3 cm x 4.6 mm DI) eluyéndolo con HCO₂H al 0.1% y acetato de amonio 0.01 M en agua (solvente A) y HCO₂H al 0.05% 5% de agua en acetonitrilo (solvente B) utilizando el siguiente gradiente de elusión de 0 a 0.7 minutos 0% B de 0.7 a 4.2 minutos 100% B de 4.2 a 5.3 minutos 100% B de 5.3 a 5.5 minutos 0% B en un rango de flujo de 3ml/min El espectro de masa se registró en un espectrómetro de Plataforma Fisons VG utilizando una modalidad de electro-rocado positivo y negativo (ES+ve y ES-ve)

El análisis XRPD mostrado en las figuras se realizó en un difractómetro de polvo Phillips Xpert Pro Modelo PW3040/60 número de serie DY1379 utilizando un detector X Celerator El método opera de 2 a 40 grados 2Tetas con un tamaño de paso de 0.0167 grados 2Teta y un tiempo de recolección de 31.75 segundos en cada paso

Ejemplo 1

4-((1R)-2-((6-(4-(3-(Ciclopentilsulfinil)fenil)butoxi)hexil)amino)-1-hidroxiethyl)-2-(hidroximetil)fenol acetato

5 i) éter 6-Bromohexil 4-(3-bromofenil)butílico

Se agitó una mezcla durante 2 días a temperatura ambiente de 4-(3-bromofenil) butan-1-ol (18 g) (EP 0995 752A1) 1 6-dibromohexano (48 ml) bromuro de tetrabutilamonio (1 5 g) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (500 ml) La mezcla fue vertida en agua (1000 ml) y extractada con acetato de etilo Los extractos combinados fueron lavados con agua secados (Na_2SO_4) y evaporados El aceite residual fue purificado en el Biotage eluyéndolo con petróleo ligero a temperatura de (40°C a 15 60°C) y luego petróleo ligero temperatura de (40°C a 60°C) - éter (9 1) Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (18 g) LCMS RT=4 34 min

ii) éter 6-Bromohexil 4-(3-yodofenil)butílico

Se agregó una solución de n-butil litio en hexano (1 6 M 20 50 ml) a una solución agitada de éter de 6-bromofenil 4-(3 bromofenil)butílico (21 g) en THF seco (150 ml) a una temperatura de -85°C bajo nitrógeno Después de 15 minutos se le agregó en forma de gotas una solución de yodo (19 8 g) en THF (100 ml) durante 20 minutos Luego se permitió que la 25 solución se calentará hasta una temperatura de 0°C y se le

agregó bisulfito de sodio acuoso. La mezcla fue vertida en agua y extractada en éter. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y evaporados. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de columna de gel de sílice (1 kg) eluyéndolo con ciclohexano – éter (9:1). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (17 g) LCMS RT=4.41 min.

iii) Di(ter-butil) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxoetilimidodicarbonato

Se agregó carbonato de cesio (70.4 g) a una suspensión agitada de 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanona (Glaxo DE 3513885 1985) (61.8 g) y di-ter-butiliminodicarboxilato (47.15 g) en acetonitrilo (600 ml) bajo nitrógeno. Después de la agitación vigorosa a una temperatura de 21°C durante 24 horas, la mezcla se diluyó en agua (ca 800 ml) y el producto fue extractado con éter dietílico (1 litro, entonces 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera secada (MgSO_4) y concentradas a ca 400 ml. Los cristales blancos fueron recolectados mediante filtración, lavados con éter dietílico y secados para producir el compuesto del título (24.4 g) δ (CDCl_3) 7.78 (1H, dd, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8 Hz), 4.97 (2H, s), 4.88 (2H, s), 1.56 (6H, s) y 1.48 (18H, s). La concentración adicional de los licores madre produjo el producto adicional (13.8 g). Se obtuvo una tercera cosecha

(7.1g) mediante la cromatografía de los licores madre sobre gel de sílice evaporando el eluido apropiado y triturándolo con éter dietílico

iv) ter-Butil 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-Il)-2-oxoetilcarbamato

Se agregó ácido trifluoroacético (92ml) a una solución agitada de di(ter-butil) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-Il)-2-oxoetilimidodicarbonato (352.55g) en diclorometano (3.6 litros) a una temperatura de 21°C y la reacción se agitó durante 1.5 horas. Se le agregó una solución acuosa de NaOH (1.75 litros) y después de 10 minutos se separaron las fases. La capa orgánica fue lavada con agua secada (MgSO₄) y evaporada hasta un aceite. Éste fue almacenado bajo alto vacío durante la noche y luego triturado con hexano éter (3.1) para producir el producto crudo (226.61g). Este producto fue purificado mediante recristalización a partir de éter dietílico para producir el compuesto del título (122.78g). Se obtuvo un producto adicional (61.5g) de los licores madre mediante la evaporación y la cromatografía en un Biotage utilizando acetato de etilo al 15% en hexano. LCMS RT = 3.37 min

v) ter-Butil (2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-Il)-2-hidroxiethylcarbamato

Se agregó lentamente una solución 2M de sulfuro dimetilo - borano en THF (28ml) a una solución 1M de (R)-

tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H-3H-pirrólo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborole en tolueno (56 ml) a una temperatura de 0°C bajo nitrógeno. Se agregó lentamente una solución de ter-butil 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato (108.2g) en THF (1.3 litros) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, seguido por una solución de 2M de sulfuro de borano - dimetilo en THF (252ml) durante 50 minutos. Después de 1 hora se le agregó HCl 2M (170ml) con enfriamiento y la mezcla fue dividida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y secada (MgSO₄). La solución fue concentrada y el producto purificado mediante cromatografía en gel de sílice instantánea (800g) eluyéndola sucesivamente con hexano/acetato de etilo (4:1 entonces 3:1) para producir el compuesto del título (93.3g). LCMS RT = 3.31min.

vi) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se agregó en forma de gotas ter-Butil (2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxiethylcarbamato (86.37g) en DMF (600ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión del aceite del 60% 11.9g) en DMF (160ml) con enfriamiento de modo que la temperatura interna permaneció en 0°C bajo nitrógeno. La mezcla fue agitada a una temperatura de 21°C durante 2 horas. La mezcla se volvió a enfriar a una temperatura de 0°C y se le agregó HCl

2M (134ml) La mezcla fue diluida con agua y el producto
 extractado dos veces con acetato de etilo La solución fue
 lavada con salmuera dos veces secada (MgSO_4) y evaporada
 para producir el compuesto del título (63.55g) LCMS RT =
 5 2.66min

vii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-{6-[4-(3-yodofenil)butoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Se agregó hidruro de sodio (dispersión en aceite del
 60% 1.26 g) a una solución enfriada (baño de hielo) agitada
 10 de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-
 oxazolidinona (5.47 g) en DMF seco (50 ml) bajo nitrógeno y
 la mezcla fue agitada durante 15 minutos a una temperatura
 de 5°C Entonces se le agregó una solución de éter de 6-
 bromohexil 4-(3-yodofenil)butilico (10.7 g) en DMF (30 ml) en
 15 forma de gotas durante 10 minutos La mezcla fue agitada
 durante 2 horas a temperatura ambiente luego vertida en una
 solución acuosa de cloruro de amonio y extractada con
 acetato de etilo Los extractos combinados fueron lavados
 con agua secados (Na_2SO_4) y evaporados El residuo fue
 20 purificado en el Biotage (cartucho de 90 g) eluyéndolo con
 éter - hexano (3:2) para producir el compuesto del título (9.8
 g) LCMS RT= 4.20 min

viii) (5R)-3-(6-{4-[3-(Ciclopentililo)fenil]butoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-ona

25 Una solución agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-ii)-3 {6-[4-(3-yodofenil)butoxi]hexil}-1 3-oxazolidin-2-ona (1 8g) 1 1 bis(difenilfosfino)ferroceno (86 mg) y tris (dibencilidenacetona) di paladio (180mg) fue agitada a temperatura ambiente en 1-metil-2-pirrolidona 5 (10ml) y trietilamina (2ml) durante 10 minutos bajo nitrógeno Se le agregó ciclopentil mercaptano (0 63ml) y la mezcla fue calentada a una temperatura de 60°C durante 1 hora La mezcla fue enfriada vertida en agua y extractada en diclorometano Los extractos fueron secados (Na₂SO₄) y 10 evaporados El aceite residual fue purificado en el cartucho Biotage (90g) utilizando éter-hexano (3 2) como eluyente cambiando a éter Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (1 07g) LCMS RT = 4 31 min

15 ix) (5R)-3-(6-{4-[3-(Ciclopentil)sulfenil]fenil}butoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin 6-ii)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se agregó periodato de sodio (1 5g) a una solución agitada de (5R)-3-(6-{4-[3-(ciclopentiltio)fenil]butoxi}hexil)-5-(2 2-dimetil-4H-1 3-benzodioxin-6-ii)-1 3-oxazolidin-2-ona 20 (1 0g) en etanol (20ml) y agua (10ml) a temperatura ambiente Después de 2 horas la solución fue concentrada al vacío (ca 50% vol) diluida con agua y extractada en diclorometano Los extractos fueron secados (Na₂SO₄) y evaporados hasta el secado El aceite residual fue purificado 25 en un cartucho Biotage (40g) utilizando acetato de etilo como

eluyente Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (0.68g) LCMS RT = 3.66 min

x) (1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]-butoxi}-hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

5 Una mezcla agitada de (5R)-3-(6-{4-[3-(ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.14g) y silanolato trimetílico de potasio (0.45g) en tetrahidrofurano (10ml) fue calentada hasta el reflujo durante 2 horas. La mezcla fue
10 vertida en una solución de regulador de fosfato (pH 5, 50ml) y extractado en acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua, secados (Na_2SO_4) y evaporados. El aceite residual fue purificado en un cartucho Biotage (8g) utilizando como
15 eluyente diclorometano-etanol-0.88 de amoníaco (100:8:1). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (0.11g) LCMS RT = 2.89 min

xi) 4-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]-butoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol acetato

Una solución agitada de (1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-
20 1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0.1g) en ácido acético glacial (5ml) y agua (0.2ml) fue calentada a una temperatura de 82°C durante 40 minutos. La solución fue evaporada hasta el secado para producir el compuesto del título en la forma de
25 un aceite claro (0.075g) LCMS = 2.61 min ES+ve 532 (MH^+)

