feda(1Dh 44j4

1 CTT FjWj 411

$O1ThQ-2

CEflCACtO -4 41

FEMA ER1 4E24

- TIn PAN MWED No. PASO FUS PQ

LL S NCWAN3PU 1*O1- i1 f4J/CI 4- 142 1)

C I

TO -

I -1- TRfl IC1łS t TR3S ERCWI HINIRTIVCB
TlitFL $422 000. 00

cmMOSMUCIE V

CI EC

ET CERT IF I CACI UN flE EXCENTE DE PAQ SUL PDRA ER tJTIL ZDA COMO PART 1E LA CANCLACWN DE UNA 1AFA VZNT V NO PODRA SER WSTITUIDA POR NINI3UN RECIEL

44,
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON WIW 8HZ TELEPHONE. 020 7537 9593 TELEFAX. 020 7631 5804

J SE -MAIL: CONSULCOgCONSULGO, DEMON.COAJK

El suscrito COnsul General de Colombia en Londres, vistas los documentos presentados ante este dspacho,

CERTIFICA

Que el Seæor JOHN DAVID WOODWARD, qmen autenticO el documento precedente, ejercIa en la fecha las furiciones de Notario Püblico de Londres, Reino UriIdo de la Gran Bretaæa, su firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que GLAXO GROUP LIMITED es una Sociedad debidamente constituIda, organizada existente en Inglaterra que cumple con su objeto sociar de acuerdo con las ieyes de este pals

Que el Seæor GRAHAM GEORGE BRERETON, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente su firma ha sido autenticada par P-1 Notario JOHN DAVID WOODWARD.

El COnsul General no asume responsabiidad par el mencionado documento.

Dada en Londres, Reino Umdo de la Gum Bretafia, a los veinti 4) 4isde

mes de enero del. aæo dos mil uno (2001) I 3

CertificaciOn No. 01/0r" 8 QCT 2003
Derechos: US$10600,

JRO E. BERRIO LARREAL \._ónBIL1G eral

J

+ DEPINNA

Yo, el infrascrito, JOHN DAVID WOODWARD, Notario PiThlico do la Ciudad do Londres, Inglaterra, par la Autoridad Real debid.amente admitido

0 y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es autØntica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, par ser del puflo
y letra del Seæor Don GRAHAM GEORGE BRERETON, cuya identidad me corist, Apoderado do la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED". Sociedad legalmente constituIda y existente de acuerdo con lag leves de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro do Sociedades bajo el nümero 305979, con doinidiio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra, estando dicho Seæor en su citado caracter debidamente autoriado para firmar documentos do esta ciase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud do tin Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado 12 de julio de 1996, una copia del cual he tenido a la vista;

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

Y PARA QUE CONSTE donde y coma convenga y r 1eai Id presents Certthcado quo firma y sello en Londres, e dl:.h6yt6ntid6s do eneio del aæo dos mil uno

DE PINNA
ii 2 2K I \ N4 22521 I2th1T\ 2

Sohciid nternacona1 No.

RORTE DRI3USQUEJE& INTERNACIONAL PCTIQB 02103586

CaOa I Ob aüuedonde eiertareivindimetones fueroæiecrutabIes (Centinuaei6n del item I di laprneralwZa).

Este iniforme de biXsqda interncionM no ha.sido establecido respeeto a eiertas reivindieaciQues bajo ci At1iu10 l7(2Xa) or las siguientcs ra2ones:

1. 0 Reivindicaciones Nos

relation= on no astmto quo noes necesario quo esta Antorithd busque, a saber:

2. Reivindieaciies Nos.: 1-46 parciÆlmerte
so ro1acionn con pates do Ia sohitud int-ernacioal que no cwlen eon los requisites
prescritos hesta tat grado quo no so puede Ilevar a cabo uua bdoqueda intorflacional significativa, ospecicainente:
vet INFORMACION ADICIIONAL boja PCT/ISAI2I0

3 0 koivjndioacjones Nos.:
porque son reivindicaciones dopondientes no estÆn disofiadas do aouerdo -eon Ia segunda tercora
-- -oracidndelallorma6,4(a).

CasiUa Ii Obs6rvaciones -donde ftlta unidad de invenci*Sn (Conthniaciu dl Item 2 do la pEimera boja)

Esta A146ridad de Büsqueda Tuternaciorial ericontid ilivenoiones mdltiples en esta solicitud internaeional, asI:

ver hoja adkion-aI

1.- Pucst-o quo todos los derechos de bfisqueda adicionales requcridos reron pagados oportuiameute pot
solicitante Oste inforrne do bdsqueda. intenaciQnal eibre toda las rØlviudicaciones luvestigablos.

2. 0?uesto quo todas has r-eivindicaeioues investigahies pudierori investigarsein esfuerzo que ustiflque
dereclios adiciQnaIes osta Antoridad.nt solicitfi page do dorechos adicinivales,

3.:,,0 Puesto quo sØlo algunos do los detechos d sueda adicionales lirerenpagados opotwiamcnte per ci solicitante, łste informe do bØsqueda- intenmciQi cubre duicamonte aquellas reivindicaciones pars
Wwales so pagaron derechos, especfçarnente las reivindicacionos

4. El selicitante no pagó oporunamente los dereehos do bØaqueda adkIonzles requeridos. Pr
consiguienl-e, este lafonno do bØsqueda intemacional so restringo a la prinra invencidu menciQuada
en las reivindkaciones esta’ cnbicrto perlasreivindicaciones Nos.:

1-46 (pria1meite)

Cuneutar sbro Prtest [3 Los dereehos do bdsqiteda adic-ionales est-uvieron aenrapadados -por la protesta

del

CONTINTLJACION DE 1NFOEMACION A1)ICIONAL PCT/ISAI2I0

Continuación de Casilla 1.2

Reivindicaciones Nos.: 1-46 parcialmente

Estas reivindicaciones 1-46 relacionan un gran ntmero de posibles compuestos (Æcidos fluoroalquil alcanoicos o Æcidos fluoroalcoxi alcanoicos); para mØtodos de sintesis del rnismo para usos en formulaciones en aerosol como surfactantes; y para formulacioucs on aerosol que lo contengan.

Debe encontrarse soporte dentro del significado del Articulo 6 PCT y/O la divulgación dentro del significado del Articulo 5 PCT, aunque solo para una pequena proporción de los compuestos reivindicados. En particular, cuando ir=2 o n=3, la formula Markush (1) tal como lo define la reivindieación I tambiØn incluye un gran nümero de posibles de Æcidos poli(fluoroalquil)-, poli(fluoroalcoxi)-, fluoroa1quilfluoroalcoxi, o fluoroalquil alcoxi-alcanoicos ranilficados que no son divulgados en la solicitud. La sintesis de dichos Æcidos alcanoicos raniificados, particularmente cuando los grupos n de la formula B son idØnticos, presentan problernas tØcnicos adicionales que son manejados en esta solicitud.

Posterior, que las reivindicaciones les falte soporte y que la solicitud tarnbiØn Ic falte divulgaciOn, on cuanto a una biisqueda significativa de la totalidad del alcance reivindicados es imposible. En consecuencia, se ha lievado a cabo la bÆsqueda paraaquellas partes de las reivindicaciones que aparentemente estÆ.n apoyadas y divulgadas, principalmente aquellas partes relacionadas con los compuestos de la formula (I) en donde n=1 y on donde el Æcido alcanoico estÆ sustituido perun fluroalquil 0 Ufl grupo fluoroalcoxi en el carbono terminal, por ej., Æcidos fluoroalquil 0 Æcidos fluoroalcoxialcanoico de cadena lineal dentro del signifleado de las reivindicaciones 31 y 35 y 36 y 4 respectivamente.

La atención del solicitante se centra on ci becho que las reivindicaciones o partes cle las reivindicaciones, que relacionan al objeto respecto al cual ninon reporte de,. biisqueda internacional ha establecido la necesidad de no ser objeto del examen prelitninar internacional (RegulaciOn 66.1(e) PCT. El solicitante ha side advertido que la plitica EPO cuando acnia como una Autoridad Examinadores Prelirninar Jntemacional normalinente no Ileva a cabo un examen preliminar relacionado con algo que no ha side investigado. Este es ci caso que no tiene on cuenta silas reivindicaciones est’i.n o no enmendadas posterior al recibo del reporte de bæsqueda0 durante ci procedimiento del CapItulo II.

. . . . . . . . . . . .

RORTEJM4"QJJEDAJNT1RNAC1ONAL jKV00020586

DOCUMENtQS CONS DRAOOS LBVANtES

Cçgofa Cita6n mento, coti ideac{ón. oieca oado, deToa txtos rvtes kvante a areMndcaciiNo.

X EP 0021 73 A SONObA NOBORU; DAIIKIN IND L1 QP); 31
MURAl SRINJI ()KAMURA OIL)
7deEnerodi98(1981O1-07)
ei1ad en Ia solicitud

Y Yer ceinpuestos 11, 12, 13,23, 24,47, 48 144,
tb1a1 32-35,44

X MULLER,N. Y COL: ’lnvestigación cle Ia eslructura miseelar por 31-35
resônancia mati;a de fhor. 1. 10,1O,1O-trit1uorocapmto de
SOdio Qoinpoestos relacionado&’
J. PHYS. C}IM.,
vol. 71,no.4,Marzode 1967(1967-03),
pginas 957-962, NF0O2Z30279
Via Tablal
el documento cotupleto

X US3 498 923A NTTMAWNE i( Y cOL 31,32
3 de Marzo de 1970 (1970-0303)
el doeumento completu 114,
33-35,

X GAYLIN, Y COL.: ’Sintesis del Æcido orncg.-trffluoroesteÆrico3102,41
de omganitI oro-n-octadecil arnina"
1.0 Ofm
vol. 21, Diieithre 1956 (1956-12)1 --p 1342-1347,
Xp002230290
Y VerExperimental" 33-35
el documento conipleto

X PARK, J.D. Y COL; "Apliesbilidad de la reaccin de Amdt- 31,43-
Eistcrt para aki&s fluoadosyd- -sus deriaos"
J. ORG. CgEM.,
vol- Agosto 1958 (1958-08), pÆginas 1166-1169,
XP002230281
YVExpntaY’ r
docwmrnto

32-35

el Qompleto

X BRACE, N.O..: "Acidos alcanoicos alquenoicos de eadena larga 43
con segmeitos pefluoroalquil teimina1es’
oRi CHBM.,
vol. 27, Pieieibre 1962 (1962-12), pginas 4491-4498, XPOQ-1122366
citado en hr soliçitud
Y Ver Tablas I 11 Fig. 2 31-35
Ver rimenta1

el documnto eornplcto

V

V V VV

V

V

V V

RZPOTED}.!USQUDAIN I ERNACIONAL ?CT!G O2iW58, -6 V OJ $XSR fLl VJVAS V

V
V

V
V

V

V

V V V V

V

V

V V

V

de dop ith iie

(OZ noaionsupetheie 43 V

V11 I di,atjvis :V

V

V V V

V V
VV

V V

J AM CITL\1 SOC

vol 121, 1999,pagtn lQ554-W52,

XPOOu3o3 V
ci6o sithtud V V

-11 V

VV V
V

V

I IV
Y tmnta1W V

31-35

el doc imeto omp10

V
V

X V
PR,1335A(ATO V .VV

V

V

V

43:

V V 7 d ctbr de l98 (E-tO-01) V

V

V

V
V

V

VV
VV

V

V

tadł eu Ia solic!tud V

V V

pai*s 1 1ma 33-pagm 2, 1m 37 31-35 V
V

VVV V
V
V

V

V
V

VV
V
V

QRATIPF, M (OL A-1 de aua 1aga prfluoadow 43 V

V
V

V V

Icnoo1

t$tT1a1flicfli& V

VVV

V V

V V
V

V
V

7’ I

V

V
V

V V

V

V

V
V

V
V

V V V V V

V
V

V V

V V VVV V V.VV VVV

V

VVVV V V V

V

VVVV V
V V

V

V

VV
V

V
VV
VVV
V

V
V

V V

VVV
V V

V
VVV
V

V

REPOATE TE BUSQUEDA 1NTER1’AcION*a&Intei Thforme sobre ros de Thmiiia.C’iiG 02103586
04* a Feeb de pub1icaeión de la fa tntes Feehade
brsqueda
WO 92b0107 A 09-01-i992 AT 196O76-T 15-09-2O00
AU 649702 I2 02-064994
AU 8213591.A 23-01-1992
CA 2083821 Al 29-1271991
DE69132407 Dl 1240-2000
DE 69132407 T. 05-04-2001
BP 0536250 Al 14-04-1993
Es 2151476 T3 01-01-2001
TT?2263064 AB 14-07-1993
912246’Al 0i-01-1992
JP 3056784 E2 26-06-2000
5507935 1 11-11-1993
KR175164 1 01-024999
NZ 238749 A 27-074993
PT 98105 A,B 31-08-1993
RU2098082 Cl 10-12-1997

WO 9200107 Al 09-014992 *
 US:
ZA

5.126123
9104957

A
A

30-06-1992
29-04-1992

WO 9114422 A 0340-1991 AU 654813 24-11494
AU 7668691 A 21-10-1991
207735-41 9CA 91
DE 09109284.D1 01061995
DE 69109284 12.24-08-1995
lYE 69131867 Dl 27-01-2000
DE 69131867 T2 18-052000
EP 0526481 Al 4002-1993
EP 0636362A2 01-024995
EP 0965335 Al 22-12-l999
ES 2071306 T3 16-06-1995
JP . 5505824 T. 26-08-1993
WO 9114422 Al 03-10-1991
US 5118494 A 02-06-1992

P 0021739 A 07-01-1981 iF 1W1349 C 29-024984
iF 55167232 A 2642-19.80
58022130 B 06M5-l83
JP 1197719 C 2l031984
IF 55167244 A 26-12-1980

JP 58026898 B 0"6-19,93- 6-06-1983DE
DE 3061497 DI 03-02-1983
EP. 0021739 Al O701-1981

*US 4346235 A 24-08-1982

US 348923 IA 0343-l90 .

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - FR 2613357 A 07-10-1988 FR 2613357 Al 07-10-1988

I.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT ir orret App on No
,GB 02/03586

A. CLASSIF CAT ON OF SUBJECT MAIrER

IPC 7 A61K9/12 C09X3/30 A611(47/12 C07C53/21 A6101/5
A61K31/137

According to International PatentClassification (IPC) or to both national classification and IPC
S. FIELDS SEARCHED

Minlranirn do mrrfalion searched (caaHcaflori system followed by dassticadon symbols)
IPC 7 A61K C09K C07C

Documentation searched otherthan minimum docurrietiftil= to the extent thatsuch documents are included in the fields searched

Elecutinic data base consulted daring the fritorrotlmw search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-internal, WRI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONStDERD TO SERELEVANT

Category citation 01 documedo with tncicotlon, where appropriate, ftthe relevant passages Relevant to claim No.

X WO 92 00107A (GLAXO INC) 1-5,44
9 January 1992 (1992’-01-09)
cited in the application
I 6-14,
31-35,45
page 3, paragraph 4 -page 4, paragraph 1 page 5, paragraph 3 -page 6, paragraph 4 page 7, paragraph 2
examples; table 1

X WO 91 14422 A (MINNESOTA MINING & MFG) 1-5,44
3 October 1991 (1991-10-03)
cited in the application
V page 2, line 5 -page 3, line 7 6-14,
31-35,45
page 3, line 32 -page 4, line 15
See Tables 6-12
exanles 21-277,78

- I-

[j Further documenta am ileted in the continuafiOn f box C. r7l Palent family members are fisted in annex
Special caisgortes of tilted documents: 1 laterdocument published afterthe Irilematlonef fling date or priority date and not in cenlilot with the application but
W document deilning the general statO of the art which not cited to understand the piinclplo or theory underlying the considered to be ofprticufarrslovanceiswsrdon
earlier document butpubilshed on oraftertha Intematimal of particular relevance; the clairnsrd invention fifing date cannot be considered novel carinotbe considered to
V documentwhich may throw doubts on priority claim(s) or involve an inventive step when the de=mentIs taken alone

which Is cited to estaitilait the publication date of another Ir document of particular relevance; the claimed invention citation or other special reason (as sped) cannot be considered to Involve an inventive step when the

’O document referring to an oral disclosure. usoi exhibItion or document Is combined with one or more other such docu-
other means menta’ such combination being obvious to a person skilled

document published priorto the loternallorral filing data but Ith arL
laterthan the priority dale claimed "& documentmsmber of the earns gatentfamfly
Date of the actual completion of the International search Date of mailing of the International search report

7 February 2003 1 S. 05. 03
Name and mating address of the ISA Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaso 2
NL228014Vfltsek
Tol (4-31 70) 340-’2040, Tx. 31 651
Fax. (-70) 340-3016 GiinØriez Mi rail e, J

f1% cAIrLJ IIM I L’.IVI I JJIII4L a%-1 F- I
Intflal Ap eauon 4o

iB 02/03586

C.(Conflnatlon DOCWENTS CONSIDO TO 8E RELEVANT
Categy Citation of dnoument. with lndlcaton,wtiero appropriate of the relevant passages Ra1et to dairn No.

X EP 0 021 739 A (SONODA NOBORU;DAIKIN IND 31
LTD ON; MURAl SHINJI (JP); OKAMIJRA OIL)
7 January 1981 (1981-01-07)
cited in the application
V See compounds 11,12,13,23,24,47,48 1-14,
table 1 33544

X MULLER, N. ET AL.,: "Investigation of 31-35
micelle structure by fluorine magnetic
resonance. I. Sodium

10,10,10-trifluorocaprate and related
compounds’
J. PHYS. CHEM..

vol. 71, no. 4. March 1967 (1967-03),
pages 957-962, XPE102230279
See Table I
the whole document

US 3 498 923 A (ERNETT MARIANNE 1< ET AL) 31,32
3 March 1970 (1970-03-03)
V the whole document 1-14,
33-35,
-44,45

X GAVUN, G. ET AL.: 1’Th6 synthesis of -31,32,43 omega-trifluorostearic acid and

omega-trifluoro-n-octadecyl amine
J. ORG. CHEM.,
vol. 21, December 1956 (1956-12), pages 1342-1347. XP002230280
V See ’Experimental’ 33-35
the whole document

X PARK, J.D. ET AL.: ’Applicability of the 3-143
Arndt-Eistert reaction to fluorinated acids and their derivatives’
J. ORG. CHEM.,
vol. 23, August 1958 (195848), pages 1166-1169, XP002230281
Y See ’Experimental’ 32-35
the whole document

X BRACE, N.O.: ’Long chain alkanoic and 43
alkenoic acids with perfluoroalkyl
terminal segments’
J. ORG. CHEM.,
vol. 27, December 1962 (1962-12), pages
4491-4498, XP001122366
cited in the application :
V See Tables I and II; Fig. 2 -31-35

See ’Experimental the whole document

FDfln POTSAJ2I focritinuanon Wwnd sireeff fJuly I 992) -

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

y

It foniAcatIonNo

C.(Ccrntinuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category* Citation of docuflent, wfth Indieatioi where appropriate, of the r&evenpages Ralevart to dam

X GU, C. ET AL.: "Dissociative and reactive 43
hyperthermal ion-surface collisions..." J. AM. CHEM. SOC.

vol. 121, 1999, pages 10554-1e562,
XP001135063

cited in the application
Y See "Experimental sections" 3-35
the whole document

X FR 2 613 357 A (ATOCHEN) 43
7 October 1988 (1988-10-07)
cited in the application
Y page 1 line 33 -page 2 line 37 31-35
example 1

X GRAUPE, M. ET AL.: "Terminally 43
perfl uori nated long-chain al kanetfti ol if J. FLUORINE CHEM.,
vol. 93, no. 2,
4 February 1999 (1999-02-04) pages 107-115, XP00415621
cited in the application
See ’Experimental"
the whole document

Tocn PGTtSAtoO (conneeon ci cfitod s1ieet luj 1to

Ale

A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
AppReation No
Informaibnoflpate... members
j

ri/GB 02/03586

Pubon Pa–ntfamily PuNication
rrt data

WO 9200137 A 89-01-1992 AT 196075 T 15-09-2000
AU 649702 a2 02-06-1994
AU 8213591 A 23-01-1992
CA 2083821 Al 29-12-1991
DE 69132407 Dl 12-10-2080
DE 69132407 T2 05-04-2001

Ep 0536250 Al 14-04-1993
ES 2151476 T3 01-01-2001
GB 2263064 A,B 14-87-1993
IE 912246 Al 01-01-1992
JP 3056784 82 26-06-2000
JR 5507935 T 11-11-1993
KR 175164 Bi 01-02-1999
NZ 238749 A 27-87-1993
PT 98105 A B 31-08-1993
RU 2098082 Cl 10-12-1997
WO 9200187 Al 09-01-1992
US 5126123 A 30-06-1992
ZA 9104957 A 29-04-1992

WO 9114422 A 03-10-1991 AU 654813 02 2-11-1994
AU 7568591 A 21-15-1991
CA 2077354 Al 24-09-1991
SE 69109284 Dl 01-06-1995
SE 69109284 T2 24-08-1995
SE 69131867 01 27-01-2000
DE 69131867 T2 18-05-2000
OP 0526481 Al 10-02-1993
EP 0636362 A2 01-02-1995
ER 0965335 Al 22-12-1999
ES 2871386 T3 16-06-1995
JP 5505824 T 26-08-1993
WO 9114422 Al 03-10-1991

Us 6118494 A 02-86-1992 ----------------------------------------------------------------------
ER 0021739 A 07-01-1981 JP 1191349 C 29-02-1984
JR 55167232 A 25-12-1980
JR 58022133 B 05-05-1983
JR 1197719 C 21-03-1984
JR 55167244 A 26-12-1980
JR 58026898 B 06-06-1983
SE 3061497 01 03-02-1983
ER 0021739 Al 87-01-1981
US 4346235 A 24-08-1982

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - 3498923 ------3:83i97ON0j------------------------------------------------------------------------ ------------------------------------ ---
FR 2613357 A 07-10-1988 FR 2613357 Al 07-10-1988

FcTh?OT/1SA21O pteri1 fnj nnx) JUy 12)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER TUE PATENT COOPERATION TREATY (PCT) I J

(19) World intellectual Property Organization
Int,armfional Bureau .11111111119

(43) International Publication Date (It)) International Publication Number
20 February 2003 (20,02.2003) PCT WO 03/013610 A3

(51) international Patent Classification7: A61K 9/12, (74) Agent: THORNLEY, Rachel, M.; GlaxoSmithKline, 980
C09K 3/30, A6IK 47/12, C07C 53/21, A6IK 31/56, Great West Road, Brentford, Middlesex TWS 90S (GE).
311137

(81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU,

(21) International Application Number: PCT/0B02J0.586 , BA, BE, EU, BR, BY, EZ, CA, CII, CN,0 Ck, Cu,

C’Z, DII, DX, DM, DZ, EC, Eli, ES, P1, GB, GD, OF, GH, (22) International Filing Date: 2 August 2002 (023)8.2002) IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC,
LX., LX, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MX, MN, MW, (25) Filing Language: English MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE. SC,
(26) Publication Language: English SI, 5K, SL, TI, TM, TN, TUE., U, Ti UA, 1.10, US. LIZ,

(JO) Priority Data:
01189943 3 August 2001 (03.08.2001.) GB (84) Designated States fregiornd): ARWO patent (GH, GM,
0206892.2 23 March 2002 (23.03.2002) GB XE, ES, MW MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ., MD, RU, TJ, TM),
(71) Applicant (for all deaignated Ste/es except U8): GI-A XO European patent (AT, BE, BC, CH, CY, CL, DE, DX, HE,

Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN (GB). TX), OAPI patent (E(BF,BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,

GROUP LIMiTED [GB/GB]; Glean Wellcome House, ES, FL FR, GB, GP, TO, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,

- . (72) Inventors; and
-__ (75) Inventors/Applicants (the US only): KALDOR, Istvan Published’
[FlU/US]; OlaxoSmithKline, Five Moore Drive, Re- with ivernational search report
search Triangle Park, NC 27709 (US). LOOKER, Brian,
Edgar [GB/GB]; GlaxoSniithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertiordshlre SGI 2NY (GB). LUNNISS, (88) Date of publication of the international search report:
Christopher, James [GBIGB]; GlaaoSmithKline, Gun- 30 October 2003
nels Wood Road, Stevenage. Hertfordshire SGI 2NY (GB).

line, Gunnels Wood Road. Stevenage, llertfordshlre SG1 ance Votes on Codes andAbbreviations " appearing at the begin-

(57) Abstract: A pharmaceutical aerosol formulation comprising a particulate medicament, one or more fluorocarbon or hydrogen
-. containing fluorocarbon propellants and a compound of the general formula (1) or a salt or solvate thereof, wherein A represents a
strairlit chain C-16 alkylene substituted by n groups of formula B; n represents an integer 1 to 3; and B independently represents C1-4 fiuoroa]kylCo-6 alkylene-. C1-4 fluoroalkylCo-4 alkylene-O-, or C1-4 alkylC0-6 alkylene.O- wherein at least one substitnent of formula B contains at least one fluorine atom and each C1-4 fluoroalkyl- moiety contains one or more fluorine atoms but not more than 3 consecutive perfluorinated carbon atoms. The invention also extends to uses of compounds of formula (1) and certain novel

1

REIVINDICACIONES

1. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol que comprende un medicamento
particulado, uno a mÆs propelentes de clorofluorocarbono que contienen hidrOgeno o fluorocarbono y un compuesto de la formula general (I)

0

o una sal o solvato del mismo, donde:

A representa una cadena recta de alquileno C6 substituido par n grupos de La fOrmula B;

n representa un entero 1 a 3; y

B representa independientemente fluoroatquiloC1alquilenoCO3 fluoroalquilC1 4alquilenoC0-O- atquilC1alquilenoC-O-

Donde par to menos un substituyente de Is fOrmula B contiene por to menos un Ætomode flüor y cada mitad de flouroalquiloC1 contiene uno 0 mÆs Ætomos deflUor pero no mÆs de 3 Ætomosconsecutivos de carbono perfluoririados.

2. Una formulación farmacØutica de aerosol que comprende un compuesto de Ia
formula (I) de acuerdo con la reivindicaciOn I donde n represents 2 0 3.

3. Una formulaciOn farmacØutica de aerosot que comprende un compuesto de la
formula (I) de acuerdo con la reivindicaciOn 1 o Ia reivindicación 2 donde cada mitad de fluoroalquilo C contiene por Ia menos 2 Ætomosde fl(ior.

4. Una formulaciôn farmacØutica de aerosol que comprende un compuesto de la
fOrmula (I) de acuerdo con la reivindicaciOn 3 donde cada mitad de fluoroalquilo C contiene 3 a 5 Ætomosde fl(ior.

5. Una formulaciOn farrnacOutica de aerosol que comprende un compuesto de la
fOrmula (I) de acuerdo con cuatquiera de [as reivindicaciones 1 donde dicho grupo B se encuentra Iocalizado en el carbono de terminal de ía secciOn alquiteno C1-6 del grupo A.

2

6. Una formulación f&macØutica de aerosol de acuerdo con Ia reivindicación 5 que
comprende un compuesto de la f6rmula general (Ia)

ROH

(Ia)

o una sal o un solvato del mismo, donde:

m representa un entero en el rango I a 16; y

Rla representa fiuoroalquiloC1aIquilenoCO3 fluoroalquilC1alquilenoC070- donde cada mitad de fluoroalqilo C1 contiene uno o mÆs Ætomos deflüor pero no rnâs de.3 Ætornos consecutivos de carbono perfluorinados.

7. Una fomiulación farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 6
donde R12 representa fJuoroaquilC1alquiienoC

8. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reMndicación 7
donde R1 representa fluoroalquiIC1.

9. Una formulación farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reMndicación 8
donde R1 representa CF3 6 CF3CF2.

10. Una formulaciÆn farmacØutica de aerosol de acuerdo con cualquiera de]as
reivindicaciones 6 a 9 donde m representa un entero en el rango 3 a 12.

11. Una formulación farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 10
donde m representa un entero en el rango 8 a 12.

12.. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 11
donde rn representa un entero en el rango 9 a 10.

13. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 6 a 12 donde el compuesto de La fOrmula (la) es:

3

Acido 11,11,12,12,1 2-pentafiuorododecarioico;

Acido 13,13,1 3-trifluorotridecanoico;

Acido 12,12,12- trifluorododecanoico;

Acido 12,12,13,13,1 3-pentafluorotridecanoico;

o una sal o solvato de cualquiera de estos.

14. Un aerosol farmacØutico do acuerdo con la reivindicación 13 donde el compuesto
de la fÆrmu (la) es Æcido11,11,12,12,1 2-pentafluorododecanoico o una sal del mismo.

15. Una formula farmacOutica en aerosol de acuerdo con la reivindicaciOn 6 donde el

compuesto de ía formula (la) es un compuesto de la fOrmula (lb)

RLfO’LOH

(1 b)
 4?

o una sal o solvato del mismo donde:

n1 representa un entero de 1 a 9;

n2 representa un entero de I a 8; y

R2 representa fluoroalquiIC12 donde dicha mitad contiene uno o rnâs Ætornosde flUor.

16. Una formulación farmacØutica do aerosol de acuerdo con la reMndicación 15
donde R2 representa CF3 6 CF3CF2

17. Una formulación farmacŁuticade aerosol de acuerdo con la reivindicaciOn 15 o la
reMndicaciOn 16 donde n2 representa 1 a 6.

18. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 17
donde n2representa 3 a 6.

19. Una formulaciôn farmac6utica de aerosol de acuerdo con Ia reivindicación 18
donde n2 representa 6.

20. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 15 a 19 donde n1 representa I a 6.

21. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivindicaciôn 20
donde n1 representa 1.

22. Una fomiulación famiacØutica de aerosol de acuerdo con Is reivindicación 15
donde el compuesto de la fOrmula (Ib) es:

Æcido[(7,7,8,8, 8-pentafluorooctil)oxijacOtico;

Æcdo(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) acØtico;

Æcido [(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxi} acØtico:

Acido 6-[(4,4,5,5,5,-pentafluoropentil)oxi] hexanoico;

o una sal o solvato cualquiera de ellos.

23. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivindicaciOn 22
donde el compuesto de la fOrmula (lb) es Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctll)oxi] acØtico o una sal o un solvato del mismo.

24. Una formulación farmacØutica de aerosol de acuerdo Con cualquiera de las reMndicaciones I a 23 donde el compuesto de la fOrmula (I) se encuentra presente como un 6cido libre.

5

H3L
25. Una formulación farmacØutica de aerosol de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones I a 24 donde el propelente de fluorocarbono es seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o mezclas del mismo.

26. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivifldicaciôn 25
donde el propelente es 1,1,1,2-tetrafluoroetario.

27. Una formulación famiacØutica de aerosol de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones I a 26 donde un medicamento particulado es seleccionado de albuterol o una sat fisiológicamente aceptable del mismo. Propionato de flutcasona 0 Ufl solvato fisiológicamente aceptable del mismo, salmeterol o una sal fisiolOgicamente aceptable del

mismo.

28. Una formulaciôn farmacØutica de aerosol de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones I a 27 donde la formulaciôn comprende un medicamento adicional.

29. Una formulación farmacØutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 28 Ia
cual compreride salmeterol o una sal flsiolôgicamente aceptable del mismo en combinaciórt con propionato de fluticasona 0 Ufl solvato fisiológicamente aceptable del

mismo.

30. Una formulaciOn farmacØutica de aerosol de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 29 la cual consiste en un compuesto de la fOrmula (I), (Ia) (lb) y un medicamento particulado, opcionalmente en combinaciOn con otro medicamento particulado, y un fluorocarbono o un hidrOgeno que contenga propelente de

fluorocarbono.

31. Un compuesto el cual tiene Ia fOrmula general ((a’)

R’a OH

(l&)

7 t

CF3C(F)HCF2CH20CH2CH2COOH

donde representa un entero 1, 106 15.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 de la formula (laa)

0

(Iaa)
m OH

una sal o solvato del mismo, donde:

m representa un entero 1 a 16;

WaO representa CF3 6 CF3CF2.

33. Un compuesto de la formula (laa) de acuerdo con La reMndicaciOn 32 donde m
representa 7a 9u11 a 15.

34. Un compuesto de la formula (laa) de acuerdo con la reivindicaciOn 33 donde m
representa 9 u 11.

35. Un compuesto de La fOrmula (laa) de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciories 32 a 34 la cual es:

Æcido11,11,12,12,1 2-pentalluorododecanoico; 6 Æcido 13,13,13-trifluorotridecanoico o una Sal de cualquiera de ellos.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivinidicaciOn 31 de la formula (lb’)

(Ib)
R OH

8

o una sal o solvato del mismo, donde:

n1 representa un entero 1 a 9;

n2 representa un entero 1 a 8; y

R2’ representa fluoroalquilC12 donde dicha mitad contiene uno o mÆs Ætomosde floor.

37. Un compuesto de la fOrmula (lb’) de acuerdo con la reivindicaciOn 36 o una sal 0
solvato del mismo donde:

R2 representa CF3;

n1 representa un entero 3 a 9; y

n2 representa un entero en el rango de 3 a 8.

38. Un compuesto de la fOrmula (lb’) de acuerdo con la reivindicaciOn 36 o una sal o solvato del mismo donde:

R2 representa CF3CF2;

ri1 representa un entero I a 9; y

n2 representa un entero en el rango de 1 a 8.

39. Un compuesto de la fOrmula (lb’) de acuerdo con Is reivindicaciOn 36 donde n2
representa I a 6.

40. Un compuesto de la fOrmula (lb’) de acuerdo con]as reivindicaciones 36 6 39
donde n1 representa I a 6.

41. Un compuesto de la fOrmula (lb’) de acuerdo con la reivindicaciOn 36 la cual es:

Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxi]acetico

31

9 V

â cido (2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)acØtico

cido [(4,4,5,5,5-peritafluoropentll)oxi]acØtico

Æcido6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxij hexanoico; o una sal o solvato de cualquiera de

los mismos

42. Un compuesto de acuerdo con La reivindicación 41 Ia cual es Æcido [(717,8,8,8-pentafluorooctil)oxi]ac6tico o una sal o solvato del mismo

43. Un proceso para la preparación de compuestos de la formula(I) de acuerdo con la reivindicacIón I el cual comprende:

(Al) la reacciOn de un derivado halogenado con un aente reductor, per ejemplo, en La preparaciôn de un compuesto de la fómiula (la), en donde
R1 representa fluoroalquilC14aIquilenoC0 y m representa un entero 2 a 16
mediante la reacciôn de un compuesto de la fOrmula (Ila)

R’OH

(ha)

o una sal o solvato del mismo o un derivado del mismo donde el grupo Æcido carboxulico se encuentra protegido y donde R1 representa luoroalquiICalquiIenoCO3 X representa un halOgeno y t es un entero en
el rango de 0 a 14, con un agente reductor seguido, si es necesarlo, por La desprotección del Æcido carboxIlico;

(A2) la reducciOn del correspondiente compuesto que contiene un doble enlace CC, por ejemplo, en la preparaciOn de un compuesto de la fOrmula (Ia) donde R1 representa fluoroalquilC14aIquilenoC y rn representa un entero
2 a 16 mediante la reacción de un compuesto de la fOrmula (lila)

10

(ilia)
R OH

o una sal o solvato del mismo 0 un derivado del mismo donde el grupo del Æcido carboxilico se encuentra protegido y donde R es como ya se definiO y t es un entero on el rango de 0 a 14, Ccfl: un agente reciuctor seguido, si es necesario, por la desprotección del âcido carboxilico o en Ia preparacion de Ufl compuesto de la fOrmula (la), donde 1R1 representa fluoroaiguiiCa1qUiIenoC0 y m representa Ufl entero 3 a 16 mediante la reacciOn de un compuesto de La fOrmula (IVa)

o una sal o un solvato del mismo 0 un derivado del mismo donde el grupo
de Æcidocarboxilico se encuentra protegido y donde R es como se define
on el proceso (Al) y s es un entero en el rango de 0 a 13 con un agente reductor, seguido, si es necesario, por Is desprotecdOn del Æcido carboxilico: 0

(A3) La oxidación del correspondiente alcohol hasta el Æcido carboxilico por ejemplo, en la preparación de compuestos de la fómuIa (Is) Is oxidaciOn de
un compuesto de la formula (Va)

(Va)

11

y m son coma se definieron anteriormente para los compuestos
la (la), hasta el correspondiente ÆcidocarboxIllco; o

on del compuesto correspondiente de la fOrmula (I) donde el

rwiIir’r f2 nmrrwJn q un Anirio crhniIIirr FihrA nor

conversiOn de un compuesto de la fOrmula (Via)

(Via)

donde R1 y m son coma se definieron anteriormente para los compuestos
de la fOrmula (la) y R23 representa una mitad, la cual es un Æcido
. enmascarado tat como ciano, acetal 6 C=CH2, en el correspondiente Æcido carboxIlico, mediante, por ejemplo, hidrOlisis, hidrOlisis y oxidaciOn 6 clivaje
oxidativo; a

(A5) la creación de un enlace carbono-carbono para formar un compuesto de la
fOrmula (1), par medlo de un reactivo Orgario-metÆlico, par ejemplo, en la
preparación de un compuesto de la formula (IA) donde R1 y m son coma
se definieron anteriormente para los compuestos de la fOrmula (la) mediarite La reacciOn de un compuesto de la fOrmula (Vila)

Ria--,[i&CuU (Vila)

donde Ria es coma se defiriiO anteriormente y ni1 representa un entero en el rango 0 a 16 y Cu representa cobre y Li representa litlo, con un compuesto de la fOrmula (Villa)

12 3U.

Lt 11 (Villa)
j

2 4

o una sal o un solvato del mismo 0 un derivado del mismo donde el Æcido carboxilico se ericuentra protegido, donde m2 representa un entero I a 16 L1 representa un grupo saliente, segukio, si es necesario, par la desprotección del Æcido carboxifico con la condiciOri quo rn1– rn2 representa un entero en et rango 1 a 16, o en la preparación de un compuesto de la formula (La) donde R13 m es come se definiO anteriormente para los cornpuestos do fOrmula (la), mediante la reacción de un compuesto de la fOrmula (IXa)

R1lMgX (iXa)

donde R m son come se definieron anteriormente para los compuestos
do la fOrmula (ía), Mg representa magneslo X representa un halógeno,
con diOxide de carbono;

(A6) La preparaciOn de un compuesto de La fOrmula (I) en la cual B representa un grupo de la fOrmula fluoroatquiIC14alquiIenoG0-0- mediante la reacción
del compuesto do La fOrmula (Xa)

fluoroalquilC1atquilenoCo-OH (Xa)

con un compuesto que contiene un grupo saliente, per ejemplo, en La preparaci6n de un compuesto de la fOrmula (la) donde R1 representa fluoroalquUC1alquilenoC0-0- m representa un entero I a 6 mediante La reacciOn de un alcohol do la fOrmula (Xa) o del correspondiente aniOn del mismo con un compuesto de La fOrmula (Villa) o una sal o solvato del mismo o un derivado del mismo donde el Æcido carboxRico Se encuentra protegido; a

H

13

(A7) la preparación de un compuesto de la fOrmula (1) en el cual B representa un
grupo de la fOrmula fluoroalquilC1alquilenoC0-0- mediante la reacciOn de
un compuesto de (a formula (Xb)

æuoroalquiICalquilenoC0-L2 (Xb)

donde L2 representa un grupo saliente con un alcohol por ejemplo, en la preparaciOn de un compuesto de (a fOrmula (la) donde Ria representa fluoroalquiIC1alquilenoC0-0- y m representa un entero 1 a 16 mediante Ia reacción de un compuesto de la fOrmula (Xb) con un compuesto de (a fOrmula (Xla).

SHO -, [ (Xla)

OH

o una sal 0 Ufl solvato del mismo 0 Ufl derivado del mismo donde el ªcido carboxilico se encuentra protegIdo y donde m es como se definO anteriormente para los compuestos de la fOrmula ((a);

0

(A8) la preparaciOn de un compuesto de la formula (1) en el cual B representa un
grupo de (a fOrmula fluoroalquilC1alquilenoC-0- mediante la reacciOn de
un compuesto de la fOrmula (Xa) como se definiO anteriormente con el
compuesto de la fOrmula (VI Ha) como se definiO anteriormente.

(A9) (a desprotecciOn de un compuesto protegido de la fOrmula (I).

44. el USO de un compuesto de la fOrmula (I) como se definió en la reivindicaciOn 1, como un agente de suspensiOn en una suspensiOn farmacØutica de aerosol adaptada para el uso en un inhalador medidor de dosis.

?

9
- Ilk)

14

?p

4 T uô de un ompusto1.e 1 ómda (je) cQmG s dernó e a reMdoacón 6 crno uc gnte d susperi$ión $A na uspensón faimØutica de aeiosoi adaptaa pra e us ep u inMIa&r medldQr de dosis

46 1 us de Un compueeto de Ia f&mu4a ({b) omo se defifiio en 1 t diaein 1 como Un ne de suspens en una uspI -1ersfQn i*c*utica de aerosol Ad pare-0al uo en tm inheMo meddor de4osts

- -- - -; -- --

S

- 

- - --

- - .

I - -i

45

S I - - -
- - .- - -

WO 031361 CT/GB02/113586 f)2)
30

17. A pharmaceutical aerosol formulation a000rdin9 to claim I or, claim 18 wherein n2
represents I to 8.
18 A pharmaceutical aerosol formulation accOrding to claim 17 wherein n2
r-epresents 3to6.
5 19. A pharmaceutical -aerosol formulation accordIng to claIm 48 whereIn ri2
represents 6.

20. A pha rnaceutical aerosol formulation according to 15 to 19
wherein n1 represents 1to6.
21. A pharmaceutical aerosol formulation according to claIm 20 vviierel n represents
10 1.

22. A pharmaceutical aerosol formUlatiłn according to claim 16 wherein the
compound ofJormula (t0) is:
[(778,88- pentafluorooctyl)Oxy) acetic acid;
(2,2,33,3- pentafluoropropoxy) acetic acid;
15 [(44,55- pe fluoropen ylacetic acid;
6-t(44,-pen1fluoropentyl)oyj hexanoic acid;
or a salt or solvate of anyone thereof.
23. A pharmaceutical aerosol formulation according to claim 22 whereIn the compound
Of formula Ib) is j(77,88- pentaftuorooctyl)oxyj acetic acid or or solvate thereof.
20 24. A pharmaceutical aerosol formulation according to any one of clairris Ito 23 where
the conlpound of formula (1) IS present as the free acid
25. A phermaceutical aerosol fÆrmulation acçordirtg to any of claims I to 24 wherein the fluorocarbon propellant is selected from 1 t,1,2- etiafluoroethane or 2,3,334eptaf1uoron-propanG Or rnlxtures thereof4
25 26. A pharmaceutical aerosol formulation according to claIm 25 whereIn the propellant
IS 1,1,1;2 tetrafluoroethane.

it_ -

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
HOJA SEPARADA Solicitud internacional No. PCE/GBO2/03586

Re Item Ill

1) Se ilevo a cabo una busqueda internacional parcial de las partes de la presente solicitud
que relacionan las reivindicaciones 146 (parcialmente), como se registraron originalmente (ahora reivindlicaciones 1-39, porque la Autoridad de Büsqueda Internacional considerO que la solicitud internacional no cumpila con el requertrniento
de unidad de la invenciOn, como se establece en la Regnlaciones 13.1, 13.2 y 13.3 del PCT (ver la "lnvitaciOn para pagar gastos adicionales" con fecha 13.02.2003) y el solicitante decidiO no pagar gastos adicionales por busqueda (ver Reporte de Büsqueda Internacional con fecha 19.05.2003, Casilla II).

2) Se Ilevo a cabo una büsqueda internacional incompleta de las partes de eslias
reivindicaciones 146 (parcialmente) como se registraron originalmente (ahora reivindicaciones 1-39) como estÆinterpretado en conexiOn con las reivindicaciones 31,

35, 36 y 41, como se registraron originalmente (ahora reivindicaciones 13, 31 y 36 S

respectivamente), la descripciOn y los ejemplos (Æcidos 1alcanoicos de cadena lineal de
la formula (i) en donde n= 1, y en donde el grupo fluorado esta sobre el carbono terminal de la cadena aiquileno), porque la Autoridad de Büsqueda Internacional considerO que las reivindicaciones 146 como originalmente se registraron les falto
soporte y/o, divulgaciOn sobre todo el alcance (Articulos 5 y 6 PCT), con lo cual fue imposible una büsqueda completa sigrdficativa (ver Reporte de Biisqueda Internacional con fecha 19.05.2003, Casila I),

3) La atenciOn del solicitante se centra en el hecho que las reivindicaciones que relacionan
al objeto respecto al cual ningUn reporte de büsqueda internacional ha establecido la necesidad de no ser objeto del examen preliminar internacional (RegulaciOn 66.1 (e)
PCT.

A este respecto, este IPER estÆrestringido a la invenciOn inicialmente mencionada en el Reporte de Busqueda Internacional [1.1. Reivindicaciones 13, 14, 35 como originalmente
se registrO (ahora reivindicaciones 8, 9 y 13 respectivamente): Æcidos1- alcanoicos de cadena lineal, o sal o solvato del rnismo, -que tengan i.m grupo fluoroalquil terminal, en donde el compuesto es el Æcido 11,11,12,12,12- pentafluorododecanoico; mØtodo de preparaciOn del mismo; uso como surfactante en una forrnulaciOnr dc aerosol; y formulaciOn de aerosol que la comprendelj.

Forum PCT/Hoja Separada/409 (Ha 1) (EPO-Abril 997)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL J HOJA SEFARADA Soicitud internaciorial No. PCT/GB02/03586

Aün mÆs P3, D5 P8 revelan las propiedades de superficie activa de dichos dcidos
alcanoicos fluorados parcialmente.

Sin embargo, el compuesto del AcIdo 11,11,12,12,12- pentafluorododecanoico no parece
haber sido descrito previarnente on la literatura. Este tambiØn aplica a los mØtodos de
smntesis del mismo a las formulaciones de aerosol que lo contienen.

3) El problema tecnico a ser resuelto es proporcionar tin aerosol suspensiOn que contenga fÆrmacos particulados (por ej. CombinaciOn de salmeterol fluticasona propionato) en propelente l-IFC, en donde la suspensiOn del fÆxmacomicronizado es
estable no se incorporara. La prese-nte soluciOn es ci uso del cido1- alcanoico
11,11,12,12,12 pentafluorododecanoico como surfactante.

La anterioridad mÆs cercana estÆrepresentada por los documentos Dl P2, que divulgan ci uso de un surfactante periluorado propelente soluble HFC, por ej. Æcido perfluorooctanoico o Æcidoperfluorodecanoico.

Si un paso inventivo (ArtIculo 33 (3) PCT) tuviera que ser fundamentado en un rendirniento mayor (no esperado) del Æcido 11,11,12,12,12- pentafluorododecanoico como surfactante para evitar la floculacion/agregaciOn de las microparticulas del
fÆrmaco en aerosol en suspensiOn tal como se compara con el Æcido
perfluorooctanoico conocido o Æcidoperfluorodecanoico divulgado en Dl, P2, o como es comparado con el äcido pentafluoroidecanoico sugerido en 05 P8; 0 si la contribuciOn inventiva tuviera que ser basada en una toxicidad supuestamente menor bio-acumuIaciOn) del Æcidoalcanoico fluorado parcialmente sobe los Æcidosalcanoicos perfluorados de Dl P2, no ha sido esto todavIa probado por. evidencia (anÆlisis comparativos); por lo tarito, no se puede reconocer un paso inventivo...

Forma P/Ha pada/49 a 3) 0-Ab 199

41-

j
REIVINDICACIONES
1. Una formulacón de aerosol färmacØutica que
compreride un compuesto de la fórmula general (la)

la (Ia)

R
L+ m

OH

5 o una sal o solvato del mismo, en donde:
m representa un nümero entero en el rango de 1 a 16; y
Ria representa fluoroalqui! C14 alquileno C6- o fluoroalquil
C14 alquileno C0-0- en donde cada porción de fluoroalquil C4 coritiene uno o mÆs Ætornos de flüor pero no màs de 3 Ætomos de
10 carbono perfluorinados consecutivQs.
2. Una forrrwlación de aerosol farmacØutica segCin Ia
reivindicación 1, caracterizada porque Ria representa fluoroalquil C14
alquileno C06.
3. Una formulaciÆn de aerosol farmacØutica seg’n Ia
15 reivindicaciOn 2, caracterizada porque representa, fluoroalquil C1-4-
4. Una formulaciOn de aerosol farmacŒuticasegn Ia
reivindicación 3, caracterizada porque Ria representa CF3 o CF3CF2.
5. Una formulación de aerosol farmacØutica segUn
cualquiera de las reivindicaciones I a 4, caracterizada porque m
20 representa un ntmero entero en el rango de 3 a 12.
6. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segün la
reivindicaciôn 5, caracterizada porque m representa un:nCirnero entero’,
en el rango de 8 a 12.
7. Una formulaciôn de aerosol farrnacŒuticasegün Ia
25 reivindicación 6, caracterizada porque m representa un.ncimero entero
en el rango de 8 a 10.
8. Un aerosol farmacØutico segtn cualquiera.de las
reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el compuesto de Ia formula
(la) es:
30 Æcido 11,1 1,12,12,1 2-pentafluorododecanóico;

5 9. Un aerosol farmaceutico segün La 8, caracterizado porque el compuesto de La formula (La) es acido
11 11,12 12 12-pentafluorododcanotco o una sal del mismo

o una sal o solvato mismo, en aonae:
n1 representa un ntmero entero de I a 9;
n2 representa un entero de I a 8; y
5 R2 representa fluoroalquil C12 en donde dicha pOrción contiene uno o mÆs Ætomos defl.(ior.
16. Una formulación de aerosol farmacØutica segUri la
reivindicación 15, caracterizada porque R2 representa CF3 a CF3CF2.
17. Una formulación de aerosol farmacØutica segün la
10 reivindicaciÆn 15 o la reivindicación 16, caracterizada porque n2
representa 1 a 6.
18. Una formulación de aerosol farmacØutica segiAn la
reivindicaciôn 17, caracterizada n2 representa 3 a 6.
19. Una formulaciôn:. de aerosol farmacØutica segUn la
15 reivindicaciôn 17, caracterizada porque n2 representa 6.
20. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica seg(in
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, caracterizada porque n1 representa I a 6.
21. Una formutación de aerosol farmacØutica segUn la
20 reivindicaciôn 20, caracterizada porque n’ representa 1.
22. Una formulación de aerosol farmacØutica segün la
reivindicación 15, caracterizada porque el compuesto de la fOrmula (lb)

es:

Æcido[(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxi]ac6tico;
25 Æcido (2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)ac6tico;
Æcido (4,4,5,5,5-pentafluoropenül)oxflac6tico;
Æcido 6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxi]hexan6ico;
a una sal o solvato de cualquiera de los mismos.
23. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segUn la

- 44- 0

es Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)Oxijac6tico o uris sal a solvato del mismo.
24. Una formulación de aerosol farmacØutica segn
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, caracterizada porque el
5 compuesto de La fOrmula (I) estâ presente coma el Æcido l.ibre.
25. Una formulaciOn de aerosol farrnacØutica segUn
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24, caracterizada porque’ el propulsor de fluorocarburo se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano a mezclas de los mismos,
10 26. Una formulaciOn de aerosol farrnacØutica segün la
reivindicaciOn 25, caracterizada porque el propulsor es 1,1,1,2-tetrafluQroetano.
27. Una formulación de aerosol farmacØutica segün
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 26, caracterizada porque el
15 medicamento particulado se seleccioria de albuterot o una sal fisiolOgicamerite aceptable del mismo, propionato de fluticasona o un solvato farmacØuticamente aceptable del mismo, salmeterol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
28. Una formulaciôn de aerosol farmacØutica segin
20 cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27, caracterizada porque la
forrnulaciôn comprende un medicarnØnto adicional,
29. Una formulaciôn de aerosol farmacØutica segün la
reivindicaciOn 28, caracterizada porque comprende satmeterol o una sal fisiolOgicamsnte aceptable del mismo en combinación con prOpionato de
25 fluticasona 0 un solvato fisiologicamente aceptable del mismo.
30. Una formulacIón de aerosol farrnacutica segn
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 29 un medicamento particulado, opcionalmente en combinación con otro medicamento particulado, un propulsor de fluorocarburo que contiene hidrOgeno 0
30 fluorocarburo.

31. Un compuesto de La formula (I b) sein I

ti
-45-

reivindicaciOn 15 ue tiene la fOrmula (lb’)

R2OLQH

(lb)

0 una sal o solvato del mismo, en donde:
n1 representa un nümero entero de 1 a 9;
5 n2 representa un nUmero entero de 1 a 8; y
R2 representa fluoroalguil C12 en donde dicha porcióri contiene uno o mÆsÆtomos defiüor.
32. Un compuesto de la formula (lb’) segUn la reivindicaciOn 31 o una sal o solvato del mismo en donde:
10 R2’ representa CF3;
n1 representa un nümero entero de 3 a 9; y
n2 represents un nmerc entero en el rango de 3 a 8.
33. Un compuesto de la fOrmula (I b’) seg(in I
reivindcaciOn 31 o una sal o solvato del mismo en donde:
15 R2’ representa CF3CF2;
n1 representa un n(zmØro entero de I a 9; y
n2 representa un nUmero entero en el rango de 1 a 8.
34. Un compuesto de La fOrmula (I b’) segiTh La

0 reivindicaciOn 31, caracterizado porque n2 representa I a 6.

20 35. Un compuesto de la formula (I b’.’). segUn La
reivindicaciOn 31 0 33, caracterizado porque n representa I a 6.
36. Un compuesto de la fOrmula (I b’) segün I
reivindicaciOn 31, que es:
Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxi]ac6tico;
25 Æcido (2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)ac6tico;
Æcido [(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxijac6tico;
à cido 6-[(4,4,5,5,5-pentafIuoropentil)oxi]hexan6ico; o una
sal o solvato de cualquiera de los mismos.
37. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 36, que es
30 Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxi]ac6tico o una sal 0 solvato del

-46- ,1

misniO.

38. Usa de un compuesto de la fOrmula (lb) segOn se
define en la reivindicaciOn 15 coma un agente de suspension en una suspensiOn de aerosol farmacØutica adaptada para utilizarse en un
5 inhalador de dosis medida.
39. Un proceso para la preparaciOn de compuestOs de
fOrmula (Ia), (lb), (Iaa) o (lb’) seg(in Ia reivindicaciOri I comprende:
(Al) reaccionar un derivado halogenado con un agente
reductor, por ejemplo, en la preparación de un compuesto de Ia fOrmula
10 (Ia) en donde representa fluoroalquil C14 alquileno C06- y m
representa un nümero entero de 2 a 16 at reaccionar un compuesto de la fOrmula (ha)

R1_!’QH

(ha)

o una sal o solvato del mismo a un derivado del mismo en donde el
15 grupo de Æcido carboxIlico se protege y en donde R representa
fluoroalquil C14 alquileno C0-, X representa un halOgeno y t es un nUrnero entero en el rango de 0 a 14, con un agente reductor seguido, si
es necesarlo, por la desprotecciOn del ÆcidocarboxIlico; o
(A2) reducft un compuesto correspondiente que contiene
20 un enlace doble C=C par ejemplo en la preparación de un compuesto de
ha fOrmula (Ia) en donde R representa fluoroalquil C14 alquileno C06- y
m representa un nUmero entero de 2 a 16 at reaccionar un compuesto de
Ia fOrmula (Ilia)

(Ilia)

We t OH

25 o una sal a un solvato del mismo a un derivado del mismo en donde of
grupo de Æcido carboxflico se protege y en donde R1 es coma se ha. definido y t es un niimero entero en el rango de 0 a 14, con un
reductor seguido, si es necesario, por la desprotecciOn del âcido carboxilico o en Ia preparaciOn de un compuesto de fOrmula (Ia) en

47

donde Ria representa fluoroalquil C14 alquileno C- y m represent.un nmero entero de 3 a 16 al reaccionar un compuesto de Ia fótmula (Iva)

0

R s OH ..
o urla sal a un solvato del mismo o un derivado det.misrnó......dond.e.el

5 grupo de Æcido carboxIlico se protege y en donde R laes como se define
en el proceso (Al) y s es un nómero entero en el rango de 0 a 13 con un agente reductor seguido, Si es necesario, par la desprotección del àcido carboxIUco; 0
(A3) oxidar un alcohol correspondiente at Æcido carboxIlico,
10 par ejemplo, en la preparaciôn de compuestos de la fÆrmula (La)
oxidando un compuesto de la formula (Va)

R1-

(Va)
OH

en donde, Ra y m son coma se dethienarriba para los compuestos de Is formula (La), al Æcido carboxIUcocorrespondiente; 0
15 (A4) convertir un corripuesto correspondiente de lafórmuLa (I) en donde el Æcido carboxflico se oculta en un Æcido carboxIlico libre,
par ejemplo, en La preparación de compuestos de La fOrmula (Ia) at convertir un compuesto de la formula (Via)

R{tR23

(Via)

20 en donde Ria y m son coma se defineri arriba para los compuestos de la
fOrmula (Ia) y R2 representa porciOn que es un Æcido oculto tat coma dana, acetal a C=CH2, en el Æcido carboxilico correspondiente
por, par ejemplo, hidiOlisis, hir61isis u oxidaciOn a separaciOn oxidativa;

0

25 (A5) crear un enlace de carbono-carbono para formar un compuesto de la formula (I) par medio de un reactivo organo-metato, par ejemplo, en la preparaciOn de un compuesto de La fOrmula (Ia) en donde
en donde Ria y m son coma se definen arriba compuestos de la

1 -,j? -

? ??: , ’: I,

? 11 ? -- I I I., -, - -, "?? --’ -,? -,? -

- -

. : ?
,? ?-, :-;,:?:, - I -1
- - 1:

- I x

,

I ------?,

: ?, I I ? ? ,??7’1 ?:

’

, I I I

- :- I ..

?

I. .- - ? -.. - ? ,

? ? . ?? 1617,
G

,

? 1-1

-

??, ". ,- ? ?’-? - ,_???7, I" ?

? I I’-? --c, ’i ›?-,,, ?’ ’? I ’’,:??-, ? - I? I I , --??7,? ?,?

carboxilc se protege, o
(A7) prepaia n trnpuestcdla ótnulà (1) en 1
iepresenta Un gtupo de Ia formvla fIuorakwl C &quino C -O a4
recvonar u compuesto de l fóriIa (Xb
fluorotqu1 C4 aiqllenó C -L (Xb)
n onde L2 rep reserta un ru satit con tin 1cohoL par ejempio,
ei Ia prepacaciOn dº un.coMpuesto de I1rrnuI (La) n donde R
rereeita fluoroalqwl C quuIena C y m represMa tin ero
enero I 161., al r ccioir u compuesto de ia 6rmula Xb} can un
10 compuesto d a formtIa (XIa)

(XIa)

o una a soIvI, rato de trnsmo o tin derwado del rrwsrna en d1.onde &
sØ rotge y en4ondemes cornse
los compuestI 11os de l fórrnta (La), a -
15 (As) prprar un compusta da

rr la frmu1a (l) en a uaI B
repr-esent tin grupO de a frmu1a thorOa1qthl C aiquuleno C O- al
eacc1onar tin compuesto de I Iormula (Xe) cpnio d11,eFe amba cof
WI cmpuesto de a.fOrmula (VIli)cosedflne arriba;
, () eprte9er tin campuesto protegido de Ia rormula 0)

20

’ ’ ’ ’  .  ’  , 

’H’
.

Applicants or agents file reference FOR FURTHER ACTION See Notifica Of Transmittal of International

Preliminary E aimnatiori Report (Form PCTAPA1416) BAHPG451 4

International application No InternatIOnal filing date (dayMon#i4’ear) dale (dayArionth4’ear)
PCT,GBO2A)3586 02 08 p002

FPnordy
3082001

International Patent Classification (1PC) or both national classification and IPC
A61 K9112

Applicant
GLAXO I3AOUP LIMITED et at

1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining
Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36

2 This REPORT consists of a total of 7 sheets including this cover sheet

This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description claimsand/or drawings which have
been amended and are the basis for this report arid/or sheets containing rectifications made before this Authority
(see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 shoots,

3 This report contains indications relating to the following items

I Basis of the opinion
ii U Priority
Ill 0 Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial apphcabiUty
IV 0 Lack of unity of invention
V M Reasoned statement under Rule 662(a)(4) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability
citations and explanations supporting such statement

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT International application No4 PCT,B02J03586

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets whidi have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in.this.rport as filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70- 16 and 70- 17)):

Description, Pages
1-27 as originally filed

claims, Pages
28-33 received on 18.09.2003 with letter of 12.09.2003
- 34 received on 07.10.2003 with letter of 07.10.2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicat?d under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language:, which is:

the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
U the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
U the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under
Rule 55.2 andkr 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
U contained in the international application in written form.
U filed together with the international application in computer readable form.
furnished subsequently to this Authority in written form.
0 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
U The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure
in the international application as filed has been furnished.
El The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence
listing has been furnished.
. 4. The amendments have resulted in the cancellation oh

U the description, pages:
U the claims, Nos.:
U the drawings, sheets:
5. 0 This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have
been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under kern I and annexed to this report.)
5. Additional observations, if necessary:

Form PCTAPEA/44)9 (July 1999)

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT International application No.

Ill. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
O the entire international application,
claims Nos. 1-39 partially
because:

Cl the said international application, or the said claims Nos. relate to the following matter which does
not require an international preliminary examination (specify):
0 the description, claims or drawings (indicate panicu1ar elements be/Ow) or said Cairns Nos. are so unclear
that no meaningful opinion could be formed (specify):
the claims, or said claims Nos. 1-39 partially are so inadequately supported by the description that no
meaningful opinion could be formed.
no international search report has been established for the said claims Nos. 1-39 partially
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative
Instructions:

El the written form has not been furnished or does not comply with the Standard. S
O the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention
1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
0 restricted the claims.
U paid additional fees-
0 paid additional fees under protest
0 neither restricted nor paid additional fees.
2. 0 This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to
Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3 This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Roles 13.1, 13.2 and 13.3 is

0 complied with.
not complied with for the following reasons:
see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application wore the subject of international preliminary examination in establishing this report:

Form PCTAPEN409 (July 1959)

INTERNATIONAL PRELIMINARY

EXAMINATION REPORT International appcation No. PCTiBO21O3586

all parts.

the parts rotating to claims Nos. 1-39 partially.

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

Novelty (N) Yes: Claims 1-39 partially
No: Claims 1-39 partially

Inventive step (IS) Yes: Claims
No: Claims 1-39 partially

Industrial applicability (IA) Yes: Claims f-39 partially
No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

form PCT EA/4O9(Juy 999)

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. PCT/GB02I0356 1.
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET -

Re Item Ill

I) A partial international search was carried out for the parts of the present
application relating to claims 1-46 (partially) as originally filed (now claims 1-39),
because the International Searching Authority considered that the international.
application does not comply with the requirement of unity of the invention as set
forth in Rules 13.1, 13.2 and 13.3 PCT (see the "Invitation to pay additional fees"
dated 13.02.2003), and the applicant decided not to pay additional search fees
(see International Search Report dated 19.05.2003, Box It).

2) An incomplete international search was carried out for the parts of-,the present
claims 1-46 (partially) as originally filed (now claims 1-39) as construed in
. connection with claims 31, 35, 36 and 41 as originally filed (now, claims -, 13, 31
and 36, respectively), the description, and the examples (Xraightchajn 1 -alkanoic
acids of formula (I) wherein n1, and wherein the fluorinated group is on the
terminal carbon of the alkylene chain), because the International Searching
Authority considered that claims 1-46 as originally filed lack support and/or
disclosure over their whole scope (Articles 5 and 6 PCT), thereby rendering a
meaningful complete search impossible (see International Search Report dated 19.05.2003, Box I).

3) The applicants attention is drawn to the fact that claims relating to subject-matter
in respect of which no international search report has been established need not
be the subject of international preliminary examination (Rule 66.1(s) POT).

In this regard, the present IPER is restricted to the invention first mentioned in the
International Search Report [1.1. Claims 13, 14, 35 as originally filed (now claims
’ 8, 9 and 13, respectively): straight-chain 1 -alkanoic acids, or salt or solvate
thereof, having a terminal fluoroalkyl group, wherein the compound is 11,11,12,12,12-pentafluorododecanoic acid; method of preparation thereof; use
as surfactant in an aerosol formulation; aerosol formulation comprising it).

Form POT/Separate Sheet’409 (Sheet 1) (EPO-Aprif 1997)

INTERNATIONAL PRELIMINARY International appttcation No, PCT/GB02/03588 EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

all<ylene (hydrocarbon) segment, such as e.g. 7,7,8,84etrafluorOotanoic acid
(03); 10, 10, 1 0-trifluorodecanoic acid, 12,12,1 2trifluorOdodecanoic: acid, and
13,13.1 3-trifluorotridecanoic acid (04, D9, D10); 12,12,13,13,13-pentafluorotridecanoic acid (D5, D8); 8,8,8-trifluorooctan6ic acid (06); 4,4,5,5,6,6,6-heptafluorohexanoic acid (D7).

Moreover, D3, 05 and D8 disclose the surface-active propefties.of such partially
fluorinated alkanoic acids.

However, the compound 11,11,12,12,12-pentafluorododecanoic acid does not
appear to have been described previously in the literature. This applies also to
methods of synthesis thereof, and to aerosol formulations containing it.

3) The technical problem to be. solved is the provision of a
. containing particulate drugs (e.g. combination of salmeterol and flutfcasone
propionate) in a HFC propellant, wherein the micronised drug suspension is stable
and does not aggregate. The present solution is the use of the partially fluorinated
1-alkanoic acid 11, 11, 1 2,12,12-pentafluorododecanoic acid as surfactant.

The closest prior art is represented by documents Dl and D2, which disclose the
use of a HFC propellant-soluble periluorinated surfactant, perlluorooctanoic
acid or perfluorodecanoic acid.

If an inventive step (Article 33(3) PCT) is to be based on an (unexpected) higher
performance of 11,11,12,12,12-pentafluorododecanoic acid as su.rfactant for
avoiding flocculation/aggregation of drug microparticles in suspension aerosol as
compared to the known perfluOrooctanoic acid or periluorodecanoic acid disclosed
in Dl, 02, or as compared to the 12,12,13,13,13-pentafluorotridecanoic acid
suggested in 05 and 08; or, if the inventive contribution is to be based on an
. allegedly lower toxicity (bio-accumulation) of the partially fluorinated alkanoic acid
over the known porfluorinated alkanoic acids of Dl and 02, this has not been yet
proven by evidence (comparative tests). Therefore, an inventive step cannot be
acknowledged.

Form PC/Separate Sheet/409 (Sheet 3) (EPO-ApriI 9$7)

COMPUESTOS SURFACTANTES Y USOS DE LOS MISMOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Una formulación de aerosol farmacØutica que camprende un medicamento particulado, uno o mÆs propulsores de fluorocarbur6 que contienen hidrógeno o fluorocarburo un compuesto de formula general (I) o una sal o solvato del mismo, en donde A representa un aiqulleno C116 de cadena recta substituido por n grupos de formula B; n
10 representa un nUmero eritero de 1 a 3; B representa independientemente fluoroaiquil C14 alquileno C0-, fluoroalquil C14 aiquileno C06 -O-, o aiquil C14 aiquileno C0.6-O-; en donde al menos un substituyente de la formula B contiene al menos un Ætomo do flUor cada porción do fluoroalquU C14 contiene uno o mÆs Ætomosde flüor
15 pero no mâs de 3 Ætomos de carbono perfluoririados consecutivos. La invenciOn tambiØn se extiende a 108.usos:de cornpuestos de la formula
(I) ciertos nuevos compuestos dentto de la definiciOn de la fOrmula (I).

20

25

30

- 2-

COMPUESTOS SURFACTANTES Y USOS DE LOS MI$MOS

Esta invención se refiere a nuevos surfactantes y forrnulaciones de aerosol de Los mismos para utilizarse en La
5 administraciOn de medicamentos por inhalación.
El uso de aerosoles para administrar medicamentos Se ha
conocido por varias dØcadas. Tales asrosoles generalmente
comprenden el medicamento, uno o rnÆs propulsores de clorofluorocrburo y ya sea un surfactante o un co-solvente, tal como
10 etanol. Los propulsores de aerosol mÆs comUnmente utUizados para
medicamentos han s}do el propulsor 11 (CC13F) y/o propulsor 114 (CF2CICF2CI) con propulsor 12 (CCI2F2). Sin embargo, ahora se cree que estos propulsores provocan la degradaciOn de ozono estratosfØrico
y de esta manera existe una necesidad para proporcionar formulaciones
15 de aerosol para medicamentos que emplean Los asi Ilamados propulsores "amistosos para el ozono".
Una clase de propulsores que se cree que tienen minimos
efectos que agotan el ozono en comparación con clorof1uor.oc.arburos convencionales comprenden los flurocarburos y clorofluorocarburos que
. 20 contienen hidrOgeno, y un nOmero de formulaciones de aerosol
medicinales, utilizando tales sistemas propulsores se describen en, por
ejemplo, EP0372777, W091/04011, W091/11173, W091/11495 y W091114422. Estas solicitudes se refieren a la preparaciôn de aerosoles presurizados para Ia administración de medicamentos.
25 buscan superar los problernas aso.ciados con el uso de La nueva cEases
de propulsores, en particular los problemas de estabilF.ad asociados
con las formulaciones farmaceuticas preparadas. Las solicites proponen
la adición de uric o mªsadyuvantes tales como alcoholes, alcanos, Øter
de dimefilo, surfactantes (incluyendo surfactantes fluorinados y no
30 fluorinados, Æcidos carboxilicos, polietoxilatos, etc.) y atifl propulsores
de clorofluorocarburo convencionales en cantidades pequeæas

- 3-
L

propuestas pars minimizar el dafo potencial al ozono.
Es esencial que la dosis prescrita de medicación de aerosol
suministrada del MDI al paciente constantemente satisfaga las especificaciones reivindicadas por el fabricante y cumpla con los
5 requerimientos de La FDA y otras autoridades reguladoras. Es decir,.
cada dosis distribuida de la lata debe ser la misrna dentro de tolerancias cercanas. Por lo tanto, es importante que la formulación sea substancialmente homogenea por toda La dosis administrada al momento
del accionamiento de la vÆlvula medidora. TamblØn es importante que
10 Ia coricentración de la suspension no cambie significativamente cuando
so almacena por un periodo prolongado.
Es particularmente importante quo FPM (masa de partIcula
fins) do la suspension disminuya significativamente en almaceriamiento, ya que.FPM es una medida de Ia cantid.ad de
15 medicamento de cada dosis que alcanzarâ el objetivo en el
pulmón
En el caso de formulaciones de suspensiOn, pare coritrolar
la agregaciOri de partIculas finas, e influenciar asI la dispersion de la suspension, so establece bien en Ia materia que los surfactantes
. 20 fluorinados puedan utilizarse pare estabilizar suspensiones de medicamento micronizadas en propulsores de fluorocarburo tal I,1,1,2-tetrafluoroetano (P1 34a) o I,1,1,2,33,3-heptafIuoro-n-propano
P227), ver por ejemplo US4352789, US5126123, US5376359, Solicitud
de E.U. 091580008, W09.1/11173, W091114422, W092100062 y
25 W096109816.
W092100061 describe surfactantes no fluorinados para
utilizarse con propulsores de fluorocarburo. Ciertos Æcidos alcanôicos e cadena larga con segmentos de terminal de perfluoroatquilo incluyendo Æcido 12,12,13,1 3,13-pentafluorotridecanOico (CF3CF2(CH2)000OH) se
30 describen en J. Org. Chem. (1962) 27, 4491-4498 (Brace et al.). Se
dice quo LOS compuestos tienen propiedades surfactantes sistemas

- 4-

acuosos pero no se hace mención de adecuaciOn para utilizarse en. formulaciones de aerosol presurizadas.
Los procesos para preparar molØculas orgnicas trifluorometiladas tales como Æcido 12,12,12-trifluorododecan6ico
5 (CF3(CH2)10C00H) se describen en J. Org. Chem. (1984) 49, 282.6-2827
(Muller), J. Fluorine Chem. (1999) 93, 107-115 (Graupe et .y Ia solicitud de patente Francesa 2,613,357 (Atochem).
Ciertos Æcidos alcanóicos de cadena larga con un tØrmino
de trifluorometilo incluyerido Æcido 18,18,18-trifluorooctadecanóico y su
10 uso para preparar peliculas Lang muir-Blodgett se describen en J. Am.
Chem. Soc. (1999) 121, 10554-10562 (Gu etal.).
Ciertos compuestos de Æcido alcoxi y alquilo fluorinado se
describen en los siguientes documentos:
J. Mol. Struct. 485-486, 373-384, 1999 Publisher Elsevier
15 Science;
Solicitud WO 9821177;
Solicitud EP 264080
J. Pharm. Sci., 75(10), 987-91, 1986;
Mitsui Petrochemical Industries Ltd, Japón: JP 58196247;
. 20 Solicitud EP 021739; Daikin Kogyo Co. Ltd. Japôn: JP 57018730;
J. Phys. Chem, 86(11), 1982, 2047-9;
J. Fluorine Chem. 12(6), 471-9, 1978;
ACS Symp. Ser, 688 (Cellulose Derivatives) 315-331, 1998..
25 Publisher American Chemical Society;
UKR, Khim. 2h (Russian Ed). 44(10), 1057-9, 1978;
J. Chem, Soc., C(22), 2332-2, 1967;
Patente de Estados Unidos 6271422;
Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop, 11(1), 88-91, 1972;
30 Patente de Estados Unidos 3997072.. Sorprendentemente, los inventores han encontrado que un

grupo particular de nuevos compuestos con bajo contenido en flilior con buenas propiedades surfactantes pueden utilizarse para preparar nuevas formulaciones de aerosol farmacØuticas, y pueden ser ventajosos en tØrminos de mejorar La estabilidad de la formutación de
5 aerosol al reducir la deposiciôn de medicamento, incrernentar Is
reproducciôn de La dosis suministrada y Ic similar. AdemÆs, los compuestos de La invenciôn son adecuadamente solubles en los
propulsores de florofluorocarburo que contienen hidrOgeno o
fluorocarburo o mezclas de Los mismos, obviando La necesidad de
10 utilizar un adyuvante polar, tal como ötanol.
De esta manera, en un aspecto, la invenciôri proporciona
una formulaciOn de aerosol farmacØutica que comprende un medicamento particulado, UflO 0 mÆs propulsores de clorofluorocarburo que contienen hidrógeno o f1Uorocarburo y un compuesto de la formula
15 general (I)
0

IL (I)
A OH

o una sal o solvato del rnismo, en donde:
A representa un alquileno C113 de cadena recta substituido
por n grupos de f6rmula B;
20 n represents un nUmero entero de 1 a 3; y
B representa independientemente fluoroalquil C1-4.atq.uiteno
C0-, fluoroalquil C alquileno C0-0-, o alquil C14 alquileno C -O-;
en donde al rnenos un substituyente de la fOrmula B contiene al menos
un Ætomo de flOor y cada porcion de fluoroalquil C14 contiene uno o mÆs
25 âtomos de flOor pero no.rnâs de 3 âtomos de carbono perfiucrinados
consecutivos.

En unamd&idad, preferentemente A representa alquileno
C112, particularmente alquileno C32, especialmente alquileno C10, mÆs especialmente alquileno C9 o C0 substituido por n grupos de formula B.
30 Los n grupos B pueden ubicarse en cualquier punto a Ic

largo de Ia secciôn de alquileno C1 de cadena recta. Se entenderÆ que cuando el grupo B no se Ubica en CH2- terminal entonces este carbono llevarÆ tres hidrógenos. Preferentemente un grupo B se
ubicarâ en el carbono terminal de Ia secciôn de alquileno.C116,
5 Preferentemente el grupo B que se ubica en el carbono terminal
selecciona de fluoroalquil C14 alquileno C0- y fluoroalquil C4 alquileno
Las porciones de fluoroalquil C14 y aiquil C1 dentro de B
pueden sen de cadena recta o rarnificada. La porción de alquileno C0 dentro de B puede ser de cadena recta o ramificada, aunque
10 preferentemente serâ una cadena recta.
Preferentemente, cada pardon de fluoroalquil C4 contiene
al menos dos Ætomosde flCjor, especialmente 3 a 5 Ætomos de flQor.
Ms preferentemente fluoroalquil C1.4 alquileno C0- del
grupo B representa alquileno CF2HC9-, alquileno CF3C9-, alquileno
15 alquileno (CF3)2Cf-1C07- o alquileno (CF3)3CC06-, especialmente CF, o CF3CF2-.
TambiØn mÆs preferentemente fluoroalquil C14 alquileno C0
6-0- del grupo B representa alquileno CF3C0-0-; alquileno CF3CF2CO3-
0-, alquileno (CF3)3CC06-0-, alquileno CF21-IC09-0- o alquileno
20 (CF3)2CHC07-0-.
: Preferentemente la porcion de alquileno C0 de fluoroalquil
C14 alquileno C0-, fluoroalquil C14 alquileno C0-0-, o aiquil C14
alquileno C0-0- en el grupo B representa alquileno CO2, especialmente
alquileno
25 Ws preferentemente, B representa fluoroalquil C4
alquileno C0-, particularmente fluoroalquil C14 alquileno CO2, mªs particularmente fluoroalquil C4 alquileno C0..1, especialmente fluoroalquil 014.
La invenciÆn inctuye compuestos ramificados de la fórrnfa
30 (I) en donde n representa 2 3.
Preferentemente n representa 1 6 2, especialmente 1.

- 7-
’ _1

En particular se proporciona una formu(aciOn de aerosol farmacØutica que cOmprende un compuesto de la formula general (la)

Ra)OH

(ta)

o una sal o solvato del mismo, en donde:
5 m representa un n(tmero entero do I a 16; ’
R12 representa fluoroalquil C1-4 aiquileno C0- a fluoroalquil
C1.4 atquileno C06-O- en donde cada porción de fluoroalquil C14 contiene urio o mÆs Ætomos defftior pero no mÆs de 3 âtomos de carbono perfluorinados consecutivos.
10 En un aspecto de la invenciôn preferentemente Rla
representa fluoroalquil C1..4 aiquileno C0.6, especialmente fluoroalquil C1.
, por ejemplo, conteniendo at rnenos 3 âtomos de fltiior, par ejemplo, 3 a
5 ªtomos de flUor, particularmente CF3- a CF3CF2-.
Preferentemente, en este aspecto m representa un nUmero
15 entero en el tango de 3 a 12, especialmente 6 a 10 u 8 a 12,
particularmente 9 6 10.
Ws particularmente, la invenciOn so extiende a una
formuJacOn de aerosol farmacØutica quo comprende un compuesta de la fOrmula (lb)

(1 b)
20
a una sal a solvato del mismo, en donde:
n1 representa un riUmero entero do I a 9;
n2 representa un nümero entero do I a 8;y
R2 representa fluoroalquil C12 en donde dicha porción 25 contiene uno a mÆs Ætomos doflor. Preferentemente R contiene 3 a 5 âtomos de flüor, y especialmente representa CF3 a CF3CF2. Preferentemente n1 representa un nCimero entero en el

- 8-

i)
rango de 1 a 6, especialmente 1 a 5 particularmente 1.
Preferentemente n2 representa un nümero ente.ro en el
rango de I a 6, especialmente 3 a 6 particularmente 3 6 6.
TambiØn se proporciona el uso de los compuestos de la
5 formula (I) como un agente de suspensiOn en una formulaciôn de
suspensiOn de aerosol farmacØutica adaptada para utiflarSe or. un inhalador de dosis medida.

Ciertos compuestos de Ia fOrmula (I) son nuevos, Por Ic
tanto proporcionamos come Un aspeoto adicional de la invenciOn un
10 compuesto de la fOrmula (I) o una sal o solvato del mismo con la
provisiOn de que no sea Æcido 12,12,13,13,13-pentaftuorotridecart6ico (CF3CF2(CH2)10C00H) o Æcido 12,12,1 2-trifluorododecanOico (CF3(CH2)10C00H).
Preferentemente en los compuestos de la formula (I) la
15 porciOn de fluoroalquil C.4 contiene 3 a 5 Ætomos de. flüor,
especialmente en donde los Ætomos de flüor se ubican en âtomos de carbono adyacentes, particularmente CF3- o CF3CF2-.
Preferentemente para estos compuestos ri represehta 1.
Preferentemente B so ubica en el carbono terminal de la

.

20 secciOn de aiquileno C116 de la p.óción A.
Una serie preferible de nuevos compuestos de acuerdo a la irivenciOn se proporciona de Ia formula general (la’)

R1a’_)LOH (I a’)

0 una sal a solvato:del mismo, en donde:
25 m representa un nUniero.ehtero de I a 16; y
Ria representa fluoroalquil C14 alquileno C0- o fluoroalquil
C4 aiquileno C06-0-
en donde cads pardOn de fluoroalquil C14 contienó al
menos 3 âtomos de flUor pero no ms de 3 Ætomos de carbono
30 perfluorinados consecutivos ccli la provision de que:

- 9-

(i) cundo Ria representa fluoroalquil C14 alquileno C06 compuesto de la fOrmula (la’) representa alga diferente a: CF3CF2(CH2)10C00H;
CF3(CH2)qCOOH
5 F2CHCF2CF2CH2COOH;
CF3CHFCF2(CH2)rCOOH;
C53CH(CH3)CH2COOH;
C F3C N(CH (C H2)3C0 OH
CF3CH(CH2CH2)CH2COOH; a
10 CF3CH2CH(CH3)CH2COOH
en donde q representa un nUmero entero de 10 6 16; r representa 3 a 5 u 11
(ii) cuando R representa fluoroalquil C14 alquileno C0-0- el compuesto de la formula (la’) representa alga diferente a:
15 CFCH20(CH2)COOH;
C F3( CH2)20 (CH2)2CO 0 H
F2CH(CF2)3CH20(CH2)2COOH;
F2CH(CF2)3CH20CH2COOH;
CF3CH(CH)O(CH2)2COOH;
20 (CF3)2CHOCH2COOH;
CF3CR2CH20CH2COOH;
CF30CH2COOH;
F2CH CF2 CH20CH2COOH; o
C F3C( F) NC F2CN2O CH2C H2CQ 0 H
25 en donde representa un nUmero entero 1, 10 a 15.
Preferentemerite m representa un nümero entero de 3 a 12, especialmente 6 a 10, particularrriente 9 O 10.
IguaTmente preferible es cuando m representa alquileno C7-9
o alquileno C1115, mÆs prefereritemente alquileno C3, C9, Cll a C,
30 especialmente alquileno C90 C.
Preferentemente R1 representa fluoroalquil C4-

- 10-

fluoroalquil C14-0-.
MÆs preferentemente R representa alquileno CF2H-0O2-
alquileno C173CO2, aiquileno CF3CF2G02-, alquileno (CF3)2CH01-, (CF3)3C-, alquileno CF2HCO2-0-, (CF3)3C-0-, alquileno (CF3)2CHC01-O-,
5 alquileno CF3CO2-0- o alquileno CF3CF2002-0-.
Los grupos especialmente preferidos para W se
seleccionan de CF2H, CF3, CF3CF2, CF3CF2CH2, (CF3)2CH y (CF3)3C, particularmente CF3 y CF3CF2.
En un primer subcorijunto preferido de la serie de
10 compuestos de la formula (la’) se proporcionan los compuestos de la
formula general (laa)

R OH

(!aa)

o una sal a solvato del misrno, en donde:
m representa un nUmero entero de 1 a 16; y
15 R1 representa CF3 o CF3CF2.
En una primer serie preferentemente m representa un
nOmero entero en el rango de 7 a 9 u 11 a 15, especialmente 8, 9, 11
12, particularmente 9 u 11.
En un segundo subconjunto preferido de la serie do
20 compuestos de la formula (la’) se proporcionan compuestos de la
fOrmula (lb’)

R OH

(1b1)

o una Sal a solvato del mismo, en donde:
n1 representa un nOmero entero do I a 9;
25 n2 representa un nümero entero de I a 8; y R2 representa fluoroalquil C12 en donde dicha pardon contiene uno o màs âtomos de flOor.
Preferentemente & representa I a 6, especialmente 1 a 5

particularmente 1.
Preferentemente n2 representa 1 a 6, particularmente 3 a 61 especialmente 3, mâs especialmente 6.
Preferentemente R2 representa -CF3 a CF2CF3., mÆs
5 preferentemente CF2CF3.
Generalmente cuando R2 representa CF3, en compuestos de
la formula (lb’), los compuestos de interØs particular son aquellos en donde n1 representa un nCirnero entero en el rango de 3 a 9 y representa un ntmero entero on el rango de 3 a 8.
10 Gerieralmente cuardoFZ2 representa CF3CF2, en compuestos de la fOrmula (Ib’), los co-mpuestos de interØs particular son aquellos en donde r11 representa un nimero entero en el rango de I a 9
y n2 representa un nümero entero en el rango de I a 8.
Las sales adecuadas incluyen sales de metal Ælcali tales
15 coma sales de amonlo de alquilo terciario y potaslo y sodlo tal como
amonio de tert-butilo.

Los compuestos preferidos de la fOrmula (I), (I’), (Ia), (Ia’),
(laa), (lb) y (lb’) se representarÆn como el Æcidolibre.
Los compuestos de la fOrmula (I) pueden contener uno o
. 20 mÆs centros quirales. Se erttenderÆ que los compuestos de la formula
(1) incluyen todos los isOmeros Opticos de los compuestos de la fOrmula
(I) y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racemicas de los
mismos.

Los compuestos del la formula (I) empleados. para la
25 preparaciOn de formulacions de acuerdo a la presente invenciOn son
estabilizadores eficaces de formulaciones de suspension de aerosol a bajas concentraciones relativas. Ia cantidad de medicamento. De esta manera, la cantidad de compuesto de La fórmul (I) empleado se ericuentra deseableniente en el rango de 0.05% a 20% p/p,
30 particularmente 0.5% a 10% pIp, mÆs particularmente 0.5% a 5% pIp,
relativo al medicamerito.

- 12 -

El tamaæo de particula del medicamento partiQulado (por
ejemplo, micronizado) debe ser tat para permitir Ia irthatación de substancialmente todo el medicamento en los pulrnones o cavidad nasal
en la administracIOn de Ia formulación de aerosol de esta manera serÆ
5 menor a 100 micrones, deseablemente menor a 20 micrones,
preferentemente tendrÆ un diâmetro aerodinâmico rnedio. de mesa (MMAD) en el rango de 1-10 micrones, por ejemplo, 1-5 micrones..
La formulaciôn de aerosol final deseablemente contiene
0.005-10% pip, preferentemente 0005-5% pip, especialrnente 0,01-1.0%
10 p/p, de medicamento retativo at peso total de (a formulaciôn.
Los medicamentos que pueden administrarse en
formulaciones de aerosol de acuerdo a la invención inctuyen cualquier medicamento (WI en Ia terapia de inhalación que puede presentarse en una forma que substancialmente es completamente insoluble en el
15 propulsor seleccionado. Los medicamentos apropiados de esta manera,
pueden seleccionarse de, par ejemplo, analgØsicos, par ejemplo,
codeina, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, par ejemplo, diltiazem; antialØrgicos, par ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, coma sat de sodio), ketotifen 0 nedocromil

(par ejemplo, coma sal de so.dio), anti-infectivos, par ejemplo, S20
cefatosporinas, penicilinas, estreptomiciria, sulfonamias, tetraciclinas pentamidina; anti-histaminas, por ejemplo, metapiriteno; anti-inflamatorios, par ejemplo, beclometasona (par ejemplo, coma
dipropionato), fluticasona por ejemplo, coma propionato), flunisolida,
25 budesonida, rofleponida, furoato de mometasona, ciclesonida, acetoriida
de triamcinolona a Æcido 6a, 9a-difluoro-11f3-hidroxi-l6cz-metil-3-oxo-
17a-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-1 73-carbotiÆico S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il) ester; anti-tusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, par ejemplo, albuterol (par ejemplo, coma base libre
30 a sulfato), salmeterol (par ejemplo, coma xinafoato), efedrifla, adrenalina, fenoterol (por ejetnplo, como hidrobromuro), formoterot (por

13-

ejemplo, coma fumarato), isoprenalina, rnetaproterenol, fenilefrina, fenlipropanotamina, pirbuterol (par ejemplo, coma acetato), reproterol (por ejemplo, coma hidrocloruro), rimiterol, terbutalina (par ejemplo, como sulfato), isoetarina, tulobuterol, 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-
5 fen iletoxi) pro pil]sulfonhlleteii}aminoletil-2(3H)-benzotia-zo Iona;.
diurØticos, par ejemplo, arnilorida; anticolinØrgicos.; por ejemplo ipratropio (par ejemplo, coma bromuro), tiotropio, atropina a oxitroplo; hormonas, por ejemplo, cortiosna, hidrocortisana a prednisolona; xantinas, par ejemplo, aminofilina, teofilinato de coliha, teofilina a
10 teofilinato de lisina; proteinas terapØuticas pptidOs, pot ejemplo,
insulina a gluca96n. SerÆ clara para una persona experta en la materia que, cuando es apropiado, los medicamentos pueden utilizarse en la forma de sales, (por ejemplo, coma sales de amina a metal Ælcalio a coma sales de adiciÆn Æcidas) a como Østeres (par ejemplo, esteres de
15 alquilo inferior) a coma solvatos (pot ejemplo, hidratos) para optimizar
í a actividad y10 estabilidad del medicamento y/o para minimizar ía
solubilidad del medicamento en el propulsor. SerØ ademØs clara para una persona experta en la materia que cuando es apropiado los medicamentos pueden utilizarse en la forma de un isômero puro, par
20 ejemplo, R-albuterol, R-salmeterot o RR-formoterol.
Los medicamentos particularmente preferidos para su
administración utilizando formulaciones de aerosol de acuerdo con la invenciOn incluyen anti-alØrgicos, broncodilatadores esteroides anti-inflamatorios de usa en tratamiento de desordenes respiratoribs tales
25 como asma, COPD a rintis par t.erapia de inhalaciOn, por ejemplo
cromoglicato (por ejemplo, coma sal de sodlo), albuterol (por ejemplo, como base fibre a el sulfato), salrneterot (par ejemplo, coma xirtafoato), formoterol (por ejemplo, coma fumarato),terbutalina (par ejemplo, coma sulfato), reproterol (por ejemplo, coma hidrocloruro), un ester de
30 beclometasona (par ejemplo, coma diproprionato), un ester de. fluticasona (por ejemplo, coma propionato). Salmeterol, especialmente

- 14-

xinafoato de salmeterol, sulfato de albuterol, propionata de fluticasona, dipropionato de beclometasona sales fisiologicamente aceptables solvatos de los mismos son especialniente preferidos.
Se apreciarÆ por aquellos expertos en Is materia que las
5 formulaciores de aerosol de acuerdo a la invenciOn pueden, sse desea,
contener una combinación de dos o mÆs ingredientes actiVoS De esta manera, las combinaciones adecuadas incluyen broncodilatadores (par ejemplo, albuterol o isoprenalina) en combinaciOn con un esteroide anti-inflamatorlo (par ejemplo, ester de beclometasona); un broricadilatador
10 en combinaciOn can un anti-alØrgico (par ejemplo, cromoglicato). Las
combinaciones ejemplificativas tambiØn incluyen: efedrina teofilina; fenoterol e ipratropio (por ejemplo, coma bromuro); isoetarina
fenilefrina; ipratropia (por ejemplo, coma bromuro) salmeterol
(particularmerite coma xinafoato); albuterol (por ejemplo, como base
15 libre a coma sulfato) ester de beclometasona (por ejemplo, como
dipropioriato); budesonicla formoterol (par ejemplo, coma fumarato)
que es de particular interØs; salmeterol (particularmente coma
xinafaato) ester de fluticasona (por ejemplo, coma propiato) tambiØn
de interØs particular.

S20 Los propulsores para utilizarse en la invenciön pueden ser
de clorofluorocarburo que contiene hidrógeno a ffuorocarburo a mezclas
de los mismos que tienen una presión de vapor suficiente para volverlos
eficaces como propulsores. Preferentemente el propulsor un no
solvente para el medicamento. Los propulsores adecuados incluyen, par
25 ejemplo, cloroftuorocarbuos que contienen hidrÆgeno C14 tales como
CH2CIF, CCIF2CHCIF, CF30HCIF, CHF2CCIF2, CHCIFCHF2, CF3CH2CI CCIF2CH3; fluorocarburos que contienen hidrOgeno C14 tales como
CHF2CHF2, CF3CH2F, CHF2CH3 CF3CHFCF3; perfluorocarburos tales

coma CFCF3 C173CF2CF3.

30 Cuando las rnezcias de los elorofluorocar.buros que
contienen hidrOgeno 0 fluorocarburos se emplean, pueden ser mezclas

- 15-

de los compuestos arriba identificados, preferentsmente mezclas binarias, con otros clorofluorocarburos qua contienen hudrógeno a flurocarburos, por ejemplo, CHCIF2, CH2F2 y CF3CH3. Particularmente preferidos coma propulsores son fluorocarburos que contienen
5 hidrógeno C14 tales coma 1,1,1,2-tetrafluoroetano (CF3CH2F) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (CF3CHFCF3) a mezclas de los
mismos. preferentemente un clorofluarocarburo que contlene hidrógeno
a fluorocarburo (mica se emplea coma el propulsor, por ejemplo,
1,1,1,2-tetrafluoroetano (H FA 134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-
10 propano (HFA 227), especialniente 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
. Es deseable que las formulaciones de la invenciOn no
contengan componentes cubiertos par el Procedimiento de Montreal que
provoca la degradación de ozono estratosfØrico. En particular, es
deseable que las formulaciones se encuentren substancialmente libres
15 de clorofluorocarburos tales coma CCI3F, CCI2F2 y CF3CCI3.
Si se clesea, el propulsor puede contener adicionalmente un
adyuvante volâtil tal como hidrocarburo sathrado, par ejemplo, propano, n-butano, isobutario, pentano e isopentano o un Øter de dialquilo, par
ejemplo, Øter de dimetilo. En general, hasta 50% p/p del propulsor
S20 puede comprender un hidrocarburo volØtil, por ejemplo I a 30% p/p. Sin
embargo, las formulaciones que se encuentra substancialmente libres de adyuvantes volÆtiles se prefieren. En ciertos casos, puede ser deseable
incluir cantidades apropiadas de agua, que pueden ser ventajosas para modificar las propiedades dielØctricas del propulsor.
25 Los’adyuvantes polares que pueden, si se ctesea, incorporarse en las formulaciones de acuerdo a Ia presente invención incluyeri, por ejemplo, alcoholes alifÆticos 02 y polioles tales como etanol, isoprapanol y glicol de propueno y mezclas de los mismos. Preferentemente, etanol se empiarÆ. En general, solamente
30 cantidades pequenas (par ejemplo, 0.05 a 3.0% p/p) de adyuvantes
polares se requieren y el usa de cantidades en exceso de 5% p/p

16

pueden flder de- Paneia no ventajosa a thsolver el medicamento. Las formulaciones prefGrentemene ocrntienen menos ie 1% p/p, por ejemptQ, aproxirnad-amerite 0.1% p/p do adyuVante polar. La polaridd puede determinarse, pot ejempto, p.or el rnØtodo descrito en La
5 Publicaoi& de SoIiitud d Patente Europoallo. -327777.
Sin embargo, como Los compuestos de La fOrmula (I) son adecuadarnente solubles en -el propulsor de ctorOftuorocarburo que contiene hidrgeno o fluorocarburo, Ia necesidad de utUizar un adyuvante polar se obvia. sto as vntajoo ya que los -adyuvantes
10 polares especiaftnente etanol rio son adecuados para utilizarse con
todos los grupos de pacienes.
Adems de uno o ma-so- cmpuestos de Ia fOrmuta general (I),
leis formulaciories ds acuerdo a la preserite invenciôn pueden- contener opcionalrnente uno o mÆs ingredientes adicionales cönveæcionalmente
15 utiUzad en -la materia de forulacriOn m de aerosol farmacutica. Tales
ingredi-ntes opctonales iæcluyen, Pero no se limitan a, agentes que ocuftart el sabor, azCicares, reguladores, antioxidantes, agua estbitizadores quirnicos.
Una modalidadparticu1armerte preferida do la invenclôn
20 proporciona trna formulación de aerosol farmacØutica que consiste
esencialmente de uno o sriÆs.me-dicamentos particulados, uno o mÆs p-rOpulsores de clorofluorocarburo que contierie hidrôgŁno o fliuorocarburo uro o mÆs compuestos de fOrmula (t), (Ia) o (Ib).
Una modalidad ad-icional de La invenciOn -eSr un recipi-ente
25 seflado capaz do soportar La presiOn requerid? para manterter el
propulsor como un Uquido, Ia!, como inhalador de dosis madida, que contiene en eL misrno a formulación deaerosol coma se describe arriba.
El tØrmino "irthala-dor de dos-is medida" o MD! significa una
unidad que cornprende una lata, una tapa asegurada que cubre La lata
30 una vÆLvula medidara de La formulaiiôn situada en tapa. El sistema
MDI inc un dispositivo de canalizaciOn adecudo. Los dispositivos

- 18-

carboxilico o en Ia preparaciOri de un compuesto de formula (la) en donde R representa fluoroalquil C4 aiquileno Co- y m representa un nümero entero de 3 a 16 al reaccionar un compuesto de ía formula (IVa)
0

((Va)
s 01-I
5 a una sal a un soivato del mismo o un derivado del mismo en donde el grupo de Æcido carboxilico se protege y en donde R1 es coma se define
en el proceso (Al) y s es un nümero entero en el rango de 0 a 13 can un agente reductor seguido, si es necesarlo, par (a desprotecciOn del âcido carboxilico; a
10 (A3) oxidar un alcohol correspondiente at Æcido carboxilico, par ejemplo, en (a preparaci6n de compuestos de (a fOrmula (Ia) oxidando un compuesto de la fOrmula (Va)
(Va)

en donde, R18 y m son como se definen arriba para los compuestos de ía
15 fOrmula (Ia), at bcido carboxilico correspondiente; a
(A4) convertir un compuesto correspondiente de (a fOrmula
(I) en donde el àcido carboxilico se oculta en un Æcido carboxilico libre,
par ejemplo, en la preparacióri de compuestos de la fOrmula ((a) at convertir un compuesto de la formula (Via)

RLR2a (Via)
20 1 JTfl
en donde R1 a y m son coma se definen arriba para los compuestos de la fOrmula (la) y R 28representa una pardOn que es un Æcido oculto tat coma dana, aceta( o C=CH2, en el Æcido carboxilico correspondiente
par, par ejemplo, hidrOlisis, hidrOlisis u oxidaciOn a separaciOn oxidativa; 250

(A5) crear un enlace de carbono-carborto para farmar un
compuesto de Ia fOrmula (I) par medio de un reactivo organo-metalo, par ejemplo, en la preparaciOri de un compuesto de (a fOrmula ((a) en donde

19

en donde R’a m son coma se definen arriba para los compuestos de la fOrmula (la) at reaccionar un compuesto de Is fOrmula (Vila)
V1Ia)

en donde en donde R’a se define arriba m1 represents un nümero
5 entero en rango de 0 a 18 Cu representa cobre Li representa Iitio,
con un compuesto de la fOrmula (Villa)

L r (Villa)
ThH
o una sal a solvato del mismo a un derivado del mismo en donde el Æcido carboxIlico se protege, en donde m2 representa un n(imero entero
10 de I a 16 L’ represents un grupo saliente, seguido, si es necesarlo,
por la desprotecciOn del Æcido carboxIlica con la provisiOn de que m1m2 representa un nUmero entero en el rango de 1 a 16, o en la preparación
de un compuesto de La fOrmula (La) en donde R m son coma se definen arriba pars los compuestos de la fOrmula (la), at reaccionar un
15 compuesto de la fOrmula (IXa)

RIB m MgX (IXa)

en donde Rla m son coma Se definen arriba para compuestos de Is formula (Is), Mg representa magnesio X representa un halOgeno, con diOxido de carbono;
20 (A6) preparar un compuesto de la fOrmula (I) en la cual B representa un grupo de la fOrmula fluoroalquit C14 alquileno CO-6-0- at reaccionar un compuesto de (a fOrmula (Xa)
fluoroalquit C14 alquileno C0 -OH (Xa)
con un compuesto que contiene un grupo saliente, par ejemplo, en la
25 preparaciOn de un compuesto de Is fOrmula (la) en donde R representa
fluoroalquil C14 alquileno C0-0- m representa un nümero entero de I
a 16 at reaccionar un alcohol de Is fOrmula (Xa) o el aniOn correspondiente del mismo con un compuesto de la fOrmula (Villa) a una

- 20 -

sal 0 Ufl solvato del mismo o un derivado del mismo en donde el âcido carboxIlico se protege; o
(A7) preparar un compuesto de la fOrmula (I) en la cual B representa un grupo de la fOrmula fluoroalquil C14 alquileno C0 -O- at
5 reaccionar un compuesto de Ia formula (Xb)
fluoroalquil C4 alquileno C06-1-2 (Xb)
en donde L2 representa un grupo saliente con un alcohol, por ejemplo,
en (a preparaciOn de un compuesto de la fOrmula (Ia) en donde Ria representa fluoroalquil C14 alquileno -,,-O- y m representa un nUmero
10 entero I a 16, at reaccionar un compuesto de la fOrmula (Xb) con un
compuesto de la fOrmula (Xla).

HO MAO

H (Xla)

o una sal o solvato del mismo 0 Ufl derivado del mismo en donde el ªcido carboxilico se protege y en donde m es como se define arriba para
15 los compuestos de Ia fOrmula (la); o
(A8) preparar un compuesto de la fOrmula (I) en la cual B
representa un grupo de La fOrmula fluoroalquil C14 alquileno C36 -O- at reaccionar un compuesto de la fOrmula (Xa) como se define arriba con
un compuesto de la fOrmula (Villa) como se define arriba;
20 (A9) desproteger un compuesto protegido de la formula (I). En el proceso (Al) el àcido carboxilico se protege preferentemente, per ejemplo, como un ester tat como Ufl ester de alquilo C14 0 Ufl ester de bencilo. Ejemplos de grupos protectores (por ejemplo, para Æcidos carboxilicos) y medios para su retiro pueden
25 encontrarse en Protecting Gropus in Organic Synthesis" por Theodora
Green and Peter G.M. Wuts (John Wiley & Sons Inc 1999). Los grupos protectores de Æcido carboxilico adecuados incluyen pero no se limitan Østeres de Æcido carboxilico, por ejemplo, ester de etilo, Østeres de arilo, por ejemplo, ester de bencilo.
30 Los grupos protectores pueden removerse por reducción o

- 21-

hidrólisis catalizada base cida, por ejemplo, hidrogenación catailtica.
 Cuando oido carboxilico se protege cornO eI ester de bencilo, el
grupo proteolor puede removerse, poc ejemplo, per hidrOgenaciôn
catalitiQa. CuandO el Æcido carboxfllco se protege comp el ester de
5 aiquilo 01 grupo protector puede removerse, por ejemplo, por

hfttróllsis base.

En proceso (Al) el tØrrniri adente reductor" es Un
trmino bien en- tendido per personas expertas en la’ rnateria puede ineluir fuentes de hidruro come borohklruros borohidruros de metal
10 ÆIcali Pero tamblØn incluiria hidrôgno en hidrogenacOn cataUtica en
donde un cataIiador adecuado tat omo patdio en carbOno puede. uth.izarse.

Otras fuentes de hidruro adecuadas incluyen tricetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro dØ tetrabutilamonlo,
15 canoborohidrure de s-odio,.borohidruro unido a poitmero o borohidruro
de sodic an un solvente tat come cido acØtico en donde
triacetoxiboróhidruro se forma In situ, dibora-no o u hidruro de metal
complejo.
Gerier&mente, Ia reacoióri se reIizaria en un solvents
20 inerte, per ejemplo, tetrahidrofurano - (THF). o dicloronietano (0CM) bajo
condiciones no extremas, per ejernplo -10 a 5O°C taT come 0°C en urta atmósfere inerte tat Ca-d Xrprsenta yodoZng.
pued(§ ernplearse come el agentc rsthctor crnO se describe en J
Fluorine Chem Q-3, 107-115 (-Graupe et aU a atternativan-iente en
26 J Org Chem 10611 21,14491 -4498 (brace eteL,). Sin embargo cuando
el tttimo -mØtodo se utiliza, fa hidrogenacIon cataIitia puede ain requerirs.e pare segurac conversion completa a un compuesto de la fOrmula (I) debido a que toe compuestos de Ia formula (lila) yb (IVa) pueden prsentare.
30 La fidrogenaciOn catalitica se p-refiere Para el proceso (Al).
Las c-ondic-iones de hidrogenaciOn cataUtica anÆlogas a

22 -

aquellas descritas arriba para utilizarse en el proceso (Al) son adecuadas para utilizarse en el proceso (A2).
En & proceso (A3) los mØtodos para oxidar un alcohol
prirnario at Æcdo carboxilicocorrespond iente, utilizando fuertes agentes
5 oxidantes se conocen bien par personas expertas en la materia. Los
reactivos adecuados incluyen: Æcido crómico, Oxido crOmico (VI), permanganato, par ejemplo, permanganato de potasia, y Æcido nitrico.
El permanganato se prefiere para utilizarse en el proceso (A2), especiatmente permanganato de potaslo.
10 La oxidación usualmente se realizarà en un solvente inerte, por ejemplo, THF, agua a utilizando uno de las reactivos como un solvente bajo condiciones no extremas, por ejemplo, 0 a 100°C tat come 75°C en una atmösfera inerte tat come nitrOgeno.
En et proceso (A4) un grupo de Æcido carboxilico oculto es
15 una porcion que puede convertirse fÆcilmente a un âcido carboxilico
tibre usualmente en una etapa posterior en Is sIntesis una vez que la
otra funcionalidad se ha introducido en la molØcula.
La hidrólisis de un grupo ciano para formar el Æcido
carboxilico libre correspondiente puede realizarse utilizando un Æcido
. 20 acuoso, par ejemplo, âcido hidroclórico acioso, nItrico 0 sutfOrico en
donde el Æcido act(ia como et solvente. Las mezclas de âcidos tales
coma Æcido acØtico e hidroclórico acuoso en donde at Æcido acØtico es
el solvente puede utilizarse. Las reacciones de este tipo pueden realizarse baja condiciones no extremas, par ejemplo, -10 a 50°C tat
25 coma temperatura arnbiente. Cuando el Æcido carboxilico se oculta
como un acetal, hidrOlisis baja condiciOn normal puede ser concomitante
con a seguida par oxidaciOn por mØtodos convencionales.
Alternativamente cuando el grupo de Æcido carboxilico se
oculta coma un enlace doble, puede convertirse en at Æcido carbaxIlico
30 libre par separaciOn oxidativa con, par ejemplo,"y permanganato Æcido o
dicromato Æcido tat permanganato de potasio a triOxido de cromo, en un

- 24-

arriba

24-arriba

p&a el proceso (Al).
El proceso (A7) se realizarÆ bajo condiciones adecuadas
para substituciOn nucleofilica que se conocerâ por una persona experta
en la materia.

5 El proceso (A8) puede realizarse bajo condiciones anÆlogas a aquellas descrilas arriba para el proceso (A6).
Los ejemplos de grupos protectores y medios para su rstiro
de acuerdo at proceso (A9) Se tratan arriba en el proceso (Al).
Los grupos salientes adecuaclos para L2 incluyen aquellos
10 descritos arriba para L1.
Un proceso para (a preparación de un compuesto de (a
fOrmula ((la) en donde R representa fluoroatquil C14 alquileno C- y t representa un n(imero entero de 0 a 14, comprende reaccionar un compuesto de (a formula (XIla)
15 Rlax (Xlla)
en donde R1 representa fluoroalquileno C14 alquileno C0- y X es un halógeno con un compuesto de (a fOrmula (XIlla)
0

(Xllla)
OH

o una sal o un solvato del mismo o un derivado del mismo en donde el
20 Æcido carboxtilco se protege y t representa un nümero entero en el
rango de 0 a 14.
El proceso descrito arriba para la preparaciOn de
compuestos de (a fOrmula ((la) puede realizarse bajo las condiciones de radical libre, por ejemplo, en (a presencia de un perOxido (tat como
25 perOxido de bencilo) o 2,2-Azobis(isobutironitrilo) (AIBN) a una temperatura no extrema tat como 0 a 100C tat como 70C. El reactivo
de alquileno actüa como el so(vente. Detalles adicionales de condiciones de reacciOn adecuadas pueden obtenerse para referencia a
J Org Chem (1962) 27, 4491-4498 (Brace at al.,) que ilustra el uso de
30 trifluoroyadornetano como un compuesto de (a formula (Xlla). Los

- 25 -

compuestos de Ia formula (Ha) en la cual X representa halOgeno tambiØn puede prepararse de Los compuestos correspondientes de la formula (ilia), por ejemplo, por tratamiento con un Æcido hidrohÆlico.
Los compuestos de la fOrmula (Ilia) pueden prepararse at
5 eliminar el halOgeno X de compuestos de la fOrmula (ha), por ejemplo,
utilizando el mØtodo de Æcido acØtico de zinc descrito arriba para el proceso (Al) o utilizando KOH en Un solvente de alcohol. Alternativamente et enlace doble puede forrnarse utilizando la reacciOn Wittig o la deshidratacin de un alcohol para dar el enlace doble
10 requerido, utilizando metodologla bien conocida por una persona
experta en la materia.
Un alcohol puede deshidratarse, por ejemplo, at utilizar un
â cido concentrado.
La metodologia anÆtoga puede utilizarse para preparar
15 compuestos de la fOrmula (Wa).
La porciOn de alcohol en los compuestos de la fOrmula (Va)
puede prepararse de un aiqueno, por ejemplo, por hidroboración tat
coma en la presencia de diborano y tratamiento subsecuente con hidrOxido y perOxido de hidrOgeno.
. 20 Alternativamente, los compuestos de la formula (Va) pueden
prepararse por metodologia anÆloga a aquella descrita arriba at reducir
un compuesto anÆlogo a los compuestos de la formula (Ha), (Ilia) a
(IVa) pero en doncle dicha molØcula contiene un alcohol oculto o protegido en lugar de una porciOn de âcido carboxilico.
25 Un alcohol oculto es Un grupo que puede convertirse
fÆcilmente en un alcohol en una etapa posterior en la sintesis, par ejemplo, un Øter.
Los compuestos de Is formula (Via) en donde el Æcido
carboxilico se oculta como un grupo dana, pueden prepararse at
30 reaccionar un compuesto de la fOrmula (XIVa)

- 26-

R1L (XIVa)

en donde R1 es como se define arriba, m representa I a 16 y L3 representa un grupo saliente, con un nucleófilo de cianuro coma generado de, por ejemplo, cianuro de sodio.
5 Las condiciones adecuadas para tat reacciôn se conocen
bien por personas expertas en la materia. Cuando el Æcido carboxulico
se ocuita como un alqueno el enlace doble puede prepararse par, par
ejemplo, deshidrataciOn de un compuesto de la formula (Va) como se
define arriba. Los acetates pueden prepararse at reaccionar un aldehido
, 10 correspondiente con un alcohol en la presencia de un catatizador âcido.
Otros compuestos de ía fOrmula (Via) pueden prepararse por
rnØtodos conocidos.
Los compuestos de la fOrmula (Vila) pueden prepararse at
reaccionar dos equivalentes molares de un compuesto de la fOrmula
15 (lXb).

R1a_f1-.LI (tXb)

en donde R es como se define arriba, m1 representa un nümero entero
en el rango de 0 a 16 y Li representa metal de litic, con un haluro cuproso en un solvente inerte substancialmente anhIdro tat coma Øter a
20 temperaturas no extremas, par ejemplo, -10 a 30°C, taT como 0°C.
Los compuestos de la fOrmula (Villa) pueden prepararse de
un compuesto correspondiente de la fOrmula (Xla) at convertir el alcohol
en un grupo saliente bueno at, por ejemplo, reaccianarlo con un agente
de halogenaciOn tat coma Æcido hidrobrOmico a cloruro de tionito a Æcido
25 para-totuenosulfOnico y baja condiciones Wen conocidas por personas
expertas en la materia. Puede ser necesario proteger el Æcido
carboxilico durante la reacciOn para convertir el alcohol en un grupo saliente buena.
Los compuestos de Ia fOrmula (IXa) pueden prepararse at
30 reaccionar los compuestos de la fOrmula (XIVa) en Ia cual L3 representa

27 -

dare, brome a yodo con metal de magneslo n un solvente inerte substanoialrnente arthdro tat coma THV a tenipsraturas no extremas tal coma 10a 3QC tal como 0°C.
Los ompuestos do ía formula (IXb) pueden prepararse do
5 compuestos do Ia fOrmula (XIVa) utitizando metal do litlo par metodoíogia anÆlogaa aqu&la descrita arriba para [a preparacOn do lot, cornpuestos de IafOrmula
Los compuestos do Ia fOrmula (XIlla) pueden prepararse at
deshidratar un alcoiol papa formar el enlace doble terminal o
10 alternativamonte el usa do 10 reacctOn Wittig bajo condiciones bion
Oonocidas par persons expertas en Ia materia,
Los compuestos de La fOrmula (XlVa)puedn prepararse de
compuestos de Ia formula (Va) convertir el en un grupo sallente bueno a!, par ojemplo reacciorario. con un agente do
15 halogenaciOn tal coma Æcido hidrobrOrntcod clorura4e tionito a Æcido
Para-toluenosulfOnico bajo condiciones bi0h conocidas Par personas expertas on Ia materia,
Los compuestos do Ia formula (Xa), (Xb), (XIa) (XI la) se
conocen o pueden prepararse par rnØtodos -con ocidos.
20 Otro compuestos do la fOrmula (1) e Thtermedios a los misrnos pueden prepararse par p-rocesos anªlogos a aquellos descritos rriba a par procesos convonciona[e conoeldos prso.
Ciertos compuostos intermadios son- nuevos y. forman un
aspecto de Ia invenctom

25 Ademâs, to procesos para preparar las formulaciones inc-luyendo uno a rnÆs compuestos de Aa fOrmula (I) forman un aspecto
de esta invención.

Las frmufacionss do la invenciOn puoden prepararse al
distnibuit si mediamento un compuesto de Ia formula (I) en el
30 propulsor slec&onado en un recipiente apropiado, par ejemplo, con ía
ayuda de sonicaôin a un mezolador de site dosviaciOn. El proceso so

- 29 \1)

prefersnemente una ata de metal, par ejempJo &umino o una ateación del mismo que puede anodizarse opciona!mente, revestirse con (aca yb revestir$e con plªstico (par ejemplo, se in corpora en Ia presrite para referenciaWO 96/3209 en donde parte 0 todas Las superficies internas
5 se revisten Urn uro o mæs poUmeros de ftuorocarburo opcionalmente en
combinación con uno 0 ms polimeros sin fluorocarburo), tal recipiente
Se vÆtvula. medidora. La taps puede asegiirarge en la Iaia a travØs de s tdadura uttrasônica, ajuste par tornillos o le ion MDTs enselados en Ia presente pueden prepararse par mtodos de la
10 (por ejemplo, ver Byron, arrita WOI96I320).
Preferentemente, el bote se ajusta c-on Un ensamble tie taps, en donde una vâlvula medidora cle msdFcamento Se dicha tapa
Se sujeta on su lugar.
Las vÆlvuias medicloras se diseæan para sumthistrar una

15 cantidad rnedida de Ia formulación Par accionarnento e incorporar una
junta obturadora derrame de propulsor a travØs de Ia
vÆlvula. La junta obturadora puede comprsnder cualquier material &astomØrico adecuado tat coma, por ejemplo, polietileno de baja
densidad, clorobutilo, hules tie utadieno-acrilonitriIo blanco
20 hule EPOM, hwer e butiI’D nopreno. Las valvutas adcuadas se
encuentran cmercialmente disponibles de I-os fabricantes bien conoçidos on Ia 3ndu9tria de aerosol, par ejenpIo, de Vatois, Francta (par ejempo DFIO, 0F30, DF6Q), espak plc, RU (por ejemplo, BK300, BK357) 3M-Neotechn.ic Ltd. RU (par ejeipIo, SpraytniserTM.

- 32-

par ejemplo, comprende la administraciOn par inhalaciOn de una cantidad eficaz de una formulaciOn como se describe en Ia presente.
Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar la
5 invenciÆn.
Ejemptos
Condiciones analiticas generates
GCMS de impacto de electrOn se conduce en un GCD
HPGC1800A con automuestreador HP7673A y columna RP55% de
10 siloxano de metit fenilo 30 m x 0.25 mm x 0.25 jtm. El gradiente:rampa
de temperatura 60 a 300° C a 15deglmin. El tiempo de paso total fue 15mins con una inyecciOn sin fraccionar y el gas vehiculo fue hello a 1 ml/min.
Los espectros de masa se conducen en un espectrOmetro de
15 Masa de Motor l-1P5989A utilizando ionizaciOn de termorocia positiva.
Ejemplo 1
Acido 1 1,1 1,1 2j2j 2-PentaftuorododecanOico) Metil dec-2-enoato
A una soluciOn agitada de Æcido 9-decan6ico (40g) en
metanol (400m1) se agrega Æcido sulfUrico concentrado, S.G. 1.84
20 (0.5m1) y La reacciOn se agita y calienta a reflujo par 3 horas. La mezcla
de reacción se deja enfriar a 20°C, se vierte en agua (50m1) y despuØs
se extrae con Øter de dietilo (3x200m1). Los extractos de Øter se combinan, secan y el solvente se remueve in vacua para dejar el compuesto principal coma un aceite amarillo pÆlido (42g).
25 GC/MS - 202 m/z [MNFl41, tiempo de retención 7.18 mins.
(b) Metil 11,11,i212,12.-entafluoro-9-yodododecanoato
Yoduro de perfluoroetilo (5.1ml) se condensa utilizando un
colector y se transfiere rªpidamente en un recipiente de hastaaleaciOn
de presion eievada que contiene el producto de Ia etapa (a) (5g) y
30 peróxido de benzoilo (0.12g). El recipiente de reacciOn se calienta a
70°C par 3 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a 20°C y el

yoduro de perftuoroetilo en excesose remueve in vacuo para dejar el conipuesto principal como tm aceite amarflto pÆlido (1094g).
Ge/MS 448 mlz fMNH4J, tiempo de retenciôn 8.95 mns.
(c Metil 11,11 1 2i2J 2-pentafluor0dodecanqato
5 A wa solución agitada del producto de J etapa (b) (2.5g)
en Æcido acØtico (45m1> se agrega polvo de zinc (0L75g) Ia reacci&n se agta a 20°C por 17 horas. La mezcfa de reacción Se filtra entonces a travØs de Un cojinete de ceilta. El solvente se remueve del filtrado in vacuo- para dejar un reiduO naranja obscure que se divide entre acetAtO
10 de etilo (20mI) agUa (20m1). La capa de -ac- de Œtilo se e.njuàga
con soluciOn de bicarbonate de sodlo aturado (lOmI), seca el
sovente se remueve in vacuo para dejarel corripuesto principal come ur’i aceite rojo obscuro (t66g). Una rnezcla 1:6 de elimfriaciôn de sub-productoproducto, respectivamente, Se produce.
15 GCIv1S 322 mlz{MNF-L, tiempo de retención 749 rnins.
 () Metui ii,i t1 2,12. 12-entaf1uoradQdecanoato
A una soluciôn dłI producto de Ia etapa (c) (1.6g) en etanol
(16m1) rega catalizador de paiadic, (10% en carbono, tipo degusa,
0.24g). La reacoiÆn Se agita a 2OoC a 60 psi per 17 horas. La mezcla

2:0 de reacclôn Se filtr entonoes a travØs de un cojinete de cellth of
40
fil-trado se evapora in vacuo paa dejar el compuesto principal como un aceite nainja obscure (1.5g). cC/MS 322 m/z-(MNH4J, tiempo de
retención 749 mins

(ehAcidł t111 21212-pentafuorododecnOcg
25 A una solución agitada del produeto de La etapa d) 2:1 en
metanol:agua (25m1:12m1) se aggan pastillas de hidróxido de sodio (O.8g). La reacciOn se calienta a reflujo per I hOra. DespuØs de enfriar
La mezola de reaoción a 20°C el solvente se rernueve in vacuO. El
residuo se acidifica a u pH 1 utilizando Æcido hidroclórico cOnoentrado
30 despuØs dTvidiØndose entre acetato de etilo

- 34 -

dejar el compuesto principal como un sOlido cristatino blanco (Ig).
GC/MS - 308 mlz [MNH41, tiempo de retención 7.99 mins.
Otros compuestos que pueden prepararse por mØtodos
anÆlogos a aquellos dados arriba para el Ejemplo 1:
5 Elemplo 2
Acido -1 3,13,13-trifluorotridecan6ico
La preparaiOn de este compuesto fue anÆloga a la sintesis
del Ejemplo 1, aparte del uso de los reactivos do Æcido no decilinico en
la etapa (a) y 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano en la etapa (b).
10 GC/MS 269 m/z [MNH4j, tiempo de retenciOri 8.59 mins.(aducto de
metano)
Elemplo 3
Acido 12.. 12,1 2-trifluorododecanOico
La preparaciOn de este compuesto fue anÆloga a la sintesis
15 del Ejemplo 1, aparte del uso del reactivo 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano en
la etapa (b).
GC/MS - 255 m/z [MNH41, tiempo de retenciOn 8.31 mins (aducto do metano)
Ejemplo 4
. 20 Acido 1 2,12.13,1 3,13-pentafluorotridecanôico
La preparación de este compuesto fue anÆtoga a la sintesis
del Ejemplo 1, aparte del uso del reactivo do Æcido no decilØnico en La etapa (a).
GC/MS - 322 m/z [MNH41, tiempo do retenciOn 8.20 mins.
25 Eiemplo 5
Acido f(7,7,8,8,8-pentaf[uorooctiFoxi]ac6tico
A una solución agitada de 6-(pentafluoroetil)hexan-1-ol
(500mg) en tetrahidrofurano (lOml) Se agrega hidruro de sodlo (60% do dispersion en aceite mineral; 1 18mg) y la reaccióri se agita a 20°C por
30 30 minutos. Bromoacetato de etilo (379mg) se agrega y la reacción se
agita por un adicional de 3 horas. La reacciOn se enfrIa por la adiciOri

35-
\\ !

de etanol (3rnl) seguda par agitaciÆri par 30 minutos, despuØs 2M de
hidróxdo de sodlo (3m1) se agregan la reaccOn se agita par un
adicional de 2 horas. La mezcla de reacción se divide entre
diclorometano (100m!) agua (100m!). La capa acuosa se acidifica a
5 pH 1 par la adiciOn de 2M de Æcido hidroclórico despuØs se extrae con
diclorometano (3xl00m)). Las capas organicas combinadas Se secan
sabre sulfato de magnesia el solvente se remueve in vacuo para dar el
compuesto principal coma un sólido blanco (250mg).
Espectro de masas mlz 296 MNH41
10 Rf 015 (diclOrometa no: meta nol:880 solución arnoriiaco
200:20:1)
Otros compuestos que pueden prepararse par mØtodos
anÆlogosa aquellos dados arriba pars et ejemplo 5:
ELempto 6
15 Acido L2,2,3,3pentafluoroprot) oxi)acØtico
La preparaciôn de este compuesto tue anÆloga a la smntesis
del Ejemplo 5, aparte del usa del reactivo 2,2,3,3,3-pntafluoro-1-propanol.
Espectro de masas m/z 226 fMNH41
20 Rf 015 (diclorometano:metanol:880 soluciOn amorilaco
100:15:1)
Eiemplo 7
Acido ft4,45,5,5-pent8fluoropentil)oxftac6tico
La preparaciôn de este compuesto fue anÆ!oga a La sIntesis
25 del Ejemplo 5, aparte del usa del reactivo 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-
ol.
Espectro de masas m/z 254 [MNH4]
Rf 0.15 (diclorometano: meta nol:880 solución amoniaco
100:12:1)
30 jempJo 8
Acido 6-{(4,4,5, 5.5-pentafluoropentifloxilhexanOico

36

E tij 6-L4-netiIfelljiiIjoxihexanoata
A umso1ucón agitada de e,tit-6-hidrnxihexanoato (2g)
trietiiamina (1.5m4) en thctorcmetano (ml) se agrega cloruro
toluenosuiftrnilo (26) Ia reacciôn so agita a 20°C par 18 horas. La
5 mezcla cia reacción se diluye con d{cEorOmeiano (250ml, enjuaga con
agu (25Gm!) saJmuera (lOOmI), seca sobre sulfato de magnesia of
sOlvente se vacuo. La purificaciôn par cromatografia do
OI de sJlice (Biotago) eluyerido con 18% de acetato de etilo
On cictohexano cia el çompueso princiimi coma un sOIido blanco (3g,
10 EspectrO de masas m/z 332 IMNH44I
b)E1i 6-U44 5. 5etafIuocopantifloxiihexanoato
A una soluciórr agitada del producto de Ia etapa (a) (500
mg) 4,4,5,5,5-p-ent9fluor6pentan-1-oI (284mg) en tetrahidrofurano (10mI) se agrega tertbutOxdo do potaslo (IM en tetrahidrofurano; 1,6
15 ml) agita a 20°C por 2 bras. Una carga adicional do
tert-butOxido dØ ptasio (IM on tetrahidrofurano; 1.6ml) se agrega la
reacciOn se agita Øor un adiolonal, de 18 horas. Etanol (5m1) se agrega
y la reacciôn se agita par 30 rninutos. La mezcla de reacciOn so divide entre diclorqmetano OUmI) àgua (00ml). La capa orgªnica so seca
20 sobre sulfato do magneslo salvente se remueve in vacuo. La
purificación por cromatografia de columna en gel de all ice (5g cartuchO Elut Bond) &uyend-o con 20% de acetato de etHo on aiclohexano dio el
co uest una 00mna g).
Espectro do.rnasa rm’z 338 IMNH4I

- 37-

capas orgânicas combinadas Se secan sobre sulfato de magnesia y el solverite se remueve in vacua para dar el compuesto principal coma un sóiido blanco (30mg).
Espectro de masa m/z 310 [MNH41
5 Rf 0.17 (diclorometano:metanol:880 solución amoniaco
200:20:1)
Datos experimentales
Preparaciôn de muestra
Las formulaciones de xinafoato de salmeterol en HFAI34a,
10 de resistencia 25 par accionamiento, y 10% pIp (relativo al medicamento) del compuesto surfactante relevante de ía formula (I) se preparan utilizando xinafoato de salmeterol (5.8 mg), HFA 134a (12g) y
el compuesto relevante (0.58mg). El control Se prepara sin Ia adición de
un surfactante.

15 La Tabla 1 muestra dabs de tamaæo de particula promedic
determinado par anÆlisis de formaciOn de imÆgenes utilizando un analizador de tamaæo de particula CIS-100 Galai para formulaciones de muestra preparadas coma Se describe arriba. En esta medición, el tamaæo de particula se representa coma el diâmetro equivalente de un
20 circulo de area igual al objeto. La media es el promedio de 4 determiriaciones. La medici6n del tamaæo de particula se obtiene al transferir las suspensiones a una cØlula presurizada, y formaciOn de imÆgenes en video de ía muestra bajo desviaciOn a travØs de un microscopia objetivo.
25 El d[Æmetro equivalente se define coma el diÆmetro de un
cIrculo de area igual at objeto.

DiÆmetro Equivalente = FArea

El diÆmetro equivalente promedlo puede pesarse par
nimero, tongitud o volumen, por ejemplo, para tres particulas con

- 38

diâmetros equivalentes de x, y y z;

(i’ (i DiÆmetro pesado en nimero promedio (I)z

DiÆmetro pesado en longitud promedio =
T?+z y (o?+Yy+z)y +Y+Z)

Los datos muestran que los compuestos de la formula (I) de
5 acuerdo a la inverición pueden tener propiedades que estabilizan La
suspensiOn desalentando asi La floculaciOn de particulas de medicamento. Esto se observa par ía reducciOn signhficativa en tamaæo
de partIcula promedio (’diâmetro pesado en longitud promedio") cuando
un compuesto coma se describe en el ejempla 5 se incorpora en la
10 formulaciOn. AdemÆs, La desviaciOn estÆndar y desviaciOn estÆndar
relativa que es una medida de La difusiOn del rango de datos se reduce ventajosamente en ía formulación que contiene dicho compuesto surfactante en cornparaciOn con el control.
Table
15 Datos del Tamaæo de PartIcuia
DiÆrnetro pesado on Oesviación Desviación
longitud promedio ostÆndar ostândar relativa
J.Lm Am

Control 29.3 1.7 5,7
jpjpjo - 13.8 0.5 3.4

Impacto en Cascada Andersen
El perfil obtenido utilizando un impactador de cascada
Anderson puede utilizarse para analizar ciertas propiedades de
20 formulaciones de aerosol farmacØuticas tales como Is fracchón de masa
de partIcula fina que es una medida de La proporción del medicamento probablemente para alcanzar el objetivo terapŒutico en Los pulmones. Uniformidad do çontnido
La uniformidad de contenido de is formuiación, La
25 preparación de La cual se describe arriba, so valora par la dosificaciOn a
travØs del uso do pruebas. La prueba se realiza en 10 latas/inhaladores

’10

at "cornienzo del us&’BoU) y al final del uso" (EoU). DGspuØs. de que cada inhalador se hn cargado (4 tiros disparados pate desperdiciarse), accionamiento 4 y 2 (BoU) se recolectan. Los siguientes 1I6 aocionamientos de cada inhalador se disparan entonces para
5 desperdiciarse utiflzando un mØtdo automâtico y accionamientos 119 y
120 EoU) se recoleetan.
La valotación de la, uniformidad de cantenido se realiza

inicialmente (despuØs der,la ’Ore 10 de 1-a muestra). Los resultados

se expresan en Is Tabla 2 orno & premedio de los dos accionamienos
10 Boo-para 10 inhaladores (1?2 para 10 inhalad-ores) y el promedio be dos
accionamientos EoU para dichos 10 inbaladores (119+120 Para- los mismos 10 irthaFadores)j Linto con el porcentaje de desviaoión estÆn-dar relativa (% R&D).
Los dates niue&tran que, on Ja presencia del cornpuesto
15 surfactante del Ejemplo 5, existe una reducoiOn en Ia diferencia entre la
dosis recolectada at comienzo y at final del use. En el control existe
una elevación del oomienzo a! final del usc de 5.5,xg. Sin embargo, en
la presencia de diolio compuesto surfactante ventajosamente est
eIevacón se reduce a I.8 pg. TarnbiØn existe una reducciôn en el
20porcentaje R&D, particularmente para los resultactos EoU. Pra 10 irihaladorØs pro-bados -q4e muestran reproducción mejorada de tata a lata. La pleLsencia del surfactante por to tanto mejora la uniformkiad de contenidô de los Thhaladores robados.
TabIa2
25 Contenh1 de-Jinitormiciad
ControlJEje5 Dosis BoV Bosis LoU Dosis BolJ g L Posis EoU g
17.3

(6.§%-.RSD)

228 .
,5$_RS

19.0

(52%

21.8

41-

REIVINDICACIONES

1. Ursa formulaciOn de aerosol farmacØutica que
comprende un compuesto de la fOrmula general (la)

R1-)LOH

5 o una sal a solvato del mismo, en donde:
m representa un nümero entero en el rango de I a 16; y
R13 representa fluoroalquil C14 alquileno C06- o fluoroalquil
C4 alquileno C0 -O- en donde cada porciOn de fluoroalquil C14 contiene uno o mÆs âtomos de flUor pero no mÆs de 3 Ætomos de
10 carbono perfluorinados consecutivos.
2. Una formulación de aerosol farmacØutica segUn Ia
reivindicación 1, caracterizada porque R1 representa fluoroalquil C4 aiquileno C0.
3. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segCin la
15 reivindicaciOn 2, caracterizada porque R1 representa fluoroalquil C4.
4. Una forrnulacIOn de aerosol farmacØutica segUn la
reivindicación 3, caracterizada porque R1 representa CF3 o CF3CF2.
5. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segUn
Scua!quiera de las reivindicaciones I a 4, caracterizada porque
20 representa un nOmero entero en el rango de 3 a 12.
6. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segOn la
reivindicaciôn 5, caracterizada porque m representa un nUmero entero
en el rango de 8 a 12.
7. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segün la
25 reivindicaciOn 6, caracterizada porque ni representa un nUmero entero
en el rango de 8 a 10.
8. Un aerosol farrnacØutico segUn cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el compuesto de la formula
(la) es:
30 Æcido 11,11,12,12,12-pentaffuorododecariOico;

-42-

Æcido 13,1313-trifluorotridecan6ico;
â cido 12,12,12-trifluorododecan6ico;
Æcido 12,12,13,1313-pentafluorotridecan6ico;
o una sal o solvato de cualquiera de los msmos.
5 9. Un aerosol farmacØutico segün Ia reivindicación 8,
caracterizado porque el compuesto de la fOrmula (la) es Æcido 11,11,12,12,12-pentafluorododecanOico o una sal del mismo.
10. Un compuesto de la formula (la) segUn la
reivindicación I que tiene la fOrmula (Iaa)

Rlaa OH
10
c, una sal a solvato del mismo, en donde:
m representa un nUmero entero de 1 a 16; y
Rlaa representa CF3 o CF3CF2.
en donde cuando R1 representa CF3, m es 7 a 9 u 11 a 15.
15 11. Un compuesto de la fOrmula (lea) segUn la
reivindicaciOn 10, caracterizado porque cuando R1 es CF3CF2, m representa 7 a 9 u 11 a 15.
12. Un compuesto de la fOrmula (Iaa) seg(rn la
reivindicaciOn 11, caracterizado porque m representa 9 u 11.
20 13. Un compuesto de La fOrmula (Iaa) segCin cualquiera de
las reivindicaciones 10 a 12, que es âcido 11,11,12,12,12-peritafluorododecanOico; o Æcido 13,13,13-trifluorotridecan6ico o una sal
de cualquiera de los mismos.
14. Uso de un compuesto de Ia fOrmula (la) segUn [a
25 reivindicaciOn I como un agente de suspensiOn en una suspensiOn de aerosol farmacØutica adaptada para utilizarse en un inhalador de dosis medida.
15. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica en donde el
compuesto de La fOrmula (La) segün la reivindicaciOn 1, tiene]a fOrmula
30 (1 b)

yT

-43

ROLOH (I b)

o una sal o solvato del rnismo, en donde:
n1 representa un ntrnero entero de 1 a 9;
representa un nümero entero de 1 a 8; y
5 R2 representa fluoroalquil C1.2 en donde dicha porciOn
contiene uno o mªs Ætomos de fIior.
16. Una formulación de aerosol farmacØutica segUn la
reivindicaciOn 15, caracterizada porque R2 representa CF3 o CF3CF2.
17. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segun La
10 reivindicación 15 o la reivindicación 16, caracterizada porque n2
representa I a 6.
18. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segün la
reivindicación 17, caracterizada porque n2 representa 3 a 6.
19. Una formulación de aerosol farmacØutica segUn la
15 reivindicación 17, caracterizada porque n2 representa 6.
20. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segün
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, caracterizada porque n1 representa 1 a 6.
21. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segiTh la
20 reivindicaciôn 20, caracterizada porque fl’ representa 1.
22. Una formulación de aerosol farmacØutica segün La
reivindicaciOn 15, caracterizada porque el compuesto de la formula (lb)

as:

Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluoroocti!)oxi]acetico;
25 Æcido(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)acetico;
Æcido [(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxijac6tico;
à cido 6-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiI)oxi]hexan6ico;
o una sal o solvato de cualquiera de los mismos.
23. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segUn la
30 reivindicaciOn 22, caracterizada porque el compuesto de Ia fOrmula (lb)

es Æcido [(7,7,8,88-pentafluorooctil)oxi]ac6tico o una sal o solvato del mismo.
24. Una forrnulación de aerosol farmacØutica segUn
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, caracterizada porque el
5 compuesto de la formula (I) estÆ presente como el Æcido libre.
25. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segtri
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24, caracterizada porque el propulsor de fluorocarburo se selecciona de 1,1,1,2-telrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o mezclas de los mismos.
10 26. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica segn la
reiviridicaciOn 25, caracterizada porque el propulsor es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
27. Una formulación de aerosol farmacØutica segUn
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 26, caracterizada porque el
15 medicamento particulado se selecciona de albuterol a una sal fisiolOgicamente aceptable del mismo, propionato de fluticasona o un solvato farmacØuticamente aceptable del mismo, salmeterol a una sal fisiolOgicamente aceptable del mismo.
28. Una formulaciOn de aerosol farmacØutica seg(tn
20 cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27, caracterizada porque la
formulaciOn comprende un medicamento adicional.
29. Una formulacion de aerosol farmacØutica segün la
reivindicaciOn 28, caracterizada porque comprende salmeterol 0 una sal fisiológicamente aceptable del mismo en combinaciOn con propionato de
25 fluticasona 0 i..in solvato fisiolOgicamente aceptable del mismo.
30. Una formulaciOri de aerosol farmacØutica segtTh
cualquiera de las reivindicaciones 15 a 29 un medicamento particulado, opcionalmente en combinaciOn con otro medicamento particulado, un propulsor de fluorocarburo que contiene hidrógeno o
30 fluorocarburo.

31. Un compuesto de la fOrmula (I b) seg(in I

4

reivindicaciôn 15 que tiene la formula (lb’)

(tb)
R2O oH
nI

a una sal o solvato del mismo, en donde:
n1 representa un nümero entero de I a 9;
5 n2 representa un nUmero entero de I a 8;
R2 representa fluoroalquil C2 en donde dicha porción cGntiene uno o mÆsÆtomosde flüor.
32. Un compuesto de la formula (I b’) segUn ía
reivindicaciOn 31 a una sal a solvato del mismo en donde:

2 10 R representa CF3;
n1 representa un nürnero entero de 3 a 9;
n2 representa un nUmero entero en el rango de 3 a 8.
33. Un compuesto de Ia fOrmula (I b’) segtn ía
r8ivindicacicn 31 o una sal 0 solvato del mismo en donde:
15 R2 representa CF3CF2;
n1 representa un rulimero entero de I a 9;
n2 representa un nómero entero en et rango de I a 8.
34. Un compuesto de I fOrmula (I W) segQn I
r&vindicaciOn 31, caracterizado porque n2 represerita 1 a 6.
20 35. Un compuesto de La fOrmula (I b’) segün I
reivindicaciOn 31 0 33, caracterzado porque n1 representa I a 6.
36. Un compuesto de la formula (I b’) segCin I
reivindicaciOn 31, que es:
Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxilacetico;
25 Æcido (2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)acetico;
Æcido[(4,4,5,5,5-pentaf[uoropentil)oxi]ac6tico;
Æcido 6-f(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxijhexan6ico; a una
sal o solvato de cualquiera de los mismos.
37. Un compuesto segün la reivindicaciOri 36, que es
30 Æcido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxi}ac6tico a una sal o solvato del

46

mismo.

38. Uso de un compuesto de Ia formula (lb) segUn se
define on la reiviridicación 15 como un agente de suspensiOn en una suspensiOn de aerosol farmacØutica adaptada para utilizarse en un
5 inhalador de dosis medida.
39. Un proceso para la preparaciOn de compuestos de La
fOrmula (Ia), (lb), (laa) o (Ib’) segün ía reivindicaciÆn 1 que comprende:
(Al) reaccionar un derivado halogenado con un agente
reductor, por ejemplo, en la preparaciOn de un compuesto de la fOrmula
10 (Ia) en donde R1 representa fluoroalquil C4 alquileno C06- y m
representa un nimero entero de 2 a 16 al reaccionar un compuesto de Ia formula (ha)

R1L[LOH (ha)

o una sal o solvato del mismo o un derivado del mismo en donde el
15 grupo do Æcido carboxilico se protege y en donde R representa
fluoroalquil C14 alquileno C0-, X representa un halogeno y t es un nümero entero en el rango de 0 a 14, con un agente reductor seguido, si
es necesarlo, por la desprotecciOrt del Æcido carboxIlico; o
(A2) reducir un compuesto correspondiente que contiene
20 un enlace doble C=C por ejemplo en la preparaciOn de un compuesto de
la fOrmula (Ia) on donde R representa fluoroalquil C4 alquileno C0- y
m representa un n(imero entero de 2 a 16 al reaccionar un compuesto de
La fOrmula (Ella)

(lila)
R

25 o una sal o un solvato del mismo o un derivado del mismo en donde el

grupo de Æcido carboxilico se protege y en donde R1 es como se ha definido y t es un niimero entero en el rango de 0 a 14, con un agente reductor seguido, Si es necesarlo, por la desprotecciOn del Æcido carboxilico o en la preparaciOn de un compuesto de fOrmula Ia) en

47

donde R representa fluoroalquit C14 alquiteno C0- m representa un nCimero enero de 3 a 16 at reaccionar un compuesto de la fórmula (IVa)

(Iva)
R OH
o una sal 0 Ufl solvato del mismo 0 Ufl derivado del misrno en donde el

5 grupo de Æcido carboxilico Se protege en donde Ria es coma se define
en el proceso (Al) s es un nümero entero en el rango de 0 a 13 con un agente reductor seguido, si es necesario, par Ia desprotección del Æcido carboxilico; o
(A3) oxidar un alcohol correspondiente at âcido carboxilico,
10 por ejernplo, en la preparaciôn de compuestos de la formula (la)
oxidando un compuesto de la formula (Va)

Rla (Va)
OH

en donde, Ria m son como se definen arriba para los compuestos de la
formula (Ia), at âcido carboxilico correspondiente; o
15 (A4) convertir un compuesto correspondiente de la fOrmula (I) en donde el Æcido carboxilico se ocutta en un Æcido carboxilico libre,
par ejemplo, en la preparaciOn de compuestos de Ia fOrmula (Ia) at convertir un compuesto de la fOrmula (Via)

R

2a (Via)

20 en donde R2 m son como se definen arriba para los compuestos de la
fOrmula (Ia) R28 representa una porciOn que es un Æcido oculto tal
como dana, acetal a C--CH,?, en el Æcido carboxilico correspondiente por, par ejemplo, hidrOlisis, hidrOlisis u oxidaciOn o separaciôn oxidativa;

0

25 (A5) crear un enlace de carbonocarbono para formar un compuesto de la fOrmula (I) par medlo de un reactivo organo-metalo, por ejemplo, en la preparaciOn de un compuesto de la fOrmula (la) en donde
en donde R1 m son coma se definen arriba para los compuestos de la

-48 -

fOrmula (la) at reaccionar un compuesto de la fOrmula (Vila)
CUU (Vita)

donde on donde R12 se define arriba y m1 representa un nUmero entero en el rango de 0 a 18 y Cu representa cobre y Li representa litlo,
5 con un compuesto de la fOrmula (Villa)

L1 r 1 (VIlla)
OH
a una sal o solvato del mismo 0 Ufl derivado del mismo en donde el Æcido carboxflico se protege, en donde m2 representa un nümero entero
de 1 a 16 y L1 representa un grupo saliente, seguido, Si es necesarlo,
10 por la desprotecciOn del Æcido carboxIlico con la provisiOn de que m1+m2
representa un nUmero entero en et rango de I a 16, a en la preparaciOn
de un compuesto de la fOrmula (la) en donde R1 y m son coma se definen arriba para los cornpuestos de La fOrmula (La), at reaccionar un compuesto de la fOrmula (lXa)

15 RiMgX (tXa)
en donde y rn son coma se definen arriba para compuestos de la fOrmula (la), Mg representa magnesia y X represents un halógeno, con diOxido de carbono;
(A6) preparar un compuesto de la fOrmula (I) en Ia cual B
20 represents un grupo de La fOrmuLa fluoroalquil C4 alquileno C0-0- at
reaccionar un compuesto de la fOrmula (Xa)
fluoroalquil C1.4 alquileno C06-OH (Xa)
con un compuesto que contiene un grupo saliente, par ejempto, en la preparación de un compuesto de La fOrmuLa (la) en donde R1 representa
25 fluoroalquii C14 alquileno C0-0- y m representa un nUmero entero de I
a 16 at reaccionar un alcohol de La fOrmula (Xa) a el aniOn correspondiente del mismo con un compuesto de la fOrmula (Villa) a una
sal o un solvato del mismo o un derivado del mismo en donde el Æcido

- 49-

carbxfIico se otege,, o
(A7) compueste de la frmuIa () en la "al
reprent 48 un grupo- d Ia fØrmuta fluoroalqurl C4 alqueno
reccronar un compuest de Ta f5rmuta (Xb)
5 600rakiut1 C1 aTquiteno C06-L2 (Xb)
en dhde L2 represante Un grupo aTlente cw ur acohl, pot ejemp4o,
en- t prparaion de u-n cornpusta de Ia Mrrtwta (Ia) on donde- R,f4a
rep-resenta fluocoatqui C Iqutleno C0 -O- rn represerna un nmerO
nter 1- a 16. al re-aoeionar un cornpuest6 d-e I’-a fOrmula (Xb) c
compuesto dº la fortmla (XTa)

(XIa)
HO4JLOH

u-na at o solvato d& imemo o wi derivado del mssmo en donde at
ctd crbxtl10 se prłtege en donde m es co-mo se defne rrib0, para
cmp sto dc f&uIa (la) o
preparai un cornpeo de- la fOrmula (1) en a cial
rep resents- Un grupo de Ia f-Ormula fluoroalqwi C 1qwIeno C O- at reaccionar un Qompuesto de Ja fôrmuta (Xa) cotho _Se,defrne arrtha co
u-n ’.ompusto deIa fónwIa (Villa) oino-se define riba;
(A9) d" un compueto protegido de 4formula (I)

- 20- 20

25

_i,

U AS

SLIPERINTNDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION AT.RAITh
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO bE. UTILIDAD

lndicación de que se solicita la conoesión de una patente [X 1 4
Datos de identificaciOn del solicitante 0 de la persona que presenta la solicitud EX 1 4
Descripción de la invención [Xi
Dibujos de ser estos pertinentes I
Comprobante de pago de las Was establecidas [X} 2.

COMPLETA [X I INCOMPLETA []

DISEISIO INDUSTRIAL I

lndicación de que se solicita el registro de DiseæoIndustrial
Datos de identificación del solidtante o do la persona que presenta la solicitud Representación grÆfica fotogrÆficadel Diseho Industrial o muestra del material
que incorpora el diseo
Comprobante de pago do las establecidas I

COMPLETA 1 INCOMPLETA

ESQUEMA DE TRAZADO I

lndicaciÆn de que se solicita at registro de Un Esquema de Trazado I I

Representación del

Responsable

Doctor- Jose Antonio Uoreda
Apoderade
Glaxo Group Umited

ASUNTO: Radicación NO Solicitud intemacional
Fecha iniciO fase nacional
TrÆmite
Evento
ActuaciOn
FoKos

industria y Comereto
S. IJ PF,9.INT E N 0 EN CIA

Oficlo N°

048339
PCT/GB2002103586
0310312004
011
379
430
001

Como resuftado del examen de forma, realizado con fundamento el of articulo 38 de la DecisiOn 486 de la CornisiOn de la Comunidad Andina, articulo 27 del Tratado de Cooperacion en Mateæade Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglarnento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

O La solicftud nocontiene la copia del documento on qua consta la cesiOn del derecho a la patente del Inventor al solicitantØ o a su causante. (Art 26k) Decision 488).

En curnplimiento de Jo dispuesto por el artfculo 39 de la DecisiOn 488, Be le requiere pam que dentro del t&mino de dos meses siguientes a la fecha de notiflcaciOn del presente oficio, complete los requisitos anterionente enunciados. En caso de no dar cumplirniento al presente requedmiento, la soricitud se considerarÆabandonada y perderÆsu prelaciOn.

Notifiquese el presente oficlo conforme a to dispuesto en et numeral 5.2, literal e), del capttulo quinto del tituto prirnero de la Circular Unica NO 10 de 2001.

ALIX
Jefe c

1!ERGEL
tolones.
f

El anterior requerimiento fue notificado por lijacion en lista de fecha,_.