

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122625-A-00003-0000
Fecha: 2012-11-23 11:36:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **07.122.625 A**
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS FLUORADOS DE 4-(2-AMINO-1-HIDROXIETIL) FENOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO**
Solicitante : ALMIRALL, S.A.
Fecha solicitud: 20 de noviembre de 2007

1. Yo, Oscar CORREA, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **12455** notificado por fijación en lista del 18 de julio de 2012.

2. Mediante memorial radicado el día 13 de septiembre de 2012, solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **12455**.

3. Mediante oficio No. **12455** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Excepción a la patentabilidad

El Examinador objeta las reivindicaciones 22 a 28 por cuanto hacen referencia a un método para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico.

3.2 Reivindicaciones relativas a un uso

Se objeta la reivindicación 9, la cual está caracterizada en términos de un uso.

3.3 Pliego reivindicatorio

De manera resumida, el Examinador expone lo siguiente:

- Reivindicación 1: las expresiones “al menos uno de m y r no es 0” y “al menos uno de m y r es 1”, presentes en las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas. Las definiciones de n, p, q, m, s y r no son concisas porque hacen referencia a una gran cantidad de posibilidades.
- Reivindicaciones 16 y 17: la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” no es precisa.
- Reivindicaciones 17, 18, 20 y 21: los uno o más agentes terapéuticos están definidos de manera genérica e imprecisa.
- Reivindicaciones 1 y 15: hacen referencia a las sales, solvatos o estereoisómeros, los cuales no se encuentran soportados en la descripción.

3.4 Análisis de patentabilidad

3.4.1 Nivel inventivo

El Examinador considera que los documentos D1: GB 2140800 y D2: Journal of Fluorine Chemistry 118 (2002) 27-33, afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. Se afirma que una persona normalmente versada en la materia que pretende obtener compuestos alternativos agonistas del receptor β_2 adrenérgico y que conoce el estado de la técnica, estaría motivada a realizar la adición o la modificación bioisostérica de hidrógeno por flúor propuesta en D2 para los compuestos divulgados en D1, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se ha modificado el pliego reivindicatorio incluyendo el contenido de las reivindicaciones 2, 4, 5 y 6 en la reivindicación 1. De esta manera, es posible establecer que la nueva reivindicación 1 constituye una generalización razonable del soporte que proveen los ejemplos de la descripción.

De otro lado, no se incluyen las reivindicaciones 14, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 a 28.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" de la reivindicación 16 ha sido reemplazada por el rango de 1 µg a 100 µg, soportado en la página 88, línea 5.

Se ha eliminado el término "solvatos" de las reivindicaciones.

De otro lado, se desea manifestar que la nueva reivindicación 1 contiene la expresión "al menos uno de m y r es 1". No obstante, se considera que ésta es clara y concisa y que la persona medianamente versada en la materia puede establecer con claridad el alcance de la solicitud. De hecho, esta expresión **limita** el alcance de la protección respecto a los valores para m y r definidos anteriormente, toda vez que constituye un disclaimer.

En las definiciones descritas en la reivindicación 1, los dos valores m y r ya están definidos con un rango concreto que es:

m presenta un valor que puede ser 0, 1, 2 ó 3

r representa un valor que puede ser 0, 1 ó 2

Adicionalmente a este rango concreto, la reivindicación 1 limita el alcance de protección de estos dos rangos concretos en el que los compuestos de la presente invención **no pueden tener a la vez m y r con valor 1**, es decir: **al menos uno** de estos dos valores debe ser distinto a 1. Por lo tanto, solamente se debe cumplir una estas condiciones:

m = 1 y r = 0, 1 ó 2

o bien:

m = 0, 1, 2, ó 3 y r = 1.

Por consiguiente, se considera que esta expresión es clara y que debe ser aceptada en el contexto de la presente solicitud.

De otro lado, es relevante mencionar que el término “estereoisómeros”, presente en la reivindicación 1, se encuentra soportado por la descripción. Particularmente, la estructura química de los compuestos de la presente invención tiene un centro quiral (el átomo de carbono que tiene el radical –OH como sustituyente) y por lo tanto los compuestos de la presente invención pueden presentarse tanto en forma racémica como en forma de uno de los enantiómeros. Además, la memoria descriptiva soporta estos estereoisómeros ya que describe ejemplos en forma racémica (Véase los ejemplos, 1-6, 8-13, ... que son compuestos racémicos con la configuración (R,S) y ejemplos 7, 14, 15 y 17 que están con la configuración (R)).

En consecuencia, la definición de los estereoisómeros de los compuestos de la presente solicitud resulta aceptable.

Por lo anterior, el pliego reivindicatorio cumple con los requerimientos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, por lo que las objeciones formuladas por el Examinador en este sentido se ven superadas.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado".

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

Ahora bien, respetuosamente nos apartamos de la opinión del Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con el requerimiento de nivel inventivo como se demuestra a continuación:

En vista del nuevo pliego reivindicatorio es posible establecer lo siguiente:

1. Existe una **gran diferencia estructural** entre los compuestos de la presente invención y los compuestos citados en D1. De hecho, una persona medianamente versada en la materia, partiendo de D1, tiene que realizar entre otras y de modo particular las siguientes modificaciones:
 - a. Reemplazar los dos sustituyentes adyacentes (hidroximetilo e hidrógeno) presentes en el grupo fenilo por un anillo heterocíclico fusionado con el grupo fenilo formando de este modo un radical hidroxiquinolinona, y
 - b. Reemplazar dos átomos de hidrógeno presentes en la cadena metilénica por dos átomos de flúor.

Sin embargo, no existe ninguna indicación en D1 que hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a realizar tales modificaciones, en particular reemplazar el sustituyente hidroximetilo por un heterociclo fusionado con el grupo fenilo. En vista de las enseñanzas del documento D1, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a reemplazar el fragmento fentanolamina por hydroxiquinolinona.