Ejemplo 2

4-((1R)-2-((6-(4-(3-(Ciclopentilsulfinil)fenil)butoxi)hexil)-amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato (Isómero 1)

- 5 **i) (5R)-3-(6-(4-(3-(Ciclopentilsulfinil)fenil)butoxi)hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (Isómero 1)**

Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el Ejemplo 1 ix)

- 10 La separación de los diastereoisómeros fue lograda utilizando una columna OD de quiracel (5 cm x 20 cm) utilizando como eluyente heptano-etanol (4 1) El compuesto del título fue obtenido en la forma de un aceite claro (0.198g) LCMS RT = 3.69 min

- 15 **ii) (1R)-2-((6-(4-(3-(Ciclopentilsulfinil)fenil)butoxi)hexil)-amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (Isómero 1)**

Preparado utilizando métodos similares a los descritos en el Ejemplo 1x) LCMS RT = 2.90 min

- 20 **iii) 4-((1R)-2-((6-(4-(3-(Ciclopentilsulfinil)fenil)butoxi)-hexil)amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato (Isómero 1)**

Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el ejemplo 1 xi)

- 25 LCMS RT = 2.60 min ES+ve 532 (MH⁺)

Ejemplo 3

4-((1*R*)-2-((6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}hexil)-
amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol acetato (Isómero 2)

- 5 **i) (5*R*)-3-(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}hexil)-5-**
(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona
(Isómero 2)

Preparado utilizando los métodos descritos en el
ejemplo 1 ix)

10 LCMS RT = 3.68 min

ii) (1*R*)-2-((6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}-
hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol
(Isómero 2)

Preparado utilizando métodos similares a los descritos
15 en el ejemplo 1 x)

LCMS RT = 2.89 min

iii) 4-((1*R*)-2-((6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]-
butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol acetato
(Isómero 2)

20 Preparado utilizando métodos similares a los descritos
en el ejemplo 1 xi)

LCMS RT = 2.60 min ES+ve 532 (MH⁺)

Ejemplo 4

4-((1*R*)-2-((6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}hexil)-
25 **amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol acetato**

i) (5R)-3-(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se agregó ácido 3-Cloroperoxibenzoico (0 088g) a una solución enfriada (baño de hielo) agitada de **(5R)-3-(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona** (0 097g) en DCM (10ml) La solución fue agitada durante 0 5 horas a temperatura ambiente La solución fue diluida con DCM y lavada con solución de NaOH 2N agua secada (Na_2SO_4) y evaporada para producir el compuesto del título (0 085g) LCMS RT = 3 78 min

ii) (1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Una mezcla agitada de **(5R)-3-(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)-5-(2 2-dimetil-4H-1 3-benzodioxin-6-il)-1 3-oxazolidin-2-ona** y silanolato trimetilico de potasio (240mg) en THF (6ml) fue calentada a reflujo durante 1 5 horas La mezcla fue vertida en una solución de regulador de fosfato (pH 5) y extractada en DCM Los extractos fueron lavados con agua secados (Na_2SO_4) y evaporados para producir el compuesto del título (120mg) LCMS RT = 2 93 min

iii) 4-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol acetato

Una solución agitada de **(1R)-2-[(6-{4-[3-**

10 ES+ve 548

4-((1R)-2-[(6-{4-[4-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)-
amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

15 

20 dicloro

25 agitada a una temperatura 70°C durante 19 horas La mezcla

de reacción fue enfriada a temperatura ambiente vertida en agua y extractada 3 veces con EtOAc. Los extractos fueron secados (MgSO_4) y evaporados al vacío. El aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice SPE bond elut (100g) utilizando un gradiente del 0% al 30% de éter dietílico en ciclohexano (Gradmaster™). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (280mg).
LCMS RT = 3.93 min

II) (1R)-2-[(6-[(4-(Ciclopentilsulfonil)fenil]but-3-inil)oxi]hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

A una solución agitada de 1-{4-[(6-bromohexil)oxi]but-1-inil}-4-(Ciclopentilsulfonil)benceno (280mg) en DMF (10ml) se le agregaron (1R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (WO 0266422 A1) (170mg) y diisopropilietilamina (165µl). La mezcla fue calentada a una temperatura de 50°C durante 22 horas antes de que se le permitiera enfriarse a la temperatura ambiente. La mezcla fue disuelta en EtOAc, lavada con salmuera y secada (MgSO_4) y evaporada hasta el seco. El aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice Bond elut SPE (10g) gradiente de 0% al 30% [MeOH – amoníaco acuoso (10:1)] en DCM (Gradmaster™). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (127mg). LCMS RT = 2.87 min

III) (1R)-2-[(6-[(4-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)-

hexil)amino]-1-(2,2-dimetil 4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Una solución de (1R)-2-([6-([4-[4-(ciclopentilsulfonil)fenil]but-3-inil)oxi)hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (127mg) en EtOAc
 5 (10ml) fue hidrogenada en un catalizador de paladio en carbón (50% de agua en peso 635mg) durante 19 horas. El catalizador fue removido mediante filtración y el filtrado fue evaporado hasta el secado. El aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice Bond elut SPE (5g) usando un
 10 gradiente de 0% a 20% [MeOH – amoníaco acuoso (10/1)] en DCM (Gradmaster™). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (65mg).
 LCMS RT = 2.85 min

iv) 4-((1R)-2-([6-([4-[4-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)-hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

Preparado utilizando el método descrito en el ejemplo 1 xi)

LCMS RT = 2.60 min ES+ve 548 (MH)⁺

Ejemplo 6

20 **4-((1R)-2-([6-([4-[3-(Ciclohexilsulfonil)fenil]butil)oxi)hexil]amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato**

i) sulfuro de 3-Bromofenil ciclohexilo

A una solución agitada de 3-bromobencenotiol (5.00g)
 25 en DMF (100ml) se le agregó bromuro ciclohexilo (4.31g) y

carbonato de potasio (7.31g) La mezcla fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas La mezcla de reacción fue dividida entre HCl 2N y EtOAc La fase orgánica fue lavada con salmuera y secada (MgSO₄) La filtración y remoción del solvente bajo presión reducida produjo el compuesto del título (3.89g) Tlc (sílice) (4:1 ciclohexano – éter dietílico) R_f=0.90

II) sulfona de 3-Bromofenil ciclohexilo

Una solución agitada de sulfuro de 3-bromofenil ciclohexilo (3.89g) en DCM (200ml) bajo nitrógeno fue tratada con ácido *meta*-cloroperbenzoico (57% puro 8.69g) y agitada a temperatura ambiente durante 1.5 horas La mezcla de reacción fue vertida en agua y lavada con sulfito de sodio acuoso hasta que no quedaba perácido La fase orgánica fue lavada con salmuera y secada (MgSO₄) La filtración y remoción del solvente bajo presión reducida produjeron el compuesto del título (3.63g) LCMS RT = 3.33 min

III) 1-{4-[(6-Bromohexil)oxil]-1-butil-1-il}-3-(ciclohexilsulfonil)benceno

Preparado utilizando el método descrito en el ejemplo 5 i)

LCMS RT = 3.98 min

IV) (1R)-2-[[6-({4-[3-(Ciclohexilsulfonil)fenil]-3-butil-1-il}oxil)-hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

il)etanol

Preparado utilizando el método descrito en el ejemplo 5

ii)

LCMS RT = 2.92 min

v) (1R)-2-([6-([4-[3-(Ciclohexilsulfonil)]fenil]butil)oxi]-
 5 hexil]amino)-1-(2,2-dimetil 4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Preparado utilizando el método descrito en el ejemplo 5

iii)

LCMS RT = 2.94 min

vi) 4-((1R)-2-([6-([4-[3-(Ciclohexilsulfonil)]fenil]butil)oxi]-
 10 hexil]amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

Preparado utilizando el método descrito en el ejemplo 1

xi)

LCMS RT = 2.69 min ES+ve 561 (MH)⁺

Ejemplo 7

15 4-((1R)-2-([6-([4-[3-(3-Ciclopenten-1-il)sulfonil)]fenil]butil)oxi]-
hexil]amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

i) 1-[(1-Alilbut-3-enil)sulfonilo]-3-bromobenceno

A una solución agitada de 3-bromofenil metil sulfona
 20 (Tet Lett 1994 página 35 9063 4 74g) en THF 200ml) a una
 temperatura de -78°C bajo nitrógeno se le agregó una
 solución de litio bis(trimetilsilil)amida (19ml 1.06M en THF)
 en forma de gotas. La mezcla fue agitada durante 25 minutos
 antes de que se le agregara la solución de bromuro alilo
 25 (2.44g) en THF (10ml). Se permitió que la mezcla se agitara a

una temperatura de -78°C durante 15 horas luego fue
 extinguida con una solución acuosa de cloruro de amonio. El
 producto fue extractado con EtOAc y la fase orgánica lavada
 con salmuera secada (MgSO_4) y evaporada hasta el secado.
 5 El aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice SPE
 Bond elut (100g) utilizando un gradiente del 5% al 40% de
 éter dietílico en ciclohexano (Gradmaster™). Las fracciones
 apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del
 título (1.66g) LCMS RT = 3.40 min.

10 ii) 4-[(6-Bromohexil)oxi]-1-buteno

Una mezcla de 1,6-dibromohexano (18.30g) 3-buteno-1-
 ol (2.15ml) y bromuro de tetrabutilamonio (0.81g) fue agitada
 vigorosamente con NaOH 10N (25ml) a temperatura ambiente
 bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción fue
 15 dividida entre agua y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con
 salmuera secada (MgSO_4) y evaporada hasta el secado. El
 aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice SPE
 Bond elut (100g). El exceso de 1,6-dibromohexano fue eluido
 con ciclohexano. La elución con el 5% de éter dietílico en
 20 ciclohexano y la remoción del solvente bajo presión reducida
 produjeron el compuesto del título (4.52g). Tlc – sílice (5%
 éter dietílico en ciclohexano) $R_f = 0.44$.

iii) (5R)-3-[6-(3-Buten-1-iloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-
 1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

25 A una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (WO 0266422) (2.00g) en DMF (25ml) bajo nitrógeno se le agregó hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral 0.38g) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se le
 5 agregó una solución de 4-[(6-bromohexil)oxi]-1-buteno (2.07g) en DMF (5ml) en forma de gotas y la mezcla fue agitada durante 3 horas. La reacción fue extinguida con agua y dividida entre agua y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (MgSO_4) y evaporada hasta el secado. El
 10 aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice SPE Bond elut (50g) utilizando un gradiente del 10% al 30% de EtOAc en ciclohexano (Gradmaster™). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (2.66g) LCMS RT = 3.47 min.

