



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-98615

21. EXPEDIENTE N° 06-98615

54. TÍTULO "PROCESO QUÍMICO Y NUEVA FORMA CRISTALINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 233/43

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 29 SET 2006

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-098615- -00000-0000
Fec. 2006-09-29 17:31:41 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Eve. 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Fotos 89

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-11-06

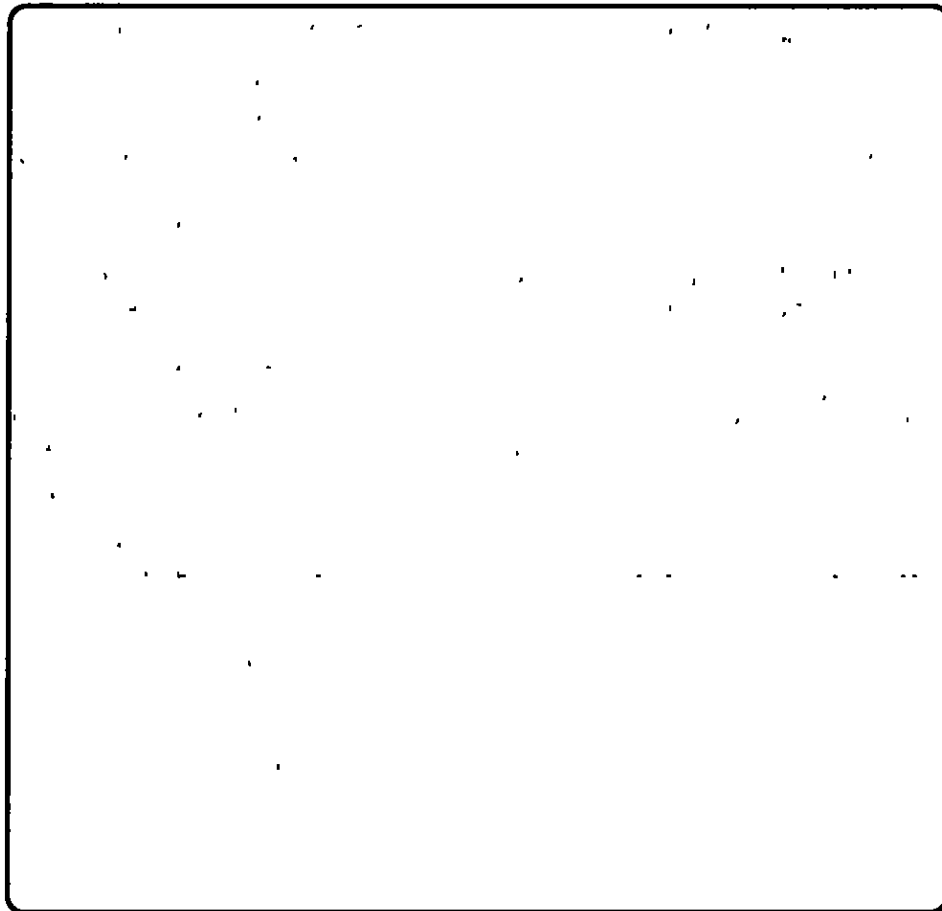
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre GLAXO GROUP LIMITED Dirección Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra Nacionalidad o Domicilio Middlesex, Inglaterra Lugar de Constitución Inglaterra y Gales Teléfono. 3264270 Fax 6069701 E-mail. jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre ALICIA LLORED RICAURTE Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jlcco@lloredacamacho.com	CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39 690 713 TP 53 215	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre CAINE, Darren, Michael, PATERNOSTER, Ian, Leonard y SHAPLAND, Peter, David, Penberthy Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY Nacionalidad o Domicilio. Inglaterra.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No PCT/GB2005/001241 Fecha 30/03/05 Publicación Internacional No. WO 2005/095328 A1 Fecha 13/10/05			
6 Título (54): "PROCESO QUÍMICO Y NUEVA FORMA CRISTALINA"			
7 Clasificación Internacional (51) C07C 233/43			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen GB GB US	(32) Fecha 02 04 04 25 05 04 26 05 04	(31) Número de Solicitud 0407521 4 0411688 5 60/574,467
9 Comprobante de Pago No. 06-72,308 Fecha: 19 de Septiembre de 2006			

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

11 FIGURA CARACTERISTICA:



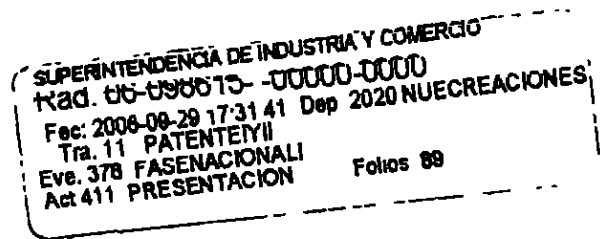
12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLÓREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690-713 Usaquén T.P. 53.215



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,300
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45313168	19/09/2006	4,630,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

DE PINNA

4

Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

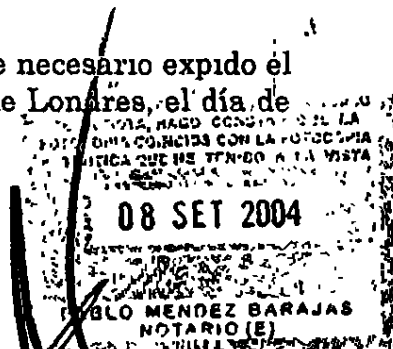
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por haberla puesto el Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE GmbH & CO. KG**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Alemania, e inscrita bajo el número **HR A 1024-BH**, con domicilio social en **Bussmatten 1, 77815 Buhl, Alemania**;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 19 de mayo de 2003, una copia que he tenido a la vista;

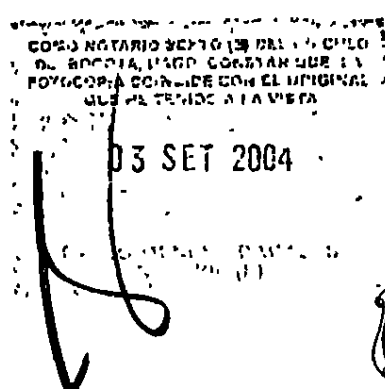
Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



[Handwritten signature of Martin Emil BUCHNER]

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



SCRIVENERS
NOTARIES



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1	Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
2	Pays	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
3	This public document / Le présent acte public	
4	Has been signed by / a été signé par	Martin E Buchner
5	Acting in the capacity of / agissant en qualité de	Notary Public
6	Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de	The Said Notary Public
7	at London/à Londres	Certified/Attesté 6 (th)/6c 26 August 2004
8	by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth	
9	Number/sous No	G499868
10	Stamp / timbre	Signature M Monaghan 04 SEP 2004 For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co KG, una sociedad organizada y existente de conformidad bajo las leyes de Alemania

con domicilio en Bussmatten 1, D-77815 Buehl, Alemania

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 creyeran 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, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co KG, a corporation organized and existing under the law of Germany

domiciled at Bussmatten 1, D-77815 Buehl, Germany

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

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

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

Given and signed this

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorized Official,
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

6

TRADUCCION OFICIAL No 2004-09-02-439
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

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

Notarización del documento es español

Hay un sello rojo sobre una cinta verde

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1 País Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2 ha sido firmado por Martin E Buchner

3 actuando como Notario Público

4 lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5 en Londres

6 el 26 de agosto de 2004

7 por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8 Número G499868

9 Sello/Estampilla

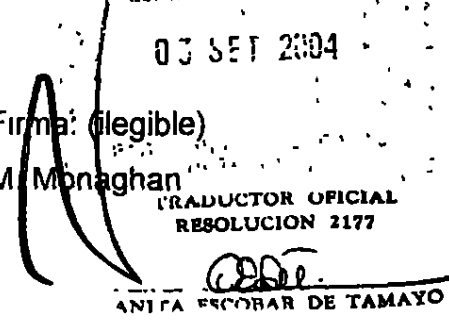
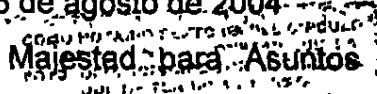
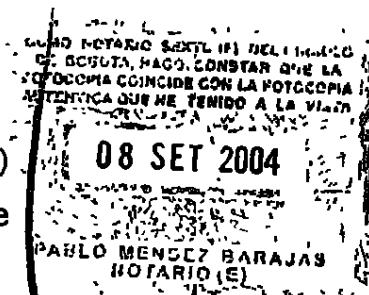
Sello de la Oficina de Asuntos

10 Firma: (ilegible)

M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2586110

Anita Escobar
CITA FIRMA A EFECTOS DEL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

08 SET 2004

SE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

PABLO MUÑOZ SANJUAN
SECRETARIO (E)

[Signature]
13 SET

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 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.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEÑOR (E) DEL C. R. DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTÉNTICA QUE ME TENÍO A LA VISTA
08 SET 2004
PABLO MÉNDEZ BARAJAN
NOTARIO (E)

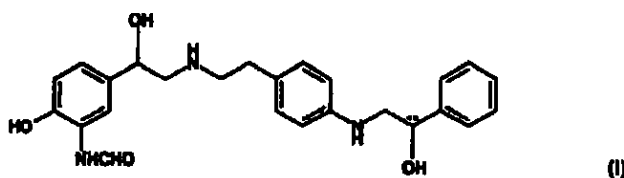
COMO NOTARIO SEÑOR (E) DEL C. R. DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTÉNTICA QUE ME TENÍO A LA VISTA
02 SET 2004

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 06 - 98615 22) Fecha de solicitud. 29-09-06 (30) Prioridad (31) <i>No. Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> 0407521.4 02-04-04 GB 0411688.5 25-05-04 GB 60/574,467 26-05-04 US		(51) Int Cl: C07C 233/43 (71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED (72) Inventor(es) CAINE, Darren, Michael; PATERNOSTER, Ian, Leonard y SHAPLAND, Peter, David, Penberthy. (74) Apoderado. ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional 02-11-06 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud. 30-03-05 No de solicitud PCT/ GB2005/001241		(87) Publicación internacional Fecha. 13-10-05 N° publicación. WO2005/095328 A1	
(54) Título PROCESO QUÍMICO Y NUEVA FORMA CRISTALINA			

Resumen - Reivindicación(es)

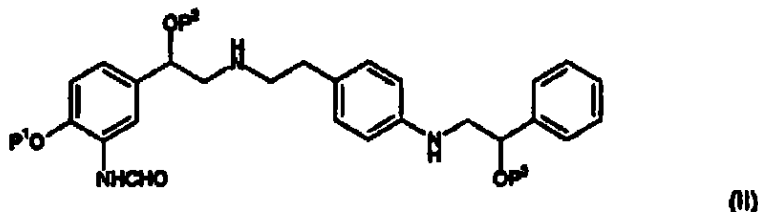
Reivindicación número 1.-

Un proceso para preparar una sal de monoclóhidrato (I)



en donde *C y C** señalan los átomos de carbono asimétricos,
cuyo proceso comprende las etapas de:

- a) contactar un compuesto de la fórmula (II)



en donde P¹ representa un grupo protector hidróxilo, y P² y P³ cada uno representa independientemente hidrógeno o un grupo protector;

con un ácido débil, para efectuar la protonación selectiva;

- b) contactar el producto de (a) con una fuente de iones de cloruro para efectuar el intercambio de aniones,
- c) desprotección para remover P¹, y en donde es necesario P² y P³;
- d) aislamiento del compuesto (I) como monoclóhidrato; y opcionalmente
- e) cristalización o recristalización del compuesto (I).



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA **PATENTE DE INVENCION** ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud **06 - 98615** (22) Fecha de solicitud: 29-09-06

(51) Clasificación Internacional C07C 233/43

(71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es) CAINE, Darren, Michael, PATERNOSTER, Ian, Leonard y SHAPLAND, Peter, David, Penberthy

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	0407521 4	02-04-04	GB
	0411688 5	25-05-04	GB
	60/574,467	26-05-04	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 02-11-06 (87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha 13-10-05

Fecha de presentación de la solicitud: 30-03-05 N° publicación WO2005/095328 A1

No de solicitud PCT/GB2005/001241

(84) Título.): PROCESO QUÍMICO Y NUEVA FORMA CRISTALINA

11

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 JAF/PB60817	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/GB2005/001241	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/03/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 02/04/2004
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Segun el Artículo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>5</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 llevo a cabo segun la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)) b ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I 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 segun lo presenta el solicitante ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así 5 Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado segun lo presenta el solicitante ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), segun aparece en el Recuadro III 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 publicara en el resumen		

12 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/GB2005/001241

A CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 C07C233/43 C07C231/12 A61K31/167 A61P11/08 Segun la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o segun la clasificación nacional y la CPI		
B CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07C A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electronica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, 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 2004/011416 A (THERAVANCE, INC, LINSELL, MARTIN, S; JACOBSEN, JOHN, R; KHOSSRAVI, DAV) 5 de febrero de 2004 (2004-02-05) citado en la solicitud reivindicación 1	8-21
A	----- WO 01/42193 A (ADVANCED MEDICINE, INC; MORAN, EDMUND, J, GRIFFIN, JOHN, H, CHOI, SEOK) 14 de junio de 2001 (2001-06-14) citado en la solicitud 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 ----- ---/---	1,8, 12-18
☒ En el recuadro C se enumeran mas 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		'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
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'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
'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)		'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
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero despues de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 31 de mayo de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 13/06/2005
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 Fitz, W

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/GB2005/001241

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 la reivindicación 14 está dirigida al método del tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del 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.