2. Por lo que se refiere a la posible indicación de reemplazar átomos de hidrógeno por átomos de flúor, que según el Examinador se deduce a partir de D2, es relevante mencionar que D2 no describe ni se refiere a agonistas $\beta 2$ adrenérgicos. De hecho D2 recopila algunos ejemplos que han sido clasificados por el tipo de mecanismo de acción y no por el tipo de la estructura química (ver resumen del artículo). Por lo tanto queda evidente que las enseñanzas de D2 están limitadas a ciertos tipos de receptores y la posibilidad de incorporar grupos fluorados en algunas moléculas **dependiendo del tipo del receptor al cual dichas moléculas deben ser unidas**. De hecho D2 solamente da ejemplos de moléculas unidas de algún grupo definido de receptores tales como inhibidores fosfodiesterasas, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, derivados de quinona y artemisinina, inhibidores de ornitina descarboxilasa, inhibidores microtubulares de plantas, quinasas y antibacterianos. **D2 por lo tanto, no menciona nada sobre agonistas $\beta 2$ adrenérgicos ni sobre la posibilidad o no de éxito de posibles compuestos fluorados unidos al receptor $\beta 2$ adrenérgico.**

Más aún, a pesar de la limitación particular de D2 en los receptores mencionados anteriormente, ninguno de los compuestos fluorados ejemplificados en D2 tiene un grupo $-\text{CF}_2-$ en una cadena alqueno. De hecho, la mayoría de los compuestos descritos en D2 son grupos cíclicos monofluorados (ver por ejemplo, los compuestos 1, 2, 4-7, 10-12, 20 y 26) o bien grupos cíclicos tri-fluorados (ver por ejemplo, los compuestos 8-9, 13-19, 21, 22, 24, 30 y 34). Por consiguiente, un experto en la materia no hubiera tenido en consideración el documento D2 como documento de enseñanza para reemplazar los grupos $-\text{CH}_2-$ por los grupos $-\text{CF}_2-$.

A pesar de lo anteriormente mencionado, en el supuesto caso de que una persona medianamente versada en la materia hubiera pensado en combinar D1 con D2, no hubiera llegado a la presente invención, ya que D2 hubiera simplemente confirmado dicha persona que la incorporación de los átomos de flúor en una molécula hubiera resultado en efectos impredecible en sus propiedades biológicas.

De hecho, D2 simplemente enseña que la incorporación de flúor en un medicamento permite la modulación de los parámetros electrónicos, estéricos y lipofílicos. Mientras que D2 muestra que el flúor ha sido incorporado en algunas drogas resultando en un éxito clínico, en otras drogas se ha observado **una pérdida de potencia o efectos secundarios indeseados**.

Por ejemplo, la página 28 describe cómo el Cerivastatin (5), que es un compuesto sustituido con un flúor, has sido retirado del mercado debido a sus efectos adversos observados sobre el tejido muscular. La página 29 describe el descenso de la actividad biológica de un compuesto bis-quinolina antimalárico sustituido por un grupo trifluorometilo (compuesto 16). Por su parte, la página 29 también describe que la Mefloquina (compuesto 17), que contiene dos grupos trifluorometilo en el resto quinolina, produce síntomas neuropsiquiátricos. Igualmente, la página 29 describe la halofantrina (compuesto 18), otro ejemplo de un compuesto que contiene un grupo trifluorometilo. Este compuesto resulta ser cardiotoxico, causando en algunos casos mortalidad inesperada. En página 30, el reemplazo bioisostérico de un átomo de cloro por un átomo de flúor en inhibidores topoisomerasa II resulta en una pérdida drástica e inesperada en potencia de los análogos 4-anilino-2-fluoro-4'-demetilpodofilotoxina, debida probablemente a la interacción ADN-flúor.

Como conclusión, D2 describe algunos ejemplos específicos clasificados de acuerdo con la indicación terapéutica (en la que no se describe nada sobre los fluorados). Por consiguiente, es evidente que D2 no hubiera sugerido a una persona medianamente versada en la materia que reemplazar un grupo $-CH_2-$ en los compuestos D1 por un grupo $-CF_2-$ podría realizarse sin afectar significativamente las propiedades biológicas de estos compuestos. Por lo contrario, D2 enseña claramente que tal modificación llevaría a una pérdida de potencia o efectos secundarios no deseados.

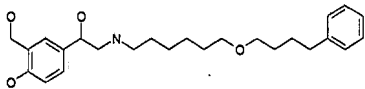
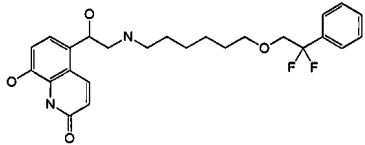
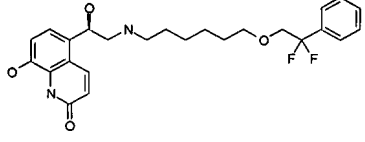
Finalmente, para soportar aún la evidencia de la ventaja técnica que poseen los compuestos de la presente invención con respecto a los compuestos del documento previo D1, se adjunta a continuación una tabla comparativa de datos biológicos. Se compara la potencia del compuesto etanolamina D1, con los compuestos cubiertos por la nueva limitación de la presente invención. Por ello, se han comparado los ejemplos 5 y 14 de la presente invención con el ejemplo 2 de D1 (Salmeterol). Cabe destacar que el ejemplo 2 es conocido por el nombre SALMETEROL que es uno de los agonistas β_2 adrenérgico de larga duración, comercialmente disponible y muy conocido por una persona medianamente versada en la materia.

Concretamente, se ha medido la actividad agonista sobre la tráquea de cobayos estimulada eléctricamente. (ver ensayo C, detalladamente descrito en la memoria descriptiva de

la presente solicitud). La actividad agonista se expresó como porcentaje de inhibición sobre la respuesta contráctil inducida eléctricamente. Los valores de potencia para los agonistas de receptores β 2-adrenérgicos se expresaron en términos absolutos (concentración necesaria para inducir una inhibición del 50%, CE_{50}). A valores bajos de EC_{50} , más elevada la potencia del compuesto en inducir la broncodilatación, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

El tiempo para alcanzar el inicio de acción del 50% (T_{50} inicio) se define como el tiempo que transcurre desde la administración del fármaco agonista para obtener un 50% de la respuesta máxima a una concentración de fármaco igual a la CE_{50} . A valores más bajos del tiempo de inicio, más rápida se considera la acción del fármaco.