15 iv) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{[4-(3-{[1-(2-propen-1-il)-3-buten-1-il]sulfonil}fenil)butil]oxi}-hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se le agregó a una solución de (5R)-3-[6-(3-buten-1-iloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3
 20 oxazolidin-2-ona (1.00g) en THF (2ml) una solución 0.5M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) en THF (6ml). La solución se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas. Se le agregó fosfato de tripotasio (1.05g) en agua (1.5ml) seguido por 1 [(1-alilbut-3-enil)sulfonil]-3-
 25 bromobenceno (0.78g), acetato de paladio (6mg) y PPh_3 .

(13mg) La mezcla fue calentada a una temperatura de 60°C con agitación vigorosa durante 22 horas. Se permitió que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y luego se dividió entre agua y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera seca (MgSO₄) y evaporada hasta el secado. El aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice SPE Bond elut (50g) utilizando un gradiente del 30% al 50% de EtOAc en ciclohexano (Gradmaster™). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (1 20g) LCMS RT = 3.91 min

v) (5R)-3-[6-({4-[3-(3-Ciclopenten-1-ilsulfonil)fenil]butil}oxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se desoxigenizó una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-({4-[3-({1-(2-propen-1-il)-3-buten-1-il]sulfonil}fenil)butil]oxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.5g) en DCM (25ml) durante 5 minutos. Se le agregó bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (32mg) y la mezcla fue calentada bajo reflujo en nitrógeno durante 55 minutos. Se permitió que la reacción se enfriara y el residuo fue aplicado a un cartucho de sílice SPE Bond elut (10g). La elución utilizando EtOAc-ciclohexano (2:3) produjo el compuesto del título (0.38g) LCMS RT = 3.70 min

vi) (1R)-2-({6-({4-[3-(3-Ciclopenten-1-ilsulfonil)fenil]butil}oxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

ii) etanol

A una solución agitada de (5*R*)-3-[6-({4-[3-(3-ciclopenten-1-ilsulfonil)fenil]butil}oxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (360mg) en THF (12ml) se le agregó trimetilsilanolato de potasio (0.11g) y la mezcla fue calentada a una temperatura de 70°C durante 2 horas. Se le agregó más trimetilsilanolato de potasio (0.05g) y nuevamente se calentó después de 4 horas. Después de 6 horas se permitió que la mezcla se enfriara y fue dividida entre EtOAc y agua. La fase orgánica fue lavada con salmuera (MgSO₄) y evaporada hasta el secado. El aceite residual fue purificado en un cartucho de sílice SPE Bond elut (10g) utilizando un gradiente de MeOH en DCM (del 0% al 7%) (Gradmaster™). Las fracciones apropiadas fueron evaporadas para producir el compuesto del título (120mg).
LCMS RT = 2.79 min

vii) 4-((1*R*)-2-{[6-({4-[3-(3-Ciclopenten-1-ilsulfonil)fenil]butil}oxi)hexil]amino}-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

Preparado utilizando el método descrito en el ejemplo 1 xi) (PG 49791) LCMS RT = 2.53 min ES+ve 545 (MH)⁺

Ejemplo 8

4-((1*R*)-2-{[6-({5-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]pentil}oxi)-hexil]amino}-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

i) 1-Bromo 3 (ciclopentiltio)benceno

Se agregó yodociclopentano (3.93ml) a una mezcla de 3 bromobencenotiol y carbonato de potasio (5.4g) en acetona (50ml) y la reacción fue agitada bajo nitrógeno durante 1.5 horas. Se le agregó una porción adicional de yodociclopentano (2ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente fue evaporado y el residuo dividido entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con NaOH (2N), salmuera y (Na₂SO₄) seco. El aceite resultante fue purificado utilizando cromatografía Biotage™ o de sílice utilizando como eluyente ciclohexano para producir el compuesto del título (3.6g). LCMS RT = 4.1 min.

ii) 1-(Ciclopentiltio)-3-yodobenceno

A una solución de 1-(ciclopentiltio)-3-bromobenceno (3.6g) en THF seco (40ml) a una temperatura de -60°C bajo nitrógeno se le agregó n-butil litio (10ml, 1.6M en hexanos). Después de agitar la mezcla durante 15 minutos se le agregó en forma de gotas una solución de yodo (4.3g) en THF seco (30ml) y se permitió que la solución se calentara a una temperatura de 0°C. Se le agregó THF húmedo a la solución café, seguido por sulfito de sodio acuoso. La solución incolora resultante fue extractada por éter dietílico y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, salmuera y (Na₂SO₄). El solvente fue evaporado y el residuo purificado por cromatografía de columna sobre sílice.

utilizando ciclohexano como eluyente Esto produjo el compuesto del título (1.8g) LCMS RT = 4.1 min

iii) 1-(Ciclopentilsulfonyl)-3-iodobenzene

A una solución de 1-(ciclopentiltio)-3-iodobenzene
 5 (1.8g) en DCM (40ml) a una temperatura de 0°C se le agregó en forma de porciones ácido m-cloroperbenzoico (4.3g) La mezcla fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente y la solución fue lavada con solución acuosa de sulfito de sodio La fase orgánica fue aplicada a una almohadilla de
 10 alúmina y eluida utilizando ciclohexano – EtOAc (1:1) Esto produjo el compuesto del título en la forma de una espuma amarillo pálido (1.7g) LCMS RT = 3.3 min

iv) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[6-(4-pentil-1-iloxy)hexil]-1,3-oxazolidin-2-one

15 Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (ejemplo 1 vi) (500mg) en DMF (15ml) bajo nitrógeno a una temperatura de 0°C fue tratada con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral 96mg) y la mezcla fue agitada a una temperatura de 20°C
 20 durante 10 minutos Se le agregó una solución de 6-bromohexil 4-pentil-1-il éter (WO 02/066422) (545mg) en DMF (1ml) y la mezcla se agitó a una temperatura de 20°C durante 18 horas Se le agregaron una solución de regulador de fosfato (pH 6.5) y agua y la mezcla fue extractada con
 25 EtOAc El extracto fue lavado con agua y secado (Na₂SO₄) La

evaporación del solvente *al vacio* produjo un residuo el cual fue purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice. La elución con EtOAc-PE (2/3) produjo el compuesto del título (700mg) LCMS RT = 3.48 min

5 v) (5R)-3-[6-({5-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]-4-pentin-1-il}oxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se desoxigenizó una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(4-pentin-1-iloxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (207mg) y 1-(Ciclopentilsulfonil)-3-yodobenceno (ejemplo 8 III) (202mg) en MeCN (8ml) y trietilamina (4ml) haciendo burbujear un chorro de nitrógeno a través de la misma durante 10 minutos. Se le agregaron yoduro de cobre (I) (10mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (18mg) y la mezcla fue agitada a una temperatura de 20°C durante 4 horas. El solvente fue evaporado al vacío y los residuos purificados utilizando un cartucho SPE Bond silica elut (10g sílice). La elución con DCM (1 vol) EtOAc-ciclohexano (1/4) (3 vols) (1/3) (1 vol) entonces (1/1) (3 vols) produjo el compuesto del título (243mg) LCMS RT = 3.79 min

25 vi) (5R)-3-[6-({5-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]pentil}-oxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se deshidrogenizó una solución de (5R)-3-[6-({5[3-

(Ciclopentilsulfonil)fenil]-4-pentin-1-il}oxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (215mg) en EtOAc (10ml) y EtOH (10ml) sobre óxido de platino (30mg). Cuando había cesado la asimilación de hidrógeno la
 5 mezcla fue filtrada a través de celita y el solvente fue evaporado al vacío para producir el compuesto del título (200mg). LCMS RT = 3.83 min

vii) (1R)-2-([6-([5-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]pentil]-oxi)hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

10 Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el ejemplo 1 x

LCMS RT = 2.93 min

viii) 4-((1R)-2-([6-([5-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]pentil]-oxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

15 Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el ejemplo 1 xi

LCMS RT = 2.67 min ES+ve 562 (MH)⁺

Ejemplo 9

4-((1R)-2-([7-(3-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]propil]oxi)-heptil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[7-(2-propin-1-iloxi)heptil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el ejemplo 8 iv

25 LCMS RT = 3.44 min

ii) (5R)-3-[7-({3-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]-2-propin-1-il}oxi)heptil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el ejemplo 8 v

LCMS RT = 3 75 min

iii) (5R)-3-[7-({3-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]propil}-oxi)heptil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el ejemplo 8 vi

LCMS RT = 3 76 min

iv) (1R)-2-[7-({3-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]propil}-oxi)heptil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Preparado utilizando métodos similares a los descritos en el ejemplo 1 x

LCMS RT = 2 86 min

v) 4-((1R)-2-[7-({3-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]propil}-oxi)heptil]amino}-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

Preparado utilizando métodos similares a los descritos en el ejemplo 1 xi

LCMS RT = 2 59 min ES +ve 548 (MH)⁺

Ejemplo 10

4-((1R)-2-[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)-5-metil]fenil]butil}oxi)-hexil]amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato

i) 1-(Ciclopentiltio)-3-yodo-5-metilbenceno

Una mezcla de 1 3-diiodo-5-metilbenceno (2 00g)
tris(dibenzilideneacetona)dipaladio (0) (20mg)
bis(difenilfosfino)ferroceno (22mg) trietilamina (1 5ml) y 1-
5 metil-2 pirrolidinona (3ml) fue agitada a una temperatura de
20°C bajo nitrógeno durante 1 hora Se le agregó
ciclopentanotiol (0 15ml) y la mezcla fue calentada a una
temperatura de 60°C durante 18 horas La mezcla fue
enfriada a 20°C y tratada con solución de regulador de fosfato
10 (pH 6 5) y agua La mezcla fue extractada con EtOAc y el
extracto secado (Na₂SO₄) La evaporación del solvente *al*
vacío produjo un residuo el cual fue purificado mediante
cromatografía Fishmaster™ (sílice 70g) La elución con
ciclohexano produjo el compuesto de título (444mg) LCMS RT
15 = 4 21 min

ii) 1-(Ciclopentilsulfonil)-3-yodo-5-metilbenceno

Una solución de 1-(ciclopentiltio)-3-yodo-5-metilbenceno
(440mg) en DCM (20ml) a una temperatura de 20°C bajo
nitrógeno fue tratada con ácido 3-cloroperoxibenzoico
20 (1 046g del 57% al 86% puro) y la mezcla fue agitada a una
temperatura de 20°C durante 2 horas Se le agregó una
solución acuosa de metabisulfito de sodio 0 5M y la mezcla
fue agitada vigorosamente a una temperatura de 20°C durante
18 horas Las capas fueron separadas y la fase orgánica
25 lavada con una solución acuosa de metabisulfito de sodio

