



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-42708

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "PREPARACIÓN DE SALES FARMACÉUTICAS DE [1,4]-BIPERIDINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/445, 31/4745, C07D409/14, 401/04,
A61P31/00, 11/06

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.213

22. BOGOTÁ, D.C. 25 MAY 2006

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-042708-00000-0000 Fax: 2005-05-05 17:27:27
Dep. 2080 NUECREACIONES
Tré: 11 PATENTEYS Eje 378 FASE NACIONAL
AG 411 PRESENTACION Folio 5.98

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-junio-06

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloedacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloedacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ELSE, Howard; EVANS, Richard; MORGAN, Peter; O'KEEFE, Philip;
PERRY, Matthew; PLUMB, Phil; PURDIE, Mark; SPRINGTHORPE, Brian y
STEELE, Gerald.

Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough
Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/001590

Fecha: 03/11/04

Publicación Internacional No. WO2005/044268 A1

Fecha: 19/05/05

6

Título (54) PREPARACIÓN DE SALES FARMACÉUTICAS DE [1,4]-BIPIPERIDINA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/445, 3/4745, A61P 37/00, C07D 409/14
40/04, A61P 11/06

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

07-11-03

(31) Número de Solicitud

0302956-8

9

Comprobante de Pago No. 06-29.810

Fecha: 19 de Abril de 2006

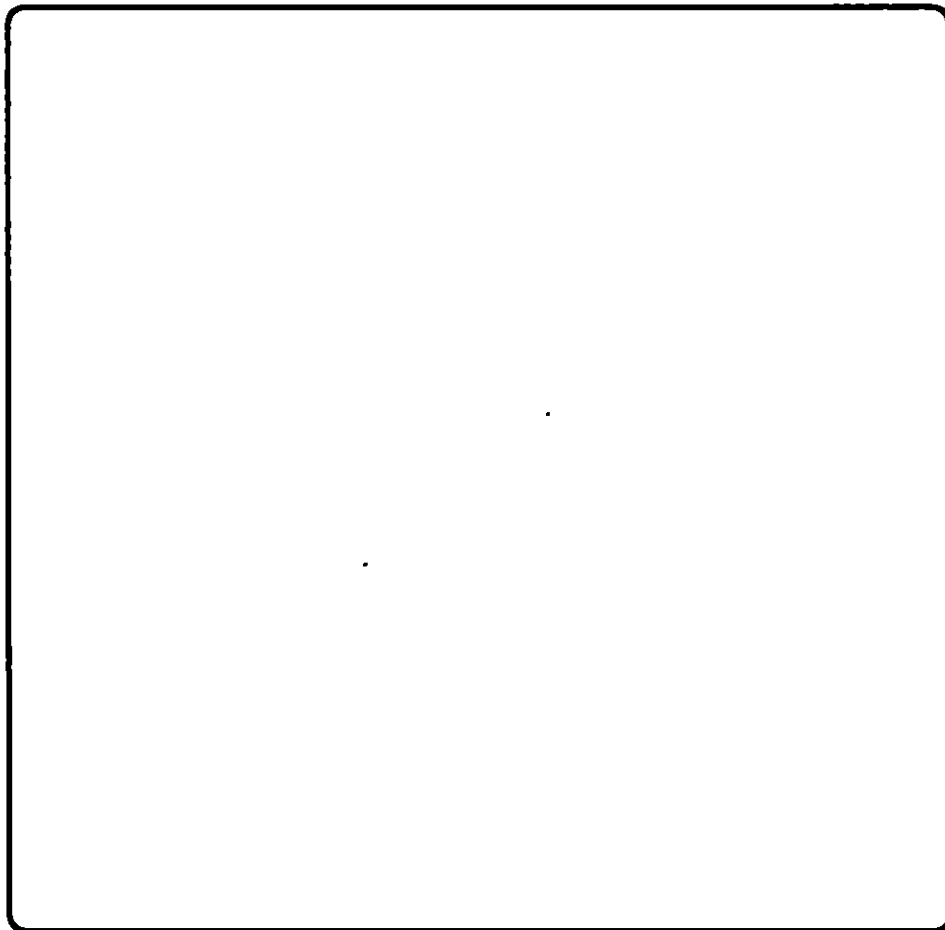
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-042705- -00000-0000 Fac: 2005-05-05 17:27:27
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/VI Ene 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 29,810
FECHA : ABRIL 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-4	47044953	19/04/2006	7,089,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

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 esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, 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 adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

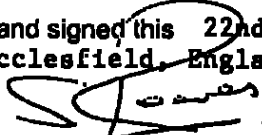
Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

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

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 and registrations, 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 additionally we authorize said agents to act on our behalf as complements 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 may do for our benefit.

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

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de , AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al ple de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

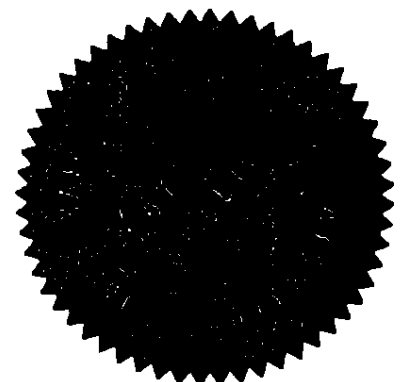
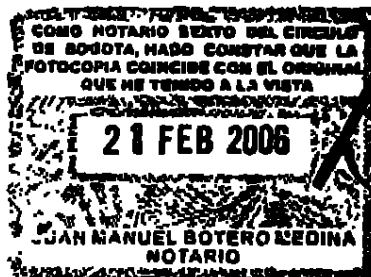
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

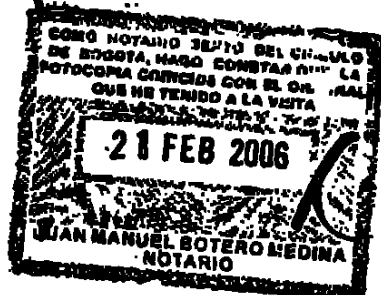
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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 John Hailg Eksardjian
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
5. at London/à Londres
6. the/le 02 August 2004
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 **G479981**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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 legalization 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.



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: **ALICIA LLOREDA**, y/o **GUSTAVO TAMAYO**, y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

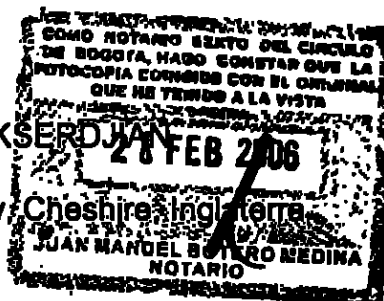
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow



MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

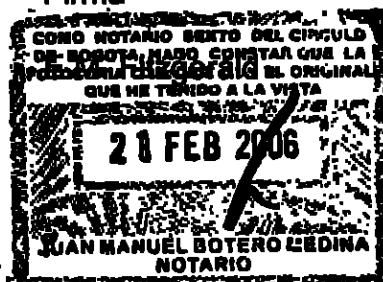
Este documento público

2. ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
10. Firma

Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth



Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Handwritten signature and date: 2006-02-20

Handwritten signature: Juan Manuel Botero Medina

COMO NOTARIO SEATO DEL C. ULG
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR Y LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 FEB 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Extracto de p. Folio 8

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 101281-1WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/SE2004/001590	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 3 de noviembre de 2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 7 de noviembre de 2003
Solicitante ASTRAZENECA AB et al		
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 <u>6</u> hojas. ☐ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: PREPARACIÓN DE SALES FARMACÉUTICAS DE [1,4]-BIPERIDINA 5. Respecto al resumen, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro 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. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. <u>1</u> ☒ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☐ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen.		

Folios 9 y 10 tarjetas

Car

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/001590

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 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.: 16
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver siguiente hoja
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 No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 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/SE2004/001590****Casilla II.2**

La reivindicación 16 se refiere a método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, también como a métodos de diagnóstico / Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados de los compuestos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/001590

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: A61K 31/445, A61K 31/4745, A61P 37/00, C07D 409/14, C07D 401/04, A61P 11/06

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7: A61K, C07D, A61P

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

SE, DK, FI, Ninguna clasificación anterior

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9724324 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 de julio de 1997 (10.07.1997), fórmula I	1-32
X	WO 0177101 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 de octubre de 2001 (18.10.2001), fórmula I	1-32
X	WO 03004487 A1 (ASTRAZENECA AB), 16 de enero de 2003 (16.01.2003), fórmula I	1-32
A	WO 9806697 A1 (SCHERING CORPORATION), 19 de febrero de 1998 (19.02.1998), fórmula I	1-32

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

2 de marzo de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

03-03-2005

Nombre y dirección del correo de ISA
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado
FERNANDO FARIETA/EØ
Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/001590

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 0192227 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 de diciembre de 2001 (06.12.2001), fórmula I -----	1-32
A	US 6387930 B1 (BAROUDY ET AL), 14 de mayo de 2002 (14.05.2002), fórmul I -----	1-32
A	WO 0066559 A1 (SCHERING CORPORATION), 9 de noviembre de 2000 (09.11.2000), fórmula I -----	1-32

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/001590

WO	9724324	A1	10/07/1997	AT	206397	T	15/10/2001
				AU	707037	B	01/07/1999
				AU	1308497	A	28/07/1997
				BR	9612334	A	02/03/1999
				CA	2238818	A	10/07/1997
				CN	1131854	B,C	24/12/2003
				CN	1206406	A	27/01/1999
				CZ	9801864	A	16/12/1998
				DE	69615700	D,T	05/09/2002
				DK	855999	T	21/01/2002
				EA	1559	B	00/00/0000
				EP	0855999	A,B	05/08/1998
				SE	0855999	T3	
				ES	2164939	T	01/03/2002
				HK	1011205	A	00/00/0000
				HU	9904125	A	28/06/2000
				IL	124640	A	23/05/2002
				JP	2000502690	T	07/03/2000
				NO	310913	B	17/09/2001
				NO	982404	A	19/08/1998
				NZ	325843	A	28/05/1999
				PL	327441	A	07/12/1998
				PT	855999	T	28/03/2002
				SI	855999	T	00/00/0000
				SK	83198	A	11/02/1999
				SK	283555	B	11/09/2003
				TR	9801211	T	00/00/0000
				TW	531537	B	00/00/0000
				US	6169097	B	02/01/2001
				US	6346540	B	12/02/2002
				ZA	9610885	A	23/06/1998

WO	0177101	A1	18/10/2001	AU	4699701	A	23/10/2001
				BR	0109922	A	18/02/2003
				CA	2403012	A	18/10/2001
				CN	1433411	T	30/07/2003
				EP	1274701	A	15/01/2003
				EP	1493743	A	05/01/2005
				GB	0008626	D	00/00/0000
				IL	151889	D	00/00/0000
				JP	2003530393	T	14/10/2003
				MX	PA02009885	A	27/03/2003
				NO	20024774	A	29/11/2002
				NZ	521543	A	29/10/2004
				US	6525070	B	25/02/2003
				US	20020077337	A	20/06/2002
				US	20040006080	A	08/01/2004
				US	20040014783	A	22/01/2004
				ZA	200207700	A	02/01/2004
				GB	0019111	D	00/00/0000
				SE	0003664	D	00/00/0000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/001590

NO	03004487	A1	16/01/2003	BR	0210733	A	20/07/2004
				EP	1404667	A	07/04/2004
				GB	0116179	D	00/00/0000
				HU	0401886	A	28/12/2004
				IL	159256	D	00/00/0000
				JP	2004536112	T	02/12/2004
				NO	20035729	D	00/00/0000
				US	20040235894	A	25/11/2004
				GB	0123037	D	00/00/0000

NO	9806697	A1	19/02/1998	AU	732096	B	12/04/2001
				AU	3973297	A	06/03/1998
				BR	9711061	A	17/08/1999
				CA	2263167	A	19/02/1998
				CN	1232453	A	20/10/1999
				CZ	9900433	A	14/07/1999
				EP	0922029	A	16/06/1999
				HU	9904363	A	28/11/2000
				IL	128524	D	00/00/0000
				JP	3390179	B	24/03/2003
				JP	2000500786	T	25/01/2000
				KR	2000029976	A	25/05/2000
				NO	990671	A	15/04/1999
				NZ	334017	A	28/04/2000
				PL	331536	A	19/07/1999
				SK	20199	A	13/03/2000
				TR	9900314	T	00/00/0000

NO	0192227	A1	06/12/2001	AU	6288601	A	11/12/2001
				EP	1289956	A	12/03/2003
				GB	0013060	D	00/00/0000
				JP	2003535079	T	25/11/2003
				US	20030166652	A	04/09/2003

US	6387930	B1	14/05/2002	US	6602885	B	05/08/2003
				US	20030004185	A	02/01/2003

NO	0066559	A1	09/11/2000	AU	4501000	A	17/11/2000
				BR	0010607	A	13/02/2002
				CA	2371587	A	09/11/2000
				CN	1349504	T	15/05/2002
				CZ	20013941	A	17/04/2002
				EP	1175402	A	30/01/2002
				HU	0203528	A	28/02/2003
				IL	145742	D	00/00/0000
				JP	2002543186	T	17/12/2002
				NO	20015365	A	03/01/2002
				NZ	514675	A	28/05/2004
				PL	351412	A	22/04/2003
				SK	15672001	A	04/06/2002
				TR	200103213	T	00/00/0000
				ZA	200108867	A	27/01/2003

17

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

REC'D 07 MAR 2005

WIPO

PCT

Applicant's or agent's file reference 101281-1W0	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SE 2004/001590	International filing date (day/month/year) 3 November 2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 7 November 2003
Applicant ASTRAZENECA ABet a1		

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

This international search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

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:

PREPARATION OF PHARMACEUTICAL SALTS OF [1,4]-
Bipiperidine

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001590

Box No. II - Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 1-6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See next sheet
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 No. III - Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

17
International application No.
PCT/SE2004/001590

Box II.2

Claim 16 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/001590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/445, A61K 31/4745, A61P 37/00, C07D 409/14, C07D 401/04, A61P 11/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols):

IPC7: A61K, C07D, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9724324 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 July 1997 (10.07.1997), formula I	1-32
X	WO 0177101 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 October 2001 (18.10.2001), formula I	1-32
X	WO 03004487 A1 (ASTRAZENECA AB), 16 January 2003 (16.01.2003), formula I	1-32
A	WO 9806697 A1 (SCHERING CORPORATION), 19 February 1998 (19.02.1998), formula I	1-32



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2005

Date of mailing of the international search report

03-03-2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

FERNANDO FARIETA/EO

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/001590

19

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0192227 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 December 2001 (06.12.2001), formula I	1-32
A	US 6387930 B1 (BAROUDY ET AL), 14 May 2002 (14.05.2002), formula I	1-32
A	WO 0066559 A1 (SCHERING CORPORATION), 9 November 2000 (09.11.2000), formula I	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International application No.

PCT/SE 2004/001590

WO	9724324	A1	10/07/1997	AT	206397 T	15/10/2001
				AU	707037 B	01/07/1999
				AU	1308497 A	28/07/1997
				BR	9612334 A	02/03/1999
				CA	2238818 A	10/07/1997
				CN	1131854 B,C	24/12/2003
				CN	1206406 A	27/01/1999
				CZ	9801864 A	16/12/1998
				DE	69615700 D,T	05/09/2002
				DK	855999 T	21/01/2002
				EA	1559 B	00/00/0000
				EP	0855999 A,B	05/08/1998
				SE	0855999 T3	
				ES	2164939 T	01/03/2002
				HK	1011205 A	00/00/0000
				HU	9904125 A	28/06/2000
				IL	124640 A	23/05/2002
				JP	2000502690 T	07/03/2000
				NO	310913 B	17/09/2001
				NO	982404 A	19/08/1998
				NZ	325843 A	28/05/1999
				PL	327441 A	07/12/1998
				PT	855999 T	28/03/2002
				SI	855999 T	00/00/0000
				SK	83198 A	11/02/1999
				SK	283555 B	11/09/2003
				TR	9801211 T	00/00/0000
				TW	531537 B	00/00/0000
				US	6169097 B	02/01/2001
				US	6346540 B	12/02/2002
				ZA	9610885 A	23/06/1998

WO	0177101	A1	18/10/2001	AU	4699701 A	23/10/2001
				BR	0109922 A	18/02/2003
				CA	2403012 A	18/10/2001
				CN	1433411 T	30/07/2003
				EP	1274701 A	15/01/2003
				EP	1493743 A	05/01/2005
				GB	0008626 D	00/00/0000
				IL	151889 D	00/00/0000
				JP	2003530393 T	14/10/2003
				MX	PA02009885 A	27/03/2003
				NO	20024774 A	29/11/2002
				NZ	521543 A	29/10/2004
				US	6525070 B	25/02/2003
				US	20020077337 A	20/06/2002
				US	20040006080 A	08/01/2004
				US	20040014783 A	22/01/2004
				ZA	200207700 A	02/01/2004
				GB	0019111 D	00/00/0000
				SE	0003664 D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. - nat application No.