Por otro lado, se ha medido la broncoconstricción inducida por acetilcolina en cobayos (ver ensayo E detalladamente descrito en la memoria descriptiva de la presente solicitud). Para ello, los efectos broncoprotectores de los compuestos de ensayo se evaluaron una hora, 4 horas y veinticuatro horas después de la dosis con un sistema Mumed PR 800. A valores bajos de EC_{50} , más elevada la potencia protegiendo del broncoespasmo inducido por acetilcolina. Cuanto menor es la ratio entre la EC_{50} a 24 horas y la EC_{50} a 4 horas más duradero es el efecto de acción.

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	Tráquea de cobayos estimulada eléctrica-mente $EC_{50},(nM)$	Duración inició ($T_{50}\%$, min)	Broncoconstricción inducida por acetilcolina en cobayos. EC_{50} (mg/ml)			
				1h	4h	24h	Ratio EC_{50} 24h/4h
Ej. 2 de D1 (Salmeterol)		8	18	2	5	97	19.4
5		0.4	12	--	--	29	---
14		0.09	12	0.12	0.3	4	13.3

Los resultados de estos experimentos muestran de modo muy evidente y claro que los compuestos de la presente invención son mucho más potentes para inducir la broncodilatación

que salmeterol. Tal como se puede apreciar de la tabla, los valores EC₅₀ en la tráquea de cobayos son mucho más bajo que los de salmeterol. Además, los compuestos de la presente solicitud presentan un inicio de acción más rápido que salmeterol lo que indica que los efectos terapéuticos de broncodilatación se activan antes, si se administran los compuestos de la presente invención en comparación con salmeterol.

Por otro lado, los compuestos de la presente invención presentan un efecto broncoprotector mucho más elevado que salmeterol, en particular a 24h. Más aún, estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención presentan un efecto de duración de acción más largo en comparación con Salmeterol.

En resumen, a parte de la alta potencia y la rapidez en el inicio de acción, los compuestos de la presente invención presentan un efecto broncoprotector y una duración de acción mucho más elevados que salmeterol. Estas ventajas técnicas sorprendentes se deben a la diferencia estructural de los compuestos de la presente invención en lo que se refiere a la presencia del fragmento 8-hidroxiquinolona y a la introducción del grupo -CF₂- en la cadena metilénica, confirmando por ello el nivel inventivo de la presente solicitud.

4.3.1 Evidencia adicional sobre el nivel inventivo

La presente solicitud de patente ha sido concedida en varias oficinas de patentes con reivindicaciones mucho más amplias que las reivindicaciones actuales del presente caso.

Se adjunta a continuación la lista de todos los países en los que se ha concedido la correspondiente patente tras un examen de fondo muy similar al actual, resultando una evidencia adicional del nivel inventivo de la presente solicitud.

País/Convenio	Situación	Nº solicitud	Nº concesión	Fecha concesión
AUSTRALIA	CONCEDIDA	2006249146	2006249146	30/06/2011
CHILE	ACEPTADA	1167-2006		
CHINA	CONCEDIDA	200680024800.0	ZL200680024800.0	30/05/2012
ESTADOS UNIDOS	CONCEDIDA	13/094,156	US 8,242,177	14/08/2012
ESTADOS UNIDOS	CONCEDIDA	11/920,561	US 7,964,615	21/06/2011
FEDERACION RUSA	CONCEDIDA	2007146798	2440330	20/01/2012

HONG-KONG	CONCEDIDA	08101849.3	HK1107976	21/10/2011
INDONESIA	ACEPTADA	W-00200703799		
JAPON	CONCEDIDA	2008-511628	4966297	06/04/2012
MALTA	CONCEDIDA	3491	3491	12/12/2006
MEXICO	CONCEDIDA	MX/A/2007/014144	272072	24/11/2009
NUEVA ZELANDA	CONCEDIDA	562879	562879	08/07/2010
PATENTE EUROPEA	CONCEDIDA	06742964.7	EP1885684	13/07/2011
PERU	CONCEDIDA	526.2006/OIN	5253	20/03/2009
SINGAPUR	CONCEDIDA	201002761-3	161302	15/12/2011
SUDÁFRICA	CONCEDIDA	2007/09231	2007/09231	31/12/2008
UCRANIA	CONCEDIDA	A200713927	91364	26/07/2010
VIETNAM	CONCEDIDA	1-2007-02739	9937	20/12/2011

Asimismo, se adjunta copia de la primera página y de las reivindicaciones de la patente Europea y de las patentes estadounidenses para mejor referencia.

4.4 **Conclusión**

Con las modificaciones y argumentos acá presentados, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. 12455.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente para las reivindicaciones 1 a 7. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 12455, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

- Copia de la primera página y de las reivindicaciones de la patente EP 1885684
- Copia de la primera página y de las reivindicaciones de la patente US 8,242,177
- Copia de la primera página y de las reivindicaciones de la patente US 7,964,615