15 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/GB2005/001241

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004011416 A	05-02-2004	AU 2003259229 A1 CA 2493128 A1 EP 1532104 A1 WO 2004011416 A1 US 2005075271 A1	16-02-2004 05-02-2004 25-05-2005 05-02-2004 07-04-2005
WO 0142193 A	14-06-2001	US 6576793 B1 AT 253039 T AU 2254601 A BR 0015962 A CA 2391293 A1 CN 1402702 A 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	BR 0213795 A CA 2466962 A1 EP 1446379 A1 HU 0401876 A2 JP 2005509024 T WO 03042160 A1 WO 03042164 A1 US 2003153597 A1 US 6670376 B1 US 2003229058 A1 US 2004059116 A1 US 2004063755 A1	07-12-2004 22-05-2003 18-08-2004 28-12-2004 07-04-2005 22-05-2003 22-05-2003 14-08-2003 30-12-2003 11-12-2003 25-03-2004 01-04-2004
WO 2004106279 A	09-12-2004	US 2004248985 A1 WO 2004106279 A2	09-12-2004 09-12-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JAF/PB60817	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/GB2005/001241	International filing date (day/month/year) 30/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/04/2004
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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 5 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 regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB2005/001241

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/43 C07C231/12 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 A61K A61P

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, 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 2004/011416 A (THERAVANCE, INC; LINSELL, MARTIN, S; JACOBSEN, JOHN, R; KHOSSRAVI, DAV) 5 February 2004 (2004-02-05) cited in the application claim 1	8-21
A	WO 01/42193 A (ADVANCED MEDICINE, INC; MORAN, EDMUND, J; GRIFFIN, JOHN, H; CHOI, SEOK) 14 June 2001 (2001-06-14) cited in the application 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	1,8, 12-18
	----- -/--	

☒ 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 doubt 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

31 May 2005

Date of mailing of the international search report

13/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2005/001241

18

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
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	1,8, 12-18
A	WO 03/042164 A (THERAVANCE, INC; MORAN, EDMUND, J; JACOBSEN, JOHN, R; LEADBETTER, MICH) 22 May 2003 (2003-05-22) page 4, line 10 - page 5, line 19 examples 54,55,60,64	1,8, 12-18
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 182 - page 184	1,8, 12-18
P,X	WO 2004/106279 A (THERAVANCE, INC; STERGIADES, IOANNA; YOST, EDWARD; HUBBARD, CRISTIN; Z) 9 December 2004 (2004-12-09) cited in the application page 9, line 30 - page 10, line 6 examples 13,14	1-21

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/001241

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 claim 14 is 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 dependant 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB2005/001241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004011416 A	05-02-2004	AU 2003259229 A1	16-02-2004
		CA 2493128 A1	05-02-2004
		EP 1532104 A1	25-05-2005
		WO 2004011416 A1	05-02-2004
		US 2005075271 A1	07-04-2005
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 A	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	BR 0213795 A	07-12-2004
		CA 2466962 A1	22-05-2003
		EP 1446379 A1	18-08-2004
		HU 0401876 A2	28-12-2004
		JP 2005509024 T	07-04-2005
		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
WO 2004106279 A	09-12-2004	US 2004248985 A1	09-12-2004
		WO 2004106279 A2	09-12-2004

(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

13 de octubre de 2005 (13.10.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2005/095328 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 233/43
231/12, A61K 31/167, A61P 11/08

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2005/001241

(22) Fecha de Registro Internacional: 30 de marzo de 2005
(30 03 2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0407521 4 2 de abril de 2004 (02 04 2004) GB
0411688 5 25 de mayo de 2004 (25 05 2004) GB
60/574,467 26 de mayo de 2004 (26 05 2004) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos) GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB], Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
CAINE, Darren, Michael [GB/GB], GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB)
PATERNOSTER, Ian, Leonard [GB/GB], GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB)
SHAPLAND, Peter, David, Penberthy [GB/GB], GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB)

(74) Agente: FLORENCE, Julia, Anne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925 1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB)

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección nacional requerida) 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección regional requerida) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (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, IS, IT, LT, 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)

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (i)) para las siguientes designaciones 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para las siguientes designaciones 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para las siguientes designaciones 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- relativo a la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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: : PROCESO QUÍMICO Y NUEVA FORMA CRISTALINA

(57) Resumen: La presente invención se refiere a la preparación de un agonista β_2 adrenérgico en forma de sal cristalina. En particular, la invención se refiere a la preparación de una sal cristalina del compuesto (I). en particular, una sal de monoclóhidrato cristalino. La invención también se refiere a una nueva forma cristalina (polimorfa) de la sal de monoclóhidrato del compuesto (Ia) y un proceso para prepararlo.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095328 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07C 233/43,
231/12, A61K 31/167, A61P 11/08
- (21) International Application Number:
PCT/GB2005/001241
- (22) International Filing Date: 30 March 2005 (30.03.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0407521 4 2 April 2004 (02.04.2004) GB
0411688 5 25 May 2004 (25.05.2004) GB
60/574,467 26 May 2004 (26.05.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CAINE, Darren,
Michael [GB/GB], GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). PATER-
NOSTER, Ian, Leonard [GB/GB], GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). SHAPLAND, Peter, David, Penberthy [GB/GB],
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB)
- (74) Agent: FLORENCE, Julia, Anne, GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property CN925 1, 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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)

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, GR, GU, HT, 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, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations 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, GR, GU, HT, 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, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations 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, GR, GU, HT, 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, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(34) Title: CHEMICAL PROCESS AND NEW CRYSTALLINE FORM

(57) Abstract: The present invention relates to the preparation of a β_2 adrenergic agonist in crystalline salt form. In particular the invention relates to preparation of a crystalline salt of compound (I) in particular a crystalline monohydrochloride salt. The invention also relates to a new crystalline form (polymorph) of the monohydrochloride salt of compound (Ia) and a process for preparing it.

WO 2005/095328 A1

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis 1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (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 PCT/GB2005/001241	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30.03 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.04 2004	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C233/43, C07C231/12, A61K31/167, A61P11/08			
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ 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 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			
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office-P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas Tel +31 70 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax. +31 70 340-3016		Funcionario Autorizado Fitz, W Teléfono No. +31 70 340-4359	

Forma (PCT/ISA/237) (Carátula) (Enero de 2004)

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/GB2005/001241

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:

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 14 respecto a la aplicabilidad industrial

porque

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.14 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. (en parte)
- ☐ 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

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

1 Afirmación

Novedad (N)	Si Reivindicaciones	1-21
	No Reivindicaciones	-
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1-7
	No Reivindicaciones	8-21
Aplicabilidad industrial (IA)	Si Reivindicaciones	1-13,15-21
	No. Reivindicaciones	

2 Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

- 1 Ciertos documento publicados (Reglas 43bis 1 y 70 10)
y/o
- 2 Revelaciones no-escritas (Reglas 43bis 1 y 70 9)

Ver forma 210

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

Item III

Esta Autoridad considera que la materia objeto de la reivindicación 14 está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Item V

D1: WO2004/011416 A

D2. GOULD P L: "SELECCIÓN DE SALES PARA DROGAS BÁSICAS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 1/3, 1986, páginas 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173

D3: WO 2004/106279 A

1.) La opinión está basada en la presunción de que todas las reivindicaciones disfrutan de derechos de prioridad desde la fecha de presentación del documento de prioridad. De esta manera, D3 no es considerada relevante al momento de evaluar si las reivindicaciones satisfacen los criterios manifestados en el Artículo 33(1) PCT. Sin embargo, se dirige la atención del Solicitante al hecho que D3 podría volverse relevante después de la entrada en la fase regional.

Se considera que D1 representa el estado de la técnica más cercano. D1 revela (cf ejemplo 7b) una sal diclorhidrato cristalina y una sal clorhidrato cristalina que tiene 1.52 equivalentes de cloro de N-(2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino) fenil] etil)-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil) etilamina y el uso de la sal como un agonista del receptor beta-adrenérgico. Las sales son preparadas por cristalización a partir de isopropanol acuoso/ácido clorhídrico.

2.) La materia objeto de las reivindicaciones 1-7 es nueva a la luz del Artículo 33(2) PCT y tiene nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) PCT con respecto a las enseñanzas de D1, puesto que D1 no revela o sugiere un proceso para preparar una sal monoclórhidrato en donde se usa un ácido débil para efectuar la protonación selectiva de II, seguido por la introducción de cloruro mediante intercambio aniónico, seguido por la desprotección y aislamiento del monoclórhidrato.

La materia objeto de las reivindicaciones 8-21 es nueva a la luz del Artículo 33(2) PCT con respecto a las enseñanzas de D1, puesto que D1 no revela el monoclóhidrato cristalino (Ia) con un diagrama de DSC que no presenta un comportamiento endotérmico por debajo de 125°C/ forma II del monoclóhidrato cristalino (Ia).

Sin embargo, la materia objeto de las reivindicaciones 8-21 no tiene nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) PCT. A la luz de D1, el problema respecto a las reivindicaciones 8-21 es la provisión de una forma adicional de N-(2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino) fenil] etil)-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil) etilamina la cual es apropiada para formulación farmacéutica, en particular para administración por inhalación.

Se considera que la persona versada en la materia, enfrentada al problema de proveer tal forma farmacéutica apropiada y partiendo del diclorhidrato y la sal clorhidrato cristalina teniendo 1.52 equivalentes de cloro de D1 indudablemente guiaría su investigación hacia la sal monoclóhidrato. Además D2 enseña que, cuando se comparan con los monoclóhidrato, los diclorhidratos pueden presentar dificultades de procesamiento y D2 establece que "la diferencia en la fuerza de los centros básicos en las sales diclorhidrato puede llevar a una pérdida gradual de uno de los fragmentos clorhidrato por liberación de gas cloruro de hidrógeno".

Se considera entonces que la persona versada en la materia habría investigado la sal monoclóhidrato del compuesto en cuestión, y que las propiedades del pseudopolimorfo monoclóhidrato al que se hace referencia en las reivindicaciones 8-21 representan los resultados de pruebas estándar que inevitablemente habría llevado a cabo la persona versada en la materia.

3.) Para la evaluación de la actual reivindicación 14, acerca de la aplicabilidad industrial, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo, reivindicaciones de un primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Item VIII

1.) En la reivindicación 1, los términos "ácido débil" y "grupo protector hidroxilo" son vagos y no delimitan el

alcance de la reivindicación, Artículo 6 PCT.

2.) En la reivindicación 8, la sal monoclóridato sólo está caracterizada por un comportamiento DSC. En vista del hecho que la descripción únicamente revela un ejemplo de dicha sal (i.e. forma 2) y que proveer sales adicionales que tengan el comportamiento DSC mencionado no puede ser logrado sin una carga excesiva, las propiedades físicas relevantes de la forma 2 deberían ser incorporadas (datos de rayos X, datos de IR) en la reivindicación, Artículo 6 PCT.

3.) En las reivindicaciones 12-18 el término "Forma 2" no tiene un significado generalmente aceptado y conocido y hace la reivindicación confusa, Artículo 6 PCT.

4.) Aunque las reivindicaciones 8 y 12 han sido redactadas como reivindicaciones independientes separadas, parecen estar relacionadas de manera efectiva con la misma materia objeto y parecen diferir únicamente respecto a la definición de la materia objeto para la cual se busca protección y/o en la terminología utilizada para la caracterización de dicha materia objeto. Por lo tanto, las reivindicaciones en mención carecen de concisión y como tal no cumplen con los requisitos del Artículo 6 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

31

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/GB2005/001241

International filing date (day/month/year)
30 03.2005

Priority date (day/month/year)
02 04 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C233/43, C07C231/12, A61K31/167, A61P11/08

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

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 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

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

For further options, see Form PCT/ISA/220

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

Name and mailing address of the ISA



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

Authorized Officer

Fitz, W

Telephone No +31 70 340-4359



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/GB2005/001241

Box No. I 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.

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. 14 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/GB2005/001241

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

1 Statement			
Novelty (N)	Yes	Claims	1-21
	No	Claims	-
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-7
	No	Claims	8-21
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-13, 15-21
	No:	Claims	

2 Citations and explanations
see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- 1 Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70 10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43bis 1 and 70 9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made
see separate sheet

Item III.

Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Item V.

D1: WO 2004/011416 A

D2: 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

D3: WO 2004/106279 A

1.) The opinion is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. Thus D3 is not considered to be relevant to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT. However, Applicant's attention is drawn to the fact that D3 might become relevant after entry in the regional phase.

D1 is considered to represent the closest prior art. D1 discloses (cf example 7b) a crystalline dihydrochloride salt and a crystalline hydrochloride salt having 1.52 equivalents of chlorine of N-(2-[4-(R)-2-hydroxy-2-phenylethylamino] phenyl) ethyl)-(R)-2-hydroxy-2-(3-formamido-4-hydroxyphenyl) ethylamine and the use of the salt as beta-adrenergic receptor agonist. The salts are prepared by crystallisation from aqueous isopropanol/hydrochloric acid.

