

PETITORIO

AS: 105.647



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128782- -00000-0000

FECHA DE RECEPCIÓN: 22-05-2006
LUGAR DE RECEPCIÓN: BOGOTÁ
FOLIO 48

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

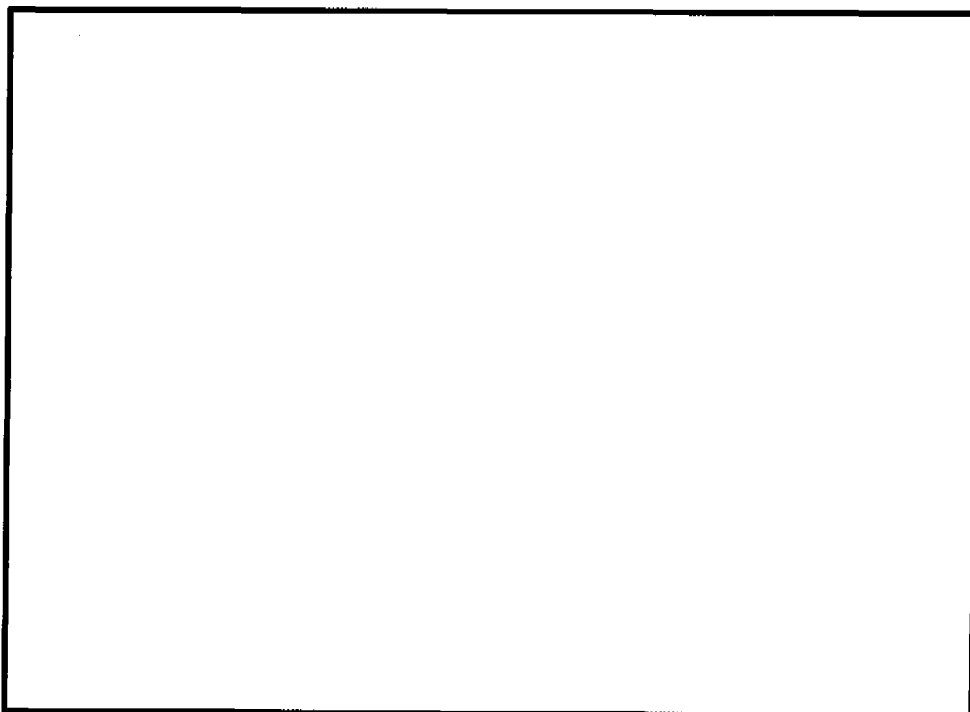
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: UCB PHARMA, S.A. Dirección: 60, Allée de la Recherche, B-1070 Bruselas, Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Benjamin PERRY. Dirección: 38 Bateman Street, Cambridge CB2 1NA, Gran Bretaña. Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/004811 Fecha 22-05-2006 Publicación Internacional No. WO 2006/131200 A1 Fecha 14-12-2006			
6 Título (54): DERIVADOS DE 2,6-QUINOLINILO, PROCESOS PARA PREPARARLOS Y SUS USOS COMO MEDICAMENTO			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/4709			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	09-06-2005	0511781.7
	US	18-08-2005	11/206,158
	GB	06-01-2006	0600213.3
9 Comprobante de pago No. 07- 79,187 Fecha 30-11-2007			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
 - ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
 - ☒ Poderes, si fuere el caso.
 - ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
 - ☐ Declaraciones
 - ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 - ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 - ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
 - ☐ Traducción del examen preliminar 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.
 - ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
 - ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
 - ☒ Otros Tarjeta de Propietarios
- Documentos PCT

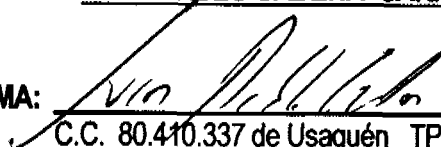
11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:



C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

As.105647
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176033-0

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 75,187
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



As. 07-128782- -00000-0000

Dep. 2020 NUECREACION!
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 48

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	081 00110-6	12761842	28/09/2007	31,045,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	00005-01-01 SOLICITUDES	
	1 PERMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	452,000.00
	TOTAL :	452,000.00

CON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES		
PATENTE ☒	PCT/EP2005/004811	MODELO DE UTILIDAD ☐
		DISEÑO INDUSTRIAL ☐
SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>UCB PHARMA, S.A.</u>		
DOMICILIO <u>BRUSELAS, BELGICA</u>		
APODERADO <u>JUAN PABLO CADENA SARMIENTO</u>		
TITULO <u>DERIVADOS DE 2,6-QUINOLINILO, PROCESOS PARA PREPARARLOS Y SUS USOS COMO</u>		
<u>MEDICAMENTO</u> CLASIFICACION _____		
EXPEDIENTE No. _____	FECHA DE SOLICITUD _____	ROLLO MICROFILM _____
CERTIFICADO No. _____	FECHA DE CONCESION _____	VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____
PRORROGA _____	CAMBIO DE NOMBRE _____	
TRASPASO A _____		
INVENTOR (ES) <u>BENJAMIN PERRY.</u>		
OTROS _____		

OFICINA DE COMUNICACIONES

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LECHIEN, Monique
UCB S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 May 2007 (10.05.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference B0008_WO	
International application No. PCT/EP2006/004811	International filing date (day/month/year) 22 May 2006 (22.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address UCB S.A. 60, Allée de la Recherche B-1170 Brussels Belgium	State of Nationality BE	State of Residence BE
	Telephone No. +32 2 559 9999	
	Facsimile No. +32 2 559 9900	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address UCB PHARMA, S.A. 60, Allée de la Recherche B-1070 Brussels Belgium	State of Nationality BE	State of Residence BE
	Telephone No. +32 2 559 9999	
	Facsimile No. +32 2 559 9900	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gagliardi Ghislaine
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 75 Telephone No. +41 22 338 74 05

21 MAY 2007

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 December 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/131200 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/004811

(22) International Filing Date: 22 May 2006 (22.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0511781.7 9 June 2005 (09.06.2005) GB
11/206,158 18 August 2005 (18.08.2005) US
0600213.3 6 January 2006 (06.01.2006) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): UCB S.A.
[BE/BE]; 60, Allée de la Recherche, B-1170 Brussels (BE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): PERRY, Benjamin
(GB/GB); 38 Bateman Street, Cambridge CB2 1NA (GB).

(74) Agent: LECHIEN, Monique; UCB S.A., Allée de la
Recherche 60, B-1070 Brussels (BE).

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, GH, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: 2,6 QUINOLINYL DERIVATIVES, PROCESSES FOR PREPARING THEM AND THEIR USE AS MEDICAMENT

(57) Abstract: The present invention concerns 2,6-quinolinyl derivatives, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals. For example, the compounds according to the invention are useful for the treatment of asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, and atherosclerosis.



WO 2006/131200 A1

2,6 QUINOLINYL DERIVATIVES, PROCESSES FOR PREPARING THEM AND THEIR USE AS MEDICAMENT

The present invention concerns 2,6-quinoliny derivatives, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals.

5 The integrin $\alpha 4 \beta 1$ (also termed VLA-4 or Very Late Antigen-4 and designated CD49d/CD29) is predominantly expressed on eosinophils, lymphocytes, monocytes and basophils. It binds primarily to the vascular cell surface adhesion molecule VCAM-1 that is expressed on endothelium in response to inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 and selectively IL-4 and IL-13) and to the extracellular matrix protein fibronectin.

10 Because $\alpha 4 \beta 1$ is not expressed on circulating neutrophils, which are the first defence against infection, it is a target for the pharmacological control of inflammatory diseases.

Several *in vitro* and *in vivo* studies have indicated an important role of $\alpha 4 \beta 1$ in cell adhesion mediated inflammatory pathologies and that blocking its function is beneficial.

15 Diseases include asthma, multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (RA) or inflammatory bowel diseases.

$\alpha 4 \beta 1$ is also expressed on leukemic cells that show increased survival through binding to fibronectin expressed on bone marrow stromal cells. Blocking this interaction in the presence of chemotherapy is beneficial in preventing relapse of acute myelogenous leukemia.

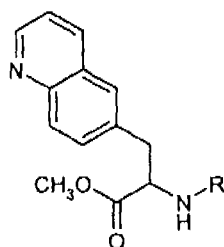
20 $\alpha 4 \beta 1$ and VCAM-1 have also been identified in smooth muscle cells from intimal atherosclerotic thickening of adult aorta. Blocking this interaction is beneficial in preventing smooth muscle differentiation and atherosclerosis.

25 The interaction of $\alpha 4 \beta 1$ on inflammatory cells with fibronectin has also been shown to increase chronic allograft failure. Blocking this interaction is beneficial in supporting transplant survival.

30 The integrin $\alpha 4 \beta 7$ (also termed LPAM-1) is expressed on certain sub-populations of T and B lymphocytes and on eosinophils. Like $\alpha 4 \beta 1$, $\alpha 4 \beta 7$ binds VCAM-1 and fibronectin. In addition $\alpha 4 \beta 7$ binds to a cell surface adhesion molecule MAdCAM-1 that is expressed preferentially in the gastrointestinal track and which is believed to be involved in the homing of leukocytes to gastrointestinal mucosa. The interaction between $\alpha 4 \beta 7$ and MAdCAM-1 may also be important sites of inflammation outside of mucosal tissue.

Several studies have shown that $\alpha 4 \beta 7$ is involved in inflammatory bowel disease and that blocking its function is beneficial.

International patent application WO 00/15612 discloses compounds having a general formula



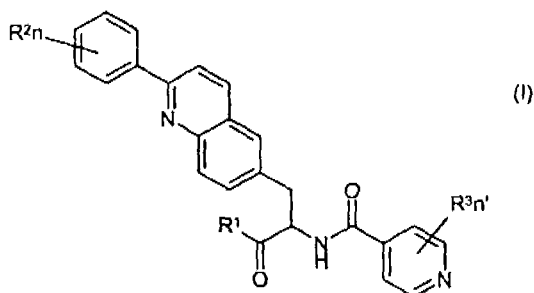
wherein R represents some substituents such as hydrogen, -COOH, -COOalkyl.

- 5 These compounds can be used as intermediate compounds in a preparation of pharmaceutical compounds, but no pharmaceutical utility for them as such is sought.

International patent application WO 03/093237 discloses 2,6-quinolinylnyl and 2,6-naphthyl derivatives as pharmaceuticals for the treatment of VLA-4 dependent inflammatory diseases.

- 10 We have now found some analogs of these 2,6-quinolinylnyl compounds that are potent and selective inhibitors of $\alpha 4$ integrins, such as $\alpha 4\beta 1$ and/or $\alpha 4\beta 7$, that demonstrate improved oral bioavailability, a low clearance and a high absorption. These compounds have no or minimal inhibitory action on α Integrins of other subgroups.

- 15 In one aspect, the invention therefore provides a compound having formula I, its enantiomers, diastereoisomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



wherein

R^1 is hydrogen, hydroxyl or C_{1-6} alkyl;

- 20 R^2 is hydrogen or halogen;

n is 0 to 5;

R^3 is hydrogen, or halogen;

n' is 0 to 4.

The term "alkyl", as used herein, represents saturated, monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties or combinations thereof and containing 1-6 carbon atoms, preferably 1-2 carbon atoms or one of the methylenes (-CH₂-) can be replaced by an oxygen atom. Preferred alkyl group is methoxy.

5 The term "hydroxyl", as used herein, represents a group of formula -OH.

The term "halogen", as used herein, represents chlorine, bromine, fluorine or iodine atom. Preferred halogen is chlorine.

Usually, R¹ is hydrogen, hydroxyl or C₁₋₆ alkyl. Preferred R¹ are hydroxyl and methoxy. Most preferred R¹ is hydroxyl.

10 Usually, R² is hydrogen or halogen. Preferred R² is halogen. More preferred R² is chloride. Most preferred R² is chloride in positions 2 and 6 of the phenyl ring.

Usually n is 0 to 5. Preferred n is 1, 2 or 3. More preferred n is 2.

Usually, R³ is hydrogen or halogen. Preferred R³ is halogen. More preferred R³ is chloride. Most preferred R³ is chloride in positions 3 and 5 of the pyridine ring.

15 Usually n' is 0 to 4. Preferred n' is 1, 2 or 3. More preferred n' is 2.

Usually R² is a chlorine atom in position 2 or 4 of the phenyl ring. Preferably R² is at least a chlorine atom in position 2 or 4 of the phenyl ring. More preferred R² is a chlorine atom in position 2 and 4 of the phenyl ring.

20 Usually R³ is a chlorine atom in position 3 or 5 of the pyridine ring. Preferably R³ is at least a chlorine atom in position 3 or 5 of the pyridine ring. More preferred R³ is a chlorine atom in position 3 and 5 of the pyridine ring.

Preferred compounds are: methyl-(2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoate and (2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl] propanoic acid and
25 pharmaceutically acceptable salts thereof.

Most preferred compound is (2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl] propanoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

30 Compounds of formula I and some of their intermediates have at least one stereogenic center in their structure. This stereogenic center may be present in a R or a S configuration, said R and S notation is used in correspondence with the rules described in Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30.

In all the above-mentioned scopes, the asymmetric carbon atom, is preferably in the "S"-configuration.

The "pharmaceutically acceptable salts" according to the invention include therapeutically active, non-toxic base and acid salt forms which the compounds of formula I are able to form.

The acid addition salt form of a compound of formula I that occurs in its free form
5 as a base can be obtained by treating the free base with an appropriate acid such as an inorganic acid, for example, a hydrohalic such as hydrochloric or hydrobromic, sulfuric, nitric, phosphoric and the like; or an organic acid, such as, for example, acetic, hydroxyacetic, propanoic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic,
10 cyclamic, salicylic, p-aminosalicylic, pamoic and the like (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

The compounds of formula I containing acidic protons may be converted into their therapeutically active, non-toxic base addition salt forms, e.g. metal or amine salts, by
15 treatment with appropriate organic and inorganic bases. Appropriate base salt forms include, for example, ammonium salts, alkali and earth alkaline metal salts, e.g. lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium salts and the like, salts with organic bases, e.g. N-methyl-D-glucamine, hydrabamine salts, and salts with amino acids such as, for example, arginine, lysine and the like (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich
20 Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

Conversely said salt forms can be converted into the free forms by treatment with an appropriate base or acid.

Compounds of formula I and their salts, can be in the form of a solvate, which is
25 included within the scope of the present invention. Such solvates include for example hydrates, alcoholates and the like.

The invention also relates to all stereoisomeric forms such as enantiomeric and diastereoisomeric forms of the compounds of formula I or mixtures thereof (including all possible mixtures of stereoisomers).

30 Some of the compounds of formula I may also exist in tautomeric forms. Such forms although not explicitly indicated in the above formula are intended to be included within the scope of the present invention.

With respect to the present invention reference to a compound or compounds, is intended to encompass that compound in each of its possible isomeric forms and
35 mixtures thereof unless the particular isomeric form is referred to specifically.

Compounds according to the present invention may exist in different polymorphic forms. Although not explicitly indicated in the above formula, such forms are intended to be included within the scope of the present invention.

The present invention concerns also processes for preparing the compounds of
5 formula I.

The compounds of formula I, according to their invention, can be prepared analogously to conventional methods, described in WO 03/093237, as understood by the person skilled in the art of synthetic organic chemistry.

When compounds of formula I present one stereogenic centre, and that non-
10 stereoselective methods of synthesis are used, resolution of the mixture of stereoisomers can best be effected in one or several steps, involving generally sequential separation of mixtures of diastereomers into their constituting racemates, using preferably chromatographic separations on achiral or chiral phase in reversed or preferably in direct mode, followed by at least one ultimate step of resolution of each racemate into its
15 enantiomers, using most preferably chromatographic separation on chiral phase in reversed or preferably in direct mode. Alternatively, when partly stereoselective methods of synthesis are used, the ultimate step may be a separation of diastereomers using preferably chromatographic separations on achiral or chiral phase in reversed or preferably in direct mode.

20 It has now been found that compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts are useful in a variety of pharmaceutical indications.

For example, the compounds according to the invention are useful for the treatment of asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid
25 arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis.

Thus, the present invention, in a further aspect, concerns the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a
30 medicament for the treatment of disorders such as mentioned above.

In particular, the present invention concerns the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of $\alpha 4\beta 1$ and/or $\alpha 4\beta 7$ dependent inflammatory or medical conditions such as for example asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy,

inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis.

5 The compounds of the invention are useful for treating conditions mediated by adhesion mechanisms. These conditions include preferably asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other
10 autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis.

Subjects in need of treatment for a $\alpha 4\beta 1$ and/or $\alpha 4\beta 7$ dependent inflammatory or medical condition, preferably asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus
15 and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis, can be treated by administering to the patient an effective amount of one or more of the above-identified compounds or a pharmaceutically acceptable derivative or salt thereof in a
20 pharmaceutically acceptable carrier or diluent to reduce formation of oxygen radicals. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally, intravenously, intradermally, subcutaneously, intramuscularly or topically, in liquid, cream, gel or solid form, via a buccal or nasal spray, or aerosol.

The invention further concerns the use of the compounds of formula I for the
25 manufacture of a medicament for therapeutic application. In particular, the invention concerns the use of the compounds of formula I for the manufacture of a medicament useful for treating conditions in which there is likely to be a $\alpha 4\beta 1$ and/or $\alpha 4\beta 7$ dependent component. The invention concerns the use of the compound of formula I for the manufacture of a medicament useful for treating asthma, allergic rhinitis, sinusitis,
30 conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis.

The invention further concerns the compounds of formula I for use as
35 medicaments. The invention concerns the compounds of formula I for use as a

medicament for treating asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis.

The activity and properties of the active compounds, oral availability and stability *in vitro* or *in vivo* can vary significantly among the optical isomers of the disclosed compounds.

In a preferred embodiment, the active compound is administered in an enantiomerically enriched form, i.e., substantially in the form of one isomer.

The present invention also concerns a method for treating $\alpha 4\beta 1$ and/or $\alpha 4\beta 7$ dependent inflammatory or medical condition (preferably asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis) in a mammal in need of such treatment, comprising administering a therapeutic dose of at least one compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient.

The methods of the invention comprise administration to a mammal (preferably human) suffering from above mentioned conditions or disorders, of a compound according to the invention in an amount sufficient to alleviate or prevent the disorder or condition.

The compound is conveniently administered in any suitable unit dosage form, including but not limited to one containing 0.01 to 2000 mg, preferably 0.05 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form.

The term "treatment" as used herein includes curative treatment and prophylactic treatment.

The term "substantially" as used herein refers to a composition of or higher than 95% of one isomer, and preferably 98%.

By "curative" is meant efficacy in treating a current symptomatic episode of a disorder or condition.

By "prophylactic" is meant prevention of the occurrence or recurrence of a disorder or condition.

The compounds are of use in modulating cell adhesion and in particular are of use in the prophylaxis and treatment of diseases or disorders in which the extravasation of leukocytes plays a role and the invention extends to such a use and to the use of the compounds for the manufacture of a medicament for treating such diseases or disorders,

5 Diseases or disorders of this type include inflammatory arthritis such as rheumatoid arthritis, vasculitis or polydermatomyositis, multiple sclerosis, transplantation, diabetes, inflammatory dermatoses such as psoriasis or dermatitis, asthma and inflammatory bowel disease.

One aspect of the invention includes methods for treating $\alpha 4$ -related cancers
10 (including cancers, whether solid or haematopoietic). Examples of such cancers include, but are not limited to, lung e.g. non-small cell lung, pancreatic, prostate, renal, cervical, ovarian, colorectal, mammary carcinoma, endometrial, bladder, malignant melanoma, seminomas, thyroid, acute myelogenous leukaemia and gastric cancer.

Results obtained with compounds of formula I are indicative of a strong
15 pharmacological effect.

For treating diseases, compounds of formula I or their pharmaceutically acceptable salts, may be employed at an effective daily dosage and administered in the form of a pharmaceutical composition.

Therefore, another embodiment of the present invention concerns a
20 pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

To prepare a pharmaceutical composition according to the invention, one or more of the compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is intimately
25 admixed with a pharmaceutical diluent or carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques known to the skilled practitioner.

Suitable diluents and carriers may take a wide variety of forms depending on the desired route of administration, e.g., oral, rectal, or parenteral.

Pharmaceutical compositions comprising compounds according to the invention
30 can, for example, be administered orally or parenterally, i.e., intravenously, intramuscularly, subcutaneously or intrathecally.

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration can be solids or liquids and can, for example, be in the form of tablets, pills, dragees, gelatine capsules,

solutions, syrups, and the like.

To this end the active ingredient may be mixed with an inert diluent or a non-toxic pharmaceutically acceptable carrier such as starch or lactose. Optionally, these pharmaceutical compositions can also contain a binder such as microcrystalline
5 cellulose, gum tragacanth or gelatine, a disintegrant such as alginic acid, a lubricant such as magnesium stearate, a glidant such as colloidal silicon dioxide, a sweetener such as sucrose or saccharin, or colouring agents or a flavouring agent such as peppermint or methyl salicylate.

The invention also contemplates compositions which can release the active
10 substance in a controlled manner. Pharmaceutical compositions which can be used for parenteral administration are in conventional form such as aqueous or oily solutions or suspensions generally contained in ampoules, disposable syringes, glass or plastics vials or infusion containers.

In addition to the active ingredient, these solutions or suspensions can optionally
15 also contain a sterile diluent such as water for injection, a physiological saline solution, oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents, antibacterial agents such as benzyl alcohol, antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulphite, chelating agents such as ethylene diamine-tetra-acetic acid, buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for adjusting the osmolarity, such as sodium
20 chloride or dextrose.

These pharmaceutical forms are prepared using methods which are routinely used by pharmacists.

The amount of active ingredient in the pharmaceutical compositions can fall within a wide range of concentrations and depends on a variety of factors such as the
25 patient's sex, age, weight and medical condition, as well as on the method of administration. Thus the quantity of compound of formula I in compositions for oral administration is at least 0.5 % by weight and can be up to 80 % by weight with respect to the total weight of the composition.

For the preferred oral compositions, the daily dosage is in the range 0.01 to 2000
30 milligrams (mg) of compounds of formula I.

In compositions for parenteral administration, the quantity of compound of formula I present is at least 0.5 % by weight and can be up to 33 % by weight with respect to the total weight of the composition. For the preferred parenteral compositions, the dosage unit is in the range 0.01 mg to 2000 mg of compounds of formula I.

35 The daily dose can fall within a wide range of dosage units of compound of formula

I and is generally in the range 0.01 to 2000 mg. However, it should be understood that the specific doses could be adapted to particular cases depending on the individual requirements, at the physician's discretion.

The following examples are provided for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, as limiting the invention in any manner. Those skilled in the art will appreciate that routine variations and modifications of the following examples can be made without exceeding the spirit or scope of the invention.

The IUPAC names of the compounds mentioned in the examples were generated with ACD version 6.00.

Unless specified otherwise in the examples, characterization of the compounds is performed according to the following methods:

NMR spectra are recorded on a Bruker AV-300 or DRX-400 Spectrometers operating at 300.13 MHz or 400.13 MHz for protons, and running the Bruker XWINNMR software package. Spectra were acquired at room temperature unless otherwise stated.

Chemical shifts are given in ppm referenced either to internal TMS or to the residual solvent signal.

HPLC analyses are performed using one of the following system: an HP 1100 (Diode Array) linked to a Finnigan LC-Q Mass Spectrometer, ESI mode with Pos/Neg ionisation, Detector Wavelength DAD 200-400 nm, mounted with a LUNA C18(2), DP 5 μ m, 100 X 4.6 mm analytical column. The gradient ran from solvent A(water + 0.08% formic acid) to solvent B (acetonitrile + 0.08% formic acid) in 6.5 min with a hold at 95 % B of 9.7 min and at 5% B of 11.82 min. The flow rate is set at 3 ml/min. The chromatography is carried out at 35°C.

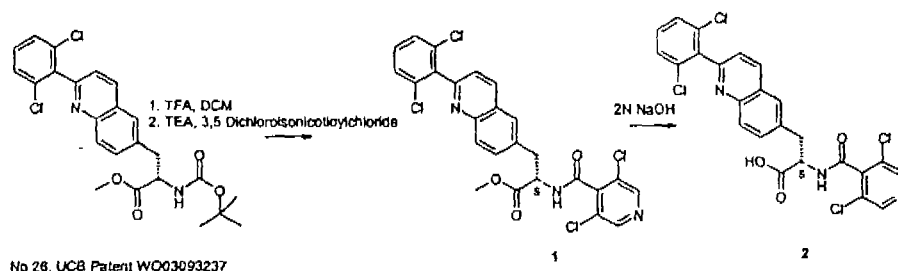
The following abbreviations are used in the examples:

25	TFA	Trifluoroacetic acid
	TEA	Triethylamine
	DCM	Dichloromethane
	NaOH	Sodium hydroxide
	HCl	Hydrochloric acid
30	NaHCO ₃	Sodium hydrogencarbonate
	MgSO ₄	Magnesium sulphate
	THF	Tetrahydrofuran
	MgCl H ₂ O	Magnesium chloride monohydrate
	NaCl	Sodium chloride
35	H ₂ O ₂	Hydrogen peroxide

	MeOH	Methanol
	EtOH	Ethanol
	EtAc	Ethyl acetate
	CaCl ₂	Calcium chloride
5	KCl	Potassium chloride
	MnCl ₂	Manganese chloride
	NaH ₂ PO ₄ 2H ₂ O	Sodium phosphate monobasic dihydrate
	TMB	Tetramethyl benzidine
	PBS	Phosphate buffered saline
10	TBS	Tris buffered saline
	ADP	Adenosine 5'-diphosphate
	BSA	Bovine serum albumin
	FCS	Foetal calf serum
	Room temperature	RT
15	W	weight
	V	volume

Example 1: Synthesis of methyl-(2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate. (1)

20



Methyl-(2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate (compound No 26, international patent application WO 03/093237) (500mg, 1.05mmol) was dissolved in DCM (5ml) and a solution of TFA (0.8ml, 10.5mmol) in DCM (2ml) was added drop wise over 10 minutes. After addition was complete the reaction was stirred at RT over night. The reaction was cooled to 0°C and TEA (2.1ml, 15.8mmol) in DCM (2ml) was added drop wise over 10 minutes. The reaction was cooled to -10 °C and 3,5 dichloro-isonicotinoylchloride (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1591-1594), (663mg, 3.0mmol) was added drop wise over 10 minutes, before allowing the

reaction to warm to RT. After 1 hour the reaction was washed with aqueous HCl (1N, 10ml), followed by washing with aqueous NaHCO₃ solution (saturated, 10ml). The DCM layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed *in vacuo* to yield an off white solid. The solid was purified using flash chromatography (eluent EtAc) to yield the title compound as a white powder (432mg, 75%) LCMS M+1 (552, 550, 548), Retention Time 3.82min, ¹H NMR, 300Mz, d₆-DMSO - 9.50(1H, d), 8.63 (2H, s), 8.42 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.65 (2H, d), 7.55 (2H, m), 4.95 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.45 (1H, dd), 3.20 (1H, dd).

Example 2: Synthesis of (2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl] propanoic acid. (2)

Methyl-(2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoate (410mg, 0.75mmol) was dissolved in THF (2ml) and added drop wise over 3 hrs to a stirred aqueous solution of NaOH (2M, 2.5ml). After addition was complete the reaction was stirred at RT for 1hour, before the THF was removed *in vacuo*. The resulting slurry was diluted with water (6ml) and acidified to pH-4 using HCl (12M). The resultant precipitate was collected by filtration, washed with water (15ml) and dried overnight *in vacuo* (40 °C) to yield the desired product as a white powder (274mg, 68%). LCMS M+1 (535, 537), M-1 (534, 536) Retention Time 3.39min, ¹H NMR, 300Mz, d₆-DMSO - 13.00 (1H, brs), 9.40(1H, d), 8.65 (2H, s), 8.42 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.65 (2H, d), 7.54 (2H, m), 4.90 (1H, m), 3.45 (1H, brs), 3.20 (1H, dd). Chiral HPLC 97% ee Retention time 6.29 min (Column - CHIRALPAK AD 250*4.6mm, 10µm; Solvent A 1-Propanol + 0.1% TFA, Solvent B Isohexane; Isocratic 20% A: 80% B; Temperature 40 °C; Run Time 15 min; Detection 280nm).

Example 3

The following cellular assays are used to demonstrate the potency and selectivity of the compounds according to the invention. In each of these assays an IC₅₀ value was determined for each test compound and represents the concentration of compound necessary to achieve 50% inhibition of cell adhesion where 100% = adhesion assessed in the absence of the test compound and 0% = absorbance in wells that did not receive cells.

α₄β₁ Integrin-dependent Jurkat cell adhesion to VCAM-Ig :

96 well NUNC plates were coated with F(ab)₂ fragment goat anti-human IgG Fcγ-specific antibody [Jackson Immuno Research 109-006-098: 100 µl at 2 µg/ml in 0.1M NaHCO₃, pH 8.4], overnight at 4°C. The plates were washed (3x) in PBS and then blocked for 1h in PBS/1% BSA at RT on a rocking platform. After washing (3x in PBS) 9 ng/ml of purified 2d VCAM-Ig diluted in PBS/1% BSA was added and the plates left for 60 minutes

at RT on a rocking platform. The plates were washed (3x in PBS) and the assay then performed at 37°C for 30 min in a total volume of 200 µl containing 2.5×10^5 Jurkat cells in the presence or absence of titrated test compounds.

Each plate was washed (2x) with medium and the adherent cells were fixed with 100µl MeOH for 10 minutes followed by another wash. 100µl 0.25% Rose Bengal (Sigma R4507) in PBS was added for 5 minutes at RT and the plates washed (3x) in PBS. 100µl 50% (v/v) EtOH in PBS was added and the plates left for 60min after which the absorbance (570nm) was measured.

α4β7 Integrin-dependent JY cell adhesion to MAdCAM-Ig:

This assay was performed in the same manner as the α4β1 assay except that MAdCAM-Ig (150ng/ml) was used in place of 2d VCAM-Ig and a sub-line of the β-lymphoblastoid cell-line JY was used in place of Jurkat cells. The IC₅₀ value for each test compound was determined as described in the α4β1 integrin assay.

Whole blood VCAM-binding assay for α4 integrins:

The following reagents were added to FACS tubes: 3µl 100mM MnCl₂ (100X required conc), 1µl 1mg/ml streptavidin-FITC (supplier Pierce 100X required conc), 2µl 500 µg/ml biotinylated hVCAM-1-mFc (50X required conc), and 2µl serially-diluted test compound at 50X desired final concentrations. 100µl heparinised blood from healthy human donors was then added to each FACS tube which were then sealed and rocked for 30 minutes at RT. 2ml "FACS Lysing Solution" (BD Biosciences) solution was added to tubes for 5 minutes at room temperature RT, and tubes were spun at 1200 rpm and washed 2X in 3ml TBS, before final suspension in 100µl TBS. Flow cytometry was then performed on a Becton Dickinson FACScan to assess the % of cells in the lymphocyte gate capable of binding VCAM.

α5β1 Integrin-dependent K562 cell adhesion to fibronectin:

96 well tissue culture plates were coated with human plasma fibronectin (Sigma F0895) at 5µg/ml in PBS for 2 hr at 37°C. The plates were washed (3x in PBS) and then blocked for 1h in 100µl PBS/1% BSA at RT on a rocking platform. The blocked plates were washed (3x in PBS) and the assay then performed at 37°C in a total volume of 200µl containing 2.5×10^5 K562 cells, phorbol-12-myristate-13-acetate at 10ng/ml, and in the presence or absence of titrated test compounds. Incubation time was 30 minutes. Each plate was fixed and stained as described in the α4β1 assay above.

αmβ2-dependent human polymorphonuclear neutrophils adhesion to plastic:

96 well tissue culture plates were coated with RPMI 1640/10% FCS for 2h at 37°C. 2×10^5 freshly isolated human venous polymorphonuclear neutrophils (PMN) were added to the wells in a total volume of 200 μ l in the presence of 10ng/ml phorbol-12-myristate-13-acetate, and in the presence or absence of test compounds, and incubated for 20min at 37°C followed by 30min at room temperature RT. The plates were washed in medium and 100 μ l 0.1% (w/v) hexadecyl trimethyl ammonium bromide (Sigma H5882) in 0.05M potassium phosphate buffer, pH 6.0 added to each well. The plates were then left on a rocker at room temperature RT for 60 min. Endogenous peroxidase activity was then assessed using TMB as follows: PMN lysate samples mixed with 0.22% H₂O₂ (Sigma) and 50 μ g/ml TMB (Boehringer Mannheim) in 0.1M sodium acetate/citrate buffer, pH 6.0 and absorbance measured at 630nm.

α IIb/ β 3 -dependent human platelet aggregation:

Human platelet aggregation was assessed using impedance aggregation on the Chronolog Whole Blood Lumiaggregometer. Human platelet-rich plasma (PRP) was obtained by spinning fresh human venous blood anticoagulated with 0.38% (v/v) tri-sodium citrate at 220xg for 10 min and diluted to a cell density of 6×10^8 /ml in autologous plasma. Cuvettes contained equal volumes of PRP and filtered Tyrode's buffer (g/liter: NaCl 8.0; MgCl₂.H₂O 0.427; CaCl₂ 0.2; KCl 0.2; D-glucose 1.0; NaHCO₃ 1.0; NaH₂PO₄.2H₂O 0.065). Aggregation was monitored following addition of 2.5 μ M ADP (Sigma) in the presence or absence of inhibitors.

α v β 3 integrin-dependent JY adhesion to vitronectin:

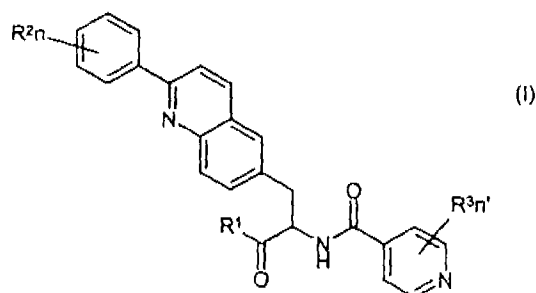
96 well NUNC plates are coated with human vitronectin (Promega) at 2.5 μ g/ml in PBS for 2 hours at 37°C. The plates were washed (2X in PBS) and then blocked for 1h in 100 μ l PBS/1%BSA at RT on a rocking platform. The blocked plates were then washed (2X in PBS) and the assay was then performed at 37°C in a total volume of 200 μ l containing 2×10^5 JY cells, phorbol-12-myristate-13-acetate at 10ng/ml, and in the absence or presence of titrated test compound. The JY cells were preincubated for 15 minutes with 5 μ g/ml monoclonal antibody against β 2 integrins, called 6.5E, to prevent β 2-dependent non-specific binding. Each plate was fixed and stained as described above in the α 4 β 1 assay above.

In the above assays compounds of the invention such as the compounds of the examples generally have IC₅₀ values in the α 4 β 1 assay of 1 μ M and below and in the α 4 β 7 assay of 1 μ M and below. In the other assays featuring α integrins of other subgroups the same compounds had IC₅₀ values of $> 50 \mu$ M and above thus demonstrating the potency and selectivity of their action against α 4 integrins.

CLAIMS

1. Compound having formula I, its enantiomers, diastereoisomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5



wherein

R^1 is hydrogen, hydroxyl or C₁₋₆ alkyl;

R^2 is hydrogen or halogen;

10 n is 0 to 5;

R^3 is hydrogen, or halogen;

n' is 0 to 4.

2. A compound according to claim 1, wherein

15 R^1 is hydroxyl or methoxy;

R^2 is chloride;

n is 2;

R^3 is chloride

n' is 2.

20

3. A compound according to claims 1 and 2, wherein, the asymmetric carbon atom which is in the "S"-configuration.

4. A compound according to claim 1 selected from methyl-(2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate and (2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid.

25

5. Compound (2S)-2-[(3,5-dichloroisonicotinoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid.
6. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1 to 5 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
7. A compound according to any of claims 1 to 5 for use as a medicine.
8. Use of a compound according to any of claims 1 to 5 in the manufacture of a medicament.
9. Use of a compound according to any of claims 1 to 5 in the manufacture of a medicament for the treatment of $\alpha 4\beta 1$ and/or $\alpha 4\beta 7$ dependent inflammatory or medical conditions.
10. Use according to claims 8 or 9 for the manufacture of a medicament for the treatment of asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, inflammatory skin disorders including dermatitis, psoriasis, urticaria, pruritus and eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis and other autoimmune disorders, acute myelogenous leukaemia, transplantation and atherosclerosis.
11. Use according to claims 8 or 9 for the manufacture of a medicament for the $\alpha 4$ -related cancers

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/004811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 A61K31/4709 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/093237 A (UCB, S.A.; LASSOIE, MARIE-AGNES; KNERR, LAURENT; DEMAUDE, THIERRY; DE L) 13 November 2003 (2003-11-13) cited in the application claim 1, in particular the definitions of G1-R8 and R5compounds 234,240 claims 9-11	1,7,9,10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2006

Date of making of the international search report

20/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/004811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03093237 A	13-11-2003	AU 2003232472 A1	17-11-2003
		BR 0309719 A	09-02-2005
		CA 2484954 A1	13-11-2003
		CN 1649842 A	03-08-2005
		JP 2005535583 T	24-11-2005
		MX PA04010673 A	30-09-2005
		NZ 536180 A	29-04-2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
14 de diciembre de 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/131200 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP/004811

(22) Fecha de Presentación Internacional:
22 de mayo de 2006 (22.05.2006)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
0511781.7 9 de junio de 2005 (09.06.2005) GB
11/206.158 18 de agosto de 2005 (18.08.2005) US
0600213.3 6 de enero de 2006 (06.01.2006) GB

(71) Solicitante (para todos los estados designados
excepto US): UCB S.A. [BE/BE]; 60, Allée de la
Recherche, B-1170 Bruselas (BE)

(72) Inventores; e

(75) Inveñtor/Solicitante (solo para US): PERRY,
Benjamín [BG/BG]; 38 Bateman Street, Cambridge
CB2B 1NA (GB)

(74) Agente: LECHIEN, Monique; UCB S.A., Allée de la
Recherche 60, B-1070, Bruselas (BE).

(81) Estados Designados (a menos que se
indique lo contrario, para todo tipo de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MAMD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se
indique lo contrario, para todo tipo de
protección regional disponible): patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

— Antes del vencimiento de la fecha límite para corregir las
reivindicaciones y a ser republicado en caso de recibir
dichas correcciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a
las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: DERIVADOS DE 2,6-QUINOLINO, PROCESOS PARA PREPARARLOS Y USOS COMO
MEDICAMENTO

(57) Resumen: La presente invención se refiere a los derivados de 2,6-quinolinilo, los procesos para
prepararlos, las preparaciones farmacéuticas que los contienen y su uso como fármacos. Por ejemplo, los
compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento del asma, rinitis alérgica,
sinusitis, conjuntivitis, alergia a las comidas, desordenes inflamatorios de la piel que incluyen dermatitis,
soriasis, urticaria y eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo enfermedad
de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros desordenes autoinmunes, y arterosclerosis.

DERIVADOS DE 2,6-QUINOLINILO, PROCESOS PARA PREPARARLOS Y SUS USOS

La presente invención se refiere a los derivados de 2,6-quinolinilo, los procesos para prepararlos, las preparaciones farmacéuticas que los contienen y su uso como fármacos.

La integrina $\alpha 4\beta 1$ (también denominada VLA-4 o antígeno muy tardío-4 y designada CD49d/CD29) se expresa predominantemente en los eosinófilos, los linfocitos, los monocitos y los basófilos. Se une principalmente a la molécula de adhesión celular vascular VCAM-1 que se expresa en el endotelio en respuesta a las citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 y selectivamente IL-4 y IL-13) y a la proteína de la matriz extracelular fibronectina.

Debido a que $\alpha 4\beta 1$ no se expresa en los neutrófilos circulantes, que son la primera defensa contra la infección, es un objetivo para el control farmacológico de las enfermedades inflamatorias.

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron un papel importante de $\alpha 4\beta 1$ en las patologías inflamatorias mediadas por adhesión celular y que el bloqueo de su función es beneficioso. Las enfermedades incluyen asma, esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR) o enfermedades inflamatorias intestinales.

$\alpha 4\beta 1$ también se expresa en las células leucémicas que presentan mayor supervivencia a través de la unión a la fibronectina expresada en las células de estroma de médula ósea. El bloqueo de esta interacción en presencia de quimioterapia es beneficioso para prevenir la recidiva de la leucemia mielógena aguda.

$\alpha 4\beta 1$ y VCAM-1 también fueron identificadas en las células del músculo liso del engrosamiento aterosclerótico de la íntima de aorta de adultos. El bloqueo de esta interacción es beneficioso para prevenir la diferenciación del músculo liso y la aterosclerosis.

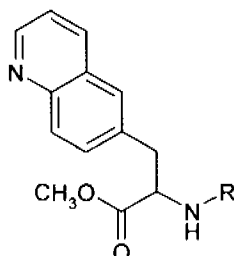
También se ha demostrado que la interacción de $\alpha 4\beta 1$ con fibronectina en las células inflamatorias aumenta el fracaso crónico del aloinjerto. El bloqueo de esta interacción es beneficioso en el mantenimiento de la supervivencia del trasplante.

La integrina $\alpha 4\beta 7$ (también denominada LPAM-1) se expresa en ciertas subpoblaciones de linfocitos T y B y en los eosinófilos. Al igual que $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$ se une a VCAM-1 y a fibronectina. Además $\alpha 4\beta 7$ se une a una molécula de adhesión celular MAdCAM-1 que se expresa preferentemente en el aparato digestivo y que se cree que está involucrada en el retorno de los leucocitos a la mucosa gastrointestinal. La interacción

entre $\alpha 4\beta 7$ y MAdCAM-1 también puede constituir sitios importantes de inflamación fuera de la mucosa.

Varios estudios mostraron que $\alpha 4\beta 7$ participa en la enfermedad inflamatoria intestinal y que el bloqueo de su función es beneficioso.

5 La solicitud de patente internacional WO 00/15612 divulga compuestos que tienen una fórmula general

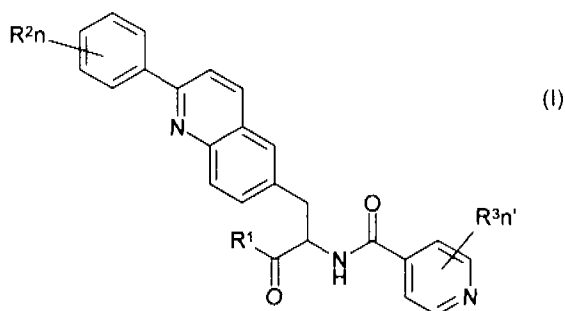


10 donde R representa algunos sustituyentes como hidrógeno, -COOH, -COOalquilo. Estos compuestos se pueden usar como compuestos intermedios en una preparación de compuestos farmacéuticos, pero no se busca su utilidad farmacéutica como tales.

La solicitud de patente internacional WO 03/093237 divulga derivados de 2,6-quinolinilo y 2,6-naftilo como fármacos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias dependientes de VLA-4.

15 En la actualidad hemos encontrado algunos análogos de estos compuestos 2,6-quinolinilo que son inhibidores potentes y selectivos de las $\alpha 4$ integrinas, como $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$, que demuestran una biodisponibilidad oral mejorada, una baja depuración y una alta absorción. Estos compuestos tienen una acción inhibitoria mínima o no tienen acción sobre las α integrinas de otros subgrupos.

20 En un aspecto, la invención proporciona por consiguiente un compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros, diastereoisómeros o una sal de éstos aceptable desde el punto de vista farmacéutico,



25 donde

R^1 es hidrógeno, hidroxilo o C_{1-6} alquilo;

R^2 es hidrógeno o halógeno;
 n es de 0 a 5;
 R^3 es hidrógeno, o halógeno;
 n' es de 0 a 4.

5

El término "alquilo", como se usa aquí, representa radicales hidrocarburo monovalentes, saturados, que tienen porciones lineales o ramificadas o combinaciones de éstas y que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono o uno de los metilenos ($-\text{CH}_2-$) puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno.

10 El grupo alquilo preferido es metoxi.

El término "hidroxilo", como se usa aquí, representa un grupo de fórmula $-\text{OH}$.

El término "halógeno", como se usa aquí, representa el átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. El halógeno preferido es el cloro.

15 Generalmente, R^1 es hidrógeno, hidroxilo o C_{1-6} alquilo. Los R^1 preferidos son hidroxilo y metoxi. El R^1 que más se prefiere es hidroxilo.

Generalmente, R^2 es hidrógeno o halógeno. Un R^2 preferido es halógeno. Un R^2 más preferido es cloruro. El R^2 que más se prefiere es cloruro en las posiciones 2 y 6 del anillo fenilo.

20 Generalmente n es de 0 a 5. Un valor de n preferido es 1, 2 ó 3. El valor de n que más se prefiere es 2.

Generalmente, R^3 es hidrógeno o halógeno. Un R^3 preferido es halógeno. Un R^3 más preferido es cloruro. El R^3 que más se prefiere es cloruro en las posiciones 3 y 5 del anillo piridina.

25 Generalmente n' es de 0 a 4. Un valor de n' preferido es 1, 2 ó 3. El valor de n' que más se prefiere es 2.

Generalmente R^2 es un átomo de cloro en posición 2 ó 4 del anillo fenilo. Preferentemente R^2 es al menos un átomo de cloro en posición 2 ó 4 del anillo fenilo. El R^2 que más se prefiere es un átomo de cloro en posición 2 y 4 del anillo fenilo.

30 Generalmente R^3 es un átomo de cloro en posición 3 ó 5 del anillo piridina. Preferentemente R^3 es al menos un átomo de cloro en posición 3 ó 5 del anillo piridina. El R^3 que más se prefiere es un átomo de cloro en posición 3 y 5 del anillo piridina.

35 Los compuestos preferidos son: propanoato de metil-(2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo] y ácido (2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil] propanoico y sales de éstos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

29

El compuesto que más se prefiere es el ácido (2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil] propanoico y sales de éste aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de fórmula I y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30.

En todas las posibilidades antedichas, el átomo de carbono asimétrico, está preferentemente en la configuración "S".

Las "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" de acuerdo con la invención comprenden las formas ácidas y básicas de las sales terapéuticamente activas, no tóxicas, que los compuestos de fórmula I sean capaces de formar.

La sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se encuentra en su forma libre como una base, se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrácido como ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, como, por ejemplo, ácido acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

Los compuestos de fórmula I que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus sales de adición de base terapéuticamente activas, no tóxicas, p. ej., sales de metales o de aminas, mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las sales básicas apropiadas incluyen, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales N-metil-D-glucamina, hidrabamina y las sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

Por el contrario, dichas sales se pueden convertir en las formas libres mediante tratamiento con una base o ácido apropiados.

Los compuestos de fórmula I y sus sales, pueden estar en forma de un solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos comprenden por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

La invención también se relaciona con todas las formas estereoisoméricas como las formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos de fórmula I o mezclas de éstas (incluidas todas las mezclas posibles de estereoisómeros).

Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en formas tautoméricas. Aunque no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior, se tiene la intención de incluir dichas formas dentro del alcance de la presente invención.

Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos, tiene la intención de abarcar ese compuesto en cada una de sus posibles formas isoméricas y las mezclas de éstas a menos que, específicamente, se haga referencia a la forma isomérica particular.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no está explícitamente indicado en la fórmula anterior, se tiene la intención de incluir dichas formas dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención se refiere también a los procesos para preparar los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención, se pueden preparar de manera análoga a la de los métodos convencionales, descritos en WO 03/093237, como saben los técnicos con experiencia en química orgánica sintética.

Cuando los compuestos de fórmula I presentan un centro estereogénico, y se usan métodos de síntesis no estereoselectivos, la resolución de la mezcla de estereoisómeros se puede efectuar mejor en uno o varios pasos, que incluyen generalmente la separación secuencial de las mezclas de diastereoisómeros en sus racematos constituyentes, usando preferentemente separaciones cromatográficas en fase aquiral o quiral en modo reverso o preferentemente directo, seguidas de al menos un paso final de resolución de cada racemato en sus enantiómeros, usando muy preferentemente separación cromatográfica en fase quiral en modo reverso o preferentemente en modo directo. Alternativamente, cuando se usan métodos de síntesis parcialmente estereoselectivos, el paso final puede ser una separación de diastereoisómeros usando preferentemente separaciones cromatográficas en fase aquiral o quiral en modo reverso o preferentemente directo.

En la actualidad se encontró que los compuestos de fórmula I y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son útiles para una diversidad de indicaciones farmacéuticas.

Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y

31

eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena aguda, trasplante y aterosclerosis.

5 Por lo tanto, la presente invención, en un aspecto adicional, se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal de éste aceptable desde el punto de vista farmacéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos como los mencionados anteriormente.

10 En particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal de éste aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inflamatorios o enfermedades dependientes de $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$ como por ejemplo asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eccema, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis

15 múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena aguda, transplante y aterosclerosis.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades mediadas por mecanismos de adhesión. Estas afecciones incluyen preferentemente asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios

20 incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena aguda, trasplante y aterosclerosis.

Los sujetos que necesitan tratamiento para un trastorno inflamatorio o una

25 enfermedad dependientes de $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$, preferentemente asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena

30 aguda, trasplante y aterosclerosis, se pueden tratar administrando al paciente una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos identificados precedentemente o de un derivado o sal de éstos aceptables desde el punto de vista farmacéutico en un excipiente o diluyente aceptables desde el punto de vista farmacéutico para reducir la formación de los radicales de oxígeno. Los principios activos se pueden administrar por cualquier vía

35 apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea,

32

intramuscular o tópica, en forma líquida, en crema, en gel o en forma sólida, a través de un atomizador bucal o nasal, o aerosol.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento para aplicación terapéutica. En particular, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento útil para tratar enfermedades en las que es probable que haya un componente dependiente de $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$. La invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento útil para tratar asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena aguda, trasplante y aterosclerosis

La invención se refiere además al uso de los compuestos de fórmula I como medicamentos. La invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I como un medicamento para tratar asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena aguda, trasplante y aterosclerosis.

La actividad y propiedades de los compuestos activos, la disponibilidad oral y la estabilidad *in vitro* o *in vivo* pueden variar significativamente entre los isómeros ópticos de los compuestos divulgados.

En una materialización preferida, el compuesto activo se administra en una forma enriquecida enantioméricamente, es decir, fundamentalmente en la forma de un isómero.

La presente invención también se refiere a un método para tratar trastornos inflamatorios o enfermedades dependientes de $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$ (preferentemente asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena aguda, trasplante y aterosclerosis) en un mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a un paciente una dosis terapéutica de al menos un compuesto de fórmula I o de una sal de éste aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los métodos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferentemente un ser humano) que sufra de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, de un compuesto de acuerdo con la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o la enfermedad.

5 El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma farmacéutica adecuada, incluida sin carácter limitativo una que contenga de 0,01 a 2.000 mg, preferentemente de 0,05 a 500 mg de principio activo por unidad de la forma farmacéutica.

10 El término "tratamiento" como se usa aquí incluye el tratamiento curativo y el tratamiento profiláctico.

El término "fundamentalmente" como se usa aquí se refiere a una preparación con 95 % de un isómero o más, y preferentemente con 98 %.

Por "curativo" se quiere dar a entender la eficacia en el tratamiento de un episodio sintomático en curso de un trastorno o enfermedad.

15 Mediante "profiláctico" se quiere dar a entender la prevención de la aparición o la recidiva de un trastorno o enfermedad.

Los compuestos son útiles en la modulación de la adhesión celular y en particular son útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades o trastornos en los cuales la extravasación de leucocitos desempeña un papel y la invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar tales enfermedades o trastornos.

25 Las enfermedades o los trastornos de este tipo incluyen artritis inflamatoria como artritis reumatoide, vasculitis o polidermatomiositis, esclerosis múltiple, trasplante, diabetes, dermatosis inflamatorias como psoriasis o dermatitis, asma y enfermedad inflamatoria intestinal.

30 Un aspecto de la invención incluye métodos para tratar los tipos de cáncer relacionados con $\alpha 4$ (incluidos cánceres, tanto sólidos como hematopoyéticos). Los ejemplos de dichos tipos de cáncer comprenden, pero no exclusivamente, el cáncer de pulmón p. ej. carcinoma de pulmón no microcelular, de páncreas, de próstata, renal, cervical, de ovario, colorrectal, carcinoma de mama, de endometrio, de vejiga, melanoma maligno, seminomas, de tiroides, leucemia mielógena aguda y cáncer gástrico.

Los resultados obtenidos con los compuestos de fórmula I son indicativos de un efecto farmacológico potente.

34

Para tratar las enfermedades, se pueden emplear los compuestos de fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico en una dosis diaria eficaz y se pueden administrar en forma de una preparación farmacéutica.

5 Por consiguiente, otra materialización de la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal de éste aceptable desde el punto de vista farmacéutico en combinación con un diluyente o excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

10 Para elaborar una preparación farmacéutica de acuerdo con la invención, se mezclan íntimamente uno o más de los compuestos de fórmula I o una sal de éstos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, con un diluyente o excipiente farmacéutico según técnicas de elaboración farmacéutica convencionales conocidas por los profesionales calificados.

15 Los diluyentes y los excipientes adecuados pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada, por ejemplo, oral, rectal, o parenteral.

Las preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral o parenteral, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal.

20 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser sólidos o líquidos y pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes, y similares.

25 Con este fin el principio activo se puede mezclar con un diluyente inerte o un excipiente, no tóxico, aceptable desde el punto de vista farmacéutico como el almidón o la lactosa. Opcionalmente, estas preparaciones farmacéuticas también pueden contener un aglutinante como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un desintegrante como ácido algínico, un lubricante como estearato de magnesio, un deslizante como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante como sacarosa o sacarina, o colorantes o un saborizante como menta o salicilato de metilo.

30 La invención también contempla las preparaciones que pueden liberar el principio activo de manera controlada. Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar para administración parenteral están en forma convencional como soluciones o suspensiones acuosas u oleosas contenidas en general en ampollas, jeringas desechables, viales de vidrio o de plástico o recipientes para infusión.

Además del principio activo, estas soluciones o suspensiones pueden también contener opcionalmente un diluyente estéril como agua para inyección, una solución salina isotónica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacterianos como alcohol bencílico, antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, quelantes como ácido etilendiaminotetraacético, tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan usando métodos que los farmacéuticos utilizan en la práctica cotidiana.

La cantidad de principio activo en las preparaciones farmacéuticas puede caer dentro de un amplio rango de concentraciones y depende de una variedad de factores como el sexo, la edad, el peso y la enfermedad del paciente, así como del método de administración. Por lo tanto la cantidad de compuesto de fórmula I en las preparaciones para administración oral es de al menos 0,5 % en peso y puede ser de hasta 80 % en peso con respecto al peso total de la preparación.

Para las preparaciones orales preferidas, la dosis diaria está en el rango de 0,01 a 2.000 miligramos (mg) de los compuestos de fórmula I.

En las preparaciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de fórmula I presente es de al menos 0,5 % en peso y puede ser de hasta 33 % en peso con respecto al peso total de la preparación. Para las preparaciones parenterales preferidas, la unidad de dosificación está en el rango de 0,01 mg a 2.000 mg de los compuestos de fórmula I.

La dosis diaria puede caer dentro de un amplio rango de unidades de dosificación del compuesto de fórmula I y está en general en el rango de 0,01 a 2.000 mg. Sin embargo, se debe entender que las dosis específicas se podrían adaptar a los casos particulares dependiendo de las necesidades individuales, a criterio del médico.

Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no están concebidos ni se deben interpretar, en modo alguno, como limitantes de la invención. Los técnicos con experiencia en el tema apreciarán que se pueden hacer variaciones y modificaciones corrientes de los ejemplos siguientes sin sobrepasar el espíritu ni el alcance de la invención.

Los nombres IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos se generaron con la versión 6.00 de ACD.

A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza de acuerdo con los métodos siguientes:

Los espectros NMR se registran en un espectrómetro Bruker AV-300 o DRX-400 que opere a 300,13 MHz o 400,13 MHz para los protones, y que utilice el paquete de software XWINNMR de Bruker. A menos que se indique lo contrario los espectros se obtuvieron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se informan en ppm con referencia a la señal del TMS interno o del solvente residual.

Los análisis de HPLC se realizan utilizando uno de los siguientes sistemas: un HP 1100 (arreglo de diodos) unido a un espectrómetro de masa Finnigan LC-Q, modo ESI con ionización positiva/negativa, detector de longitud de onda DAD 200-400 nm, equipado con una columna analítica LUNA C18 (2), DP 5 μ m, 100 X de 4,6 mm. El gradiente corrió desde el solvente A (agua + ácido fórmico al 0,08 %) hasta el solvente B (acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08 %) en 6,5 min con una espera a 95 % de B de 9,7 min y a 5 % de B de 11,82 min. La velocidad de flujo se fija a 3 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 35 °C.

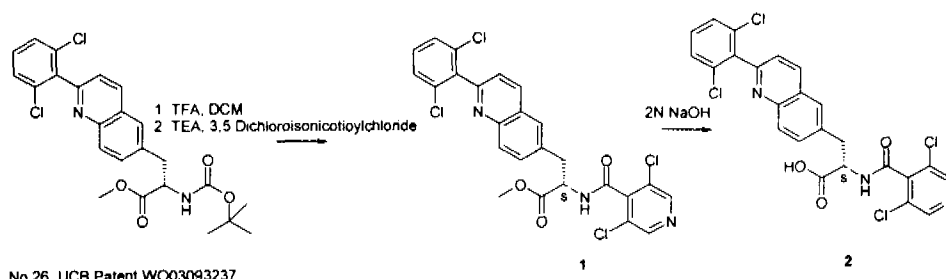
En los ejemplos se usan las abreviaturas siguientes:

15	TFA	Ácido trifluoroacético
	TEA	Trietilamina
	DCM	Diclorometano
	NaOH	Hidróxido de sodio
	HCl	Ácido clorhídrico
20	NaHCO ₃	Carbonato ácido de sodio
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	THF	Tetrahidrofurano
	MgCl H ₂ O	Cloruro de magnesio monohidratado
	NaCl	Cloruro de sodio
25	H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
	MeOH	Metanol
	EtOH	Etanol
	EtAc	Acetato de etilo
	CaCl ₂	Cloruro de calcio
30	KCl	Cloruro de potasio
	MnCl ₂	Cloruro de manganeso
	NaH ₂ PO ₄ 2H ₂ O	Fosfato monobásico de sodio dihidratado
	TMB	Tetrametilbencidina
	PBS	Solución salina amortiguada con fosfato
35	TBS	Solución salina amortiguada con tris

3X

ADP	5'-difosfato de adenosina
BSA	Albúmina sérica bovina
FCS	Suero de feto de ternero
Temperatura ambiente	TA
W	peso
V	volumen

Ejemplo 1: Síntesis de propanoato de metil-(2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo]. (1)



Se disolvió propanoato de metil-(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo] (compuesto N° 26, solicitud de patente internacional WO 03/093237) (500 mg, 1,05 mmol) en DCM (5 ml) y se agregó una solución de TFA (0,8 ml, 10,5 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota durante 10 minutos. Después que se completó el agregado la reacción se agitó a TA durante toda la noche. La reacción se enfrió a 0°C y se agregó TEA (2,1 ml; 15,8 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se enfrió hasta -10°C y se agregó cloruro de 3,5 dicloro-isonicotinoilo (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1591-1594), (663 mg; 3,0 mmol) gota a gota durante 10 minutos, antes de permitir que la reacción se calentara hasta TA. Después de 1 hora la reacción se lavó con HCl acuoso (1 N, 10 ml), seguido del lavado con solución acuosa de NaHCO₃ (saturada, 10 ml). La capa de DCM se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para producir un sólido color hueso. El sólido se purificó usando cromatografía instantánea (eluyente EtAc) para producir el compuesto del título como un polvo blanco (432 mg, 75 %) LCMS M+1 (552, 550, 548), tiempo de retención 3,82 min, ¹H NMR, 300 Mz, d₆-DMSO - 9,50 (1H, d); 8,63 (2H, s); 8,42 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,94 (1H, d); 7,78 (1H, dd); 7,65 (2H, d); 7,55 (2H, m); 4,95 (1H, m); 3,74 (3H, s); 3,45 (1H, dd); 3,20 (1H, dd).

38

Ejemplo 2: Síntesis de ácido (2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil] propanoico. (2)

Se disolvió propanoato de metil-(2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil] (410 mg, 0,75 mmol) en THF (2 ml) y se agregó gota a gota durante 3 horas a una solución acuosa en agitación de NaOH (2 M; 2,5 ml). Después que se completó el agregado, la reacción se agitó a TA durante 1 hora, antes de eliminar el THF al vacío. La suspensión resultante se diluyó con agua (6 ml) y se acidificó hasta pH 4 usando HCl (12 M). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (15 ml) y se secó durante toda la noche al vacío (40°C) para obtener el producto deseado como un polvo blanco (274 mg, 68 %). LCMS M+1 (535, 537), M-1 (534, 536) tiempo de retención 3,39 min, ¹H NMR, 300Mz, d₆-DMSO – 13,00 (1H, brs); 9,40(1H, d); 8,65 (2H, s); 8,42 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,94 (1H, d); 7,78 (1H, dd); 7,65 (2H, d); 7,54 (2H, m); 4,90 (1H, m); 3,45 (1H, brs); 3,20 (1H, dd). HPLC quiral 97 % ee tiempo de retención 6,29 min (Columna – CHIRALPAK AD 250* 4,6 mm, 10 µm; solvente A 1-propanol + 0,1 % de TFA, solvente B isohexano; isocrático 20 % A: 80 % B; temperatura 40 °C; tiempo de ejecución 15 min; detección 280 nM).

Ejemplo 3

Los siguientes ensayos celulares se usan para demostrar la potencia y la selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención. En cada uno de estos ensayos se determinó un valor de CI₅₀ para cada compuesto de prueba y representa la concentración de compuesto necesaria para lograr una inhibición de la adhesión celular del 50 %, donde el 100 % = la adhesión evaluada en ausencia del compuesto de prueba y 0 % = la absorbancia en los pocillos que no recibieron células.

Adhesión de células Jurkat a Ig-VCAM dependiente de integrina α4β1:

96 placas de pocillos NUNC se recubrieron con anticuerpo de cabra F(ab)₂ anti IgG humana y específico para Fcγ [Jackson Immuno Research 109-006-098: 100 µl en NaHCO₃ 0,1M a 2 µg/ml, pH 8,4], durante toda la noche a 4°C. Las placas se lavaron (3 veces) en PBS y después se bloquearon durante 1 h en PBS/BSA al 1 % a TA en una plataforma basculante. Después del lavado (3 veces en PBS) se agregaron 9 ng/ml de Ig-VCAM 2d purificada diluida en PBS/BSA al 1 % y las placas se dejaron durante 60 minutos a TA en una plataforma basculante. Las placas se lavaron (3 veces en PBS) y después se realizó el ensayo a 37 °C durante 30 min en un volumen total de 200 µl que contenía 2,5 x 10⁵ células Jurkat en presencia o ausencia de los compuestos de prueba titulados.

39

Cada placa se lavó (2 veces) con medio y las células adherentes se fijaron con 100 μ l de MeOH durante 10 minutos seguido de otro lavado. Se agregaron 100 μ l de Rosa de Bengala (Sigma R4507) al 0,25 % en PBS durante 5 minutos a TA y las placas se lavaron (3 veces) en PBS. Se agregaron 100 μ l de EtOH en PBS 50 % (v/v) y las placas se dejaron
5 durante 60 min después de lo cual se midió la absorbancia (570 nm).

Adhesión de células JY a Ig-MAdCAM dependiente de integrina $\alpha 4\beta 7$:

Este ensayo se realizó de la misma manera que el ensayo de $\alpha 4\beta 1$ salvo que se usó Ig-MAdCAM (150 ng/ml) en lugar de Ig-VCAM 2d y una sublínea de la línea celular linfoblastoide β JY en lugar de las células Jurkat. El valor de CI_{50} para cada compuesto
10 de prueba se determinó según se describe en el ensayo de integrina $\alpha 4\beta 1$.

Ensayo de unión a VCAM en sangre entera para integrinas $\alpha 4$:

Se agregaron los reactivos siguientes a los tubos para FACS: 3 μ l de $MnCl_2$ 100 mM (100 veces la conc. requerida), 1 μ l estreptavidina-FITC 1 mg/ml (proveedor Pierce
15 100 veces la conc. requerida), 2 μ l de hVCAM-1-mFc biotinilado 500 μ g/ml (50 veces la conc. requerida), y 2 μ l del compuesto de prueba diluido serialmente a 50 veces las concentraciones finales deseadas. Después se agregaron 100 μ l de sangre heparinizada de donantes humanos sanos a cada tubo para FACS los cuales se sellaron y mecieron durante 30 minutos a TA. Se agregaron 2 ml de solución "FACS Lysing Solution" (Biosciences BD) a los tubos durante 5 minutos a TA, y los tubos se hicieron girar a 1.200
20 rpm y se lavaron 2 veces en 3 ml de TBS, antes de la suspensión final en 100 μ l de TBS. Después se realizó la citometría de flujo en un equipo Becton Dickinson FACScan para evaluar los % de células en la puerta de linfocitos capaces de unirse a VCAM.