PCT/SE 2004/001590

WO 03004487 A1 16/01/2003

BR	0210733 A	20/07/2004
EP	1404667 A	07/04/2004
GB	0116179 D	00/00/0000
HU	0401886 A	28/12/2004
IL	159256 D	00/00/0000
JP	2004536112 T	02/12/2004
NO	20035729 D	00/00/0000
US	20040235894 A	25/11/2004
GB	0123037 D	00/00/0000

WO 9806697 A1 19/02/1998

AU	732096 B	12/04/2001
AU	3973297 A	06/03/1998
BR	9711061 A	17/08/1999
CA	2263167 A	19/02/1998
CN	1232453 A	20/10/1999
CZ	9900433 A	14/07/1999
EP	0922029 A	16/06/1999
HU	9904363 A	28/11/2000
IL	128524 D	00/00/0000
JP	3390179 B	24/03/2003
JP	2000500786 T	25/01/2000
KR	2000029976 A	25/05/2000
NO	990671 A	15/04/1999
NZ	334017 A	28/04/2000
PL	331536 A	19/07/1999
SK	20199 A	13/03/2000
TR	9900314 T	00/00/0000

WO 0192227 A1 06/12/2001

AU	6288601 A	11/12/2001
EP	1289956 A	12/03/2003
GB	0013060 D	00/00/0000
JP	2003535079 T	25/11/2003
US	20030166652 A	04/09/2003

US 6387930 B1 14/05/2002

US	6602885 B	05/08/2003
US	20030004185 A	02/01/2003

WO 0066559 A1 09/11/2000

AU	4501000 A	17/11/2000
BR	0010607 A	13/02/2002
CA	2371587 A	09/11/2000
CN	1349504 T	15/05/2002
CZ	20013941 A	17/04/2002
EP	1175402 A	30/01/2002
HU	0203528 A	28/02/2003
IL	145742 D	00/00/0000
JP	2002543186 T	17/12/2002
NO	20015365 A	03/01/2002
NZ	514675 A	28/05/2004
PL	351412 A	22/04/2003
SK	15672001 A	04/06/2002
TR	200103213 T	00/00/0000
ZA	200108867 A	27/01/2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

19 de mayo de 2005 (19.05.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2005/044268 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/445,
31/4745, A61P 37/00, C07D 409/14, 401/04, A61P 11/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/001590

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de noviembre de 2004
(03.11.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0302956-8 7 de Noviembre de 2003 (07.11.2003) SE

(71) Solicitante (Para todos los Estados designados excepto US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): ELSE, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). EVANS, Richard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). MORGAN, Peter [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). O'KEEFE, Phillip [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). PERRY, Matthew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). PLUMB, Phil [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

PURDIE, Mark [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). SPRINGTHORPE, Brian [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). STEELE, Gerald [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property; S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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.

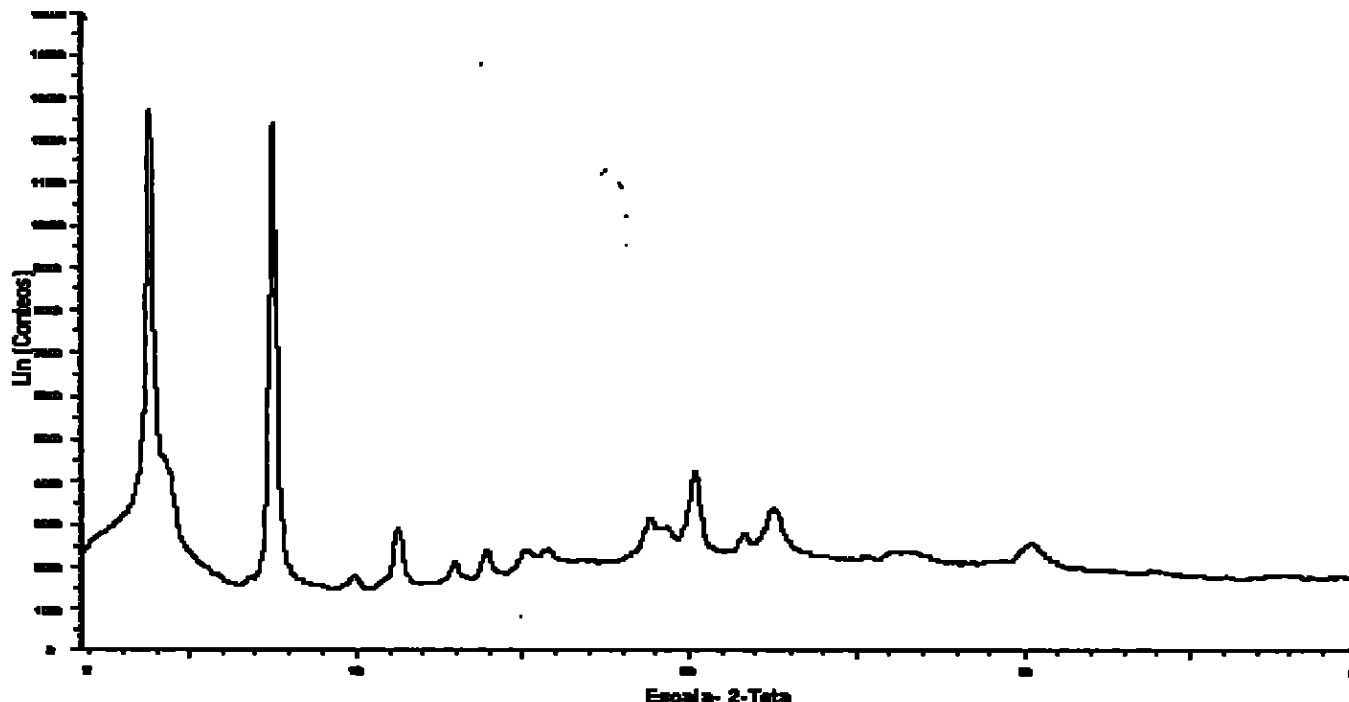
(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: PREPARACIÓN DE SALES FARMACÉUTICAS DE [1,4]-BIPERIDINA



(57) Resumen: La invención provee formas anhidras e hidratadas de la sal sódica de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y formas cristalinas de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida; y tales compuestos son moduladores de la actividad de quininoquina (especialmente CCR3) y son especialmente útiles para el tratamiento del asma y/o rinitis.

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



(43) International Publication Date
19 May 2005 (19.05.2005)

(10) International Publication Number
WO 2005/044268 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/445, 31/4745, A61P 37/00, C07D 409/14, 401/04, A61P 11/06

(21) International Application Number: PCT/SE2004/001590

(22) International Filing Date:
3 November 2004 (03.11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0302956-8 7 November 2003 (07.11.2003) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-TRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** ELSE, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). EVANS, Richard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11

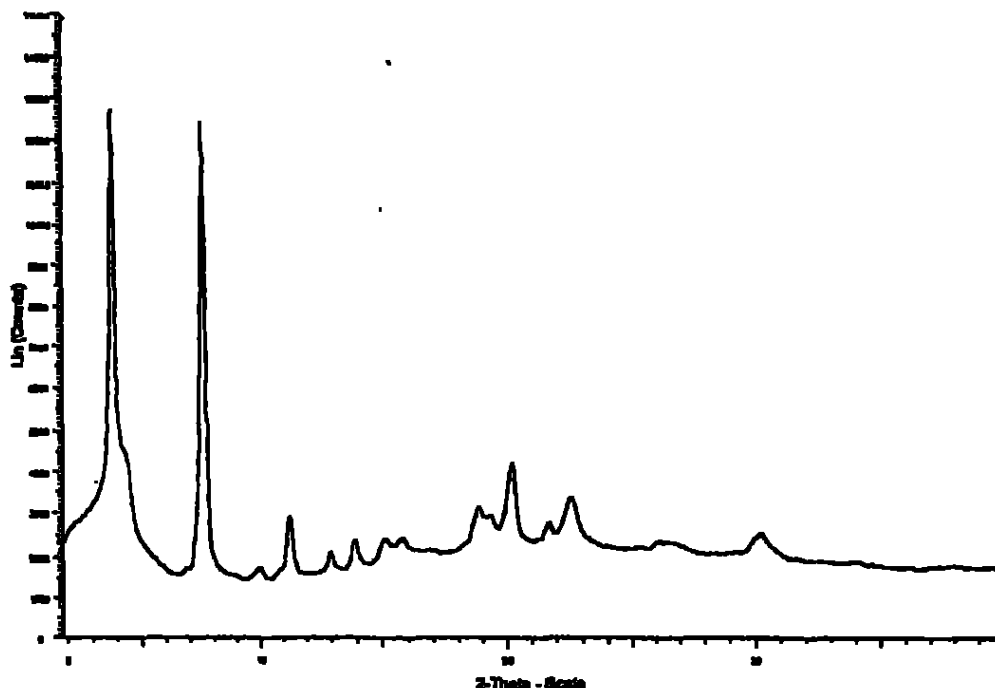
SRH (GB). MORGAN, Peter [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). O'KEEFE, Philip [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). PERRY, Matthew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). PLUMB, Phil [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). PURDIE, Mark [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). SPRINGTHORPE, Brian [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). STEELE, Gerald [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property,
S-151 85 Siskerdtjic (SIT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

[Continued on next page]

(54) Title: PREPARATION OF PHARMACEUTICAL SALTS OF [1, 4] - BIPERIDINE



(57) Abstract: The invention provides anhydrous and hydrated forms of sodium salt of N-[[4- (3, 4-dichlorophenoxy) [1, 4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide and crystalline forms of N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy) [1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide; and such compounds are modulators of chemokine (especially CCR3) activity and are especially useful for treating asthma and/or rhinitis.



24.

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, 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.

ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MN, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(B4) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

24

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

REIVINDICACIONES

1. Una forma anhidra de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Anhidra B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 3.8 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.2 ($\pm 0.1^\circ$), 13.0 ($\pm 0.1^\circ$), 13.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.0 ($\pm 0.1^\circ$), 15.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.8 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$) y 30.2 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ .
2. Una forma anhidra de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Anhidra C) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.6 ($\pm 0.1^\circ$), 15.3 ($\pm 0.1^\circ$), 16.1 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 22.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ .
3. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada A) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 9.1 ($\pm 0.1^\circ$), 11.5 ($\pm 0.1^\circ$), 12.7 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.2 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 23.2 ($\pm 0.1^\circ$), 29.1 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.8 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ .
4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, en donde el agua de cristalización es 3-10% p/p.
5. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.5 ($\pm 0.1^\circ$), 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 14.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 21.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.9 ($\pm 0.1^\circ$), 22.3 ($\pm 0.1^\circ$), 23.5 ($\pm 0.1^\circ$) y 24.9 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ .

✍

22

6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el agua de cristalización es 5-7% p/p.
7. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada C) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 8.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.4 ($\pm 0.1^\circ$), 12.5 ($\pm 0.1^\circ$), 15.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.8 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.7 ($\pm 0.1^\circ$), 24.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 27.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.2 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el agua de cristalización es 3-10% p/p.
9. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada D) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 8.8 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.8 ($\pm 0.1^\circ$), 12.9 ($\pm 0.1^\circ$), 15.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.1 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.8 ($\pm 0.1^\circ$), 23.3 ($\pm 0.1^\circ$), 25.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 26.9 ($\pm 0.1^\circ$), 28.1 ($\pm 0.1^\circ$), 30.6 ($\pm 0.1^\circ$), 32.5 ($\pm 0.1^\circ$) y 33.1 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
10. Una forma solvatada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Solvatada E) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 3.6 ($\pm 0.1^\circ$), 7.1 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.8 ($\pm 0.1^\circ$), 14.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.6 ($\pm 0.1^\circ$), 19.3 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$), 24.1 ($\pm 0.1^\circ$), 25.0 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 26.3 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
11. Una forma cristalina de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 10.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.4 ($\pm 0.1^\circ$), 14.7 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 19.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 26.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .

12. Una forma cristalina de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en:
- 5 9.9 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.9 ($\pm 0.1^\circ$), 14.9 ($\pm 0.1^\circ$), 18.0 ($\pm 0.1^\circ$), 19.0 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 22.2 ($\pm 0.1^\circ$) y 23.0 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 12 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10
14. Un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 12 para uso en terapia.
- 15
15. El uso de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.
16. Un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimioquina en un mamífero que sufre, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 12.
- 20
17. Un proceso para preparar la Forma Anhidra B que comprende:
- 25
- a. secar una forma húmeda con agua o hidratada de una muestra de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en presencia de pentóxido de fósforo a presión reducida; o,
- 30
- b. calentar una muestra de la Forma Hidratada A desde temperatura ambiente hasta 100°C.

18. Un proceso para preparar la Forma Anhidra C que comprende calentar una muestra de la Forma Hidratada B desde temperatura ambiente hasta 100°C.
- 5 19. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende la reacción de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina con 4-metilbencenosulfonil isocianato en un solvente adecuado a temperatura ambiente para formar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en el solvente adecuado; adicionar a este solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso seguido por agua; y:
- 10
- a. agitar la mezcla resultante para permitir la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida, posiblemente contaminada con el solvente adecuado, para precipitar la Forma Hidratada A restante después de la filtración y secado, o,
- 15
- b. destilar el solvente adecuado y dejar que Forma Hidratada A se precipite desde la acuosa.
- 20
20. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende adicionar solución concentrada de hidróxido de sodio a una mezcla de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en agua a una temperatura en el rango de 30-60°C y dejar que la mezcla se enfríe con la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida precipitando, y la Forma Hidratada A quedando después de la filtración y secado.
- 25
- 30 21. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A como se reivindica en la reivindicación 20, que comprende:
- a. mezclar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida con agua y calentar la mezcla hasta una temperatura en el rango de 30-60°C; y,
- 35
- b. adicionar solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso y dejar que la mezcla se enfríe con la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-

30

diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida precipitando y la Forma Hidratada A quedando después de la filtración y secado.

- 5 22. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A, que comprende
adicionar solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso a *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-
bencenosulfonamida en un solvente orgánico adecuado; calentar la
mezcla y separar la capa acuosa; adicionar IMS y, opcionalmente,
10 tolueno a la fase acuosa y enfriar la mezcla resultante; y, filtrar y secar
el sólido que se forma.
- 15 23. Un proceso para prepara la Forma Hidratada A que comprende
calentar la mezcla de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma B) e hidróxido de
sodio acuoso; enfriar la mezcla y extraer la mezcla enfriada con
diclorometano; combinar los extractos; opcionalmente reducir el
volumen de los extractos orgánicos combinados; enfriar la mezcla de
diclorometano de forma que la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-
20 diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-
bencenosulfonamida se precipite; y, filtrar y secar el sólido que se
forma.
- 25 24. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende secar
una muestra de la Forma Hidratada D a presión reducida a una
temperatura en el rango de 10-100°C.
- 30 25. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende secar
una muestra de la Forma Solvatada E a presión atmosférica a una
temperatura en el rango 0-30°C.
- 35 26. Un proceso para preparar la Forma Hidratada B que comprende
mezclar una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina en
tetrahidrofurano con una solución de 4-metilbencenosulfonil isocianato
en tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 15-35°C;
adicionar solución de hidróxido de sodio acuoso y recolectar el
sólido que se precipita.

