

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-39063

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "SAL ANTAGONISTA DE CCR-2"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4375

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
I.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-039063-00000-0000 Fec: 2006-04-25 16:52:36
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Ene 278 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 75

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

27-05-06.

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre. **MERCK & CO., INC.**

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
Estado de New Jersey 07065-0907, Estados
Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio Rahway, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América

Teléfono. 3264270 Fax. 6069701

E-mail. jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jlcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre **JENSEN, Mark, LARSEN, Robert y SIDLER, Daniel Richard**

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035069

Fecha: 25/10/04

Publicación Internacional No WO 2005/044264 A1

Fecha: 19/05/05

⑥

Título (54)

"SAL ANTAGONISTA DE CCR-2"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4375 1,07,0471/04

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

27/10/03

(31) Número de Solicitud

60/514,735

⑨

Comprobante de Pago No. 06-29,805

Fecha: 19 de Abril de 2006

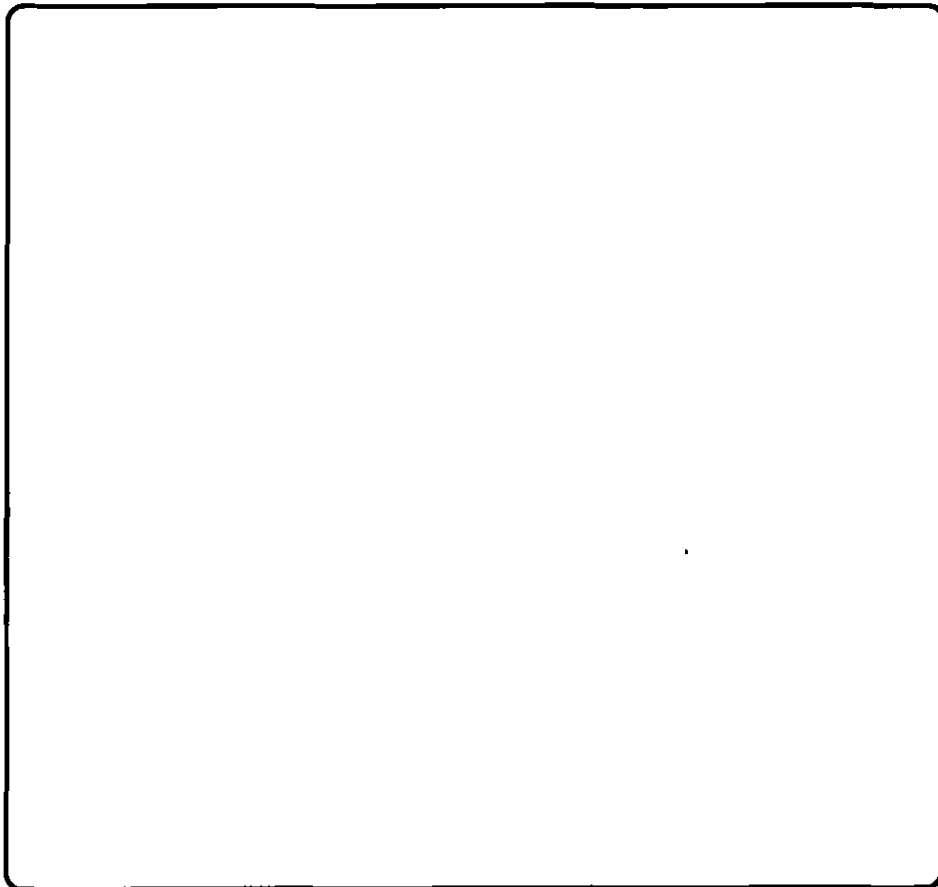
10

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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda 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 Usaqué T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-039063- -00000-00000 Fac: 2006-04-25 16:52:36
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/II Eje 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fecha: 15

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 29,805
FECHA : ABRIL 19 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47044953	19/04/2006	7,089,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		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 está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/
Español, 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/ ENRIQUE ALVAREZ
otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

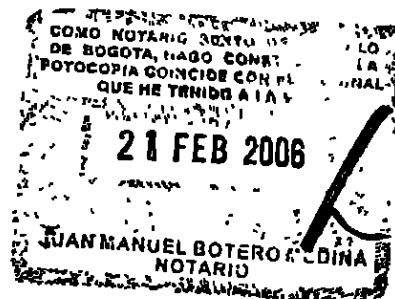
Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey



APOSTILLA

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

1

País

Estados Unidos de América

4

5

Este documento público

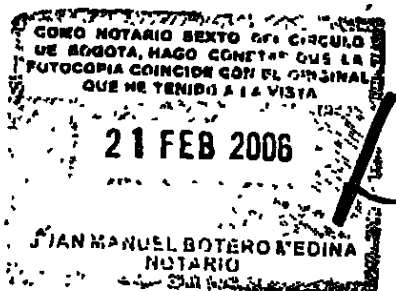
- 2 ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
- 3 actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
- 4 lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

- 5 en Trenton, New Jersey
- 6. el día 14 de octubre, 2004
- 7 por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
- 8 Número A210632
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias

AL SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TRUO
OCT 26 P 10 58
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS P.A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUST CIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 56655
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA ATTESTA EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE TRUO

5

6

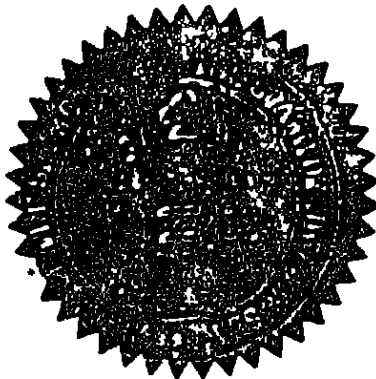
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

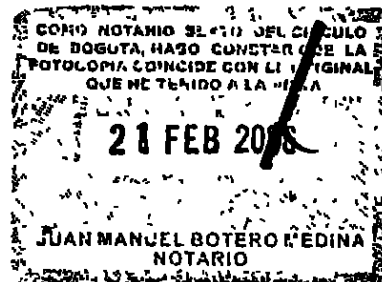
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



8

Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

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
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto los facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos, formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones,
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley, recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses, y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que 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 ulurgue a nombre
nuestro

Dado y firmado

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

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

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

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

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotto*
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent
Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2006

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

9

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

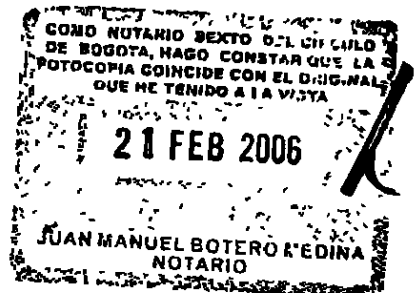
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,
Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América,
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder, que el sello
estampado por él al pie 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
Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
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)

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union
On this 4th day of October, 2004,
personally
Came Donna L. Margiotto,
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 she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey, United States of America; 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
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, 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



78

A

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 PCT 21568	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No PCT/US04/35069	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25 de Octubre de 2004 (25 10 2004)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 27 de Octubre de 2003 (27.10.2003)
Solicitante MERCK & CO., INC.		

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 2 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 No I

2 ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla No II)

3 ☐ Falta unidad de invención (Ver Casilla No III)

4 Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así

5 Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38 2(b), según aparece en la Casilla No IV. 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 _____

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención

b ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen

Folios 10 y 11 adjuntos

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US04/35069

A CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC(7) A61K 31/4375, C07D 471/04
US CL . 514/300, 546/122

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

U S . : 514/300, 546/122

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

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

STN STRUCTURE SEARCH, FILE CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X,P	WO 03/093266 A1 (MERCK & CO., INC.) 13 de Noviembre de 2003 (13.11.2003), reivindicaciones 1 y 5-10, especialmente el compuesto 2 en la reivindicación 5 de la página 42.	1-5

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos * 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 despues de la fecha de prioridad reivindicada	☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 11 de Enero de 2005 (11.01.2005)	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 11 DE FEBRERO DE 2005
Nombre y dirección de correo de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn ISA/US Comisionado para Patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimil No (703) 305-3230	Funcionario autorizado Teléfono No (703) 308-1235

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

DAVID A. RUBIN

FEB 16 2005

To:
MERCK & CO., INC
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907

PAT. REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY
MAINTENANCE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11 FEB 2005

Applicant's or agent's file reference
PCT 21568

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No
PCT/US04/35069

International filing date
(day/month/year) 25 October 2004 (25 10 2004)

Applicant
MERCK & CO., INC.

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis 1 and 90bis 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No (703) 305-3230

Authorized officer

Marc J. Wats
Charanis A. Aulakh
Telephone No : 75

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

received
2/16/05 A.R.

PATENT DOCKET

20:21:18 01/02/05

RECEIVED
FEB 15 2005

Folder Pulled
RJW Feb 16 2005

DOCKETED
FEB 15 2005
GABRIELE B. CROWLEY

14

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

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

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

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

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

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

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21568	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US04/35069	International filing date (day/month/year) 25 October 2004 (25.10 2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27 October 2003 (27 10.2003)
Applicant MERCK & CO , INC		

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 2 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.

1.



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:

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. _____



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.



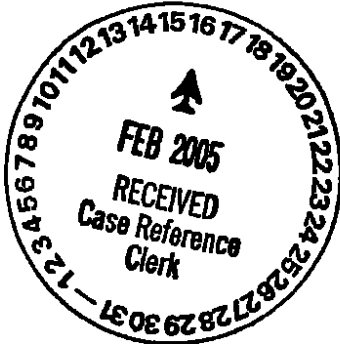
AB

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US04/35069

14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) A61K 31/4375 ; C07D 471/04 US CL 514/300 ; 546/122 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) U.S. 514/300 ; 546/122 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN STRUCTURE SEARCH, FILE CAPLUS														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X,P	WO 03/093266 A1 (MERCK & CO , INC) 13 November 2003 (13.11 2003), claims 1 and 5-10, specially 2nd compound in claim 5 on page 42. 	1-5												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex														
<table border="0"><tr><td>* Special categories of cited documents</td><td>*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</td></tr><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"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</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td><td>"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</td></tr><tr><td>"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)</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td></td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			* Special categories of cited documents	*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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"&" document member of the same patent family	"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	
* Special categories of cited documents	*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													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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													
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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													
"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)	"&" document member of the same patent family													
"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														
Date of the actual completion of the international search 11 January 2005 (11.01 2005)		Date of mailing of the international search report 11 FEB 2005												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Ann. 18A/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (703) 305-3230		Authorized officer <i>Marc Watson</i> <i>Chetan Jit Pulakh</i> ... Telephone No. (703)308-1235												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

17

15

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
19 de Mayo de 2005 (19.05.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/044264 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/4375, C07D 471/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/035069

(22) Fecha de Registro Internacional:
25 de Octubre de 2004 (25 10 2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/514,735 27 de Octubre de 2003 (27 10 2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) **MERCK & CO., INC.** [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **JENSEN, Mark** [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **LARSEN, Robert** [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US) **SIDLER, Daniel Richard** [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Representante Común: **MERCK & CO., INC.**, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US)

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo 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 sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (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, 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)

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: SAL ANTAGONISTA DE CCR-2

(57) Resumen: La presente invención proporciona una síntesis eficaz para la preparación de ((1R,3S)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina y su sal succinato. La presente invención proporciona adicionalmente una síntesis eficaz para la preparación de los intermedios (3R)-3-metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona, ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina, y para la preparación del precursor (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-amina. La invención reside adicionalmente en las propiedades superiores de la sal succinato de ((1R,3S)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina.