Señor Director,



OSCAR CORREA

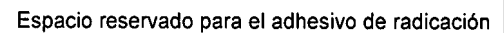
C.C. 79.524.634 de Bogotá

T.P.A. No. 71.027

COLO-17153-0841-025-8

JMS\JMS\ID-230764\WPC17153

No. M-2012-230764\JMS



1. Identificación del Trámite

- ## 2. Datos del solicitante



ALMIRALL, S.A

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Oscar CORREA

Documento de identificación

C.C. 79.524.634

Tarjeta profesional

T.P.A. 71.027

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 07.122.625 A

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****5. Anexos**

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

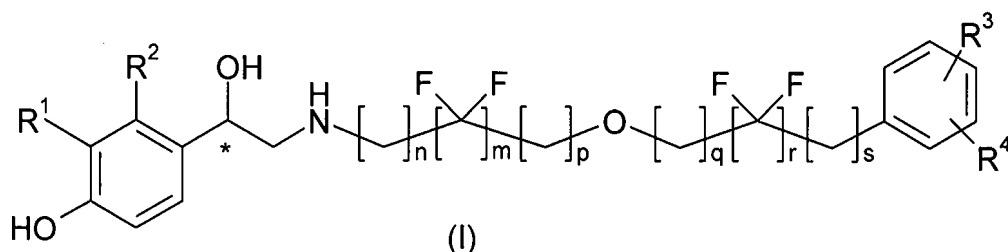
6. Firma	
Nombre y apellidos OSCAR CORREA	Firma 
C.C. 79.524.634 de Usaquén	Tarjeta Profesional 71.027

on

JMS\VCBWPC17153\ID-230859

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- R^1 junto con R^2 forman el grupo $-NH-C(O)-CH=CH-$ en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^1 y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^2
- R^3 es un átomo de hidrógeno,
- R^4 representa un átomo de hidrógeno,
- n , p y q son, de forma independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4
- m es 0 ó 1
- r es 0 o 1
- s es 0 ó 1

con las condiciones de que:

- al menos uno de m y r es 1
- la suma $n+m+p+q+r+s$ es 8, 9 ó 10
- la suma $q+r+s$ es 2, 3 ó 4

o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus estereoisómeros.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que la suma $m+r$ es 1.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $n+p$ es 4, 5 ó 6.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $q+s$ es 1, 2, 3 ó 4.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo consistente en:

(*R,S*)-5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona

5-((1*R*)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es 5-((1*R*)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica que comprende de 1 µg a 100 µg de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



(11) **EP 1 885 684 B9**

(12) **CORRECTED EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 B1)
Corrections, see
Claims DE 14
Claims EN 14

(51) Int Cl.:
C07C 217/10 ^(2006.01) *C07C 217/26* ^(2006.01)
C07C 233/43 ^(2006.01) *C07C 275/32* ^(2006.01)
C07D 215/26 ^(2006.01) *C07D 233/74* ^(2006.01)
A61K 31/135 ^(2006.01) *A61K 31/415* ^(2006.01)
A61K 31/47 ^(2006.01) *A61P 11/00* ^(2006.01)

(48) Corrigendum issued on:
25.04.2012 Bulletin 2012/17

(86) International application number:
PCT/EP2006/004680

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
13.07.2011 Bulletin 2011/28

(87) International publication number:
WO 2006/122788 (23.11.2006 Gazette 2006/47)

(21) Application number: 06742964.7

(22) Date of filing: 17.05.2006

(54) **DERIVATIVES OF 4-(2-AMINO-1-HYDROXYETHYL)PHENOL AS AGONISTS OF THE BETA-2 ADRENERGIC RECEPTOR**

DERIVATE VON 4-(2-AMINO-1-HYDROXYETHYL)PHENOL ALS AGONISTEN DES BETA-2-ADRENERGEN REZEPTORS

DERIVES DE 4-(2-AMINO-1-HYDROXYETHYL)PHENOL AGONISTES DU RECEPTEUR ADRENERGIQUE BETA-2

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR
Designated Extension States:
AL BA HR MK YU

- GUAL ROIG, Silvia
E-08349 Cabrera de Mar (ES)
- NAVARRO ROMERO, Elolisa
E-08011 Barcelona (ES)

(30) Priority: 20.05.2005 ES 200501229

(74) Representative: Srinivasan, Ravi Chandran
J A Kemp
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ (GB)

(43) Date of publication of application:
13.02.2008 Bulletin 2008/07

(56) References cited:
GB-A- 2 140 800 GB-A- 2 160 863

(60) Divisional application:
10010410.8 / 2 263 998

(73) Proprietor: Almirall, S.A.
08022 Barcelona (ES)

- ISMAIL F M D: "Important fluorinated drugs in experimental and clinical use" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, ELSEVIER SEQUOIA, LAUSANNE, CH, vol. 118, no. 1-2, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 27-33, XP004393604 ISSN: 0022-1139
- SMART B E: "Fluorine substituent effects (on bioactivity)" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, ELSEVIER SEQUOIA, LAUSANNE, CH, vol. 109, no. 1, June 2001 (2001-06), pages 3-11, XP004246489 ISSN: 0022-1139

(72) Inventors:
• PUIG DURAN, Carlos
E-08024 Barcelona (ES)
• CRESPO CRESPO, Maria, Isabel
E-08036 Barcelona (ES)
• CASTRO PALOMINO LARIA, Julio, Cesar
E-08330 Premià de Mar (ES)

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Determination of bronchoprotective effect and calculations

[0359] The guinea pigs were anesthetized with an intramuscular injection of ketamine (43.75 mg/kg), xylazine (83.5 mg/kg), and acepromazine (1.05 mg/kg) at a volume of 1 ml/kg. After the surgical site was shaved, a 2-3 cm midline incision of the neck was made. The jugular vein was isolated and cannulated with a polyethylene catheter (Portex Ltd.) to allow an intravenous bolus of acetylcholine (10 and 30 μ g/kg iv) at 4-min intervals. The carotid artery was cannulated and the blood pressure was measured by a Bentley Tracer transducer. The trachea was dissected and cannulated with a teflon tube and connected at a pneumotachograph Fleisch for measuring the airflow. Animal was ventilated using an Ugo Basile pump, with a volume of 10 ml/kg at a rate of 60 breaths/min. The transpulmonary pressure was measured with an esophageal cannula (Venocath-14, Venisystems) connected to Celesco transducer. Once the cannulations were completed a Mumed pulmonary measurement computer program enabled the collection of pulmonary values. The baseline values were within the range of 0.3-0.9 mL/cm H₂O for compliance and within the range of 0.1-0.199 cm H₂O/mL per second for lung resistance (R_L).