38

27. Un proceso para preparar la Forma Hidratada C que comprende enfriar una solución de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua y acetona desde reflujo a aproximadamente 0°C y recolectar el producto sólido que se forma.
28. Un proceso para preparar la Forma Hidratada C que comprende secar una muestra de la Forma Solvatada E a presión reducida a una temperatura en el rango de 10-100°C.
29. Un proceso para preparar la Forma Hidratada D que comprende enfriar una solución de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua y 2-propanol desde 50-80°C a 0-10°C y filtrar el residuo.
30. Un proceso para preparar la Forma Solvatada E que comprende enfriar una solución de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua, IMS y tolueno desde 50-80°C a 0-10°C y filtrar el residuo.
31. Un proceso para preparar *N*-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A) que comprende:
- a. purificar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida usando cromatografía de fase reversa eluyendo con una mezcla de amoníaco acuoso y acetonitrilo; y,
- b. liofilizar las fracciones que contienen *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y triturar el residuo con acetonitrilo y luego secar el residuo a presión reducida a temperatura ambiente.
32. Un proceso para preparar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A), que comprende:

5

- a. calendar una mezcla de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma B y acetonitrilo hasta 40-60°C; y,
- b. secar el sólido desde la suspension así formada a presión reducida.

CLAIMS

1. An anhydrous form of sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Anhydrous Form B)
5 having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 3.8 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.2 ($\pm 0.1^\circ$), 13.0 ($\pm 0.1^\circ$), 13.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.0 ($\pm 0.1^\circ$), 15.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.8 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$) and 30.2 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
2. An anhydrous form of sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Anhydrous Form C)
10 having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 4.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.6 ($\pm 0.1^\circ$), 15.3 ($\pm 0.1^\circ$), 16.1 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 22.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$) and 29.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
- 15 3. A hydrated form of sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Hydrate Form A) having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 9.1 ($\pm 0.1^\circ$), 11.5 ($\pm 0.1^\circ$), 12.7 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.2 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 23.2 ($\pm 0.1^\circ$), 29.1 ($\pm 0.1^\circ$) and 29.8 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
20
4. A compound as claimed in claim 3 wherein the water of crystallisation is 3-10% w/w.
- 25 5. A hydrated form of sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Hydrate Form B) having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 4.5 ($\pm 0.1^\circ$), 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 14.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 21.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.9 ($\pm 0.1^\circ$), 22.3 ($\pm 0.1^\circ$), 23.5 ($\pm 0.1^\circ$) and 24.9 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
30
6. A compound as claimed in claim 5 wherein the water of crystallisation is 5-7% w/w.

3A

7. A hydrated form of the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Hydrate Form C) having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 8.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.4 ($\pm 0.1^\circ$), 12.5 ($\pm 0.1^\circ$), 15.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.8 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.7 ($\pm 0.1^\circ$), 24.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 27.8 ($\pm 0.1^\circ$) and 29.2 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
8. A compound as claimed in claim 7 wherein the water of crystallisation is 3-10% w/w.
9. A hydrated form of the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Hydrate Form D) having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 8.8 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.8 ($\pm 0.1^\circ$), 12.9 ($\pm 0.1^\circ$), 15.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.1 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.8 ($\pm 0.1^\circ$), 23.3 ($\pm 0.1^\circ$), 25.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 26.9 ($\pm 0.1^\circ$), 28.1 ($\pm 0.1^\circ$), 30.6 ($\pm 0.1^\circ$), 32.5 ($\pm 0.1^\circ$) and 33.1 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
10. A solvated form of the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Solvated Form E) having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 3.6 ($\pm 0.1^\circ$), 7.1 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.8 ($\pm 0.1^\circ$), 14.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.6 ($\pm 0.1^\circ$), 19.3 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$), 24.1 ($\pm 0.1^\circ$), 25.0 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) and 26.3 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
11. A crystalline form of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Form A) having an X-ray powder diffraction pattern containing specific peaks at: 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 10.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.4 ($\pm 0.1^\circ$), 14.7 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 19.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) and 26.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
12. A crystalline form of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Form B) having an X-ray powder diffraction pattern

3A

containing specific peaks at: 9.9 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.9 ($\pm 0.1^\circ$), 14.9 ($\pm 0.1^\circ$), 18.0 ($\pm 0.1^\circ$), 19.0 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 22.2 ($\pm 0.1^\circ$) and 23.0 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ .

- 5 13. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in claims 1 to 12 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
14. A compound as claimed in claims 1 to 12 for use in therapy.
- 10 15. The use of a compound as claimed in claims 1 to 12 in the manufacture of a medicament for use in therapy.
- 15 16. A method of treating a chemokine mediated disease state in a mammal suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claims 1 to 12.
17. A process for preparing Anhydrous Form B comprising:
- 20 a. drying a water-wet or hydrated form of a sample of the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide in the presence of phosphorus pentoxide under reduced pressure; or,
- b. heating a sample of Hydrate Form A from ambient temperature to 100°C.
- 25 18. A process for preparing Anhydrous Form C comprising heating a sample of Hydrate Form B from ambient temperature to 100°C.
19. A process for preparing Hydrate Form A comprising reacting 4-(3,4-dichlorophenoxy)-1,4'-bipiperidine with 4-methylbenzenesulfonyl isocyanate in a suitable solvent at ambient temperature to form *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide in the suitable solvent; adding to that concentrated aqueous sodium hydroxide solution followed by water; and:
- 30

- 5 a. stirring the resulting mixture to allow the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide, possibly contaminated with suitable solvent, to precipitate out with Hydrate Form A remaining after filtration and drying, or,
- 10 b. distilling the suitable solvent and allowing Hydrate Form A to precipitate from the aqueous.
- 15 20. A process for preparing Hydrate Form A comprising adding concentrated aqueous sodium hydroxide solution to a mixture of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide in water at a temperature in the range 30-60°C and allowing the mixture to cool with the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide precipitating and Hydrate Form A remaining after filtering and drying.
- 20 21. A process for preparing Hydrate Form A as claimed in claim 20 comprising:
- a. mixing *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide with water and heating the mixture to a temperature in the range 30-60°C; and,
- 25 b. adding concentrated aqueous sodium hydroxide solution and allowing the mixture to cool with the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide precipitating and Hydrate Form A remaining after filtering and drying.
- 30 22. A process for preparing Hydrate Form A comprising adding concentrated aqueous sodium hydroxide solution to *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide in a suitable organic solvent; heating the mixture and separating the aqueous layer; adding IMS and, optionally, toluene to the aqueous phase and cooling the resulting mixture; and, filtering off and drying the solid that forms.

23. A process for preparing Hydrate Form A comprising heating a mixture of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Form B) and aqueous sodium hydroxide; cooling the mixture and extracting the cooled mixture with dichloromethane; combining the extracts;
5 optionally reducing the volume of the combined organic extracts; cooling the dichloromethane mixture so that the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide precipitates; and, filtering off and drying the solid that forms.
- 10 24. A process for preparing Hydrate Form A comprising drying a sample of Hydrate Form D under reduced pressure at a temperature in the range 10-100°C.
25. A process for preparing Hydrate Form A comprising drying a sample of Solvated Form E at atmospheric pressure at a temperature in the range 0-30°C.
- 15 26. A process for preparing Hydrate Form B comprising mixing a solution of 4-(3,4-dichlorophenoxy)-1,4'-bipiperidine in tetrahydrofuran with a solution of 4-methylbenzenesulfonyl isocyanate in tetrahydrofuran at a temperature in the range 15-35°C; adding aqueous sodium hydroxide solution and collecting the solid that
20 precipitates.
27. A process for preparing Hydrate Form C comprising cooling a solution of the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide in a mixture of water and acetone from reflux to
25 around 0°C and collecting the solid product that forms.
28. A process for preparing Hydrate Form C comprising drying a sample of Solvated Form E reduced pressure at a temperature in the range 10-100°C.
- 30 29. A process for preparing Hydrate Form D comprising cooling a solution of the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide in a mixture of water and 2-propanol from 50-80°C to 0-10°C and filtering off the residue.

30. A process for preparing Solvated Form E comprising cooling a solution of the sodium salt of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide in a mixture of water, IMS and toluene from 50-80°C to 0-10°C and filtering off the residue.
- 5
31. A process for preparing *N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Form A) comprising:
- 10
- a. purifying *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide using reverse phase chromatography eluting with a mixture of aqueous ammonia and acetonitrile; and,
 - b. freeze drying the fractions containing *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide and triturating the residue with acetonitrile and then drying the residue under reduced pressure at ambient temperature.
- 15
32. A process for preparing *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (Form A) comprising:
- 20
- a. heating a mixture of *N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide Form B and acetonitrile to 40-60°C; and,
 - b. drying the solid from the slurry so formed under reduced pressure.

✍

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

PREPARACIÓN DE SALES FARMACÉUTICAS DE [1,4]-BIPERIDINA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

5

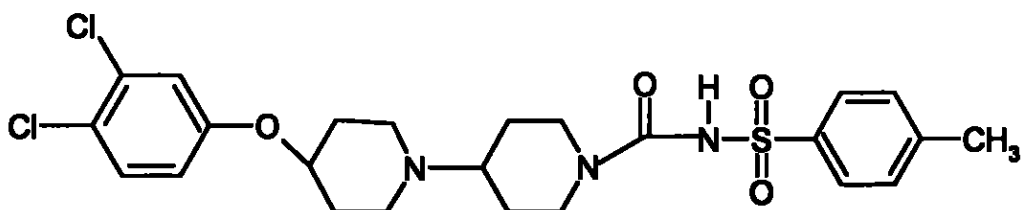
La invención provee formas anhidras e hidratadas de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y formas cristalinas de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida; y tales compuestos son moduladores de la actividad de quimioquina (especialmente CCR3) y son especialmente útiles para el tratamiento del asma y/o rinitis.

10

PREPARACION DE SALES FARMACEUTICAS DE [1,4]-BIPIRIDINA

La presente invención se relaciona con formas de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida, y formas solvatadas (tales como hidratadas) y anhidras de su sal sódica; a los procesos para la preparación de tales formas; a las composiciones farmacéuticas que comprenden tal forma; y al uso de tales formas como un agente terapéutico activo en el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por una quimioquina (tal como CCR3) o H1.

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida:



y sus sales sódicas están reveladas en el Ejemplo 10A de WO 03/004487. En el Ejemplo 10A de WO 03/004487 se revela la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como una forma anhidra (de aquí en adelante llamada Forma anhidra A). El patron de difracción de polvo de Rayos X de la Forma Anhidra A se provee más adelante como la Figura A. La *N*-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se presenta en Annual Reports in Medicinal Chemistry (2003) 38 página 135.

En este documento una referencia a la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida es una referencia a la sal mono-sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida.

Se ha encontrado sorprendentemente que existen dos formas anhidras adicionales (Forma Anhidra B y Forma Anhidra C) de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida.

Así, la presente invención provee una forma anhidra de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Anhidra B que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 3.8 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.2 ($\pm 0.1^\circ$), 13.0 ($\pm 0.1^\circ$), 13.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.0 ($\pm 0.1^\circ$), 15.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.8 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$) y 30.2 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ .

La presente invención también provee una forma anhidra de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Anhidra C que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene los picos específicos en: 4.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.6 ($\pm 0.1^\circ$), 15.3 ($\pm 0.1^\circ$), 16.1 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 22.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ

15

También se ha encontrado sorprendentemente que existen cuatro formas hidratadas (Forma Hidratada A, Forma Hidratada B, Forma Hidratada C y Forma Hidratada D) de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida.

20

Así, la presente invención provee una forma hidratada de la sal sódica de la *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Hidratada A que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 9.1 ($\pm 0.1^\circ$), 11.5 ($\pm 0.1^\circ$), 12.7 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.2 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 23.2 ($\pm 0.1^\circ$), 29.1 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.8 ($\pm 0.1^\circ$) 2 θ . En un aspecto particular, la presente invención provee la Forma Hidratada A de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en donde el agua de cristalización es 3-10% p/p.

30

La presente invención también provee una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Hidratada B, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.5 ($\pm 0.1^\circ$), 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 14.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6

35

($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 21.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.9 ($\pm 0.1^\circ$), 22.3 ($\pm 0.1^\circ$), 23.5 ($\pm 0.1^\circ$) y 24.9 ($\pm 0.1^\circ$) 20. En un aspecto particular, la presente invención provee la Forma Hidratada B de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en donde el agua de cristalización es 5-7% p/p.

La presente invención también provee una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Hidratada C que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 8.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.4 ($\pm 0.1^\circ$), 12.5 ($\pm 0.1^\circ$), 15.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.8 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.7 ($\pm 0.1^\circ$), 24.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 27.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.2 ($\pm 0.1^\circ$) 20. En un aspecto particular, la presente invención provee la Forma Hidratada C de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en donde el agua de cristalización es 3-10% p/p.

La presente invención también provee una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Hidratada D, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 8.8 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.8 ($\pm 0.1^\circ$), 12.9 ($\pm 0.1^\circ$), 15.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.1 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.8 ($\pm 0.1^\circ$), 23.3 ($\pm 0.1^\circ$), 25.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 26.9 ($\pm 0.1^\circ$), 28.1 ($\pm 0.1^\circ$), 30.6 ($\pm 0.1^\circ$), 32.5 ($\pm 0.1^\circ$) y 33.1 ($\pm 0.1^\circ$) 20.

La presente invención también provee una forma solvatada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Solvatada E), que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 3.6 ($\pm 0.1^\circ$), 7.1 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.8 ($\pm 0.1^\circ$), 14.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.6 ($\pm 0.1^\circ$), 19.3 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$), 24.1 ($\pm 0.1^\circ$), 25.0 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) and 26.3 ($\pm 0.1^\circ$) 20.

La Forma Hidratada A es, sorprendentemente, más fácil de fabricar que las Formas Hidratadas B y D y la Forma Sovatada E; y su fabricación es más económica en términos de uso de recursos, materiales y tiempo que la

fabricación de las Formas Hidratadas B y D y Forma Solvatada E. Las formas Hidratadas A y C son sorprendentemente más estables que las formas Hidratadas B y D y la Forma Solvatada E.

- 5 Además, ahora se ha encontrado sorprendentemente que hay dos formas polimórficas de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A y Forma B).

10 Así, la presente invención provee *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 10.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.4 ($\pm 0.1^\circ$), 14.7 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 19.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 26.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .

15

La presente invención también provee *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 9.9 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20 14.9 ($\pm 0.1^\circ$), 18.0 ($\pm 0.1^\circ$), 19.0 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 22.2 ($\pm 0.1^\circ$) y 23.0 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .

La Forma Anhidra B de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar de la siguiente forma. La 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina reacciona con 4-metilbencenosulfonil isocianato en un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano) manteniendo la temperatura por debajo de los 30°C (por ejemplo a una temperatura en el rango de $10\text{-}30^\circ\text{C}$). Se forma la *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida 25 sólida y es separada y luego disuelta en hidróxido de sodio acuoso. La solución acuosa es extraída con un solvente orgánico adecuado (por ejemplo diclorometano), los extractos orgánicos son combinados, el volumen del solvente es reducido y la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se cristaliza de la 30 solución. La sal puede ser recristalizada de etanol-agua. La sal se suspendida en hidróxido de sodio acuoso y diclorometano, la capa orgánica

es separada y filtrada para degar un residuo que es triturado con agua y luego secado en presencia de pentóxido de fósforo a presión reducida (tal como por debajo de 50 mmHg (6665 Pa)), por ejemplo a una temperatura en el rango de 20-60°C.