181

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



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/044264 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4375, C07D 471/04

(21) International Application Number:
PCT/US2004/035069

(22) International Filing Date: 25 October 2004 (25.10 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/514,735 27 October 2003 (27 10 2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US)

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** JENSEN, Mark [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US) LARSEN, Robert [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US) SIDLER, Daniel Richard [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US)

**(74) Common Representative: MERCK & CO., INC., 126
East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
(US)**

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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: CCR-2 ANTAGONIST SALT

(57) Abstract: The present invention provides an efficient synthesis for the preparation of ((1R,3S)-3-isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl]cyclopentyl)((3S,4S)-3-methoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)amine and its succinate salt. The present invention additionally provides an efficient syntheses for the preparation of intermediates (3R)-3-methoxytetrahydro-4H-pyran-4-one, (1S,4S)-4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-1-isopropylcyclopent-2-ene-1-carboxylic acid, and 3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine, and for the preparation of the precursor (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-isopropyl-4-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl]cyclopent-2-en-1-yl)-3-methoxytetrahydro-2H-pyran-4-amine. The invention additionally resides in the superior properties of the succinate salt of ((1R,3S)-3-isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl]cyclopentyl)((3S,4S)-3-methoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)amine.

WO 2005/044264 A1

De

12

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

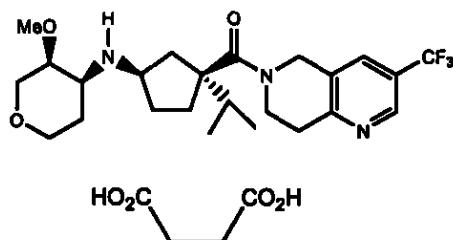
/

20

18

REIVINDICACIONES

1. El compuesto:



5

2. Un procedimiento para modular la actividad receptor de quimiocina en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1.

3. Un procedimiento para tratar, mejorar, controlar o reducir el riesgo de un trastorno o enfermedad inflamatorio e inmunoregulatorio, que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

4. Un procedimiento para tratar, mejorar, controlar o reducir el riesgo de artritis reumatoide, que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

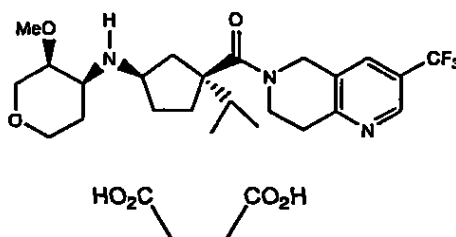
5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo de inserción y un compuesto de la reivindicación 1.

21

19

WHAT IS CLAIMED IS.

1. The compound.



5

2. A method for modulation of chemokine receptor activity in a mammal which comprises the administration of an effective amount of the compound of Claim 1.

3. A method for treating, ameliorating, controlling or reducing the risk of an inflammatory and immunoregulatory disorder or disease which comprises the administration to a patient of an effective amount of the compound of Claim 1

4. A method for treating, ameliorating, controlling or reducing the risk of rheumatoid arthritis which comprises the administration to a patient of an effective amount of the compound of Claim 1.

5. A pharmaceutical composition which comprises an insert carrier and a compound of Claim 1

22

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:
MERCK & CO., INC.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907

PCT

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de correo
(día/mes/año) 11 DE FEBRERO DE 2005

Registro de referencia del solicitante
o agente
PCT 21568

PARA FUTURAS ACCIONES
Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/35069

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)
25 de Octubre de 2004 (25.10.2004)

Fecha de prioridad
(día/mes/año)
27 de Octubre de 2003 (27.10.2003)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
IPC(7): A61K 31/4375; C07D 471/04 y US Cl.: 514/300; 546/122

Solicitante
MERCK & CO., INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No I Bases de la opinión
- ☐ Casilla No II Prioridad
- ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2 ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA") Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66 1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3 Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA/US
Mail Stop PCT, Attn ISA/US
Comisionado para Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimil No (703) 305-3230

Funcionario Autorizado

Teléfono No. (703) 308-1235

Forma PCT/ISA/237 (carátula) (Enero 2004)

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. 21
PCT/US04/35069

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
- 3 ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas
4. Comentarios adicionales

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/35069

22

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1-5</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>1-5</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>1-5</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO

2. Citaciones y explicaciones

Las reivindicaciones 1-5 cumplen con los criterios expuestos en el Artículo 33(2)-(3) del PCT, ya que el estado de la técnica no enseña o sugiere la actual sal de succinato del compuesto de la reivindicación 1, composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto y un método para usar este compuesto.

Las reivindicaciones 1-5 cumplen con los criterios expuestos en el Artículo 33(4) del PCT, y tiene aplicación industrial ya que la materia objeto reivindicada puede ser hecha o utilizada en la industria.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To MERCK & CO , INC. 126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065-0907

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis 1)

Applicant's or agent's file reference PCT 21568		Date of mailing (day/month/year) 11 FEB 2005
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below		
International application No. PCT/US04/35069	International filing date (day/month/year) 25 October 2004 (25 10.2004)	Priority date (day/month/year) 27 October 2003 (27 10 2003)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7) A61K 31/4375 ; C07D 471/04 and US Cl . 514/300 , 546/122		
Applicant MERCK & CO , INC.		

1 This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1490 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (703) 305-3230	Authorized officer Cecilia Tsang CHARANJIT S. AWLAKH Telephone No (703)308-1235
--	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

23

26

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US04/35069

24

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

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

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments

27

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/35069

26

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 1-5 YES
Claims NONE NO

Inventive step (IS)

Claims 1-5 YES
Claims NONE NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-5 YES
Claims NONE NO

2 Citations and explanations

Claims 1-5 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant succinate salt of compound of claim 1, pharmaceutical compositions containing this compound and a method of using this compound

Claims 1-5 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry

28

26

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.

29

27

SAL ANTAGONISTA DE CCR-2

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona una síntesis eficaz para la preparación de ((1R,3S)-3-isopropil-3-
isopropil-3-{{3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il}carbonil}ciclopentil)-[(3S,4S)-3-
metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina y su sal succinato. La presente invención proporciona
adicionalmente una síntesis eficaz para la preparación de los intermedios (3R)-3-metoxitetrahydro-4H-
piran-4-ona; ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico y 3-
10 (trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina; y para la preparación del precursor (3S,4S)-N-((1S,4S)-
4-isopropil-4-{{3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il}carbonil}ciclopent-2-en-1-il)-3-
metoxitetrahydro-2H-piran-4-amina. La invención reside adicionalmente en las propiedades superiores de
la sal succinato de ((1R,3S)-3-isopropil-3-{{3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-
il}carbonil}ciclopentil)-[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina.

30

28

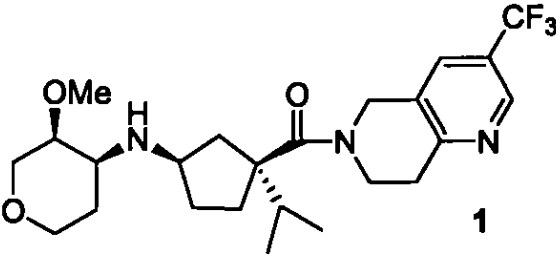
TÍTULO DE LA INVENCION

SAL ANTAGONISTA DE CCR-2

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Las solicitudes de patente internacional US03/12929, presentada el 25 de abril de 2003, y US03/13042, presentada el 25 de abril de 2003, dan a conocer compuestos de tetrahidropiranilciclopentiltetrahidropiridopiridina. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones de seres humanos o de otra especie que puedan tratarse con inhibidores, moduladores o promotores de la función receptor de quimiocina. Dichas enfermedades o afecciones
10 incluyen aquellas citadas en las solicitudes referidas.

La ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]amina, 1:



15 es un potente inhibidor de CCR-2. La preparación de laboratorio del compuesto 1, incluyendo la preparación de laboratorio de ciertos intermedios y precursores empleados en la síntesis del compuesto 1, se describe en las solicitudes de patente internacional US03/12929 y US03/13042.

Las técnicas anteriores para sintetizar el compuesto 1 eran ineficaces y consumían tiempo, y por tanto caras desde el punto de vista de la producción. La síntesis del bloque de construcción de naftiridina, por ejemplo, comprendía nueve etapas separadas y requería el uso de varios reactivos costosos, entorpeciendo la eficacia del procedimiento sintético global. De forma similar, la síntesis del bloque de construcción de ciclopenteno daba como resultado una alta proporción de estereoisómeros indeseables. Otros aspectos de la síntesis eran igualmente ineficaces, caros y/o no trasladables a la producción comercial. Además, las sales clorhidrato sintetizadas anteriormente del compuesto 1, exhibían menos solubilidad de la ideal, manejo (por ejemplo, higroscopicidad) y otras propiedades. Por tanto, permanece
25 la necesidad de una ruta sintética mejorada para el compuesto 1 que sea trasladable a una formulación de producción, almacenamiento y distribución a gran escala. Permanece también la necesidad de desarrollar formas de sal mejoradas del compuesto 1

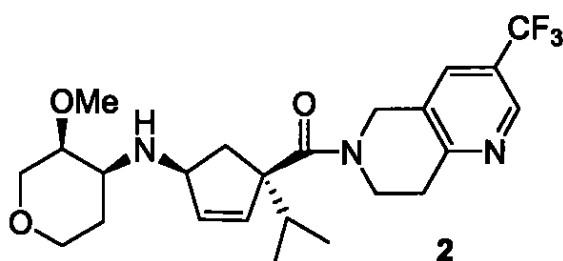
31

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una síntesis eficaz para la preparación de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina y su sal succinato. La presente invención proporciona
5 adicionalmente una síntesis eficaz para la preparación de los intermedios (3*R*)-3-metoxitetrahydro-4*H*-piran-4-ona; ácido (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina, y para la preparación del precursor (3*S*,4*S*)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-amina. La invención reside adicionalmente en las propiedades superiores de
10 la sal succinato de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (3*S*,4*S*)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-
15 il]carbonil]ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-amina, 2:



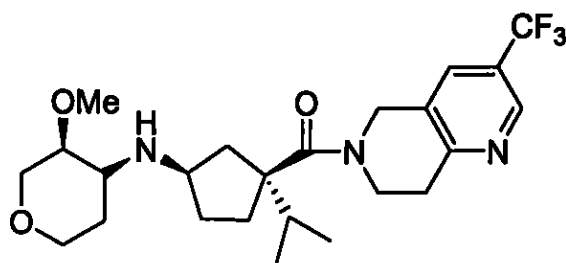
que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar ácido (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico con 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina, formando 6-[[[(1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina;

(2) tratar la 6-[[[(1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina con hidroxilamina, formando (1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-amina; y

(3) acoplar la (1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-amina con (3*R*)-3-metoxitetrahydro-4*H*-piran-4-ona mediante aminación reductora.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxi-tetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina, 1:



1

que comprende la etapa adicional de:

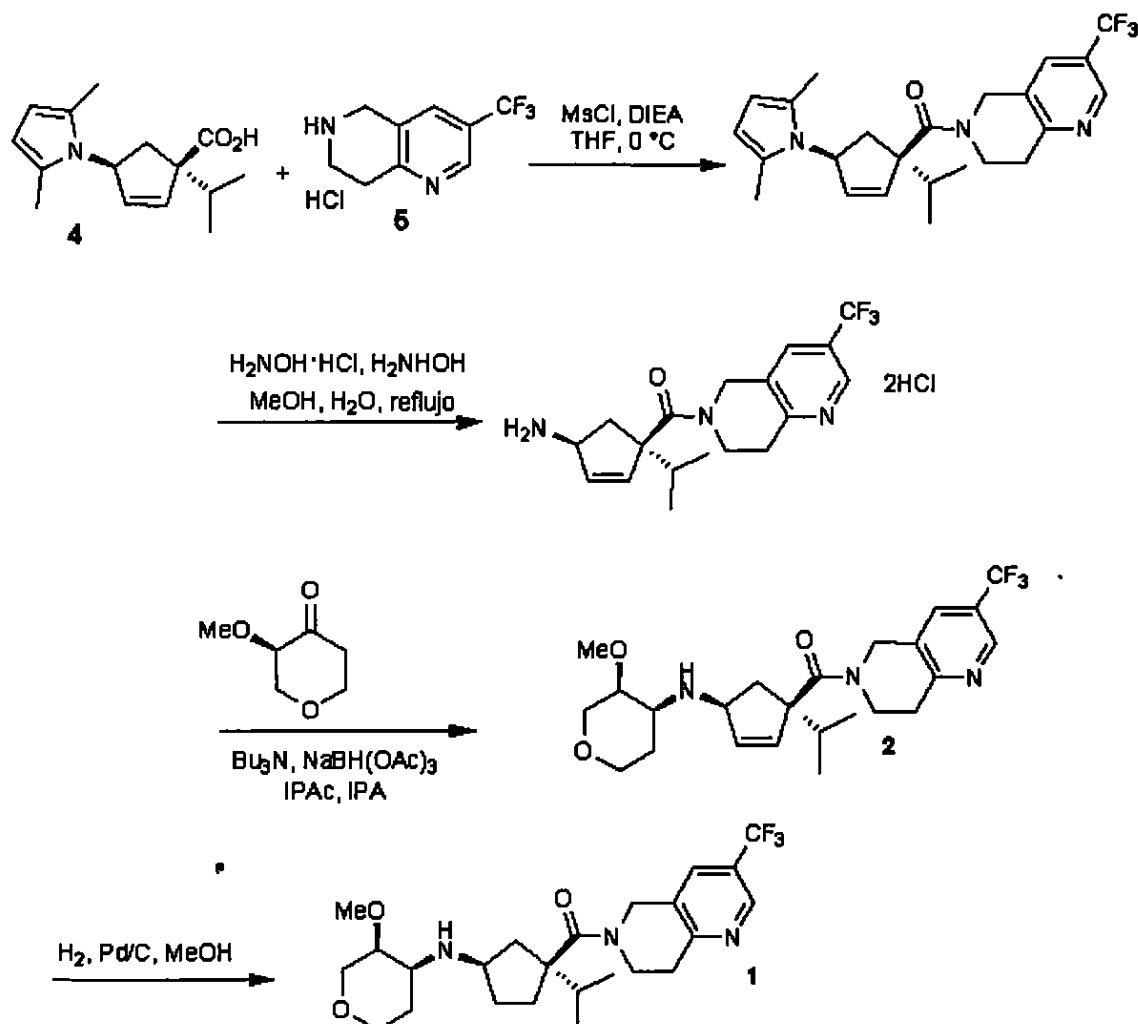
(4) hidrogenar (3*S*,4*S*)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-amina.

5 En otro aspecto de la invención, discutido con mayor detalle a continuación, la etapa de hidrogenación se realiza antes de la formación del compuesto 2

Se describen en el Esquema 1 las síntesis de (3*S*,4*S*)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-amina, 2, y ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]amina, 1:

10

Esquema 1



La

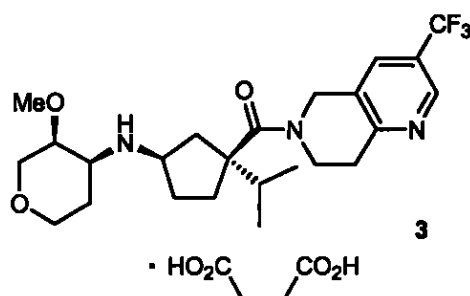
N-((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-

il]carbonil}ciclopentil)-*N*-[(*cis*-3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]amina, 1, se sintetiza acoplando secuencialmente tres compuestos de bloque de construcción 4, 5 y 6 (Esquemas 3, 4 y 5, a continuación).

- 5 Se lleva a cabo una reacción de amidación entre 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina, 5, y (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico, 4, en presencia de cloruro de metanosulfonilo, proporcionando 6-[[[(1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. La desprotección del grupo pirrol se llevó a cabo en esta etapa utilizando hidroxilamina como proceso intermedio para proporcionar una sal amina. La sal amina y (3*R*)-3-metoxitetrahidro-4*H*-piran-4-ona, 6, se acoplan mediante aminación reductora, en presencia de un tampón tributilamina y con NaBH(OAc)₃, proporcionando (3*S*,4*S*)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil}ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-amina, 2. Se hidrogenó después el resto ciclopenteno del compuesto 2 formando el compuesto base libre 1.
- 10

32

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de succinato de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]amina, 3.



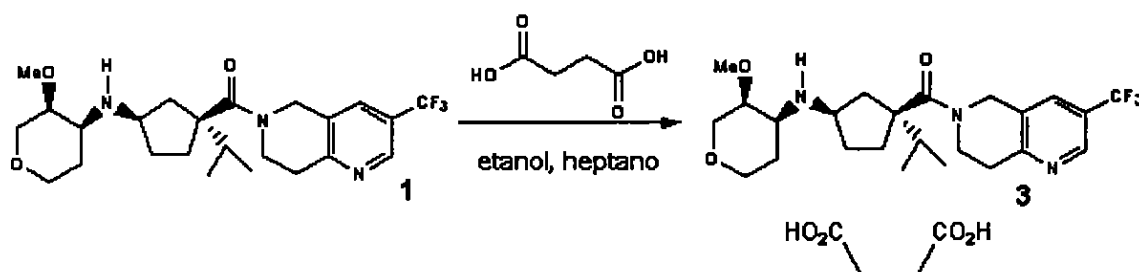
5 que comprende la etapa adicional de:

(5) poner en contacto ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]amina, 1, con ácido succínico.

Opcionalmente, antes de la etapa (5), el compuesto 1 puede purificarse empleando cristalización, en forma de sal succinato u otra sal tal como sal bencenosulfonato, seguido de ruptura de la sal. La purificación de esta manera se describe en los ejemplos siguientes

Se describe la síntesis del compuesto 3, la sal succinato, en el Esquema 2.

Esquema 2



En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación del intermedio ácido (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico, 4, que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar ácido (1*R*,4*S*)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxílico con MeOH en presencia de cloruro de tionilo, formando (1*R*,4*S*)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato de metilo;

(2) hacer reaccionar dicho (1*R*,4*S*)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato de metilo con acetilacetona, formando (1*R*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo;

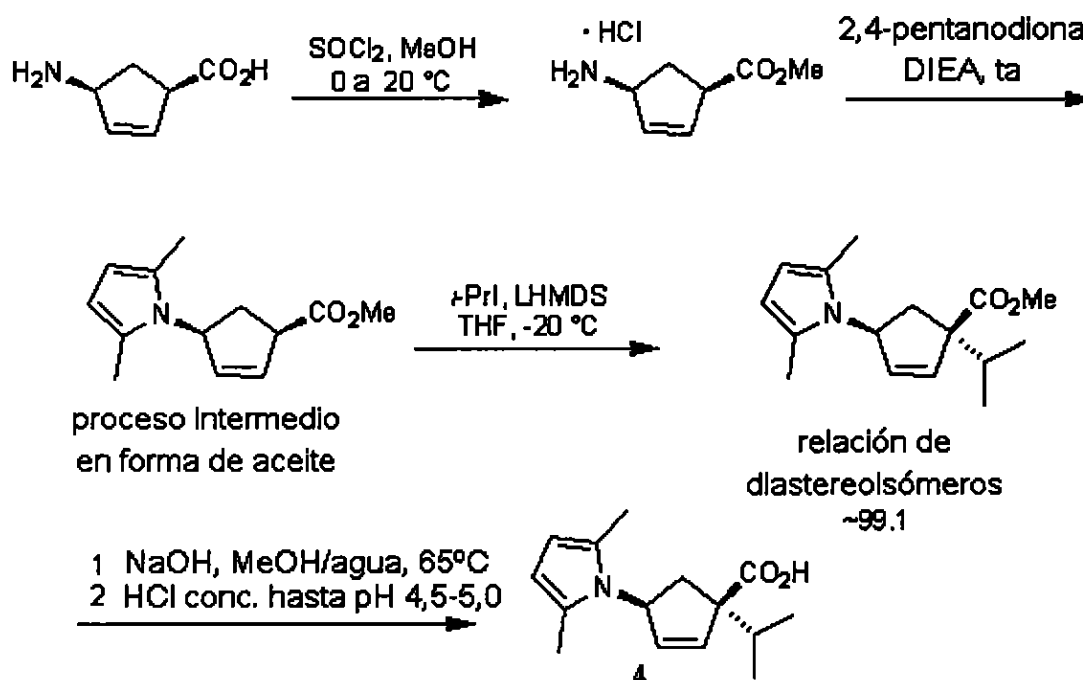
(3) hacer reaccionar dicho (1*R*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo con 2-yodopropano, formando (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo; y

(4) hacer reaccionar dicho (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo con NaOH y MeOH, formando ácido (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico.

35

La síntesis de ácido (1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico, 4, se describe en el Esquema 3

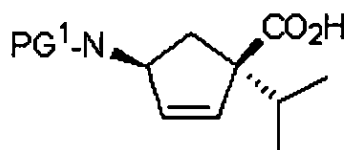
Esquema 3



- Aquí, el ácido (1*R*,4*S*)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxílico se convierte en el correspondiente éster metílico mediante tratamiento con cloruro de tionilo en metanol. Se sintetiza después (1*R*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo haciendo reaccionar el éster metílico de (1*R*,4*S*)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato con 2,4-pentadiona en presencia de DIEA. La siguiente alquilación de (1*R*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo con yodopropano se lleva a cabo utilizando bis(trimetilsilil)amiduro de litio como base. El producto alquilado siguiente se hidroliza después formando el ácido (1'*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico 4.

- Aunque la discusión anterior supone que el resto ciclopenteno se hidrogenará en una etapa posterior, proporcionando el ciclopentano, de hecho muchos de los compuestos descritos en el Esquema 1 y 3 pueden hidrogenarse en una etapa intermedia produciendo un análogo de ciclopentano. (Debido a que un grupo protector de pirrol, si está presente, se reduciría también a una pirrolidina durante este procedimiento, podría emplearse un grupo protector alternativo).

Además, en otra característica de este aspecto de la invención, pueden sintetizarse intermedios que tengan grupos protectores distintos de 2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-ilo. Por tanto, los químicos expertos perseguirían compuestos intermedios de fórmula general:



en la que el grupo protector "PG¹" incluye, pero sin limitación, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alquilocarbonilo, aliloxicarbonilo, benzoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, 2-nitrobenzenosulfonilo, 4-nitrobenzenosulfonilo, 2,4-dinitrobenzenosulfonilo, bencilo, trifenilmetilo, iminas (tales como difenilmetileno) y otros grupos protectores conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Greene, T; Wuts, P. G M "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY 1999.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación del intermedio 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina, **5**, que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar ácido 3,3,3-trifluoropropanoico con POCl₃, DMF, NaPF₆ y una base, formando hexafluorofosfato de *N*-[3-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)prop-2-eniliden]-*N*-metilmetanamio (CF₃DT);

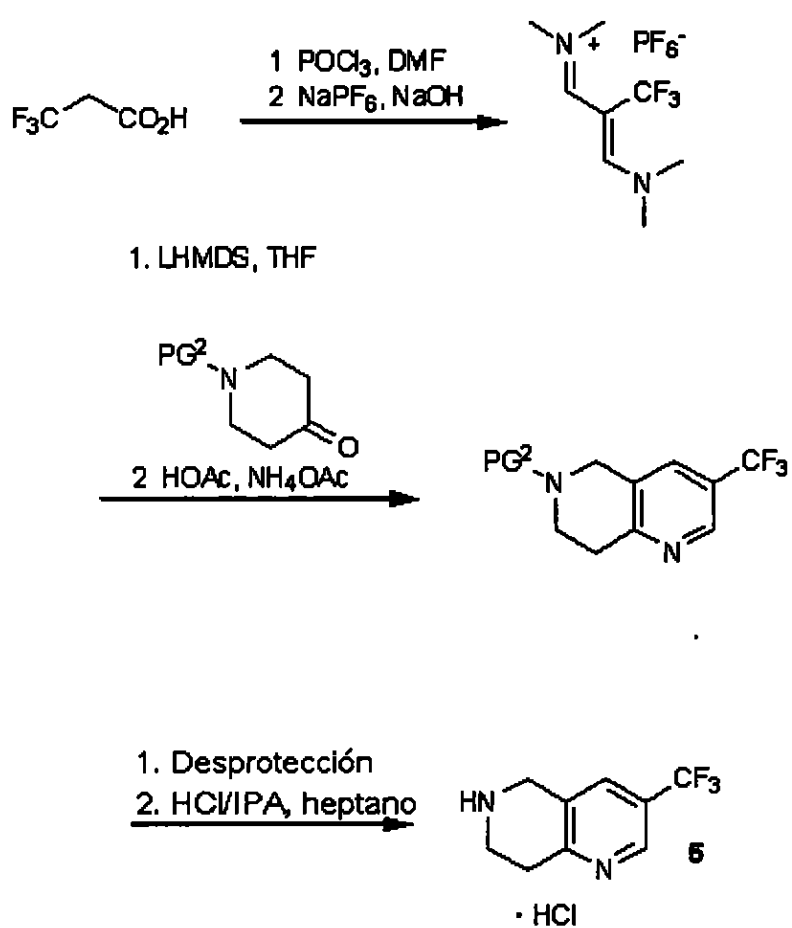
(2) hacer reaccionar CF₃DT con la piperidona protegida, formando -*N*-(grupo protector)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (por ejemplo, haciendo reaccionar CF₃DT con BOC-piperidona, formando -*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina); y

(3) haciendo reaccionar dicha -*N*-(grupo protector)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (por ejemplo, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina) en presencia de HCl y metanol, formando 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.