2.) The subject-matter of claims 1-7 is novel in the sense of Article 33(2) PCT and involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT over the disclosure of D1, since D1 does not disclose or suggest a process for preparing a monohydrochloride salt wherein a weak acid is used to effect selective protonation of II, followed by introducing chloride by anion exchange, followed by deprotection and isolation of the monohydrochloride.

The subject-matter of **claims 8-21** is novel in the sense of Article 33(2) PCT over the disclosure of D1, since D1 does not disclose crystalline (Ia) monohydrochloride with a DSC trace having no endothermic feature below 125°C/form II crystalline (Ia) monohydrochloride.

The subject-matter of claims 8-21 does not however involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT. In the light of D1, the problem underlying claims 8-21 is the provision of a further form of N-(2-[4-(R)-2-hydroxy-2-phenylethylamino] phenyl] ethyl)-(R)-2-hydroxy-2-(3-formamido-4-hydroxyphenyl) ethylamine which is suitable for pharmaceutical formulation, in particular for administration by inhalation.

It is considered that the skilled person, faced with the problem of providing such a suitable pharmaceutical form and starting from the dihydrochloride and the crystalline hydrochloride salt having 1.52 equivalents of chlorine of D1 would undoubtedly investigate the monohydrochloride salt. Furthermore D2 teaches that, when compared to monohydrochlorides, the dihydrochlorides may suffer from processing difficulties and D2 says that "the difference in the strength of the basic centres in dihydrochloride salts can lead to a gradual loss of one of the hydrochloride moieties by release of hydrogen chloride gas".

It is thus considered that the skilled person would have investigated the monohydrochloride salt of the compound in question, the properties of the monohydrochloride pseudopolymorph referred to claims 8-21 representing merely the results of standard tests which the skilled person would inevitably have carried out.

3.) For the assessment of the present claim 14 on the question whether it is 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

Item VIII.

1.) In claim 1, the terms "weak acid" and "hydroxyl protecting group" are vague and blur

the scope of the claim, Article 6 PCT.

2.) In claim 8, the monochloride salt is only characterised by a DSC feature. In view of the fact that the description discloses only one example of such a salt (i.e. form 2) and that coming up with further salts having the DSC feature referred to cannot be achieved without undue burden, the relevant physical properties of the form 2 should be incorporated (X-ray data, IR data) in the claim, Article 6 PCT.

3) In claims 12-18 the term "Form 2" lacks a generally accepted and known meaning and renders the claim unclear, Article 6 PCT.

4.) Although claims 8 and 12 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought and/or in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.

PROCESO QUÍMICO Y NUEVA FORMA CRISTALINA**RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a la preparación de un
agonista β_2 adrenérgico en forma de sal cristalina. En particular,
la invención se refiere a la preparación de una sal cristalina del
compuesto (I): en particular, una sal de monoclórhidrato cristalino.
La invención también se refiere a una nueva forma cristalina
10 (polimorfa) de la sal de monoclórhidrato del compuesto (Ia) y un
proceso para prepararlo.

15

20

25

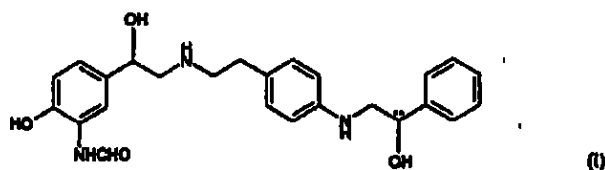
30

PROCESO QUÍMICO Y NUEVA FORMA CRISTALINA

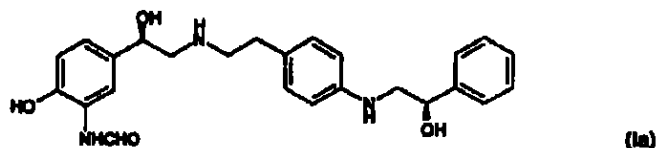
La presente invención se refiere a la preparación de un agonista adrenérgico β_2 en forma de sal cristalina. En particular, la invención se refiere a la preparación de una sal cristalina del compuesto (I) abajo definido. Más particularmente, la invención se refiere a un proceso para preparar una sal monoclórhidrato cristalino del compuesto (Ia) abajo definido. La invención también se refiere a una nueva forma cristalina (polimorfa) de la sal monoclórhidrato del compuesto (Ia)

Los agonistas de receptor adrenérgico β_2 se reconocen como fármacos eficaces para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema). Los agonistas de receptor adrenérgico β_2 también se reconocen como útiles para el tratamiento de parto prematuro, y son potencialmente útiles para tratar los desórdenes neurológicos y desórdenes cardíacos

La Solicitud de Patente Internacional WO 01/42193 y la Patente de EE.UU. correspondiente No. 6,576,793 describen entre otras cosas un nuevo compuesto de la fórmula (I)



en donde la estereoquímica en *C y **C pueden ser entre otros (R) y (S). Este compuesto puede representarse particularmente por la fórmula (Ia):



10

Compuesto (Ia) como un agonista de receptor adrenérgico β_2 .

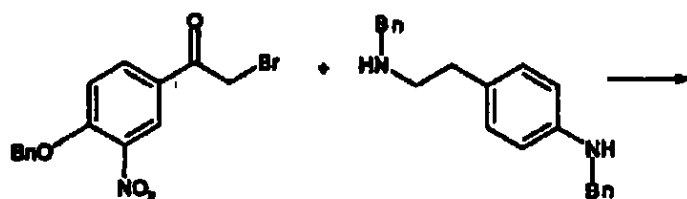
15

25

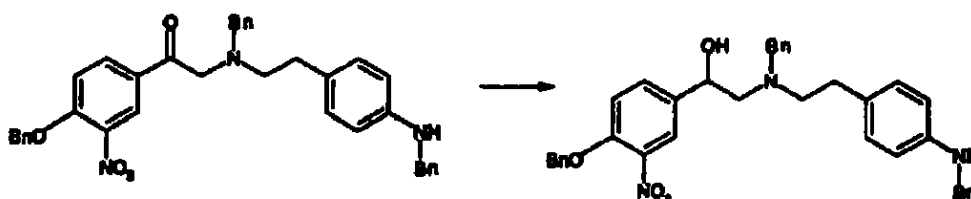
9

Esquema 1

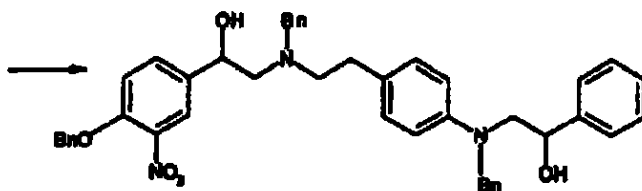
5



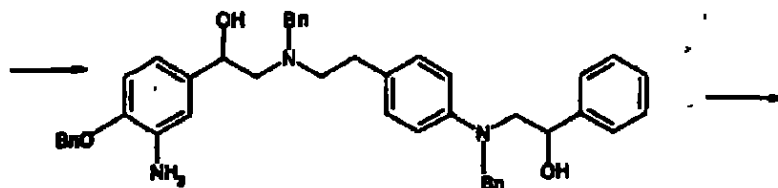
10



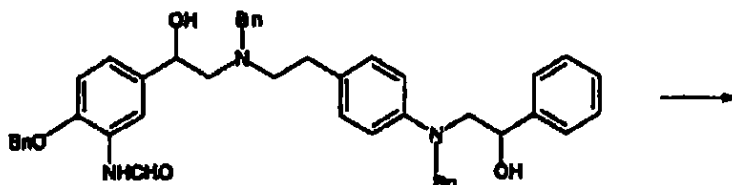
15



20



25

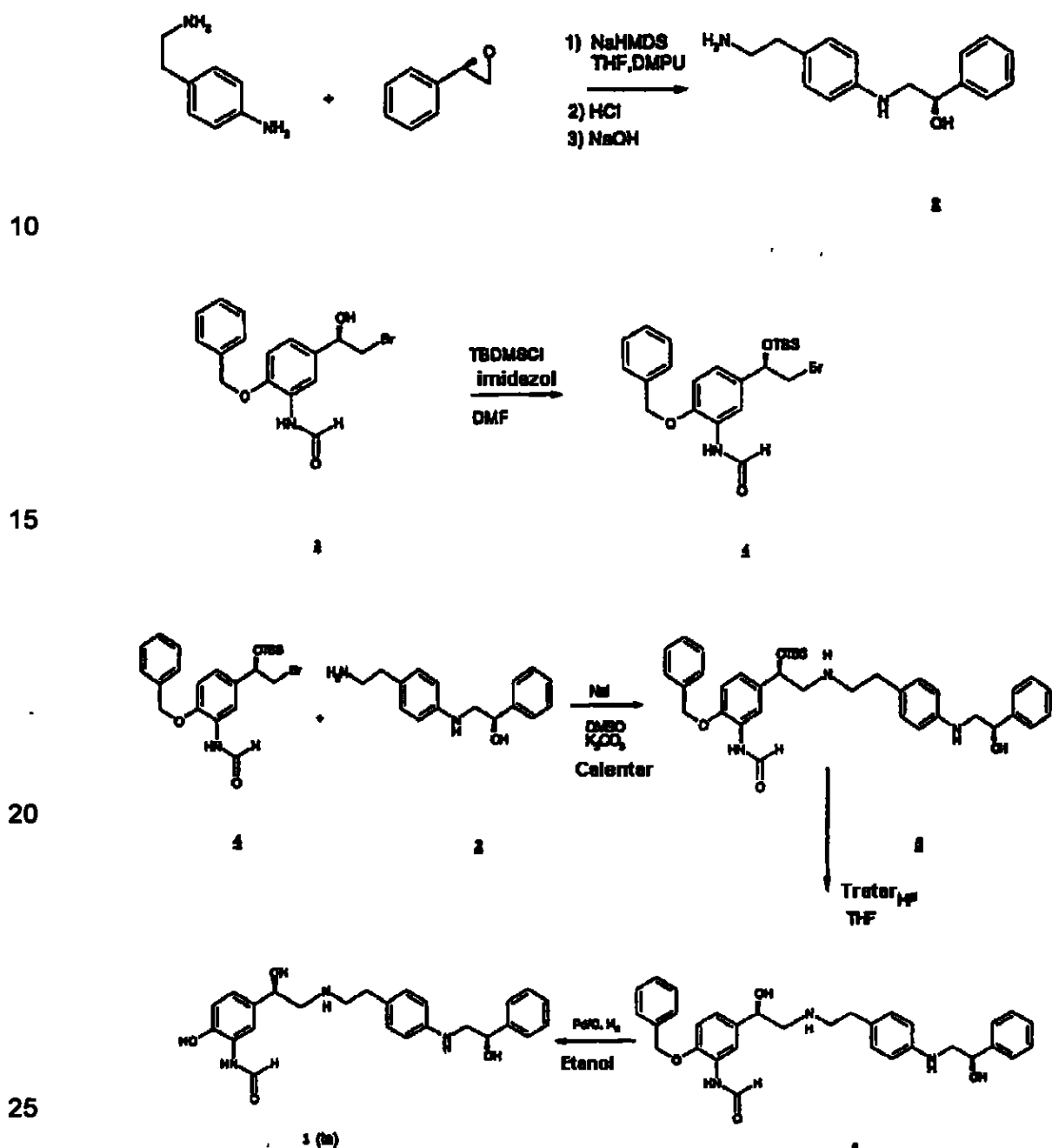


en donde Bn representa un grupo protector bencilo.

La solicitud de patente EE UU. No. 10/627,555 y la solicitud publicada internacional correspondiente WO 04/011416 describen la sal de diclorhidrato cristalino del compuesto (1a) y métodos para

preparar dicha sal. En dichas aplicaciones, el compuesto (1a) se prepara de acuerdo al siguiente esquema de reacción 2:

5 **Esquema 2**



En el Esquema 2, las abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados

NaHMDS: hexametildisilazano de sodio

THF: tetrahydrofurano

30 DMPU. 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)pirimidinona

TBDMSCl: tert-butildimetilsililcloruro

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

TREAT HF: trihidrofluoruro de trietilamina

5 La numeración de los compuestos en el Esquema 2 sigue aquel en WO 04/011416, pero se apreciará que el compuesto 1 en el Esquema 2 es equivalente al compuesto (la) en la presente

De acuerdo a WO 04/011416, la sal de diclorhidrato del compuesto 1 se prepara al disolver el compuesto 1 en un solvente
10 polar para formar una primer solución y agregar ácido clorhídrico para formar una segunda solución de la cual se forma la sal de diclorhidrato por cristalización

WO 2004/106279 (reivindicando la prioridad de la Solicitud de Patente de EE.UU No. de Serie 60/473,423) describe una forma
15 cristalina de monoclóhidrato *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina.

WO 2004/106279 describe entre otras cosas los siguientes métodos para preparar la sal de monoclóhidrato cristalino del
20 compuesto 1:

- i) la adición de entre aproximadamente 0.9 y aproximadamente 1 molar equivalente de ácido clorhídrico acuoso al compuesto activo 1 disuelto en un solvente polar, tal como isopropanol o agua;
- 25 ii) la adición de un exceso molar de una solución acuosa de un cloruro inorgánico en un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 al compuesto activo 1 disuelto en un solvente polar, soluble en agua. Una fuente adecuada de iones de cloruro es cloruro de amonio y un solvente polar adecuado es isopropanol.
30

Por ejemplo, la sal monoHCl cristalina puede formarse al disolver el compuesto 1 en isopropanol, agregando cloruro de amonio acuoso, y permitiendo a la solución mantenerse durante la noche a temperatura ambiente.