5

Alternativamente, la Forma Anhidra B de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar tomando la Forma Hidratada A de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y
10 secandola en presencia de pentóxido de fósforo a presión reducida (tal como por debajo de 50mm Hg (6665 Pa)), por ejemplo a una temperatura en el rango de 20-60°C.

Alternativamente, la Forma Anhidra B de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se
15 puede preparar tomando la Forma Hidratada A de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y calentandola de la temperatura ambiente (que es la temperatura ambiente de 10-30°C) hasta 100°C, por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno.

20

La Forma Anhidra C de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar tomando la Forma Hidratada B de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y
25 calentandola desde temperatura ambiente (que es la temperatura ambiente de 10-30°C) hasta 100°C, por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno.

La Forma Hidratada A de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se
30 puede preparar de la siguiente forma. La 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina reacciona con 4-metilbencenosulfonil isocianato en un solvente adecuado (por ejemplo) a temperatura ambiente (tal como una temperatura en el rango de 10-30°C) para formar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida el el solvente adecuado; y:

35

- a. Se agrega solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso (por ejemplo 8-12N) seguido por agua. La mezcla resultante puede

entonces ser agitada para permitir la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida, posiblemente contaminada con solvente adecuado, para precipitarla, dicho producto crudo es recristalizado de agua y la Forma Hidratada A permanece después de la filtración y el secado, o, alternativamente, el solvente adecuado puede ser destilado y la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se dejó precipitar de la acuosa y la Forma Hidratada A deseada permanece después de la filtración y secado; O,

b. Se agrega agua y la *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se precipita. La *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se mezcla con agua, se calienta hasta una temperatura en el rango de 30-60°C, se agrega solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso (por ejemplo 8-12N) y la mezcla es enfriada con la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida que se precipita, y la Forma Hidratada A permanece después de la filtración y secado.

Alternativamente, la Forma Hidratada A de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar de la siguiente forma. La 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina reacciona con 4-metilbencenosulfonil isocianato en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo clorobenceno o una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno) a una temperatura en el rango de 10-50°C para formar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en el solvente adecuado; y se agregó solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso (por ejemplo 8-12N). La mezcla resultante es calentada (por ejemplo hasta una temperatura en el rango de 50-80°C) y la fase acuosa fue separada. Se agregaron IMS (Alcohol Industrial Desnaturalizado) (por ejemplo IMS 74 OP) y, opcionalmente, tolueno a la fase acuosa y la mezcla resultante es enfriada hasta 0-10°C. Se forma sólido, es filtrado y secado (por ejemplo a 15-40°C, 15-40 mbar (150-40 Pa)) para proveer la Forma Hidratada A.

Alternativamente, la Forma Hidratada A de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar mezclando *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Form B e hidróxido de sodio acuoso, calentando la mezcla (tal como hasta 40-60°C) y luego extrayendo la mezcla enfriada con diclorometano. El volumen de solvente de los extractos orgánicos combinados se puede reducir y los extractos son enfriados (tal como hasta -10 a 10°C) for ejemplo con agitación, y la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se precipita, y la Forma Hidratada A permanece después de la filtración y secado. La Forma Hidratada A puede ser secada a presión reducida (por ejemplo por debajo de 50mm Hg (6665 Pa)) a 30-50°C.

Alternativamente, la Forma Hidratada A se puede preparar secando una muestra de la Forma Hidratada D a presión reducida (por ejemplo por debajo de 50mm Hg (6665 Pa)) a una temperatura en el rango de 10-100°C (por ejemplo 20-50°C).

Alternativamente, la Forma Hidratada A se puede preparar secando una muestra de la Forma Solvatada E a presión atmosférica a una temperatura en el rango de 0-30°C.

La Forma Hidratada B de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar mezclando una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina en tetrahidrofurano con una solución de 4-metilbencenosulfonil isocianato en tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 15-35°C. Se agrega una solución de hidróxido de sodio acuoso (tal como concentrada (por ejemplo 10N); 1 equivalente), y la Forma Hidratada B se precipita de la mezcla de reacción.

La Forma Hidratada C de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar disolviendo la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua y acetona (por ejemplo en la relación v/v de aproximadamente 1:4) a reflujo y dejando que la solución se enfríe hasta temperatura ambiente, y

luego enfriandola alrededor de los 0°C. La Forma Hidratada C se cristaliza de la solución durante el enfriamiento.

Alternativamente, La Forma Hidratada C se puede preparar secando
5 una muestra de la Forma Solvatada E a presión reducida (por ejemplo por debajo de los 200mbar (20.000 Pa) a una temperatura en el rango de 10-100°C (por ejemplo 20-50°C).

La Forma Hidratada D se puede preparar calentando una mezcla de
10 la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua y 2-propanol (por ejemplo en la relación v/v de aproximadamente 1:1) hasta 50-80°C para formar una solución. La solución es enfriada (por ejemplo a una velocidad de 0.3-0.7°C/min; tal como cerca de 0.5°C/min) hasta 0-10°C, agitada y luego
15 filtrada. El residuo es lavado con agua y contiene la Forma Hidratada D.

La Forma Solvatada E puede ser preparada calentando una mezcla de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua, IMS (por ejemplo IMS
20 74OP) y tolueno (por ejemplo en la relación v/v de aproximadamente 40:20:3) hasta 50-80°C para formar una solución. La solución es enfriada (por ejemplo a una velocidad de 0.3-0.7°C/min; tal como such aproximadamente 0.5°C/min) hasta 0-10°C, agitada y luego filtrada para dejar un residuo que contiene la Forma Solvatada E.

25

La Forma A de *N*-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar por cristalización de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida desde etanol y luego purificando el producto cristalizado usando
30 cromatografía de fase reversa eluyendo con una mezcla de amoníaco soluble y acetonitrilo. Las fracciones deseadas son combinadas, liofilizadas y el residuo triturado con acetonitrilo y luego secado a presión reducida a temperatura ambiente (10 a 30°C).

35 Alternativamente, la Forma A de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Form A se puede preparar mezclando la Forma B de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-

1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y acetonitrilo y calentando la mezcla hasta 40-60°C. El sólido de la suspensión formado de esta forma es sedecado a presión reducida, por ejemplo a una temperatura en el rango de 30 a 50°C.

5

La Forma B de *N*-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se puede preparar mezclando 4-metilbencenosulfonil isocianato y 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina en diclorometano. La mezcla es agitada. Luego:

10

1. Se agrega agua. La capa orgánica es separada y se deja permanecer y el producto se cristaliza de la solución. El sólido es recolectado y puede ser secado a presión reducida (tal como por debajo de 50mm Hg (6665 Pa)) por ejemplo a una temperatura en el rango de 30-50°C.

15

O,

20

2. El sólido se precipita de la solución. El sólido puede ser lavado con diclorometano. El sólido es secado a presión reducida (tal como por debajo de 50mm Hg (6665 Pa)) por ejemplo a una temperatura en el rango de 30-50°C.

En aspectos adicionales, la presente invención provee procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

25

Los compuestos de la invención tiene actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina (especialmente CCR3), y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades mediadas inmunológicamente (incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

30

Ejemplos de estas condiciones son:

35

- (1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como

, 5'



- COPD irreversible); asma {tal como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-respuesta de las vías aéreas)); bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica, 5
atrófica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades 10
relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antitusiva, tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias de las vías aéreas o tos inducida iatrogénica;
- (2) (huesos y articulaciones) artridas incluyendo reumáticas, infecciosa, 15
autoinmune, espondiloartropatías seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, artritis soriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;
- (3) (piel y ojos) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras 20
dermitidas eczematosas, dermatitis seborréica, planus de Lichen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculítidas eritemas, eosinofilia cutáneas, uveítis, alopecia areata o conjuntivitis vernal;
- (4) (tracto gastrointestinal) Enfermedad de Coeliac, proctitis, gastro-enteritis 25
eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad irritable del intestino o alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);
- (5) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico, seguido de por ejemplo, 30
transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel o córnea; o injerto crónico versus enfermedad huésped; y/o
- (6) (otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis 35
múltiple, arterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trastornos de Lupus (tales como lupus eritematoso o sistémico),



eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual.

5

Los compuestos de la invención también son antagonistas de H1 y se pueden usar en el tratamiento de trastornos alérgicos.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para
10 controlar una señal y/o síntoma de lo que es comunmente referido como un resfriado (por ejemplo una señal y/o síntoma de un resfriado común o influenza u otra infección de virus respiratorio asociado).

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee
15 un compuesto de la invención para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente (tal como el hombre) mediante terapia (incluyendo profilaxis).

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención,
20 se provee un método para modular la actividad del receptor de quimioquina (especialmente la actividad del receptor CCR3), o antagonizar H1, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

25

La invención también provee un compuesto de la invención para uso como un medicamento.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de la
30 invención en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modular la actividad del receptor de quimioquina (especialmente la actividad del receptor CCR3), o antagonizar H1, en un animal sangre caliente, tal como el hombre).

35 La invención provee el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de:

5

- 5 (1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-respuesta de las vías aéreas));
- 10 bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antitusiva, tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias de las vías aéreas o tos inducida iatrogénica;
- 15 (2) (huesos y articulaciones) artridas incluyendo reumáticas, infecciosa, autoinmune, espondiloartropatías seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, artritis soriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;
- 20 (3) (piel y ojos) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborréica, planus de Lichen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculitis eritemas, eosinofilia cutáneas, uveítis,
- 25 alopecia areata o conjuntivitis vernal;
- 30 (4) (tracto gastrointestinal) Enfermedad de Coeliac, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad irritable del intestino o alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);
- 35 (5) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico, seguido de por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel o córnea; o injerto crónico versus enfermedad huésped; y/o

- (6) (otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trastornos de Lupus (tales como lupus eritematoso o sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual;
- (7) agonistas de H1 y se pueden usar en el tratamiento de desordenes alérgicos; o,
- (8) controlar una señal y/o síntoma de lo que es comunmente referido como un resfriado (por ejemplo una señal y/o síntoma de un resfriado común o influenza u otra infección de virus respiratorio asociada);
- en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En un aspecto adicional, un compuesto de la invención es útil en el tratamiento del asma {tal como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tarfia o hiper-respuesta de las vías aéreas)); o rinitis {incluyendo aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora }.

En aún un aspecto adicional, un compuesto de la invención es útil en el tratamiento del asma.

La presente invención también provee el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de asma o rinitis.

La presente invención provee además un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimioquina (especialmente un estado de enfermedad mediado por CCR3, especialmente asma) en un

animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

- 5 Con el fin de usar un compuesto de la invención para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en particular modular la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo el receptor CCR3) o antagonizar H1, dicho compuesto está normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una
- 10 composición farmacéutica.

- Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un
- 15 aspecto adicional, la presente invención provee un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar un compuesto de la invención con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), tal
- 20 como de 0.05 a 80 %p, por ejemplo de 0.10 a 70 %p, o de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser
- 25 administrados de manera estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos, los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en la técnica en la forma de, por ejemplo, aerosoles,
- 30 formulaciones de polvo seco, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, (lípidos) emulsiones, polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables.

- 35 Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para administración oral en forma de dosis de unidad, por ejemplo
- 54

una tableta o cápsula que contiene entre 0.1mg y 1g de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01mgkg⁻¹ a 100mgkg⁻¹ del compuesto, preferiblemente en el rango de 0.1mgkg⁻¹ a 20mgkg⁻¹ de esta invención, siendo la composición administrada 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede ser administrada mediante una inyección de bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede ser administrada mediante una infusión continua durante un período de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis oral diaria que es aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, siendo la composición administrada 1 a 4 veces al día.

La siguiente ilustra una forma de dosis farmacéutica representativa que contiene un compuesto de la invención (Compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X	10
Lactosa Ph.Eur.	389
Croscarmelosa de sodio	100
Estearato de magnesio	1.0

Se pueden usar amortiguadores, cosolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilen glicol, polipropilen glicol, glicerol o etanol o se pueden usar agentes acomplejantes tales como hidroxipropil β-ciclodextrina para ayudar a la formulación. Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las tabletas pueden estar recubiertas entéricas por medios convencionales, por ejemplo para proveer un recubrimiento de acetato ftalato de celulosa.

La invención sera ahora ilustrada por los siguientes Ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se declare de otra forma:

- (i) cuando se dan, los datos de RMN H¹ se citan y están en la forma de valores delta para los protons de diagnóstico importantes, dados en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300MHz o 400MHz usando perdeuterio DMSO-D6 (CD₃SOCD₃), metanol-D4 (CD₃OD) o CDCl₃ como el solvente a menos que se declare de otra forma;
- (ii) los espectros de masas (MS) se corrieron con una energía de electron de 70 electrón voltios en el modo de ionización química (CI) usando un tubo de exposición directa; cuando se indica, la ionización se efectuó por impacto de electrón (EI) o bombardeo rápido de átomos (FAB) o electrorociado (ESI); cuando se dan los valores para m/z, generalmente se reportan solamente los iones que indican la masa base, y a menos que se indique de otra forma, el ión de masa citado es el ión de masa positiva - (M+H)⁺;
- (iii) Los compuestos del título de los Ejemplos fueron nombrados usando el programa de nombres ACD/Index versión 4.55 de Advanced Chemistry Development, Inc;
- (iv) a menos que de declare de otra forma, la HPLC de fase reversa se condujo usando una columna de sílice de fase reversa Symmetry, NovaPak o Xterra; y,
- (v) the following abbreviations are used:

RPHPLC	HPLC de fase reversa	THF	tetrahidrofurano
XRPD	Difractometría de polvo de Rayos X	MeCN	acetonitrilo
eq.	equivalentes	DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido	pf.	Punto de fusion
IMS	Alcohol Industrial Desnaturalizado	Ac	Acuoso

METODOS

Método para la Difractometría de Polvo de Rayos X (XRPD)

5

Los análisis se realizaron en Siemens modelo D5000 adaptado con un detector sensible de posición (PSD), un Philips X'pert Pro adaptado con un detector X'celerator o un difractómetro de polvo de Rayos X Rigaku MiniFlex adaptado con un detector de escintilación. Las muestras (de
10 aproximadamente 10mg) fueron dispensadas en una placa de polvo delgada sobre un portadoe ajustado al cero de rodaja de silicio y se irradiaron con radiación de cobre K_{α} ($\lambda=1.54056\text{\AA}$). Se recolectaron las reflexiones entre 2 y $40^{\circ}2\theta$, típicamente a un tamaño de paso de $0.007^{\circ}2\theta$ y un tiempo de paso de 1 o 2 segundos.

15

Método para el análisis termogravimétrico (TGA)

La muestra (aproximadamente 5 mg) fue dispensada en el recipiente de muestra de un analizador termogravimétrico TA Instruments Modelo
20 Q500 (TGA). La muestra fue calentada desde temperatura ambiente hasta 300°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de barrido de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Se presentan las siguientes Figuras:

25

Figura A: XRPD de la Forma Anhidra A

Figura 1: XRPD de la Forma Anhidra B

Figura 2: XRPD de la Forma Anhidra C

Figura 3: XRPD de la Forma Hidratada A

Figura 4: XRPD de la Forma Hidratada B

30

Figura 5: XRPD de la Forma Hidratada C

Figura 6: XRPD de la Forma Hidratada D

Figura 7: XRPD de la Forma Solvatada E

Figura 8: XRPD de la Forma A de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida

35

Figura 9: XRPD de la Forma B de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida

El XRPD de una muestra de la Forma Anhidra A se presenta en la Figura A. Los picos de reflexión principales del XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
9.8	9.0	64
10.8	8.2	4
11.7	7.5	35
13.5	6.6	13
15.2	5.8	16
15.7	5.7	47
16.5	5.4	29
16.8	5.3	47
18.3	4.9	37
19.8	4.5	27
20.1	4.4	21
21.0	4.2	38
21.7	4.1	47
22.1	4.0	26
23.1	3.9	15
23.7	3.8	37
24.8	3.6	6
25.2	3.5	6
25.9	3.4	10
26.4	3.4	11
27.0	3.3	11
28.1	3.2	16
29.9	3.0	7
30.2	3.0	14
31.1	2.9	9
33.2	2.7	7
39.9	2.3	8

EJEMPLO 1

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en la Forma Anhidra B.