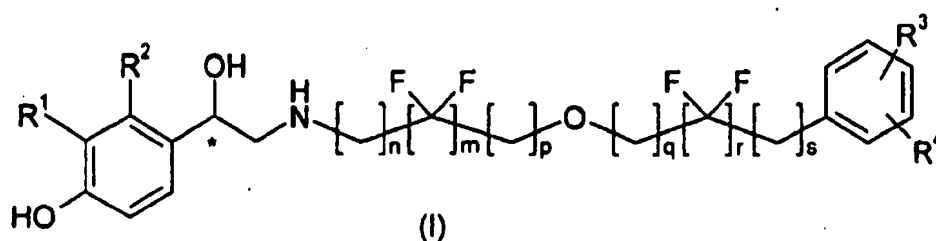
[0360] The bronchocoprotective effect of inhaled compounds was determined with the concentration of the test compound causing a 50 % of inhibition of bronchoconstriction (EC_{50}) induced by acetylcholine at 30 μ g/kg iv

Determination of duration of action

[0361] Exemplified compounds of this invention show long duration of action.

Claims

1. A compound of formula (I):



wherein:

- R^1 is a group selected from $-CH_2OH$, $-NHC(O)H$ and
- R^2 is a hydrogen atom; or
- R^1 together with R^2 form the group $-NH-C(O)-CH=CH-$ wherein the nitrogen atom is bound to the carbon atom in the phenyl ring holding R^1 and the carbon atom is bound to the carbon atom in the phenyl ring holding R^2
- R^3 is selected from hydrogen and halogen atoms or groups selected from $-SO-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-NH-CO-NH_2$, $-CO-NH_2$, hydantoino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and $-SO_2NR^5R^6$,
- R^4 is selected from hydrogen atoms, halogen atoms and C_{1-4} alkyl groups
- R^5 is a C_{1-4} alkyl group or C_{3-8} cycloalkyl
- R^6 is independently selected from hydrogen atoms and C_{1-4} alkyl groups
- n , p and q are independently 0, 1, 2, 3 or 4
- m and s are independently 0, 1, 2 or 3
- r is 0, 1 or 2

with the provisos that:

- at least one of m and r is not 0
- the sum $n+m+p+q+r+s$ is 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13
- the sum $q+r+s$ is 2, 3, 4, 5 or 6

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or stereoisomer thereof.

EP 1 885 684 B9

2. A compound according to claim 1 wherein at least one of m and r is 1.
3. A compound according to claim 2 wherein the sum m+r is 1.
- 5 4. A compound according to any preceding claim wherein the sum n+m+p+q+r+s is 8, 9 or 10.
5. A compound according to any preceding claim wherein the sum q+r+s is 2, 3 or 4.
6. A compound according to any preceding claim wherein s is an integer selected from 0 and 1.
- 10 7. A compound according to any preceding claim wherein the sum n+p is 4, 5 or 6.
8. A compound according to any preceding claim wherein the sum q+s is 1, 2, 3 or 4.
- 15 9. A compound according to any preceding claim wherein R³ is a hydrogen atom, a halogen atom or a methyl group.
10. A compound according to claim 9 wherein R³ is a chlorine or fluorine atom.
11. A compound according to claim 9 wherein R³ is a methyl group.
- 20 12. A compound according to any preceding claim wherein R⁴ is a hydrogen atom.
13. A compound according to anyone of claims 1 to 11 wherein R⁴ is a chlorine atom.
- 25 14. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

(R, S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

(R, S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

(R, S)-4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

30 (R, S)-4-(2-([6-(4,4-Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

(R, S)-5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one

(R, S)-4-[2-([6-(2,2-Difluoro-2-(3-methylphenyl)ethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol

4-(1R)-2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

(R, S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino)ethyl)phenol

35 (R, S)-[5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide

(R, S)-4-[2-([6-(2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol

(R, S)-N-[3-(1,1-Difluoro-2-([6-(2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)ethyl)phenyl]urea

3-[3-(1,1-difluoro-2-([6-(2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)ethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione

40 (R, S)-4-[2-([6-(2,2-difluoro-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol

5-((1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one

4-((1R)-2-([4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

45 (R, S)-4-(2-([6-(3,3-Difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

(R)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

(R, S)-4-(2-([6-(2,2-difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, hydrochloride

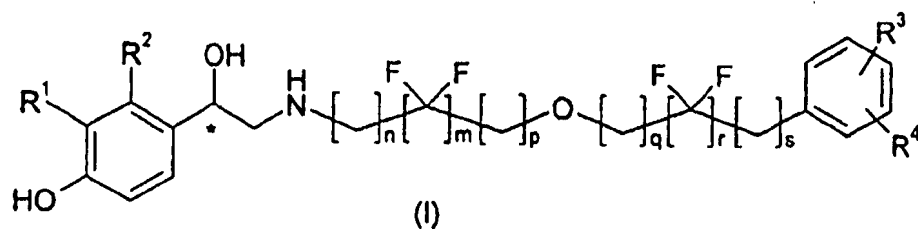
50 and pharmaceutically-acceptable salts and solvates thereof.
15. A compound according to any one of claims 1 to 14 for use in the treatment of the human or animal body.
16. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to anyone of claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 55 17. The pharmaceutical composition of claim 16, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents.

EP 1 885 684 B9

18. The pharmaceutical composition of claim 17 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid, an anticholinergic agent, or a PDE4 inhibitor
19. The pharmaceutical composition according to anyone of claims 16 to 18, wherein the composition is formulated for administration by inhalation.
20. A combination comprising a compound according to anyone of claims 1 to 14 and one or more other therapeutic agents.
21. The combination of claim 20 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid, an anticholinergic agent, or a PDE4 inhibitor.
22. A compound as defined in any one of claims 1 to 14 for use in treating a disease or condition associated with β 2 adrenergic receptor activity in a mammal.
23. A compound according to claim 22 wherein the disease or condition is selected from the group consisting of pulmonary disease, pre-term labor, glaucoma, neurological disorders, cardiac disorders, and inflammation.
24. A compound according to claim 23 wherein the pulmonary disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.
25. Use of a compound according to any one of claims 1 to 14 in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition as defined in any one of claims 22 to 24.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

- R¹ eine Gruppe, ausgewählt aus -CH₂OH, -NHC(O)H, ist und
 - R² ein Wasserstoffatom ist oder
 - R¹ zusammen mit R² die Gruppe -NH-C(O)-CH=CH- bildet, worin das Stickstoffatom an das Kohlenstoffatom in dem Phenylring, das R¹ trägt, gebunden ist und das Kohlenstoffatom an das Kohlenstoffatom in dem Phenylring, das R² trägt, gebunden ist;
 - R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff- und Halogenatomen oder Gruppen, ausgewählt aus -SO-R⁵, -SO₂R⁵, -NH-CO-NH₂, -CO-NH₂, Hydantoino, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und -SO₂NR⁵R⁶;
 - R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoffatomen, Halogenatomen und C₁₋₄-Alkylgruppen;
 - R⁵ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder C₃₋₈-Cycloalkyl ist;
 - R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoffatomen und C₁₋₄-Alkylgruppen;
 - n, p und q unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4 sind;
 - m und s unabhängig 0, 1, 2 oder 3 sind;
 - r 0, 1 oder 2 ist;
- mit den Maßgaben, dass:

- wenigstens eines von m und r nicht 0 ist;



US008242177B2

(12) **United States Patent**
Duran et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,242,177 B2**
(45) **Date of Patent:** **Aug. 14, 2012**

(54) **DERIVATIVES OF
4-(2-AMINO-1-HYDROXYETHYL)PHENOL
AS AGONISTS OF THE β 2 ADRENERGIC
RECEPTOR**
(75) **Inventors:** **Carlos Puig Duran**, Barcelona (ES);
Maria Isabel Crespo Crespo, Barcelona
(ES); **Julio Cesar Castro Palomino**
Larla, Premia de Mar (ES); **Silvia Gual**
Roig, Cabrera de Mar (ES); **Eloisa**
Navarro Romero, Barcelona (ES)

(73) **Assignee:** **Almirall, S.A.**, Barcelona (ES)
(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **13/094,156**

(22) **Filed:** **Apr. 26, 2011**

(65) **Prior Publication Data**
US 2011/0251165 A1 Oct. 13, 2011
US 2012/0101075 A2 Apr. 26, 2012

Related U.S. Application Data
(62) Division of application No. 11/920,561, filed as
application No. PCT/EP2006/004680 on May 17,
2006, now Pat. No. 7,964,615.

(30) **Foreign Application Priority Data**
May 20, 2005 (ES) 200501229

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/135 (2006.01)
C07C 213/00 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.** **514/652; 564/346**
(58) **Field of Classification Search** **564/346;**
514/312, 652
See application file for complete search history.

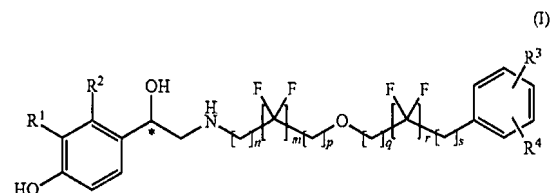
(56) **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS
3,007,923 A 11/1961 Muller et al.
3,053,865 A 9/1962 Metuchen et al.
3,104,246 A 9/1963 Amiard et al.
3,678,137 A 7/1972 Pfeiffer et al.
3,929,768 A 12/1975 Brattsand et al.
(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS
DE 2 236 272 2/1973
(Continued)

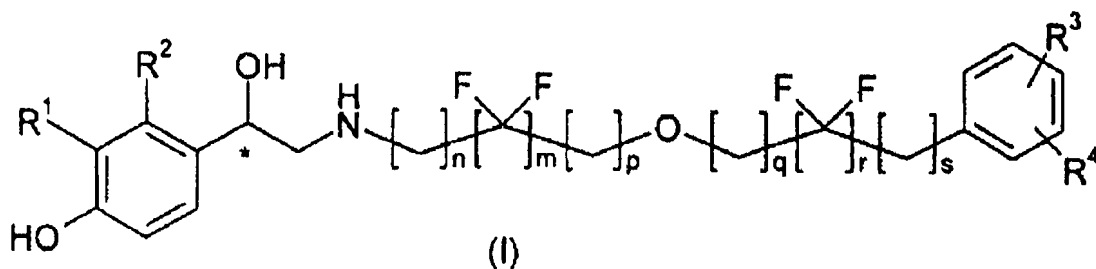
OTHER PUBLICATIONS
Han, J. "Advances in Characterization of Pharmaceutical Hydrates,"
Trends in Bio/Pharmaceutical Industry, 3:25-29 (2006).
(Continued)

Primary Examiner — Taylor Victor Oh
(74) **Attorney, Agent, or Firm** — Finnegan, Henderson,
Farabow, Garrett & Dunner, LLP

(57) **ABSTRACT**
The present disclosure relates to 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)
phenol derivatives of formula (I) as well as pharmaceutical
compositions comprising them, and their use in therapy as
agonists of the BETA2 adrenergic receptor.

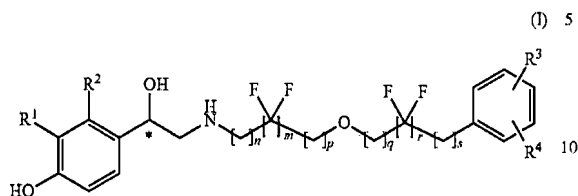


19 Claims, 1 Drawing Sheet



The invention claimed is:

1. A compound of formula (I):



wherein:

R¹ is chosen from —CH₂OH and —NHC(O)H;

R² is a hydrogen atom;

R³ is chosen from a hydrogen atom, halogen atoms, —SO—R⁵, —SO₂—R⁵, —NH—CO—NH₂, CO—NH₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and —SO₂NR⁵R⁶;

R⁴ is chosen from a hydrogen atom, halogen atoms, and C₁₋₄ alkyl groups;

R⁵ is chosen from C₁₋₄ alkyl groups and C₃₋₈ cycloalkyl groups;

R⁶ is independently chosen from a hydrogen atom and C₁₋₄ alkyl groups;

n, p and q are each independently 0, 1, 2, 3 or 4;

m and s are each independently 0, 1, 2 or 3; and

r is 0, 1 or 2

with the provisos that:

at least one of m and r is not 0

the sum n+m+p+q+r+s is 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13

the sum q+r+s is 2, 3, 4, 5 or 6

or a pharmaceutically-acceptable salt or stereoisomer thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein at least one of m and r is 1.