0.5M La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el solvente evaporado al vacío. El residuo fue purificado utilizando un cartucho SPE bond elut (2 x 10g sílice). La elución con DCM (5 vols) produjo el compuesto del título (425mg). LCMS RT = 3.36 min

iii) (5R)-3-[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)-5-metilfenil]-3-butil}oxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Preparado utilizando métodos similares a los que se describieron en el ejemplo 8v utilizando (5R)-3-[6-(but-3-ililoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

(WO 0266422)

LCMS RT = 3.81 min

iv) (5R)-3-[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)-5-metilfenil]butil}oxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Preparado utilizando métodos similares a los descritos en el ejemplo 8vi

LCMS RT = 3.86 min

v) (1R)-2-[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)-5-metilfenil]butil}oxi)hexilamino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Preparado utilizando métodos similares a los descritos en el ejemplo 1x

137

LCMS RT = 2.91 min

vi) 4-((1R)-2-([6-([4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)-5-metilfenil]-butil)oxi]hexilamino)-1-hidroxiethyl)-2-(hidroximetil)fenol acetato (sal)

5 Preparado utilizando métodos similares a los descritos en el ejemplo 1x1

LCMS RT = 2.66 min ES +ve 562 (MH)⁺

Ejemplo 11

10 N-[5-((1R)-2-([6-([4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butil)oxi]-hexilamino)-1-hidroxiethyl)-2-hidroxifenil]metanosulfonamida

i) 1-[4-([6 Bromohexil)oxi]-1-butin-1-il)-3-(Ciclopentilsulfonyl)benceno

Una solución de 4-([6 bromohexil)oxi]-1-butina (DE
15 3513885 A1) (288.9 mg) y 1-(Ciclopentilsulfonyl)-3-yodobenceno (500 mg) en MeCN (20 ml) y trietilamina (345 µl) fue tratada con yoduro de cobre (11.78 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (43.4 mg) y agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción
20 fue dividida entre EtOAc y agua. La fase orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. La mezcla fue purificada mediante cromatografía de columna (SPE bond elut gradiente del 0% al 40% de éter dietílico en ciclohexano) para producir el compuesto del título.

25 LCMS RT = 3.83 min 441(M+NH₄)⁺

ii) 1-{4-[(6-Bromohexil)oxi]butil}-3-(Ciclopentilsulfonil)benceno

A un matraz vacío con un contenido de paladio en carbón [50% de agua en peso] (43 mg) se le agregó una
5 solución de 1-{4[(6 bromohexil)oxi]-1-butin-1-il}-3-(ciclopentilsulfonil)benceno (304 mg) en EtOAc (10 ml) La mezcla fue hidrogenada durante 19 horas El catalizador fue filtrado y el filtrado fue concentrado *al vacío* para producir el compuesto del título LCMS RT = 3.92 min

10 iii) N-(5-(Bromoacetil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil)-N-(fenilmetil)metanosulfonamida

Una solución de N-{5-acetil-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-N-(fenilmetil)metanosulfonamida (J Med Chem 1977 20 páginas 687 a 692) (1.18 g) en THF (50 ml) fue tratada con
15 tribromuro de feniltrimetilamonio (1.08) a una temperatura de <10°C y agitada durante 6 horas La mezcla de reacción fue extinguida con agua fría y luego filtrada El filtrado fue dividido entre éter dietílico y agua la fase orgánica fue secada (MgSO₄) y el solvente fue removido *al vacío* La
20 mezcla fue purificada mediante cromatografía de columna sobre sílice (SPE bond elut gradiente de 0% al 45% EtOAc-ciclohexano) para producir el compuesto del título LCMS RT = 3.48 min

iv) N-{5-[(1R)-1-Hidroxi-2-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-amino]etil}-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-N-(fenilmetil)-
25

metanosulfonamida

Una solución de *N*-{5-(bromoacetil)-2-
[(fenilmetil)oxi]fenil}-*N* (fenilmetil)metanosulfonamida (570
mg) en THF (15 ml) fue tratada con *N,N*-diisopropiletilamina
5 (0.41 ml) y (S)-(+)-2-fenilglicinol (191.8 mg). La mezcla fue
agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente
fue removido *al vacío* y el sólido resultante fue suspendido en
MeOH seco (15 ml). La suspensión resultante fue enfriada a
una temperatura de 0°C, tratada con carbonato de calcio (359
10 mg) y agitada durante 0.5 horas. La mezcla de reacción fue
tratada con NaBH₄ (88.8 mg) en forma de porciones a una
temperatura de 0°C y luego se permitió que se calentara a
temperatura ambiente y fue agitada durante 64 horas. La
mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo dividido entre
15 EtOAc y agua. La fase orgánica fue secada (MgSO₄) y
concentrada *al vacío*. La mezcla fue purificada mediante
cromatografía de columna (SPE, gradiente del 0% al 15%
[MeOH amoníaco (10:1)] en DCM) para producir el compuesto
del título (360 mg). LCMS RT 2.75 min.

20 **v) *N*-{5-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-
metanosulfonamida**

Se le agregó a un matraz vacío con un contenido de
hidróxido de paladio (70.8 mg) y paladio en carbón [50% de
agua en peso] (70.8 mg) una solución de *N*-{5-[(1*R*)-1-hidroxi-
25 2-[[[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]etil]-2-[(fenilmetil)oxi]-

fenil} *N*-(fenilmetil)metanosulfonamida (354 mg) en EtOH (15 ml) y AcOH (3 ml) La mezcla fue hidrogenada durante 19 horas El catalizador fue filtrado y el filtrado concentrado *al vacio* La mezcla fue purificada por cromatografía de columna
 5 (cartucho Oasis del 0% al 50% de MeOH en agua) para producir el compuesto del título LCMS RT = 0 35 min

vi) *N*-[5-((1*R*)-2-([6-([4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]-butil]oxi)hexil]amino)-1-hidroxi)etil]-2-hidroxifenil]-metanosulfonamida

10 Se agregó *N*-{5-[(1*R*-2-Amino-1-hidroxi)etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida (33 2 mg) a una solución de 1-{4-[(6-bromohexil)oxi]butil}-3 (Ciclopentilsulfonil)benceno (ejemplo 1v) (50 mg) en DMF (5 ml) La mezcla de reacción fue tratada con *N,N*-diisopropiletilamina (29 3 µl) y agitada a
 15 temperatura ambiente durante 113 horas La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y agua y los extractos orgánicos fueron lavados con cloruro de amonio secados (MgSO₄) y concentrado *al vacio* El residuo fue purificado mediante columna DCM para producir el compuesto del título
 20 LCMS RT = 2 73 min 610(M+H)⁺

Ejemplo 12

4-((1*R*)-2-([6-([4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil]oxi)hexil]-amino)-1-hidroxi)etil)-2-fluorofenol

i) 2-Azido-1-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]etanona

Una solución de 2-bromo-1-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]etanona (J Med Chem 1980 23 páginas 738 a 744) (1g) en DMF seco (2 5mL) fue enfriado a una
5 temperatura de 15°C y tratado en forma de porciones con azida de sodio (220mg) Después de completar la adición la mezcla de reacción fue agitada por 1 hora adicional La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y agua La fase orgánica fue lavada con agua y la fase acuosa combinada se
10 volvió a extraer con EtOAc Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO_{3(ac)} saturado tres veces y los lavados combinados se volvieron a extraer con EtOAc La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera (MgSO₄) seco y concentrado *al vacío* El residuo fue purificado
15 mediante cromatografía de columna sobre sílice eluyéndola con hexano-EtOAc (4 1 y 2 1) para producir el compuesto del título (810mg) LCMS RT = 3 61 min

ii) (1-R)-2-Azido-1-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]etanol

Una solución de borano-dimetilsulfuro en THF (2M 0 03
20 mL) fue agregada a una solución de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (1M 0 06mL) a una temperatura de 0°C con agitación La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos antes de la adición en forma de gotas de una solución de 2-azido-1-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]etanona
25 (100mg) en THF Se le agregó en forma de gotas Borano-

142

dimetilsulfida puro adicional en THF (2M 0.03mL) y la mezcla de reacción fue agitada a una temperatura de 0°C durante 2 horas. Se le agregó en forma de gotas HCl_(ac) (2mL) 2M y la mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos antes de la división de la mezcla de reacción entre éter dietílico y agua. La fase orgánica fue lavada dos veces con HCl_(ac) 2M tres veces con NaHCO_{3(ac)} saturado, agua y salmuera. La fase orgánica fue secada y concentrada *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con DCM para producir el compuesto del título (470mg). LCMS RT = 3.36 min.

III) (1R)-2-Amino-1-[4-(benziloxy)-3-fluorofenil]etanol

Una solución de (1R)-2-Azido-1-[4-(benziloxy)-3-fluorofenil]etanol (410mg) en THF (8mL) y agua (2mL) fue tratada con PPh₃ (410mg) y agitada durante 1 hora antes de la adición de una porción adicional de PPh₃ (220mg). Después de la agitación durante 4 horas adicionales, la mezcla de reacción fue concentrada *al vacío* y el residuo dividido entre EtOAc y agua. La fase orgánica fue lavada tres veces con NaHCO_{3(ac)} al 5% (MgSO₄) seco y concentrada *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyéndolo con DCM/MeOH al 1% en DCM/MeOH al 2% en DCM/MeOH al 5% con un contenido de Et₃N al 5% en DCM y finalmente MeOH al 20% con un contenido de Et₃N al 1% en DCM) para producir el compuesto del título (260mg).