La 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (20g) se disolvió en diclorometano (150 ml). Se agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (9.3ml) por goats con enfriamiento para mantener la temperature <30°C. Después de 2 horas se recolectó un sólido y se lavó con diclorometano. El sólido se disolvió en hidróxido de sodio acuoso 0.25M (400 ml); esta solución se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas fueron combinadas y el solvente evaporado parcialmente para iniciar la cristalización, luego el producto se dejó cristalizar. El sólido fue recolectado y recristalizado de etanol/agua (320ml, 30ml) y luego se secó *in vacuo*.

El sólido resultante se suspension en hidróxido de sodio acuoso 2M / diclorometano (100ml de cada uno); la capa de diclorometano fue separada y filtrada. El sólido recolectado de esta forma fue triturado con agua, recolectado y luego lavado con diclorometano. Es secado *in vacuo* sobre P₂O₅ a 40°C produjo el compuesto del título.

pf. 229.5-231°C.

El análisis de Karl Fischer mostró 0.26% de agua. Contiene 0.57% p/p de humedad por TGA.

El XRPD de una muestra de la Forma Anhidra B se presenta en la Figura 1. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Angulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
3.8	23.5	98
4.4	19.9	19
6.7	13.1	1

7.5	11.8	100
10.0	8.9	2
11.2	7.9	13
13.0	6.8	5
13.8	6.4	6
15.0	5.9	6
15.7	5.6	6
18.8	4.7	11
19.4	4.6	9
20.2	4.4	20
21.7	4.1	7
22.6	3.9	12
26.1	3.4	3
26.9	3.3	3
30.2	3.0	6

EJEMPLO 2

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en la Forma Anhidra B.

La sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida, Forma Hidratada A (ver Ejemplo 5; 2.63g) se secó *in vacuo* a 40°C en presencia de pentóxido de fósforo por 4 días para dar el compuesto del título (2.30g).

MS [M+H]⁺ (EI) 526/528

RMN H¹ δ (CD₃OD) 1.28 - 1.42 (2H, m), 1.70 - 1.82 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 - 2.54 (3H, m), 2.56 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 4.34 - 4.42 (3H, m), 6.87 - 6.90 (1H, m), 7.09 - 7.10 (1H, m), 7.19 - 7.23 (2H, m), 7.35 - 7.38 (1H, m), 7.75 - 7.79 (2H, m).

RMN C¹³ δ (CD₃OD) 21.4, 29.3, 31.6, 43.2, 47.2, 63.8, 74.5, 117.3, 119.1, 124.7, 128.0, 129.7, 132.1, 133.8, 142.0, 144.0, 158.3, 162.8.

EJEMPLO 3

20

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en la Forma Anhidra B.

La sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Hidratada A (ver Ejemplo 5; aproximadamente 10mg) fue dispensada en el recipiente de muestra de un analizador termogravimétrico TA Instruments Modelo Q500 (TGA). La muestra se calentó desde temperatura ambiente hasta 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de barrido de 10°C min⁻¹. El material secado producido se dejó enfriar a condiciones de laboratorio ambientes antes del análisis de XRPD. Contiene 0.22% p/p de humedad por TGA

35

EJEMPLO 4

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en la Forma Anhidra C.

La sal sódica de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Hidratada B (ver Ejemplo 10; aproximadamente 10mg) fue dispensada en el recipiente de muestra de un analizador termogravimétrico TA Instruments Modelo Q500 (TGA). La muestra fue calentada desde temperatura ambiente hasta 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de barrido de 10°C min⁻¹. El material secado producido se dejó enfriar bajo condiciones de laboratorio ambientes antes del análisis de XRPD.

No se detectó pérdida de masa por TGA

El XRPD de una muestra de la Forma Anhidra C se presenta en la Figura 2. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
4.2	20.8	56
4.9	18.0	11
8.5	10.4	77
8.9	10.0	20
11.4	7.8	4
13.0	6.8	2
14.6	6.1	8
15.3	5.8	4
16.1	5.5	14
17.1	5.2	14
17.4	5.1	20
17.6	5.0	17
17.7	5.0	17
18.7	4.7	6

19.7	4.5	13
20.5	4.3	100
22.1	4.0	7
22.6	3.9	11
23.1	3.8	22
24.2	3.7	5
24.5	3.6	6
25.0	3.6	4
26.2	3.4	7
27.3	3.3	5
29.6	3.0	12

EJEMPLO 5

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

10 A la Forma B de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (ver Ejemplo 13; 8.8g,) se le agregó hidróxido de sodio acuoso 2M (25ml) y agua (50ml). La suspensión fue calentada hasta 50°C para dar una solución. La solución fue enfriada y extraída con DCM (3 x 50ml). El Solvente (70ml) fue despojado de la fracción orgánica combinada y la solución restante se agitó a 5°C lo que
15 causó la precipitación. Se agregó DCM adicional (50ml) para ayudar la agitación. La suspensión fue filtrada, lavada con DCM (20ml) y secada *in vacuo* a 40°C para dar el compuesto del título.

Pf. 240°C.

20 MS [M+H]⁺ (EI) 526/528

RMN H¹ δ (CD₃OD) 1.28 - 1.42 (2H, m), 1.70 - 1.82 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 - 2.54 (3H, m), 2.56 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 4.34 - 4.42 (3H, m), 6.87 - 6.90 (1H, m), 7.09 - 7.10 (1H, m), 7.19 - 7.23 (2H, m), 7.35 - 7.38 (1H, m), 7.75 - 7.79 (2H, m). Hay un gran
25 pico de agua a 4.87.

RMN C¹³ δ (CD₃OD) 21.4, 29.3, 31.6, 43.2, 47.2, 63.8, 74.5, 117.3, 119.1, 124.7, 128.0, 129.7, 132.1, 133.8, 142.0, 144.0, 158.3, 162.8

5 Contiene 8.80% p/p de humedad por TGA; 9.3% p/p de contenido de agua por análisis de Karl Fischer.

El XRPD de una muestra de la Forma Hidratada A se presenta en la Figura 3. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
4.2	21.2	100
8.2	10.7	14
8.5	10.5	11
9.1	9.8	10
9.5	9.3	3
11.5	7.7	13
12.1	7.3	8
12.7	7.0	91
14.2	6.2	7
14.8	6.0	19
15.4	5.7	15
16.6	5.3	26
17.4	5.1	19
17.7	5.0	15
18.2	4.9	16
19.8	4.5	6
20.4	4.4	64
21.2	4.2	12
22.1	4.0	10
22.5	3.9	23
23.2	3.8	98
24.0	3.7	7
24.4	3.6	6
24.9	3.6	9

25.1	3.5	9
25.7	3.5	8
26.0	3.4	7
26.9	3.3	7
27.3	3.3	6
28.6	3.1	13
29.1	3.1	21
29.8	3.0	18
30.7	2.9	9
31.1	2.9	6
32.1	2.8	4
32.9	2.7	3
35.0	2.6	4
35.3	2.5	4
36.6	2.5	3
40.0	2.3	3

EJEMPLO 6

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

10 A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (60g) en THF (600ml) bajo N₂ a 25°C se agregó por gotas una solución de 4-metilbencenosulfonil isocianato (28.43ml) en THF (250ml), y la reacción se agitó bajo N₂ a 25°C por 45 minutos. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (10M, 18.8ml) seguido inmediatamente por la adición de agua (40ml). Después de agitación por 24 horas, el precipitado fue filtrado para dar el

15 material crudo (73.8g). Al material crudo (10g) se le agregó agua (50ml) y la mezcla se calentó hasta 60°C, produciendo la disolución del sólido. La solución fue enfriada hasta 35°C y se agitó por 4 horas, produciendo precipitación, y luego se enfrió hasta 20°C y se agitó por 20 horas. El precipitado fue filtrado para dar un sólido. Este fue secado (30°C, 10mbar

20 (100 Pa)) para dar el compuesto del título (9.16g).

Datos de RMN consistentes con el Ejemplo 5.

Contiene 8.3% p/p de humedad por TGA.

EJEMPLO 7

5

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

- 10 A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (5g) en THF (50ml) bajo N₂ a 25°C se le agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (2.32ml) en THF (20ml) por gotas, y la reacción se agitó bajo N₂ a 25°C por 3 horas. Se agregó agua (14ml) y la reacción se agitó por 18 horas. El precipitado fue ahora filtrado para dar *N*-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-
- 15 bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como un sólido. Al sólido se le agregó agua (30ml) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Ahora se agregó hidróxido de sodio acuoso 10M, (1.52ml) y la reacción se enfrió hasta 35°C produciendo un precipitado. La mezcla se agitó por 20 horas y luego el precipitado fue filtrado. El sólido fue secado (30°C, 10mbar (100 Pa)) para
- 20 dar el compuesto del título (7.31g).

Datos de RMN consistentes con el Ejemplo 5

Contiene 8.7% p/p de humedad por TGA.

EJEMPLO 8

25

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

- 30 A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (5g) en THF (50ml) bajo N₂ a 25°C se le agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (2.32ml) en THF (10ml) por gotas y la reacción se agitó bajo N₂ a 25°C por 1 hora. Hidróxido de sodio acuoso 10M (1.52ml) en agua (50ml) se agregó ahora y la reacción se agitó a 20°C por 18 horas. El THF (60ml) fue
- 35 removido por destilación (temperatura de reacción 46-60°C, 500mbar (50.000 Pa), y la solución se enfrió hasta 35°C, produciendo precipitación. Después de agitación a 20°C por 18 horas, el precipitado fue filtrado. El

sólido fue secado (33°C, 25mbar (250 Pa) para dar el compuesto del título (7.07g).

Datos de RMN consistentes con el Ejemplo 5.

5 Contiene 8.3% p/p de humedad por TGA.

EJEMPLO 9

10 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidín]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

15 A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (5g) en THF (70ml) bajo N₂ a 25°C se le agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (2.33ml) en una porción. La reacción se agitó bajo N₂ a 25°C por 30 minutos. Ahora se agregó hidróxido de sodio acuoso (10M, 1.52ml) en agua (14ml) y la reacción se agitó por 2 horas. Se agregó hidróxido de sodio acuoso 10M adicional (1.52ml) y la reacción se agitó a 20°C por 20 horas. El
20 solvente (50ml) fue removido mediante destilación (1 bar (1x10⁵ Pa)) y la solución se enfrió hasta 20°C. Se agregó agua (10ml) y la solución se agitó por 18 horas produciendo precipitación. La mezcla fue filtrada y secada (30°C, 9mbar (900 Pa)) para dar el compuesto del título (5.35g).

25 Datos de RMN consistentes con Ejemplo 5.

Contiene 3.5% p/p de humedad por TGA; 3.8% p/p de contenido de agua por análisis de Karl Fischer.

EJEMPLO 10

30

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidín]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada B.

35 A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (5g) en THF (50ml) bajo N₂ a 25°C se le agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (2.33ml) en THF (20ml) por gotas, y la reacción se agitó bajo N₂ a 25°C por

15 minutos. Luego se agregó hidróxido de sodio acuoso 10M (1.52ml) y la reacción se agitó por 24 horas. El precipitado que se formó fue filtrado para dejar un sólido que fue secado (40°C, 10-30mbar (100-300 Pa) para dar el compuesto del título (7.04g).

5

pf. 237°C

RMN H¹ δ (CD₃OD) 1.28 - 1.42 (2H, m), 1.70 - 1.82 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 - 2.54 (3H, m), 2.56 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 4.34 - 4.42 (3H, m), 6.87 - 6.90 (1H, m), 7.09 - 7.10 (1H, m),
10 7.19 - 7.23 (2H, m), 7.35 - 7.38 (1H, m), 7.75 - 7.79 (2H, m). Hay un gran pico de agua en 4.87.

RMN C¹³ δ (CD₃OD) 21.4, 29.3, 31.6, 43.2, 47.2, 63.8, 74.5, 117.3, 119.1, 124.7, 128.0, 129.7, 132.1, 133.8, 142.0, 144.0, 158.3, 162.8.

Contiene 6.52% p/p de humedad por TGA; y 6.3% p/p de contenido
15 de agua por análisis de Karl Fischer.

El XRPD de la Forma Hidratada B se presenta en la Figura 4. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
4.5	19.6	82
4.8	18.6	28
7.3	12.1	16
8.3	10.7	99
11.1	7.9	4
13.3	6.7	16
14.5	6.1	56
14.8	6.0	51
15.4	5.8	41
16.6	5.3	85
17.3	5.1	9
18.7	4.8	26
19.0	4.7	14
19.5	4.5	29
20.2	4.4	100

21.1	4.2	37
21.5	4.1	39
21.9	4.1	70
22.3	4.0	27
23.0	3.9	9
23.5	3.8	46
24.9	3.6	24
25.6	3.5	3
26.8	3.3	7
27.3	3.3	16
27.7	3.2	9
28.1	3.2	11
28.8	3.1	11
29.2	3.1	15
30.0	3.0	10
31.0	2.9	5
31.3	2.9	5
31.9	2.8	9
32.3	2.8	10
32.8	2.7	7
33.8	2.7	6
34.9	2.6	7
35.9	2.5	5
37.3	2.4	7
38.8	2.3	9
39.7	2.3	2

EJEMPLO 11

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la Forma A de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida.

La 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (4.9 g) se disolvió en diclorometano (50 ml). Se agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (3.8ml)
10 por gotas. La solución resultante se agitó por 1 hora, luego se adicionó a

2

una columna SCX-2 (50g de resina SCX-2; International Sorbent Technology Ltd) y se eluyó con metanol luego metanol-amoniaco acuoso (0.88 gravedad específica; 9:1). Las fracciones amoniacales fueron evaporadas y el residuo se agitó con éter por 16 horas. El sólido resultante fue purificado mediante cromatografía flash (diclorometano : amoniaco 7M en metanol 6:1) seguido por trituración con éter para dar un sólido. El sólido fue recristalizado desde etanol y luego fue purificado por RPHPLC (columna Xterra®; 95:5 a 5:95 amoniaco acuoso:MeCN). Las fracciones que contenían productos fueron liofilizadas y luego trituradas con acetonitrilo y finalmente secadas al vacío a TA para dar el compuesto del título (3.1g;).

pf. 233-235°C

RMN H¹ δ (CD₃OD + NaOD) 1.27 - 1.39 (2H, m), 1.71 - 1.84 (4H, m), 1.97 - 2.03 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.44 - 2.52 (3H, m), 2.58 - 2.66 (2H, m), 2.79 - 2.85 (2H, m), 4.35 - 4.42 (3H, m), 6.88 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.23 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.76 (2H, d).

No se detectó pérdida de peso por TGA por debajo del punto de fusión.

El XRPD de una muestra de la Forma A de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida

Form A se presenta en la Figura 8. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
7.3	12.2	6
8.5	10.4	22
10.6	8.3	7
13.4	6.6	8
14.7	6.0	18
15.4	5.7	17
15.9	5.6	100
16.5	5.4	13
16.8	5.3	8
17.1	5.2	15
18.5	4.8	13
18.9	4.7	5

19.4	4.6	8
19.9	4.5	27
20.2	4.4	30
20.6	4.3	4
20.9	4.3	3
21.7	4.1	29
22.0	4.0	7
22.3	4.0	2
23.0	3.9	3
23.3	3.8	8
23.6	3.8	19
24.0	3.7	4
24.5	3.6	3
25.4	3.5	4
25.8	3.4	19
26.6	3.3	18
27.0	3.3	4
27.6	3.2	5
28.7	3.1	8
29.5	3.0	6
31.5	2.8	6
32.4	2.8	2
33.1	2.7	3
33.8	2.7	5
39.5	2.3	2

EJEMPLO 12

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la Forma A de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida.