5 El producto cristalino puede aislarse por filtración y secarse.

iii) de una mezcla de agua de la sal de diclorhidrato correspondiente, cuya mezcla puede formarse por la adición de agua se agrega a la sal de diHCl del compuesto 1.

10

iv) recristalizar una sal de clorhidrato del compuesto 1 que tiene entre 1 y 2 equivalentes de cloro por mol del compuesto 1

Hemos encontrado un método mejorado para preparar una sal de monoclorhidrato del compuesto (I), en particular una sal de monoclorhidrato del compuesto (Ia) y más preferentemente una sal de monoclorhidrato cristalina del compuesto (Ia)

15

Se apreciará de lo precedente que el compuesto de la fórmula (I) incluye dos centros asimétricos, principalmente en los átomos de carbono designados en la fórmula (I) como *C y **C. Las referencias en la presente a los compuestos de la fórmula (I) incluyen tanto enantiómeros (S) como (R) ya sea en forma sustancialmente pura o mezclada en cualquiera de las proporciones, tanto en *C como **C. De esta manera, la estereoquímica en *C y **C puede ser (RS) y (RS), (R) y (R), (R) y (S), (S) y (R), o (S) y (S).

20

25

De aquí en adelante las referencias al compuesto (1) deberán leerse como que incluyen en particular el compuesto (Ia) al menos que se especifique de otra forma.

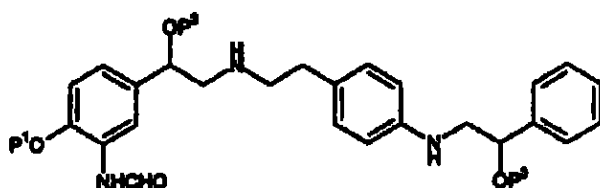
30

De esta manera, en un primer aspecto la presente invención

proporciona un proceso (A) para preparar una sal de monoclórhidrato (I) cuyo proceso comprende las etapas.

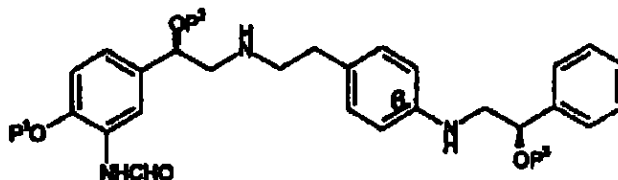
- Aa) contactar una forma protegida del compuesto (I), o compuesto (Ia) de aquí en adelante compuesto (II) y (IIa) respectivamente)

10



(II)

15



(IIa)

en donde P^1 representa un grupo protector hidróxilo, y P^2 y P^3 cada uno representa independientemente hidrógeno o un grupo protector hidróxilo;

con un ácido débil, para efectuar la protonación selectiva;

20

- Ab) contactar el producto de (a) con una fuente de iones de cloruro para efectuar el intercambio de aniones,

Ac) desproteger el producto de (b) para remover P^1 , y en donde es necesario P^2 y P^3 ;

- Ad) aislamiento del compuesto (I) o (Ia) como una sal de monoclórhidrato; y opcionalmente

Ae) cristalización o recristalización del compuesto (I) o (Ia)

En una modalidad preferida, la invención proporciona dicho proceso para la preparación de un sal de monoclórhidrato del compuesto (Ia), en particular, para la preparación de un monoclórhidrato cristalino del compuesto (Ia)

30

Los grupos protectores hidróxilo P^1 , P^2 y P^3 pueden seleccionarse de entre el amplio rango de los grupos protectores conocidos utilizando los principios bien conocidos en la materia. Los ejemplos del grupo protector hidróxilo P^1 incluyen arilalquilo por ejemplo, bencilo. En donde cualquiera o ambos de P^2 y P^3 representan grupos protectores, estos pueden ser grupos que pueden removerse selectivamente bajo condiciones que tampoco remueven P^1 . De esta manera, cada uno de P^2 o P^3 puede ser por ejemplo un grupo sililo; por ejemplo, un grupo sililo trialquilo tal como sililo tert-butildimetilo. En una modalidad de esta invención, P^1 representa un grupo protector y P^2 y P^3 ambos representan hidrógeno. Si para emplear un grupo protector y de ser así la elección del grupo protector se encuentra la remisión del experto en la materia y puede lograrse sin experimentación debida.

Se apreciará por aquellos expertos en la materia que los compuestos (I) y (Ia) contienen dos átomos de nitrógeno básicos y de esta manera tienen el potencial para formar las sales o ambas. A fin de obtener un monoclórhidrato directamente, es decir, por reacción del compuesto (II) o (IIa) con ácido clorhídrico, la reacción debe controlarse cuidadosamente para lograr la estequiometría correcta, y evitar la formación de por ejemplo, una sal de diclorhidrato.

Hemos encontrado que el efectuar la protonación inicial con un ácido débil tal como ácido acético da como resultado la pronotación selectiva de solamente un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno más básico) y, siguiente al intercambio de aniones, la formación de una sal de monoclórhidrato estequímicamente exacta. El proceso de la presente invención también tiene la ventaja de que la sal de clorhidrato puede prepararse sin el uso de ácido fuerte. Es deseable evitar el uso de

un fuerte ácido a medida que esto puede conducir a la deformilación del compuesto principal

En la etapa (Aa) del proceso actual, un compuesto de la fórmula (II) o (IIa) puede contactarse con un ácido débil.

5 Convenientemente, esta etapa puede efectuarse en un solvente orgánico, por ejemplo, una cetona tal como 2-butanona (metiletilcetona) o dietilcetona, o un alcohol inmiscible en agua tal como 1-pentanol. Los ácidos débiles que pueden emplearse incluyen por ejemplo, ácido acético, ácido 2-metoxibenzoico o
10 ácido 4-metoxibenzóico, preferentemente ácido acético. El ácido débil puede por ejemplo tener un pKa en el rango 4-5. Esta etapa puede efectuarse convenientemente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, a una temperatura en el rango de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C.

15 La Etapa (Ab) puede efectuarse convenientemente sin el aislamiento del producto de la etapa (Aa). De esta manera, por ejemplo, la solución obtenida de la etapa (Aa) puede contactarse con una fuente de iones de cloruro, utilizando, por ejemplo, cloruro de sodio acuoso. Esta etapa también puede efectuarse
20 convenientemente a una temperatura en el rango de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. En esta etapa, el producto intermedio puede aislarse utilizando métodos convencionales para proporcionar la sal de monoclóhidrato del compuesto (II) o (IIa). Este producto puede obtenerse en forma
25 cristalina. Si es necesario la cristalización puede facilitarse por métodos estándares, tales como agitación, enfriamiento, excoiación o germinación.

La desprotección de (II) o (IIa) de acuerdo a la etapa (Ac) puede efectuarse mediante métodos convencionales. De esta
30 manera, en donde uno o ambos P² y P³ representa un grupo sililo

este puede removerse por ejemplo utilizando fluoruro de cesio, en un solvente orgánico tal como metanol, opcionalmente en mezcla con un solvente adicional tal como dietilcetona, metiletilcetona o n-butilacetato, o trifluoruro de trietilamina en un solvente tal como tetrahidrofurano. Un grupo protector P¹ puede removerse por ejemplo por hidrogenación utilizando un catalizador de paladio o platino por ejemplo, Pd/C, convenientemente en un solvente orgánico tal como N-metilpirrolidona.

La sal de monoclórhidrato del compuesto (I) o (Ia) preparada de acuerdo a la presente invención puede aislarse mediante medios convencionales. Ventajosamente dicha sal de monoclórhidrato del compuesto (Ia) puede obtenerse en forma cristalina, por precipitación de una solución orgánica acuosa. En una modalidad particular, el monoclórhidrato cristalino (Ia) puede obtenerse de una solución orgánica que comprende una mezcla de N-metilpirrolidona e isopropilalcohol (preferentemente 1:1), mediante calentamiento de dicha solución a una temperatura en el rango de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C, agregando agua y después contactando la solución acuosa resultante con alcohol isopropilo adicional. Durante la adición de alcohol isopropilo adicional se enfría la temperatura, inicialmente en el rango de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C y por consecuencia en el rango de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°.

La recristalización de la sal de monoclórhidrato del compuesto (Ia) puede efectuarse al suspender o disolver dicho compuesto en un solvente adecuado, por ejemplo, alcohol industrial desnaturalizado o metanol, en mezcla con agua. La suspensión o solución resultante puede si es necesario, calentarse por ejemplo a una temperatura en el rango de aproximadamente

60°C a aproximadamente 80°C. La cristalización puede iniciarse en manera convencional, por ejemplo, con enfriamiento y/o germinación.

En experimentos iniciales encontramos que el compuesto
5 cristalino (la) monoclórhidrato se obtuvo no solamente en la misma forma cristalina según se describe y se caracteriza en WO 2004/106279 (de aquí en adelante Forma 1), sino también en una nueva forma cristalina, referida en la presente como Forma 2. Además encontramos que los cristales de la Forma 2 son una
10 forma más termodinámicamente estable que los cristales de la Forma 1.

Además, encontramos que una mezcla de los cristales Forma 1 y Forma 2 del compuesto (la) monoclórhidrato puede convertirse a cristales Forma 2 sustancialmente puros mediante mezclado, por
15 ejemplo, al suspender una mezcla de los cristales Forma 1 y Forma 2 en un solvente tal como alcohol industrial desnaturalizado acuoso o metanol y al agitar a una temperatura en el rango de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C, por un período extendido, por ejemplo, hasta 10 días, o mediante un proceso que
20 incluye la recristalización con ciclado de temperatura. Tales métodos pueden utilizarse para proporcionar las semillas del material Forma 2.

De esta manera, en una modalidad particular del proceso A: recristalización de la sal de monoclórhidrato, obtenida puede
25 efectuarse al someter una suspensión de monoclórhidrato (la) a ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento. El calentamiento puede efectuarse a una temperatura en el rango de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C y el enfriamiento en el rango de aproximadamente 15°C a 25°C. La solución o
30 suspensión puede envejecerse después de cada fase de

calentamiento y/o enfriamiento. Las etapas de calentamiento y enfriamiento pueden repetirse por varios ciclos, por ejemplo, 2-5 ciclos.

La Forma 1 y Forma 2 del monoclóhidrato cristalino (Ia) puede distinguirse utilizando el análisis de Calorimetría de Exploración Diferencial, difracción de rayos X, y/o espectroscopia infrarroja según se describe de aquí en adelante. El monoclóhidrato cristalino (Ia) Forma 2 se ha encontrado que es más termodinámicamente estable que la Forma 1.

La presente invención de esta manera también proporciona monoclóhidrato cristalino (Ia) (principalmente, *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclóhidrato) en una forma (Forma 2) que se caracteriza por un indicio de calorimetría de exploración diferencial que muestra una ausencia de características endotérmicas discernibles abajo de aproximadamente 125°C, dos o más casos endotérmicos menores entre aproximadamente 130°C y aproximadamente 180°C y un inicio de flujo de calor endotérmico importante a aproximadamente 229°C. Por ejemplo, dichos eventos endotérmicos menores pueden presentarse a aproximadamente 133°C y a aproximadamente 151°C, además un caso endotérmico menor adicional puede presentarse a aproximadamente 170°C.

El monoclóhidrato cristalino (Ia) puede también caracterizarse por espectroscopia infrarroja. De esta manera, cuando el espectro de absorción infrarroja se registró sobre el rango de número de ondas 4000 a 650 cm⁻¹ utilizando un espectrómetro Perkin Elmer Espectro Uno FT-IR equipado con un accesorio de muestreo PerkinElmer Universal ATR (reflejo total atenuado) el monoclóhidrato cristalino (Ia) Forma 2 dio un

espectro de absorción infrarroja con bandas de absorción importantes a aproximadamente 663, 698, 747, 764, 788, 809, 827, 875, 969, 995, 1024, 1056, 1081, 1101, 1212, 1294, 1371, 1440, 1520, 1543, 1596, 1659, 3371 y 3552 cm⁻¹

5 El monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 puede también caracterizarse por difracción en polvo de rayos X, por ejemplo, como en las Figuras 1 y 2 de aquí en adelante.

Todavía en una modalidad adicional, la presente invención proporciona monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 en forma
10 sustancialmente pura. Según se utiliza en la presente, el término "sustancialmente puro" significa monoclórhidrato cristalino (Ia) en donde más de 50% en peso en Forma 2, adecuadamente al menos 75% en peso es Forma 2, por ejemplo, al menos 80%, adecuadamente al menos 85%, preferentemente al menos 90% en
15 peso.

El monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 puede obtenerse en forma sustancialmente pura al controlar la cristalización o recristalización del monoclórhidrato (Ia), por ejemplo, en la etapa (e) del proceso de la presente invención. En general, es deseable
20 efectuar la cristalización del ciclado de temperatura según se describe anteriormente.