LCM RT = 2 16 min

iv) (1R)-2-{[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil}-oxi)hexil]amino}-1-{3-fluoro-4-[(fenilmetil)oxi]fenil}etanol

Preparado de un modo similar al ejemplo 11(vi) a partir de (1R)-2-Amino-1-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]etanol para producir el compuesto del título LCMS RT = 3 15 min

v) 4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil}-oxi)hexil]amino}-1-hidroxietyl)-2-fluorofenol

A un matraz evacuado con un contenido de paladio en carbón [50% de agua en peso] se agregó una solución de (1R)-2-{[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil}oxi)hexil]-amino}-1-{3-fluoro-4-[(fenilmetil)oxi]fenil}etanol (37 mg) en EtOAc (8 ml) y AcOH (2 ml) La mezcla de reacción fue hidrogenada durante 4 horas El catalizador fue filtrado y el filtrado concentrado al vacío para producir el compuesto del título LCMS RT = 2 60 min 535(M+H)⁺

Ejemplo 13

6-{2-[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)piridin-3-ol acetato

20

i) 2-[6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-(2-fenil-4H-[1,3]dioxino[5,4-b]piridin-6-il)etanol

Preparado utilizando métodos similares a los descritos en el ejemplo 11vi) usando 2-amino-1-(2-fenil-4H [1 3]dioxino[5 4-b]piridin-6-il)etanol (EP220054A2) para

25

producir el compuesto del título LCMS RT = 2 95 min

ii) 6-{2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)piridin-3-ol

Una solución de 2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-(2-fenil-4 H-[1 3]dioxino[5 4-b]piridin-6-il)etanol (61 mg) en agua (5 ml) y ácido acético glacial (5 ml) fue calentada bajo reflujo durante 0 5 horas. La mezcla de reacción fue calentada *al vacío* para producir el compuesto del título LCMS RT = 2 63 min 548 (M+H)⁺

Ejemplo 14

5-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona acetato

15

i) 5-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxi-etil]-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona

Se disolvió el 8-(benciloxi)-5-[(2R)-oxiran-2-il]quinolin-2(1H)-ona (0 102g) (WO 9525104) en bencilamina (0 5ml) y fue calentado en un horno de microondas durante 15 minutos a una temperatura de 150°C. Se removió la bencilamina excedente mediante evaporación en un evaporador rotatorio y el residuo fue purificado en un cartucho de sílice SPE bond elut utilizando mezclas de MeOH/DCM-0 880 amoníaco para producir el compuesto del título (106) LCMS RT = 2 30 min

II) 5-((1R)-2-((6-((4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil)-oxi)hexil)(fenilmetil)amino]-1-hidroxietil)-8-((fenilmetil)oxi)-2(1H)-quinolinona

Se disolvió 5-((1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil)-8-(benciloxi)quinolin-2-(1H)-ona (40mg) en MeCN (2ml). Se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.03ml) y 1-(4-((6-bromohexil)oxi)butil)-3-(ciclopentilsulfonil)benceno (ejemplo 1v) (30mg) y la mezcla de reacción fue calentada a una temperatura de 80 °C bajo nitrógeno durante 18 horas. Entonces la mezcla fue diluida con agua y extractada con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4) y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado en un cartucho de sílice SPE bond elut eluyéndolo con mezclas de EtOAc – ciclohexano para producir el compuesto del título (13mg). LCMS RT = 3.1 min.

III) 5-((1R)-2-((6-((4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi)-hexil)amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxi)quinolin-2(1H)-ona acetato

Se disolvió 5-((1R)-2-((6-((4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil)oxi)hexil)(fenilmetil)amino)-1-hidroxietil)-8-((fenilmetil)oxi)-2(1H)-quinolinona (13mg) en EtOH (10ml) y se le agregó ácido acético glacial (0.5ml). La solución fue hidrogenada utilizando paladio en carbón al 10% (50% de agua en peso, 4 mg) e hidróxido de paladio en carbón al 20% (4mg) durante 20 horas. El catalizador fue removido mediante filtración y el filtrado fue evaporado al

vacío El residuo fue purificado en un cartucho isoluto de aminopropil (2g) eluyéndolo con mezclas de MeOH-DCM. La evaporación de las fracciones apropiadas con AcOH produjo una mezcla del compuesto del título (4mg). LCMS RT = 2.52 min ES+ve 585 (MH)⁺ y 5-((1*R*)-2-((6-(4-(3-(Ciclopentilsulfonil)fenil)butoxi)hexil)amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona acetato LCMS RT = 2.52 min ES+ve 587 (MH)⁺

Ejemplo 15

10 5-((1*R*)-2-((6-(4-(3-(Ciclopentilsulfonil)fenil)butoxi)hexil)-amino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenilformamida acetato

i) N-bencil-6-(4-(3-(ciclopentilsulfonil)fenil)butoxi)hexan-1-amina

15 Se disolvió 1-(4-((6-bromohexil)oxi)butil)-3-(ciclopentilsulfonil)benceno (ejemplo 11ii) (50mg) en bencilamina (0.5ml) y se calentó en un horno de microondas a una temperatura de 150°C durante 10 minutos. La bencilamina excedente fue removida *al vacío* y el residuo fue purificado en
20 un cartucho de sílice SPE bond elut eluyéndolo con mezclas de EtOAc – ciclohexano para producir el compuesto del título (40mg). LCMS RT = 2.74 min

ii) 5-((1*R*)-2-(bencil(6-(4-(3-(ciclopentilsulfonil)fenil)butoxi)hexil)amino)-1-hidroxi-etil)-2-(benciloxi)fenilformamida

25 Se disolvió N-bencil-6-(4-(3-

(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexan-1-amina (40mg) en THF seco (0.025ml) y {5-[(2R)-2-oxiranil]-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}formamida (23mg) (Organic Process Research & Development 1998 2 páginas 96 a 99) La
 5 mezcla de reacción fue calentada en un horno de microondas durante 3 horas a una temperatura de 150°C. El solvente fue removido y el residuo purificado en un cartucho de sílice SPE bond elut eluyéndolo con mezclas de EtOAc – ciclohexano para producir el compuesto del título (17mg) LCMS RT = 3.1
 10 min

III) 5-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxi]fenilformamida acetato

Se disolvió 5-[(1R)-2-[Bencil(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)-fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-
 15 (benciloxi)fenilformamida (17mg) en EtOH y se le agregó ácido acético glacial (1ml). La solución fue hidrogenada utilizando paladio en carbón al 10% (50% de agua en peso (7mg) e hidróxido de paladio en carbón al 20% (7mg) durante 20 horas. El catalizador fue removido mediante filtración y el
 20 filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue purificado en un cartucho aminopropilo aislado (2g) eluyéndolo con mezclas de MeOH-DCM. La evaporación de las fracciones apropiadas con AcOH produjo el compuesto del título (5mg) LCMS RT = 2.53 min ES+ve 561 (MH)⁺

Ejemplo 16

i) 4-((1*R*)-2-((6-(4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]-butoxi)hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

5 Se purificó 4-((1*R*)-2-((6-(4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)-fenil]butoxi)hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol acetato (3.19g) (ejemplo 4iii) mediante cromatografía en una columna Biotage™ de sílice utilizando DCM-MeOH 0.880 de amoníaco (100:8:1 seguido por 90:10:1) para producir el
10 compuesto del título (1.6g) LCMS RT = 2.6 min

Ejemplo 17

Se prepararon las siguientes sales del ejemplo 16 tal y como se describen a continuación

Sal de L-Aspartato Una solución caliente de ácido
15 aspártico-L (2.55g) en agua (250ml) se agregó a una solución de la base libre (10g) en etanol (100ml). La solución resultante fue evaporada hasta un aceite, el cual se volvió a evaporar dos veces con agua para asegurar la remoción del etanol produciendo la sal del título en la forma de una goma
20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ ppm: 1.27 (m, 4H), 1.42-1.66 (m, 12H), 1.71-1.88 (m, 4H), 2.29 (dd, J=6.7, 16.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, J=7.5, 16.0 Hz, 1H), 2.76 (m, 6H), 3.31 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J=7.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.68 (dd, J=3.4, 9.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Hz,
25 1H), 7.01 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.56

(m 2H) 7.69 (m 2H)

Sal de Sulfamato Una solución de ácido sulfámico (1.86g) en agua (50ml) se agregó a una solución de base libre (10g) en etanol (100ml). La solución resultante fue evaporada hasta un aceite el cual se volvió a evaporar dos veces con agua para asegurar la remoción de etanol produciendo la sal del título en la forma de una goma.

RMN ^1H (DMSO 400 MHz) δ ppm 1.28 (m 4H) 1.43-1.67 (m 12H) 1.71 1.89 (m 4H) 2.71 (t J=7.3 Hz 2H) 2.92 (m 3H) 3.03 (dd J=2.27 12.5 Hz 1H) 3.32 (t J=6.4 Hz 2H) 3.35 (t J=6.4 Hz 2H) 3.76 (m 1H) 4.48 (d J=4.8 Hz 2H) 4.56 (s br 2H) 4.79 (d br J=10.1 Hz 1H) 5.03 (t J=5.3 Hz 1H) 5.97 (s br 1H) 6.75 (d J=8.2 Hz 1H) 7.05 (dd J=2.1 8.2 Hz 1H) 7.33 (d J=2.1 Hz 1H) 7.56 (m 2H) 7.69 (m 2H) 8.44 (s br 2H) 9.43 (s 1H)

Sal de naftaleno-2-sulfonato Una solución de la base libre (55mg) en propan-2-ol (0.5ml) fue agregada a hidrato de ácido naftaleno-2-sulfónico (27mg) previamente pesado dentro de un frasco. La mezcla fue calentada para producir una solución y luego enfriada y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante fue aislado mediante filtración lavado con poco propan-2-ol y secado a una temperatura de 50°C al vacío para producir cristales del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO 400 MHz) δ ppm 1.27 (m 4H) 1.43-1.66 (m

12H) 1 71 1 89 (m 4H) 2 71 (t J=7 6 Hz 2H) 2 91 (m 3H)
 3 03 (m 1H) 3 31 (t J=6 6 Hz 2H) 3 35 (t J=6 6 Hz 2H)
 3 76 (m 1H) 4 48 (s 2H) 4 76 (dd J=2 5 10 5 Hz 1H) 5 98
 (s br 1H) 6 75 (d J=8 2 Hz 1H) 7 05 (dd J=2 2 8 2 Hz
 5 1H) 7 33 (d J=2 2 Hz 1H) 7 52 (m 2H) 7 56 (m 2H) 7 69
 (m 2H) 7 72 (d J=1 8 Hz 1H) 7 86 (d J=8 7 Hz 1H) 7 90
 (m 1H) 7 97 (m 1H) 8 14 (s 1H) 8 42 (s br 2H) 9 42 (s
 1H)