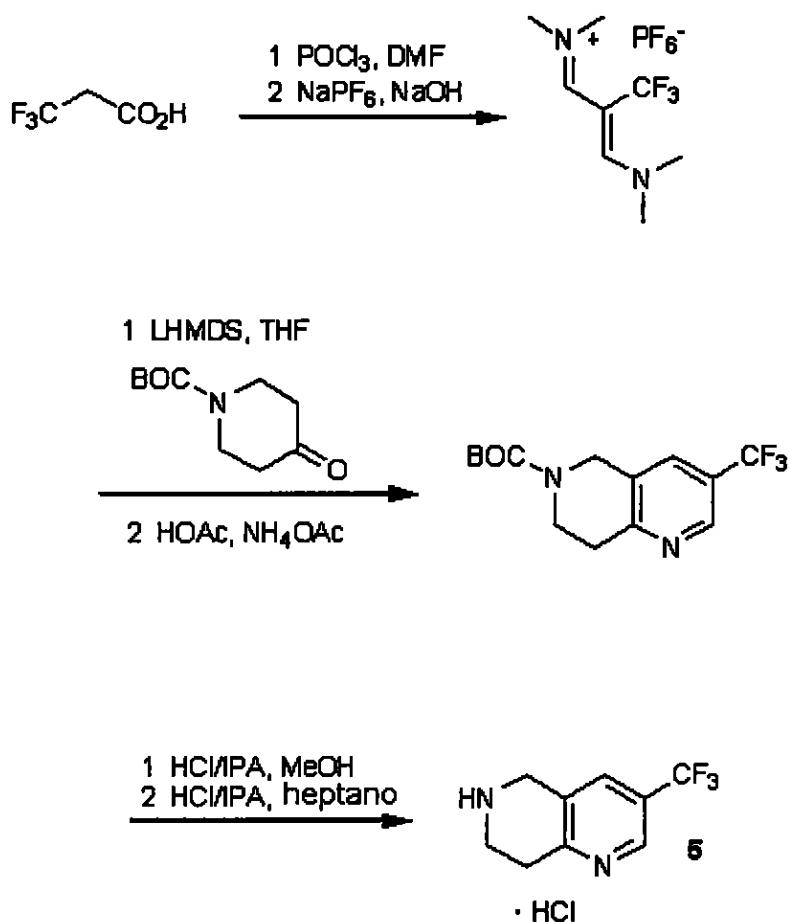
Se describe la síntesis de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina, **5**, en el Esquema 4A y 4B, a continuación:

35

Esquema 4A



38

Esquema 4B

Se añade oxiclورو de fósforo (POCl_3) a DMF enfriada a una velocidad tal que la temperatura permanezca por debajo de 10°C (aprox. 1 h). Se calienta la mezcla de reacción a TA y después se añade ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (exotermia aproximadamente a 45°C). Se calienta la mezcla de reacción a 50°C y se mantiene a esta temperatura durante aprox. 4 h. Tras la terminación de la formación de vinamidinio, se permite enfriar la mezcla de reacción hasta TA. Se añade después la mezcla de reacción simultáneamente con NaOH 5 N a una solución de NaPF_6 en agua enfriada a 0°C . Se controlan las velocidades de adición de las dos soluciones de tal modo que la temperatura de la suspensión acuosa permanezca por debajo de 10°C y el pH esté entre 3 y 4 (el tiempo de adición lleva aproximadamente 2 h). Tras la terminación de las adiciones, se envejece la suspensión amarilla resultante durante 1 hora a 0°C , después se filtra para recoger los sólidos. Se lava la torta de filtrado en suspensión con agua enfriada con hielo (2 veces) y se seca la torta con nitrógeno/vacío. Rendimiento típico 85%.

Se añade después una solución de la piperidona protegida, por ejemplo la piperidona protegida con BOC, en THF, a una solución enfriada (-20°C) de hexametildisililamido de litio ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$) en THF, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C , formando el enolato de litio (aprox. 45 min)

38

Después de lavar a TA, se transfiere la solución de enolato a una suspensión enfriada (-20°C) de CF₃DT en THF a una velocidad tal que la temperatura interna permanezca por debajo de -10°C (aprox. 45 min). Se envejece esta mezcla durante 2 h a -20°C, después se añade ácido acético y se calienta la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade después acetato de amonio y se calienta la mezcla a 65°C. Después de 2 horas a 65°C, se enfría la mezcla de reacción a TA. Se añaden después agua y heptano, y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con ácido cítrico acuoso 2 M y después se ensaya la BOC-naftiridina. Rendimiento típico 65%.

A continuación, se concentra la fase orgánica de la formación de naftiridina y se cambia el disolvente a metanol. Se añade después HCl en IPA y se calienta la mezcla a 60°C hasta que la desprotección sea completa (aproximadamente 1 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y se ajusta el pH aproximadamente a 10,5. Se añade IPAc y se separan las fases. Se reextrae la fase acuosa con IPAc dos veces adicionales. Se concentran las fases orgánicas combinadas y se cambia el disolvente a IPA. Se filtra esta solución de IPA para retirar las sales inorgánicas, se lava la torta de filtrado con IPA y se reconcentran el filtrado combinado y los lavados hasta un volumen total de aproximadamente 5 ml/g. Después, se añade HCl en IPA durante 30 minutos a la solución de base libre/IPA a 60°C. Son evidentes sólidos aproximadamente al 50% de la adición. Después de la terminación de la adición de HCl/IPA, se añade heptano para completar la cristalización y se enfría a temperatura ambiente la suspensión. Se aíslan los sólidos mediante filtración y se lavan con IPA/heptano (3 veces 1 ml/g), después se secan. Rendimiento típico 75% a partir de BOC-naftiridina.

Como se observa anteriormente, pueden utilizarse también piperidonas que tienen grupos protectores ("PG²") distintos de *tert*-butoxicarbonilo. Otros grupos protectores útiles en la síntesis de la naftiridina incluyen, pero sin limitación, benciloxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, benzoilo, acetilo, formilo, trifluoroacetilo, 2-nitrobencenosulfonilo, 4-nitrobencenosulfonilo, 2,4-dinitrobencenosulfonilo, *N*-bencilo, trifenilmetilo y otros grupos protectores conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Greene, T; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY 1999.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación del intermedio (3*R*)-3-metoxitetrahydro-4*H*-piran-4-ona, 6, que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar tetrahydro-4*H*-piran-4-ona con ortoformiato de tripropilo y clorobenceno, formando 4-propoxitetrahydro-2*H*-piraneteno;

(2) hacer reaccionar dicho 4-propoxitetrahydro-2*H*-piraneteno en presencia de acetona, agua, hidroquinodim-1,4-ftalazindiolidieté (DHQD₂PHAI), osmiato de potasio deshidratado y *N*-óxido de 4-metilmorfolina monohidratado (NMO), formando ácido 3,4-dihidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-sulfónico, sal de sodio;

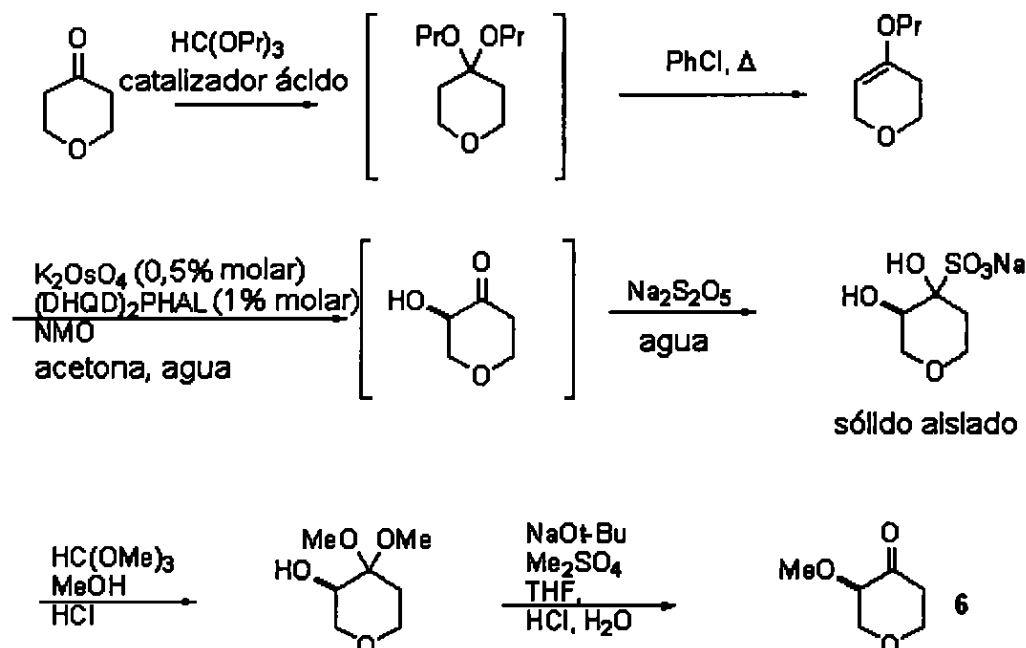
(3) hacer reaccionar dicho ácido 3,4-dihidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-sulfónico, sal de sodio, con metanol y ortoformiato de trimetilo en presencia de un ácido, formando 4,4-dimetoxitetrahydro-2*H*-piran-3-ol; y

40

(4) hacer reaccionar dicho 4,4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol en presencia de THF, NaOt-Bu, Me₂SO₄ y un ácido, formando (3R)-3-metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona.