De esta manera, en un aspecto adicional la presente invención también proporciona un proceso (B) para obtener monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 (según se define en la
25 presente) que comprende:

Ba) Formar una mezcla de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclórhidrato en un solvente orgánico acuoso, al contactar dicho monoclórhidrato con dicho solvente y
30 calentar en un rango de aproximadamente 60°C a

aproximadamente 70°C, por ejemplo, aproximadamente 65°C;

Bb) Ajustar la temperatura de dicha mezcla en el rango de aproximadamente 52°C a aproximadamente 58°C, por ejemplo, aproximadamente 55°C,

5 Bc) Germinar dicha mezcla con cristales Forma 2;

Bd) Enfriar dicha mezcla a una temperatura en el rango de aproximadamente 15°C a 25°C,

Be) Calentar dicha mezcla a una temperatura en el rango de aproximadamente 47°C a aproximadamente 52°C, por ejemplo,
10 aproximadamente 50°C,

Bf) Repetir las etapas Bd) y Be) para obtener la Forma 2 deseada.

En la etapa Ba) del proceso anterior, el solvente orgánico acuoso puede ser por ejemplo, un alcohol acuoso tal como metanol
15 acuoso o alcohol industrial desnaturalizados acuosos. En el calentamiento en el rango de temperatura especificado la mezcla deberá formar una solución en el solvente orgánico. Si es necesario o deseado en esta etapa la solución puede aclararse, por ejemplo, por filtración para remover impurezas.

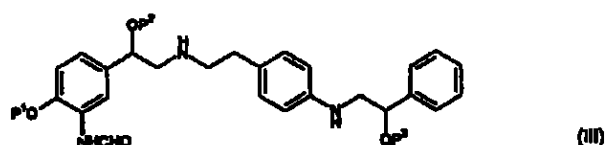
20 En la etapa Bc) la germinación puede efectuarse con material cristalino preparado según se describe anteriormente. Después de la germinación se forma una suspensión. La mezcla puede envejecerse después de cada fase de calentamiento y/o enfriamiento. El período de envejecimiento puede ser por ejemplo
25 de aproximadamente 0.25 horas a aproximadamente 3.00 horas. Las etapas de calentamiento y enfriamiento Bd) y Be) puede repetirse por varios ciclos, por ejemplo, 2-5 ciclos. De esta manera, por ejemplo, la solución o suspensión de monoclórhidrato (la) puede calentarse inicialmente a una temperatura en el rango
30 de aproximadamente 60°C a aproximadamente 70°C, por ejemplo,

65±2°C, enfriarse a una temperatura en el rango 50°C a 60°C, por ejemplo, 55±2°C, germinarse, envejecerse por aproximadamente 30 minutos, después enfriarse durante un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 20°C. En ciclos 5 subsecuentes, la solución o suspensión pueden calentarse a aproximadamente 50°C y enfriarse a aproximadamente 10°C.

El *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclóridato empleado como una materia prima para la preparación de la 10 Forma 2 puede prepararse por ejemplo mediante el proceso A anterior o según se describe en WO 04/011416.

El compuesto de la fórmula (II) o (IIa) en donde P² y P³ ambos representan hidrógeno, pueden obtenerse de un compuesto correspondiente de la fórmula (III)

15



20

en donde P¹ y P³ son según se definen para el compuesto (II) y P² es un grupo protector hidróxilo. P² puede seleccionarse de los grupos protectores hidróxilo conocidos en la materia, por ejemplo, un grupo sililo tal como tert-butildimetilsililo. Se apreciará que P¹, 25 P² y P³ deberá seleccionarse de tal forma que P² y P³ pueden removerse bajo condiciones que tampoco removerán P¹.

Cuando P² representa un grupo tert-butildimetilsililo este puede removerse convenientemente utilizando fluoruro de cesio, en un solvente orgánico tal como metanol, opcionalmente en 30 mezcla con un solvente adicional tal como dietilcetona,

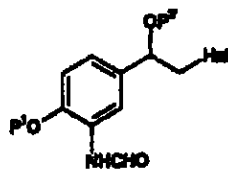
54

metiletilcetona o n-butilacetato.

Se entenderá que cuando se desee obtener un compuesto (la) el producto intermedio quiral adecuado se emplea deseablemente en esta etapa y en las etapas descritas posteriormente. Las estructuras (III) (IV) y (V) deberá por lo tanto interpretarse como que representan las formas quirales individuales así como también las mezclas de las mismas

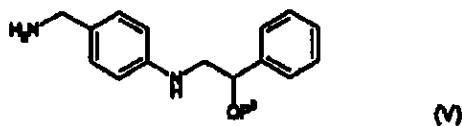
Un compuesto (III) puede obtenerse por reacción de un compuesto (IV).

10



en donde Hal es un grupo de salida halo, por ejemplo, bromo, y P^2 es según se define para la fórmula (III) con un compuesto (V)

15



20

o una sal del mismo, por ejemplo, una sal de bromhidrato, en donde P^3 es según se define para la fórmula (III).

La reacción de (IV) y (V) puede efectuarse convenientemente en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio y en un solvente tal como N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona

Los compuestos (IV) y (V) pueden acoplarse, en un solvente tal como N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, al agregar carbonato de potasio e hidróxido de sodio o yoduro de sodio y al calentar a una temperatura en el rango de aproximadamente 90°C a

51

aproximadamente 140°C para formar un compuesto (III), el cual puede además reaccionar con el aislamiento

El compuesto (V) puede obtenerse al acoplar 2-(4-aminofenil)etilamina y óxido de estireno.

5



Se apreciará que para preparar un compuesto (Ia), la forma
10 quiral correcta del compuesto (V) deberá emplearse. Esto puede prepararse al emplear óxido (R)-estireno en la reacción anterior.

La amina, que se proporciona opcionalmente como una sal, primero puede reaccionar con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.2 equivalentes de una base que tiene un valor
15 pK_a mayor a aproximadamente 18, en cuanto a desprontonar sustancialmente el grupo 4-amino y el óxido (R)-estireno agregado al producto de la reacción de amina. Los compuestos básicos útiles incluyen bis(trimetilsilil)amida de sodio, alternativamente conocido como hexametildisilizano de sodio (NaHMDS), litio
20 diisopropil amida, y n-butil litio. La reacción se conduce preferentemente en un sistema solvente incluyendo un solvente aprótico polar, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU). Los ejemplos adicionales de solventes polares apróticos incluyen dimetilsulfóxido, N-metil pirrolidinona,
25 N,N-dimetil acetamida, tetrametiletilenodiamina, y hexametilfosforamida. Después de la extracción acuosa, el producto de la reacción de acoplamiento puede cristalizarse como una sal, por ejemplo, la sal de clorhidrato o bromhidrato, de un solvente tal como isopropanol, por la adición de ácido clorhídrico
30 acuoso o hidrobromico acuoso. El procedimiento de cristalización

eficientemente separa el producto deseado de los productos secundarios formados durante la reacción. La sal de clorhidrato puede volver a disolverse con 10N de hidróxido de sodio acuoso para proporcionar 2-[4-(((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil)]etilamina
5 (compuesto (V)). La sal de bromhidrato sin embargo puede utilizarse directamente en la siguiente etapa.

El estereoisómero correspondiente (S), 2-[4-(((S)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil)]etilamina, puede prepararse al sustituir óxido (S)-estireno para óxido (R)-estireno en el procedimiento anterior
10 para la síntesis del compuesto (V)

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse mediante métodos conocidos en la materia. De esta manera, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IV) en donde P² es hidrógeno puede prepararse según se describe en la Patente de
15 EE UU. No. 6,268,533 B1; y en R. Hett *et al.*, Organic Process Research and Development, 1998, 2, 96-99, o utilizando los procedimientos similares a aquellos descritos por Hong *et al.*, Tetrahedron Ltd., 1994, 35, 6631; o similares a aquellos descritos en la Patente de EE.UU. No. 5,495,054. Un grupo protector P²
20 puede introducirse mediante métodos estándares, por ejemplo, por la adición de tert-butildimetilsililcloruro (TBDMS-Cl) y disolverse en un solvente adecuado tal como diclorometano.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica
25 en un mamífero, tal como un humano, para el cual un agonista β_2 -adrenoreceptor se indica, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2. En particular, la presente invención proporciona tal método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad
30 asociada con la obstrucción de las vías respiratorias reversibles

tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección de tracto respiratorio o enfermedad de tracto respiratorio superior.

En la alternativa, también se proporciona un monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 para utilizarse en terapia médica, particularmente, para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el cual se indica un agonista β_2 -adrenoreceptor. En particular, se proporciona monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la obstrucción de vías respiratorias reversible tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección de tracto respiratorio o enfermedad de tracto respiratorio superior

La presente invención también proporciona el uso de monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 en la elaboración de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica para el cual se indica un agonista β_2 -adrenoreceptor, por ejemplo, una enfermedad asociada con obstrucción de vías respiratorias reversible tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección de tracto respiratorio o enfermedad de tracto respiratorio superior.

La cantidad de monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 que se requiere para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará con la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento, y el desorden o enfermedad particular que se trata. El compuesto de la invención puede administrarse por inhalación a una dosis de desde 0.005 mg a 1 mg, preferentemente 0.001 mg a 0.1 mg, por ejemplo, 0.005 mg a 0.05 mg. El rango de dosis para humanos adultos es generalmente de 0.0005 mg a 0.5 mg por día, por ejemplo, de 0.0005 a 0.1 mg por día, convenientemente 0.001 mg

a 0.05 mg por día, por ejemplo, 0.005 mg a 0.05 mg.

Mientras es posible para monoclórhidrato cristalino (la) Forma 2 administrarse solo, es preferible que se presente como una formulación farmacéutica

5 De acuerdo con lo anterior, la presente invención además proporciona una formulación farmacéutica que comprende monoclórhidrato cristalino (la) Forma 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente, y opcionalmente uno u otros más ingredientes terapéuticos.

10 De aquí en adelante, el término "ingrediente activo" significa monoclórhidrato cristalino (la) Forma 2 o una forma del compuesto (la) derivado de dicha forma cristalina.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, 15 intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), inhalación (incluyendo los polvos o nieblas de partícula fina que pueden generarse de varios tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores), rectal y local (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) a pesar de 20 que la vía más adecuada puede depender de por ejemplo, la condición y desorden del recipiente. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis de unidad y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la materia de farmacéutica. Todos los métodos incluyen la 25 etapa de traer el ingrediente activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al traer uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y así, si es necesario, darle 30 forma al producto en la formulación deseada

Las composiciones en polvo secas para el suministro local al pulmón mediante inhalación, por ejemplo, puede presentarse en cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina, o ampollas de por ejemplo oropel de aluminio laminado, para utilizarse en un inhalador o insuflador. Las formulaciones mezcladas en polvo generalmente contienen una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia de vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono-, di o pol-sacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Se prefiere el uso de lactosa. Las formulaciones mezcladas en polvo también pueden contener un agente ternario tal como un éster de azúcar, por ejemplo, octaacetato de celobiose, o un estearato tal como estearato de magnesio o estearato de calcio.

Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg-10 mg del ingrediente activo opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes. El envasado de la formulación puede ser adecuado para dosis de unidad o suministro de multi-dosis. En el caso de suministro de multi-dosis, la formulación puede pre-medirse (por ejemplo, como en Diskus, véase GB 2242134, Patente de EE.UU. Nos. 6,632,666, 5,860,419, 5,873,360 y 5,590,654 o Diskhaler, véase GB 2178965, 2129691 y 2169265, Patentes de EE.UU. Nos 4,778,054, 4,811,731, 5,035,237) o medirse en uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase EP 69715 o en los dispositivos descritos en las Patentes de EE.UU No 6,321,747). Un ejemplo de un dispositivo de dosis de unidad es Rotahaler (véase GB 2064336 y Patente de EE.UU No 4,353,656). El dispositivo de inhalación Diskus comprende una banda alargada formada de una lámina base que tiene una pluralidad de cavidades separadas a lo largo de su

longitud y una lámina tapa herméticamente pero sellada de manera descortezable a la misma para definir una pluralidad de contenedores, cada contenedor teniendo en el mismo una formulación inhalable que contiene ingrediente activo
5 preferentemente combinado con lactosa Preferentemente, la banda es lo suficientemente flexible para bobinarse en un rodillo. La lámina tapa y la lámina base preferentemente tendrán partes extremo guía que no se sellan entre sí y al menos una de dichas partes extremo guía se construye para unirse a un medio de
10 bobinado. También, preferentemente, el sello hermético entre las láminas base y tapa se extiende sobre su ancho total. La lámina tapa puede desprenderse preferentemente de la lámina base en una dirección longitudinal de un primer extremo de la lámina base. Alternativamente, la formulación puede presentarse si se desea
15 junto con uno o más agentes terapéuticos en un dispositivo de inhalación en donde los agentes terapéuticos individuales se administran simultáneamente pero se almacenan por separado (o se almacenan por separado completa o parcialmente para combinaciones triples), por ejemplo, en composiciones
20 farmacéuticas separadas, por ejemplo, según se describe en WO 03/061743.