10 A la Forma B de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (ver Ejemplo 13; 4.89g) se le agregó acetonitrilo (50ml) y la mezcla se calentó hasta 50°C. Se agregó acetonitrilo adicional (50ml) y la suspensión resultante se agitó durante la noche a 50°C.

24

El calentador fue entonces apagado y se dejó que el frasco se enfriara hasta temperatura ambiente en el baño de aceite. La suspensión fue filtrada y sólido resultante fue secado *in vacuo* durante la noche a 40°C para dar el compuesto del título (4.45g).

5

Datos de XRPD consistentes con el Ejemplo 11.

EJEMPLO 13

10

Este Ejemplo ilustra la preparación de la Forma B de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida.

15

La 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (5.0g) se disolvió en diclorometano (40ml). Se agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (3.3ml) por gotas. La mezcla se agitó por 30 minutos y luego se adicionó agua. Las capas fueron separadas y la fase orgánica se dejó permanecer mientras el procuto se cristalizó. El sólido fue recolectado, lavado con diclorometano y secado al vacío a 40°C para dar el compuesto del título (6.2g;).

20

pf. 207-212°C

RMN H¹ δ (CD₃OD + NaOD): 1.27-1.40 (2H, m), 1.70 - 1.84 (4H, m), 1.96 - 2.05 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.44 - 2.52 (3H, m), 2.56 - 2.67 (2H, m), 2.79 - 2.86 (2H, m), 4.34 - 4.43 (3H, m), 6.88 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.74 – 7.77 (2H, m)

25

Contiene 0.11% p/p de humedad por TGA.

El XRPD de una muestra de la Forma B de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se presenta en la Figura 9. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
5.4	16.5	38
6.1	14.5	12
9.9	9.0	21
10.4	8.5	23
10.5	8.4	24

11.0	8.0	84
11.6	7.6	75
12.9	6.9	14
13.3	6.7	58
13.9	6.4	40
14.9	6.0	75
16.4	5.4	9
17.3	5.1	26
18.0	4.9	38
19.0	4.7	55
19.7	4.5	26
20.4	4.4	100
21.5	4.1	32
22.2	4.0	85
23.0	3.9	50
23.3	3.8	43
23.8	3.7	20
25.2	3.5	11
26.7	3.3	5
27.7	3.2	18
28.2	3.2	20
29.0	3.1	6
30.2	3.0	16
36.5	2.5	9

EJEMPLO 14

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la Forma B de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida.

10 A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (7.93g) en DCM (50ml) bajo N₂ a temperatura ambiente se le agregó por gotas una solución de 4-metilbencenosulfonil isocianato (3.68ml) en DCM (25ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por tres horas, tiempo durante el cual la precipitación ocurrió. El sólido resultante fue filtrado y

lavado con DCM (80ml). El sólido húmedo fue secado *in vacuo* a 35°C durante la noche para dar el compuesto del título (9.63g).

Datos XRPD consistentes con el Ejemplo 13.

5

EJEMPLO 15

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada C.

10

A la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (2.93g) se le agregó agua (6ml) y acetona (24ml) y la suspensión resultante se calentó hasta reflujo para obtener una solución. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se enfrió más con hielo/agua. La suspensión resultante fue filtrada y luego secada *in vacuo* durante la noche a 35°C para dar el compuesto del título (1.96g).

15

20

RMN H¹ δ (CD₃OD): 1.28 - 1.42 (2H, m), 1.70 - 1.82 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 - 2.54 (3H, m), 2.56 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 4.34 - 4.42 (3H, m), 6.87 - 6.90 (1H, m), 7.09 - 7.10 (1H, m), 7.19 - 7.23 (2H, m), 7.35 - 7.38 (1H, m), 7.75 - 7.79 (2H, m); Hay un gran pico de agua en 4.87.

25

El XRPD de una muestra de la Forma Hidratada C se presenta en la Figura 5. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
4.2	21.2	100
7.5	11.7	4
8.0	11.0	11
10.1	8.8	3
11.4	7.8	7
11.5	7.7	7

12.5	7.1	23
13.1	6.8	5
15.1	5.9	6
15.6	5.7	13
15.8	5.6	14
16.6	5.4	3
16.9	5.2	5
17.2	5.1	6
17.8	5.0	9
18.9	4.7	14
19.9	4.5	7
20.5	4.3	15
21.1	4.2	11
21.6	4.1	4
22.7	3.9	7
23.8	3.7	4
24.6	3.6	16
25.1	3.5	5
26.1	3.4	5
27.8	3.2	6
29.2	3.1	9
29.5	3.0	8
30.2	3.0	3
30.5	2.9	3
31.7	2.8	7
32.0	2.8	5
32.7	2.7	3
33.5	2.7	2

EJEMPLO 16

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de N-[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

Una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (5g) en clorobenceno (50ml) se destiló al vacío para remover el solvente (15ml). A esta solución, bajo N₂ a 25°C, se le agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (2.32ml) en clorobenceno (5ml) en una porción. Se usó clorobenceno (2.5ml) para lavar en el reactivo. Después de 30 minutos se agregó hidróxido de sodio acuoso 10M (1.67ml) en agua (40ml). La reacción se calentó hasta 70°C y las capas se dejaron separar. Después de la separación, la fase acuosa se lavó con tolueno (25ml) y luego se recolectó. Para inducir la cristalización, se agregaron agua (15ml), IMS 74 OP (27ml) y tolueno (3.66ml) a la fase acuosa y la mezcla se enfrió hasta 5°C. Después de agitación a 5°C por 18 horas, el precipitado fue filtrado. El sólido se secó inmediatamente (33°C, 25mbar (250 Pa)) para dar el compuesto del título (8.17g).

XRPD consistente con el Ejemplo 5.
Contiene 9.06% p/p de humedad por TGA.

EJEMPLO 17

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

Una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (5g) en tolueno (50ml) se destiló al vacío para remover el solvente (27ml). La solución fue enfriada hasta 40°C bajo N₂ y se agregó tetrahidrofurano (25ml). A esta solución se le agregó 4-metilbencenosulfonil isocianato (2.32ml) en tetrahidrofurano (5ml) en una porción. Después de 30 minutos se agregó hidróxido de sodio acuoso 10M (1.67ml) en agua (40ml). Se adicionó tolueno (15ml) y luego el solvente (20ml) se destiló al vacío. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se dejó que las capas se separaran. Después de la separación, a la acuosa se le agregó agua (15ml), IMS 74 OP (25ml) y la reacción se enfrió hasta 5°C. Después de agitación a 5°C por 20 horas, el precipitado fue filtrado y lavado con mezcla de agua (10ml)/ IMS 74 OP (5ml). El sólido fue secado inmediatamente (33°C, 25mbar (250 Pa)) para dar el compuesto del título (8.15g).

XRPD consistente con Ejemplo 5.

EJEMPLO 18

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada D.

10 A la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (8g) se le agregó agua (24 ml) y 2-propanol (24ml) y la suspensión resultante se calentó hasta 70°C para obtener una solución. La solución se dejó enfriar hasta 5°C durante 2 horas 10 minutos (0.5°C/min). La suspensión resultante se agitó por cuatro días antes que aproximadamente la mitad del material fue drenado del recipiente.

15 La suspensión fue filtrada y lavada con agua (30ml). Una porción de la torta húmeda fue empacada en un vial y almacenada por 5 días para dar una torta húmeda que contiene el compuesto del título.

20 El XRPD de una muestra de la Forma Hidratada D se presenta en la Figura 6. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
8.8	10.0	12
10.5	8.4	9
11.7	7.6	29
11.8	7.5	33
12.8	6.9	10
12.9	6.8	10
15.6	5.7	15
16.5	5.4	11
17.0	5.2	14
117.1	5.2	17
18.9	4.7	14
18.9	4.7	13
19.1	4.6	10

20.8	4.3	38
21.1	4.2	24
22.1	4.0	17
22.1	4.0	17
22.5	3.9	14
22.7	3.9	20
22.8	3.9	21
22.9	3.9	21
23.3	3.8	100
25.6	3.5	19
25.6	3.5	22
26.1	3.4	20
26.1	3.4	21
26.9	3.3	29
28.1	3.2	25
28.5	3.1	12
29.3	3.0	14
29.5	3.0	12
30.0	3.0	12
30.1	3.0	13
30.1	3.0	16
30.3	2.9	18
30.5	2.9	21
30.6	2.9	23
30.8	2.9	18
32.5	2.8	20
33.1	2.7	20

EJEMPLO 19

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de una forma de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida referida aquí como la Forma Solvatada E.

A la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (164g) se le agregó agua (984ml), IMS 74 OP (492ml) y tolueno (73.8ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 70°C para dar una solución. La mezcla fue enfriada hasta 5°C y el material se agitó durante la noche. Aproximadamente la mitad de la suspensión resultante fue filtrada y lavada con una mezcla 2:1 de agua/IMS 74 OP (150ml) a 5°C, para dar 265g de una torta húmeda que contiene el compuesto del título.

El análisis de la torta muestra que contiene 71.8% p/p de solventes por TGA.

El XRPD de una muestra de la Forma Solvatada E se presenta en la Figura 7. Los picos de reflexión principales de XRPD son:

Ángulo de reflexión (°2θ)	Espaciamiento D (Å)	Intensidad Relativa (%)
3.64	24.25	45
7.10	12.44	18
8.30	10.64	21
9.34	9.46	28
9.78	9.04	19
12.16	7.27	19
14.06	6.29	28
14.26	6.21	24
15.86	5.58	34
17.68	5.01	35
18.56	4.78	100
19.34	4.59	49
19.52	4.54	48
20.40	4.35	41
20.48	4.33	41
20.60	4.31	40
21.16	4.20	33
21.60	4.11	52
21.72	4.09	63
22.44	3.96	36

23.06	3.85	59
24.06	3.70	59
24.16	3.68	51
24.96	3.56	66
25.06	3.55	55
25.18	3.53	47
25.46	3.50	46
25.76	3.46.	67
25.82	3.45	55
26.28	3.39	72
26.68	3.34	45
27.10	3.29	43
27.18	3.28	45
27.34	3.26	46
27.92	3.19	62
28.58	3.12	44
28.68	3.11	51
28.92	3.08	51
29.06	3.07	45
29.22	3.05	50
29.36	3.04	49
29.42	3.03	52
29.78	3.00	52
29.88	2.99	56
30.16	2.96	46
30.28	2.95	53
32.58	2.75	48

EJEMPLO 20

5 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

Después de aislamiento, una torta húmeda de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Hidratada D (ver Ejemplo 18) se transfirió Inmediatamente a un horno de vacío y se secó *in vacuo* a 35°C para dar el compuesto del título.

5

XRPD consistente con el Ejemplo 5.

EJEMPLO 21

10 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada A.

15 El solvente de una torta húmeda de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Solvatada E (ver Ejemplo 19) se removió mediante filtración. El material resultante fue inmediatamente transferido a un disco de Petri para dar una torta delgada y se dejó secar dentro de un aparador de humos para dar el compuesto del título.

20 XRPD consistente con el Ejemplo 5.

EJEMPLO 22

25 Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida como la Forma Hidratada C.

30 Una torta húmeda de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma Solvatada E (ver Ejemplo 19) se almacenó en un horno al vacío sellado durante la semana. El material fue entonces secado en el horno a 35°C y 100 mbar (10.000 Pa) para dar el compuesto del título.

XRPD consistente con el Ejemplo 15.

35

EJEMPLO 23

Análisis Farmacológico: Ensayo de flujo de Calcio [Ca^{2+}]**Eosinófilos humanos**

5 Eosinófilos humanos fueron aislado de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se describió previamente (Hansel et al., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Las células fueron resuspendidas ($5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$) y cargadas con FLUO-3/AM $5 \mu\text{M}$ + Plurónico F127 $2.2 \mu\text{l/ml}$ (Molecular Probes) en solución baja en potasio (LKS; NaCl 118mM, MgSO_4 0.8mM, glucosa 5.5mM, Na_2CO_3 8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20mM, CaCl_2 1.8mM, BSA al 0.1%, pH 7.4) por una hora a temperatura ambiente. Después de cargadas, las células fueron centrifugadas a 200g por 5min y resuspendidas en LKS a $2.5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$. Las células fueron entonces transfectadas a placas FLIPr de 96 agujeros (placas de Poli-D-Lisina de Becton Dickinson pre-incubadas con fibronectina $5 \mu\text{M}$ por dos horas) a 25 $\mu\text{l/agujero}$. La placa fue centrifugada a 200g por 5min y las células fueron lavados dos veces con LKS (200 μl ; temperatura ambiente).

20 Un compuesto de los Ejemplos fue pre-disuelto en DMSO y se agregó hasta una concentración final de 0.1%(v/v) de DMSO. Los ensayos se iniciaron por la adición de una concentración A_{50} de eotaxina y se monitoreó el aumento transitorio en fluorescencia fluo-3 ($I_{\text{Ex}} = 490\text{nm}$ y $I_{\text{Em}} = 520\text{nm}$) usando un FLIPR (Lector de Placa de Imagen Fluorométrica, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

Quimiotaxis de eosinófilo humano

Eosinófilos humanos fueron aislado de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se describió previamente (Hansel et al., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Las células fueron resuspendidas a $10 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ en RPMI que contiene 200 IU/ml de penicilina, 200 $\mu\text{g/ml}$ de sulfato de estreptomicina y complementado con HIFCS al 10%, a temperatura ambiente.

Los eosinófilos (700 μl) fueron pre-incubados por 15 mins a 37°C con 7 μl de vehículo o compuesto (100x concentración final requerida en 10% de DMSO). La placa de quimiotaxis (ChemoTx, 3 μm poro, Neuroprobe) fue cargada agregando 28 μl de una concentración de eotaxina (0.1 a 100nM) que contiene una concentración de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos o solvente a los agujeros inferiores de la placa de quimiotaxis. El filtro fue entonces colocado sobre los agujeros y se agregaron 25 μl de suspensión de eosinófilo a la parte superior del filtro. La placa fue incubada por 1 hr a 37°C en un incubador humidificado con una atmósfera de 95% de aire/5% de CO_2 para permitir la quimiotaxis.

El medio, que contiene células que no habían migrado, fue aspirado cuidadosamente de encima del filtro y se descartó. El filtro fue lavado una vez con solución salina amortiguada de fosfato (PBS) que contiene EDTA 5 mM para remover cualquier célula adherente. Las células que habían migrado a través del filtro fueron peletizadas mediante centrifugación (300xg por 5 mins a temperatura ambiente) y el filtro fue removido y el sobrenadante transferido a cada agujero de una placa de 96-agujeros (Costar). Las células peletizadas fueron lisadas mediante la adición de 28 μl de PBS que contiene 0.5% de Triton x100 seguido por dos ciclos de congelamiento/descongelamiento. El lisato de célula fue entonces agregado al sobrenadante. El número de eosinófilos que migran fue cuantificado de acuerdo con el método de Strath et al., *J. Immunol. Methods*, 1985, 83, 209 midiendo la actividad de peroxidasa de eosinófilo en el sobrenadante.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son antagonistas de la quimiotaxis eosinofílica humana mediada por eotaxina.

EJEMPLO 24

Se evaluó la actividad de enlace al receptor H1 de los compuestos de la invención mediante desplazamiento de competencia de [3H]-pirilamina 1nM (Amersham, Bucks, código de Producto TRK 608, actividad específica 30Ci/mmol) a membranas de 2µg preparadas a partir de células CHO-K1 recombinantes que expresan el receptor H1 humano (Euroscreen SA, Brussels, Belgium, código de producto ES-390-M) en amortiguador de prueba (Tris 50mM pH 7.4 que contiene MgCl₂ 2mM, sucrosa 250mM y NaCl 100mM) por 1 hora a temperatura ambiente.