Se describe la síntesis de (3R)-3-metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona, 6, en el esquema 5:

Esquema 5



- 5 Se convierte la piranona de partida en su dipropilcetal mediante tratamiento con ortoformiato de tripropilo en presencia de un catalizador ácido. Se calienta después el cetal bruto en presencia de clorobenceno. En estas condiciones, la eliminación de propanol proporciona el propilenoléter. La reacción se impulsa mediante la retrada del propanol por destilación durante la secuencia de reacción. Se oxida después el enoléter bruto en condiciones de dihidroxilación asimétrica modificada de Sharpless. En esta reacción, se utiliza óxido de *N*-metilmorfolina como oxidante estequiométrico. La reacción proporciona típicamente el producto α-hidroxicetona a aproximadamente 80 a 85% de ee. La α-hidroxicetona no se aísla directamente, sino que se añade una solución acuosa de Na₂S₂O₅ para formar el aducto de bisulfito de la cetona. A partir de la mezcla acetona-agua, el aducto de bisulfato racémico cristaliza. Se retira el racemato mediante filtración y las aguas madre resultantes son típicamente de 95 a 99% de exceso enantiomérico (ee). Se retira la acetona a vacío y se añade isopropanol, proporcionando el aducto de bisulfito cristalino con alto exceso enantiomérico. Se trata éste con HCl y metanol y con ortoformiato de trimetilo como secuestrante de agua, proporcionando el dimetilcetal. Se metila después el grupo hidroxilo utilizando NaOt-Bu y Me₂SO₄. Añadir agua y HCl a la mezcla de reacción proporciona la α-metoxipiranona diana a aproximadamente 96% de ee.

- 20 Se presentan en la presente memoria varias abreviaturas, acrónimos y otras formas acortadas. Aunque estos términos son conocidos por el experto en la técnica, se presenta a continuación una tabla

.

que resume estos términos:

.

.

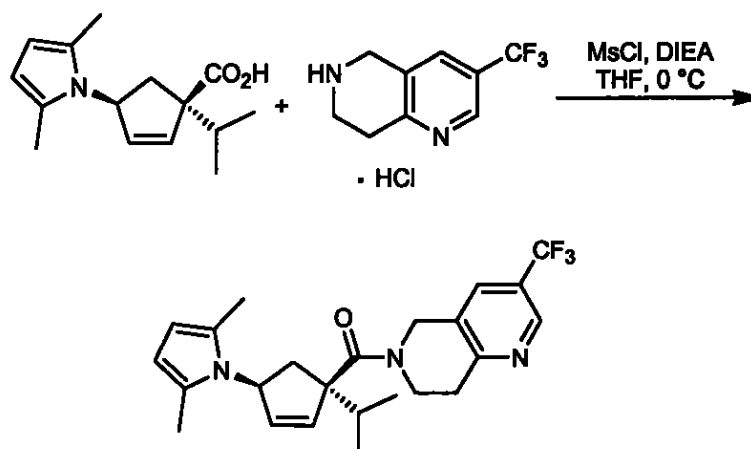
40

MSCl	cloruro de metanosulfonilo
DIEA	diisopropiletilamina
IPAc	acetato de isopropilo
IPA	isopropanol
i-PrI	2-yodopropano
LHMDS	hexamethildisilazida de litio
THF	tetrahidrofurano
DMF	dimetilformamida
P.G.	grupo protector
BOC	terc-butiloxycarbonilo
NMO	óxido de N-metilmorfolina
TFPA	ácido trifluoropropiónico

Ejemplo 1

((1*R*,3*S*)-3-Isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]amina

5 Etapa 1 - 6-[[[(1*S*,4*S*)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina



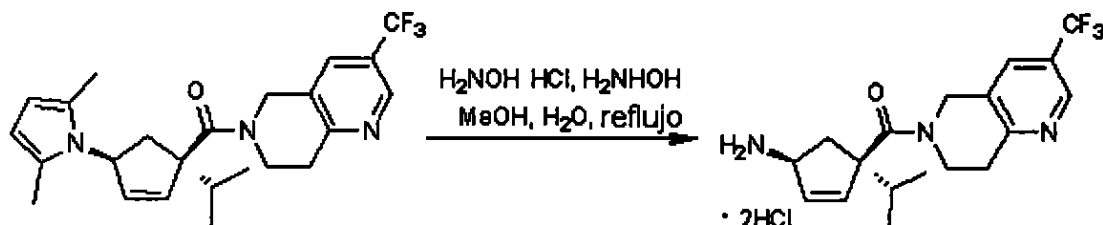
Se mezclaron el ácido pirrolciclopentenoico (730 g, 90,4% en peso, 2,67 mmol) y diisopropiletilamina (0,93 l, 5,34 mol) en THF (6,6 l). Se enfrió a 0°C la solución oscura resultante (KF = 195 mg/ml), después se añadió cloruro de metanosulfonilo (228 ml, 2,94 mol) durante 1 min, tras de lo cual la temperatura interna aumentó a 13°C durante unos pocos min. Se retiró el baño de refrigeración y se envejeció la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se enfrió la solución de reacción a ~15°C y se añadió sal HCl de tetrahidronaftiridina (670 g, 73,2% en peso como equivalente de base libre, 2,42 mol). Se aumentó la temperatura a 23°C y se añadió otra porción de diisopropiletilamina (0,93 l, 5,34 mol) con enfriamiento a ~25°C durante 15 min. Se envejeció la mezcla durante >1 h y se diluyó después con NaHCO₃ al 5% (16 l). Se extrajo el producto con acetato de etilo (AcOEt) (16 l). Se lavó la fase orgánica

43

41

con agua (10 ml) y se concentró a vacío con desplazamiento del AcOEt con metanol hasta un volumen de 10 l. El rendimiento de ensayo de amida fue cuantitativo (1,055 kg, 2,45 mol).

Etapa 2 - (1S,4S)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-amina



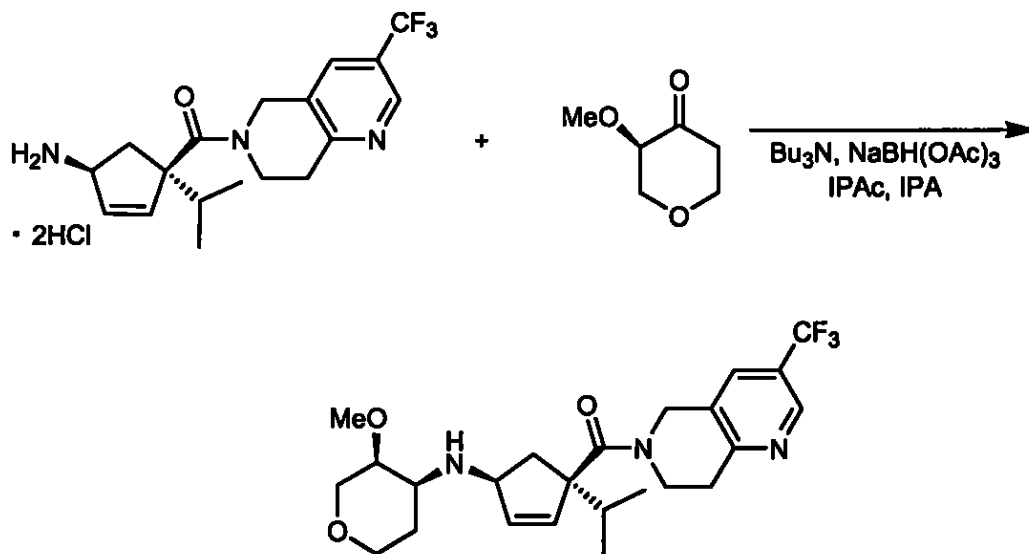
5

Se añadió la amida (1,055 kg, 2,45 mol) en metanol (10 l) a HCl de hidroxilamina (1 kg, 14,4 mol), hidroxilamina al 50% en agua (1 l, 16,3 mol) y agua (5 l). Se calentó a reflujo (71°C) la suspensión resultante y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h. Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 11,0 con NaOH 10 N. Se diluyó la solución de reacción con agua (12 l) y se extrajo el producto con clorobenceno tres veces (14 l, 13 l y 13 l). Se lavó cada fase orgánica una vez con la misma agua (10 l). Se combinaron y concentraron las fases orgánicas que contenían producto (0,79 kg de ensayo, 2,24 mol, 92% de rendimiento). Se cambió el disolvente a isopropanol (8 l). Se añadió HCl anhidro en IPA (4,3 N, 1,4 l, 6,0 mol). Se concentró esta mezcla a ~2 l. Se calentó a 70°C la suspensión resultante y se añadió lentamente n-heptano (8 l). Se enfrió la suspensión y se envejeció a temperatura ambiente durante una noche (16 h). Se filtraron los sólidos, se lavaron con 20% de IPA/heptano (1,5 l) y se secaron en atmósfera de nitrógeno, proporcionando 1,12 kg de la sal HCl (0,76 kg de la base libre equivalente) con 91% de rendimiento global.

10

15

Etapa 3 - (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-amina



20

Se suspendió la sal diclorhidrato de amina (777 g, 552 g en forma de base libre, 1,56 mol) en IPAc

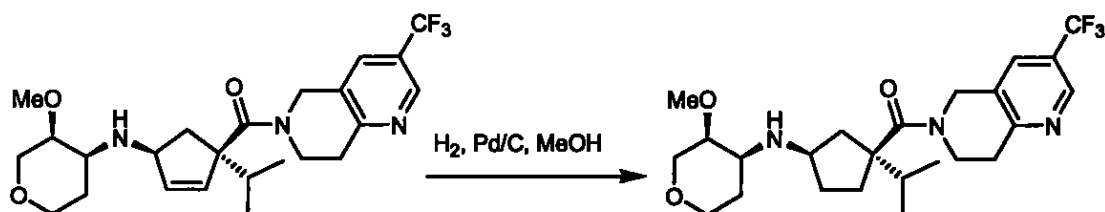
44

42

(3 l) Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió *n*-Bu₃N (860 ml, 3,61 mol) seguido de isopropanol (260 ml, 3,40 mol) Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (724 g, 3,42 mol) a 5°C. Después de 1 hora, se añadió una solución de la metoxipirana en IPAc (1,76 l de una solución a 160 g/l, 2,17 mol) al lote a 1°C. Después de 6 h, se repartió la mezcla entre NaHCO₃ ac. saturado (3 l), agua (8 l) y AcOEt (10 l). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con AcOEt (15 l). Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado (4 l), se secaron sobre MgSO₄ (600 g) y después se concentraron. Se disolvió el aceite resultante en CH₃CN (15 l) y se extrajo con heptano (3 x 4 l). La fase de acetonitrilo contenía 654 g (1,4 mol, al 90%) de (3*S*,4*S*)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-isopropil-4-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopent-2-en-1-il)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-amina.

Se retiró el disolvente a vacío, proporcionando un aceite que se utilizó en la etapa de hidrogenación final.

*Etapas 4 - ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina*



Se diluyó

el ciclopenteno acoplado bruto de la etapa 3 (640 g) con metanol (3,2 l) y se concentró la solución hasta un aceite. Se repitieron la dilución con metanol (3,2 l) y concentración dos veces adicionales. Después de la concentración final, se diluyó el aceite con metanol (6,4 l) y se cargó en un autoclave. Se cargó catalizador Pd/C al 5% (256 g) en el autoclave en forma de una suspensión en metanol (1,4 l). Se procesó la hidrogenación (276 kPa) durante una noche (18 h) a 25°C. Se filtró el lote a través de Solka flocc (~1,5 de profundidad) en un embudo de vidrio sinterizado de 8 l. Se aclaró el autoclave con metanol (5,0 l) y se utilizó este aclarado para lavar la torta de filtrado. Se lavó la torta de nuevo con metanol (1,3 l). Se repitió el aclarado secuencial cuatro veces adicionales. Mediante ensayo de CL, el filtrado y lavados combinados (peso total: 17,1 kg) contenían 633 g de ensayo (98,5% de rendimiento) de la base libre. Se concentraron el filtrado y lavados hasta un aceite (770 g de ensayo, 1,634 mol). Se disolvió el aceite en IPA (3,1 l) y se concentró la solución hasta un aceite marrón. Se repitió la dilución con IPA (3,1 l) y la concentración dos veces adicionales.