3. The compound according to claim 2, wherein the sum m+r is 1.

4. The compound according to claim 1, wherein the sum n+m+p+q+r+s is 8, 9 or 10.

5. The compound according to claim 1, wherein the sum q+r+s is 2, 3 or 4.

6. The compound according to claim 1, wherein s is an integer chosen from 0 and 1.

7. The compound according to claim 1, wherein the sum n+p is 4, 5 or 6.

8. The compound according to claim 1, wherein the sum q+s is 1, 2, 3 or 4.

9. The compound according to claim 1, wherein R³ is chosen from a hydrogen atom, halogen atoms, and a methyl group.

10. The compound according to claim 9, wherein R³ is a chlorine or fluorine atom.

11. The compound according to claim 9, wherein R³ is a methyl group.

12. The compound according to claim 1, wherein R⁴ is a hydrogen atom.

13. The compound according to claim 1, wherein R⁴ is a chlorine atom.

14. The compound according to claim 1, wherein m and s are each 0, r and q are each 1, the sum of n and p is 6 and R⁵ and R⁶ are both hydrogen atoms.

15. A compound according to claim 1, chosen from:

(R,S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)-4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)-4-(2-([6-(4,4-Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)-4-[2-([6-[2,2-Difluoro-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,

4-[(1R)-2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino)ethyl)phenol,

(R,S)-[5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide,

(R,S)-4-[2-([6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)—N-[3-(1,1-Difluoro-2-([6-(2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)ethyl]phenyl]urea,

(R,S)-4-[2-([6-([2,2-difluoro-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,

4-[(1R)-2-([4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)-4-(2-([6-(3,3-Difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)-4,4-difluoroethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

(R,S)-4-(2-([6-(2,2-difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

hydrochloride,

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of at least one therapeutic agent.

18. The pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the at least one therapeutic agent is chosen from corticosteroids, anticholinergic agents, and PDE4 inhibitors.

19. The pharmaceutical composition according to claim 16, formulated for administration by inhalation.

* * * * *



(12) **United States Patent**
Puig Duran et al.

(10) **Patent No.: US 7,964,615 B2**
(45) **Date of Patent: Jun. 21, 2011**

(54) **DERIVATIVES OF
4-(2-AMINO-1-HYDROXYETHYL)PHENOL
AS AGONISTS OF THE β_2 ADRENERGIC
RECEPTOR**

(75) **Inventors:** Carlos Puig Duran, Barcelona (ES);
Maria Isabel Crespo Crespo, Barcelona
(ES); Julio Cesar Castro Palomino
Laria, Premia de Mar (ES); Silvia Gual
Roig, Cabrera de Mar (ES); Eloisa
Navarro Romero, Barcelona (ES)

(73) **Assignee:** Almirall, S.A., Barcelona (ES)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 502 days.

(21) **Appl. No.:** 11/920,561
(22) **PCT Filed:** May 17, 2006
(86) **PCT No.:** PCT/EP2006/004680
§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** Feb. 11, 2008
(87) **PCT Pub. No.:** WO2006/122788
PCT Pub. Date: Nov. 23, 2006

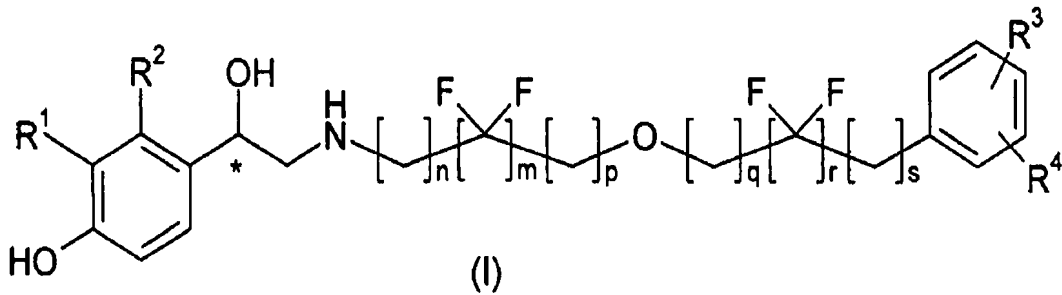
(65) **Prior Publication Data**
US 2009/0042933 A1 Feb. 12, 2009

(30) **Foreign Application Priority Data**
May 20, 2005 (ES) 200501229

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/00 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.** 514/312; 546/155; 546/157
(58) **Field of Classification Search** 514/312;
546/155, 157
See application file for complete search history.