Ejemplo	H1 pKi / [1328_S]
1	7.7

REIVINDICACIONES

1. Una forma anhidra de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Anhidra B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 3.8 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.2 ($\pm 0.1^\circ$), 13.0 ($\pm 0.1^\circ$), 13.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.0 ($\pm 0.1^\circ$), 15.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.8 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$) y 30.2 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
2. Una forma anhidra de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Anhidra C) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.6 ($\pm 0.1^\circ$), 15.3 ($\pm 0.1^\circ$), 16.1 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 22.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.6 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
3. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada A) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.2 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 9.1 ($\pm 0.1^\circ$), 11.5 ($\pm 0.1^\circ$), 12.7 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.4 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.2 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 23.2 ($\pm 0.1^\circ$), 29.1 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.8 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, en donde el agua de cristalización es 3-10% p/p.
5. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.5 ($\pm 0.1^\circ$), 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 14.5 ($\pm 0.1^\circ$), 14.8 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 18.7 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 21.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.9 ($\pm 0.1^\circ$), 22.3 ($\pm 0.1^\circ$), 23.5 ($\pm 0.1^\circ$) y 24.9 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .

6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el agua de cristalización es 5-7% p/p.
7. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada C) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 4.2 ($\pm 0.1^\circ$), 7.5 ($\pm 0.1^\circ$), 8.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.4 ($\pm 0.1^\circ$), 12.5 ($\pm 0.1^\circ$), 15.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.8 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.5 ($\pm 0.1^\circ$), 21.1 ($\pm 0.1^\circ$), 22.7 ($\pm 0.1^\circ$), 24.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 27.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 29.2 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el agua de cristalización es 3-10% p/p.
9. Una forma hidratada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Hidratada D) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 8.8 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.8 ($\pm 0.1^\circ$), 12.9 ($\pm 0.1^\circ$), 15.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.1 ($\pm 0.1^\circ$), 18.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.8 ($\pm 0.1^\circ$), 23.3 ($\pm 0.1^\circ$), 25.6 ($\pm 0.1^\circ$), 26.1 ($\pm 0.1^\circ$), 26.9 ($\pm 0.1^\circ$), 28.1 ($\pm 0.1^\circ$), 30.6 ($\pm 0.1^\circ$), 32.5 ($\pm 0.1^\circ$) y 33.1 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
10. Una forma solvatada de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma Solvatada E) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 3.6 ($\pm 0.1^\circ$), 7.1 ($\pm 0.1^\circ$), 8.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.3 ($\pm 0.1^\circ$), 9.8 ($\pm 0.1^\circ$), 14.1 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$), 18.6 ($\pm 0.1^\circ$), 19.3 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 23.1 ($\pm 0.1^\circ$), 24.1 ($\pm 0.1^\circ$), 25.0 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 26.3 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
11. Una forma cristalina de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 7.3 ($\pm 0.1^\circ$), 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 10.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.4 ($\pm 0.1^\circ$), 14.7 ($\pm 0.1^\circ$), 15.4 ($\pm 0.1^\circ$), 15.9 ($\pm 0.1^\circ$), 19.9 ($\pm 0.1^\circ$), 20.2 ($\pm 0.1^\circ$), 21.7 ($\pm 0.1^\circ$), 25.8 ($\pm 0.1^\circ$) y 26.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .

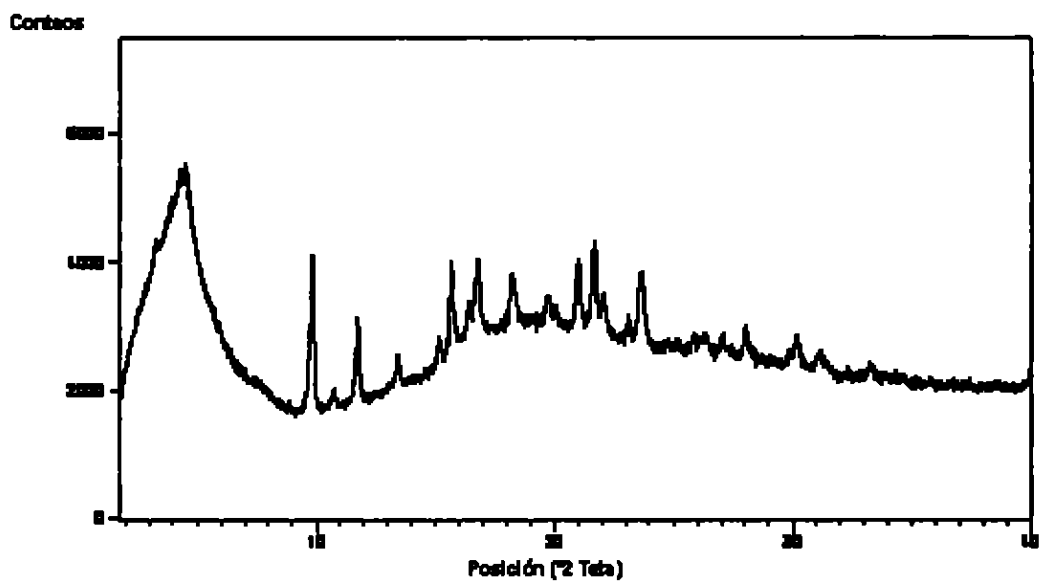
12. Una forma cristalina de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos en:
- 5 9.9 ($\pm 0.1^\circ$), 10.5 ($\pm 0.1^\circ$), 11.0 ($\pm 0.1^\circ$), 11.6 ($\pm 0.1^\circ$), 13.3 ($\pm 0.1^\circ$), 13.9 ($\pm 0.1^\circ$), 14.9 ($\pm 0.1^\circ$), 18.0 ($\pm 0.1^\circ$), 19.0 ($\pm 0.1^\circ$), 20.4 ($\pm 0.1^\circ$), 22.2 ($\pm 0.1^\circ$) y 23.0 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como
- 10 se reivindica en las reivindicaciones 1 a 12 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 12 para
- 15 uso en terapia.
15. Un proceso para preparar la Forma Anhidra B que comprende:
- a. secar una forma húmeda con agua o hidratada de una muestra
- de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-
- 20 il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en presencia de pentóxido de fósforo a presión reducida; o,
- b. calentar una muestra de la Forma Hidratada A desde
- temperatura ambiente hasta 100°C.
- 25 16. Un proceso para preparar la Forma Anhidra C que comprende calentar una muestra de la Forma Hidratada B desde temperatura ambiente hasta 100°C.
17. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende la
- 30 reacción de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina con 4-metilbencenosulfonil isocianato en un solvente adecuado a temperatura ambiente para formar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en el solvente adecuado; adicionar a este solución concentrada de hidróxido de
- 35 sodio acuoso seguido por agua; y:

- 5 a. agitar la mezcla resultante para permitir la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida, posiblemente contaminada con el solvente adecuado, para precipitar la Forma Hidratada A restante después de la filtración y secado, o,
- b. destilar el solvente adecuado y dejar que Forma Hidratada A se precipite desde la acuosa.
- 10 18. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende adicionar solución concentrada de hidróxido de sodio a una mezcla de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en agua a una temperatura en el rango de 30-60°C y dejar que la mezcla se enfrie con la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-
- 15 bencenosulfonamida precipitando, y la Forma Hidratada A quedando después de la filtración y secado.
19. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A como se reivindica en la reivindicación 18, que comprende:
- 20 a. mezclar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida con agua y calentar la mezcla hasta una temperatura en el rango de 30-60°C; y,
- b. adicionar solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso y
- 25 dejar que la mezcla se enfrie con la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida precipitando y la Forma Hidratada A quedando después de la filtración y secado.
- 30 20. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A, que comprende adicionar solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso a *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en un solvente orgánico adecuado; calentar la mezcla y separar la capa acuosa; adicionar IMS y, opcionalmente,
- 35 tolueno a la fase acuosa y enfriar la mezcla resultante; y, filtrar y secar el sólido que se forma.

21. Un proceso para prepara la Forma Hidratada A que comprende calentar la mezcla de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma B) e hidróxido de sodio acuoso; enfriar la mezcla y extraer la mezcla enfriada con diclorometano; combinar los extractos; opcionalmente reducir el volume de los extractos orgánicos combinados; enfriar la mezcla de diclorometano de forma que la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida se precipite; y, filtrar y secar el sólido que se forma.
22. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende secar una muestra de la Forma Hidratada D a presión reducida a una temperatura en el rango de 10-100°C.
23. Un proceso para preparar la Forma Hidratada A que comprende secar una muestra de la Forma Solvatada E a presión atmosférica a una temperatura en el rango 0-30°C.
24. Un proceso para preparar la Forma Hidratada B que comprende mezclar una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina en tetrahidrofurano con una solución de 4-metilbencenosulfonil isocianato en tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 15-35°C; adicionar solución de hidróxido de sodio acuoso y recolectar el sólido que se precipita.
25. Un proceso para preparar la Forma Hidratada C que comprende enfriar una solución de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua y acetona desde reflujo a aproximadamente 0°C y recolectar el producto sólido que se forma.
26. Un proceso para preparar la Forma Hidratada C que comprende secar una muestra de la Forma Solvatada E a presión reducida a una temperatura en el rango de 10-100°C.

27. Un proceso para preparar la Forma Hidratada D que comprende enfriar una solución de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua y 2-propanol desde 50-80°C a 0-10°C y filtrar el residuo.
- 5
28. Un proceso para preparar la Forma Solvatada E que comprende enfriar una solución de la sal sódica de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida en una mezcla de agua, IMS y tolueno desde 50-80°C a 0-10°C y filtrar el residuo.
- 10
29. Un proceso para preparar *N*-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A) que comprende:
- 15
- a. purificar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida usando cromatografía de fase reversa eluyendo con una mezcla de amoníaco acuoso y acetonitrilo; y,
- 20
- b. liofilizar las fracciones que contienen *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida y triturar el residuo con acetonitrilo y luego secar el residuo a presión reducida a temperatura ambiente.
- 25
30. Un proceso para preparar *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida (Forma A), que comprende:
- 25
- a. calendar una mezcla de *N*-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida Forma B y acetonitrilo hasta 40-60°C; y,
- 30
- b. secar el sólido desde la suspensión así formada a presión reducida.