Ejemplo 2

*Succinato de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina*

Síntesis 1:

Purificación de la sal bencenosulfonato. Se disolvió el aceite resultante del ejemplo 1 en IPA (1,54 l) y se transfirió a un matraz de cristalización. Se añadió un aclarado con IPA (2 X 385 ml) al lote. Se calentó a 56°C la solución, en cuyo momento se añadió ácido bencenosulfónico (283 g, 1,79 mol), lo que dio como resultado un aumento de la temperatura a 71°C. Se enfrió la solución a 60°C y se añadió semilla de

45

23

sal bencenosulfonato (1 g). Se envejeció la suspensión fina durante 30 min desarrollándose un espeso lecho de semilla, después de lo cual se añadió heptano (4,62 l) durante 50 min. Después de envejecer a 55 a 65°C durante 2 h, se enfrió la suspensión a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la suspensión y se lavó la torta húmeda con heptano/IPA 2:1 (2 X 2,3 l). Se secó el sólido blanquecino en atmósfera de N₂/vacío, proporcionando la sal bencenosulfonato (875 g, 98,3% en peso) en forma de un sólido de color tostado (84% de rendimiento ajustado). Se añadieron agua (11,1 l), IPAc (32 l) y sal bencenosulfonato de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina (1,645 kg) a una solución de K₂CO₃ (6,58 kg) en agua (18,3 l). Se envejeció la mezcla 15 min. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (16 l). Se concentró la solución en IPAc de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina base libre (60,5 kg que contienen 1,16 kg de base libre) hasta un aceite. Se diluyó el aceite resultante con etanol (3,785 l) y se reconcentró hasta un aceite. Se repitieron la dilución y concentración tres veces más.

Síntesis de la sal de ácido succínico: Después de la concentración final, se diluyó el aceite con etanol (4,055 l). Se calentó después la solución de etanol a 65°C. Se añadió ácido succínico (294 g, 2,48 mol) en una porción, seguido de la adición de heptano (530 ml) durante 10 min. Se sembró después la solución con succinato de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina (5,8 g) en forma de una suspensión en heptano (50 ml). Se envejeció la suspensión resultante durante 1 h a 65°C, durante cuyo tiempo se espesó notablemente. Al final del envejecimiento de lecho de semilla, se añadió heptano (7,54 l) durante 1,5 h. Se envejeció la suspensión durante 2 h a 65°C, después se permitió enfriar hasta temperatura ambiente durante una noche (~9 h). Se filtraron los sólidos, se lavaron con heptano/etanol 2:1 (2 X 2,3 l, 2 ml/g de base libre) y se secaron a vacío con corriente de N₂ durante 2 h. Se disgregó la torta de filtrado y se secó adicionalmente con N₂/vacío durante ~48 h, proporcionando 1,328 kg de la sal succinato (91,6%). Se pasó el lote secado de succinato de ((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)-[(3*S*,4*S*)-3-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]amina (1,328 g) a través de un Comil utilizando un tamiz de 460 µm, proporcionando 1,313 g.

Síntesis 2

Formación de la sal succinato: Se cargó la base libre (3.034,2 g) mediante un filtro en línea de 1 µm en un matraz de 72 l equipado con termopar, agitador suspendido, entrada de N₂/vacío y concentrador de lotes; el matraz se había marcado a 11,2 l. Se concentraron adicionalmente los concentrados combinados a ~7 l y se cambió el disolvente a EtOH a volumen constante utilizando 17 l de EtOH. Se diluyó la solución con EtOH hasta la marca de 11,2 l del matraz. Se liberó el vacío y se reemplazó el concentrador por lotes por un embudo de adición. Se añadieron 839 g de ácido succínico y se calentó el lote a 65°C. Se añadió heptano (1,4 l) durante 7 min. Se disolvieron 5 g de semilla en 100 ml de heptano y se añadieron al lote. Se envejeció la suspensión fina durante 60 min desarrollando un lecho de semilla espeso, después de lo cual se añadieron 34,9 l de heptano durante 120 min. Después de envejecer a 65°C durante 2 h, se

46

24

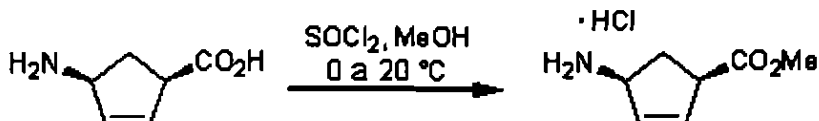
enfrió la suspensión a temperatura ambiente durante una noche. El ensayo de CL de las aguas madre mostraron una pérdida de 6,5 mg/ml. Se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtrado en suspensión con 2 X 8 l de heptano/EtOH 3/1, seguido de un lavado de desplazamiento de 4 l con heptano/EtOH 3/1. Se secó el sólido blanquecino en atmósfera de N₂/vacío en el recipiente de filtrado, proporcionando 3.404 g de sólido de color tostado, 96,7% en peso, 86% de rendimiento ajustado con 10,3% de pérdida de ensayo.

Recristalización de la sal succinato (opcional): Se cargaron 12,1 l de EtOH en un matraz de 50 l visualmente limpio equipado con entrada de N₂/vacío, agitador mecánico, termopar y adaptador de entrada. Se añadió la sal succinato y se aclaró con 4,7 l de EtOH. Se calentó la suspensión a 65°C, en cuyo momento se transfirió la solución a un matraz de 72 l a vacío estático mediante un filtro en línea de 1 µm. Cuando se completó la transferencia, se aclaró el matraz de 50 l con 1 l de EtOH, se transfirió el aclarado mediante filtro en línea al lote en el matraz de 72 l. Se concentró la solución de EtOH filtrada a 38-44°C con 84,43 kPa a <12 l, la sal succinato cristalizó durante la concentración. Se diluyó la suspensión a 12,1 l y después se calentó a 65°C. Se añadió 1 l de heptano seguido de 14 g de semilla suspendida en 300 ml de heptano. Se envejeció la suspensión durante 1 h 10 min a 65°C, después de lo cual se añadieron 17,5 l de heptano durante 2 h. Se envejeció la suspensión durante 2 h a 65°C, después se enfrió a temperatura ambiente durante una noche, ~13 h. Se filtró la suspensión recogiendo los sólidos, y se lavó la torta de filtrado con un lavado en suspensión de 5,4 l de heptano:etanol 2.1, seguido de un lavado de desplazamiento de 5,4 l y un lavado en suspensión de 5,4 l. Se secó la torta de filtrado pasando N₂ a su través con vacío durante 3 h, después se disgregó la torta de filtrado y se secó adicionalmente con N₂/vacío durante aproximadamente 48 h. Después de la terminación del secado, se almacenó el fármaco bruto en una bolsa de polietileno doble en un tambor de fibra para esperar el molido. Se obtuvo un total de 3,018 kg de la sal succinato (93,9% de rendimiento).

Ejemplo 3

Ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico

Etapa 1 - (1R,4S)-4-Aminociclopent-2-en-1-carboxilato de metilo

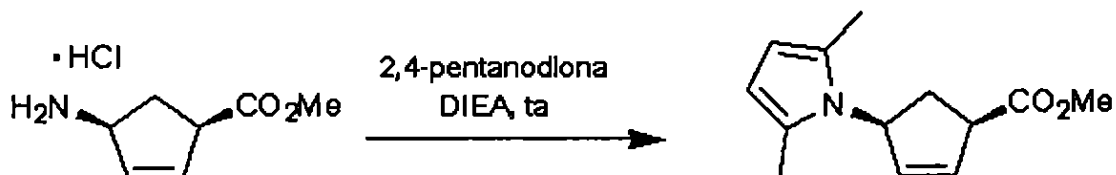


Se disolvió ácido (1R,4S)-4-aminociclopenten-2-en-1-carboxílico sólido (1,0 kg, 7,72 mol) en MeOH (3,0 l). Se enfrió la suspensión a 0-5°C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,576 l, 7,92 mol) durante 2 horas, manteniendo una temperatura <20°C. Al final de la adición de cloruro de tionilo, se retiró el baño frío y se envejeció la mezcla de reacción a 20°C durante 1-2 h. Se añadió después gota a gota la mezcla de producto a IPAc (22,5 l) durante 1-2 h, después de lo cual cristalizó directamente el producto de la solución en forma de sal HCl. Se filtró el lote y se secó a vacío durante una noche, proporcionando la sal HCl del éster metílico de aminociclopenteno (1.081 g, 77% de rendimiento).

Etapa 2 - (1R,4S)-4-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo

27

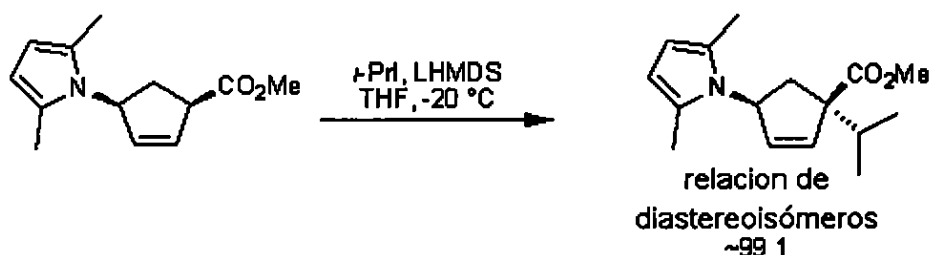
46



Se disolvió la sal de éster metílico de aminociclopenteno sólido (1,076 kg, 6,059 mol) en MeOH (3 l, 2M) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,78 kg, 6,059 mol) seguido de acetoniilacetona (0,711 kg, 6,241 mol). El lote tuvo una exotermia que aumentó la temperatura a 32-35°C.

- 5 Se envejeció después la mezcla de reacción a 25°C durante 16 h. Se diluyó el lote con IPAc (9-10 l) y se lavó con NH₄Cl al 10% (2 x 3 l) y salmuera al 5% (2 x 3 l). Se secó el lote de IPAc sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta un aceite. Se utilizó THF (3 l) como enjuague y se concentró de nuevo el lote hasta un aceite. Se almacenó el carboxilato de aminociclopenteno protegido con pirrol sensible al aire (1.189 g, 92% de rendimiento) a 5-7°C en atmósfera de nitrógeno hasta que se realizó la etapa de alquilación
- 10

Etapa 3 - (1S,4S)-4-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo

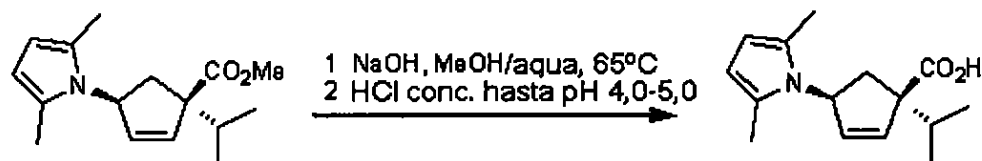


Se añadió gota a gota el éster metílico de pirrol (1189 g) disuelto en THF (1,2 l) durante 40 min a hexametildisilazida de litio (LHMDS) en THF (8,65 l, 8,650 mol) a -20°C. Se envejeció el lote durante 30 min y se añadió 2-yodopropano durante 1 h. Se envejeció el lote durante 1 h, después se dejó calentar a 20°C durante 2 h y se envejeció a 20°C durante 1-2 h hasta terminación según HPLC (<0,5% de material de partida). Se inactivó el lote con solución de NH₄Cl al 6% (10 l). Se cargó IPAc (20 l) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con NH₄Cl ac. al 6% (10 l), salmuera al 5% (2 x 10 l) y se concentró hasta un aceite. Se almacenó el éster metílico de pirrol alquilado sensible al aire (1419 g, 98% de rendimiento) a 5-7°C en atmósfera de nitrógeno hasta saponificación.