El patrón XRPD de este producto se muestra en la figura 3

10 Ejemplo 18

Se prepararon las siguientes sales del compuesto del ejemplo 16 como se describe a continuación

15 i) 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol 4-metilbencenosulfonato

Una solución de 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol (~25mg) en MeOH (0 45ml) se agregó a
 20 ácido p-tolueno sulfónico (9 5mg) y el solvente resultante fue removido. Luego se agregó EtOAc (0 45ml) y la mezcla resultante fue agitada en un bloque agitador de mini-reactor mientras que se calentaba y enfriaba alternadamente durante 4 días. El precipitado fue recolectado para producir cristales
 25 del compuesto del título 8 (CD₃OD) 7 74-7 67 (4H m) 7 58-

5 **II)** **4-[(1*R*)-2-[6-{4-[3-**

(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-2-

(hidroximetil)fenol 4-clorobenceno sulfonato

El patrón XRPD de este producto se muestra en la figura

25 III) 4-((1R) 2 [(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-
hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol 4-

bromobenceno sulfonato

Éste se preparó de un modo similar al ejemplo 18 (II) para producir cristales del compuesto titulado δ (DMSO- d_6) 9 40 (1H brs) 8 35 (2H v br s) 7 72-7 68 (2H m) 7 59-7 55 (2H m) 7 52 (4H m) 7 33 (1H d J 2Hz) 7 05 (1H dd J 2 8 Hz) 6 75 (1H d J 8Hz) 5 95 (1H br s) 5 01 (1H t J 5Hz) 4 75 (1H br d J 10 Hz) 4 48 (2H d J 5Hz) 3 75 (1H m) 3 38-3 28 (4H parcialmente obscurecido 2t) 3 05-2 87 (4H 2m) 2 71 (2H t J 7Hz) 1 90-1 25 (20H m)

10 El patrón XRPD de este producto se proporciona en la figura 4

(iv) 4-((1R)-2-[(6-(4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]-butoxi)hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol 3-tolueno sulfonato

15 Éste se preparó de un modo similar al ejemplo 18 (II) anterior para producir cristales del título δ (DMSO- d_6) 9 40 (1H br s) 8 35 (2H v br s) 7 72-7 67 (2H m) 7 58-7 55 (2H m) 7 42 (1H br s) 7 38 (1H br d J 7Hz) 7 33 (1H d J 2Hz) 7 18 (1H t J 7Hz) 7 10 (1H br d J 7 Hz) 7 04 (1H dd J 2 8 Hz) 6 75 (1H d J 8Hz) 5 95 (1H br s) 5 02 (1H t J 5Hz) 4 76 (1H br d J 10 Hz) 4 48 (2H d J 5Hz) 3 75 (1H m) 3 38-3 28 (4H parcialmente obscurecido 2t) 3 06-2 88 (4H 2m) 2 70 (2H t J 7Hz) 2 29 (3H s) 1 90-1 27 (20H m)

25 El patrón XRPD de este producto se proporciona en la

figura 5

(v) 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol 3-tolueno sulfonato

5 Éste se preparó de un modo similar al ejemplo 18 (ii) anterior para producir cristales del título 8 (DMSO-d₆) 9 31 (1H br s) 7 72 7 64 (6H m) 7 61 (2H m) 7 58 - 7 54 (2H m) 7 46 (2H br t J 7Hz) 7 36 (1H tt J 1 7 Hz) 7 30 (1H d J 1 Hz) 7 03 (1H dd J 1 8 Hz) 6 73 (1H d J 8 Hz) 5 70 10 (1H br s) 4 97 (1H t J 5 Hz) 4 75 (1H m) 4 48 (2H d J 5Hz) 3 78 (1H m) 3 40 - 3 20 (4H parcialmente obscuradico 2t) 2 09 - 2 80 (4H 2m) 2 70 (2H t J 7Hz) 1 90 - 1 22 (20H m)

El patrón XRPD de este producto se proporciona en la figura

15 2

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Mediciones *in vitro* de potencia del compuesto y la actividad intrínseca en el receptor Beta 1,2 y 3 humano

Método 1

20 Las potencias de los compuestos de los ejemplos del 1 al 4 fueron determinadas utilizando melanoforos de sapo transfectados con el adreno-receptor beta 2 humano Las células fueron incubadas con melatonina para inducir la agregación del pigmento La dispersión del pigmento fue 25 inducida mediante los compuestos que actúan en el adreno

receptor beta 2 humano La actividad agonista el beta 2 de los compuestos de prueba fue evaluada por su capacidad para inducir un cambio en la transmisión de luz en la monocapa de melanoforo (una consecuencia de la dispersión del pigmento)

- 5 En el adreno-receptor beta 2 humano los compuestos de dichos ejemplos tuvieron valores de IC_{50} inferiores a 1 μM

Método 2

- La potencia de los compuestos de la presente invención en los receptores beta 2 1 y 3 humanos también fue
10 determinada utilizando células de ovario de hámster Chino que co-expresan el receptor humano con un gen reportador Los estudios se realizaron utilizando ya sea células completas o membranas derivadas de dichas células

- Los tres receptores beta son acoplados por medio de la
15 G-proteína Gs para ocasionar el estímulo de la ciclase de adenilato resultante en niveles aumentados de cAMP en las células Para las mediciones directas de cAMP han sido utilizadas ya sea membranas o las células congeladas con ya sea el equipo de complementación del fragmento de
20 enzima HltHunter (DiscoverRx) o el equipo de polarización de fluorescencia FP² (Perkin Elmer) para cuantificar los niveles de cAMP presentes Estos ensayos proporcionan una medición de la potencia agonista y la actividad intrínseca de los compuestos en los diferentes receptores

- 25 El gen reportador en las células también ha sido

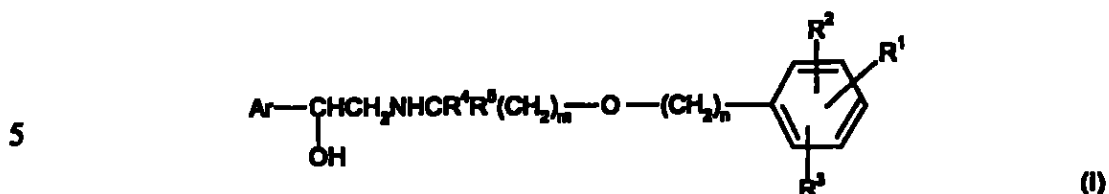
utilizado para cuantificar la potencia en los receptores beta 1 y 3. Éste es un reportador de los niveles de cAMP utilizando el elemento superior de respuesta de cAMP del gen de luciferaza de luciérnaga. Después el estímulo del receptor con un agonista se midió un aumento en el nivel de luciferaza como una cuantificación del nivel cAMP en la célula.

En este ensayo la potencia de los compuestos en el receptor beta 2 humano es expresado como un valor pEC_{50} . Los compuestos de los ejemplos del 2 al 9 y del 11 al 15 tuvieron un valor pEC_{50} de >6 .

La solicitud de la cual forman parte la presente descripción y las reivindicaciones puede ser utilizada como una base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden ser dirigidas a cualquier característica o combinación de características aquí descritas. Esto puede tomar la forma de un producto, composición, proceso o uso de las reivindicaciones y puede incluir a modo de ejemplo y sin limitación las reivindicaciones siguientes:

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula (I)



o una sal solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en donde

m es un entero de 2 a 8 y

10 n es un entero de 3 a 11

con la condición de que m + n es de 5 a 19

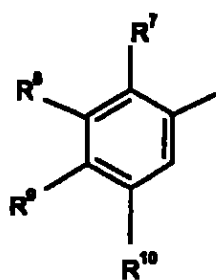
R¹ es SR⁶ SOR⁶ ó SO₂R⁶

en donde R⁶ es un grupo cicloalquiloC₃₋₇ o cicloalquenoC₃₋₇

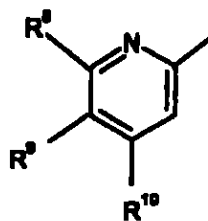
15 R² y R³ son seleccionados independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₆ alcoxiC₁₋₆ halo fenilo y haloalquiloC₁₋₆

R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₄ con la condición de que el número
20 total de átomos de carbono en R⁴ y R⁵ no sea mayor de 4

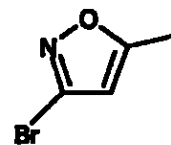
Ar es un grupo seleccionado de



(a)

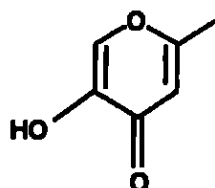


(b)



(c)

y



(d)

en donde R^8 representa hidrógeno halógeno $-(CH_2)_qOR^{11}$ $-NR^{11}C(O)R^{12}$ $-NR^{11}SO_2R^{12}$ $-SO_2NR^{11}R^{12}$ $-NR^{11}R^{12}$ $-OC(O)R^{13}$ ó $OC(O)NR^{11}R^{12}$ y

5 R^7 representa hidrógeno halógeno o alquilo C_{1-4}

o R^8 representa $-NHR^{14}$ y R^7 y $-NHR^{14}$ juntos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros

R^9 representa hidrógeno halógeno $-OR^{11}$ ó $-NR^{11}R^{12}$

10 R^{10} representa hidrógeno halógeno halo alquilo C_{1-4} $-OR^{11}$ $-NR^{11}R^{12}$ $-OC(O)R^{13}$ u $OC(O)NR^{11}R^{12}$

R^{11} y R^{12} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} o en los grupos $-NR^{11}R^{12}$ $-SO_2NR^{11}R^{12}$ y $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ R^{11} y R^{12} representan

independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₄ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo que contiene nitrógeno de 5 6 ó 7 miembros

R¹³ representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo o naftilo) el cual puede ser sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno alquiloC₁₋₄ hidroxi alcoxiC₁₋₄ o haloalquiloC₁₋₄ y q es cero o un entero de 1 a 4