Las composiciones rociadores para el suministro local al pulmón por inhalación, por ejemplo, pueden formularse como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles derivados de
25 envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado Las composiciones de aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución y generalmente contienen el ingrediente activo opcionalmente en combinación con otro ingrediente
30 terapéuticamente activo y un propulsor adecuado tal como

fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. El dióxido de carbono u otro gas adecuado también puede utilizarse como un propulsor. La composición de aerosol puede ser excipiente libre o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicional bien conocidos en la materia tales como agentes tensoactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y cosolventes por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente se retendrán en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula medidora) y ajustarse en un accionador proporcionado con una pieza bucal.

Los medicamentos para la administración por inhalación deseablemente tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial es usualmente 1-10 μm , preferentemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño arriba de 20 μm generalmente son demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las pequeñas vías respiratorias. Para lograr estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo según se produce pueden reducirse en tamaño mediante medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada puede separarse por clasificación de aire o cribado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas. Cuando un excipiente tal como lactosa se emplea, generalmente, el tamaño de partícula del excipiente será mucho más grande que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa típicamente se presentará como lactosa triturada, en donde no

más del 85% de partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μ m y no menos de 15% tendrá un MMD de menos de 15 μ m.

Los rociadores intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como
5 agentes espesantes, sales reguladoras o ácidas o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de isotonicidad o anti-oxidantes.

Las soluciones para inhalación por nebulación pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales reguladoras, agentes de ajuste de
10 isotonicidad o antimicrobianos. Pueden esterilizarse por filtración o calentamiento en un autoclave, o presentarse como un producto no estéril.

Las formulaciones de dosis de unidad preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, según se señala
15 anteriormente, o una fracción adecuada de las mismas, del ingrediente activo.

Deberá entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la
20 materia, teniendo de acuerdo al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden utilizarse en combinación con o incluir uno u
25 otros más agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionarse de agentes anti-inflamatorios, agentes anti-colinérgicos (particularmente un agonista de receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas β_2 -adrenoreceptor, agentes anti-infectivos (por ejemplo, antibióticos, antivirales), o antihistamínicos. La invención
30 proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una

combinación que comprende monoclorhidrato cristalino (la) Forma 2 junto con uno u otros más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, seleccionada de un agente anti-inflamatorio (por ejemplo, un corticoesteroide o un NSAID), un agente anticolinérgico, otro
 5 agonista β_2 -adrenoreceptor, un agente anti-infectivo (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral), o un antihistamínico. Se prefieren las combinaciones que comprenden monoclorhidrato cristalino (la) Forma 2 junto con una corticosteroide, y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor PDE-4. Las combinaciones preferidas son aquellas
 10 que comprenden uno u otros dos agentes terapéuticos.

Quedará claro para un experto en la materia que, en donde es adecuado, el (los) otro (s) ingrediente (s) terapéutico (s) puede (n) utilizarse en la forma de sales, (por ejemplo, metal álcali o sales amina o como sales de adición ácidas), o profármacos, o
 15 como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico. Quedará claro que cuando es adecuado, los ingredientes terapéuticos pueden utilizarse en forma
 20 ópticamente pura.

Los agentes anti-inflamatorios incluyen corticoesteroides. Los corticoesteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometilo de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-
 25 androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico y éster S-fluorometilo de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, más preferentemente éster S-fluorometil de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-
 30 dieno- 17β -carbotioico.

Los agentes anti-inflamatorios también incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID's). NSAID's incluyen cromoglicato de sodio, sodio de nedocromil, inhibidores fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores PDE4 o 5 inhibidores PDE3/PDE4), antagonistas leucotrieno, inhibidores de síntesis de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), inhibidores iNOS, inhibidores triptasa y elastasa, antagonistas integrina beta-2 y antagonistas y agonistas de receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas 2a de adenosina), antagonistas citoquina (por ejemplo, 10 antagonistas de quimoquina, tales como antagonista CCR3) o inhibidores de síntesis de citoquina, o inhibidores de 5-lipooxigenasa.

Un inhibidor específico PDE4 puede ser cualquier compuesto que se conoce para inhibir la enzima PDE4 o que se descubre para 15 actuar como un inhibidor PDE4, y que son solamente inhibidores PDE4, ni compuestos que inhiben otros miembros de la familia PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como también PDE4

Los compuestos de interés incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2- 20 carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Otro compuesto de interés es ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como 25 cilomilast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas, que se describe en la Patente de EE.UU. 5,552,438. Los compuestos adicionales de interés se describen en la solicitud de patente internacional publicada WO 04/024728 (Glaxo Group Ltd), PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd) y PCT/EP2004/005494 30 (Glaxo Group Ltd.)

Los agentes anticolinérgicos de interés son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, receptores o antagonistas de bandeja de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares para la administración por medio de inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, vendido bajo el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, vendido bajo el nombre Spiriva)

Los anti-histamínicos de interés (también referidos como antagonistas de receptor H₁) incluyen cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H₁, y son seguros para uso humano. Los antagonistas de primera generación, incluyen derivados de etanolaminas, etilenodiaminas, y alcalaminas, tales como difenilhidramina, pirilamina, clemastinaclorfeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastine, azelastine, levocetirizina, fexofenadina y cetirizina.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende monoclorhidrato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un inhibidor PDE4. Preferentemente, la invención proporciona una combinación que comprende monoclorhidrato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un inhibidor PDE4 preferido según se describe anteriormente, por ejemplo, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende monoclorhidrato

cristalino (Ia) Forma 2 junto con un corticoesteroide. Preferentemente, la invención proporciona una combinación que comprende monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un corticoesteroide preferido según se describe anteriormente, por ejemplo, propionato de fluticasona, éster S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y éster S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

10 La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un anticolinérgico. Preferentemente, la invención proporciona una combinación que comprende monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un anticolinérgico preferido según se describe anteriormente, por ejemplo, ipatropio, oxitropio o tiotropio.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un antihistamínico. Preferentemente, la invención proporciona una combinación que comprende monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un antihistamínico preferido según se describe anteriormente.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2 junto con un inhibidor PDE4 y un corticoesteroide. Preferentemente, la invención proporciona una combinación que comprende monoclóridato cristalino (Ia) Forma 2 con un antihistamínico preferido y un corticoesteroide preferido según se describe anteriormente.

30 La invención proporciona de esta manera, en un aspecto

adicional, una combinación que comprende monoclórhidrato cristalino (la) Forma 2 junto con un inhibidor PDE4. Preferentemente, la invención proporciona una combinación que comprende monoclórhidrato cristalino (la) Forma 2 junto con un inhibidor PDE4 preferido y un anticolinérgico preferido según se describe anteriormente.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para utilizarse en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación según se define anteriormente junto con vehículo o diluyente fisiológicamente estable representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas combinadas o separadas. Las dosis adecuadas de los agentes terapéuticos conocidos se apreciarán fácilmente por aquellos expertos en la materia.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X de *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclórhidrato cristalino Forma 2 (Compuesto monoclórhidrato (la)) correspondiente al Ejemplo 1(iv).

La Figura 2 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X de *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclórhidrato cristalino Forma 2 correspondiente al Ejemplo 3.

La Figura 3 muestra un indicio DSC para *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-

hidroxifenil)etilamina monoclóridato cristalino Forma 2, correspondiente al Ejemplo 3. Una serie de casos endotérmicos menores se observan anteriormente aproximadamente 125°C. Existen endotérmicos con inicios de 135.7°C (caso 1) 149.3°C (caso 2) y 170.3°C (caso 3). Esto se sigue por un endotermo largo con un inicio de 227.2°C.

Para un mejor entendimiento de la invención, los siguientes Ejemplos se dan a manera de ilustración.

Métodos Analíticos

10 El análisis XRPD mostrado en la Figura 1 se realizó en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker Modelo D8 Advance, número de serie ROE 2357. El método se ejecuta de 2 a 40 grados 2-Teta con un tamaño de etapa 2-Theta 0.0145 grados y un tiempo de colección de 1 segundo en cada etapa.

15 El análisis de difracción en polvo de rayos X (XRPD) del Ejemplo 3 (mostrado en la Figura 2) se realizó en un difractómetro en polvo PANalítico X'Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY1850 utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu $K\alpha$, tensión de generador: 40 kV, corriente del generador 45 mA, ángulo de inicio: 3.0 °2 θ , tamaño de etapa 0.017 °2 θ , tiempo por etapa 9205 segundos. La muestra se preparó utilizando un vidrio capilar de diámetro externo de 0.5 mm. Los ángulos XRPD característicos y d-divisiones se registran en la Tabla 1.

25 El espectro de absorción infrarrojo se registró sobre el rango de número de ondas 4000 a 650 cm^{-1} utilizando un espectrómetro Perkin Elmer Uno FT-IR equipado con un accesorio de muestreo PerkinElmer Universal ATR (reflejo total atenuado).

Los espectros ^1H NMR se adquirieron en un espectrómetro 30 400 MHz Bruker DPX400 en 300K. La muestra se disolvió en

CDCI₃ o dms₂-D₆ y ajustes químicos se reportaron en ppm en relación a la señal TMS a 0 ppm.

El análisis de calorimetría de exploración diferencial para
5 Ejemplo 1(iv) se obtiene con un Instrumento Perkin Elmer modelo
Pyris 1. Las muestras se pesan en un mortero de aluminio de 50
microlitros, una tapa de aluminio colocada en la parte superior de
la muestra y comprimida con una varilla de bronce. Una cubierta
de aluminio se coloca en la parte superior del mortero y sella
10 utilizando una prensa universal. Un mortero vacío, tapa y cubierta
sirviendo como una referencia. Las muestras se equilibran a 30°C
y calientan a 10°C por minuto a una temperatura de 300°C El
instrumento se calibra utilizando indio, estaño y estándares de
plomo.

15 El indicador DSC del producto del Ejemplo 3 se muestra en
la Figura 3 y se obtiene utilizando un calorímetro TA Instruments
Q1000. La muestra se pesa en un mortero de aluminio, una tapa
de mortero colocada en la parte superior y estrecha ligeramente
sin sellar el mortero. El experimento se conduce utilizando una
20 velocidad de calentamiento de 10°C min⁻¹.

Abreviaciones

TBDMS-Cl: tert-butildimetilsilil cloruro

DCM: diclorometano

DMA: N,N-dimetilacetamida

25 MEK. 2-Butanona (metiletil cetona)

NMP: N-metilpirrolidona

IPA: Isopropilalcohol

IMS espíritu metilado industrial (en los siguientes ejemplos
composición de IMS fue Etanol-96%, metanol 4%)

30 Ejemplos de Referencia (preparación de monoclorhidrato

cristalino (la) como por WO2004/106279)

a) Síntesis de 2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etilamina (2)

A un matraz de 3 cuellos de 1000 mL se agregan 10 g
5 (74 mmol) de 2-(4-aminofenil)etilamina y 15 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)pirimidinona (DMPU). El matraz de reacción se ajusta con un agitador superior, un embudo de adición 125 mL y un termómetro. El matraz de reacción se purga con nitrógeno y coloca en un baño de agua fría. El embudo de adición
10 se carga con 83 mL (83 mmol) de 1.0 M bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofuran. La solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio se agrega gota a gota durante 30 min con agitación vigorosa. El embudo de adición se remueve y reemplaza con un septo de hule. (*R*)-óxido de estireno (8.4 mL, 74 mmol) se agrega
15 gota a gota por jeringa durante 10 minutos. La tasa de adición se controla para mantener una temperatura por debajo de 35°C. Después de 1 h, la reacción se temple por adición gota a gota de 88 mL de agua. La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado, diluye con 56 mL acetato de isopropil y enjuaga con 84
20 mL cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se enjuaga una segunda vez con una mezcla de 84 mL agua y 84 mL cloruro de sodio acuoso saturado y finalmente con 84 mL cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se concentra bajo vacío. El residuo se reconcentra dos veces de isopropanol
25 (porciones de 55 mL) y después se redisuelve en isopropanol (235 mL) y calienta a 70°C con agitación. ácido clorhídrico concentrado (13.2 mL, 160 mmol) se agrega durante dos minutos. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y agita por 14 h. El producto precipitado se aísla por filtración y enjuaga con
30 isopropanol y acetato de isopropil. El producto se seca bajo vacío.

por 3 h y después se disuelve en 56 mL agua y transfiere a un embudo separado. Acetato de isopropil (56 mL) y 10 N hidróxido de sodio acuoso (19 mL, 190 mmol) se agregan. El embudo separado se agita y las fases se separan. La capa orgánica se
 5 seca durante sulfato de sodio y concentra para proporcionar el producto (2) como un aceite naranja-café (11 g, 44 mmol, 59%).
 m/z : $[M + H^+]$ calc para $C_{16}H_{20}N_2O$ 257.2; encontrado 257.2.

b) Síntesis de 2-bromo-(*R*)-1-*tert*-butildimetilsiloxi-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etano (4)