15

20

Etapa 4 - Ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico



Se disolvió el éster metílico de pirrol alquilado (1,38 kg, 5,197 mol) en MeOH (7,7 l). Se añadió agua d₂ (2,5 l) seguido de NaOH 10 N (2,08 l, 20,786 mol). Se calentó después el lote a 65°C durante 16 h. Se enfrió el lote a 10°C. Se cristalizó el producto ajustando el pH a 4,5 con HCl conc. Se envejeció la suspensión durante 1 h y se cargó agua d₂ (15 l) en el lote. Se envejeció la suspensión durante 18 h a 20-

25

48

46

25°C. Se filtraron los sólidos, se lavaron con 10% de MeOH/agua di y se secaron en una estufa a vacío (40-50°C, 84,65-88,04 kPa), proporcionando el ácido pirrolicicloenténico alquilado (1.223 g, 95% de rendimiento)

Ejemplo 4

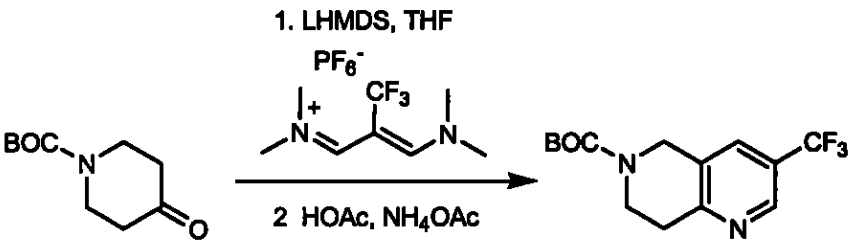
5 3-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina

Etapas 1 – Hexafluorofosfato de N-[3-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)prop-2-eniliden]-N-metilmetanamio (CF₃DT)



10 Se añadió oxicloruro de fósforo (1,1 l, 11,8 mol) a dimetilformamida (2,6 l) a 4°C durante 1 h, y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 20°C. Se añadió ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (TFPA) (771 g, 6,02 mol) durante 5 min. Se envejeció la mezcla de reacción a 50 a 60°C durante 4 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se cargó la mezcla de reacción de TFPA/POCl₃/DMF en un embudo de adición de 5 l. Se aclaró el matraz de reacción con DMF, 3 x 75 ml, y se transfirieron también los aclarados al embudo de adición de 5 l. Se añadió ácido hexafluorofosfórico (980 ml, acuoso al 60% en peso) a agua (7,1 l) con enfriamiento a 4°C. Se añadió lentamente hidróxido de sodio (5 N, 2,0 l), manteniendo la temperatura interna por debajo de 15°C. Se enfrió después la solución a 0°C. Se cargó hidróxido de sodio (5 N) en un embudo de adición de 2 l y se añadió simultáneamente con la mezcla de reacción TFPA/POCl₃/DMF a una velocidad tal que la temperatura interna permaneciera por debajo de 5°C y el pH variara de 3,05 a 3,6 (aprox 3,2 durante la mayor parte de la adición). Se envejeció después la suspensión amarilla resultante durante 60 min a ~0°C. Se filtraron los sólidos, se lavaron en suspensión con agua enfriada con hielo (2 x 4,0 l), después se secaron con una corriente de N₂ a vacío. Se obtuvieron un total de 1,785 kg (87%) de CF₃DT (sal de vinamidinio).

Etapas 2 - N-(terc-Butoxicarbonil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina



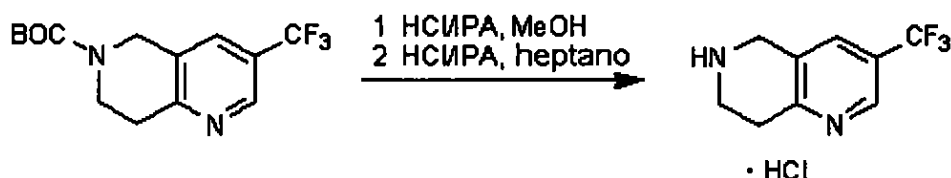
25 Se cargó N-BOC-4-piperidona (672 g) en THF (2,72 l) en una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LHMDs) (3,55 l, solución 1,0 M en THF) en THF (3,7 l) a -12°C durante 45 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió esta mezcla durante 30 min a una suspensión de CF₃DT (1,17 kg) en THF (5,45 l) enfriado a -24°C. Se envejeció después la mezcla de reacción durante 2 h a ~-20°C. Se añadió ácido acético (295 ml) durante 3 min. Se

49

47

calentó la mezcla de reacción a 20°C durante 1 h 15 min, y se añadió acetato de amonio (741 g) en una porción. Se calentó la mezcla de reacción a 64°C y se envejeció durante 2 h a esta temperatura. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (15,4 l) y metilciclohexano (15,4 l). Se agitó la mezcla, se detuvo la agitación y se dejaron asentar las fases. Se retiró la fase acuosa inferior y se lavó la fase orgánica con ácido cítrico acuoso 2 M (6,2 l). Después de agitación y separación de fases, el ensayo de CL de la fase orgánica (peso total= 19,8 kg), proporcionó un rendimiento de ensayo de 617 g (64%) de la BOC-naftiridina.

Etapas 3 - 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina



- 10 Se concentró hasta un aceite la fase orgánica de la formación de naftiridina que contenía *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (34,2 kg de peso total que contiene 989 g de BOC-naftiridina) Se diluyó el residuo con metanol (6 l) y se concentró la solución hasta un aceite. Se añadió metanol (6 l) al residuo y se concentró esta solución hasta 2,3 l. Se diluyó la solución con metanol hasta un volumen de 7,3 l y se añadió HCl 4,58 M en IPA (3,6 L). Se calentó la solución a
- 15 55°C y se envejeció durante 1 h Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml). Se añadió cuidadosamente después una solución de K₂CO₃ (2,28 kg) en agua (5 l) (pH = 10). Se extrajo la mezcla con IPAc (3 X 10 l). Las extracciones orgánicas contenían 601 g (91%) de naftiridina desprotegida. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se diluyó el residuo con IPA (6 l) y se reconcentró. Se diluyó el aceite resultante con IPA (6 l) y se concentró la solución hasta un volumen total
- 20 de ~2 l Se filtró la solución a través de un embudo de vidrio sinterizado, que se lavó con IPA (3 x 1 l). Se concentraron el filtrado y aclarados combinados hasta ~0,5 l, y después se diluyeron con IPA (1,95 l). Se calentó la solución a 60°C y se añadió HCl en IPA (790 ml, 4,33 M mediante titulación) durante 40 min. Durante la adición, resultó evidente la formación de sólidos. Se añadió heptano (2,75 l) durante 30 min, después de lo cual se interrumpió el calentamiento y se dejó enfriar la suspensión hasta temperatura
- 25 ambiente durante una noche. Se añadieron HCl/IPA (80 ml) y heptano (2 X 1,38 l) adicionales. Se filtraron los sólidos, se lavaron con heptano/IPA 2:1 (3 x 550 ml) y se secaron a vacío con una corriente de nitrógeno, proporcionando 678,8 g de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina con 75% de rendimiento de BOC-naftiridina (497 g, 73,2% en peso en forma de base libre).

Ejemplo 5

30 (3*R*)-3-Metoxitetrahidro-4*H*-piran-4-ona

*Etapas 1- Tetrahidro-4*H*-piran-4-ona:* Se cargó un matraz de fondo redondo de 22 l equipado con agitador mecánico, termopar y entrada de nitrógeno con tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (3,00 kg, 30,0 mol) y ortoformiato de tripropilo (5,70 kg, 30,0 mol). Se enjuagó con clorobenceno (300 ml) la bomba utilizada para la transferencia, y se añadió el enjuague al lote. Se enfrió la solución resultante en un baño de hielo

32

48

a 5°C. Se añadió en una porción Amberlyst-15 (60 g), previamente lavado con agua d₁ y después propanol y secado. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Esto proporciona una solución de 2 (CG) Se concentró la mezcla a vacío (10 kPa). Se retiraron los sólidos mediante filtración a través de una almohadilla de Solka flocc y se aclaró la almohadilla de filtro con MTBE (2 l). Se diluyó el filtrado con MTBE (26 l) y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (24 l), después agua (2 x 16 l). Se concentró la fase orgánica a vacío (66,67 kPa) para retirar el MTBE. Cuando la temperatura interna alcanzó 44°C, se añadió clorobenceno (3 l). Se continuó la destilación utilizando una columna empaquetada a una velocidad que mantuvo una temperatura de vapor de aproximadamente 85 a 90°C. Se añadió periódicamente clorobenceno para mantener un volumen constante. Se utilizó un total de 15 l. Se mantuvo la temperatura de lote a entre 122 y 125°C durante la destilación. Después de 16 h, el ensayo de CG indicó conversión > 9:1. Se aumentó el vacío a 6,67 kPa y se destiló la reacción, proporcionando una solución al 53% en peso de 3 (3,13 kg, 73% de rendimiento) y clorobenceno

Etapa 2- Sal de sodio de ácido 3,4-dihidroxitetrahydro-2H-pirano-4-sulfónico: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 l equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno y termopar con acetona (12,7 l) y agua (1,28 l). Se añadieron secuencialmente hidroquinidín-1,4-bis(azetidil)éter (DHQD₂PHAL, 54,8 g, 0,070 mol), osmiato de potasio dihidratado (12,95 g, 0,035 mol) y N-óxido de 4-metilmorfolina monohidratado (NMO, 1,078 kg, 7,74 mol) al disolvente, y se enfrió la solución resultante a 0°C. Se añadió el propilenoléter (1,85 kg de una solución al 54% en peso, 7,03 mol) durante 7 h manteniendo una temperatura de reacción de aproximadamente 0°C. Se añadió una solución recién preparada de Na₂S₂O₅ (802 g, 4,22 mol) y agua (5,63 l), seguido de ácido acético glacial (1,2 l). Después de envejecer durante 16 h a ta, se retiraron los sólidos mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío para retirar la acetona. Se añadió isopropanol (28 l) durante 3,5 h, proporcionando una suspensión incolora. Se recogieron los sólidos en una frita, se aclararon con isopropanol (6 l) y se secaron en una estufa a vacío, proporcionando 958 g de producto al 92% en peso (57% de rendimiento aislado), que era 97,2 % ee.

Etapa 3 - 4,4-Dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol. Se cargó un matraz de fondo redondo de 22 l equipado con un agitador mecánico, embudo de adición de 5 l, entrada de nitrógeno y termopar con aducto de bisulfito (893 g de un sólido al 92% en peso), 4,06 mol)/MeOH (8,1 l) y ortoformato de trimetilo (948 g, 8,93 mol). Se calentó la suspensión resultante a 50°C y se añadió una solución de HCl 1,89 M en MeOH (2,48 l, 4,69 mol) mediante el embudo de adición durante 40 min. Se enfrió la suspensión a 7°C y se añadió NaOH al 50% en peso (340 ml) en forma de una corriente lenta. Se recogieron los sólidos en una frita y se cambió el disolvente a tolueno utilizando un total de 12 l de tolueno. Se concentró el lote aproximadamente a 3 l, después se retiraron los sólidos mediante filtración y se aclaró la torta con THF (2 l). Da como resultado una solución que contiene 577 g de producto (3,56 mol en 5,33 l, 88% de rendimiento, 97,5% de ee).

Etapa 4 - (3R)-3-Metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona: Se cargó un matraz de fondo redondo de 22 l equipado con termopar, entrada de nitrógeno y embudo de adición con una solución de 6 (3,56 mol en

51

49

5,33 l) y THF (5,8 l). El KF de la solución indica que están presentes 1,11 mol de agua. Se añadió NaO-*terc*-Bu (494 g, 5,14 mol) en una porción, proporcionando una solución amarilla transparente. Se sumergió el matraz en un baño con hielo y se añadió Me₂SO₄ (737 g, 5,84 mol) durante 20 minutos, manteniendo una temperatura interna inferior a 36°C. Se retiró el baño frío y se envejeció la mezcla de reacción durante 4 h, proporcionando una solución bruta. Se añadió agua (1,5 l), seguida de HCl 2N (840 ml). El pH aparente de la mezcla bifásica fue 0,6. Después de 20 h a TA, se añadió NaHCO₃ (497 g) y se extrajo la mezcla con IPAc (4 x 5 l). Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se retiraron los sólidos residuales con una frita, proporcionando una solución del producto (429 g en 2,635 kg de solución, d = 0,914, 149 g/l, 93% de rendimiento, 97,2% de ee).