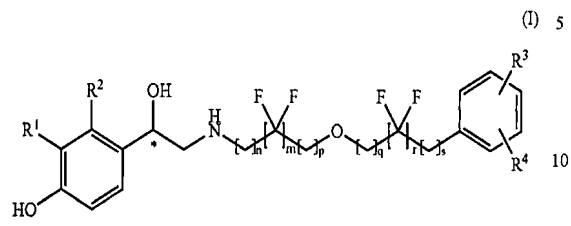
(56) References Cited	
U.S. PATENT DOCUMENTS	
3,678,137 A	7/1972 Pfeiffer et al.
3,970,677 A	7/1976 Nishimura et al.
3,975,391 A	8/1976 Nakagawa et al.
3,994,901 A	11/1976 Nakagawa et al.
4,022,776 A	5/1977 Nakagawa et al.
4,022,784 A	5/1977 Nakagawa et al.
4,026,897 A	5/1977 Nakagawa et al.
4,068,076 A	1/1978 Nakagawa et al.
4,145,542 A	3/1979 Nakagawa et al.
4,753,962 A	6/1988 Ainsworth et al.
4,997,986 A	3/1991 Mitchell et al.
5,099,068 A	3/1992 Mitchell et al.
5,109,023 A	4/1992 Mitchell et al.
5,201,308 A	4/1993 Newhouse
5,263,475 A	11/1993 Altermatt et al.
5,283,262 A	2/1994 Mitchell et al.
5,435,301 A	7/1995 Herold et al.
5,507,281 A	4/1996 Kuhnelt et al.
5,617,845 A	4/1997 Poss et al.
5,685,294 A	11/1997 Gupte et al.
6,541,669 B1	4/2003 Moran et al.
2002/0055651 A1	5/2002 Moran et al.
2003/0136405 A1	7/2003 Goede et al.
2003/0153597 A1	8/2003 Moran et al.
2004/0059116 A1	3/2004 Moran et al.
2004/0167167 A1	8/2004 Mammen et al.
2005/0043337 A1	2/2005 Rito et al.
2005/0159448 A1	7/2005 McKinnell et al.
2005/0192316 A1	9/2005 Moran et al.
2005/0215590 A1	9/2005 Brown et al.
2005/0272769 A1	12/2005 Linsell
2006/0019991 A1	1/2006 McKinnell et al.
2006/0035931 A1	2/2006 Chao et al.
2006/0081246 A1	4/2006 Goede et al.
2006/0178410 A1	8/2006 Moran et al.
2007/0197536 A1	8/2007 Dal Piaz et al.
2009/0082378 A1	3/2009 Puig Duran et al.
2010/0093681 A1	4/2010 Puig Duran et al.
2010/0168161 A1	7/2010 Tanã et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS		
DE	2 236 272	2/1973
DE	2 310 140	9/1974
DE	2 461 861 C2	8/1975
DE	4 239 402 A1	5/1994
EP	0 069 715 B1	1/1983
EP	0 147 719 B1	7/1985
EP	0 166 294 B1	1/1986
EP	0 286 242	10/1988



24

The invention claimed is:
1. A compound of formula (I):



wherein:
R¹ together with R² form the group —NH—C(O)—CH=CH—, wherein the nitrogen atom is bound to the carbon atom in the phenyl ring holding R¹ and the carbon atom is bound to the carbon atom in the phenyl ring holding R²;
R³ is chosen from a hydrogen atom, a halogen atom, and groups chosen from —SO—R⁵, —SO₂—R⁵, —NH—CO—NH₂, —CO—NH₂, hydantoino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy and —SO₂NR⁵R⁶;
R⁴ is chosen from a hydrogen atom, a halogen atom and a C₁₋₄ alkyl group;
R⁵ is chosen from a C₁₋₄ alkyl group and a C₃₋₈ cycloalkyl group;
R⁶ is independently chosen from a hydrogen atom and a C₁₋₄ alkyl group;
n, p and q are independently 0, 1, 2, 3 or 4;
m and s are independently 0, 1, 2 or 3; and
r is 0, 1 or 2
with the provisos that:
at least one of m and r is not 0
the sum n+m+p+q+r+s is 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13
the sum q+r+s is 2, 3, 4, 5 or 6
or a pharmaceutically-acceptable salt or stereoisomer thereof.
2. The compound according to claim 1, wherein at least one of m and r is 1.
3. The compound according to claim 2, wherein the sum m+r is 1.
4. The compound according to claim 1, wherein the sum n+m+p+q+r+s is 8, 9 or 10.
5. The compound according to claim 1, wherein the sum q+r+s is 2, 3 or 4.
6. The compound according to claim 1, wherein s is an integer chosen from 0 and 1.
7. The compound according to claim 1, wherein the sum n+p is 4, 5 or 6.
8. The compound according to claim 1, wherein the sum q+s is 1, 2, 3 or 4.
9. The compound according to claim 1, wherein R³ is chosen from a hydrogen atom, a halogen atom and a methyl group.
10. The compound according to claim 9, wherein R³ is a chlorine or fluorine atom.
11. The compound according to claim 9, wherein R³ is a methyl group.
12. The compound according to claim 1, wherein R⁴ is a hydrogen atom.
13. The compound according to claim 1, wherein R⁴ is a chlorine atom.

14. The compound according to claim 1, wherein m and s are each 0, r and q are each 1, the sum of n and p is 6 and R⁵ and R⁶ are both hydrogen atoms.
15. A compound chosen from:
(R,S)-5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one
5-((1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
16. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier.
17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of at least one therapeutic agent.
18. The pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the therapeutic agent is chosen from a corticosteroid, an anticholinergic agent, and a PDE4 inhibitor.
19. The pharmaceutical composition according to claim 16, formulated for administration by inhalation.
20. The compound according to claim 1, wherein:
R³ is chosen from a hydrogen atom, a halogen atom and a methyl group;
R⁴ is chosen from a hydrogen atom and a chlorine atom;
s is 0 or 1; and
with the provisos that:
at least one of m and r is 1;
the sum n+m+p+q+r+s is 8, 9, or 10;
the sum q+r+s is 2, 3, or 4;
or a pharmaceutically-acceptable salt or stereoisomer thereof.
21. The compound according to claim 1, wherein:
R³ is chosen from a hydrogen atom;
R⁴ is a hydrogen atom;
n, p and q are independently 0, 1, 2, or 3;
m and s are each 0; and
with the provisos that:
the sum q+s is 1, 2, 3, or 4;
the sum n+m+p+q+r+s is 8, 9, or 10;
the sum n+p is 4, 5, or 6;
or a pharmaceutically-acceptable salt or stereoisomer thereof.
22. The compound according to claim 1, wherein:
R³ is chosen from a hydrogen atom, a halogen atom and a methyl group;
R⁴ is chosen from a hydrogen atom and a chlorine atom;
m and s are each 0;
r and q are each 1; and
the sum of n+p is 6;
or a pharmaceutically-acceptable salt or stereoisomer thereof.
23. The compound according to claim 15, wherein the compound is
(R,S)-5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one or a pharmaceutically-acceptable salt.
24. The compound according to claim 15, wherein the compound is 5-((1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one or a pharmaceutically-acceptable salt.

* * * * *