FIGURA A



5 FIGURA 1

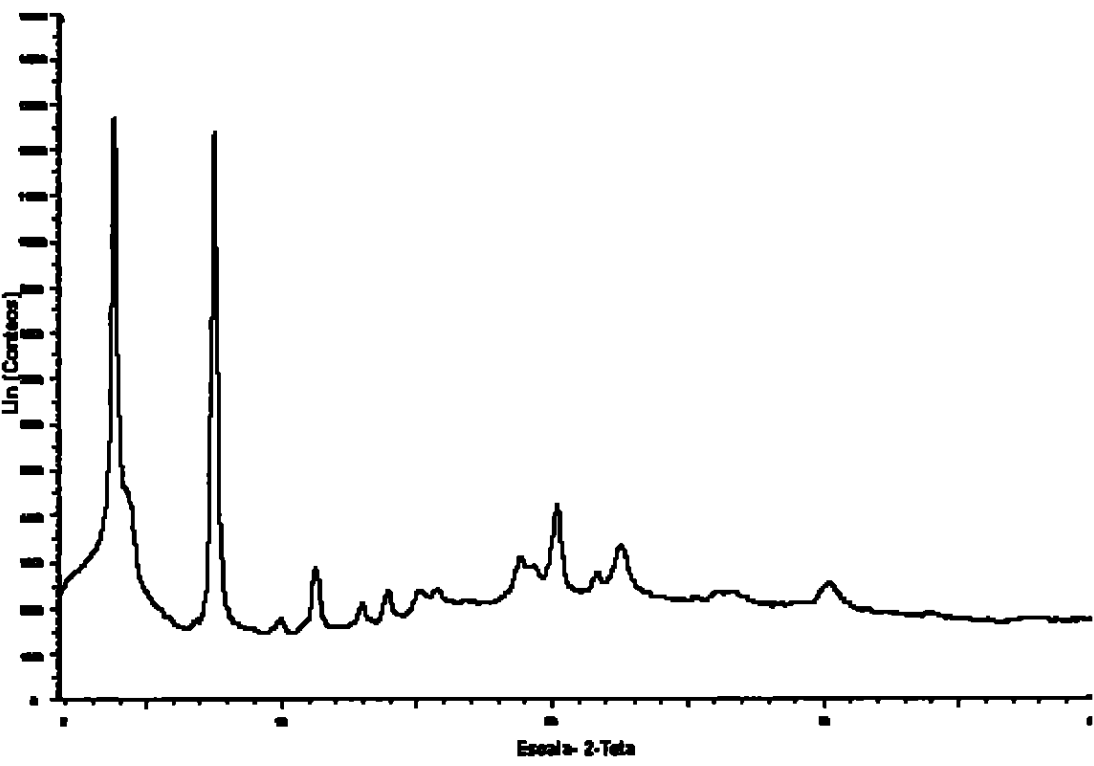


FIGURA 2

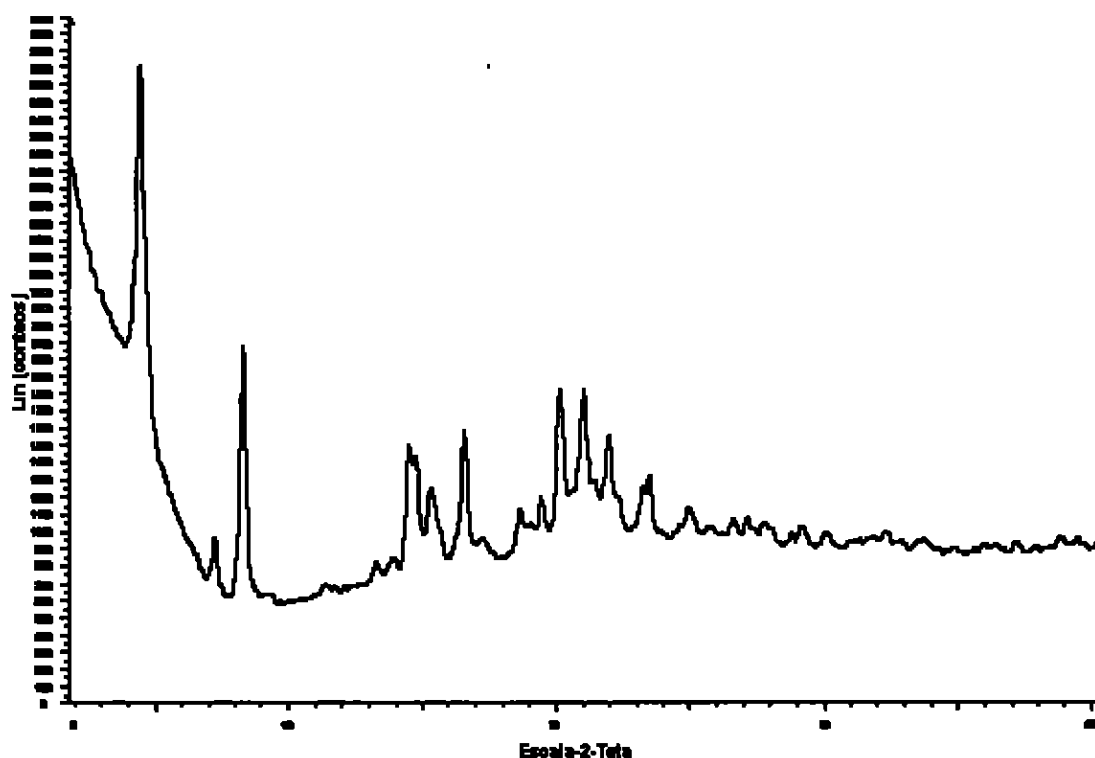


FIGURA 3

5

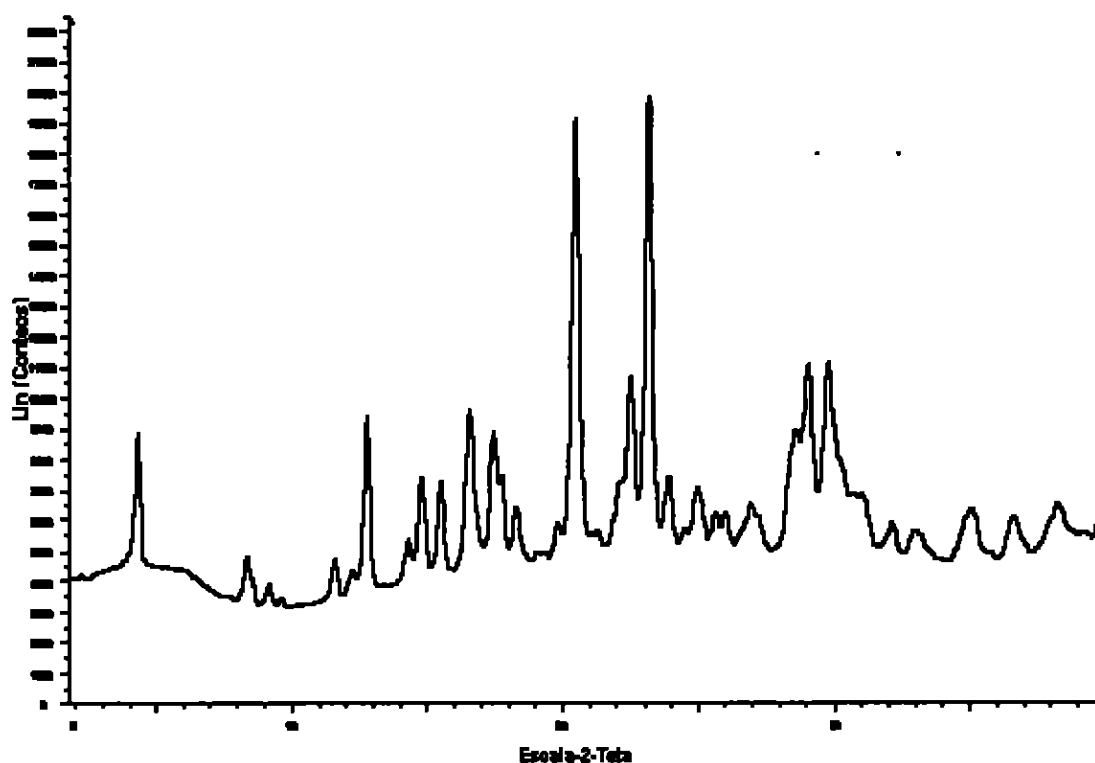


FIGURA 4

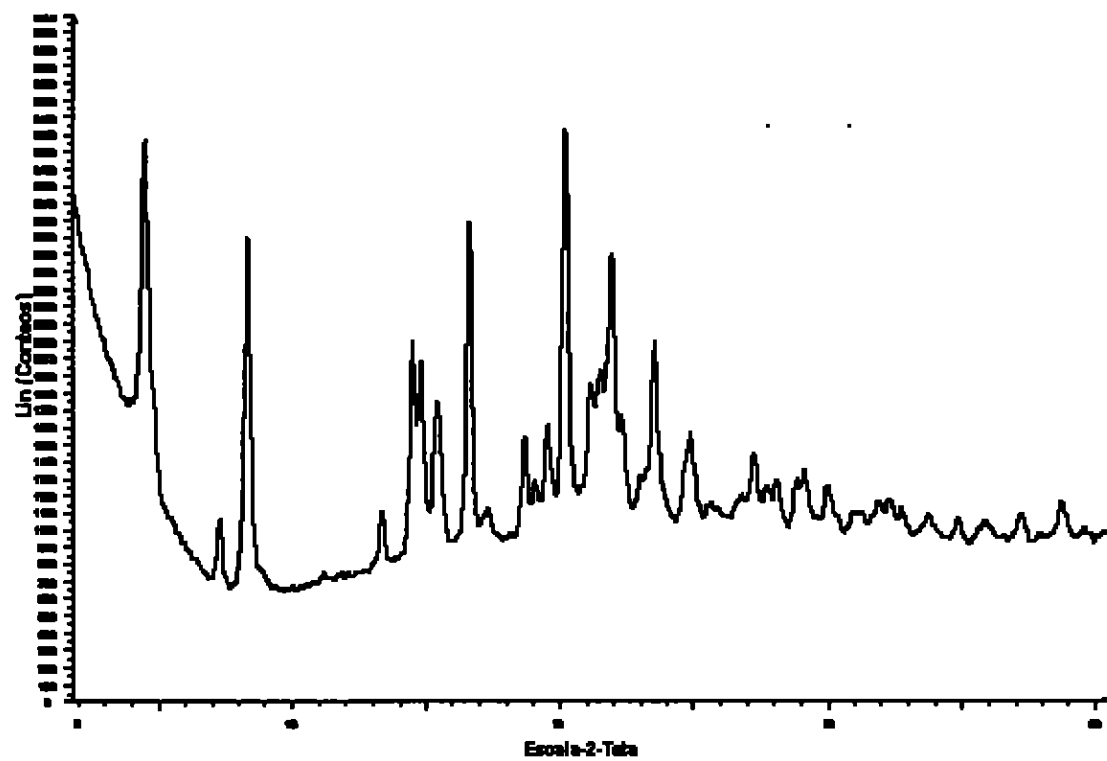


FIGURA 5

5

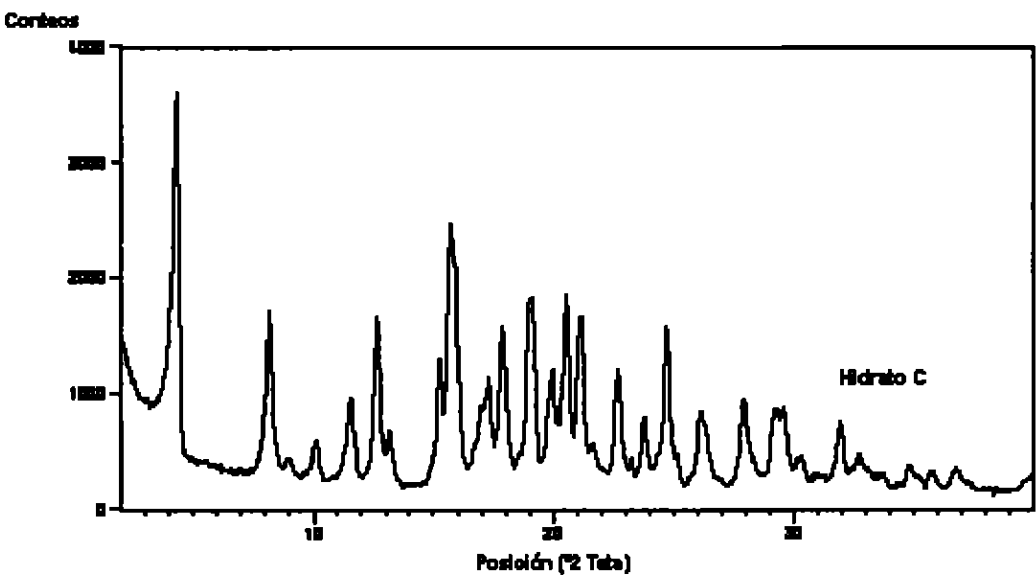
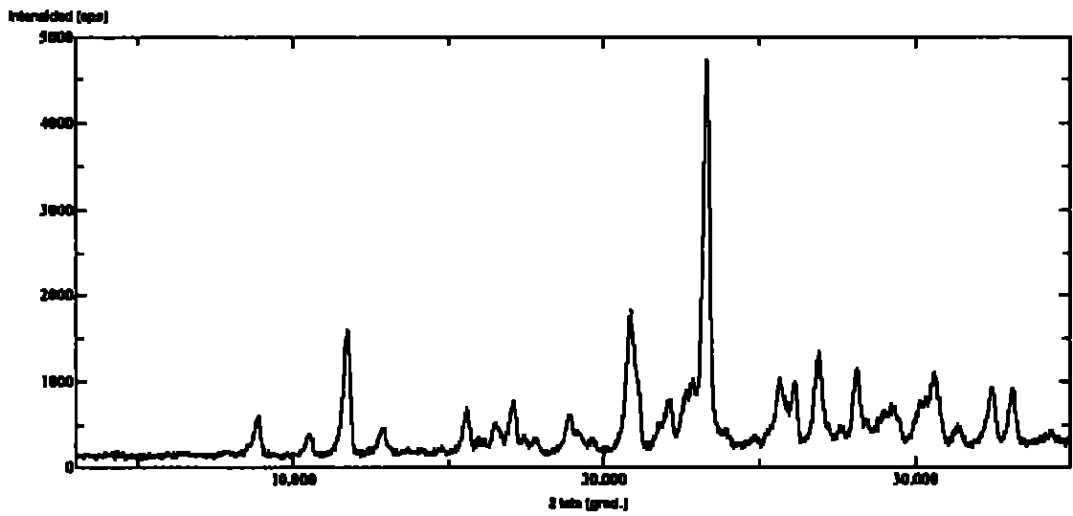


FIGURA 6



5 FIGURA 7

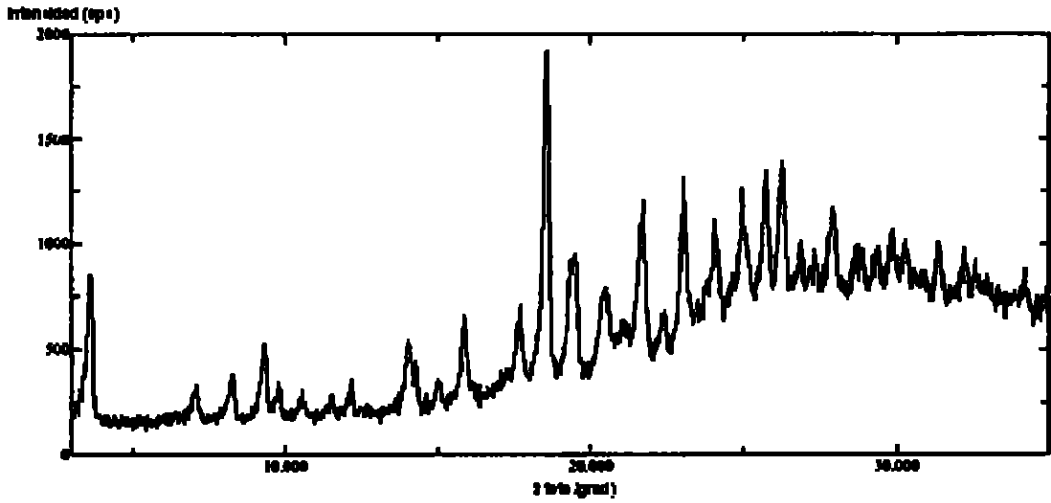


FIGURA 8

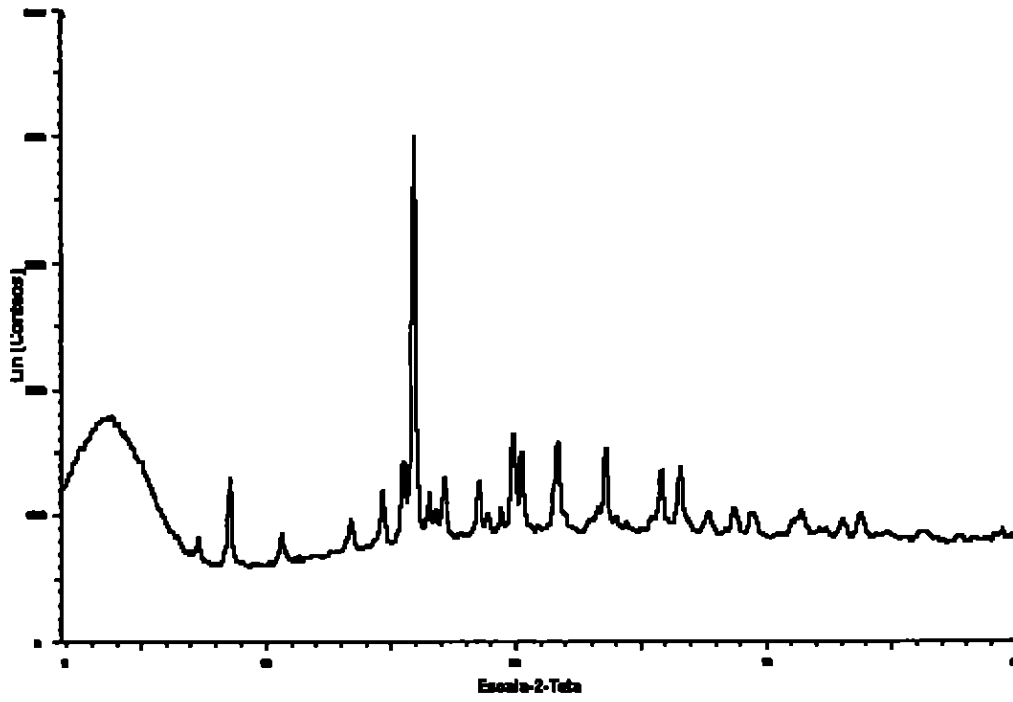
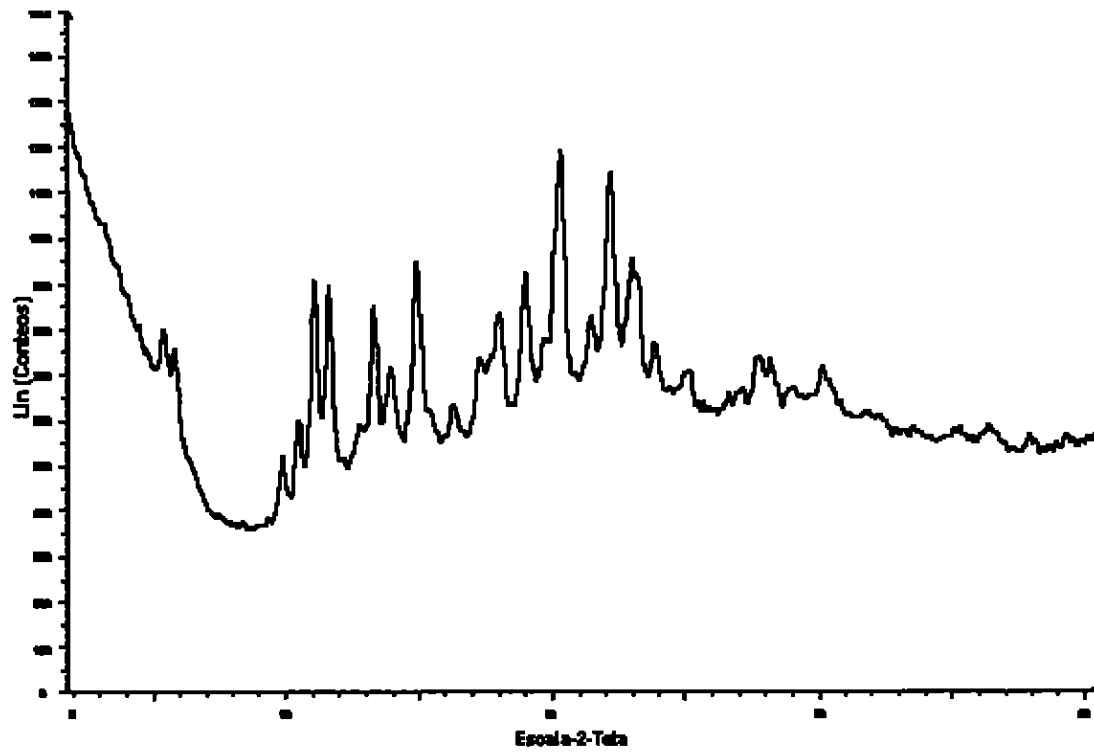


FIGURA 9



**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] 43
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 94
- ◆ 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 mayo 5 de 2006.

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

92
100

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

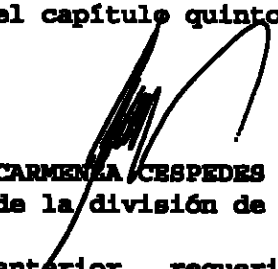
REFERENCIA	Radicación No.	06 42708
	Solicitud internacional	SE2004/001590
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8776

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

1. 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.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpal