

Q.12



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-129154

54. TÍTULO

**"FORMA CRISTALINA DEL AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO
BETA₂"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 215/00 ; A61K 31/13

71. SOLICITANTE

THERAVANCE INC.

DOMICILIO

**San Francisco, Estado de California, Estados
Unidos de América**

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

22 DIC 2005

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 85129154 80000000

Folios: 181

Fecha (VBO): 2005-12-22 17:32:47

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 27-12-05

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THERAVANCE INC.

Dirección: 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE

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

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: STERGIADIS, Ioanna; YOST, Edward; HUBBARD, Cristin y ZHANG, Weijiang.

Dirección: 1515 Sutter Street, Apt. 325, San Francisco, CA 94109; 1050 Benton Street, Apt. 1131 Santa Clara, CA 95050; 345 Franconia Street, San Francisco, CA 94110 y 1282 Montecito Drive, Concord, CA 94521.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/016802

Fecha: 28/05/04

Publicación Internacional No. WO2004/106279 A2

Fecha: 09/12/04

⑥

Título (54) "FORMA CRISTALINA DEL AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA₂"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 215/00 ; A61 P 11/08 ; A61 K 31/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

27.05.2003

(31) Número de Solicitud

60/473,423

⑨

Comprobante de Pago No. 05-88,896

Fecha: Noviembre 17 de 2005

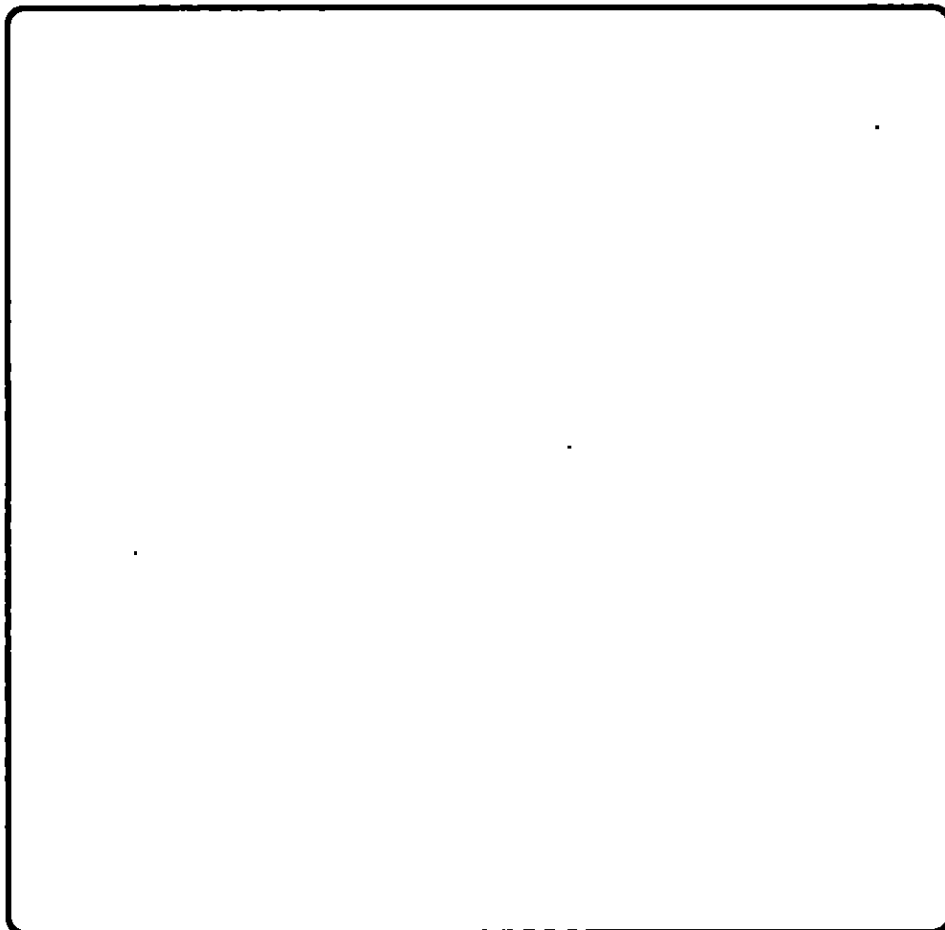
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 85129134 00000000

Folios: 181

Fecha (MES): 2005-12-22 17:32:47

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,696
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	39077333	17/11/2005	120.00
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	41400621	17/11/2005	32,832,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, THERAVANCE, INC., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en 901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

Dado y firmado

The undersigned, THERAVANCE, INC., a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

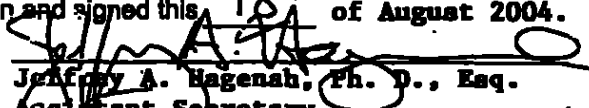
domiciled at 901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

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

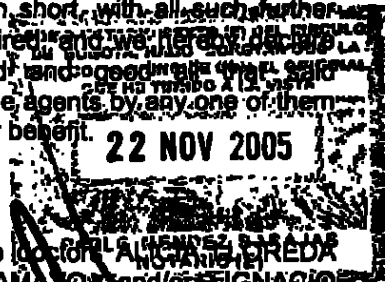
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property,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

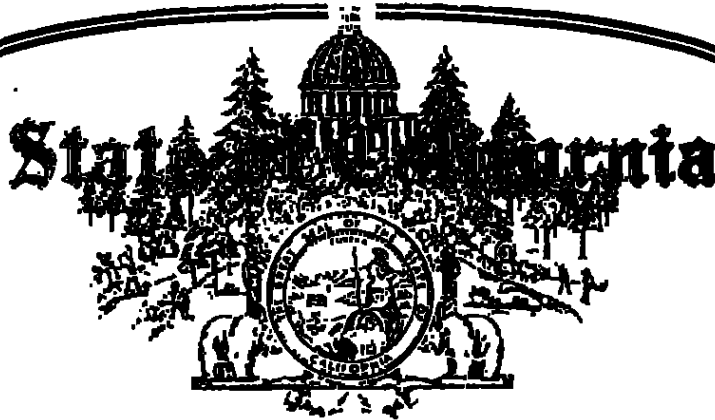
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 18th of August 2004.

By: 
Jeffrey A. Hagenah, Ph. D., Esq.
Assistant Secretary
THERAVANCE, INC.

(see attached
Notarial certificate)





SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Barbara Bryant
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Barbara Bryant, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

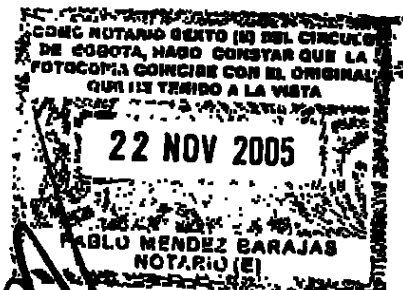
5. At Sacramento, California
6. the 14th day of September 2004
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 208532
9. Seal/Stamp:



10. Signature

Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY *Ganda D. Shell*



ALIFORNIA ALL-PURP SE ACKN WLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

ss.

On August 18, 2004, before me, Barbara Bryant, Notary Public

Date

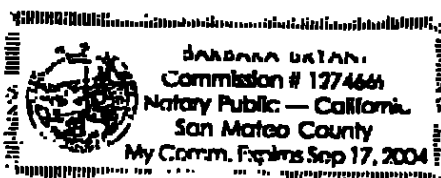
Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Jeffrey A. Hagenah

Name(s) of Signer(s)

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

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



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Barbara Bryant
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney - Colombia

Document Date: N/A Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: N/A

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Jeffrey A. Hagenah

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

Signer Is Representing: Theravance, Inc.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

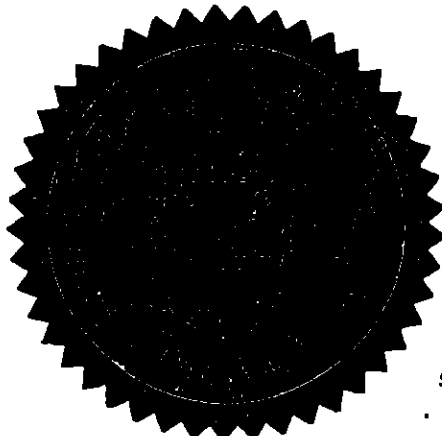
5. at Dover, Delaware

6. the seventeenth day of August, A.D. 2004

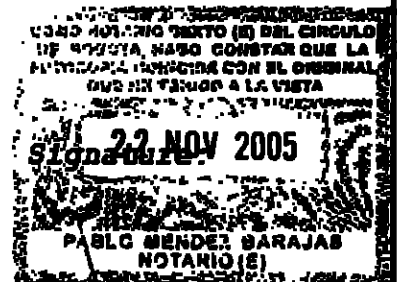
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0233694

9. Seal/Stamp:



10.



Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

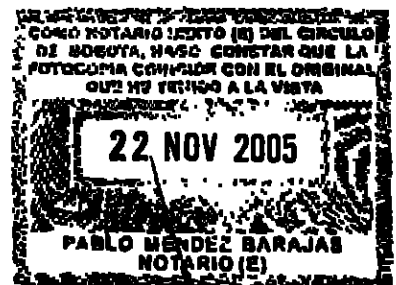
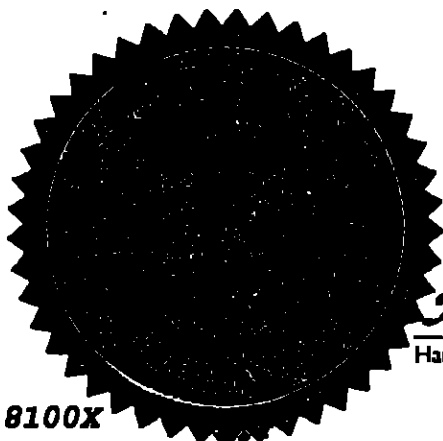
PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED ARE TRUE AND CORRECT COPIES OF ALL DOCUMENTS FILED FROM AND INCLUDING THE RESTATED CERTIFICATE OF "THERAVANCE, INC." AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE.

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED:

RESTATED CERTIFICATE, FILED THE ELEVENTH DAY OF MAY, A.D.
2004, AT 12:25 O'CLOCK P.M.



Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2684234 8100X

AUTHENTICATION: 3300572

040602122

DATE: 08-17-04

**RESTATEd CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
THERAVANCE, INC.**

(Pursuant to Sections 242 and 245 of the
General Corporation Law of the State of Delaware)

Theravance, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the provisions of the General Corporation Law of the State of Delaware (the "General Corporation Law").

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That the name of this corporation is Theravance, Inc. and that this corporation was originally incorporated pursuant to the General Corporation Law on November 19, 1996 under the name Advanced Medicine, Inc.

SECOND: That the Board of Directors duly adopted resolutions proposing to further amend and restate the Restated Certificate of Incorporation of this corporation, declaring said amendment and restatement to be advisable and in the best interests of this corporation and its stockholders, and authorizing the appropriate officers of this corporation to solicit the consent of the stockholders therefor, which resolution setting forth the proposed amendment and restatement is as follows:

RESOLVED, that the Restated Certificate of Incorporation of this corporation be further amended and restated in its entirety as follows:

ARTICLE I

The name of this corporation is Theravance, Inc.

ARTICLE II

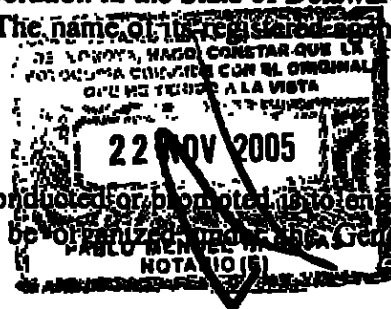
The address of the registered office of this corporation in the State of Delaware is 15 East North Street, in the City of Dover, County of Kent. The name of its registered agent at such address is Incorporating Services, Ltd.

ARTICLE III

The nature of the business or purposes to be conducted or promoted, no language in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

ARTICLE IV

A. Classes of Stock. This corporation is authorized to issue three classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock," "Class A Common Stock", and



10

"Preferred Stock." The total number of shares that this corporation is authorized to issue is 193,900,000 shares. 175,000,000 shares shall be Common Stock, 13,900,000 shares shall be Class A Common Stock, and 5,000,000 shares shall be Preferred Stock, each with a par value of \$0.01 per share.

B. Rights, Preferences and Restrictions of Preferred Stock. The Preferred Stock authorized by this Restated Certificate of Incorporation may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, in the resolution or resolutions adopted by the Board of Directors providing for the issue of any wholly unissued series of Preferred Stock, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them, and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

C. Common Stock and Class A Common Stock. The rights, preferences, privileges and restrictions granted to and imposed on the Common Stock and Class A Common Stock are as set forth below in this Section C of this Article IV(C).

1. Dividend Rights. Subject to the prior rights of holders of all classes of stock at the time outstanding having prior rights as to dividends, if any, the holders of the Common Stock and Class A Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of any assets of this corporation legally available therefor, such dividends as may be declared from time to time by the Board of Directors and shall share equally on a per share basis in all such dividends and other distributions. In the case of dividends or other distributions payable in stock of the corporation including, distributions pursuant to stock splits or divisions of the stock of the corporation which occur after the initial issuance of Class A Common Stock, only shares of Common Stock shall be paid or distributed with respect to Common Stock and only shares of Class A Common Stock shall be paid or distributed with respect to Class A Common Stock. In the case of any combination or reclassification of the Common Stock or the Class A Common Stock, the shares of the Common Stock or the Class A Common Stock, as the case may be, shall also be combined or reclassified so that the number of shares of Common Stock outstanding immediately following such combination or reclassification shall bear the same relationship to the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such combination or reclassification as the number of shares of Class A Common Stock outstanding immediately following such combination or reclassification bears to the number of shares of Class A Common Stock outstanding immediately prior to such combination or reclassification.

2. Liquidation Rights. Upon the liquidation, dissolution or winding up of this corporation, subject to the prior rights of holders of all classes of stock at the time outstanding having prior rights, if any, the assets of this corporation shall be distributed among

the holders of Common Stock and Class A Common Stock pro rata based on the number of shares of Common Stock and Class A Common Stock held by each.

3. Voting Rights. Except as set forth in Section C.10 of this Article IV, the Common Stock and Class A Common Stock shall vote together on matters as a single class and the holder of each share of Common Stock and the holder of each share of Class A Common Stock shall each have the right to one vote for each such share, and shall be entitled to notice of any stockholders' meeting in accordance with the bylaws of this corporation, and shall be entitled to vote upon such matters and in such manner as may be provided by law. The number of authorized shares of Common Stock and Class A Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of this corporation entitled to vote, irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of the General Corporation Law.

4. Redemption. Subject to the provisions of the Governance Agreement, dated as of May 11, 2004, among this corporation, SmithKline Beecham Corporation, a Pennsylvania corporation ("GSK"), GlaxoSmithKline plc, an English public limited company ("Glaxo") and Glaxo Group Limited, a limited liability company organized under the laws of England and Wales, as such agreement may be amended from time to time (such agreement, as amended from time to time, the "Governance Agreement"), fifty percent (50%) of the then Callable/Puttable Shares (as defined below in Section C.11 of this Article IV) may be redeemed (the "Call"), out of funds legally available therefor, at the price and upon the terms and conditions set forth below. Pursuant to the Governance Agreement, GSK is required to inform the Company, in the period between June 1, 2007 and July 1, 2007, in writing whether or not it desires to exercise the Call as of the close of business on July 1, 2007 pursuant to this Section C.4. If GSK does request the Call, it shall provide the desired Call Date in such notice, which date shall not be later than July 31, 2007. Upon the occurrence of the Call pursuant to this Section 4, each holder of Callable/Puttable Shares shall receive the Call Price (as defined below) for fifty percent (50%) of the Callable/Puttable Shares held by such holder in accordance with the provisions of this Section C.4 and the Governance Agreement. The Class A Common Stock shall not be callable or redeemable.

(a) Call Price. The call price shall be \$35.00 per share of Common Stock that constitutes a Callable/Puttable Share (the "Call Price"), subject to the provisions pursuant to paragraph (c) of this Section 4.

(b) Call Notice. Notice of the Call shall be given through the mailing by the corporation of a notice that the Call will occur (the "Call Notification") postage prepaid to the holders of record of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares at their respective addresses then appearing on the books of the corporation, not more than thirty nor less than ten calendar days prior to Call Date, but neither failure to mail such notice nor any defect therein or in the mailing thereof shall affect the validity of the Call.

(c) Adjustments. If the corporation shall at any time after the initial issuance of any Common Stock pay any dividend on Common Stock payable in Common Stock or effect a subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the Call Price

shall be adjusted by multiplying the Call Price by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common Stock in cash, securities or other property other than Common Stock, the Call Price shall be reduced by the per share value of such cash, securities or other property. The Independent Directors (as defined in the Governance Agreement) shall determine in good faith the value of any non-cash dividend for purposes of the Call or the Call Price set forth in the immediately preceding sentence.

(d) Condition to the Corporation's Obligations. Notwithstanding any other provision of this Article IV, the corporation's obligation to pay the Call Price in respect of shares of Common Stock with respect to which the Call Notification has been given (and to deposit with the Depositary (as defined below) funds pursuant to Section C.6(a) of this Article IV) shall be conditioned upon the corporation's having received from GSK or Glaxo, or any other affiliate of GSK, the sum of (i) funds in an amount equal to the product of 50% of the Callable/Puttable Shares existing on the Call Date multiplied by the Call Price, and (ii) such additional funds, if any, sufficient to permit the corporation to redeem the shares of Common Stock with respect to which the Call Notification has been given without violating Section 160 of the Delaware General Corporation Law, any bankruptcy or insolvency law or any other law or regulation for the protection of creditors (collectively, the sum of (i) and (ii) is referred to as the "Call Amount"). The corporation shall only use the funds received from GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call pursuant to this Section C.4.

(c) Enforcement of GSK Obligations. The corporation shall be mandatorily obligated to take (and shall have no corporate power or capacity not to take) such action as may be necessary to enforce the obligations of GSK and Glaxo and their affiliates to pay the Call Amount upon receipt of notice from GSK that it intends to exercise the Call, including, without limitation, all actions required to cause GSK and Glaxo and their affiliates to perform their respective obligations under Section 3.1 of the Governance Agreement.

5. Put by Holders. Unless the Call has been previously exercised, during the Put Period (as defined below), each holder shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall have the option (the "Put") to require the corporation to redeem up to fifty percent (50%) of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares held by such holder.

(a) Put Price. In connection with the exercise of the Put by any holder of Common Stock that constitutes Callable/Puttable Shares, the corporation shall redeem each share of Common Stock subject to the Put Notice at a put price per share equal to \$12.50 (the "Put Price"), subject to adjustment pursuant to Section C.5(c) of this Article IV. Each holder of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall have the right to require the corporation to redeem up to fifty percent (50%) of such holder's shares of Common Stock by delivery of the Put Notice (as defined below) during the Put Period to the corporation or the Depositary (as defined below) electing to have up to fifty percent (50%) of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares held by such holder redeemed by the corporation, accompanied by a certificate or certificates representing such shares.

14

that constitute Callable/Puttable Shares with respect to which the Put has been properly exercised multiplied by the Put Price, and (ii) such additional funds, if any, sufficient to permit the corporation to redeem the shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised without violating Section 160 of the Delaware General Corporation Law, any bankruptcy or insolvency law or any other law or regulation for the protection of creditors (collectively, the sum of (i) and (ii) is referred to as the "Put Amount"). In addition, the corporation shall be relieved of any obligation to pay the Put Amount in the event that GSK shall offer to purchase 50% of the outstanding shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares from each holder of such shares at a price per share equal to the Put Price. The corporation shall only use the funds received from GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Put pursuant to this Section C.5. Notwithstanding anything to the contrary in this Restated Certificate of Incorporation, in no event shall the amount required to be paid by GSK to the corporation and/or to holders of Common Stock in connection with the Put exceed \$525,000,000.

(e) Enforcement of GSK Obligations. The corporation shall be mandatorily obligated to take (and shall have no corporate power or capacity not to take) such action as may be necessary to enforce the obligations of GSK, Glaxo and their affiliates to pay the Put Amount (and any other amounts payable pursuant to Section 3.4 of the Governance Agreement), including, without limitation, all actions required to cause GSK, Glaxo and their affiliates to perform their respective obligations under Section 3.4 of the Governance Agreement.

6. Procedures.

(a) Payment. (i) In the event the Call is exercised by GSK, the corporation shall deposit or cause to be deposited the aggregate Call Price (in each case, together with accrued and unpaid dividends to such date) with the Depositary, in trust for payment and issuance to the holders of the Common Stock, and deliver irrevocable written instructions authorizing the Depositary to apply such deposit solely to the payment of the Call Price. The corporation shall deposit the aggregate Call Price and any declared and unpaid dividends: (x) on or prior to the second Business Day prior to the Call Date, if GSK has short-term credit ratings of not less than A-1 from Standard & Poor's Rating Services ("S&P") and not less than P-1 from Moody's Investors Service, Inc. ("Moody's") at the time of GSK gives notice of its intention to exercise the Call pursuant to Section C.4 of this Article IV, or (y) on or prior to the date any such Notification is first sent or given, if GSK's short credit ratings are less than A-1 from S&P or less than P-1 from Moody's at the time that GSK gives its notice pursuant to Section C.4 of this Article IV (the "Call Price Deposit Date"), provided that the corporation shall have received the aggregate Call Price from GSK or Glaxo at least one Business Day prior to the Call Price Deposit Date. Each holder of shares of Common Stock will be paid the Call Price for each share of Common Stock within three Business Days following the surrender of the certificates or certificates representing such shares to the Depositary together with a properly executed letter of transmittal covering such shares; provided, however, the consideration payable to a holder an option, warrant, right or other security described in Section 3.3 of the Governance Agreement shall be paid upon the date of conversion, exercise or exchange of such option, warrant, right or security. The corporation's written instructions to the Depositary may provide that any of such deposit remaining unclaimed, at the expiration of two years after the date fixed for the Call, by the holder of any shares of Common Stock subject to the Call be, subject to applicable law,

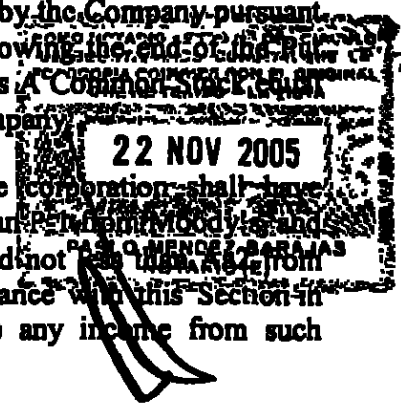
2 NOV 2005
FABIAN MENDEZ SERRAJO
NOTARIO (E)

returned to the corporation and revert to the general funds of the corporation, after which return such holder shall have no claim against the Depositary but shall have a claim as an unsecured creditor against the corporation for the Call Price together with accrued and unpaid dividends to such redemption date, without interest; provided, however, such two year period shall be extended with respect to any holder of options, warrants, rights or securities described in Section 3.3 of the Governance Agreement until such time as the time period to convert, exercise or exchange such options, warrants, rights or securities has lapsed. The Call Notification having been duly given, or the Depositary having been irrevocably authorized by the corporation to give said notice, and the Call Price (together with accrued and unpaid dividends to such redemption date) having been deposited, all as aforesaid, then all shares of Common Stock with respect to which such deposit shall have been made pursuant to exercise of the Call shall forthwith, whether or not the date fixed for the Call shall have occurred or the certificates for such shares of Common Stock shall have been surrendered for cancellation, be deemed no longer to be outstanding for any purpose, and all rights with respect to such shares shall thereupon cease and terminate, except the right of the holders of such shares to receive, out of such deposit in trust, on the redemption date, the Call Price (together with accrued and unpaid dividends to such redemption date) to which they are entitled, without interest. The Company will issue to GSK (or to its designated Affiliate), on the Call Date as specified in the Call Notification, a number of duly authorized and validly issued shares of Class A Common Stock equal to the number of shares of Common Stock acquired thereby by the Company upon cancellation of the Common Stock subject to the Call

(ii) Promptly following the end of the Put Period, the corporation shall deposit or cause to be deposited with the Depositary the funds and shares in amounts sufficient to pay the Put Price for all shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised and for which certificates representing such shares, together with a properly executed Put Notice, have been surrendered to the Depositary. Each holder of shares of Common Stock who has properly exercised the Put, and who has surrendered the shares of Common Stock with respect to which the Put has been exercised, together with a properly executed Put Notice, shall be paid and issued the Put Price promptly following the end of the Put Period. A new certificate representing the shares of Common Stock not subject to the Put shall be issued to the holder of such shares. The corporation will issue to GSK (or to its designated Affiliate), on the date of cancellation of the Common Stock redeemed by the Company pursuant to the Put (which date shall be no later than five Business Days following the end of the Put Period), a number of duly authorized and validly issued shares of Class A Common Stock equal to the number of shares of Common Stock acquired thereby by the Company.

(iii) Any Depositary selected by the corporation shall have short-term credit ratings of not less than A-1 from S&P and not less than P-1 from Moody's and shall have long-term credit ratings of not less than AA from S&P and not less than Aaa from Moody's. The Depositary shall invest any and all funds in accordance with this Section in short-term United States government securities and shall distribute any income from such investments to GSK or Glaxo upon its demand.

(iv) The shares of Common Stock to be redeemed from each stockholder pursuant to the Put or the Call, as the case may be, shall be redeemed pro-rata with respect to the number of shares represented by each certificate held by such stockholder.



16

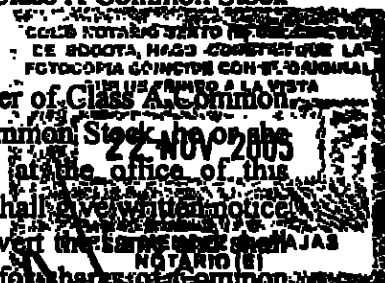
(v) The corporation shall only use the funds received by GSK, Cilaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call or the Put, as the case may be.

(b) **Redeemed Shares.** All shares of Common Stock redeemed by the corporation pursuant to the Call or the Put, as the case may be, shall be retired and cancelled promptly after the redemption thereof and may not be reissued.

7. **Default.** Unless the Call has been previously exercised, if, prior to the last day of the Put Period, (i) the corporation shall file a voluntary petition in bankruptcy, or seek reorganization, in order to effect a plan or other arrangement with creditors or any other relief under the Bankruptcy Reform Act, Title 11 of the United States Code, as amended or recodified from time to time (the "Bankruptcy Code"), or under any state or federal law granting relief to debtors, whether now or hereafter in effect, or (ii) any involuntary petition or proceeding pursuant to the Bankruptcy Code or any other applicable state or federal law relating to bankruptcy, reorganization or other relief for debtors is filed or commenced against the corporation and the same is not dismissed within thirty days, or the corporation shall file an answer admitting the jurisdiction of the court and the material allegations of any involuntary petition, or (iii) the corporation shall be adjudicated a bankrupt, or an order for relief shall be entered by any court of competent jurisdiction under the Bankruptcy Code or any other applicable state or federal law relating to bankruptcy, reorganization or other relief for debtors, then, and upon the occurrence of such event (an "Insolvency Event"), without notice of any kind whatsoever, the Put shall thereupon become immediately exercisable by the holders of shares of Common Stock that constitute Callable/Putable Shares until the end of the Put Period.

8. **Optional Conversion.** Each share of Class A Common Stock outstanding immediately following (i) the date of redemption of the Common Stock pursuant to the Call or (ii) the close of business on the last day of the Put Period (in either case, the "Call/Put Termination Date"), shall, upon the written request of the holder of shares of Class A Common Stock, be converted into one share of Common Stock in accordance with the terms and conditions set forth below. All shares of Class A Common Stock converted by the corporation pursuant to this Section C.8. shall be retired and cancelled. No shares of Class A Common Stock shall be issued after the Call/Put Termination Date.

(a) **Mechanics of Conversion.** Before any holder of Class A Common Stock shall be entitled to voluntarily convert the same into shares of Common Stock, he or she shall surrender the certificate or certificates therefor, duly endorsed, at the office of this corporation or of any transfer agent for the Class A Common Stock, and shall give written notice to this corporation at its principal corporate office, of the election to convert the same. The notice shall state therein the name or names in which the certificate or certificates for shares of Common Stock are to be issued. This corporation shall, as soon as practicable thereafter, issue and deliver at such office to such holder of Class A Common Stock, or to the nominee or nominees of such holder, a certificate or certificates for the number of shares of Common Stock to which such holder shall be entitled as aforesaid. Such conversion shall be deemed to have been made immediately prior to the close of business on the date of such surrender of the shares of Class A Common Stock to be converted, and the person or persons entitled to receive the shares of



17

Common Stock issuable upon such conversion shall be treated for all purposes as the record holder or holders of such shares of Common Stock as of such date.

(b) **Reservation of Shares.** The corporation shall provide, free from preemptive rights, out of its authorized but unissued shares, or out of shares held in its treasury, sufficient shares of Common Stock to provide for the conversion of all issued and outstanding shares of Class A Common Stock following the Call/Put Termination Date. The corporation covenants that all shares of Common Stock which may be issued upon conversion of Class A Common Stock will upon issue be fully paid and non-assessable by the corporation and free from all taxes, liens and charges with respect to the issue thereof. The corporation further covenants that, if on the Call/Put Termination Date the Common Stock shall be listed on the New York Stock Exchange or on any other national securities exchange or the NASDAQ National Market System, the corporation will, if permitted by the rules of such exchange, seek to list on each such exchange or the NASDAQ National Market System, as the case may be, all shares of Common Stock, including those issuable upon conversion of the Class A Common Stock.

9. **Legend.** Each certificate representing shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall bear the following legend:

"The shares of Common Stock represented hereby are subject to (i) redemption at the option of the corporation during the period, at the price and on the terms and conditions specified in the corporation's Restated Certificate of Incorporation and (ii) an option on the part of the holder, under certain circumstances, to require the corporation to redeem such shares of Common Stock, at the price and on the terms and conditions specified in the corporation's Restated Certificate of Incorporation. After redemption, the redeemed shares represented by this certificate shall cease to be outstanding for all purposes and the holder hereof shall be entitled to receive only the redemption price for such shares, without interest."

10. **Voting Rights for the Election of Directors/Board Size.** (a) Until such time as (i) GSK's Percentage Interest (as defined in the Governance Agreement) has fallen below 15% or (ii) directly as a result of any sale or other disposition by GSK of Voting Stock (as defined in the Governance Agreement), GSK's Percentage Interest has fallen below 19.0%, the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect one (1) director.

(b) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 3.1% or greater and less than 50.1% during the Interim Period (as defined in the Governance Agreement), the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) one (1) director and (ii) that number of Independent Directors (as defined in the Governance Agreement) equal to GSK's Percentage Interest multiplied by the total number of Independent Directors (with such number being rounded to the nearest whole number).

(c) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50.1% or greater, the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) that number of directors equal to one-third of the then total number of directors comprising the Board and (ii) that number of Independent Directors equal to one-half of the total number of Independent Directors.

(d) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50.1% or greater, the authorized number of directors on the Board shall be no less than nine, or any greater number that is divisible by three.

(e) In the case of any directors elected pursuant to paragraphs (a), (b), and (c) of this Section 10, each director shall be nominated in accordance with the procedures set forth in the Governance Agreement and shall have the qualifications required by the Governance Agreement

11. Certain Definitions. For purposes of this Article IV, Section C, the following terms shall have the following meaning:

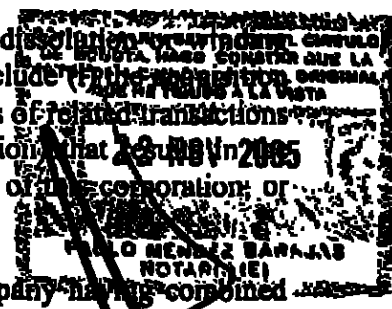
(a) "Affiliate" shall have the meaning ascribed to it in the Governance Agreement.

(b) "Business Day" means any day which is not a Saturday, Sunday or a federal holiday.

(c) "Callable/Puttable Shares" means (i) all outstanding shares of Common Stock that are not subject to repurchase by the Company pursuant to any employee, officer, director or consultant compensation plan as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be, (ii) all shares of Common Stock subject to issuance upon the exercise of options to acquire Common Stock granted pursuant to any employee, officer, director or consultant compensation plan that are or will be fully vested as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be, (iii) all shares of Common Stock subject to issuance upon the exercise, exchange or conversion of warrants, exchangeable or convertible securities (other than any such options described in clause (ii)) that are by their terms exercisable, exchangeable or convertible as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be.

(d) "Change in Control" means a liquidation, dissolution, or sale of all or substantially all of this corporation and shall be deemed to be occasioned by, or to include (i) the acquisition of this corporation by another entity by means of any transaction or series of related transactions (including, without limitation, any reorganization, merger or consolidation) that results in the transfer of fifty percent (50%) or more of the outstanding voting power of the corporation; or (ii) a sale of all or substantially all of the assets of this corporation.

(e) "Depository" means the bank or trust company having combined capital, surplus and undivided profits of at least \$500,000,000 which is appointed by the corporation to serve as agent for the purpose of receiving certificates representing shares of the Common Stock upon exercise of the Put or Call, as the case may be, and distributing the Call Price or the Put Price therefor, as the case may be.



(f) "Put Notice" means a written notice electing to have shares of Common Stock redeemed by the corporation pursuant to the exercise of the Put.

(g) "Put Notification" means a written notice from the corporation to the holders of the Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares of (i) the rights of such holder to cause the corporation to redeem shares of Common Stock during the Put Period, (ii) the date of the commencement and termination of the Put Period, (iii) the Put Price, (iv) the identity and address of the Depositary and (v) instructions as to how to exercise the Put. The Put Notification shall, in all respects, comply with the requirements of the Securities Exchange Act.

(h) "Put Period" means, subject to Section C.5(b) of this Article IV, the period commencing on August 1, 2007 and ending on the close of business on the thirtieth Business Day thereafter or such later date as may be provided in Section C.5 of this Article IV or as may be required under the Securities Exchange Act or the Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act of 1976; provided, that in the event of acceleration of the Put Period pursuant to Section C.7 of this Article IV, the Put Period shall be the period commencing as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than ten days following such date) and ending on the close of business on the sixtieth Business Day thereafter or such later date as may be provided in Section C.5 of this Article IV or as may be required under the Securities Exchange Act.

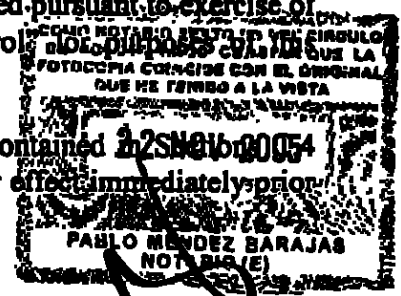
(i) "Securities Exchange Act" shall mean the Securities Exchange Act of 1934, as amended, and the rules and regulations promulgated thereunder.

(j) "Qualified Change in Control Transaction" shall mean a Change in Control of the Company approved by a majority of the Independent Directors and consummated prior to July 1, 2007 that results in payment or issuance of securities prior to such date of cash or securities with a fair market value prior to such date (as determined in good faith by a majority of the Board) equal to or greater than \$12.50 per share of Common Stock (appropriately adjusted to take into account stock dividends, stock splits, recapitalizations and the like).

12. Put and Call Not Change in Control; Qualified Change in Control Transaction.

(a) Notwithstanding any other provision of this Article IV of this Restated Certificate of Incorporation, the transactions to be consummated pursuant to exercise of the Put or the Call shall not be deemed to be a "Change in Control" as defined in Article IV.

(b) The call provisions and put provisions contained in Sections C.5 through C.8 of this Article IV shall expire and be of no further force or effect immediately prior to the consummation of a Qualified Change in Control Transaction.



ARTICLE V

Except as otherwise provided in this Restated Certificate of Incorporation, in furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is

20

expressly authorized to make, repeal, alter, amend and rescind any or all of the Bylaws of this corporation.

ARTICLE VI

Subject to the provisions of the Governance Agreement, the number of directors of this corporation shall be fixed from time to time as provided in the bylaws or any amendment thereof duly adopted by the Board of Directors or by the stockholders.

ARTICLE VII

Elections of directors need not be by written ballot unless the Bylaws of this corporation shall so provide.

ARTICLE VIII

Meetings of stockholders may be held within or without the State of Delaware, as the Bylaws may provide. The books of this corporation may be kept (subject to any provision contained in the statutes) outside the State of Delaware at such place or places as may be designated from time to time by the Board of Directors or in the Bylaws of this corporation.

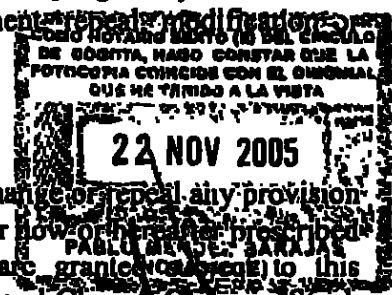
ARTICLE IX

A director of this corporation shall, to the fullest extent permitted by the General Corporation Law as it now exists or as it may hereafter be amended, not be personally liable to this corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director. If the General Corporation Law is amended to authorize corporation action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director of this corporation shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the General Corporation Law, as so amended.

Any amendment, repeal or modification of this Article IX, or the adoption of any provision of this Restated Certificate of Incorporation inconsistent with this Article IX, by the stockholders of this corporation shall not apply to or adversely affect any right or protection of a director of this corporation existing at the time of such amendment, repeal or modification or adoption.

ARTICLE X

This corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Restated Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, and all rights conferred upon stockholders herein are granted subject to this reservation, provided that so long as any shares of Common Stock and Class A Common Stock are both outstanding, this corporation shall not amend Article IV without first obtaining the approval (by vote or written consent, as provided by law) of the holders of at least a majority of the then outstanding shares of shares of Common Stock and the holders of at least a majority of the then outstanding shares of shares of Class A Common Stock, each voting as separate classes for this purpose.



21

ARTICLE XI

To the fullest extent permitted by applicable law, this corporation is authorized to provide indemnification of (and advancement of expenses to) directors and officers of this corporation (and any other persons to which General Corporation Law permits this corporation to provide indemnification) through bylaw provisions, agreements with such directors and officers or other persons, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, in excess of the indemnification and advancement otherwise permitted by Section 145 of the General Corporation Law, subject only to limits created by applicable General Corporation Law (statutory or non-statutory), with respect to actions for breach of duty to this corporation, its stockholders, and others.

Any amendment, repeal or modification of the foregoing provisions of this Article XI shall not adversely affect any right or protection of a director, officer, agent, or other person existing at the time of, or increase the liability of any director of this corporation with respect to any acts or omissions of such director, officer or agent occurring prior to, such amendment, repeal or modification.

ARTICLE XII

A. In recognition and anticipation (i) that as a result of the exercise of the Put and/or the Call, GSK or companies which, following completion of the Transaction, are controlled by, control or are under common control with GSK (excluding the corporation and any company that is controlled by the corporation) (the "GSK Group") may own a majority of the outstanding capital stock of this corporation, (ii) that directors, officers, employees or designees of GSK may serve as directors of this corporation, (iii) that the GSK Group engages and is expected to continue to engage in the same, similar or related activities and lines of business as those in which the corporation and its affiliates may engage and/or engage in other business activities that overlap with or compete with those in which the corporation and its affiliates may engage, subject only to any agreements to which the GSK Group and this corporation and its affiliates may be parties, (iv) that the corporation and its affiliates will engage in material business transactions with the GSK Group, including (without limitation) being a significant supplier of the GSK Group and engaging in joint ventures and joint development activities, and that this corporation is expected to benefit therefrom, and (v) that the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may seek to take advantage of the same or related business and corporate opportunities or may seek to take advantage of corporate and business opportunities that are suitable for or of interest to the other or might be suitable for or of interest to the other if the other were aware of such opportunities, and (vi) that, as a consequence of the foregoing, it is in the best interests of this corporation that the respective rights and duties of the corporation and of GSK, and the duties of any directors or officers of this corporation who are serving as designees of GSK, be determined and delineated in respect of any transactions between, or opportunities that may be suitable for or of interest to both of the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, the provisions of this Article XII shall regulate and define the conduct of certain of the business and affairs of the corporation and its affiliates in relation to GSK and any directors or officers of the corporation who are serving as designees of GSK. As used in this Article XII, the corporation's affiliates do not include members of the GSK Group.

22

22

B. 1. The corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may each take advantage of any or all business and corporate opportunities that may be available to them without offering the other any such business or corporate opportunity, informing the other of the existence of any such business or corporate opportunity, or giving the other the opportunity to participate in any such business or corporate opportunity, and the GSK Group shall have no duty arising from engaging in the same or similar activities or lines of business as the corporation and its affiliates, and neither the GSK Group nor any of its or their respective directors or officers shall be liable to this corporation or its stockholders for any breach of any duty to this corporation by reason of such activities by the GSK Group, except as expressly contemplated by section 2 of this Article XII, Section B. Without limiting the foregoing, the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may separately compete for the same acquisition opportunities, in the development or acquisition of the same or similar technology or intellectual property rights, and for the same customers and the same suppliers. The corporation, on its own behalf and on behalf of its affiliates, to the fullest extent permitted by law, renounces any interest in or expectancy in, any or all corporate and business opportunities that are presented to the GSK Group or to any of their officers, directors and employees, even if such officers, directors or employees are also directors of the corporation, except as expressly contemplated by section 2 of this Article XII, Section B and waives any claim that any such opportunity constituted a corporate opportunity of the corporation that should have been presented to the corporation or any of its affiliates; provided, that such renunciation shall not prevent the corporation or its affiliates from separately seeking to take advantage of any or all of such corporate and business opportunities that come to the corporation or its affiliates, or its officers, directors or employees, in their own right, or that the corporation or its affiliates, or its officers, directors or employees become aware of in their own right. Without limiting the foregoing, except as expressly set forth in subsection 2 of this Article XII, Section B, no director, officer or employee of the GSK Group who is also a director or officer of the corporation shall have any duty to inform the corporation (or any of its other directors or its officers) of the availability or potential availability of any corporate or business opportunity known to such person in his or her capacity as an officer, director or employee of GSK or any member of the GSK Group or to inform the corporation (or its other directors or officers) of the plans of the GSK Group with respect thereto.

2. In the event that a director of the corporation who has been designated by GSK to serve on the board of directors acquires knowledge of a potential transaction or technology or other matter which may be a corporate or business opportunity for both the corporation and the GSK Group, such director shall to the fullest extent permitted by law have fully satisfied and fulfilled the fiduciary duty of such director to the corporation and its stockholders with respect to such corporate and business opportunity, and the corporation to the fullest extent permitted by law renounces its interest in and waives any claim that such corporate or business opportunity constituted a corporate opportunity of the corporation that should have been presented to the corporation or any of its affiliates, if such director acts in a manner consistent with the following policy:

(a) A corporate or business opportunity offered to any person who is a director of this corporation, and who is not a director, officer or employee of the GSK Group, shall belong to the corporation; and

23

(b) A corporate or business opportunity offered to any person who is a director of the corporation and who is a director, officer or employee of GSK or a member of the GSK Group, shall belong to the corporation only if such opportunity is expressly offered to such person primarily in his or her capacity as a director of the corporation, and otherwise shall belong to GSK.

3. Nothing in this Article XII, Section B shall invalidate, limit or restrict the enforceability of any agreement properly entered into by the corporation and GSK, including any non-competition agreement or agreement to provide information or share business or corporate opportunities or participate in business or corporate opportunities, or agreement intended to further effectuate the general purposes of this Article XII, Section B.

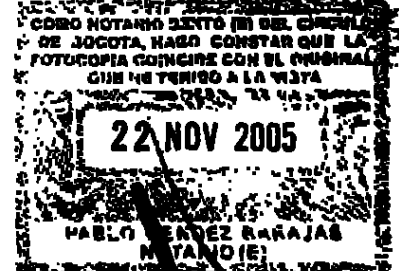
C. The provisions of this Article XII shall have no further force or effect at such time as GSK shall first cease to be the owner, in the aggregate, of twenty percent (20%) or more of the Common Stock; provided, however, that such termination shall not terminate the effect of such provisions with respect to (a) any agreement that was entered into before such time or any transaction entered into in the performance of such agreement, whether entered into before or after such time, (b) any transaction entered into before such time, or (c) any business opportunity that first arose before that time.

D. Notwithstanding anything to the contrary elsewhere contained in this Restated Certificate of Incorporation, the affirmative vote of the holders of at least 85% of the voting power of all shares of the Corporation's voting stock then outstanding, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal, or to adopt any provision inconsistent with, this Article XII.

* * *

THIRD: The foregoing amendment and restatement of the Restated Certificate of Incorporation of this corporation was approved by the holders of the requisite number of shares of said corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law.

FOURTH: That said amendment and restatement was duly adopted in accordance with the provisions of Sections 242 and 245 of the General Corporation Law.



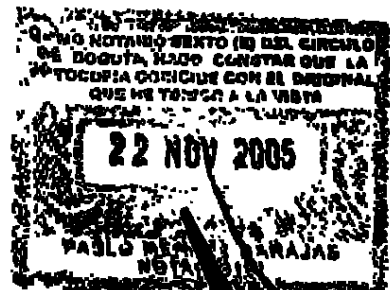
24

IN WITNESS WHEREOF, this Restated Certificate of Incorporation has been executed by a duly authorized officer of this corporation on this 11th day of May, 2004.

/s/ Rick E Winningham

Rick E Winningham

Chief Executive Officer



25

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-22-488
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 18 de agosto de 2004.

Por: (firma: ilegible)

Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Esq.

Subsecretario

Theravance, Inc.

Estado de California

Secretario de Estado

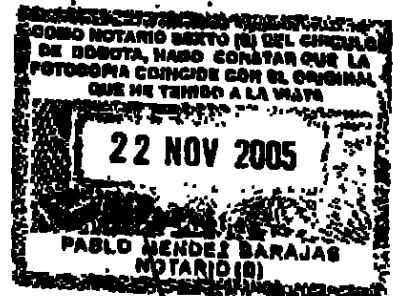
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
3. ha sido firmado por Barbara Bryant
4. actuando Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el 14 de septiembre de 2004
7. Por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 208532
9. Timbre/Sello
10. Firma (ilegible)
- El Gran Sello del Estado de California
- Kevin Shelley



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

UNTA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

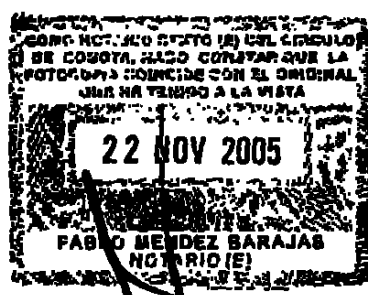
265838

Anibal Escobar
CUYA FIRMA ATUECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

27 A 23

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
ESGOTA D.C.



24

Por (

)

) SS.

)

30

re

As

20

22

27

Fecha del Documento: N/A

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: N/A

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: Jeffrey A. Hagenah

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

El Signatario es Representante de: Theravance, Inc.

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

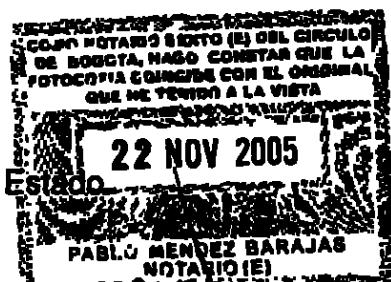
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día 17 de agosto, 7^{to} de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0233694
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello dorado
- Secretario de Estado



INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

27

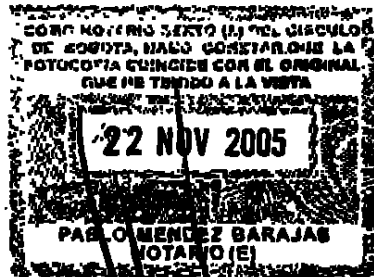
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

26 FEB 2005
Anita Escobar
CON FIRMAS ADECUADAS
AL DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 SET 27 A 10:24

ucc
JEFES DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA



YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DE TODOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS DE E INCLUYENDO EL CERTIFICADO RE-EXPRESADO DE "THERAVANCE, INC." SEGÚN SE RECIBIO Y PRESENTO EN ESTA OFICINA.

LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS HAN SIDO CERTIFICADOS:

CERTIFICADO RE-EXPRESADO, PRESENTADO EL DIA ONCE DE MAYO, A.D. DE 2004, A LAS 12:25 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

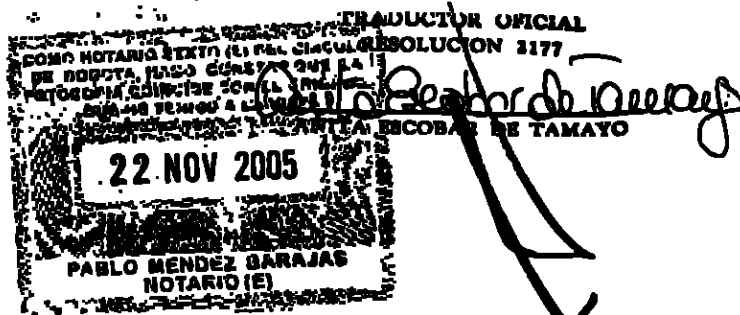
2684234 8100X

AUTENTICACION: 3300572

040602122

FECHA: 08-17-04

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



Proder

**CERTIFICADO DE INCORPORACION EXPRESADO DE NUEVO
DE
THERAVANCE, INC.**

**(Según las Secciones 242 y 245 de la
Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware)**

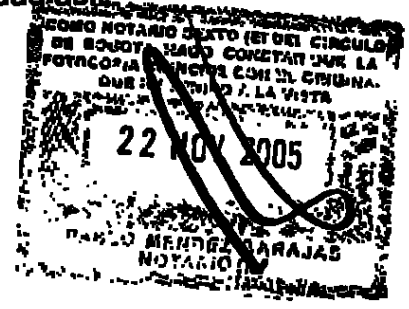
Theravance, Inc., una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las disposiciones de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware (la "Ley General de Corporaciones").

MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que el nombre de esta corporación es Theravance, Inc. y que esta corporación fue incorporada originalmente según la Ley General de Corporaciones el 19 de noviembre de 1996 bajo el nombre Advanced Medicine, Inc.

SEGUNDO: Que la Junta Directiva adoptó debidamente resoluciones que proponen además enmendar y expresar de nuevo el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de esta corporación, declarando que dicha enmienda y declaración de nuevo es aconsejable y para los mejores intereses de esta corporación y sus accionistas, y autorizando a los funcionarios apropiados de esta corporación para que soliciten el consentimiento de los accionistas de la misma, resolución que expresa la enmienda y declaración de nuevo propuesta así:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de esta corporación se enmienda y declare de nuevo en su totalidad así:



ARTICULO I

El nombre de esta corporación es Theravance, Inc.

ARTICULO II

La dirección de la oficina registrada de esta corporación en el Estado de Delaware es 15 East North Street, en la Ciudad de Dover, Condado de Kent. El nombre de su agente registrado en dicha dirección es Incorporating Services, Ltd.

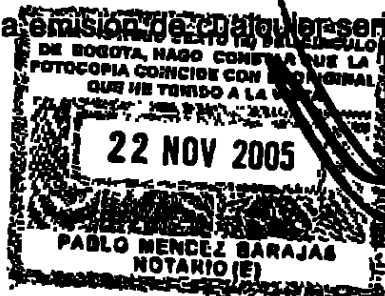
ARTICULO III

La naturaleza del negocio o propósitos para ser llevado a cabo o promovido es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para las cuales las corporaciones puedan organizarse de conformidad con la Ley General de Corporaciones de Delaware.

ARTICULO IV

A. Clases de Acciones. Esta corporación está autorizada para emitir tres clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias", "Acciones Ordinarias Clase A" y "Acciones Preferidas". El número total de acciones que esta corporación está autorizada para emitir es 193.900.000 acciones, 175.000.000 de las acciones serán Acciones Ordinarias, 13.900.000 de las acciones serán Acciones Ordinarias Clase A, y 5.000.000 acciones serán Acciones Preferidas, cada una con un valor a la par de \$0.01 por acción.

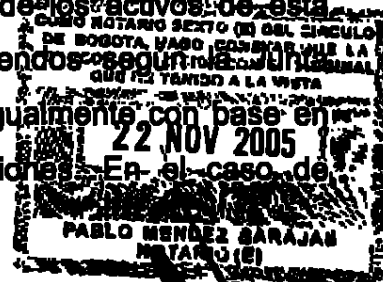
B. Derechos, Preferencias y Restricciones de las Acciones Preferidas. Las Acciones Preferidas autorizadas por este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, en la resolución o resoluciones adoptadas por la Junta Directiva que proporciona la emisión de cualquier serie de



Acciones Preferidas no emitida completamente, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo, para determinar o alterar los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo provisiones de los fondos de amortización, el precio o precios de redención, y las preferencias de liquidación de cualquier serie de Acciones Preferidas no emitida completamente, y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas, o cualquiera de ellas, y aumentar o disminuir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no por debajo del número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie se disminuya así, las acciones que constituyen dicha disminución resumirán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución estableciendo originalmente el número de acciones de dicha serie.

C. Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A. Los derechos, preferencias, privilegios y restricciones otorgados e impuestos sobre las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A se expresan a continuación en esta Sección C de este Artículo IV(C).

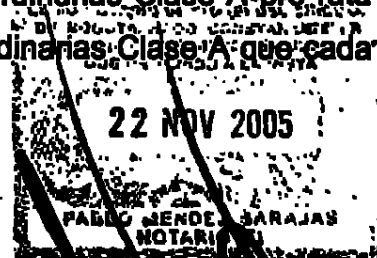
1. Derechos a Dividendos. Sujeto a los derechos anteriores de los tenedores de todas las clases de acciones en el momento en manos del público que tienen derechos anteriores en cuanto a dividendos, si hubiese, los tenedores de las Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A tendrán derecho a recibir, cuando y según la Junta Directiva lo declare, de los activos de esta corporación legalmente disponibles a ella, dichos dividendos según la Junta Directiva los declare de tiempo en tiempo y los dividirá igualmente con base en cada acción en todos los dividendos y otras distribuciones. En el caso de



32

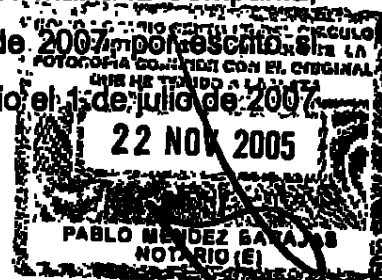
dividendos u otras distribuciones pagaderas en acciones de la corporación incluyendo, distribuciones según las separaciones o divisiones de las acciones de la corporación que ocurran después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias Clase A, únicamente acciones de las Acciones Ordinarias se pagarán o distribuirán respecto a las Acciones Ordinarias y únicamente acciones de las Acciones Ordinarias Clase A se pagarán o distribuirán respecto a las Acciones Ordinarias Clase A. En el caso de una combinación o reclasificación de las Acciones Ordinarias o de las Acciones Ordinarias Clase A, las acciones de las Acciones Ordinarias o de las Acciones Ordinarias Clase A, según sea el caso, también se combinarán o reclasificarán para que el número de las acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente después de dicha combinación o reclasificación tendrán la misma relación al número de acciones de Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente antes de dicha combinación o reclasificación que el número de acciones de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente después de dicha combinación o reclasificación tiene con el número de acciones de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente antes de dicha combinación o reclasificación.

2. Derechos de Liquidación. A la liquidación, disolución o terminación de esta corporación, sujeta a los derechos anteriores de los tenedores de todas las clases de acciones en el momento en manos del público que tienen derechos anteriores, si hubiese, los activos de esta corporación se distribuirán entre los tenedores de Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A pro rata sobre el número de Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A que cada uno posea.



3. Derechos de Votación. Excepto según se expresa en la Sección C. 10 de este Artículo IV, las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A votarán juntas en asuntos como una sola clase y el tenedor de cada acción de las Acciones Ordinarias y el tenedor de cada acción de las Acciones Ordinarias Clase A tendrá cada uno derecho a un voto por cada acción, y tendrá derecho a notificación de cualquiera de las asambleas de accionistas de acuerdo con los estatutos de esta corporación, y tendrá derecho a votar en dichos asuntos y de dicha manera según la ley lo disponga. El número de acciones autorizadas de las Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A puede aumentarse o disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de esta corporación con derecho a voto, sin tener en cuenta las disposiciones de la Sección 242(b)(2) de la Ley General de Corporaciones.

4. Redención. Sujeto a las disposiciones del Acuerdo de Gobierno, fechado el 11 de mayo de 2004, entre esta corporación, SmithKline Beecham Corporation, una corporación de Pennsylvania ("GSK"), GlaxoSmithKline plc, una compañía limitada y pública inglesa ("Glaxo") y Glaxo Group Limited, una compañía de responsabilidad limitada organizada bajo las leyes de Inglaterra y Gales, según dicho acuerdo pueda ser enmendado de tiempo en tiempo (dicho acuerdo, según se enmiende de tiempo en tiempo, el "Acuerdo de Gobierno"), cincuenta por ciento (50%) de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta entonces (según se definen a continuación en la Sección C. 11 de este Artículo IV) pueden redimirse (la "Opción"), de los fondos legalmente disponibles de las mismas, al precio y en los términos y condiciones expresadas a continuación. Según el Acuerdo de Gobierno, GSK debe informar a la Compañía, en el período entre el 1 de junio de 2007 y el 1 de julio de 2007, por escrito si desea ejercer la Opción desde la fecha del cierre del negocio el 15 de julio de 2007.



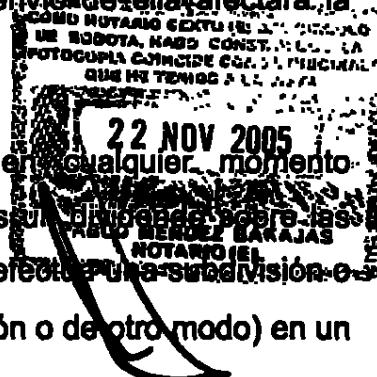
34

según esta Sección C.4. Si GSK no solicita la Opción, proporcionará la Fecha de Opción deseada en dicha notificación, fecha que no será posterior al 31 de julio de 2007. A la ocurrencia de la Opción según esta Sección 4, cada tenedor de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta recibirá el Precio de Opción (según se define a continuación) por cincuenta por ciento (50%) de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que dicho tenedor posea de acuerdo con las disposiciones de esta Sección C. 4 y el Acuerdo de Gobierno. Las Acciones Ordinarias Clase A no tendrán opción de compra u opción de venta.

(a) Precio de Opción. El precio de Opción será de \$35.00 por acción de las Acciones Ordinarias que constituye una Acción con Opción de Compra/Opción de Venta (el "Precio de Opción"), sujeto a los ajustes de acuerdo con el parágrafo (c) de esta Sección 4.

(b) Notificación de Opción. Se dará Notificación de Opción a través del correo por parte de la corporación de una notificación de que la Opción ocurrirá (la "Notificación de Opción"), con porte de correo prepago, a los tenedores del registro de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta a su dirección respectiva que entonces aparezca en los libros de la corporación, a más tardar treinta y no menos de diez días hábiles antes de la Fecha de Opción, pero ni la falla en enviar dicha notificación ni cualquier defecto en ella o en el envío de ella, afectará la validez de la Opción.

(c) Ajustes. Si la corporación paga en cualquier momento después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias un dividendo sobre las Acciones Ordinarias pagadero en Acciones Ordinarias o efectivo o una subdivisión o combinación de las Acciones Ordinarias (por reclasificación o de otro modo) en un



35

número de acciones mayor o menor de Acciones Ordinarias, entonces en cada caso el Precio de Opción se ajustará multiplicando el Precio de Opción por la tasa del número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente anterior a dicho evento al número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente después de dicho evento. Si la corporación declara en cualquier momento o paga un dividendo sobre Acciones Ordinarias en efectivo, valores u otra propiedad diferente a las Acciones Ordinarias, el Precio de Opción se reducirá por el valor por acción de dicho efectivo, valores u otra propiedad. Los Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) determinarán de buena fe el valor de cualquier dividendo no en efectivo para los propósitos de la Opción o del Precio de Opción expresado en la oración precedente anterior.

(d) Condición de las Obligaciones de la Corporación. No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV, la obligación de la corporación de pagar el Precio de Opción respecto de las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales se ha dado la Notificación de Opción (y de depositar ante el Depositario (según se define a continuación) fondos según la Sección C.6(a) de este Artículo IV) estará condicionada a que la corporación haya recibido de GSK o Glaxo, o de cualquier otra afiliada de GSK, la suma de (i) fondos por una cantidad igual al producto de 50% de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta existentes en la Fecha de Opción multiplicados por el Precio de Opción, y (ii) dichos fondos adicionales, si hubiese, suficientes para permitir que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Notificación de Opción se haya dado sin violar la Sección 102 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, cualquier ley de bancarrota o insolvencia o cualquier otra ley o regulación para la protección de los acreedores (colectivamente llamado, la suma de (i) y (ii) se refiere a la Cantidad de la

7

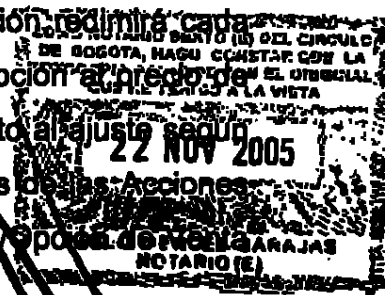
65

Opción"). La corporación únicamente usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.4.

(e) Ejecución de las Obligaciones de GSK. La corporación estará obligada a tomar (y no tendrá ningún poder o capacidad corporativa para no tomar) dicha acción según sea necesaria para ejecutar las obligaciones de GSK y Glaxo y sus afiliadas para pagar la Cantidad de la Opción al recibo de la notificación de GSK de que tiene la intención de ejercer la Opción, incluyendo, sin limitación, todas las acciones requeridas para ocasionar que GSK y Glaxo y sus afiliadas lleven a cabo sus respectivas obligaciones bajo la Sección 3.1 del Acuerdo de Gobierno.

5. Opción de los Tenedores. A menos que la Opción se haya ejercido previamente, durante el Periodo de Opción (según se define a continuación), cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la opción (la "Opción") de requerir que la corporación redima el cincuenta por ciento (50%) de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que cada tenedor posee.

(a) Precio de la Opción. En conexión con el ejercicio de la Opción por parte de cada tenedor de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta, la corporación redimirá cada acción de las Acciones Ordinarias sujeto a la Notificación de Opción al precio de opción por acción igual a \$12.50 (el "Precio de la Opción"), sujeto al ajuste según la Sección C.5(c) de este Artículo IV. Cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta



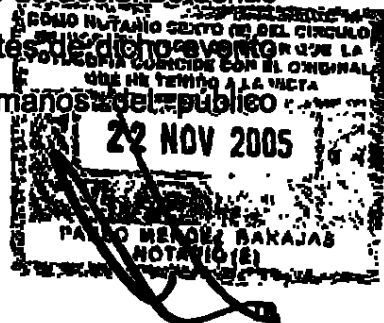
tendrá derecho a exigir que la corporación redima hasta el cincuenta por ciento (50%) de dichas acciones del tenedor de las Acciones Ordinarias por entrega de la Notificación de Opción (según se define a continuación) durante el Periodo de Opción a la corporación o al Depositario (según se define a continuación) eligiendo tener hasta cincuenta por ciento (50%) de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que tiene dicho tenedor redimidas por la corporación, acompañadas por un certificado o certificados que representan dichas acciones.

(b) Notificación de la Opción. Al menos diez y no más de treinta días antes del comienzo del Periodo de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto como sea posible después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia (según se define a continuación) que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha), la corporación enviará por correo la Notificación de Opción (según se define a continuación) a cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta a la dirección del tenedor según aparece en los libros de transferencia de la corporación en la dirección para dicho tenedor expresada en los registros de la corporación, con una forma de Notificación de la Opción que se usará por parte de cada tenedor al ejercer la Opción. La Notificación de la Opción cumplirá en todo aspecto con las disposiciones que aplican de la ley Securities Exchange Act vigente en el momento en que se dé la Notificación de la Opción. Una notificación similar a la Notificación de la Opción se dará por parte de la corporación, publicándose en el periódico *Wall Street Journal* al menos diez y no más de treinta días antes del comienzo del Periodo de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción, de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV.

NOTARIO EJECUTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA QUE ME FUE PRESENTADA ES LA ORIGINAL QUE HA TENIDO A LA VISTA
22 NOV 2005
NOTARIO (E)

como sea oportuno después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia que dé origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha). Si la corporación no da la Notificación de Opción a los tenedores de las Acciones Ordinarias al menos diez días antes del comienzo del Período de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto como sea oportuno después de la fecha de la ocurrencia del Evento de Insolvencia que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha), según se dispone en el presente, los derechos de los tenedores de las Acciones Ordinarias no serán perjudicados por el presente y la Opción sin embargo será ejercible al comienzo del Período de Opción según se dispone en el presente pero la expiración del Período de Opción se extenderá a esa fecha que es treinta y cinco Días Hábiles (según se define a continuación), o, en el evento de dicha aceleración, sesenta y cinco Días Hábiles, desde que se da la fecha de la Notificación de Opción a los tenedores de Acciones Ordinarias. Para facilitar la Notificación de la Opción a los tenedores de Acciones Ordinarias, la Junta Directiva puede establecer una fecha de registro para la determinación de los tenedores de Acciones Ordinarias que tienen derecho a que se les dé la Notificación de Opción, fecha de registro que no será de más de cinco días antes de la fecha en que se da la Notificación de Opción según este párrafo (b).

(c) Ajustes. Si la corporación efectúa subdivisiones o una combinación de Acciones Ordinarias (por reclasificación o de otro modo) en un número mayor o menor de acciones de las Acciones Ordinarias, entonces en cada caso el Precio de Opción se ajustará multiplicando el Precio de Opción vigente inmediatamente antes de dicho evento por la razón del número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente antes de dicho evento al número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público



३१

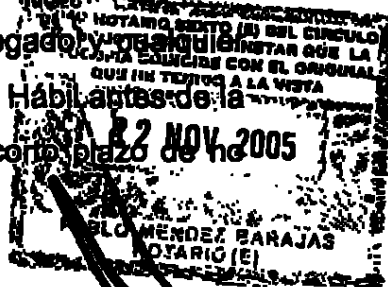
gala la cantidad de
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, PARA CONSTAR QUE LA
COPIA ES FIDEL AL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
que constituyen las
22 NOV 2005
tenedor de dichas
PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

acciones al precio por acción igual al Precio de Opción. La corporación usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.5. No obstante cualquier cosa contraria en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, en ningún caso la cantidad requerida que GSK debe pagar a la corporación y/o a los tenedores de Acciones Ordinarias en conexión con la Opción excederá \$525.000.000.

(e) Ejecución de las Obligaciones de GSK. La corporación estará obligada a tomar (y no tendrá ningún poder o capacidad corporativa para no tomar) dicha acción según sea necesaria para ejecutar las obligaciones de GSK, Glaxo y sus afiliadas para pagar la Cantidad de la Opción (y cualquier otra cantidad pagadera según la Sección 3.4 del Acuerdo de Gobierno), incluyendo, sin limitación, todas las acciones requeridas para que GSK, Glaxo y sus afiliadas lleven a cabo sus obligaciones respectivas bajo la Sección 3.4 del Acuerdo de Gobierno.

6. Procedimientos.

(a) Pago. (i) En el evento en que la Opción sea ejercida por GSK, la corporación depositará o hará que se deposite el Precio de Opción agregado (en cada caso, junto con dividendos acumulados y no pagados a la fecha) ante el Depositario, en fideicomiso para el pago y emisión a los tenedores de Acciones Ordinarias, y entrega de instrucciones escritas irrevocables autorizando al Depositario para que aplique dicho depósito únicamente para el pago del Precio de Opción. La corporación depositará el Precio de Opción agregado y cualquier dividendo declarado y no pagado; (x) en o antes del segundo Día Hábil antes de la Fecha de la Opción, si GSK tiene clasificaciones de crédito a corto plazo de no



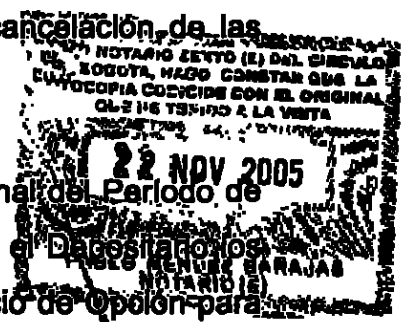
menos de A-1 de los servicios de Standard & Poor's Ratings Services ("S&P") y no menos de P-1 de Moody's Investors Service, Inc. ("Moody's") en el momento en que GSK dé la notificación de su intención de ejercer la Opción según la Sección C.4 de este Artículo IV, o (y) en o antes de que la fecha de cualquier Notificación de Opción se envíe o dé primero, si las clasificaciones de crédito a corto plazo de GSK son menos que A-1 según S&P o menos que P-1 según Moody's en el momento en que GSK dé su notificación según la Sección C.4 de este Artículo IV (la "Fecha de Depósito del Precio de Opción"), siempre y cuando que la corporación haya recibido el Precio de Opción agregado de GSK o Glaxo al menos un Día Hábil antes de la Fecha de Depósito del Precio de Opción. A cada tenedor de acciones de Acciones Ordinarias se le pagará el Precio de Opción por sus acciones de Acciones Ordinarias dentro de los tres Días Hábiles después de entregar el certificado o certificados que representan dichas acciones al Depositario junta con una carta de transmisión debidamente ejecutada que cubra dichas acciones; siempre y cuando, sin embargo, la consideración pagadera a un tenedor una opción, garantía, derecho u otro valor descrito en la Sección 3.3 del Acuerdo de Gobierno se pagará en la fecha de conversión, ejercicio o cambio de dicha opción, garantía, derecho o valor. Las instrucciones escritas de la corporación al Depositario pueden proporcionar que cualquier depósito que permanezca sin reivindicar, en la expiración de los dos años después de la fecha fijada para la Opción, por el tenedor de cualquier acción de las Acciones Ordinarias sujetas a que la Opción sea, sujeta a la ley que aplica, devuelta a la corporación y revertida a los fondos generales de la corporación, después de dicha devolución el tenedor no tendrá ninguna reivindicación contra el Depositario pero tendrá una reivindicación como un acreedor no asegurado contra la corporación por el Precio de Opción junto con los dividendos acumulados y no pagados en dicha fecha de redención, sin intereses; siempre y cuando, sin embargo, dicho período de dos años se extienda respecto de un tenedor de

NOTARIO
22 NOV 2005
NOTARIO (E)

42

opciones, garantías, derechos o valores descrito en la Sección 3.3 del Acuerdo de Gobierno hasta dicho momento en que el período de tiempo para convertir, ejercer o cambiar dichas opciones, garantías, derechos o valores haya pasado. La Opción de Notificación habiendo sido dada debidamente, o habiendo sido el Depositario debidamente autorizado por la corporación para dar dicha notificación, y habiendo sido el Precio de Opción (junto con los dividendos acumulados y no pagados a dicha fecha de redención) depositado, todo como se dijo anteriormente, entonces todas las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales dicho depósito haya sido hecho según el ejercicio de la Opción no se considerarán, ya sea que la fecha fijada para la Opción haya ocurrido o los certificados para dichas acciones de las Acciones Ordinarias hayan sido renunciadas para cancelación, en manos del público para ningún propósito, y todos los derechos respecto a dichas acciones cesarán y terminarán, excepto el derecho de los tenedores de dichas acciones para recibir, de dicho depósito en fideicomiso, en la fecha de redención, el Precio de Opción (junto con los dividendos acumulados y no pagados en dicha fecha de redención, a que tienen derecho, sin intereses. La Compañía emitirá a GSK (o a su Afiliada designada), en la Fecha de Opción según se especifica en la Notificación de Opción, un número de acciones emitidas debidamente autorizadas y válidamente emitidas de las Acciones Ordinarias Clase A iguales al número de acciones de Acciones Ordinarias adquiridas por el presente por la Compañía a la cancelación de las Acciones Ordinarias sujetas a la Opción.

(ii) Oportunamente después del final del Período de Opción, la corporación depositará o hará que se deposite ante el Depositario los fondos y acciones en cantidades suficientes para pagar el Precio de Opción para todas las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida de manera apropiada y para lo cual los certificados que representan

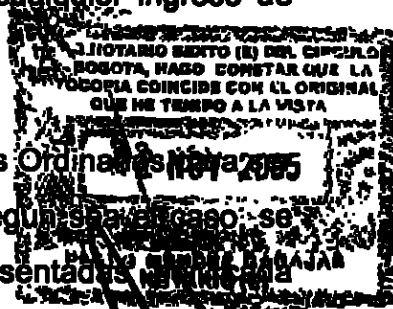


43

dichas acciones, junto con una Notificación de Opción debidamente ejecutada, han sido entregados al Depositario. Cada tenedor de acciones de Acciones Ordinarias que ha ejercido la Opción apropiadamente, y que ha entregado las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales se ha ejercido la Opción, junto con un Notificación de Opción debidamente ejecutada, le serán pagadas y emitidas al Precio de Opción oportunamente después del final del Período de Opción. Un nuevo certificado que represente las acciones de las Acciones Ordinarias no sujetas a la Opción serán emitidas al tenedor de dichas acciones. La corporación emitirá a GSK (o a su Afiliada designada), en la fecha de cancelación de las Acciones Ordinarias redimidas por la Compañía según la Opción (fecha que no será posterior a los cinco Días Hábiles después del Período de Opción), un número de acciones debidamente autorizadas y válidamente emitidas de las Acciones Ordinarias Clase A igual al número de acciones de las Acciones Ordinarias adquiridas por el presente por la Compañía.

(iii) Cualquier Depositario seleccionado por la corporación tendrá clasificaciones de crédito a corto plazo de no menos de A-1 de S&P y no menos de P-1 de Moody's, y tendrá clasificaciones de crédito a largo plazo de no menos de AA de S&P y no menos de Aa2 de Moody's. El Depositario invertirá cualquiera y todos los fondos de acuerdo con esta Sección en valores del gobierno de los Estados Unidos a corto plazo y distribuirá cualquier ingreso de dichas inversiones a GSK o Glaxo cuando se le solicite.

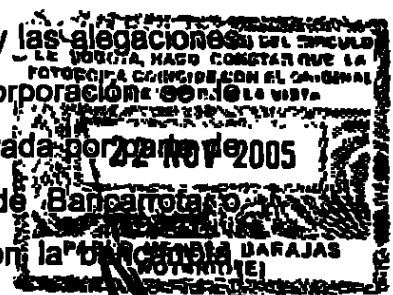
(iv) Las acciones de las Acciones Ordinarias para ser redimidas de cada accionista según la Opción o la Opción, según sea el caso, se redimirán pro-rata respecto al número de acciones representadas en el certificado que tiene dicho accionista.



(v) La corporación usará únicamente los fondos recibidos por GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción de Compra o la Opción de Venta, según sea el caso.

(b) Acciones Redimidas. Todas las acciones de las Acciones Ordinarias redimidas por la corporación según la Opción de Compra o la Opción de Venta, según sea el caso, se retirarán y cancelarán oportunamente después de la redención de las mismas y no podrán reemitirse.

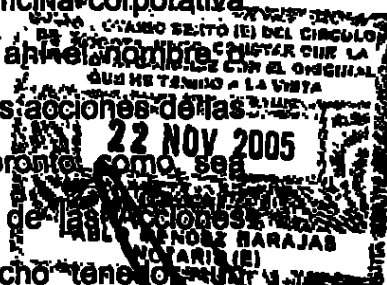
7. Incumplimiento. A menos que la Opción se haya ejercido previamente, si, antes del último día del Período de Opción, (i) la corporación presentara una recurso voluntario de bancarrota, o buscara reorganización, para efectuar un plan u otro arreglo con acreedores o cualquier otra compensación bajo la ley Bankruptcy Reform Act, Título 11 del Código de los Estados Unidos, según se ha enmendado o recodificado de tiempo en tiempo (el "Código de Bancarrota"), o bajo cualquier otra ley estatal o federal que otorgue compensación a los deudores, ya sea que esté vigente ahora o después, o (ii) cualquier recurso o procedimiento involuntario según el Código de Bancarrota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique relacionada con la bancarrota, reorganización u otra compensación a los deudores que se registre o comience contra la corporación y la misma no se ha dado por terminada después de treinta días, o la corporación presentara una respuesta admitiendo la jurisdicción del tribunal y las alegaciones importantes de cualquier recurso involuntario, o (iii) a la corporación se le adjudicara una bancarrota, o una orden de compensación registrada por parte de cualquier tribunal o jurisdicción competente bajo el Código de Bancarrota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique en relación con la reorganización u otra compensación para deudores, entonces, y a la ocurrencia



de dicho evento (un "Evento de Insolvencia"), sin notificación de ninguna clase, la Opción se convertirá de inmediato en ejercible por parte de los tenedores de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta hasta el final del Periodo de Opción.

8. Conversión Opcional. Cada acción de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente después de (i) la fecha de redención de las Acciones Ordinarias según la Opción o (ii) el cierre de negocios del último día del Periodo de Opción (en cualquier caso, la "Fecha de Terminación de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta"), se convertirá, después de la solicitud escrita del tenedor de las Acciones Ordinarias Clase A, en una acción de las Acciones Ordinarias de acuerdo con los términos y condiciones expresados a continuación. Todas las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A convertidas por esta corporación según esta Sección C.8 se retirarán y cancelarán. Ninguna acción de las Acciones Ordinarias Clase A se emitirá después de la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta.

(a) Mecánica de Conversión. Antes de que un tenedor de Acciones Ordinarias Clase A tenga derecho a convertir voluntariamente las mismas en acciones de las Acciones Ordinarias, él o ella debe entregar el certificado o certificados de las mismas, debidamente endosado, en la oficina de esta corporación o de un agente de transferencia para las Acciones Ordinarias Clase A, y dará notificación escrita a esta corporación en su oficina corporativa principal, de la elección de convertir las mismas y expresará ante el nombre y nombres al cual el certificado o certificados para la emisión de las acciones de las Acciones Ordinarias se debe emitir. Esta corporación, tan pronto como sea posible, emitirá y entregará en dicha oficina a dicho tenedor de las Acciones Ordinarias Clase A, o al nominatario o nominatarios de dicho tenedor.



certificado o certificados para el número de acciones de las Acciones Ordinarias a quien dicho tenedor tenga derecho como se mencionó anteriormente. Dicha conversión se considerará que se ha hecho inmediatamente antes del cierre de negocios en la fecha de dicha entrega de las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A para ser convertidas, y la persona o personas con derecho a recibir las acciones de las Acciones Ordinarias que se emitan a la conversión serán tratadas para todos los propósitos como el tenedor o los tenedores registrados de dichas acciones de las Acciones Ordinarias desde esa fecha.

(b) Reservación de Acciones. La corporación proporcionará, libre de derechos de prioridad, de sus acciones autorizadas pero no emitidas, o de las acciones que se mantienen en tesorería, acciones suficientes de las Acciones Ordinarias para proporcionar la conversión de todas las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A emitidas y en manos del público después de la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta. Los acuerdos de la corporación de que todas las acciones de las Acciones Ordinarias que se puedan emitir a la conversión de las Acciones Ordinarias Clase A estarán después de la emisión completamente pagadas y no evaluables por parte de la corporación y libres de todo impuesto, gravamen y cargos respecto a la emisión de las mismas. La corporación además acuerda que, si a la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta las Acciones Ordinarias se presentarán en la Bolsa de Valores de Nueva York o en cualquier otra bolsa de valores nacional o en el NASDAQ National Market System, la corporación buscará, si lo permitieren las reglas de dicha bolsa, presentar en dicha bolsa o en el NASDAQ National Market System, según sea el caso, todas las acciones de las Acciones Ordinarias incluyendo aquellas que se emitan después de la conversión de las Acciones Ordinarias Clase A.

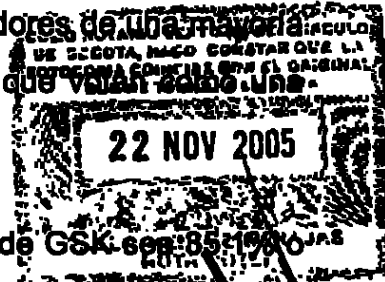
COPIA DE LA ACTA DE LA REUNION DEL CONSEJO DE ADMINISTRACION
DE LA CORPORACION DE INVERSIONES Y COMERCIO
QUE SE REALIZO EN LA CIUDAD DE GUAYAMA
PUERTO RICO A LAS 10:00 HORAS DEL DIA 22 DE NOVIEMBRE DE 2005
PABLO MENDEZ BARRAL
NOTARIO (R)

9. Leyenda. Cada certificado que representa acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la siguiente leyenda:

"Las acciones de las Acciones Ordinarias representadas por el presente están sujetas a (i) redención a opción de la corporación durante el período, al precio y en los términos y condiciones especificados en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de la corporación y (ii) una opción de parte del tenedor, bajo ciertas circunstancias, para requerir que la corporación redima dichas acciones de las Acciones Ordinarias, al precio y en los términos y condiciones especificados en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de la corporación. Después de la redención, las acciones redimidas representadas por este certificado cesarán de estar en manos del público para todos los propósitos y el tenedor de las mismas tendrá derecho a recibir únicamente el precio de redención por dichas acciones, sin intereses".

10. Derecho a Votar para la Elección de Directores/Tamaño de la Junta.

(a) Hasta dicho tiempo, en que (i) el Interés del Porcentaje de GSK (según se define en el Acuerdo de Gobierno) haya caído por debajo del 15%, o (ii) directamente como resultado de una venta u otra disposición de GSK de las Acciones Votantes (según se define en el Acuerdo de Gobierno), el Interés del Porcentaje de GSK haya caído por debajo del 19%, los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que voten como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director.



(b) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea mayor y menor a 50.1% durante el Período Interino (según se define en el

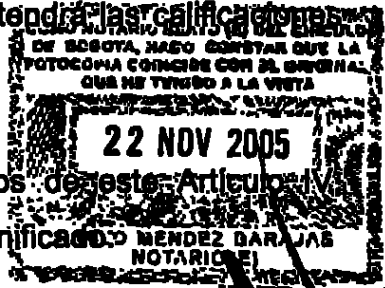
Acuerdo de Gobierno), los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director y (ii) que el número de Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) igual al Interés del Porcentaje de GSK multiplicado por el número total de Directores Independientes (siendo dicho número redondeado al número entero más cercano).

(c) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50.1% o mayor, los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tengan derecho a elegir (i) ese número de directores igual a una tercera parte del número total de directores que en ese momento conforman la Junta y (ii) ese número de Directores Independientes igual a la mitad del número total de Directores Independientes.

(d) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50.1% o mayor, el número autorizado de directores en la Junta no será menor a nueve, o ningún número mayor que sea divisible por tres.

(e) En el caso en que un director elegido según los párrafos (a), (b) y (c) de esta Sección 10, cada director será nominado de acuerdo con los procedimientos expresados en el Acuerdo de Gobierno y tendrá las calificaciones requeridas por el Acuerdo de Gobierno.

11. Ciertas Definiciones. Para los propósitos de este Artículo V Sección C, los siguientes términos tendrán el siguiente significado.

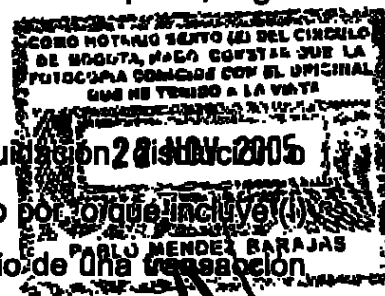


(a) "Afiliado" tendrá el significado adscrito a él en el Acuerdo de Gobierno.

(b) "Día Hábil" significa cualquier día que no es un sábado, domingo o festivo.

(c) "Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta" significa (i) todas las acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público que no están sujetas a recompra por la Compañía según un plan de compensación de los empleados, funcionarios, directores o consultores desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso, (ii) todas las acciones de las Acciones Ordinarias sujetas a emisión al ejercicio de opciones para adquirir las Acciones Ordinarias otorgadas según un plan de compensación de los empleados, funcionarios, directores o consultores que están o serán completamente fijados desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso, (iii) todas las acciones de las Acciones Ordinarias sujetas a emisión al ejercicio, cambio o conversión de garantías, valores intercambiables o convertibles (fuera de cualquiera de dichas opciones descritas en la cláusula (ii) que son por sus términos ejercibles, intercambiables o convertibles desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso.

(d) "Cambio en el Control" significa una liquidación o terminación de esta corporación y se considerará ocasionado por lo que incluye la adquisición de esta corporación por otra entidad por medio de una transacción o serie de transacciones relacionadas (incluyendo, sin limitación, una reorganización, fusión o consolidación) que resulte en la transferencia de cincuenta por ciento (50%) o más del poder de votación en manos del público de



50

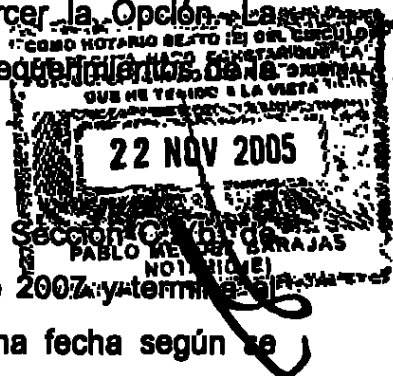
esta corporación; o (ii) una venta de todos o sustancialmente todos los activos de esta corporación.

(e) "Depositorio" significa el banco o fiducia que tiene capital combinado, excedente y ganancias no divididas de al menos \$500.000.000 que es designado por la corporación para que sirva como agente para el propósito de recibir certificados que representen las acciones de las Acciones Ordinarias al ejercicio de la Opción de Compra o de la Opción de Venta, según sea el caso, y distribuir el Precio de la Opción de Compra o el Precio de la Opción de Venta de ellas, según sea el caso.

(f) "Notificación de Opción" significa una notificación escrita que elige tener acciones de las Acciones Ordinarias redimidas por la corporación según el ejercicio de la Opción.

(g) "Notificación de Opción" significa una notificación escrita de la corporación a los tenedores de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de (i) los derechos de dicho tenedor para ocasionar que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias durante el Período de Opción, (ii) la fecha del comienzo y terminación del Período de Opción, (iii) el Precio de Opción, (iv) la identidad y dirección del Depositario y (v) las instrucciones en cuanto a cómo ejercer la Opción. La Notificación de la Opción cumplirá, en todo aspecto, con los requerimientos de la ley Securities Exchange Act.

(h) "Período de Opción" significa, sujeto a la Sección C.10.1 de este Artículo IV, el período que comienza el 1 de agosto de 2007 y termina al cierre del negocio el treintavo Día Hábil después o en dicha fecha según se



51

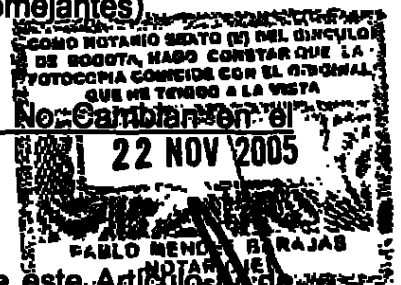
disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act o la ley Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act de 1976; siempre y cuando, que en el evento de aceleración del Período de Opción según la Sección C.7 de este Artículo IV, el Período de Opción será el período que comienza tan pronto como sea posible siguiendo la fecha de la ocurrencia del Evento de Insolvencia que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento diez días después de dicha fecha) y terminando al cierre del negocio del Día Hábil sesenta después o dicha fecha después según se disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act.

(i) Ley "Securities Exchange Act" significará la ley "Securities Exchange Act" de 1934, según se enmendó, y las reglas y regulaciones promulgadas bajo ella.

(j) "Cambio Calificado en Transacción de Control" significará un Cambio en el Control de la Compañía aprobado por una mayoría de Directores Independientes y consumado antes del 1 de julio de 2007 que resulta en el pago o emisión de valores antes de dicha fecha de efectivo o valores con un valor en el mercado justo antes de dicha fecha (según se determina de buena fe por una mayoría de la Junta) igual a o mayor a \$12.50 por acción de las Acciones Ordinarias (ajustadas de manera apropiada para tener en cuenta dividendos de acciones, divisiones de acciones, recapitalizaciones y otros semejantes).

12. La Opción de Compra y la Opción de Venta No Cambiarán en el Control; Cambio Calificado en Transacción de Control.

(a) No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV de este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo, las transacciones para ser



52

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P-161-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/016602	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26/05/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 27/05/2003
Solicitante THERAVANCE, INC.		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>4</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleotídico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla 1. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV.. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención. b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/016602

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 C07C233/43 A61K31/167 A61P11/08 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC7 C07C Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/42193 A (ADVANCED MEDICINE INC; CHOI SEOK KI (US); GRIFFIN JOHN H (US); MORAN) 14 de junio de 2001 (2001-06-14) página 31, línea 3-línea 5 página 43, línea 13 página 50, línea 11-línea 14 página 50, línea 23-línea 25 ejemplo 12 reivindicación 13	1-28
A	GOULD P L: "SELECCIÓN DE SAL PARA DROGAS BÁSICAS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 1/3, 1986, páginas 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173 Página 201-página 203	1-28
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 25 de noviembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 03/12/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Mercy, J

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

54

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/016602

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/042164 A (NODWELL MATTHEW B; AGGEN JAMES (US); JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMU) 22 de mayo de 2003 (2003-05-22) página 4, línea 10-página 5, línea 19 página 8, línea 18-línea 19 ejemplos 54, 55, 60, 64	1-28

57

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2004/016602

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación de Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 23-28 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/016602

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0142193 A	14-06-2001	US 6576793 B1 AT 253039 T AU 2254601 A BR 0015962 A CA 2391293 A1 CN 1402702 T CZ 20021831 A3 DE 60006280 D1 DE 60006280 T2 DK 1235787 T3 EA 4263 B1 EP 1235787 A1 ES 2208453 T3 HU 0203638 A2 JP 2003516381 T MX PA02005599 A NO 20022655 A PT 1235787 T SI 1235787 T1 SK 9922002 A3 TR 200302010 T4 WO 0142193 A1 US 2003087307 A1	10-06-2003 15-11-2003 18-06-2001 30-07-2002 14-06-2001 12-03-2003 13-11-2002 04-12-2003 29-07-2004 08-03-2004 26-02-2004 04-09-2002 16-06-2004 28-02-2003 13-05-2003 18-09-2002 05-06-2002 31-03-2004 30-04-2004 06-11-2002 21-01-2004 14-06-2001 08-05-2003
WO 03042164 A	22-05-2003	CA 2466962 A1 EP 1446379 A1 WO 03042160 A1 WO 03042164 A1 US 2003153597 A1 US 6670376 B1 US 2003229058 A1 US 2004059116 A1 US 2004063755 A1	22-05-2003 18-08-2004 22-05-2003 22-05-2003 14-08-2003 30-12-2003 11-12-2003 25-03-2004 01-04-2004

PCT

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-161-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/016602	International filing date (day/month/year) 26/05/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/05/2003
Applicant THERAVANCE, INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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

- b. ☐

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

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

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



as suggested by the applicant.



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



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

- b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract.

58

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/43 A61K31/167 A61P11/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/42193 A (ADVANCED MEDICINE INC ; CHOI SEOK KI (US); GRIFFIN JOHN H (US); MORAN) 14 June 2001 (2001-06-14) page 31, line 3 - line 5 page 43, line 13 page 50, line 11 - line 14 page 50, line 23 - line 25 example 12 claim 13	1-28
A	GOULD P L: "SALT SELECTION FOR BASIC DRUGS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 1/3, 1986, pages 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173 page 201 - page 203	1-28
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2004

Date of mailing of the international search report

03/12/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Mercey, J

59

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/042164 A (NODWELL MATTHEW B ; AGGEN JAMES (US); JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDNU) 22 May 2003 (2003-05-22) page 4, line 10 - page 5, line 19 page 8, line 18 - line 19 examples 54,55,60,64	1-28

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 23-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0142193	A	14-06-2001	US 6576793 B1	10-06-2003
			AT 253039 T	15-11-2003
			AU 2254601 A	18-06-2001
			BR 0015962 A	30-07-2002
			CA 2391293 A1	14-06-2001
			CN 1402702 T	12-03-2003
			CZ 20021831 A3	13-11-2002
			DE 60006280 D1	04-12-2003
			DE 60006280 T2	29-07-2004
			DK 1235787 T3	08-03-2004
			EA 4263 B1	26-02-2004
			EP 1235787 A1	04-09-2002
			ES 2208453 T3	16-06-2004
			HU 0203638 A2	28-02-2003
			JP 2003516381 T	13-05-2003
			MX PA02005599 A	18-09-2002
			NO 20022655 A	05-06-2002
			PT 1235787 T	31-03-2004
			SI 1235787 T1	30-04-2004
			SK 9922002 A3	06-11-2002
			TR 200302010 T4	21-01-2004
			WO 0142193 A1	14-06-2001
			US 2003087307 A1	08-05-2003
WO 03042164	A	22-05-2003	CA 2466962 A1	22-05-2003
			EP 1446379 A1	18-08-2004
			WO 03042160 A1	22-05-2003
			WO 03042164 A1	22-05-2003
			US 2003153597 A1	14-08-2003
			US 6670376 B1	30-12-2003
			US 2003229058 A1	11-12-2003
			US 2004059116 A1	25-03-2004
			US 2004063755 A1	01-04-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

09 de Diciembre de 2004 (09.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/106279 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 215/00,

(74) Agentes: HAGENAH, Jeffrey, A., et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/016602

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de Mayo de 2004
(26.05.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Información de Prioridad:
60/473,423 27 de mayo de 2003 (27.05.2003) US

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

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): THERAVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

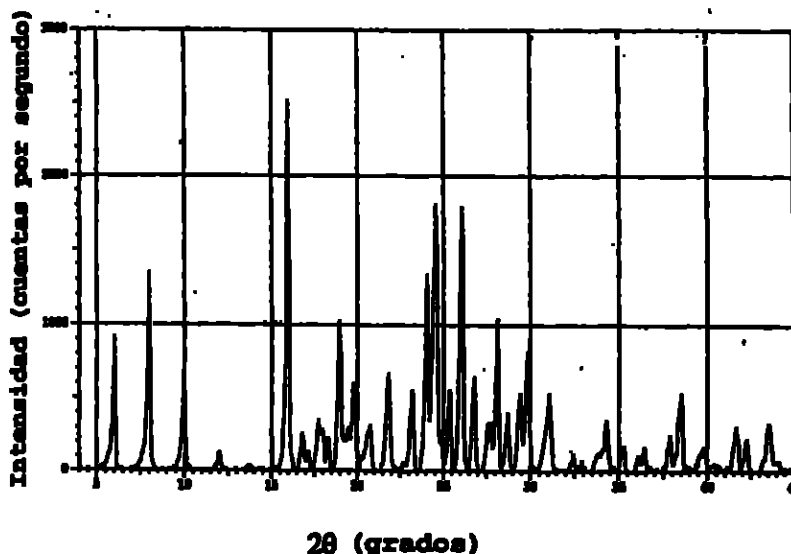
(72) Inventor: e
(72) Inventores/solicitantes (para Estados Unidos solamente): STERGIADIS, Ioanna [US/US]; 1515 Sutter Street, Apt. 325, San Francisco, CA 94109 (US). YOST, Edward [US/US]; 3492 Flora Vista Avenue, Santa Clara, CA 95051 (US). HUBBARD, Cristina [US/US]; 345 Franconia Street, San Francisco, CA 94110 (US). ZHANG, Weijiang [US/US]; 7956 McClellan Road, Apt. 2, Cupertino, CA 95014 (US).

Publicado:

— Sin reporte de Búsqueda Internacional y para ser republicado bajo el recibo de ese reporte

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

(54) Título: FORMA CRISTALINA DEL AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENERGICO BETA₂



(57) Resumen: La invención proporciona un agonista de receptor adrenérgico beta₂ novedoso en forma de sal cristalina. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al agonista receptor adrenérgico beta₂ novedoso en forma de sal cristalina, formulaciones que contienen las composiciones farmacéuticas, método de utilización de la sal cristalina para tratar enfermedades relacionadas con la actividad del receptor adrenérgico beta₂ y procedimientos útiles para preparar dichos compuestos cristalinos.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 December 2004 (09.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/106279 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07C 215/00

(21) International Application Number: PCT/US2004/016602

(22) International Filing Date: 26 May 2004 (26.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/473,423 27 May 2003 (27.05.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): THER-AVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors; and

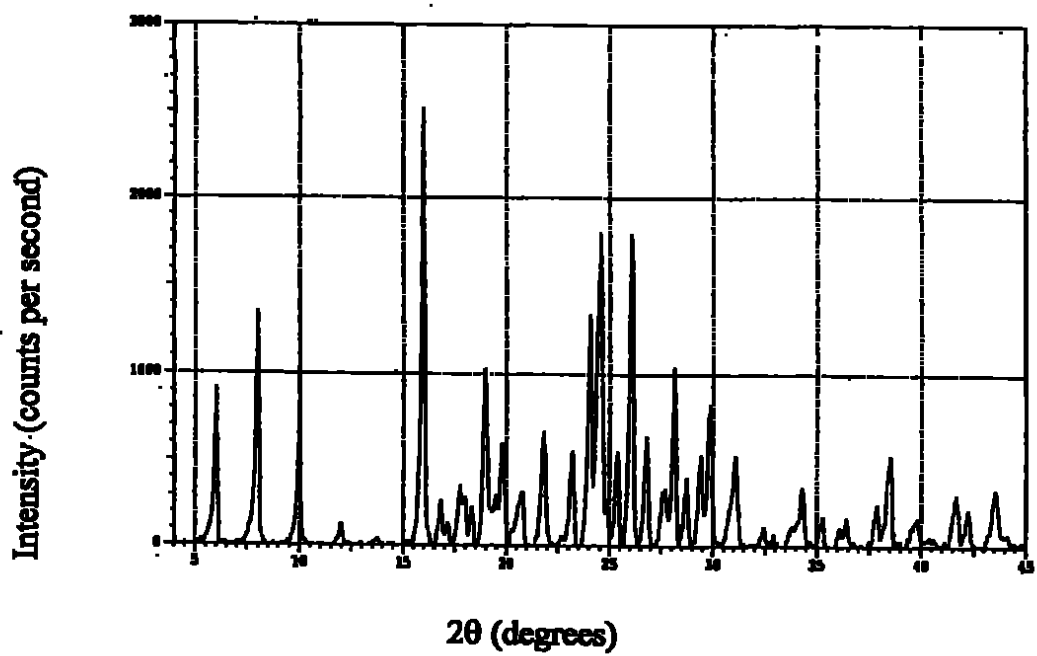
(75) Inventors/Applicants (for US only): STERGLADES, Ioanna [US/US]; 1515 Sutter Street, Apt. 325, San Francisco, CA 94109 (US). YOST, Edward [US/US]; 3492 Flora Vista Avenue, Santa Clara, CA 95051 (US). HUBBARD, Cristin [US/US]; 345 Franconia Street, San Francisco, CA 94110 (US). ZHANG, Weijiang [US/US]; 7956 McClellan Road, Apt. 2, Cupertino, CA 95014 (US).
- (74) Agents: HAGENAH, Jeffrey, A. et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KI, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF β_2 ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST



(57) Abstract: The invention provides a novel β_2 adrenergic receptor agonist in crystalline salt form. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the novel β_2 adrenergic receptor agonist in crystalline salt form, formulations containing the pharmaceutical compositions, methods of using the crystalline salt to treat diseases associated with β_2 -adrenergic receptor activity, and processes useful for preparing such crystalline compounds.

WO 2004/106279 A2



Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

65

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
01 de Noviembre de 2005 (01.11.2005)

Para:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-161-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/US2004/016602

Fecha de registro internacional (día/mes/año)

26 de Mayo de 2004 (26.05.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

YOST, Edward
3492 Flora Vista Avenue
Santa Clara, CA 95051
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

YOST, Edward
1050 Benton Street, Apt. 1131
Santa Clara, CA 95050
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

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

Funcionario autorizado
Pascal PIRIOU (Fax 338-87-20)

Facsímile No. (41-22) 338.87.20

Teléfono No. (41-22) 338 81 98

Forma PCT/IB/306 (marzo 1994)

006840555

66

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

RECEIVED

NOV 10 2005

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 01 November 2005 (01.11.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-161-PCT	
International application No. PCT/US2004/016602	International filing date (day/month/year) 26 May 2004 (26.05.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

YOST, Edward
3492 Flora Vista Avenue
Santa Clara, CA 95051
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

YOST, Edward
1050 Benton Street, Apt. 1131
Santa Clara, CA 95050
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Pascal PIRIOU (Fax 338-87-20)
Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Telephone No. (41-22) 338 8198

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
09 de Diciembre de 2004 (09.12.2004)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-161-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/016602

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
26 de Mayo de 2004 (26.05.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

ZHANG, Weijiang
7956 McClellan Road, Apt. 2
Cupertino, CA 95014
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

ZHANG, Weijiang
1282 Montecito Drive
Concord, CA 94521
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

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

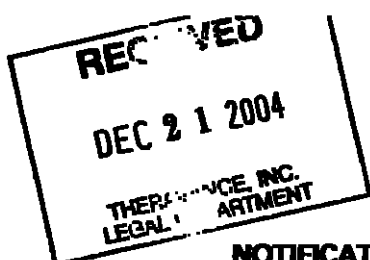
Funcionario autorizado
Alexander CRAKER (Fax 338-87-20)

Facsímil No. (41-22) 338.87.20

Teléfono No. (41-22) 338 8348

Forma PCT/IB/306 (marzo 1994)

006534620



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAGENAH, Jeffray, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 09 December 2004 (09.12.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-161-PCT	
International application No. PCT/US2004/016602	International filing date (day/month/year) 26 May 2004 (26.05.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

ZHANG, Weijiang
7956 McClellan Road, Apt. 2
Cupertino, CA 95014
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

ZHANG, Weijiang
1282 Montecito Drive
Concord, CA 94521
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Authorized officer Alexander CRAKER (Fax 338-87-20) Telephone No. (41-22) 338 8348
--	--

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

70

REIVINDICACIONES

1. Monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina cristalina.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción en valores 2θ que se seleccionan del grupo que
10 consiste de 6.00 ± 0.2 , 7.99 ± 0.2 , 9.98 ± 0.2 , 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 24.53 ± 0.2 , 25.35 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 , 26.77 ± 0.2 , 28.13 ± 0.2 , 34.31 ± 0.2 y 38.49 ± 0.2 .

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene un patrón de
15 difracción en polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción en valores 2θ que se seleccionan del grupo que consiste de 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 y 28.13 ± 0.2 .

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene un patrón de
20 difracción en polvo de rayos X en el cual las posiciones pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones pico del patrón que se muestra en la figura 1.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene un espectro de absorción
25 infrarroja con bandas de absorción significativas en

73

aproximadamente 699, 788, 810, 827, 875, 970, 1026, 1056, 1080, 1101, 1213, 1296, 1374, 1441, 1546, 1596, 1660, 3371 y 3553 cm^{-1} .

6. El compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizado porque tiene un trazo de calorimetría de barrido diferencial el cual muestra un inicio de flujo de calor endotérmico a aproximadamente 200°C.

7. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque tiene un trazo de
10 calorimetría de barrido diferencial el cual muestra una característica endotérmica entre aproximadamente 95°C y 115°C y un inicio de flujo de calor endotérmico a aproximadamente 200°C.

8. El compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque tiene un trazo de calorimetría de barrido diferencial el cual está sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 2.

9. La composición farmacéutica caracterizada
20 porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de conformidad con
25 la reivindicación 9, caracterizada porque comprende además

una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque se formula para administración por inhalación.

12. Una combinación caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

13. La combinación de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.

14. Una combinación caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico o éster S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-il) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico.

15. El procedimiento para preparar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) disolver N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-

feniletilamino)fenil]etil}- (R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina en un solvente polar para formar una primera solución; y

(b) agregar entre aproximadamente 0.9 y aproximadamente 1 equivalente molar de ácido clorhídrico para formar una segunda solución a partir de la cual se forma el compuesto de la reivindicación 1.

16. Un procedimiento para preparar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) disolver $N-\{2\{[4-(R)-2\text{-hidroxi-2-feniletilamino}]\text{fenil}\}\text{etil}\}-(R)-2\text{-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina}$ en un solvente polar para formar una primera solución; y

15 (b) agregar un exceso molar de una solución acuosa de un cloruro inorgánico a un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 para formar una segunda solución a partir de la cual se forma el compuesto de la reivindicación 1.

17. El procedimiento para preparar el compuesto de
conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque
comprende las etapas de:

(a) formar una suspensión acuosa de diclorhidrato de N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina; y

25 (b) aislar el compuesto de conformidad con la

74

reivindicación 1 de la suspensión por filtración y secado.

18. El procedimiento para preparar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

5 (a) disolver la sal clorhidrato de N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina que tiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de HCl por mol de base libre en un solvente polar para formar una
10 primera solución; y

(b) agregar un solvente polar para formar una segunda solución a partir de la cual se forma el compuesto de la reivindicación 1.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de
15 las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque es para uso en terapia médica.

20. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o condición relacionada
20 con la actividad del receptor adrenérgico β_2 en un mamífero.

21. El uso de conformidad con la reivindicación 20, en donde la enfermedad o condición es una enfermedad pulmonar.

22. El uso de conformidad con la reivindicación 21, en donde la enfermedad pulmonar es asma o enfermedad
25 pulmonar obstructiva crónica.

75

23. Un método para tratar una enfermedad o condición asociada con actividad de receptor adrenérgico β_2 en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
5 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

24. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la enfermedad o condición es una enfermedad pulmonar.

25. El método de conformidad con la reivindicación
10 24, caracterizado porque la enfermedad pulmonar es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

26. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más
15 agentes terapéuticos adicionales.

27. El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.

28. El método de conformidad con la reivindicación
20 26, caracterizado porque el otro agente terapéutico es éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiólico o éster S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-il) del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -
25 propioniloxi-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiólico.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. Crystalline *N*-{2-[4-((*R*)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl]ethyl}-(*R*)-2-hydroxy-2-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine monohydrochloride.

2. The compound of Claim 1 which is characterized by an x-ray powder diffraction pattern having two or more diffraction peaks at 2θ values selected from the group consisting of 6.00 ± 0.2 , 7.99 ± 0.2 , 9.98 ± 0.2 , 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 24.53 ± 0.2 , 25.35 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 , 26.77 ± 0.2 , 28.13 ± 0.2 , 34.31 ± 0.2 , and 38.49 ± 0.2 .

3. The compound of Claim 1 which is characterized by an x-ray powder diffraction pattern having two or more diffraction peaks at 2θ values selected from the group consisting of 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 , and 28.13 ± 0.2 .

4. The compound of Claim 1 which is characterized by an x-ray powder diffraction pattern in which the peak positions are substantially in accordance with the peak positions of the pattern shown in FIG. 1.

5. The compound of Claim 1 having an infrared absorption spectrum with significant absorption bands at about 699, 788, 810, 827, 875, 970, 1026, 1056, 1080, 1101, 1213, 1296, 1374, 1441, 1546, 1596, 1660, 3371, and 3553 cm^{-1} .

6. The compound of Claim 1 which is characterized by a differential scanning calorimetry trace which shows an onset of endothermic heat flow at about 200°C .

7. The compound of Claim 1 which is characterized by a differential scanning calorimetry trace which shows an endothermic feature between about 95°C and 115°C and an onset of endothermic heat flow at about 200°C .

8. The compound of Claim 1 which is characterized by a differential scanning calorimetry trace which is substantially in accordance with that shown in FIG. 2.

- 7A
9. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of any one of Claims 1 to 8 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 10. The pharmaceutical composition of Claim 9, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents.
- 10 11. The pharmaceutical composition of Claim 9, wherein the composition is formulated for administration by inhalation.
12. A combination comprising the compound of any one of Claims 1 to 8 and one or more other therapeutic agents.
- 15 13. The combination of Claim 12 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid, an anticholinergic agent, or a PDE4 inhibitor.
14. A combination comprising a compound of any one of Claims 1 to 8 and 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-
20 1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-fluoromethyl ester or 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy- androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl) ester.
- 25 15. A process for preparing the compound of Claim 1, the process comprising the steps of:
- (a) dissolving *N*-(2-[4-((*R*)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl]ethyl)-(*R*)-2-hydroxy-2-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine in a polar solvent to form a first solution; and
- (b) adding between about 0.9 and about 1 molar equivalent of
30 hydrochloric acid to form a second solution from which the compound of Claim 1 is formed.

78

16. A process for preparing the compound of Claim 1, the process comprising the steps of:

(a) dissolving *N*-{2-[4-((*R*)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl]ethyl}-(*R*)-2-hydroxy-2-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine in a polar solvent to form a first solution; and

(b) adding a molar excess of an aqueous solution of an inorganic chloride at a pH of between about 5 and about 6 to form a second solution from which the compound of Claim 1 is formed.

17. A process for preparing the compound of Claim 1, the process comprising the steps of:

(a) forming a water slurry of *N*-{2-[4-((*R*)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl]ethyl}-(*R*)-2-hydroxy-2-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine dihydrochloride; and

(b) isolating the compound of Claim 1 from the slurry by filtration and drying.

18. A process for preparing the compound of Claim 1, the process comprising the steps of:

(a) dissolving a hydrochloride salt of *N*-{2-[4-((*R*)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl]ethyl}-(*R*)-2-hydroxy-2-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine having between about 1 and about 2 equivalents of HCl per mole of free base in a polar solvent to form a first solution; and

(b) adding a polar solvent to form a second solution from which the compound of Claim 1 is formed.

19. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 8 for use in medical therapy.

20. The use of a compound as claimed in any one of Claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition associated with β_2 adrenergic receptor activity in a mammal.

21. The use of claim 20 wherein the disease or condition is a pulmonary disease.
22. The use of claim 21 wherein the pulmonary disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.
23. A method of treating a disease or condition associated with β_2 adrenergic receptor activity in a mammal, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a compound of any one of Claims 1 to 8.
24. The method of Claim 23 wherein the disease or condition is a pulmonary disease.
25. The method of Claim 24 wherein the pulmonary disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.
26. The method of Claim 23 wherein the method further comprises administering a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents.
27. The method of Claim 26 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid, an anticholinergic agent, or a PDE4 inhibitor.
28. The method of Claim 26 wherein the other therapeutic agent is 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-fluoromethyl ester or 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy- androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl) ester.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente P-161-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/US 2004/016602	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.05.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 27.05.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C233/43, A61K31/167, A61P11/08																										
Solicitante THERAVANCE, INC. et al																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 06.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 29.06.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Teléfono No. +49 89 2399-8956 J. Mercey																									

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

81

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-34 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-28 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2G)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

84

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 23-28 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 23-28 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver hoja separada.

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

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Hoja Suplementaria para detalles adicionales.

03

1. Afirmación

Si: Reivindicaciones 1-28

No: Reivindicaciones

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-28

Si: Reivindicaciones 1-22

No: Reivindicaciones

ver hoja separada

84

Con referencia al ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración

D1: WO-A-0142193

D2: P. L. Gould, Int. J. Pharm., 1986, 33, 201.17

D3: WO-A-03042164

NOVEDAD (Artículo 33(2)PCT)

El documento D1 (véase página 43, línea 13, compuesto 10E) describe al compuesto N-[2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil]-(R)-2-hidroxi-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina como un agonista receptor adrenérgico β . La materia objeto de las actuales reivindicaciones es novedosa con respecto a la descripción de D1, dado que D1 no describe una sal de dicho compuestos, dejando sólo un monohidrato cristalino del mismo.

ETAPA INVENTIVA (Artículo 33(3)PCT)

No obstante, la presente solicitud no involucra una etapa inventiva. En base en D1, el problema a ser resuelto por la presente invención se puede considerar el suministro de una forma de N-[2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil]-(R)-2-hidroxi-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina la cual sea adecuada para formulación farmacéutica, más particularmente para administración por inhalación.

Se considera que una persona experta en la técnica, enfrentada al problema de proporcionar tal forma adecuada farmacéuticamente aceptable indudablemente investigarán las sales de este compuesto. Simplemente sería materia de experimentación sistemática a encontrar una sal cristalina con las propiedades deseadas bien conocidas de estabilidad térmica y carencia de higroscopicidad (véase D2, página 201), las sales clorhidrato son utilizadas comúnmente en formulaciones farmacéuticas y en realidad se sugieren por D1 en sí mismo (véase la página 31, líneas 3-5). Además, el documento D2 describe que las sales utilizadas en productos farmacéuticos comercializados en los Estados Unidos hasta 1974, aproximadamente 43% eran clorhidratos (véase la tabla 1) y que se "debido a la simple disponibilidad y razones fisiológicas, los clorhidratos monopróticos se han considerado hasta ahora como la selección más frecuente (~40%) de las especies formadoras de sal aniónicas disponibles. Por lo tanto, existe un precedente claro y un argumento irrefutable con muchos fundamentos para avanzar de inmediato en la sal clorhidrato y evaluar otras formas únicamente si surgieran problemas con dicho clorhidrato".

Además, la persona experta en la técnica ha buscado agonistas de receptor adrenérgico β de estructura similar (véase D3, página 4, línea 10 a página 5, línea 19), también habría encontrado que las sales clorhidrato se describen como "particularmente preferidas" (véanse la página 8, líneas

18-19), ejemplos 54, 55, 60 y 64 de D3 los cuales son ejemplos de tales sales clorhidratos de compuestos estructuralmente similares.

Por lo tanto, se considera que una persona experta en la técnica habría investigado la sal clorhidrato del compuesto en cuestión, las propiedades de la sal monoclóhidrato reportada en la página 2, líneas 23-25, página 6, líneas 1-6 y en el ejemplo 15 de la presente descripción representa simplemente los resultados de pruebas estándar los cuales una persona experta en la técnica inevitablemente llevaría a cabo.

El mismo razonamiento se aplica, cambiando lo que haya que cambiar, a la materia objeto de las reivindicaciones 2-28 las cuales por lo tanto también se considera que no son inventivas.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(3)PCT)

Para la determinación de las actuales reivindicaciones 23-28 respecto a la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones, la EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones para uso de un compuesto en un tratamiento médico, no obstante, puede otorgar reivindicaciones para un compuesto conocido para uso por primera vez en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P-161-PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/US2004/016602	International filing date (day/month/year) 26.05.2004	Priority date (day/month/year) 27.05.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C233A3, A61K31/167, A61P11/08		
Applicant THERAVANCE, INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 06.12.2004	Date of completion of this report 29.06.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 8956  	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/016602

07

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-34 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."



Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 23-28 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 23-28 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard
the computer readable form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
☐ See separate sheet for further details

68

Box No. 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	1-28
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-28
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

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

D1: WO-A-0142193

D2: P. L. Gould, Int. J. Pharm., 1986, 33, 201-17

D3: WO-A-03042164

NOVELTY (Article 33(2) PCT)

D1 (cf. page 43, line 13, compound 10E) discloses the compound N-[2-[4-((R)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl]ethyl]-(R)-2-hydroxy-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine as being a β -adrenergic receptor agonist.

The subject-matter of the present claims is novel over the disclosure of D1, since D1 does not disclose a salt of said compound, let alone a **crystalline monohydrochloride** thereof.

INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT)

The present application does not however involve an inventive step. In the light of D1, the problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of a form of N-[2-[4-((R)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl]ethyl]-(R)-2-hydroxy-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine which is suitable for pharmaceutical formulation, more particularly for administration by inhalation.

It is considered that the skilled person, faced with the problem of providing such a suitable pharmaceutically acceptable form, would undoubtedly investigate the salts of this compound. It would merely have been a matter of routine experimentation to find a crystalline salt with the well-known desired properties of thermal stability and non-hygroscopicity (cf. D2, page 201), hydrochloride salts being commonly used salts in pharmaceutical formulations and being indeed suggested by D1 itself (cf. page 31, lines 3-5). Furthermore, D2 teaches that of salts used in pharmaceutical products marketed in the U.S. up to 1974, ca. 43% were hydrochlorides (cf. Table 1), and that "Because of simple availability and physiological reasons, the monoprotic hydrochlorides have been by far the most frequent (~40%) choice of the available anionic salt-forming species. Thus, there is clear precedent, and an overwhelming argument on many grounds to immediately progress to the hydrochloride salt and evaluate other forms only if problems with the hydrochloride emerge".

Furthermore, if the skilled person had looked to β -adrenergic receptor agonists of similar structure (cf. D3, page 4, line 10 to page 5, line 19), he would also have found that hydrochloride salts are described as being "particularly preferred" (cf. page 8, lines

91

18-19), Exs. 54, 55, 60 and 64 of D3 being examples of such hydrochloride salts of structurally similar compounds.

It is thus considered that the skilled person would have investigated the hydrochloride salt of the compound in question, the properties of the monohydrochloride salt reported on page 2, lines 23-25, page 6, lines 1-6 and in Ex. 15 of the present description representing merely the results of standard tests which the skilled person would inevitably have carried out.

The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the Claims 2-28, which therefore are also considered not inventive.

INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(3) PCT)

For the assessment of the present Claims 23-28 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

94

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:	PCT
ver forma PCT/ISA/220	OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)

Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)																										
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)																								
PCT/US2004/016602	26.05.2004	27.05.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C233/43, A61K31/167, A61P11/08																										
Solicitante THERAVANCE, INC.																										
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☒	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario Autorizado Mercey, J Teléfono No. +49 89 2399-8956																									

Casilla No. I. Bases de la opinión

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

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/016602

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 23-28 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 23-28 con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. (con respecto a la aplicabilidad industrial)
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

- | | |
|-----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| el formato legible por computador | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles.

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/016602**

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-28
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-28
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-22
	No: Reivindicaciones	

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

97

Con referencia al ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración

D1: WO-A-0142193

D2: P. L. Gould, Int. J. Pharm., 1986, 33, 201.17

D3: WO-A-03042164

NOVEDAD (Artículo 33(2)PCT)

El documento D1 (véase página 43, línea 13, compuesto 10E) describe al compuesto N-[2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil]-(R)-2-hidroxi-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina como un agonista receptor adrenérgico β . La materia objeto de las actuales reivindicaciones es novedosa con respecto a la descripción de D1, dado que D1 no describe una sal de dicho compuestos, dejando sólo un monohidrato cristalino del mismo.

ETAPA INVENTIVA (Artículo 33(3)PCT)

No obstante, la presente solicitud no involucra una etapa inventiva. En base en D1, el problema a ser resuelto por la presente invención se puede considerar el suministro de una forma de N-[2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil]-(R)-2-hidroxi-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina la cual sea adecuada para formulación farmacéutica, más particularmente para administración por inhalación.

Se considera que una persona experta en la técnica, enfrentada al problema de proporcionar tal forma adecuada farmacéuticamente aceptable Indudablemente Investigarán las sales de este compuesto. Simplemente sería materia de experimentación sistemática a encontrar una sal cristalina con las propiedades deseadas bien conocidas de estabilidad térmica y carencia de higroscopicidad (véase D2, página 201), las sales clorhidrato son utilizadas comúnmente en formulaciones farmacéuticas y en realidad se sugieren por D1 en sí mismo (véase la página 31, líneas 3-5). Además, el documento D2 describe que las sales utilizadas en productos farmacéuticos comercializados en los Estados Unidos hasta 1974, aproximadamente 43% eran clorhidratos (véase la tabla 1) y que se "debido a la simple disponibilidad y razones fisiológicas, los clorhidratos monopróticos se han considerado hasta ahora como la selección más frecuente (~40%) de las especies formadoras de sal aniónicas disponibles. Por lo tanto, existe un precedente claro y un argumento irrefutable con muchos fundamentos para avanzar de inmediato en la sal clorhidrato y evaluar otras formas únicamente si surgieran problemas con dicho clorhidrato".

Además, la persona experta en la técnica ha buscado agonistas de receptor adrenérgico β de estructura similar (véase D3, página 4, línea 10 a página 5, línea 19), también habría encontrado que las sales clorhidrato se describen como "particularmente preferidas" (véanse la página 8, líneas

98

18-19), ejemplos 54, 55, 60 y 64 de D3 los cuales son ejemplos de tales sales clorhidratos de compuestos estructuralmente similares.

Por lo tanto, se considera que una persona experta en la técnica habría investigado la sal clorhidrato del compuesto en cuestión, las propiedades de la sal monoclóridrato reportada en la página 2, líneas 23-25, página 6, líneas 1-6 y en el ejemplo 15 de la presente descripción representa simplemente los resultados de pruebas estándar los cuales una persona experta en la técnica inevitablemente llevaría a cabo.

El mismo razonamiento se aplica, cambiando lo que haya que cambiar, a la materia objeto de las reivindicaciones 2-28 las cuales por lo tanto también se considera que no son inventivas.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(3)PCT)

Para la determinación de las actuales reivindicaciones 23-28 respecto a la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones, la EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones para uso de un compuesto en un tratamiento médico, no obstante, puede otorgar reivindicaciones para un compuesto conocido para uso por primera vez en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

101

09

PCT

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/016602

International filing date (day/month/year)
26.05.2004

Priority date (day/month/year)
27.05.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C233/43, A61K31/167, A61P11/08

Applicant
THERAVANCE, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Mercey, J
Telephone No. +49 89 2369-8856



100

Box No. 1 Basis of the opinion

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

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:

☐ in written format

☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:

☐ contained in the international application as filed.

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

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

101

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

101

102

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 23-28 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 23-28 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

103

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-28
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-28
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

D1: WO-A-0142193

D2: P. L. Gould, Int. J. Pharm., 1986, 33, 201-17

D3: WO-A-03042164

NOVELTY (Article 33(2) PCT)

D1 (cf. page 43, line 13, compound 10E) discloses the compound N-[2-{4-((R)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl}ethyl]-(R)-2-hydroxy-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine as being a β -adrenergic receptor agonist.

The subject-matter of the present claims is novel over the disclosure of D1, since D1 does not disclose a salt of said compound, let alone a **crystalline monohydrochloride** thereof.

INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT)

The present application does not however involve an inventive step. In the light of D1, the problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of a form of N-[2-{4-((R)-2-hydroxy-2-phenylethylamino)phenyl}ethyl]-(R)-2-hydroxy-(3-formamido-4-hydroxyphenyl)ethylamine which is suitable for pharmaceutical formulation, more particularly for administration by inhalation.

It is considered that the skilled person, faced with the problem of providing such a suitable pharmaceutically acceptable form, would undoubtedly investigate the salts of this compound. It would merely have been a matter of routine experimentation to find a crystalline salt with the well-known desired properties of thermal stability and non-hygroscopicity (cf. D2, page 201), hydrochloride salts being commonly used salts in pharmaceutical formulations and being indeed suggested by D1 itself (cf. page 31, lines 3-5). Furthermore, D2 teaches that of salts used in pharmaceutical products marketed in the U.S. up to 1974, ca. 43% were hydrochlorides (cf. Table 1), and that "Because of simple availability and physiological reasons, the monoprotic hydrochlorides have been by far the most frequent (~40%) choice of the available anionic salt-forming species. Thus, there is clear precedent, and an overwhelming argument on many grounds to immediately progress to the hydrochloride salt and evaluate other forms only if problems with the hydrochloride emerge".

Furthermore, if the skilled person had looked to β -adrenergic receptor agonists of similar structure (cf. D3, page 4, line 10 to page 5, line 19), he would also have found that hydrochloride salts are described as being "particularly preferred" (cf. page 8, lines

18-19), Exs. 54, 55, 60 and 64 of D3 being examples of such hydrochloride salts of structurally similar compounds.

It is thus considered that the skilled person would have investigated the hydrochloride salt of the compound in question, the properties of the monohydrochloride salt reported on page 2, lines 23-25, page 6, lines 1-6 and in Ex. 15 of the present description representing merely the results of standard tests which the skilled person would inevitably have carried out.

The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the Claims 2-28, which therefore are also considered not inventive.

INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(3) PCT)

For the assessment of the present Claims 23-28 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

107

**FORMA CRISTALINA DEL AGONISTA DEL RECEPTOR
ADRENÉRGICO β_2**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención proporciona un agonista de receptor
adrenérgico β_2 novedoso en forma de sal cristalina. La
invención también proporciona composiciones farmacéuticas que
comprenden al agonista receptor adrenérgico β_2 novedoso en
10 forma de sal cristalina, formulaciones que contienen las
composiciones farmacéuticas, método de utilización de la sal
cristalina para tratar enfermedades relacionadas con la
actividad del receptor adrenérgico β_2 y procedimientos útiles
para preparar dichos compuestos cristalinos.

15

20

FORMA CRISTALINA DEL AGONISTA DEL RECEPTOR

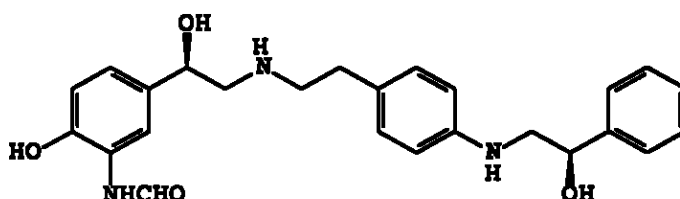
ADRENÉRGICO β_2

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se relaciona con un agonista del receptor adrenérgico β_2 en forma de sal cristalina. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden al agente cristalino, formulaciones que contienen a las composiciones
10 farmacéuticas, métodos de uso del agente cristalino para tratar enfermedades relacionadas con la actividad del receptor adrenérgico β_2 y procedimientos útiles para preparar dicho compuesto cristalino.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los agonistas del receptor adrenérgico β_2 se reconocen como medicamentos eficaces para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como asma y enfermedad crónica pulmonar obstructiva (que incluye bronquitis y enfisema crónicos). Los agonistas del receptor adrenérgico β_2 también
20 son útiles para tratar el parto antes de término y son potencialmente útiles para tratar trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. La patente de E.U.A. cedida comúnmente, el número 6,576,793 B1 describe al compuesto novedoso, N-{2-[4-(R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-
25 2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina,



5

1

como un agonista de receptor adrenérgico β_2 potente. El compuesto 1 alternativamente se le denominan con los nombres químicos N-[3-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-[4-[(2R)-2-
10 hidroxi-2-feniletíl)amino]fenil]etil]amino]etil-6-
hidroxifenil]-formamida, alcohol bencílico de (α ,R)-3-
formamido-4-hidroxi- α -[[p-(N-(2R)-hidroxi-fenétíl))-amino-
fenetil]amino]metilo y N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-
[4-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl)amino]fenil]etil]amino]etil]-
15 fenil]-formamida.

Los agentes activos para el tratamiento de enfermedades pulmonares ventajosamente se administran por inhalación. La preparación de formulaciones por administración por inhalación típicamente se basa en la
20 existencia de una forma cristalina del agente activo o de una forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable del agente activo, que tiene propiedades físicas y químicas adecuadas. Por ejemplo, las sales cristalinas utilizadas en formulaciones administradas por inhalación típicamente deben
25 ser no higroscópicas y térmicamente estables. Sería deseable

proporcionar una forma cristalina del compuesto 1 o una sal del mismo que sea estable cuando se almacena incluso bajo condiciones de temperatura elevada y humedad relativa.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona monoclórhidrato de N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina cristalina. Se ha caracterizado una sal de monoclórhidrato cristalina del compuesto 1 por difracción en polvo de rayos X (XRPD, por sus
10 siglas en inglés), calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés), espectroscopia infrarroja (IR, por sus siglas en inglés), espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) y por análisis elemental.

15 Se ha encontrado que la sal monoclórhidrato del compuesto 1 es higroscópica y no deliquescente, incluso cuando se expone a la atmósfera por períodos prolongados a humedad relativa elevada; y es térmicamente estable a temperaturas elevadas.

20 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la sal monoclórhidrato del compuesto 1 y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas incluyen formulaciones que se preparan de manera específica para administración por
25 inhalación. Además, la invención proporciona combinaciones

que comprenden la sal monoclorhidrato del compuesto 1 y uno o más agentes terapéuticos y composiciones farmacéuticas adicionales que comprenden dichas combinaciones.

En otro aspecto, la invención proporciona un método
5 para tratar una enfermedad o condición relacionada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 (por ejemplo, una enfermedad pulmonar tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco o inflamación) en un
10 mamífero, el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal monoclorhidrato del compuesto 1. La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal
15 monoclorhidrato del compuesto 1 junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La invención proporciona además la sal monoclorhidrato del compuesto 1 para uso en tratamiento médico, así como el uso de la sal monoclorhidrato del
20 compuesto 1 o de una composición farmacéutica que comprende la sal monoclorhidrato del compuesto 1 en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o condición relacionada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 en un mamífero.

25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona

un procedimiento para preparar la sal monoclorhidrato cristalina del compuesto 1, que comprende las etapas de disolver N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina en un
5 solvente polar para formar una primera solución; y agregar ácido clorhídrico acuoso que contiene entre 0.9 y aproximadamente 1 mol de iones cloruro por mol de compuesto 1 para formar una segunda solución, a partir de la cual se forma la sal monoclohidrato por cristalización. También se
10 proporcionan como aspectos adicionales de la invención método alternativos para la producción de la sal monoclohidrato actual.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra con referencia a las
15 figuras anexas.

La figura 1 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X de monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina.

20 La figura 2 muestra un trazo de calorimetría de barrido diferencial en el cual la escala positiva representa el flujo de calor exotérmico (traza inferior, escala del lado izquierdo) y el trazo termogravimétrico (trazo superior, escala lateral derecha) de monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-
25 hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-

formamido-4-hidroxifenil)etilamina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Cuando se describen los compuestos, composiciones y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para llevar a cabo el
10 tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

El término "tratamiento" como se utiliza en la presente, se refiere al tratamiento de una enfermedad o condición médica en un paciente tal como un mamífero
15 (particularmente un humano), el cual incluye:

(a) evitar que se presente la enfermedad o condición médica, es decir, como un tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) disminuir la enfermedad o la condición médica,
20 es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o la condición médica en un paciente;

(c) suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, disminuir o suprimir el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o

25 (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o

condición médica en un paciente.

La frase "enfermedad o condición asociada con actividad de receptor adrenérgico β_2 " incluye todos los estados de enfermedad y/o condiciones que son reconocidas
5 ahora, o que se encuentra en el futuro que están relacionadas con la actividad del receptor adrenérgico β_2 . Tales estados de enfermedad incluyen, pero no se limitan a enfermedades broncoconstrictivas o pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que incluye
10 bronquitis crónica y enfisema) así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. También se sabe que la actividad del receptor adrenérgico β_2 está relacionada con el parto prematuro (véase la patente de E.U.A. No. 5,872,126) y algunos tipos de inflamación (véase WO 99/30703 y patente de
15 E.U.A. No. 5, 290,815).

Debe hacerse notar que, como se utiliza en la especificación y reivindicaciones anexas, las formas singulares ("un", "una", "uno" y "el") pueden incluir sus referencias al plural, a menos que el contenido claramente lo
20 determine de otra manera.

La presente invención proporciona un monoclóridato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina cristalina. En una modalidad, una
25 forma cristalina de la presente invención se caracteriza por

112

115

un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) que tiene dos o más picos de difracción en valores 2θ a partir del grupo que consiste de 6.00 ± 0.2 , 7.99 ± 0.2 , 9.98 ± 0.2 , 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 24.53 ± 0.2 , 25.35 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 , 26.77 ± 0.2 , 28.13 ± 0.2 , 34.31 ± 0.2 y 38.49 ± 0.2 . En particular, en esta modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción en valores 2θ que se seleccionan del grupo que consiste de 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 y 28.13 ± 0.2 .

Como es bien conocidos en el campo de difracción en polvo de rayos X, las alturas de los picos relativos de los espectros XRPD dependen de numerosos factores que tienen que ver con la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, mientras que las posiciones pico son relativamente insensibles a los detalles experimentales. Así, en una modalidad, una sal monoclóridato cristalina del compuesto 1 se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las que se muestran en la figura 1.

En otra modalidad, una forma cristalina de la sal activa se caracteriza por su espectro de absorción infrarrojo el cual muestra bandas de absorción significativas a aproximadamente 699, 788, 810, 827, 875, 970, 1026, 1056,

118

116

1080, 1101, 1213, 1296, 1374, 1441, 1546, 1596, 1660, 3371 y
3553 cm^{-1} . La variabilidad en las posiciones de los picos de
absorción infrarrojo típicamente está dentro de una
incertidumbre de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$, de manera más preferible dentro de
5 una incertidumbre de $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

En otra modalidad adicional, una sal
monoclorhidrato cristalina de la presente invención se
caracteriza por su trazo de calorimetría de barrido
diferencial el cual muestra una característica endotérmica
10 menor entre aproximadamente 95 y 115°C y un inicio de flujo
de calor endotérmico significativo a aproximadamente 200°C,
como se ilustra en la figura 2. La ubicación del pico de
mayor temperatura varía en más de 15°C conforme la velocidad
de calentamiento varía entre 2°C/min y 10°C/min, mientras que
15 la ubicación de la característica de temperatura menor se
encuentra que es relativamente insensible a la velocidad de
calentamiento sobre el mismo intervalo. Los trazos de DSC
también se registran bajo condiciones en las cuales una
muestra se calienta a una velocidad de 5°C/min hasta
20 aproximadamente 150°C, se enfría a temperatura ambiente a una
velocidad de 5°C/min, 30°C/min o 40-45°C/min y después se
calienta nuevamente a una velocidad de 5°C/min. Para todas
las velocidades de enfriamiento se observa un pico exotérmico
conforme desciende la temperatura y la ubicación del pico de
25 temperatura menor en el calentamiento en la segunda vez no

119

cambia con respecto al primer calentamiento.

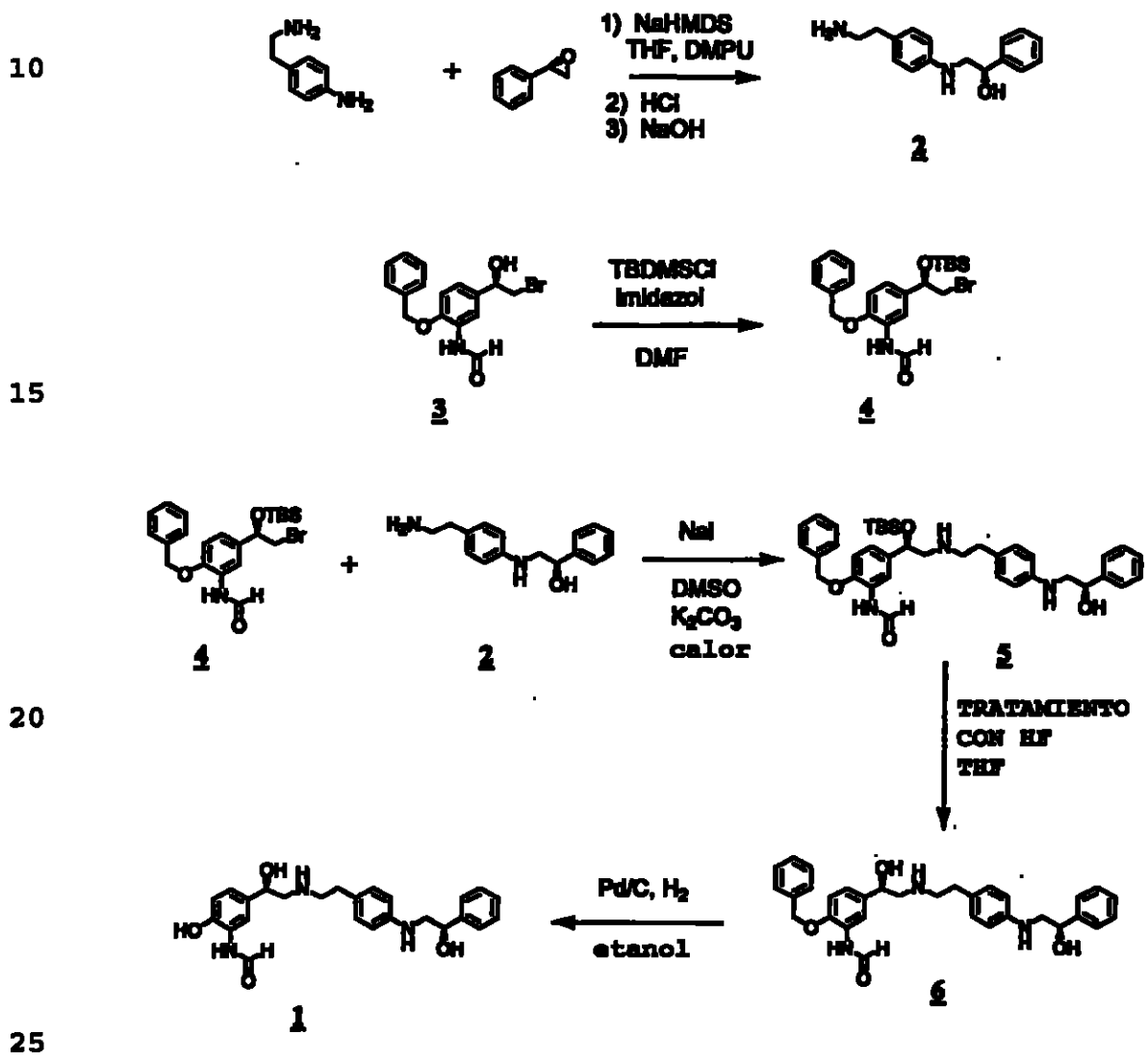
Sin unirse a teoría alguna de acción, la sensibilidad del trazo de DSC a la velocidad de calentamiento junto con la comparación del trazo DSC con los datos de análisis termogravimétricos fundamentan la inferencia de que la forma de cristal de esta modalidad muestra fusión y descomposición simultánea conforme se explora la temperatura por encima de la temperatura de inicio de aproximadamente 200°C. Las observaciones experimentales fundamentan adicionalmente la conclusión de que la característica de menor temperatura resulta definitoria de la modalidad que se ilustra en la figura 2.

Se ha demostrado que una sal de monoclohidrato cristalina de la presente invención es estable cuando se expone a temperatura y humedad elevadas. Por ejemplo, después de almacenamiento durante cuatro semanas a 40°C y 75% de humedad en recipientes tanto abierto como cerrado y a 50°C en un recipiente cerrado, el análisis por DSC no muestra diferencia detectable y el análisis por cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) no muestra degradación química apreciable.

El agente activo, $N-\{2\{[4\{((R)-2\text{-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}\}-(R)-2\text{-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina}$, compuesto 1 se puede sintetizar de materiales iniciales fácilmente como se muestra en el

siguiente esquema de reacción y como se describe adicionalmente en los ejemplos siguientes. Se apreciará que aunque se proporciona las condiciones específicas de procedimiento (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, 5 proporciones molares de los reactivos, solventes, presiones, etcétera), también se pueden utilizar otras condiciones de procedimiento, a menos que se indique de otra manera.

Esquema de Reacción



119

Se puede preparar el intermediario 2 por el acoplamiento del óxido de 2-(4-aminofenil)etilamina y (R)-estireno. La amina, la cual opcionalmente se proporciona como una sal, primero se hace reaccionar con entre
5 aproximadamente 1 y aproximadamente 1.2 equivalentes de una base que tiene un valor de pK_a mayor de aproximadamente 18 con el fin de desprotonar sustancialmente al grupo 4-amino. Se agrega el óxido de (R)-estireno al producto de la reacción de amina. Los compuestos básicos útiles incluyen
10 bis(trimetilsilil)amida de sodio, conocida alternativamente como hexametildisilazano de sodio (NaHMDS, por sus siglas en inglés), diisopropilamida de litio y n-butil-litio. La reacción preferiblemente se lleva a cabo en un sistema de solventes que incluye un solvente aprótico polar, tal como
15 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU, por sus siglas en inglés). Los ejemplos adicionales de solventes polares apróticos incluyen sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, tetrametiletilendiamina y hexametilfosforamida.

20 En el procedimiento de acuerdo con la presente invención no se requieren grupos protectores en los reactivos. Además, bajo las presentes condiciones, el regioisómero deseado se forma en cantidades significativas. Cuando no se incluye una base fuerte capaz de desprotonar la
25 anilina, la reacción proporciona, de manera principal, el

122

regioisómero no deseado que resulta de la abertura endo del epóxido. La inclusión del solvente aprótico polar en el sistema de solventes permite que se forme un anión a partir de la desprotonación de la anilina para permanecer en
5 solución.

Después de extracción acuosa, el producto de la reacción de acoplamiento se cristaliza como la sal clorhidrato a partir de un solvente tal como isopropanol, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso. El
10 procedimiento de cristalización separa eficazmente el producto deseado de los productos secundarios que se forman durante la reacción. La sal clorhidrato se vuelve a disolver con hidróxido de sodio acuoso 10 N para proporcionar la 2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etilamina (2).

15 El (S) estereoisómero correspondiente, 2-[4-((S)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etilamina, se puede preparar al sustituir (S)-óxido de estireno por (R)-óxido de estireno en el procedimiento anterior para la síntesis del intermediario 2.

20 Se puede preparar (R)-2-bromo-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol (3) como se describe en la patente de E. U. No. 6,268,533 B1; y en R. Hett et al., *Organic Process Research and Development*, 1998, 2, 96-99. El intermediario 3 también se puede preparar utilizando procedimientos similares
25 a los descritos por Hong et al., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35,

121

6631; o similares a los descritos en la patente de E. U. No. 5,495,054. El intermediario 4, 2-bromo-(R)-1-terbutildimetilsiloxi-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etano, que incluye al grupo protector terbutildimetilsililo (TBS, por sus siglas en inglés) en la posición hidroxilo 3 se puede formar por la adición de cloruro de terbutildimetilsililo (TBDMSCl, por sus siglas en inglés) e imidazol al intermediario 3, disuelto en dimetilformamida (DMF).

Los intermediarios 2 y 4 se acoplan, utilizando sulfóxido de dimetilo (DMSO, por sus siglas en inglés) como el solvente al agregar carbonato de potasio y yoduro de sodio y al calentar a aproximadamente 140°C para formar el intermediario 5, N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-terbutildimetilsiloxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina. El grupo protector TBS se separa de 5, se disuelve en tetrahidrofurano (THF) por adición de trifluorhidrato de trietilamina (TREATHF, por sus siglas en inglés), lo que proporciona el intermediario 6, N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina, por aislamiento. El grupo protector bencilo se separa del intermediario 6 por hidrógenolisis catalítica utilizando paladio sobre carbón activado, lo que proporciona el compuesto activo 1.

Se puede formar una sal monoclóridato cristalina

124

de la presente invención por adición de entre aproximadamente 0.9 y aproximadamente 1 equivalente molar de ácido clorhídrico acuoso al compuesto sobre 1 activo disuelto en un solvente polar. Los solventes polares adecuados incluyen isopropanol y agua. Para inducir cristalización, preferiblemente la solución a partir de la cual se cristaliza el producto monoclórhidrato incluye isopropanol y agua en una proporción de isopropanol respecto a agua de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, volumen a volumen. De manera más preferible, la proporción de isopropanol respecto a agua es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 7:1, volumen a volumen. El componente de agua puede estar presente en el solvente polar o se puede introducir como ácido clorhídrico acuoso. Preferiblemente, la proporción de solvente total respecto a material de base libre es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 50:1, volumen (ml) respecto a peso (g). Opcionalmente, la mezcla del compuesto 1 y el solvente polar se puede calentar para disolver la base libre y la mezcla resultante se enfría nuevamente hasta la temperatura ambiente antes de la adición de ácido clorhídrico.

Por ejemplo, se puede formar la sal monoclórhidrato cristalina al disolver el compuesto 1 en isopropanol a una temperatura entre 40°C y aproximadamente 60°C, enfriar a temperatura ambiente, agregar ácido clorhídrico acuoso y agitar durante la cristalización. Se puede aislar el producto

123

cristalino por filtración y se seca bajo vacío.

De manera alternativa, se puede formar una sal monoclorhidrato cristalina a partir de la base libre por la adición de un exceso molar de una solución acuosa de un
5 cloruro inorgánico a un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 respecto al compuesto activo 1 disuelto en un solvente soluble acuoso polar. Una fuente adecuada de iones cloruro a un pH relativamente alto es cloruro de amonio y un solvente polar adecuado es isopropanol. Por ejemplo, se
10 puede formar la sal monoclorhidrato cristalina al disolver el compuesto 1 en isopropanol, agregar cloruro de amonio acuoso y permitir que la solución repose durante la noche a temperatura ambiente. El producto cristalino se puede aislar por filtración y se puede secar.

15 Utilizando otro procedimiento alternativo, se puede formar una sal monoclorhidrato cristalina a partir del intermediario 5 protegido. Como se describe en el ejemplo 13 a continuación, de acuerdo con ese procedimiento alternativo, el intermediario 5 primero se pone en contacto con un ácido
20 débil, por ejemplo ácido acético, para llevar a cabo la protonación selectiva y después se pone en contacto con una fuente de iones de cloruro, por ejemplo cloruro de sodio para llevar a cabo el intercambio aniónico. Los grupos protectores se separan secuencialmente. Se separa el grupo protector TBS,
25 por ejemplo utilizando fluoruro de cesio en un solvente

124

orgánico, lo que proporciona la sal monoclorhidrato del intermediario 6 y después se retira el grupo protector bencilo, por ejemplo por hidrogenación utilizando un catalizador de paladio o platino. Se puede obtener una sal
5 monoclorhidrato del compuesto 1 en forma cristalina por precipitación de una solución orgánica acuosa.

En un método alternativo adicional, se puede formar una sal monoclorhidrato cristalina de la presente invención a partir de una suspensión acuosa de la sal diclorhidrato
10 correspondiente. Para formar la suspensión se agrega agua a un frasco de la sal diclorhidrato del compuesto 1 y el producto resultante se agita durante más de 48 horas. Opcionalmente, se puede ajustar el pH de la suspensión entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 antes de la agitación.
15 Se puede aislar el producto monoclorhidrato cristalino de la suspensión por filtración y se puede secar.

Además, se ha descubierto que la sal monoclorhidrato cristalina de la presente invención se puede obtener al recrystalizar la sal clorhidrato del compuesto 1
20 que tiene entre 1 y 2 equivalentes de cloro por mol de compuesto 1. La sal monoclorhidrato se puede formar al disolver una sal clorhidrato del compuesto 1 que tiene entre 1 y 2 equivalentes de cloro por mol de base libre en un solvente polar para formar una primera solución y agregar un
25 solvente polar para formar una segunda solución a partir de

124

125

la cual cristaliza la forma de sal. Como se describe en los ejemplos 9 y 10 a continuación, la sal monoclóridato se produce al disolver una sal clorhidrato que tiene 1.52 equivalente de HCl por mol de base libre en isopropanol y agua a temperatura elevada, diluir con isopropanol y enfriar a temperatura ambiente con agitación.

Un procedimiento para la formación de la sal diclorhidrato del presente agente activo es como sigue. Se agregan por lo menos dos equivalentes de ácido clorhídrico al compuesto 1 disuelto en un solvente polar. Para inducir cristalización, preferiblemente la solución a partir de la cual se cristaliza el producto diclorhidrato incluye isopropanol y agua en una proporción de isopropanol respecto a agua de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, volumen a volumen. De manera más preferible, la proporción diisopropanol respecto a agua es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 7:1, volumen a volumen. El componente agua puede estar presente en el solvente polar o se puede introducir como ácido clorhídrico acuoso. Preferiblemente, la proporción de solvente total respecto al material de base libre es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 50:1, volumen (ml) respecto a peso (g). Opcionalmente, la mezcla del compuesto 1 y el solvente polar se puede calentar para disolver la base libre y la mezcla resultante se vuelve a enfriar hasta la temperatura ambiente antes de la adición de

28

ácido clorhídrico.

Por ejemplo, se puede formar la sal diclorhidrato cristalina al disolver el compuesto 1 en isopropanol a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C al enfriar a temperatura ambiente, agregar ácido clorhídrico acuoso y agitar durante la cristalización. El producto cristalino se puede aislar por filtración y se seca bajo vacío.

Opcionalmente, la sal diclorhidrato cristalina puede ser recrystalizada al volver a disolver la sal cristalina en un solvente polar como se describe en lo anterior. Para asegurarse de que el producto recrystalizado tiene dos equivalentes de HCl por mol de base libre, particularmente cuando se prepara el producto a una escala mayor de gramos, se debe incluir en el solvente polar ácido clorhídrico. En estas preparaciones se incluyen de manera útil en el solvente polar entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.5, por ejemplo aproximadamente 1 equivalente de HCl por mol de base libre.

Como se ilustra en el ejemplo 6b a continuación, la sal diclorhidrato cristalina se puede recrystalizar al disolver una mezcla de isopropanol y agua a temperatura elevada, diluir con isopropanol y enfriar a temperatura ambiente con agitación. El producto diclorhidrato se puede aislar por filtración y se puede secar bajo vacío.

Composiciones Farmacéuticas

Una forma cristalina de la sal monoclorhidrato de la presente invención se utiliza ventajosamente para preparar composiciones farmacéuticas formuladas para administración por inhalación. La inhalación es un medio eficaz para suministrar un agente directamente a las vías respiratorias. Existen tres tipos generales de dispositivos de inhalación farmacéutica; inhaladores nebulizadores, inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés) e inhaladores de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés). Los dispositivos nebulizadores convencionales producen una corriente de aire a alta velocidad que provoca que el agente terapéutico se disperse como una neblina la cual es transportada a las vías respiratorias del paciente. El agente terapéutico se formula en forma líquida tal como una solución o suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable, en donde el micronizado típicamente se define como aquel que tiene aproximadamente 90% más de las partículas con un diámetro menor de aproximadamente 10 μm . Los dispositivos nebulizadores adecuados se proporcionan comercialmente, por ejemplo por PARI GmbH (Starnberg, Alemania). Se han descrito otros dispositivos nebulizadores, por ejemplo, en la patente de E. U. 6,123,068. La presente sal monoclorhidrato cristalina se puede formular para uso en un dispositivo nebulizador convencional como una solución acuosa a una

128

concentración de entre aproximadamente 0.05 µg/ml y aproximadamente 10 mg/ml del agente activo en base libre, el compuesto 1.

Los DPI típicamente administran un agente
5 terapéutico en forma de un polvo de flujo libre que puede ser dispersado en las vías respiratorias del paciente durante la inspiración. Los dispositivos DPI alternativos los cuales utilizan una fuente de energía externa también se han desarrollado. Con el fin de obtener un polvo de flujo libre,
10 el agente terapéutico se puede formular con un excipiente adecuado (por ejemplo lactosa). Se puede producir una formulación en polvo seco, por ejemplo, al combinar lactosa seca que tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 1 µm y 100 µm con partículas micronizadas de la sal
15 monoclorhidrato del compuesto 1 y combinación en seca. De manera alternativa, el agente se puede formular sin excipientes. La formulación se carga en un surtidor de polvo seco, o en cartuchos o cápsulas de inhalación para uso con un dispositivo de suministro de polvo seco.

20 Los ejemplos de dispositivo de suministro DPI proporcionados comercialmente incluyen Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (véase, por ejemplo, la patente de E. U. No. 5,035,237); Diskus (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo la patente de E. U. No.

129

179

6,378,519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington; DE) (véase, por ejemplo, la patente de E. U. No. 4,524,769) y Rotahaler (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo, la patente de E. U. No. 4,353,635). Los ejemplos adicionales de dispositivos DPI
5 adecuados se describen en las patentes de E. U. Nos. 5,415,162, 5,239,993 y 5,715,810 y las referencias mencionadas en esos documentos.

Los MDI típicamente descargan una cantidad medida de agente terapéutico utilizando gas propelente comprimido.
10 Las formulaciones para administración por MDI incluye una solución o suspensión de ingrediente activo en un propelente licuado. Aunque se han utilizado como propelentes los clorofluorocarburos tales como CCl₃F de manera convencional, debido a las preocupaciones respecto a los efectos
15 perjudiciales de tales agentes sobre la capa de ozono, se han desarrollado formulaciones que utilizan hidrofluoroalcanos (HFA, por sus siglas en inglés), tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227). Los componentes adicionales de las
20 formulaciones de HFA para administración por MDI incluyen cosolventes tales como etanol, pentano o cantidades menores de agua; y tensioactivos tales como trioleato de sorbitano, ácido oleico, lecitina y glicerina (véase, por ejemplo, la patente de E.U.A. No. 5,225,183, EP 0717987 A2 y WO
25 92/22286).

182

De esta manera, una formulación adecuada para administración por MDI puede incluir desde aproximadamente 0.001% a aproximadamente 2% en peso de la presente forma cristalina, de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% en peso de etanol y de aproximadamente 0% a aproximadamente 5% en peso de tensioactivo, en donde el resto es el propelente HFA. En una modalidad, para preparar la formulación, se agrega hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un frasco que contiene la forma cristalina presente, etanol (si lo incluye la formulación) y el tensioactivo (si lo incluye la formulación). Para preparar una suspensión, la sal farmacéutica se proporciona como partículas micronizadas. La formulación se carga en una lata de aerosol, la cual forma una porción de un dispositivo MDI. Los ejemplos de dispositivos MDI desarrollados específicamente para uso con propelentes HFA se proporcionan en las patentes de E.U.A. Nos. 6,006,745 y 6,143,227.

En una preparación alternativa, se prepara por secado por aspersion una formulación en suspensión de un recubrimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del presente material cristalino (véase, por ejemplo, los documentos WO 99/53901 y WO 00/61108). Para ejemplos adicionales de procedimientos para preparar partículas respirables así como formulaciones y dispositivos adecuados para dosificación por inhalación véanse las patentes de

E.U.A. Nos. 6,268,533, 5,983,956, 5,874,063 y 6,221,398 y WO 99/55319 y WO 00/30614.

El presente agente activo, compuesto 1, es útil como un agonista del receptor adrenérgico β_2 y por lo tanto es
5 útil para tratar enfermedades médicas o condiciones mediadas por receptores adrenérgicos β_2 o asociados con actividad del receptor adrenérgico β_2 en un mamífero, es decir, condiciones médicas las cuales son disminuidas por tratamientos con un
agonista del receptor adrenérgico β_2 : Tales condiciones
10 médicas incluyen pero no se limitan a una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco o inflamación.

El presente agente activo, el compuesto 1 es eficaz
15 sobre un intervalo de dosificación amplia y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. No obstante, se comprenderá que la cantidad del compuesto administrado en realidad estará determinada por el médico en base en las circunstancias pertinentes que incluyen la
20 condición que va a ser tratada, la selección de la vía de administración, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las dosis adecuadas del agente terapéutico para

administración por inhalación están en el intervalo general de aproximadamente 0.05 µg/día a aproximadamente 1000 µg/día, de manera preferible de aproximadamente 0.1 µg/día a aproximadamente 500 µg/día.

5 Un compuesto puede ser administrado en una dosis periódica: semanalmente, varias veces a la semana, diariamente o en dosis múltiples al día. El régimen de tratamiento puede requerir la administración por períodos prolongados de tiempo, por ejemplo durante varias semanas o
10 meses o el régimen de tratamiento puede requerir administración crónica. Las dosis adecuadas para administración oral están en el intervalo general de aproximadamente 0.05 µg/día a aproximadamente 100 mg/día, de manera preferible de aproximadamente 0.5 µg/día a
15 aproximadamente 1000 µg/día.

De esta manera, la invención proporciona un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición relacionada con actividad de receptor adrenérgico β_2 , el método comprende administrar al mamífero una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de la sal monoclórhidrato del compuesto 1, o una composición farmacéutica que comprenda a la sal monoclórhidrato del compuesto 1.

El presente agente activo también se puede administrar de manera conjunta con uno o más agentes
25 terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el presente agente se

puede administrar combinado con uno o más agentes terapéuticos que se seleccionan de agentes antiinflamatorios (por ejemplo corticosteroides y agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés), agentes
5 anticolinérgicos (particularmente antagonistas del receptor muscarínico), otros agonistas del receptor adrenérgico β_2 , agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos o antivirales) o antihistamínicos. De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que
10 comprende la sal monoclohidrato del compuesto 1 junto con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo un agente antiinflamatorio, un agente anticolinérgico, otro agonista receptor adrenérgico β_2 , un agente antiinfeccioso o un antihistamínico.

15 Los demás agentes terapéuticos pueden ser utilizados en forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Según sea apropiado, los otros agentes terapéuticos se pueden utilizar como estereoisómeros ópticamente puros.

20 Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y NSAID. Los corticosteroides adecuados los cuales pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la invención son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus precursores (profármacos o

promedicamentos) los cuales tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6V,9V-difluoro-17V-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11E-hidroxi-16V-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17E-carbotioico, éster S-(2-oxotetrahidrofuran-3S-fílico), del ácido 6V,9V-difluoro-11E-hidroxi-16V-metil-3-oxo-17V-propioniloxiandrosta-1,4-dien-17E-carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el 17-propionato éster o el 17,21-dipropionato éster), budesonide, flunisolide, ésteres de mometasona (por ejemplo éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponide, cicloesonide, propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6V-9V-difluoro-11E-hidroxi-16V-metil-17V-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17E-carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6V-9V-difluoro-17V-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11E-hidroxi-16V-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17E-carbotioico, de manera más preferible el éster S-fluorometílico del ácido 6V,9V-difluoro-17V-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11E-hidroxi-16V-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17E-carbotioico.

Los NSAID adecuados incluyen cromoglicato de sodio;

nedocromil sodio; inhibidores de fosfodiesterasa (PDE, por sus siglas en inglés) (por ejemplo teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4); antagonistas de leucotrieno (por ejemplo monteleucast); inhibidores de
5 síntesis de leucotrieno; inhibidores de iNOS; inhibidores de proteasa tales como triptasa e inhibidores de elastasa; antagonistas de integrina β -2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a); antagonistas de citocina (por ejemplo antagonistas de
10 quimiocina tales como un anticuerpo para interleucina (anticuerpo VIL), específicamente un tratamiento VIL-4 o un tratamiento VIL-13, o una combinación de los mismos); o inhibidores de la síntesis de citocina. Otros agonistas de adrenorreceptor β_2 adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo
15 como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo como el fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos.

También es de interés el uso del presente agente activo combinado con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4)
20 o un inhibidor mixto de PDE3/PDE4. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sabe inhibe a la enzima PDE4 o el cual se halla descubierto que actúe como un inhibidor PDE4 y los cuales son únicamente inhibidores de PDE4. Los compuestos

preferidos son el ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, la 2-carboximetoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ona y el cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol].

Otros compuestos de interés incluyen:

compuestos como se establecen en la patente de E.U.A. 5,552,438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que describe se incorporan en la presente como referencia. El compuesto de interés particular, el cual se describe en la patente de E.U.A. 5,552,438 es el ácido cis-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) y sus sales, ésteres, precursores o formas físicas;

AWD-12-281 de elbion (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgo) 1998, Abst P.98; CAS referencia No. 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS referencia No 162401-32-3) y ftalazinona (WO99/47505, la

137

descripción de la cual se incorpora en la presente como referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo-[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida la cual es
5 un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 el cual ha sido preparado y purificado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina bajo el desarrollo de Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J. Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

10 Otros posibles inhibidores de PDE4 e inhibidores mixtos de PDE3/PDE4 incluyen a aquellos que se presentan en una lista en WO01/13953, cuya descripción completa se incorpora en la presente como referencia.

 Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos
15 compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos los cuales son antagonistas de los receptores M₁, M₂ o M₃, o de combinaciones de los mismos. Los compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas de belladona como se ilustra por
20 los similares de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos normalmente se administran como una sal y son aminas terciarias. Estos medicamentos, particularmente las formas de sal, están disponibles fácilmente de numerosas fuentes comerciales o se pueden
25 elaborar o preparar a partir de datos que se obtienen en la

140

138

literatura, a voluntad:

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

Homatropina-CAS-87-00-3, sal bromhidrato-CAS-51-56-
9, sal de bromuro de metilo-CAS-80-49-9.

Hiosciamina (d,l)-CAS-101-31-5, sal bromhidrato-
CAS-306-03-6 y sal sulfato-CAS-6835-16-1.

10 Escopolamina-CAS-51-34-3, sal bromhidrato-CAS-6533-
68-2)-sal de bromuro de metilo-CAS-155-41-9.

Los anticolinérgicos preferidos incluyen ipratropio
(por ejemplo el bromuro), vendido bajo el nombre Atrovent,
oxitropio (como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo como el
15 bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés:
metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-
34-9), bromuro de metil anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-
2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato
(Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de
20 mepenzolato (patente de E.U.A. 2,918,408), cloruro de
tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4) y metilsulfato de
hexociclio (Tral, CAS-115-63-9). Véase también el clorhidrato
de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-
4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6),
25 pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9),

44

AF-DX 116 o metoctramina y los compuestos descritos en WO01/04118, cuyas descripciones se incorporan en la presente como referencia.

Las antihistaminas adecuadas (también denominadas
5 como antagonistas del receptor H_1) incluyen a cualquiera de uno o más de los numerosos antagonistas conocidos los cuales inhiben a los receptores de H_1 y que son inocuos para uso humano. Todos son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de histamina con receptores H_1 . La mayor parte de
10 estos inhibidores, principalmente los antagonistas de la primera generación están caracterizados, en base en sus estructuras de núcleo, como etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otras antihistaminas de la primera generación incluyen aquellas las cuales se pueden definir
15 como basadas en piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de la segunda generación, los cuales no son sedantes, tienen una relación similar entre estructura y actividad en la medida en que retienen el grupo etileno del núcleo (las alquilaminas) o imitan a un grupo amina terciario con un
20 piperizina o piperidina. Los antagonistas ejemplares son los siguientes:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastine, clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato.

Etilendiaminas: amleato de pirilamina, clorhidrato
25 de tripelenamina y citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clorfeniramina y sus sales tales como la sal de maleato y acrivastina.

Piperazinas: clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, clorhidrato de ciclizina, lactato de ciclizina,
5 clorhidrato de meclizina y clorhidrato de cetirizina.

Piperidinas: Astemizol, clorhidrato de levocabastina, loratadina o su análogo de descarboetoxi y terfenadina o clorhidrato de fexofenadina u otras sales farmacéuticamente aceptables.

10 El clorhidrato de azelastina es otro antagonista receptor de H₁ el cual puede ser utilizado combinado con el presente agente activo.

Los ejemplos de antihistaminas preferidas incluyen metapirileno y loratadina.

15 De esta manera, la invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende la sal monoclorhidrato del compuesto 1 y un corticosteroide.

En particular, la invención proporciona combinaciones que comprenden la sal monoclorhidrato del
20 compuesto 1 y propionato de fluticasona; la sal monoclorhidrato del compuesto 1 y el éster S-fluorometílico del ácido 6V-9V-difluoro-17V-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16V-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico . y la sal monoclorhidrato del compuesto 1 y el éster S-(2-oxo-

141

tetrahidrofuran-3S-ílico del ácido) 6V,9V-difluoro-11E-
hidroxi-16V-metil-3-oxo-17V-propioniloxi-androsta-1,4-dien-
17E-carbotioico.

De esta manera, la invención proporciona en un
5 aspecto adicional una combinación que comprende la sal
monoclorhidrato del compuesto 1 y un inhibidor de PDE4.

De esta manera, la invención proporciona en un
aspecto adicional una combinación que comprende la sal
monoclorhidrato del compuesto 1 y un agente anticolinérgico.

10 De esta manera, la invención proporciona en un
aspecto adicional una combinación que comprende la sal
monoclorhidrato del compuesto 1 y un antihistamínico.

De esta manera, la invención proporciona en un
aspecto adicional una combinación que comprende la sal
15 monoclorhidrato del compuesto 1 junto con un inhibidor de
PDE4 y un corticosteroide.

De esta manera, la invención proporciona en un
aspecto adicional una combinación que comprende la sal
monoclorhidrato del compuesto 1 junto con un agente
20 anticolinérgico y un corticosteroide.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de
la invención opcionalmente pueden comprender combinaciones de
la presente sal monoclorhidrato del compuesto 1 con uno o más
agentes terapéuticos como se describen en lo anterior.

144

Los compuestos individuales o las combinaciones se pueden administrar de manera secuencialmente o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos se
5 apreciarán con facilidad por aquellos expertos en la técnica.

De acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o condición relacionada con la actividad del receptor adrenérgico β_1 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de una combinación de la presente sal monoclóridato del compuesto 1 con un o más agentes terapéuticos adicionales.

De manera adicional, la presente sal cristalina se puede formular potencialmente para otras formas de
15 administración tal como administración oral o parenteral. La sal se puede mezclar con portadores y excipientes farmacéuticos convencionales y se puede utilizar en forma de polvos, tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones farmacéuticas
20 contendrán de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 90% en peso del compuesto activo, y de manera más general de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30%. Los portadores farmacéuticos adecuados adicionales para formulación de la sal cristalina de la presente invención se pueden encontrar
25 en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th

Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la invención, en donde el ingrediente activo se define como el monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina cristalina.

Ejemplo de Formulación A

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para administración oral de una sal monoclórhidrato cristalina de esta invención:

	Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)

15	Ingrediente activo	1
	Lactosa secada por aspersión	148
	Estereato de magnesio	2

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ejemplo de Formulación B

Este ejemplo ilustra la preparación de otra composición farmacéutica representativa para administración

oral de una sal monoclorhidrato cristalina de esta invención:

	Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)

	Ingrediente activo	1
5	Almidón de maíz	50
	Lactosa	145
	Estereato de magnesio	5

Los ingredientes anteriores se mezclan
10 perfectamente y se presionan en tabletas ranuradas únicas.

Ejemplo de Formulación C

Este ejemplo ilustra la preparación de una
composición farmacéutica representativa para administración
oral de una sal de monoclorhidrato cristalina de esta
15 invención.

Se prepara una suspensión oral que tiene la
siguiente composición:

	Ingredientes	

20	Ingrediente activo	3 mg
	Ácido fumarico	0.5 g
	Cloruro de sodio	2.0 g
	Metilparabeno	0.1 g
	Azúcar granulada	25.5 g
25	Sorbitol (solución 70%)	12.85 g

	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
	Saborizante	0.035 ml
	Colorantes	0.5 mg
	Agua destilada	c.s. hasta 100 ml
5	-----	

Ejemplo de Formulación D

Este ejemplo ilustra la preparación de una
composición farmacéutica representativa que contiene una sal
10 monoclorhidrato cristalina de esta invención.

Se prepara una preparación inyectable amortiguada a
pH de 4 que tiene la siguiente composición:

	Ingredientes	

15	Ingrediente activo	0.1 mg
	Solución amortiguadora de	
	acetato de sodio (0.4 M)	2.0 ml
	HCl (1N)	c.s. hasta pH 4
	Agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml
20	-----	

Ejemplo de Formulación E

Este ejemplo ilustra la preparación de una
25 composición farmacéutica representativa para inyección

utilizando sal monoclorhidrato cristalina de esta invención.

Se prepara una solución reconstituida al agregar 20 ml de agua estéril a 1 mg del compuesto de esta invención. Antes de su uso, la solución después se diluye con 200 ml de un fluido intravenoso que es compatible con el compuesto activo. Tales fluidos se seleccionan a partir de una solución de dextrosa 5%, cloruro de sodio 0.9% o una mezcla de dextrosa 5% y cloruro de sodio 0.9%. Otros ejemplos son inyección de Ringer lactada, Ringer lactada más inyección de dextrosa 5%, Normosol-M y dextrosa 5%, Isolyte E e inyección de Ringer acilada.

Ejemplo de Formulación F

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para aplicación tópica de una sal monoclorhidrato cristalina de esta invención.

	Ingredientes	gramos
	-----	-----
	Ingrediente activo	0.2-10
20	Span 60	2
	Tween 60	2
	Aceite mineral	5
	Petrolato	10
	Metilparabeno	0.15
25	Propilparabeno	0.05

10

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa que contiene un compuesto de la invención.

20

25

Se llenan cartuchos de inhalación con una composición farmacéutica que tiene los siguientes ingredientes:

	Ingredientes	mg/cartucho
5	-----	
	Ingrediente activo	0.2
	Lactosa	25

El ingrediente activo se microniza antes de combinarse con la lactosa. El contenido de los cartuchos se administra utilizando un inhalador para polvo.

Ejemplo de Formulación I

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación en polvo seco que contiene una sal de monoclorhidrato cristalina de esta invención para uso en un dispositivo de inhalación en polvo seco.

Se prepara una composición farmacéutica que tiene una proporción de formulación a granel de ingrediente activo micronizado respecto a lactosa de 1:200. La composición se empaca en un dispositivo de inhalación de polvo seco capaz de suministrar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 µg de ingrediente activo de un medicamento por dosis.

Ejemplo de Formulación J

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación que contiene la sal monoclorhidrato cristalina de

esta invención para uso en un inhalador de dosis medida.

Una suspensión que contiene ingrediente activo 5%,
lecitina 0.5% y trehalosa 0.5% se prepara al dispersar 5 g
del compuesto activo como partículas micronizadas con un
5 tamaño medio menor de 10 μm en una solución coloidal formada
a partir de 0.5 g de trehalosa y 0.5 g de lecitina disuelta
en 100 ml de agua desmineralizada. La suspensión se seca por
aspersión y el material resultante se microniza a partículas
que tienen un diámetro medio menor de 1.5 μm . Las partículas
10 se cargan en latas con 1,1,1,2-tetrafluroetano presurizado.

Ejemplo de Formulación K

Este ejemplo ilustra la preparación de una
formulación que contiene una sal monoclórhidrato cristalina
de esta invención para uso en un inhalador de dosis medida.

15 Una suspensión que contiene ingrediente activo 5% y
lecitina 0.1% se prepara al dispersar 10 g de compuesto
activo como partículas micronizadas con un tamaño medio menor
de 10 μm en una solución formada a partir de 0.2 g de
lecitina disuelta en 200 ml de agua desmineralizada. La
20 suspensión se seca por aspersión y el material resultante se
microniza a partículas que tienen un diámetro medio menor de
1.5 μm . Las partículas se cargan en latas con 1,1,1,2,3,3,3-
heptafluoro-n-propano presurizado.

Lo siguiente ejemplifica la preparación de N-{2-[4-
25 ((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-

172

150

(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina, compuesto 1; preparación, caracterización y pruebas de estabilidad de la sal monoclorhidrato del compuesto 1; y preparación de la sal diclorhidrato del compuesto 1.

5 Ejemplo 1: Síntesis de 2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etilamina (2)

A un matraz de tres cuellos de 1000 ml se le agregan 10 g (74 mmoles) de 2-(4-aminofenil)etilamina y 15 ml de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU, 10 por sus siglas en inglés). Al matraz de reacción se le coloca un agitador superior, un embudo de adición de 125 ml y un termómetro. El matraz de reacción se purga con nitrógeno y se coloca en un baño de agua fría. El embudo de adición se carga con 83 ml (83 mmoles) de bis(trimetilsilil)amida de 15 sodio 1.0 M en tetrahidrofurano. La solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio se agrega a gotas durante 30 min con agitación vigorosa. El embudo de adición se separa y se sustituye con un tapón de caucho. Se agregan a gotas por medio de una jeringa durante 10 minutos óxido de (R)-estireno 20 (8.4 ml, 74 mmoles). Se controla la velocidad de adición para mantener la temperatura por debajo de 35°C. Después de 1 h se detiene la reacción por adición a gotas de 88 ml de agua. La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación, se diluye con 56 ml de acetato de isopropilo y se lava con 84 25 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se

153

lava una segunda vez con una mezcla de 84 ml de agua y 84 ml de cloruro de sodio acuoso saturado y finalmente con 84 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se concentra bajo vacío. El residuo se reconcentra dos veces a partir de isopropanol (porciones de 55 ml) y después se vuelve a disolver en 235 ml de isopropanol y se calienta a 70°C con agitación. Se agrega durante 2 minutos ácido clorhídrico concentrado (13.2 ml, 160 mmoles). Se permite que la mezcla se enfríe hasta la temperatura ambiente y se agite durante 14 h. El producto precipitado se aísla por filtración y se lava con isopropanol y acetato de isopropilo. El producto se seca bajo vacío durante 3 h y después se disuelve en 56 ml de agua y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan 56 ml de acetato de isopropilo e hidróxido de sodio acuoso 10 N (19 ml, 190 mmoles). El embudo de separación se agita y se separan las fases. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar el producto 2 como un aceite naranja y un café (11 g, 44 mmoles, 59%). m/z: [M+H⁺] calculado para C₁₆H₂₀N₂O 257.2; encontrado 257.2.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-bromo-(R)-1-terbutildimetilsiloxi-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etano (4)

Se disuelve (R)-2-bromo-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol (intermediario 3) (9.9 g, 28 mmoles) en 36 ml de dimetilformamida. Se agrega imidazol (2.3 g, 34

mmoles) y cloruro de terbutildimetilsililo (4.7 g, 31 mmoles). La solución se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 72 h. Se agregan imidazol (0.39 g, 5.7 mmoles) y cloruro de terbutildimetilsililo (0.64 g, 4.3 mmoles) adicionales y la reacción se agita durante 20 h adicionales. La reacción se diluye con una mezcla de 53 ml de acetato de isopropilo y 27 ml de hexanos y se transfiere a un embudo de separación. La capa orgánica se lava dos veces con una mezcla de 27 ml de agua y 27 de cloruro de sodio acuoso saturado, seguido por un lavado final con 27 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Se agregan 23.6 g de gel de sílice y 27 ml de hexanos y la suspensión se agita durante 10 minutos. Los sólidos se separan por filtración y el filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se cristaliza a partir de 45 ml de hexanos para proporcionar 8.85 g (19 mmoles, 68%) del intermediario 4 como un sólido blanco. m/z: [M+H⁺] calculado para C₂₂H₃₀NO₃SiBr 464.1, 466.1; encontrado 464.2, 466.4.

Ejemplo 3: Síntesis de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-terbutildimetilsiloxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina (5)

Se combina el intermediario 4 (5.0 g, 11 mmoles), el intermediario 2 (3.5 g, 14 mmoles) y 10 ml de sulfóxido de dimetilo en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se agitan para formar una solución homogénea. Se agregan carbonato de

153

potasio (6.0 g, 43 mmoles) y yoduro de sodio (1.7 g, 11 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 140°C. La mezcla de reacción se mantiene a 140°C durante 10 min, después se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 24 ml de agua y 28 ml de acetato de isopropilo. La reacción se agita hasta que la totalidad de los sólidos se han disuelto y después se transfieren a un embudo de separación. La capa orgánica se lava con 17 ml de agua seguido por amortiguador de acetato (ácido acético 5% v/v, acetato de sodio trihidratado 12% p/v, en agua 18 ml), seguido por una solución de bicarbonato de sodio (5% p/v en agua, 17 ml) seguido por 17 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar el intermediario 5 como un sólido gelatinoso café (7.0 g, 11 mmoles, > 99%). m/z: [M+H⁺] calculado para C₃₈H₄₉N₃O₄Si 640.4; encontrado 640.6.

Ejemplo 4: síntesis de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina (6)

Se combina el intermediario 5 (5.2 g, 8.1 mmoles), en 26 ml de tetrahidrofurano y se agrega trifluoruro de trietilamina (1.4 ml, 8.6 mmoles). La solución se agita durante 20 h. La reacción se detiene por adición de 7.6 ml de agua seguido por hidróxido de sodio 10.0 N (3.8 ml, 38 mmoles). Después de 3 min, la reacción se diluye con 20 ml de

156

acetato de isopropilo y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla se agita y la mezcla bifásica se filtra a través de Celite para separar los sólidos no disueltos. El filtrado se regresa al embudo de separación y se separan las
5 fases. La capa orgánica se lava con una mezcla de 9 ml de agua y 9 ml de cloruro de sodio acuoso saturado seguido por 15 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar el producto 6 como un sólido gelatinoso café
10 (4.2 g, 8.0 mmoles, 99%). m/z: [M+H⁺] calculado para C₃₂H₃₅N₃O₄ 526.3; encontrado 526.4.

Ejemplo 5: síntesis de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina (1)

15 Se disuelve el intermediario 6 (2.5 g, 4.8 mmoles), en 8.0 ml de etanol y se trata con 1.25 g de carbón activado Darco G-60. La suspensión se agita a 50°C durante 20 min y después se filtra para separar el material Darco. Al filtrado se le agregan 250 mg de paladio 10% sobre carbón activado y
20 la suspensión se coloca en un agitador Parr. La reacción se agita durante 10 h bajo hidrógeno gaseoso a 207 kPa (30 psi). La reacción se filtra a través de Celite y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto 1 como un sólido gelatinoso café (1.9 g, 4.3 mmoles, 91%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40-2.68 (m, 6H), 2.92-3.18 (m, 2H), 4.35-4.45 (m,
25

1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68-6.86 (m, 4H), 7.12-7.36 (m, 5H), 7.95 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 8.19 (s, 1H), 9.49 (s amplio, 1H). m/z: [M+H⁺] calculado para C₂₅H₂₉N₃O₄ 436.2; encontrado 436.4.

5 **Ejemplo 6a: cristalización de diclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina**

Se disuelve el compuesto 1 (3.17 g, 7.3 mmoles) en 111 ml de isopropanol en un baño a 50°C y se permite que se
10 enfríe. La solución se agita rápidamente y se agrega HCl 1.0 N (24 ml, 24 mmoles). La mezcla se agita durante 6 h a temperatura ambiente. El producto cristalino incoloro se aísla por filtración y se seca bajo vacío para proporcionar la sal diclorhidrato del compuesto 1 (1.71 g, 3.4 mmoles,
15 46%).

Ejemplo 6b: recristalización de diclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

La sal diclorhidrato cristalizada del compuesto 1
20 del ejemplo 6a (1.5 g, 3.0 mmoles) se disuelve en 24 ml de isopropanol acuoso 50% v/v a 50°C. La solución tibia se diluye con 48 ml de isopropanol y se agita durante 2 h. El producto recristalizado se aísla por filtración y se seca bajo vacío para proporcionar 1.0 g de la sal diclorhidrato
25 del compuesto 1 (2.0 mmoles, 66%).

130

Ejemplo 7: cristalización de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}- (R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se disuelve
5 el compuesto 1 (5.2 g, 11.9 mmoles) en 187.9 ml de alcohol
isopropílico, con agitación, a 40°C. La disolución completa
se obtiene en los siguientes 10 minutos. El matraz después se
carga con una solución que contiene HCl 1.0 N (11.3 ml, 11.3
mmoles, 0.85 equivalentes) y 29.6 ml de H₂O. La solución se
10 agita y el producto cristaliza durante varias horas. Después
de 6 h se aíslan por filtración los cristales y se lavan con
15 ml de agua 15% enfriada con hielo en una solución de
alcohol isopropílico seguida por 15 ml de alcohol
isopropílico. Los cristales se secan bajo vacío local durante
15 12-16 h para proporcionar la sal monoclórhidrato del
compuesto 1 (3.92 g, 8.3 mmoles, 70% de rendimiento, 98.89%
de pureza por CLAR) como un sólido cristalino blanco.
Contenido de agua, 0.2%, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)
10.13 (s, 1H), 9.62 (m, 1H), 8.93 (s amplio, 1H), 8.66 (s
20 amplio, 1H), 8.27 (d, 1H, J=1.92), 8.13 (d, 1H; J=1.65),
7.21-7.40 (m, 5H), 6.86-6.94 (m, 4H), 6.57 (d, 2H, J=8.52),
6.05 (d, 1H, J=3.57), 5.45-5.55 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.70
(m, 1H), 2.70-3.24 (m, 8H), análisis elemental (% en peso)
calculado para C₂₅H₂₉N₃O₄ • HCl: C, 63.62; H, 6.41; N, 8.90;
25 Cl, 7.51. Encontrado: C, 63.47; H, 6.54; N, 8.8%; Cl, 7.78.

151

157

Ejemplo 8: cristalización de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

En un matraz de fondo redondo de 200 ml se disuelve
5 el compuesto 1 (200 g, 0.46 mmoles) en 40 ml de alcohol
isopropílico. La solución se agita y se somete a remolino a
temperatura ambiente hasta que se vuelve homogénea. Después
se agrega a gotas a la solución en agitación una solución 7%,
p/p de cloruro de amonio en agua (20 ml, 26 mmoles). Se
10 detiene la agitación y se permite que la solución repose a
temperatura ambiente durante 20 h. Se forman cristales
blancos. Los cristales se recolectan en un embudo Büchner, se
lavan en 3 ml de isopropanol:agua 1:1 y se seca durante 30
minutos. Los cristales se recolectan para proporcionar la sal
15 monoclórhidrato del compuesto 1 (27 mg, 12% de rendimiento).

Ejemplo 9: cristalización de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

Un matraz de tres cuellos de 250 ml se carga con
20 una sal clorhidrato del compuesto 1 que tiene 1.52
equivalentes de cloro por mol de compuesto 1 (6.1 g, 12
mmoles) y 98 ml de isopropanol:agua 1:1. La mezcla se
calienta a 50-65°C para disolver el sólido y la solución se
agita a 50-60°C. Se agrega lentamente durante 30 min 98 ml de
25 isopropanol a 50-60°C y la solución se enfría a temperatura

160

158

ambiente durante 3 h. Se agregan lentamente durante 30 min 98 ml de isopropanol y la solución se agita temperatura ambiente durante 7 h. Los cristales se aíslan por filtración, se lavan con 30 ml de isopropanol y se secan bajo vacío durante 16 h para proporcionar la sal monoclorhidrato del compuesto 1 (3.8 g, 8.0 mmoles, 67% de rendimiento, 99.7% de pureza por CLAR).

La sal clorhidrato del compuesto 1 que tiene 1.52 equivalentes de cloro por mol de compuesto 1 se obtiene como sigue. Una cantidad de 3.1 kg del intermediario 6, preparada de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 1 a 4 se desbencila de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5 y después cristaliza de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6a para proporcionar 2.2 kg de la sal clorhidrato del compuesto 1. El producto cristalizado se recrystaliza de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6b para proporcionar 1.2 kg de una sal clorhidrato del compuesto 1 que tiene 1.52 equivalentes de cloro.

Ejemplo 10: cristalización de monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

En un matraz de 250 ml se suspende una sal clorhidrato del compuesto 1 que tiene 1.52 equivalentes de cloro por mol del compuesto 1 (5.0 g, 9.8 mmoles) en 79 ml de isopropanol:agua 1:1. La suspensión se calienta de una manera paulatina, de 50°C a 70°C con incrementos de 5°C, para

161

disolver el sólido. Se permite que la solución se enfríe y se agrega en una porción 80 ml de isopropanol. Se agrega a gotas 80 ml de isopropanol adicional y se observa la formación de cristales después de que se han agregado aproximadamente 75
5 ml. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Los cristales se aíslan por filtración, se lavan con 10 ml de 85% de isopropanol/agua seguido por 10 ml de isopropanol y se secan bajo vacío para proporcionar la sal monoclorhidrato del compuesto 1.

10 **Ejemplo 11: cristalización de monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina**

En un frasco de centelleo se agregan 10 ml de agua a la sal diclorhidrato del compuesto 1 (380 mg, 0.75 mmoles)
15 para formar una suspensión la cual se agita durante 48 h. Se mide el pH de la suspensión en 1.94. La suspensión se filtra al vacío utilizando un embudo Buchner y se retira el papel filtro y se permite que seque al aire durante 3 días para proporcionar la sal monoclorhidrato del compuesto 1.

20 **Ejemplo 12: cristalización de monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina**

En un frasco de centelleo se agregan 10 ml de agua a la sal diclorhidrato del compuesto 1 (402 mg, 0.79 mmoles)
25 para formar una suspensión. Se ajusta el pH con NaOH 1.0 N y

160

HCl 1.0 N a 5.09 y la suspensión se agita durante 48 h. Se mide el pH de la suspensión en 5.57. La suspensión se filtra al vacío utilizando un embudo Buchner y se retira el papel filtro y se permite que seque al aire durante 3 días para proporcionar la sal monoclóridato del compuesto 1.

Ejemplo 13: síntesis de monoclóridato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina cristalina

a. Síntesis de 2-bromo-(R)-1-terbutildimetilsiloxi-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etano

Una solución de cloruro de terbutildimetilsililo (40.1 g, 0.26 moles) en 37.5 ml de diclorometano (DCM, por sus siglas en inglés) se agrega a una suspensión de imidazol (21.86 g, 0.32 moles) y (R)-2-bromo-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol (74.54 g, 0.21 moles) en 260 ml de DCM durante 8 min. La mezcla se agita durante 22 h. La reacción se detiene con 190 ml de agua y la capa acuosa se extrae con 37.5 ml de DCM. Las capas combinadas de DCM se destilan a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 110 ml. Al dejar enfriar se produce cristalización espontánea. Se agrega a gotas durante 20 min 750 ml de isooctano. La suspensión se enfría a 0°C y se recolectan los sólidos por filtración y posteriormente se lavan con 9:1 v/v de isooctano:DCM (3 x 75 ml) y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro

163

(89.65 g, 90% th). RMN ¹H de acuerdo con la estructura (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -0.06 (3H) s; 0.11 (3H) s; *0.12 (3H) s; *0.89 (9H) s; 0.90 (9H) s; *3.38-3.49 (2H) m; 4.78-4.87 (1H) m; *5.09 (2H) s; 5.10 (2H) s; 6.96 (1H) d, J=8.6 Hz, *7.06 (1H) d de d, J=8.3, 2.0 Hz; 7.11 (1H) d de d, J=8.3 Hz, 2.0 Hz; 7.25-7.27 (1H) m; 7.36-7.45 (5H) m; *7.70 (1H) d, J=11.0 Hz; 7.79 (1H) s; 8.38 (1H) d, J=2.0 Hz; 8.42 (1H), d, J=1.5 Hz; *8.76 (1H) d, J=11.8 Hz. * Los picos se deben a aproximadamente 25M% del rotámetro menor.

10 b. Síntesis de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina

Se disuelve 2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etilamina (19.8 g, 60 mmoles) en 80 ml de agua. Se agregan 100 ml de acetato de isopropilo con agitación. Se agrega 17.2 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 32% p/v, con agitación, durante 8 min. La capa orgánica se lava con 100 ml de agua y después se destila a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 70 ml.

A esta solución se le agregan 50 ml de N,N-dimetilacetamida (DMA, por sus siglas en inglés) seguido por 2-bromo-(R)-1-terbutildientilsiloxi-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etano (20 g, 43 mmoles) y carbonato de potasio (7.44 g, 54 mmoles). La mezcla se calienta a 90°C

(temperatura del baño de aceite) durante 17 h y después se enfría a 50°C. Se agrega 150 ml de agua y la mezcla se enfría adicionalmente hasta la temperatura ambiente. Se agregan 150 ml de 2-butanona (metiletilcetona o MEK) y las capas se separan. La capa orgánica se lava con 17:40:340 v/p/v de ácido acético:acetato de sodio:agua (100 ml) seguido por 100 ml de una solución acuosa de cloruro de sodio 29% p/v. La capa orgánica se diluye con 50 ml de MEK y posteriormente se destila a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Se agregan 50 ml adicionales de MEK seguido por una solución de cloruro de cesio (8.1 g, 51.6 mmoles) en 10 ml de metanol. La mezcla se calienta a 37°C durante 7.5 h y después se enfría a 30°C. La reacción se detiene con 100 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio 44% p/v y se agregan 20 ml de agua. La capa orgánica se lava con 100 ml de una solución acuosa de cloruro de sodio 29% p/v y después se trata con ácido acético (3.7 ml, 64.6 mmoles). La mezcla se lava con 100 ml de una solución acuosa de cloruro de sodio 29% p/v seguida por una solución acuosa de cloruro de sodio 6% p/v (3 x 100 ml).

La solución se diluye con 100 ml de MEK y después se destila hasta un volumen de aproximadamente 120 ml. Se agregan 80 ml de MEK a la mezcla y se siembra. La mezcla se destila nuevamente hasta un volumen de aproximadamente 140 ml. Se agregan 60 ml adicionales de MEK y la mezcla se enfría

165

a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectan por filtración, se lavan con MEK (3 x 20 ml) y se secan al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (18.64 g, 77% th). RMN ¹H de acuerdo con la estructura (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.70-2.89 (2H) m; 2.95 (1H) m; 3.01-3.14 (4H) m; 3.14-3.23 (1H) m; 4.71 (1H) m; 4.81 (1H) m; *5.17 (1H) s; 5.23 (1H) s; 5.46 (1H) d, J=4.4 Hz; 5.50 (1H) m; 6.10 (1H) d, J=3.2 Hz; 6.59 (2H) d, J=8.3 Hz; 6.94 (2H) d, J=8.3 Hz; 7.03 (1H) d de d, J=8.6, 2.0 Hz; 7.12 (1H) d, J=8.6 Hz; 7.25 (1H) m; 7.30-7.36 (3H) m; 7.36-7.42 (4H) m; 7.50 (2H) d, J=7.3 Hz; 8.26 (1H) d, J=2.0 Hz; 8.35 (1H), d, J=1.7 Hz; *8.54 (1H) d, J=11.0 Hz; 8.63 (2H) s amplio; *9.64 (1H) m; 9.67 (1H) s. * Los picos se deben a aproximadamente 11.5M% del rotámero menor.

Se obtienen como sigue cristales de siembra. Se disuelve N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina (96.1 mg, 0.18 mmoles) en 2.2 ml de 2-propanol, con calentamiento. Se agrega una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 45 µl, 0.18 mmoles). Al final de la adición la mayor parte del material está presente como una goma la cual se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se recolectan por filtración, se lavan con 2-propanol (3 x 1 ml) y se secan por succión sobre el filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (69.5 mg, 69%).

RMN ^1H de acuerdo con la estructura (400 MHz, DMSO- d_6).

c. Cristalización de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

Una mezcla de 40 g de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina y catalizador 5% Pd/C (Englehard 167, 50% húmedo con agua) (200 mg) en 120 ml de N-metilpirrolidona (NMP, por sus siglas en inglés) se agita bajo nitrógeno a $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Se filtra la mezcla (filtro Whatman GF/F) cuando se realiza el análisis, por CLAR (detección a 220 nm) de la mezcla de reacción que muestra $<0.5\%$ (por área) del material inicial. La torta de filtro se lava con una mezcla de NMP y 80 ml de isopropanol (IPA, por sus siglas en inglés) (1:1).

Los filtrados combinados se agitan y calientan a $60 \pm 3^\circ\text{C}$. Se agregan 10 ml de agua. Se agregan 100 ml de IPA a una velocidad que mantiene la temperatura a $69 \pm 3^\circ\text{C}$. Se agregan 0.8 g de cristales de siembra. Se agregan 50 ml de IPA durante 15 min. La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 0.75 h. Después se agregan 250 ml de IPA durante aproximadamente 2.5 h. Se permite que la suspensión resultante se enfríe lentamente a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 16 h.

165

La suspensión resultante se enfría a $3\pm 3^{\circ}\text{C}$ y se agita a esta temperatura durante 4 h. La suspensión se filtra y el sólido recolectado se lava sucesivamente con 80 ml de IPA/agua (10:1) y 160 ml de IPA. El sólido se seca bajo vacío hasta aproximadamente 50°C para proporcionar 29.7 g del compuesto de título como un sólido blanco. Rendimiento: 88%, 74% p/p RMN: δ (ppm): 2.73-2.89 (2H) m; 2.95 (1H) m; 3.01-3.14 (4H) m; 3.15-3.24 (1H) m; 4.72 (1H) m; 4.82 (1H) m; 5.46 (1H) d, $J=4.75$ Hz; 5.48 (1H) m; 6.03 (1H) d, $J=3.4$ Hz; 6.59 (2H) d, $J=8.6$ Hz; 6.89 (1H), d, $J=8.1$ Hz; 6.91-6.98 (3H) m; *7.01 (1H) d, $J=8.6$ Hz; *7.14 (1H) s; 7.25 (1H), t, $J=7.3$ Hz; 7.33 (2H) t, $J=7.3, 7.6$ Hz; 7.39 (2H) d, $J=7.6$ Hz; 8.13 (1H) d, $J=1.5$ Hz; 8.29 (1H) d, $J=1.7$ Hz; *8.53 (1H) d, $J=11.0$ Hz; 8.57-9.08 (2H) s amplio; *9.36 (1H) d, $J=11.0$ Hz; 9.60 (1H) s; *9.92 (1H) s; 10.10 (1H) s. * Los picos se deben a aproximadamente 11 M% del rotámetro menor.

d. Recristalización de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

Se suspenden 5 g de monoclórhidrato del título en espíritu metilado industrial acuoso (IMS, por sus siglas en inglés) (etanol 96%, metanol 4%) (2:1 de IMS:agua, 72.5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla se calienta a 78°C para proporcionar una solución clara. Esta se filtra, se lava a través de IMS acuoso (2:1 de IMS:agua, 2.5

168

166

ml) y el licor se vuelve a calentar a 78°C para volver a disolver el sólido que precipita durante la filtración. Se ajusta la temperatura a 65°C y se siembra con 10 mg del compuesto del título. La mezcla se mantiene a 60-65°C durante 2 h y después se enfría a 20-25°C y se agita a dicha temperatura durante 14 h. La suspensión se enfría a 0-5°C y se mantiene a dicha temperatura durante 3 h. El producto se recolecta vía filtración y se lava con IMS acuoso (2:1 de IMS: agua, 2 x 7.5 ml) y posteriormente con IMS (3 x 7.5 ml) para proporcionar el compuesto de título como un sólido blanco, el cual se seca a 50°C bajo vacío durante la noche. Se obtiene una traza de DSC para este producto con un instrumento Perkin Elmer modelo Pyris 1. Las muestras se preparan en una bandeja de aluminio equilibrada a 30°C y calentada a 10°C por minuto hasta una temperatura de 300°C. El instrumento se calibra utilizando estándares de indio, estaño y plomo. La traza de DSC muestra la ausencia de características endotérmicas discernibles por debajo de aproximadamente 125°C, con sucesos endotérmicos menores que tienen inicios a aproximadamente 133°C, aproximadamente 151°C y aproximadamente 170°C, y un inicio de flujo de calor endotérmico significativo a aproximadamente 229°C.

Ejemplo 14: Caracterización de monoclórhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

169

Se determinan tanto el patrón de difracción en polvo de rayos X como la calorimetría de barrido diferencial y los trazos termogravimétricos a una velocidad de exploración de 5°C/min de la sal monoclorhidrato del compuesto 1 cristalizada a partir de la base libre como en el ejemplo 7, como se muestra en las figuras 1 y 2, respectivamente.

Se determinan las posiciones pico IR características como la posición promedio de los picos comunes de muestras de la sal monoclorhidrato de los ejemplos 9 y 10: 699±1, 788±1, 810±1, 827±1, 875±1, 970±1, 1026±1, 1056±1, 1080±1, 1101±1, 1213±1, 1296±1, 1374±1, 1441±1, 1546±1, 1596±1, 1660±1, 3371±1 y 3553±1, cm⁻¹.

Ejemplo 15: Prueba de estabilidad en estado sólido del monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina

Se almacenan muestras (250 mg cada una) de la sal monoclorhidrato de los ejemplos 9 y 10 a 40°C y 75% de humedad relativa en recipientes abiertos y en recipientes cerrados. Se almacenan muestras adicionales (100 mg cada una) de la sal monoclorhidrato a 50°C en recipientes cerrados. Para todas las condiciones de almacenamiento, después de 4 semanas no existe cambio observable en la apariencia del material, el análisis por DSC y TGA no muestra diferencias detectables, y

167

170

el análisis por CLAR no muestra degradación química detectable. El porcentaje de agua de las muestras almacenadas a 40°C es menor de 0.25% después de 2 a 4 semanas de almacenamiento.

5 Métodos Analíticos

Se obtienen patrones de difracción en polvo de rayos X con un difractómetro Shimadzu 6000 utilizando radiación Cu K α (40.0 kV, 35.0 mA). El análisis se realiza con el goniómetro funcionando en el modo de exploración continua de 2°/min con un tamaño de etapa de 0.02° sobre un intervalo de 4 a 45°. Se preparan muestras sobre sujetadores de espécimen de vidrio como una capa delgada de material pulverizado. Los instrumentos se calibran en un estándar de metal de silicio.

La traza de calorimetría de barrido diferencial del ejemplo 14 que se muestra en la figura 2 se obtiene con un TA instruments modelo DSC2010. Las muestras se colocan en bandejas de aluminio selladas para su análisis con una bandeja vacía que sirve como referencia. Las muestras se equilibran a 30°C y se calientan a 5°C por minuto hasta una temperatura de 300°C. El instrumento se calibra con un estándar de indio.

Se lleva a cabo un análisis termogravimétrico utilizando un TA instrument modelo Q50. Las muestras se pesan en bandejas de aluminio y se calientan desde 50°C hasta 300°C

a una velocidad de 10°C/min.

Se determina el espectro IR sobre el número de onda (v) en el intervalo de 4000 a 675 cm⁻¹ utilizando un espectrómetro Avatar 360 FT-IR equipado con un sujetador de muestra de reflexión total atenuada (ATR, por sus siglas en inglés) de muestra Nicolet omnis.

Los espectros de RMN ¹H de los ejemplos 5 y 7 se adquieren en un espectrómetro de 300 MHz Varian Gemini 2000 a temperatura ambiente. Las muestras se disuelven en DMSO-d₆ y se reportan los desplazamientos químicos en una escala TMS utilizando protones de DMSO residual (2.49 ppm) como referencia. Los espectros de RMN ¹³C se adquieren en un espectrómetro JEOL Eclipse⁺ 400 MHz.

El análisis por CLAR se lleva a cabo utilizando MAC MOD Ace-5, C18, columna de 25 cm x 4.6 mm, 5 µm equilibrada 30°C. Las fases móviles utilizadas son: A: TFA 0.1% en 98:2 de agua:acetonitrilo y B: TFA 0.1% en 10:90 de agua:acetonitrilo. La detección se realiza por absorbancia UV a 244 nm. La condición inicial es 6% de la fase B. Se utilizan caudales de 1.0 ml/min y gradientes de 6 a 30% de B durante 25 minutos, 30% a 60% de B en 10 min y 60% a 100% de B en 2 min. La sal monoclóridato del compuesto 1 proporciona un tiempo de retención de 19.1 min.

La identificación espectrométrica de masas se realiza por el método de ionización por electroaspersión

241

(ESEM) con un instrumento Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

Los porcentajes elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno se determinan por análisis de combustión. El porcentaje de cloro se determina por titulación
5 potenciométrica.

Se determina el contenido de agua por la titulación coulométrica de Karl Fischer utilizando un coulómetro Brinkman Metrohm karl Fischer Modelo 831.

Se determina la pureza quiral utilizando un sistema
10 de electroforesis capilar Beckman P/ACE MDQ. El análisis se realiza a pH 2.5 utilizando heptakis-(2,3-diacetil-6-sulfato)- β -ciclodextrina (HDAS- β -CD) como el selector quiral y utilizando un capilar de sílice fusionado de 50 μ m X 31.2 cm. La detección es por absorbancia UV a 200 nm. Los cuatro
15 estereoisómeros migran en el siguiente orden: SS, RS, SR, RR, en donde al compuesto 1 se le designa como RR.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a modalidades específicas de la misma, debe entenderse por aquellos expertos en la técnica que se pueden
20 realizar diversos cambios y equivalentes los cuales pueden sustituirse sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además pueden realizarse muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, procedimiento, etapa o etapas de procedimiento particulares
25 al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. La

173

totalidad de tales modificaciones se pretende que estén
dentro del alcance de las reivindicaciones anexas a la
presente. De manera adicional, todas las publicaciones,
patentes y documentos de patentes mencionados en lo anterior
5 se incorporan como referencia en la presente en su totalidad
como si se incorporaran individualmente como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Monoclorhidrato de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina cristalina.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción en valores 2θ que se seleccionan del grupo que
10 consiste de 6.00 ± 0.2 , 7.99 ± 0.2 , 9.98 ± 0.2 , 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 24.53 ± 0.2 , 25.35 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 , 26.77 ± 0.2 , 28.13 ± 0.2 , 34.31 ± 0.2 y 38.49 ± 0.2 .

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene un patrón de
15 difracción en polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción en valores 2θ que se seleccionan del grupo que consiste de 15.98 ± 0.2 , 24.05 ± 0.2 , 26.08 ± 0.2 y 28.13 ± 0.2 .

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene un patrón de
20 difracción en polvo de rayos X en el cual las posiciones pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones pico del patrón que se muestra en la figura 1.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene un espectro de absorción
25 infrarroja con bandas de absorción significativas en

173

aproximadamente 699, 788, 810, 827, 875, 970, 1026, 1056, 1080, 1101, 1213, 1296, 1374, 1441, 1546, 1596, 1660, 3371 y 3553 cm^{-1} .

6. El compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizado porque tiene un trazo de calorimetría de barrido diferencial el cual muestra un inicio de flujo de calor endotérmico a aproximadamente 200°C.

7. El compuesto de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizado porque tiene un trazo de calorimetría de barrido diferencial el cual muestra una característica endotérmica entre aproximadamente 95°C y 115°C y un inicio de flujo de calor endotérmico a aproximadamente 200°C.

8. El compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque tiene un trazo de calorimetría de barrido diferencial el cual está sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 2.

9. Una composición farmacéutica caracterizada
20 porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de conformidad con
25 la reivindicación 9, caracterizada porque comprende además

176

17A

una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque se formula para
5 administración por inhalación.

12. Una combinación caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 13. La combinación de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.

14. Una combinación caracterizada porque comprende
15 un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbottióico o éster S-fluorometílico
20 del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbottióico.

15. Un procedimiento para preparar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque
25 comprende las etapas de:

17A

(a) disolver N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina en un solvente polar para formar una primera solución; y

5 (b) agregar entre aproximadamente 0.9 y aproximadamente 1 equivalente molar de ácido clorhídrico para formar una segunda solución a partir de la cual se forma el compuesto de la reivindicación 1.

16. Un procedimiento para preparar el compuesto de
10 conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) disolver N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina en un solvente polar para formar una
15 primera solución; y

(b) agregar un exceso molar de una solución acuosa de un cloruro inorgánico a un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 para formar una segunda solución a partir de la cual se forma el compuesto de la reivindicación 1.

20 17. El procedimiento para preparar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) formar una suspensión acuosa de diclorhidrato de N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}}-(R)-2-
25 hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina; y

178

76

(b) aislar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la suspensión por filtración y secado.

18. El procedimiento para preparar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque
5 comprende las etapas de:

(a) disolver la sal clorhidrato de N-{2{[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina que tiene entre
10 mol de base libre en un solvente polar para formar una primera solución; y

(b) agregar un solvente polar para formar una segunda solución a partir de la cual se forma el compuesto de la reivindicación 1.

15 19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque es para uso en terapia médica.

20

25

77

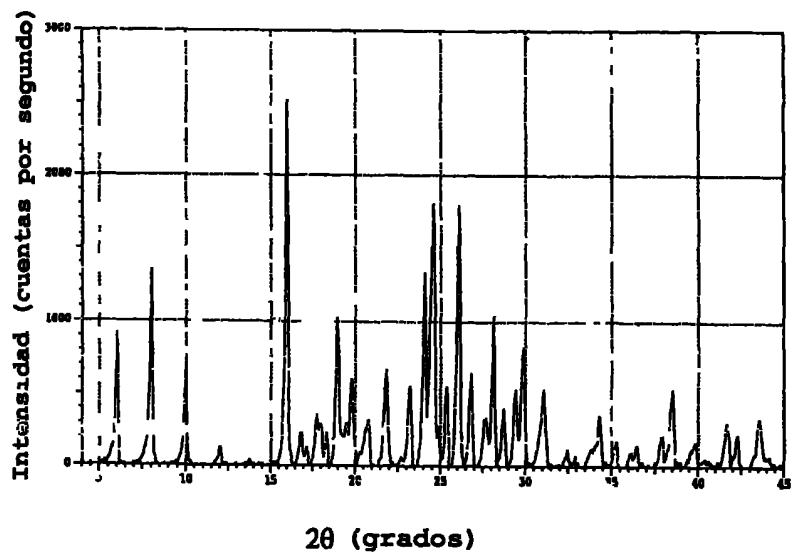


FIG 1

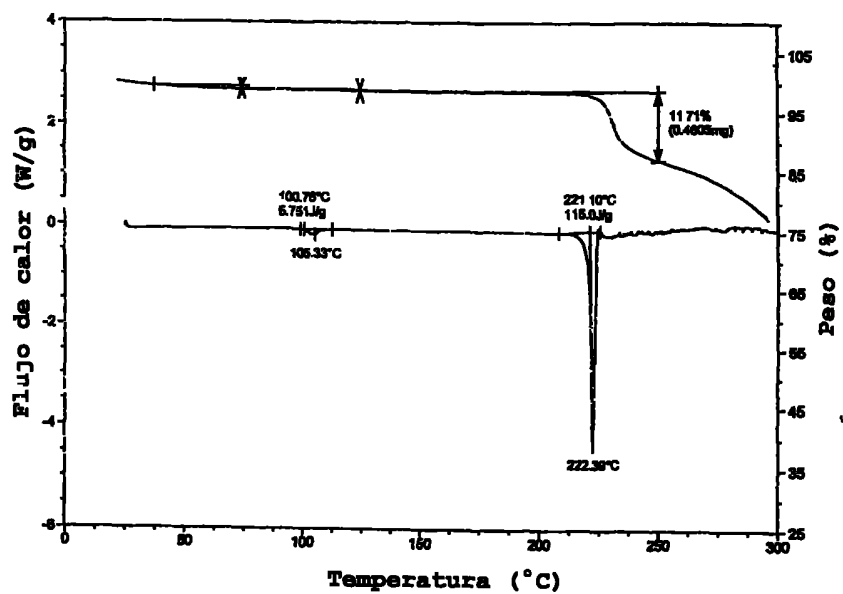


FIG 2

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 110
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 180
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

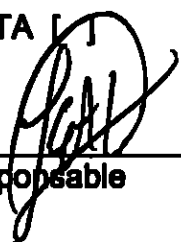
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

Dic 22 de 2005

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