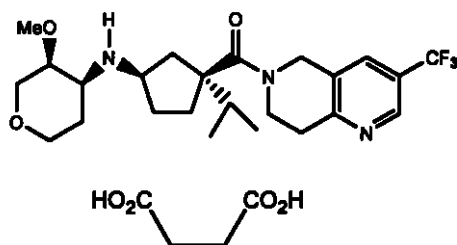
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden hacerse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de los procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares indicadas en la presente memoria como consecuencia de las variaciones en la sensibilidad del mamífero que se esté tratando por cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención indicados anteriormente. Igualmente, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo de los compuestos activos particulares seleccionados, o si están presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y el modo de administración empleado, y dichas variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan según los objetos y prácticas de la presente invención. Por lo tanto, se pretende que la invención esté definida mediante el alcance de las reivindicaciones siguientes y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

52

50

REIVINDICACIONES

1. El compuesto:



5

2. Un procedimiento para modular la actividad receptor de quimiocina en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1

3. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo de inserción y un compuesto de la reivindicación 1

10

53

51

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-04-21-265
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Apostilla

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Cristy L Craig
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Cristy L Craig, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de abril de 2006,
 7. por Bradley I. Abelow, Tesorero de New Jersey
 8. No. A256450
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL
RES 2177/88 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

54

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

437007

2006 MAR 24 A 10:51

Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

UUD
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

52

COLOMBIA

Yo, **DONNA L. MARGIOTTO**, mediante el presente juro que las fotocopias adjuntas de: Cesiones y Acuerdos de los EE.UU., Caso No. 21568, llamada "SAL ANTAGONISTA DE CCR-2", son copias fieles, correctas y completas de los documentos originales para los cuales tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

DONNA L. MARGIOTTO
GERENTE, ADMINISTRACION DE PATENTES

Suscrito y juramentado ante mí, este día 17 de febrero de 2006.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. 21568
Hay un sello repujado.

Cristy L. Craig Notario Público de New Jersey Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006
--

38

53

PATENTE

Número Expediente Apoderado 21568

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Robert Larsen
de 17 Sylvan Drive, Bridgewater, New Jersey 08807

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., Inc., una
corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue,
City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y
representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los
países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

SAL ANTAGONISTA DE CCR-2

descrita en una solicitud de Patente de Invención que tiene Número de Agenda
del Apoderado 21568PV y en la solicitud(es) No. Serial 60/514735 registrada el
10/27/2003; No. Serial registrada el ; No. Serial registrada el
(si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos
los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad
Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse
para ello, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y
continuaciones de dicha solicitud de Patentes de Invención, incluyendo cualquier
solicitud extranjera derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad
sobre ello.

56

54

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, o a sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, David A. Rubin, o a un apoderado con Poder en esta solicitud, de MERCK & CO., Inc., para insertar el **N . Serial** y la **Fecha de Registro** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en (ilegible), este día 5 de abril de 2005.

(firma: ilegible)

Robert Larsen

57

55

PATENTE

Número Expediente Apoderado 21568

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

_____)
Condado de _____)

Ante mí compareció personalmente la persona anteriormente nombrada
Robert Larsen
a quienes conozco y quien sé que es la persona que ejecutó el instrumento
anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día
___ de _____ de 2005.

Notario Público



56

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de Ventura)

El 5 de abril de 2005, ante mí, Katrina R. Garcia, compareció personalmente
Robert D Larsen ☐ a quien conozco personalmente

☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, ejecutó el instrumento.

Katrina R. Garcia
Comisión # 1357685
Notario Público – California
Condado de Ventura
Mi Comisión Expira el 18 de junio de 2006

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi
firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto
Título o Tipo de Documento: Cesión y Acuerdo



58

Fecha del Documento: Fecha de la Firma

Número de Páginas: 2

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba:

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario:

- ☐ Individuo
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

~~62~~

38

PATENTE

Número Expediente Apoderado 21568

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Mark Jensen
de 4 Mayfair Road, Holmdel, New Jersey 07733

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., Inc., una
corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue,
City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y
representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los
países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

SAL ANTAGONISTA DE CCR-2

descrita en una solicitud de Patente de Invención que tiene Número de Agenda
del Apoderado 21568PV y en la solicitud(es) No. Serial 60/514735 registrada el
10/27/2003; No. Serial registrada el ; No. Serial registrada el
(si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos
los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad
Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse
para ello, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y
continuaciones de dicha solicitud de Patentes de Invención, incluyendo cualquier
solicitud extranjera derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad
sobre ello.

X1

59

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, o a sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, David A. Rubin, o a un apoderado con Poder en esta solicitud, de MERCK & CO., Inc., para insertar el **No. Serial** y la **Fecha de Registro** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, este día 18 de marzo de 2005.

(firma: ilegible)	_____
Mark Jensen	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

62

PATENTE

Número Expediente Apoderado 21568

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Estado de New Jersey)

Condado de Union)

Ante mí compareció personalmente la persona anteriormente nombrada Mark Jensen a quienes conozco y quien sé que es la persona que ejecutó el instrumento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 18 de marzo de 2005.

Kathleen A. Reynolds
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el
3 de agosto de 2006

(firma: ilegible)
Kathleen A. Reynolds Notario Público

61

PATENTE

Número Expediente Apoderado 21568

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Daniel Richard Sidler
de 8 Heath Road, Whitehouse Station, New Jersey

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., Inc., una
corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue,
City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y
representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los
países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

SAL ANTAGONISTA DE CCR-2

descrita en una solicitud de Patente de Invención que tiene Número de Agenda
del Apoderado 21568PV y en la solicitud(es) No. Serial 60/514735 registrada el
10/27/2003; No. Serial registrada el ; No. Serial registrada el
(si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos
los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad
Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse
para ello, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y
continuaciones de dicha solicitud de Patentes de Invención, incluyendo cualquier
solicitud extranjera derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad
sobre ello.



Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, o a sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, David A. Rubin, o a un apoderado con Poder en esta solicitud, de MERCK & CO., Inc., para insertar el **No. Serial** y la **Fecha de Registro** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, este día 21 de marzo de 2005.

(firma: ilegible)	_____
Daniel Richard Sidler	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

63

PATENTE

Número Expediente Apoderado 21568

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Estado de New Jersey)

Condado de Union)

Ante mí compareció personalmente la persona anteriormente nombrada Daniel Richard Sidler a quienes conozco y quien sé que es la persona que ejecutó el instrumento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 21 de marzo de 2005.

Kathleen A. Reynolds
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el
3 de agosto de 2006

(firma: ilegible)
Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de abril de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

[Handwritten mark]

64

APOSTILLE

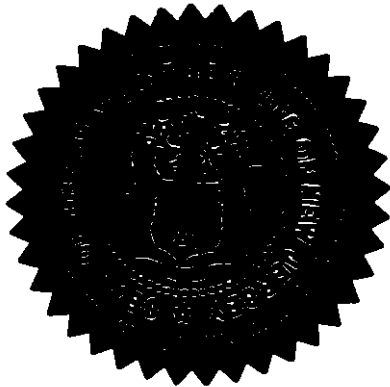
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF APRIL 2006
7. BY: Bradley I. Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A256450
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow



67

65

COLOMBIA

I, **DONNA L. MARGIOTTO**, hereby swear that the attached photocopies of
U.S. Assignments and Agreements, Case No 21568, entitled "CCR-2 ANTAGONIST SALT", are true,
correct, and complete copies of the original documents for which I have custodial responsibility.

Donna L. Margiotto
DONNA L. MARGIOTTO
SENIOR MANAGER, PATENT ADMINISTRATION

Subscribed and sworn to before me this

17th day of February, 2006

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006

Foreign Case No : 21568



68

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Robert Larsen

of 17 Sylvan Drive, Bridgewater, New Jersey 08807

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc , a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

CCR-2 ANTAGONIST SALT

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21568PV and in application(s) Serial No. 60/514735
filed on 10/27/2003 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, David A. Rubin or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Thousand Oaks, CA this 5th day of April, 2005.

Robert Larsen
Robert Larsen

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

65

County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named Robert Larsen

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, 2005 .

See attached
Notary Cert

Notary Public

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California

County of Ventura

ss.

On April 5, 2005 before me, Katrina R. Garcia

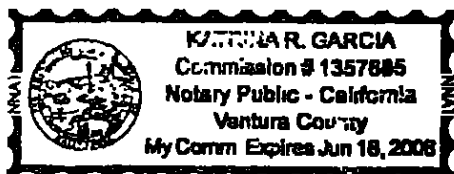
Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Robert D. Larsen

Name(s) of Signer(s)

☐ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument



WITNESS my hand and official seal.

Katrina R. Garcia
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document

Description of Attached Document

Title or Type of Document. Assgmt. & Agreement

Document Date Date of Sig. Number of Pages: 2

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name. _____

- ☐ Individual
- ☐ Corporate Officer — Title(s). _____
- ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
- ☐ Attorney-in-Fact
- ☐ Trustee
- ☐ Guardian or Conservator
- ☐ Other: _____

Signer Is Representing _____



Attorney Docket Number 21568

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Mark Jensen

of 4 Mayfair Road, Holmdel, New Jersey 07733

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO , Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

CCR-2 ANTAGONIST SALT

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21568PV and in application(s) Serial No. 60/514735
filed on 10/27/2003 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, David A. Rubin or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO , Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Rahway this 18th day of March, 2005.

Mark Jensen
Mark Jensen

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

70

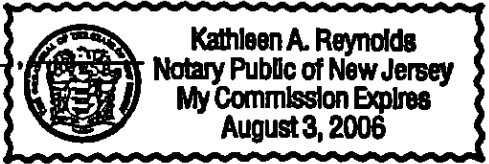
STATE OF NEW JERSEY
County of Union } SS.

Personally appeared before me the above-named Mark Jensen

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 18th day of March, 2005.

Kathleen A. Reynolds
Kathleen A. Reynolds Notary Public

Signed at _____ this _____ day of _____



County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____.

Notary Public

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Daniel Richard Sidler

of 8 Heath Road, Whitehouse Station, New Jersey

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO , Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

CCR-2 ANTAGONIST SALT

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21568PV and in application(s) Serial No. 60/514735
 filed on 10/27/2003 ; Serial No. filed on , Serial No. filed on (if applicable),

all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed

We hereby authorize our attorney, David A Rubin or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO , Inc , to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Rahway this 21st day of March, 2005


 Daniel Richard Sidler

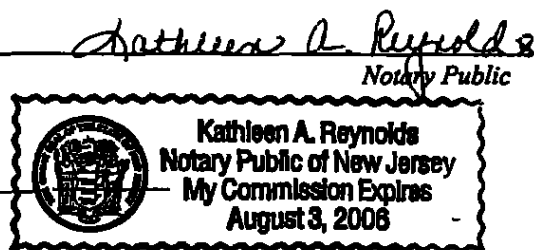
ASSIGNMENT AND AGREEMENT

State of New Jersey }
County of Union } SS

Personally appeared before me the above-named Daniel Richard Sidler

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this 21st day of March, 2005

Signed at this day of



County of } SS

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this day of

Notary Public



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MODELO DE UTILIDAD, []

- INCOMPLETA []

INCOMPLETA []

INCOMPLETA []

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

74

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D.C.,

Folio 77

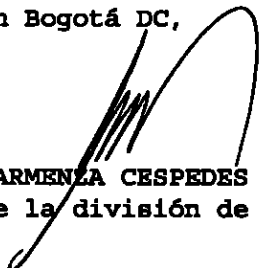
Doctor(a)
LLOREDA ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO., INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 39063
	Solicitud internacional	US2004/035069
	Fecha inicio fase nacional	27/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1041
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

04 AGO 2006


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

adpal