2 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal solvato de un derivado fisiológicamente funcional del mismo en donde la fórmula (I) es tal y como se describe en la reivindicación 1 excepto que R⁸ no representa hidrógeno

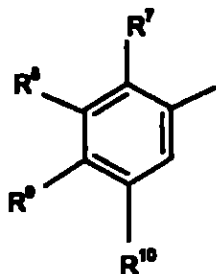
3 Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque R¹ representa -SO₂R⁶

4 Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 caracterizado porque R⁶ representa un grupo cicloalquiloC₃₋₇

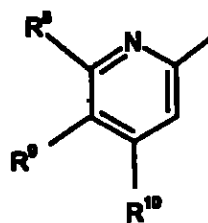
5 Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4 caracterizado porque R² y R³ representan cada uno hidrógeno

6 Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 caracterizado porque R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo

7 Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 caracterizado porque Ar es seleccionado de un grupo (a) o (b)

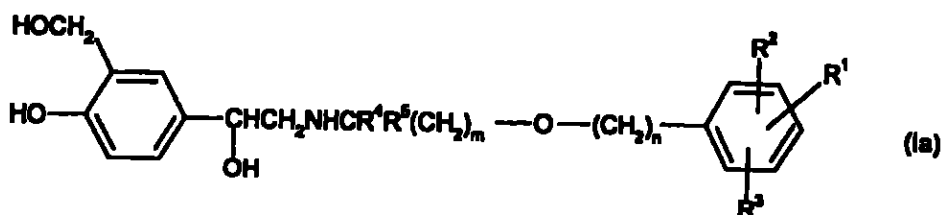


(a)



(b)

5 8 Un compuesto de la fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo en donde

m es un entero de 2 a 8 y

10 n es un entero de 3 a 11

con la condición de que m + n es de 5 a 19

R¹ es SR⁶ SOR⁶ ó SO₂R⁶

en donde R⁶ es un grupo cicloalquiloC₃₋₇ o cicloalquenoC₃₋₇

15 R² y R³ son seleccionados independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₆ alcoxiC₁₋₆ halo fenilo y haloalquiloC₁₋₆ y

R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^4 y R^5 no sea más de 4

9 Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 caracterizado porque m es 5 ó 6 y n es 3 ó 4

10 Un compuesto de la fórmula (I) o (II) seleccionado de

- 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
- 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol (Isómero 1)
- 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfinil)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol (Isómero 2)
- 15 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
- 4-((1R)-2-[(6-{4-[4-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
- 20 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclohexilsulfonyl)fenil]butil}-oxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
- 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(3-Ciclopenten-1-ilsulfonyl)fenil]-butil}oxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
- 4-((1R)-2-[(6-{5-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]pentil}-oxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
- 25 4-((1R)-2-[(7-{3-[3-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]propil}-

oxi)heptil]amino}-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol

4-((1R)-2-{{6-({4 [3-(Ciclopentilsulfonil)-5-metilfenil]-

butil}oxi)hexil]amino}-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol

N-[5-((1R)-2-{{6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]-

5 butil}oxi)hexil]amino}-1-hidroxietyl)-2-hidroxifenil]-
metanosulfonamida

4-((1R)-2-{{6-({4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butil}

oxi)hexil]amino}-1-hidroxietyl)-2-fluorofenol

6-{2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-

10 hexil]amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)piridin-3-ol

5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-

hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-
ona

5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}

15 hexil]amino]-1-hidroxietyl)-2-hidroxifenilformamida

y las sales solvatos y derivados fisiológicamente funcionales
de los mismos

11 Un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) el cual es

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(Ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}-

20 hexil]amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol

o una sal solvato o derivado fisiológicamente funcional
del mismo

12 Un compuesto tal y como se describe en cualquiera

de las reivindicaciones de la 1 a la 11 en la forma de una sal

25 formada con un ácido arilsulfónico

13 Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 8 9 ó 12 el cual es seleccionado de

4-((1R)-2-((6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil) fenol 4-metilbencenosulfonato

4-((1R)-2-((6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol 4-bromobenceno sulfonato

10 4-((1R)-2-((6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol 4-clorobenceno sulfonato

4-((1R)-2-((6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol 3-tolueno sulfonato

15 4-((1R)-2-((6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil) fenol 4-bifenil sulfonato y

20 4-((1R)-2-((6-{4-[3-(ciclopentilsulfonyl)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol naftaleno-2-sulfonato

14 Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 13 caracterizado porque la sal está en una forma cristalina

25 15 Un método para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico en un mamífero tal como un humano

para el cual está indicado un agonista selectivo del β_2 -adreno-receptor el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14 o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo

16 Un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14 o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo para utilizarlo en la terapia médica

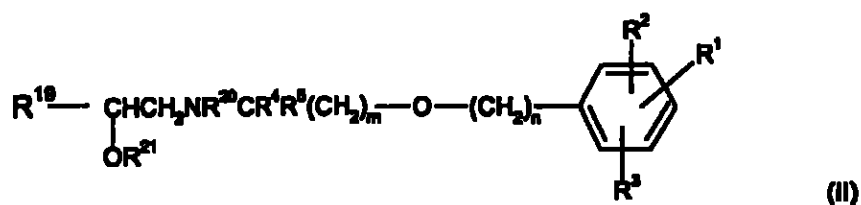
17 Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14 o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos

20 18 Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) tal y como se describen en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14 o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo y uno o más de otros agentes
25 terapéuticos

19 El uso de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14 o una sal solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en la
5 fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento clínico para el cual está indicado un agonista selector del β_2 -adreno-receptor

20 Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14 o una sal solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo el cual comprende

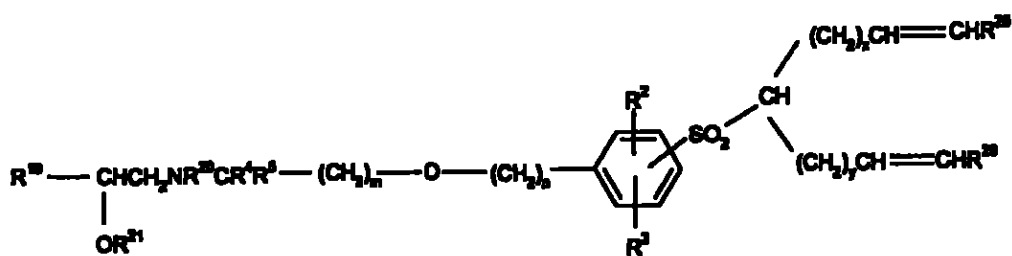
(a) la desprotección de un intermediario protegido por ejemplo de la fórmula (II)



15

o una sal o solvato del mismo en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron para el compuesto de la fórmula (I) R^{19} representa una fórmula opcionalmente protegida de Ar y R^{20} y R^{21} son cada uno
20 independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector con la condición de que el compuesto de la fórmula (II) contenga por lo menos un grupo protector

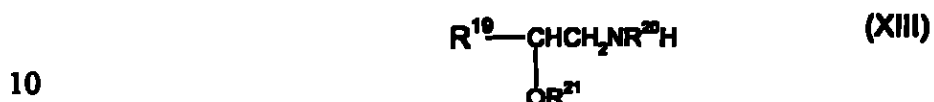
(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (X)



(X)

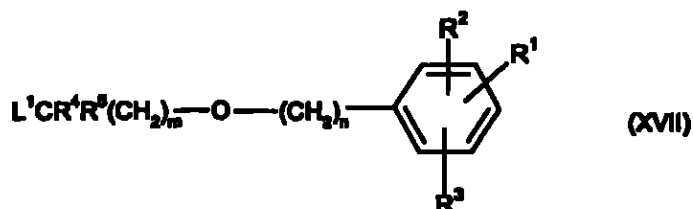
en donde R^2 R^3 R^4 R^5 R^{10} R^{20} R^{21} m y n son tal y como se definieron para la fórmula (II) cada R^{20} representa
 5 independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} en donde x e y representan cada uno 0 1 ó 2 para efectuar el cierre del anillo

(c) la alquilación de una amina de la fórmula (XIII)



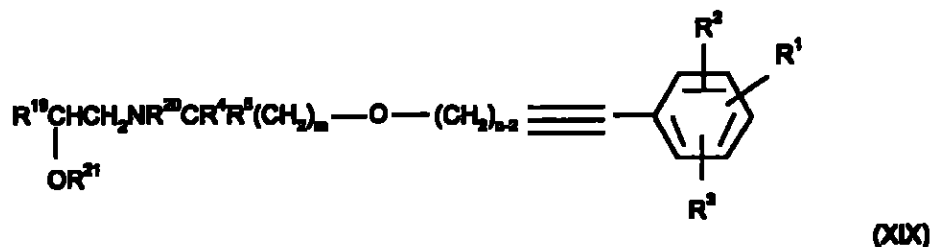
10

en donde R^{22} R^{23} R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector con un compuesto de la fórmula (XVII)



15 en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron para el compuesto de la fórmula (I) y L^1 es un grupo saliente

(d) la reducción de un compuesto de la fórmula (XIX)



En donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 m y n son tal y como se definieron para la fórmula (I) R^{19} representa una forma opcionalmente protegida de Ar y R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector tal y como describió anteriormente

(e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII)

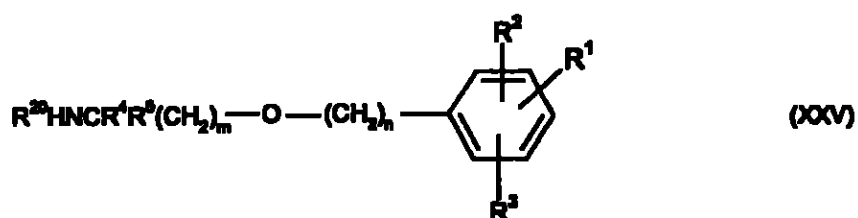


en donde R^{19} es tal y como se definió anteriormente y L^3 es un grupo saliente tal y como se definió anteriormente para L^1 ó L^2

o un compuesto de la fórmula (XXIV)