10 (*R*)-2-Bromo-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol
 (intermediario 3) (9.9 g, 28 mmol) se disuelve en 36 mL dimetilformamida. Imidazol (2.3 g, 34 mmol) y *t*-butildimetilsililcloruro (4.7 g, 31 mmol) se agregan. La solución se agita bajo atmósfera de nitrógeno por 72 h. Imidazol adicional
 15 (0.39 g, 5.7 mmol) y *t*-butildimetilsililcloruro (0.64 g, 4.3 mmol) se agregan y la reacción se agita por un adicional de 20 h. La reacción se diluye con una mezcla de acetato de isopropil (53 mL) y hexanos (27 mL) y transfiere a un embudo separado. La capa orgánica se enjuaga dos veces con una mezcla de agua (27 mL) y
 20 cloruro de sodio acuoso saturado (27 mL) seguido por un enjuague final con cloruro de sodio acuoso saturado (27 mL). La capa orgánica se seca durante sulfato de sodio. Gel de sílice (23.6 g) y hexanos (27 mL) se agregan y la suspensión se agita por 10 minutos. Los sólidos se remueven por filtración y el filtrado
 25 concentra bajo vacío. El residuo se cristaliza de hexanos (45 mL) para proporcionar 8.85 g (19 mmol, 68 %) de intermediario 4 como un sólido blanco, m/z : $[M + H^+]$ calc para $C_{22}H_{30}NO_3SiBr$ 464 1, 466 1; encontrado 464 2, 466 4.

c) Síntesis de *N*-{2-[4(*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino]fenil]etil}(*R*)-2-*tert*-butildimetilsiloxi-2-(3-

30

formamido-4-benciloxifenil)etilamina (5)

Intermediario 4 (5.0 g, 11 mmol), intermediario 2 (3.5 g, 14 mmol), y dimetilsulfóxido (10 mL) se combinan en un matraz de fondo redondo 100 mL y agitan para formar una solución homogénea. Carbonato de potasio (6.0 g, 43 mmol) y yoduro de sodio (1.7 g, 11 mmol) se agregan y la reacción mixture se calienta a 140°C. La mezcla de reacción se mantiene a 140°C por 10 min, después se enfría a temperatura ambiente y diluye con agua (24 mL) y acetato de isopropil (28 mL). La reacción se agita hasta que todos los sólidos se disuelven y después se transfiere a un embudo separado. La capa orgánica se enjuaga con agua (17 mL) seguido por regulador de acetato (5% v/v ácido acético, 12% p/v trihidrato de acetato de sodio en agua, 18 mL) seguido por solución de bicarbonato de sodio (5% p/v en agua, 17 mL) seguido por cloruro de sodio acuoso saturado (17 mL). La capa orgánica se seca durante sulfato de sodio y concentra para proporcionar intermediario 5 como un sólido gelatinoso café (7.0g, 11 mmol, >99%) m/z $[M + H^+]$ calc para $C_{38}H_{49}N_3O_4Si$ 640.4, encontrado 640.6.

d) Síntesis de *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina (6)

Intermediario 5 (5.2 g, 8.1 mmol) se disuelve en tetrahidrofuran (26 mL) y trihidrofloruro de trietilamina (1.4 mL, 8.6 mmol) se agrega. La solución se agita por 20 h. La reacción se temple por adición de agua (7.6 mL) seguido por 10.0 N hidróxido de sodio (3.8 mL, 38 mmol). Después de 3 min, la reacción se diluye con acetato de isopropil (20 mL) y transfiere a un embudo separado. La mezcla se agita y la mezcla bifásica se filtra a través de celita para remover sólidos no disueltos. El filtrado se regresa a un embudo separado y las fases se separan. La capa

orgánica se enjuaga con una mezcla de 9 mL agua y 9 mL cloruro de sodio acuoso saturado seguido por 15 mL de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca durante sulfato de sodio y concentra para proporcionar el producto 6 como un sólido gelatinoso café (4.2 g, 8.0 mmol, 99%). *m/z*. [M + H⁺] calc para C₃₂H₃₅N₃O₄ 526.3, encontrado 526.4

e) Síntesis de *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina (1)

Intermediario 6 (2.5 g, 4.8 mmol) se disuelve en 80 mL de etanol y trata con carbón activado, Darco G-60 (1.25 g). La suspensión se agita a 50°C por 20 min y después se filtra para remover Darco. Al filtrado se agrega 10% paladio en carbono activado (250 mg) y la suspensión se coloca en un agitador Parr. La reacción se agita por 10 h bajo 30 psi gas de hidrógeno. La reacción se filtra a través de celita y concentra bajo vacío para proporcionar compuesto 1 como un sólido gelatinoso café (1.9 g, 4.3 mmol, 91%). ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40-2.68 (m, 6H), 2.92-3.18 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 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 (br s, 1H) *m/z*: [M + H⁺] calc para C₂₅H₂₉N₃O₄ 436.2, encontrado 436.4

f) Cristalización de *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclóridrato

En un matraz redondo de 500 mL, compuesto 1 (5.2 g, 11.9 mmol) se disuelve en 187.9 mL alcohol isopropil con agitación a 40°C. Disolución completa se logra en 10 minutos. El matraz se carga entonces con una solución conteniendo 1.0 N HCl (11.3 mL, 11.3 mmol, 0.95 eq.) y H₂O (29.6 mL). La solución se agita y el producto se cristaliza durante varias horas. Después de 6h, los

cristales se aíslan por filtración y enjuagan con 15 mL al 15% agua fría en solución de alcohol isopropil seguido por 15 mL de alcohol isopropil. Los cristales se secan bajo vacío local por 12-16 h para proporcionar la sal de monoclórhidrato de compuesto 1 (3.92 g, 8.3 mmol, 70% producción, 98.89% pureza por HPLC) como un sólido cristalino blanco. Contenido de agua 0.2 %, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.13 (s, 1H), 9.62 (m, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.27 (d, 1 H, J=1.92), 8.13 (d, 1 H, 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) calc para C₂₅H₂₉N₃O₄.HCl: C, 63.62; H, 6.41, N, 8.90; Cl, 7.51. encontrado C, 63.47; H, 6.54; N, 8.81; Cl, 7.78

Ejemplo 1

15 i) 2-Bromo-(R)-1-tert-butildimetilsiloxi-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etano

Una solución de TBDMS-Cl (40.1 g, 0.26 mol) en DCM (37.5 mL) se agrega a una pasta de imidazola (21.86 g, 0.32 mol) y (R)-2-bromo-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol (74.54 g, 0.21 mol) en DCM (260 mL) durante 8 minutos. La mezcla se agita por 22 horas. La reacción se templea con agua (190 mL) y la capa acuosa se extrae con DCM (37.5 mL). Las capas DCM combinadas se destilan a presión atmosférica a un volumen de ca. 110 mL. Al enfriar, ocurrió cristalización espontánea. Isooctano (750 mL) se agrega gota a gota durante 20 minutos. La pasta se enfría a 0°C y los sólidos se recolectan por filtración después enjuaga con 9:1 v/v isooctano:DCM (3 x 75 mL) y agita *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido sin color (89.65 g, 90%th). ¹H NMR 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=8.6Hz; *7.06 (1H) d de d, J=8.3, 2.0Hz, 7.11 (1H) d de d, J=8.3Hz, 2.0Hz, 7.25-7.27 (1H) m; 7.36-7.45 (5H) m, *7.70 (1H) d, J=11.0Hz, 7.79 (1H) s, 8.38 (1H) d, J=2.0Hz; 8.42 (1H) d, J=1.5Hz;
 5 *8.76 (1H) d, J=11.8Hz.

* Picos se deben a ca 25M% del rotámero menor

ii) ***N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina monoclóridato**

10 2-[4-((*R*)-2-Hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etilamina (19.8 g, 60 mmol) se disuelve en agua (80 mL). Acetato de isopropil (100 mL) se agrega con agitación. 32% p/v solución de hidróxido de sodio acuoso (17.2 mL) se agrega con agitación durante 8 minutos. La capa orgánica se enjuaga con agua (100 mL) después destila a
 15 presión atmosférica a un volumen de ca. 70 mL

A esta solución se agrega DMA (50 mL) seguido por 2-bromo-((*R*)-1-*tert*-butildimetilsiloxi-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etano (20 g, 43 mmol) y carbonato de potasio (7.44 g, 54 mmol). La mezcla se calienta a 90°C (temperatura de baño de aceite) por 17 horas después se enfría a 50°C. Agua (150 mL) se agrega y la mezcla se enfría más a temperatura ambiente. MEK (150 mL) se agrega y las capas se separan. La capa orgánica se enjuaga con 17:40:340 v/p/v ácido acético:acetato de sodio:agua (100 mL) seguido por 29% p/v solución de cloruro de sodio acuoso
 25 (100 mL). La capa orgánica se diluye con MEK (50 mL) y después se destila a presión atmosférica a un volumen de ca 150 mL, seguido por adición de más MEK (50 mL). La mezcla se calienta a 37°C y una solución de fluoruro de cesio (8.1 g, 51.6 mmol) en metanol (100 mL) se agrega. Calentamiento a 37°C se continúa
 30 por 7.5 horas después la mezcla se enfría a 30°C. La reacción se

templa con 44% p/v solución de carbonato de potasio acuoso (100 mL) y agua (20 mL) se agrega. La capa orgánica se enjuaga con 29% p/v solución de cloruro de sodio acuoso (100 mL) después se trata con ácido acético (3.7 mL, 64.6 mmol). La mezcla se enjuaga
 5 con 29% p/v solución de cloruro de sodio acuoso (100 mL) seguido por 6% p/v solución de cloruro de sodio acuoso (3 x 100 mL)

La solución se diluye con MEK (100 mL) después se destila a un volumen de ca 120 mL. MEK (80 mL) se agrega y la mezcla se siembra* con el compuesto del título. La mezcla se destila de
 10 nuevo a un volumen de ca. 140 mL. Más MEK (60 mL) se agrega y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectan por filtración, enjuagan con MEK (3 x 20 mL) y secan *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido sin color (18.64 g, 77%th). ¹H NMR 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=4.4Hz, 5.50 (1H) m; 6.10 (1H) d, J=3.2Hz; 6.59 (2H) d, J=8.3Hz, 6.94 (2H) d, J=8.3Hz, 7.03 (1H) d de d, J=8.6, 2.0Hz; 7.12 (1H) d, J=8.6Hz; 7.25 (1H) m; 7.30-7.36 (3H) m;
 20 7.36-7.42 (4H) m; 7.50 (2H) d, J=7.3Hz; 8.26 (1H) d, J=2.0Hz; 8.35 (1H) d, J=1.7Hz; *8.54(1H) d, J=11.0Hz, 8.63 (2H) res amplio; *9.64 (1H) m; 9.67 (1H) s.

* Picos se deben a ca 11.5M% del rotámero menor

*siembras pueden obtenerse utilizando los métodos descritos en la
 25 presente arriba

iii) **N-{2-[4-((R)-2-Hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina**

monoclorhidrato Una mezcla de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-

30 benciloxifenil) etilamina monoclorhidrato (40g) y 5% Pd/C

catalizador (Englehard 167, 50% húmedo con agua) (200mg) en NMP (120ml) se agita bajo hidrógeno a $22\pm 2^{\circ}\text{C}$. La mezcla se filtra (filtro Whatman GF/F) cuando se analiza, by hplc (detección a 220nm), de la mezcla de reacción mostró $<0.5\%$ (por área) del material inicial (producto de Ej 1ii). La torta de filtro se enjuaga con una mezcla de NMP e IPA (1:1) (80ml)

Los filtrados combinados se agitan y calientan a $69\pm 3^{\circ}\text{C}$. Agua (10ml) se agrega. IPA (100ml) se agrega a una tasa que mantiene la temperatura a $69\pm 3^{\circ}\text{C}$. Cristales sembrados (0.8g) se agregan. IPA (50ml) se agrega durante 15 minutos. La mezcla resultante se agita por aproximadamente 0.75h. IPA (250ml) se agrega entonces durante aproximadamente 2.5h. La pasta resultante se deja enfriar lentamente a $20\pm 3^{\circ}\text{C}$ y agita a esta temperatura para ca 16h.

La pasta resultante se enfría a $3\pm 3^{\circ}\text{C}$ y agita a esta temperatura por 4h. La pasta se filtra y el sólido recolectado se enjuaga sucesivamente con IPA/agua (10:1) (80ml) e IPA (160ml). El sólido se seca bajo vacío a ca 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (29.7g).

Producción: 88%, 74%p/p

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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, $J=4.7\text{Hz}$; 5.48 (1H) m; 6.03 (1H) d, $J=3.4\text{Hz}$; 6.59 (2H) d, $J=8.6\text{Hz}$; 6.89 (1H) d, $J=8.1\text{Hz}$; 6.91-6.98 (3H) m; *7.01 (1H) d, $J=8.6\text{Hz}$; *7.14 (1H) s; 7.25 (1H) t, $J=7.3\text{Hz}$; 7.33 (2H) t, $J=7.3, 7.6\text{Hz}$; 7.39 (2H) d, $J=7.6\text{Hz}$; 8.13 (1H) d, $J=1.5\text{Hz}$; 8.29 (1H) d, $J=1.7\text{Hz}$; *8.53 (1H) d, $J=11.0\text{Hz}$; 8.57-9.08 (2H) res amplio; *9.36 (1H) d, $J=11.0\text{Hz}$; 9.60 (1H) s; *9.92 (1H) s; 10.10 (1H) s

* Picos se deben a ca 11 M% del rotámero menor.

iv) Recristalización de *N*-(2-[4-((*R*)-2-Hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil)-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclóridato

El monoclóridato del compuesto (5g) se suspende en
 5 espíritu metilado industrial acuoso (IMS) (2:1 IMS:agua, 72.5ml) en
 un matraz de fondo redondo de 100ml. La mezcla se calienta a
 78°C para dar una solución clara. Esta se filtra, enjuaga con IMS
 acuoso (2:1 IMS:agua, 2.5ml) y la solución madre se recalienta a
 78°C para redissolver el sólido que se precipita durante la filtración.
 10 La temperatura se ajusta a 65°C y siembra con monoclóridato
 (10mg). La mezcla se mantiene a 60-65°C por 2 horas y después
 se enfría a 20-25°C y agita a esa temperatura por 14 horas. La
 suspensión se enfría a 0-5°C y mantiene a esa temperatura por 3
 horas. El producto se recolecta a través de filtración, y enjuaga
 15 con IMS acuoso (2:1 IMS: agua, 2 X 7.5ml) y después IMS (3 X
 7.5ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, que
 se seca a 50°C bajo vacío durante la noche (60.28g).