Adhesión de células K562 a fibronectina dependiente de integrina $\alpha 5\beta 1$:

96 placas de cultivo tisular con pocillos se recubrieron con fibronectina plasmática humana (Sigma F0895) en PBS a 5 μ g/ml durante 2 h a 37 °C. Las placas se lavaron (3
25 veces en PBS) y después se bloquearon durante 1 hora en 100 μ l de PBS/BSA al 1 % a TA en una plataforma basculante. Las placas bloqueadas se lavaron (3 veces en PBS) y después se realizó el ensayo a 37 °C en un volumen total de 200 μ l que contenía $2,5 \times 10^5$ células K562, forbol-12-miristato-13-acetato a 10 ng/ml, y en presencia o ausencia
30 de los compuestos de prueba titulados. El tiempo de incubación fue de 30 minutos. Se fijó y se tiñó cada placa según se describe en el ensayo de $\alpha 4\beta 1$ antes mencionado.

Adhesión de neutrófilos polimorfonucleares humanos al plástico dependiente de $\alpha m\beta 2$:

96 placas de cultivo tisular se recubrieron con RPMI 1640/FCS al 10 % durante 2 h a 37 °C. Se agregaron 2×10^5 neutrófilos polimorfonucleares (PMN) venosos humanos recién aislados a los pocillos en un volumen total de 200 μ l en presencia de forbol-12-miristato-13-acetato 10 ng/ml, y en presencia o ausencia de los compuestos de prueba, y se incubaron durante 20 min a 37 °C seguido de 30 min a temperatura ambiente TA. Las placas se lavaron en medio y se agregaron 100 μ l de bromuro de hexadeciltrimetilamonio al 0,1 % (p/p) (Sigma H5882) en tampón de fosfato de potasio 0,05 M de pH 6,0 a cada pocillo. Después las placas se dejaron en un balancín a temperatura ambiente TA durante 60 min. A continuación se evaluó la actividad de peroxidasa endógena usando TMB del modo siguiente: se mezclaron muestras de lisado de PMN con H₂O₂ (Sigma) al 0,22 % y TMB (Boehringer Mannheim) 50 μ g/ml en tampón de acetato de sodio/citrato de sodio 0,1 M de pH 6,0 y se midió la absorbancia a 630 nm.

Agregación de plaquetas humanas dependiente de α IIb/ β 3:

Se evaluó la agregación de plaquetas humanas usando agregación por impedancia en el Chronolog Whole Blood Lumiaggregometer. Se obtuvo plasma humano rico en plaquetas (PRP) haciendo girar sangre venosa humana fresca anticoagulada con citrato de sodio al 0,38 % (v/v) a 220 xg durante 10 min y se diluyó hasta una densidad celular de 6×10^8 /ml en plasma autólogo. Las cubetas contenían volúmenes iguales de PRP y tampón de Tyrode filtrado (g/litro: NaCl 8,0; MgCl₂·H₂O 0,427; CaCl₂ 0,2; KCl 0,2; D-glucosa 1,0; NaHCO₃ 1,0; NaH₂PO₄·2H₂O 0,065). La agregación se monitoreó después del agregado de ADP (Sigma) 2,5 μ M en presencia o ausencia de inhibidores.

Adhesión de JY a vitronectina dependiente de integrina α v β 3:

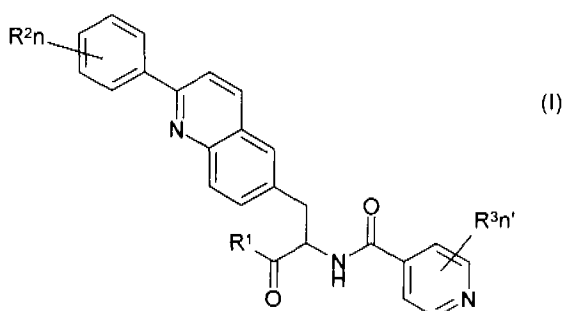
96 placas de pocillos NUNC se recubrieron con vitronectina humana (Promega) en PBS a 2,5 μ g/ml durante 2 horas a 37 °C. Las placas se lavaron (2 veces en PBS) y después se bloquearon durante 1h en 100 μ l de PBS/BSA al 1 % a TA en una plataforma basculante. Después se lavaron las placas bloqueadas (2 veces en PBS) y se realizó el ensayo a 37 °C en un volumen total de 200 μ l que contenía 2×10^5 células de JY, forbol-12-miristato-13-acetato a 10 ng/ml y en ausencia o presencia del compuesto de prueba titulado. Se preincubaron las células JY durante 15 minutos con 5 μ g/ml de anticuerpo monoclonal antiintegrinas β 2, denominado 6.5E, para evitar la unión no específica dependiente de β 2. Se fijó y se tiñó cada placa según se describe en el ensayo de α 4 β 1 antes mencionado.

En los ensayos antedichos los compuestos de la invención al igual que los compuestos de los ejemplos tienen en general valores de CI₅₀ de 1 μ M e inferiores en el ensayo de α 4 β 1 y de 1 μ M e inferiores en el ensayo de α 4 β 7. En los otros ensayos que aparecen integrinas α

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros, diastereoisómeros o una sal de éstos aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

5



donde

R^1 es hidrógeno, hidroxilo o C_{1-6} alquilo;

R^2 es hidrógeno o halógeno;

10

n es de 0 a 5;

R^3 es hidrógeno, o halógeno;

n' es de 0 a 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

15

R^1 es hidroxilo o metoxi;

R^2 es cloruro;

n es 2;

R^3 es cloruro

n' es 2.

20

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde, el átomo de carbono asimétrico que está en la configuración "S".

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre propanoato de metil-(2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo] y ácido (2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil] propanoico.

25

5. El compuesto ácido (2S)-2-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil] propanoico.
- 5 6. Una preparación farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un adyuvante, diluyente o excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar como un medicamento.
- 15 8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento.
- 15 9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inflamatorios o enfermedades dependientes de $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$.
- 20 10. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 ó 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, trastornos cutáneos inflamatorios incluidos dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eccema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunitarios, leucemia mielógena
- 25 aguda, trasplante y aterosclerosis.
- 30 11. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 ó 9 en la fabricación de un medicamento para los tipos de cáncer relacionados con $\alpha 4$.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LECHIEN, Monique
UCB S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 August 2006 (10.08.2006)	
Applicant's or agent's file reference B0008_WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/004811	International filing date (day/month/year) 22 May 2006 (22.05.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 June 2005 (09.06.2005)
Applicant UCB S.A. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 June 2005 (09.06.2005)	0511781.7	GB	26 June 2006 (26.06.2006)
18 August 2005 (18.08.2005)	11/206,158	US	26 June 2006 (26.06.2006)
06 January 2006 (06.01.2006)	0600213.3	GB	26 June 2006 (26.06.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Telephone No. +41 22 338 91 54

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

Handwritten signature and initials

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) **UCB PHARMA, S.A.**

I (We) **UCB PHARMA, S.A.**

domiciliado(s) en 60, Allée de la Recherche, B-1070 Bruselas, Bélgica

domiciled in 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Belgium

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en Bruselas

Granted and signed in Brussels

hoy de de **Allen NORRIS**
Proxy and legal representative

this 20th day of July 2007

COMERCIO EXTERIOR Y COOPERACION PARA EL DESARROLLO

(FIRMA)
Jean-Paul Lignier

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí Allen NORRIS

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es el Apoderado y Representante Legal

de UCB PHARMA, S.A.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; 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 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 objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 20th day of July of 2007 personally appeared before me Allen NORRIS

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the Proxy and Legal Representative

of UCB PHARMA, S.A.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that 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 purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Brussels
under date of 20 July 2007

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



Damien HISSETTE
Notaire Public (Seal)
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Hisette, Damien
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
Brussels

Attesté

5. A Bruxelles
6. Le: 20/07/2007
7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération
au Développement
8. Sous le n°: **9805070720744644**
9. Sceau/timbre:

10. Signature:



Jean-Paul Lignier

Handwritten signature/initials.

190

248

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **UCB PHARMA, S.A.**, con domicilio en Allée de la Recherche 60 B – 1070 Bruselas, Bélgica.

Hay un sello que dice:

ALLEN NORRIS
Apoderado y representante legal

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado – Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Bruselas

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado de Bruselas
Geassocieerde notaris et Brussel

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Bélgica

Este documento público

2. ha sido firmado por: Hisette, Damien

3. actuando en capacidad de: Notario

4. lleva el sello/timbre de: Notario
Bruselas

Certificado

5. en Bruselas

6. El: 29/07/2007

7. por el Servicio Público federal de Asuntos extranjeros, Comercio exterior y Cooperación para el Desarrollo

8. No. 9805070720744644

9. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

10. Firma

SERVICIO PÚBLICO FEDERAL
DE ASUNTOS EXTRANJEROS
COMERCIO EXTERIOR Y COO-
PERACION PARA EL DESARROLLO

(FIRMA)
Jean-Paul Lignier

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128782- -00000-0000

Fecha: 2007-12-05 16:03:33 Dep: 2020 NUCLEACION
Tra: 11 PATENTE DIIII Lya: 378 PASLNACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 43



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

[]

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

50

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
UCB PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 128782
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/004811
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

16759

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha_____
adpall