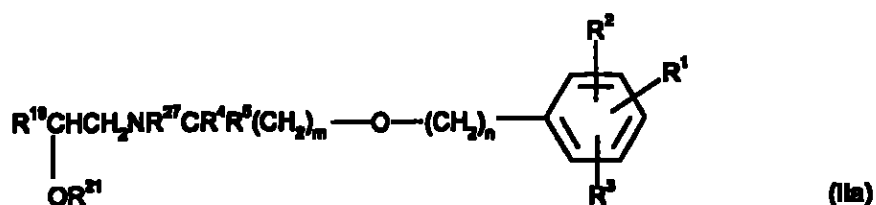


en donde R^{19} es tal y como se definió anteriormente con una amina de la fórmula (XXV)



en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^{20} m y n son tal y como se definieron para la fórmula (II) o

(f) la remoción de un auxiliar quirático de un
5 compuesto de la fórmula (IIa)



en donde de R^1 a R^5 m y n son tal y como se definieron para la fórmula (I) R^{10} representa una forma opcionalmente protegida de Ar R^{21} representa hidrógeno o un grupo
10 protector y R^{27} representa un auxiliar quirático
seguido por los siguientes pasos en cualquier orden

- (i) la remoción opcional de cualesquiera grupos protectores
- (ii) la separación opcional de un enantiómero de una
15 mezcla de enantiómeros
- (iii) la conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) es decir la conversión de un compuesto en donde R^1 es SR^6 en un compuesto en donde R^1 es

SOR^6 ó SO_2R^6 o la conversión de un compuesto en donde R^1 es SOR^6 en un compuesto en donde R^1 es SO_2R^6

5 (iv) la conversión opcional de un compuesto en donde R^6 representa cicloalquenilo en un compuesto en donde R^6 representa cicloalquilo por ejemplo mediante la hidrogenación

10 (v) la conversión opcional del producto en una sal solvato o derivado fisiológicamente funcional correspondiente del mismo

21 Un intermediario seleccionado de un compuesto de la fórmula (II) (III) (IV) (X) y (XIX) tal y como se definieron anteriormente

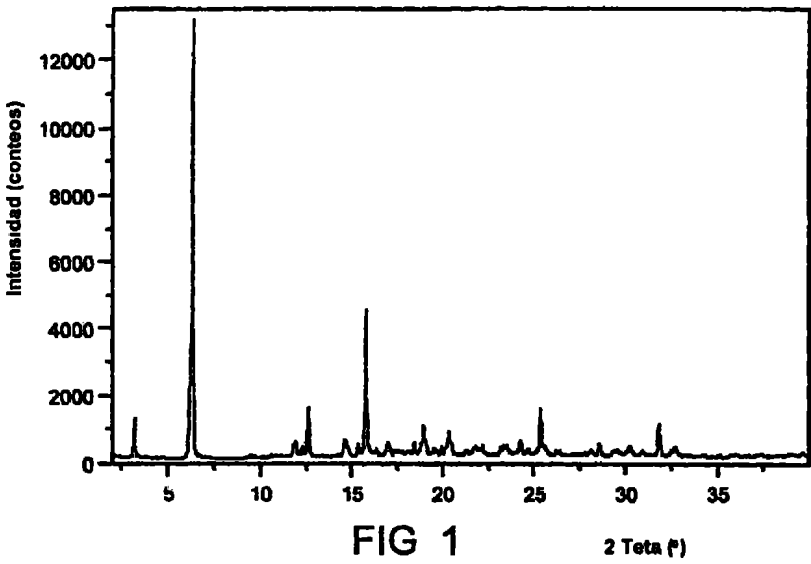
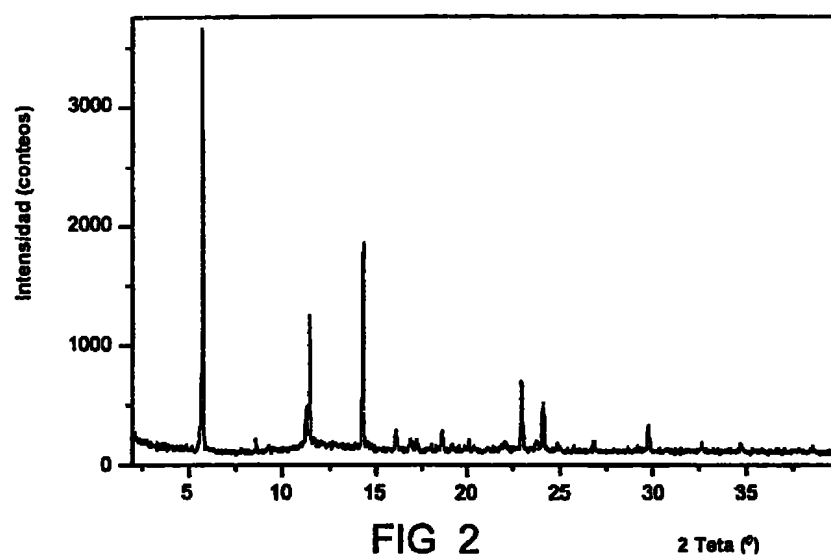
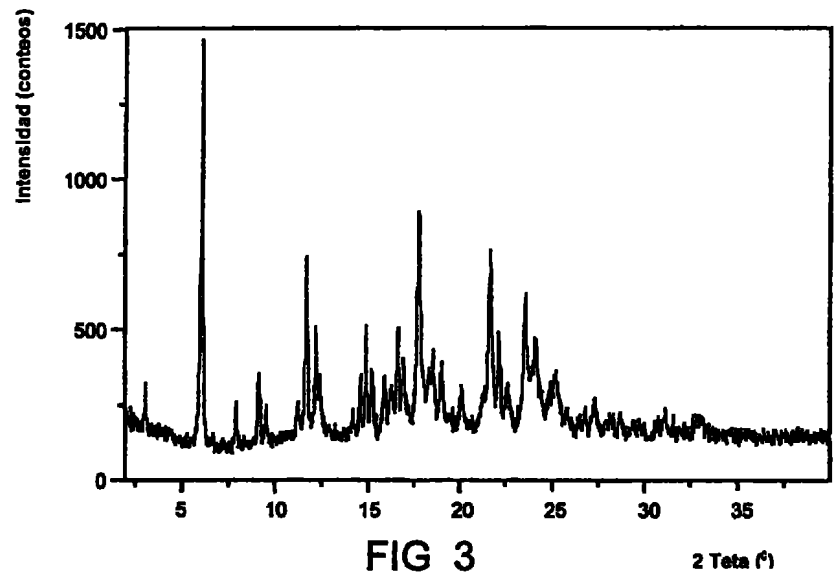
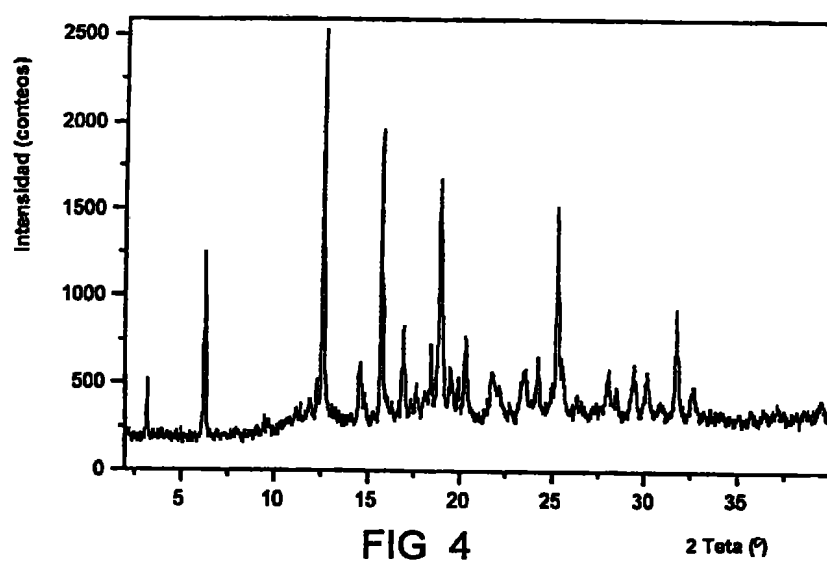


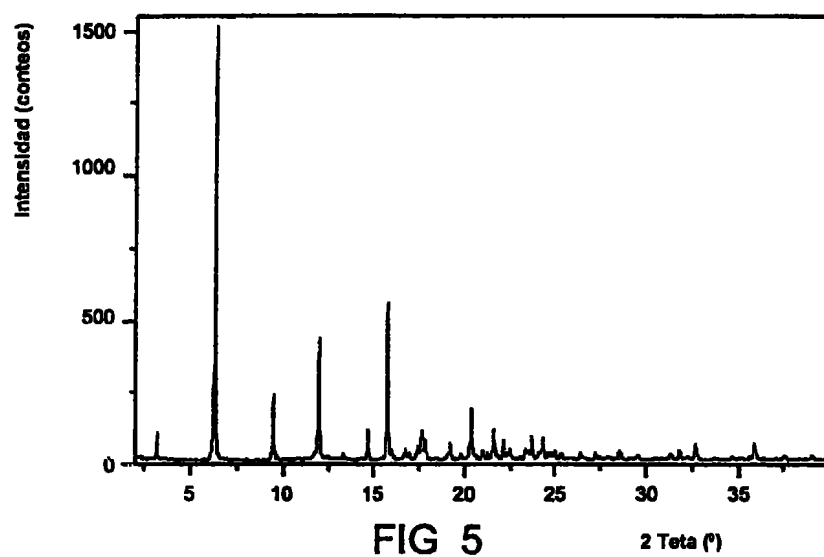
FIG 1

2 Theta (°)











**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] 38
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 170
- ◆ 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 []

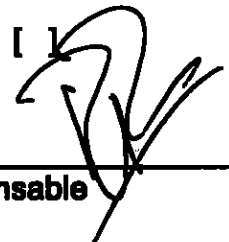
INCOMPLETA []

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 Responsable

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

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Oficio N° 13023

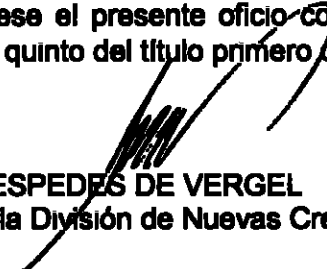
ASUNTO	Radicación N°	05-40024
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/012035
	Fecha límite inicio fase nacional	28/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486
- Debe aclarar el nombre de la sociedad solicitante por cuanto difiere de la citada en la publicación internacional De ser el caso se deben aportar los documentos necesarios para la citada sociedad

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 Unica N° 10 de 2001


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 JUL 2005

202027