Producción esperada: 80%, 80%p/p

El patrón XRPD de este producto se muestra en la Figura 1.

20 El indicador de calorimetría de exploración diferencial para
 este producto muestra una ausencia de características
 endotérmicas discernibles por debajo de aproximadamente 125°C,
 con eventos endotérmicos menores teniendo inicios en
 aproximadamente 133°C, aproximadamente 151°C y
 25 aproximadamente 170°C.

Ejemplo 2

Preparación alternativa de *N*-(2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil)-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-benciloxifenil)etilamina monoclóridato

30 **2-Bromo-(*R*)-1-*tert*-butildimetilsiloxi-1-(3-formamido-4-**

benciloxifenil)etano (100 g, 215 mmol), 2-[4-((*R*)-2-Hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etilamina bis-sal de bromhidrato (99 g, 237 mmol) y carbonato de potasio (119 g, 861 mmol) se cargan en un reactor. NMP (500 mL) se agrega y la mezcla se calienta a 110-
5 115°C por 5 horas después se enfría a 50°C. Agua (900 mL) se agrega seguido por 1-pentanol (500 mL) y la mezcla se enfría más a temperatura ambiente ($\leq 35^\circ\text{C}$) cuando las capas se separan. La capa orgánica se enjuaga con agua (500 mL) seguido por 2% p/v solución de cloruro de sodio acuoso (500 mL)

10 A la capa orgánica se agrega ácido acético (20 mL, 350 mmol) seguido por una solución de fluoruro de cesio (39 g, 257 mmol) en metanol (500 mL). La mezcla se calienta a 55°C por 4 horas. La reacción se templea con 37% p/v solución de carbonato de potasio acuoso (500 mL) después se enfría a 30°C ($\leq 35^\circ\text{C}$).
15 La capa orgánica se enjuaga con 10% p/v solución de cloruro de sodio acuoso (500 mL) después se trata con ácido acético (18.5 mL, 324 mmol). La mezcla se enjuaga con 10% p/v solución de cloruro de sodio acuoso (2 x 500 mL)

La solución se diluye con 1-pentanol (1 L), siembra con el
20 compuesto del título (0.2g) y madura por 30 minutos. La mezcla se destila bajo vacío a un volumen de ca. 1.4 L y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectan por filtración, enjuagan con 1-pentanol (2 x 300 mL) seguido por acetato de etilo (300 mL) y secan *in vacuo* para dar el compuesto
25 del título como un sólido sin color (86.09 g, 71%). ^1H NMR de acuerdo con la estructura (400 MHz, DMSO- d_6) 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, $J=4.4\text{ Hz}$; 5.50 (1H) m; 6.10 (1H) d, $J=3.2\text{ Hz}$, 6.59 (2H) d, $J=8.3\text{ Hz}$;
30 6.94 (2H) d, $J=8.3\text{ Hz}$, 7.03 (1H) d de d, $J=8.6$, 2.0 Hz , 7.12 (1H) d,

J=8.6Hz; 7.25 (1H) m; 7.30-7.36 (3H) m; 7.36-7.42 (4H) m, 7.50 (2H) d, J=7.3Hz; 8.26 (1H) d, J=2.0Hz; 8.35 (1H) d, J=1.7Hz; *8.54(1H) d, J=11.0Hz, 8.63 (2H) res amplio; *9.64 (1H) m, 9.67 (1H) s

- 5 • Picos se deben a ca 11.5M% del rotámero menor.

Ejemplo 3

Recristalización de N-2-[4-((R)-2-Hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclóridato

- 10 Monoclóridato del título (30g) se suspende en metanol acuoso (2:1 metanol:agua, 600ml) en un reactor de 1 L. La mezcla se calienta a 64°C para dar una solución clara. Esta se filtra y la solución madre se recalienta para redissolver el sólido que se precipita durante la filtración. La temperatura se ajusta a 56°C y
- 15 siembra con el compuesto del título* (0.6g). La mezcla se mantiene a 56°C por 30 minutos y después se enfría a 20°C durante 2 horas. La suspensión se calienta a 50°C durante una hora y mantiene a 50°C por 1 hora. La mezcla se enfría a 20°C durante 2.5 horas. La suspensión se calienta a 50°C durante una
- 20 hora y mantiene a 50°C por 1 hora. La mezcla se enfría a 10°C durante 2.5 horas y mantiene a 10°C por 8 horas. El producto se recolecta a través de filtración, y enjuaga con metanol acuoso (2:1 metanol: agua, 60ml) y después metanol (60ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, que se seca a 40°C
- 25 bajo vacío durante la noche. Producción: 76%

IR (medido como se describe arriba) dio bandas de absorción en aproximadamente 663, 698, 747, 764, 788, 809, 827, 875, 969, 995, 1024, 1056, 1081, 1101, 1212, 1294, 1371, 1440, 1520, 1543, 1596, 1659, 3371 y 3552 cm⁻¹

- 30 El análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD) del

producto se muestra en la Figura 2. Ángulos XRPD característicos y espacios d se registran en la Tabla 1.

* siembras pueden obtenerse utilizando los métodos descritos arriba

5 Tabla 1

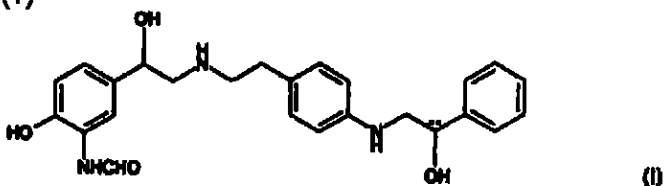
Ángulos pico XRPD característicos y espacios d		
	Dos (grado)*	d-espacio Theta (Å)
10	4.0	22.3
	6.0	14.8
	8.0	11.1
	10.0	8.9
	12.0	7.4
	16.0	5.5
	16.8	5.3
	17.0	5.2
	17.4	5.1
	17.7	5.0
15	18.1	4.9
	18.3	4.8
	19.0	4.7
	19.3	4.6
	19.5	4.5
	19.8	4.5
	20.3	4.4
	20.6	4.3
	21.0	4.2
	21.4	4.2
20	21.9	4.1
	22.6	3.9
	23.9	3.7
	24.1	3.7
	24.4	3.6
	24.6	3.6
	24.7	3.6
	25.1	3.5
	25.4	3.5
	25.7	3.5
25	26.2	3.4
	26.4	3.4
	26.8	3.3
	28.2	3.2

* Para radiación K α de cobre.

REIVINDICACIONES

1. 1. Un proceso para preparar una sal de monoclórhidrato (I)

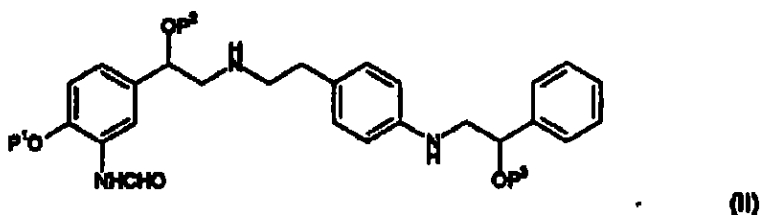
5



en donde *C y C** señalan los átomos de carbono asimétricos, cuyo proceso comprende las etapas de.

10

a) contactar un compuesto de la fórmula (II):



15

en donde P¹ representa un grupo protector hidróxilo, y P² y P³ cada uno representa independientemente hidrógeno o un grupo protector;

con un ácido débil, para efectuar la protonación selectiva;

20

b) contactar el producto de (a) con una fuente de iones de cloruro para efectuar el intercambio de aniones;

c) desprotección para remover P¹, y en donde es necesario P² y P³;

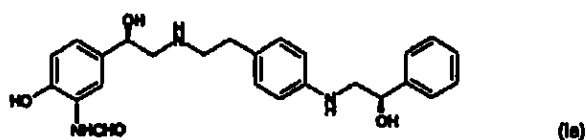
d) aislamiento del compuesto (I) como monoclórhidrato; y
opcionalmente

25

e) cristalización o recristalización del compuesto (I).

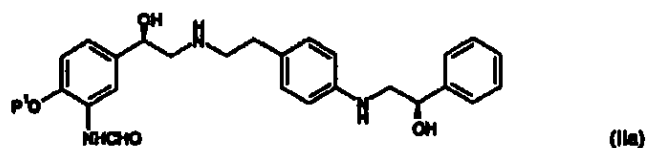
2 Un proceso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto (Ia).

30



y el compuesto de la fórmula (II) es el compuesto (IIa):

5



(IIa)

en donde P¹ es según se define en la reivindicación 1

3. Un proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación
10 2 en donde el ácido débil es ácido acético.

4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1
a 3 en donde el grupo P¹ representa bencilo

5 Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1
a 4 en donde la fuente de iones de cloruro es cloruro de sodio.

15 6 Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1
a 5 para la preparación de una sal de monoclórhidrato cristalino
del compuesto de la fórmula (Ia).

7. Un proceso según la reivindicación 6, en donde el
producto de dicho proceso se caracteriza por 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
mostrado en la Fig. 1.

8. Monoclórhidrato cristalino (Ia) que se caracteriza por
un indicio de calorimetría de exploración diferencial que muestra
25 una ausencia de características endotérmicas discernibles debajo
de aproximadamente 125°C

9. Monoclórhidrato cristalino (Ia) según la reivindicación 8
que se caracteriza por un indicio de calorimetría de exploración
diferencial que muestra una ausencia de características
30 endotérmicas discernibles debajo de aproximadamente 125°C, y un

inicio de flujo de calor endotérmico importante a aproximadamente 229°C

10 10 Monoclorhidrato cristalino (Ia) según la reivindicación 8 o la reivindicación 9 que se caracteriza por un indicio de calorimetría de exploración diferencial que muestra una ausencia de características endotérmicas discernibles debajo de aproximadamente 125°C, dos o más cuantos endotérmicos menores entre aproximadamente 130°C y aproximadamente 180°C y un inicio de flujo de calor endotérmico importante a aproximadamente 229°C.

11. Monoclorhidrato cristalino (Ia) según la reivindicación 10 en donde dichos cuantos endotérmicos menores se presentan a aproximadamente 133°C, a aproximadamente 151°C y a aproximadamente 170°C

15 12. Monoclorhidrato cristalino (Ia) Forma 2 en forma sustancialmente pura.

13. Un proceso para obtener el monoclorhidrato cristalino (Ia) Forma 2 en forma sustancialmente pura cuyo proceso comprende.

20 Ba) Formar una mezcla de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina monoclorhidrato en un solvente orgánico acuoso, al contactar dicho monoclorhidrato con dicho solvente y calentar en un rango de aproximadamente 60°C a aproximadamente 70°C, por ejemplo, aproximadamente 65°C;

Bb) Ajustar la temperatura de dicha mezcla en el rango de aproximadamente 52°C a aproximadamente 58°C, por ejemplo, aproximadamente 55°C;

Bc) Sembrar dicha mezcla con cristales Forma 2;

30 Bd) Enfriar dicha mezcla a una temperatura en el rango de

aproximadamente 15°C a 25°C,

Be) Calentar dicha mezcla a una temperatura en el rango de aproximadamente 47°C a aproximadamente 52°C, por ejemplo, aproximadamente 50°C;

5 Bf) Repetir las etapas Bd) y Be) para obtener la Forma 2 deseada

14. Un método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el cual se indica un agonista β_2 -adrenoreceptor selectivo, que
10 comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2.

15. Monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 para utilizarse en terapia médica.

16. El uso de monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 en la
15 elaboración de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica para el cual se indica un agonista β_2 -adrenoreceptor.

17 Una formulación farmacéutica que comprende monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 y un excipiente o vehículo
20 farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno u otros más ingredientes terapéuticos.

18 Una combinación que comprende monoclórhidrato cristalino (Ia) Forma 2 y uno u otros más ingredientes terapéuticos.

25 19. Una combinación según la reivindicación 17 en donde el otro ingrediente terapéutico es un inhibidor PDE4 o un anticolinérgico o un corticosteroide.

20. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18 comprendiendo monoclórhidrato cristalino
30 (Ia) Forma 2 y éster S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -

[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico

21. Una combinación según cualquiera de las
5 reivindicaciones 17 o 18 comprendiendo monoclórhidrato cristalino
(la) Forma 2 y éster S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -
hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxo-
androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico.

10

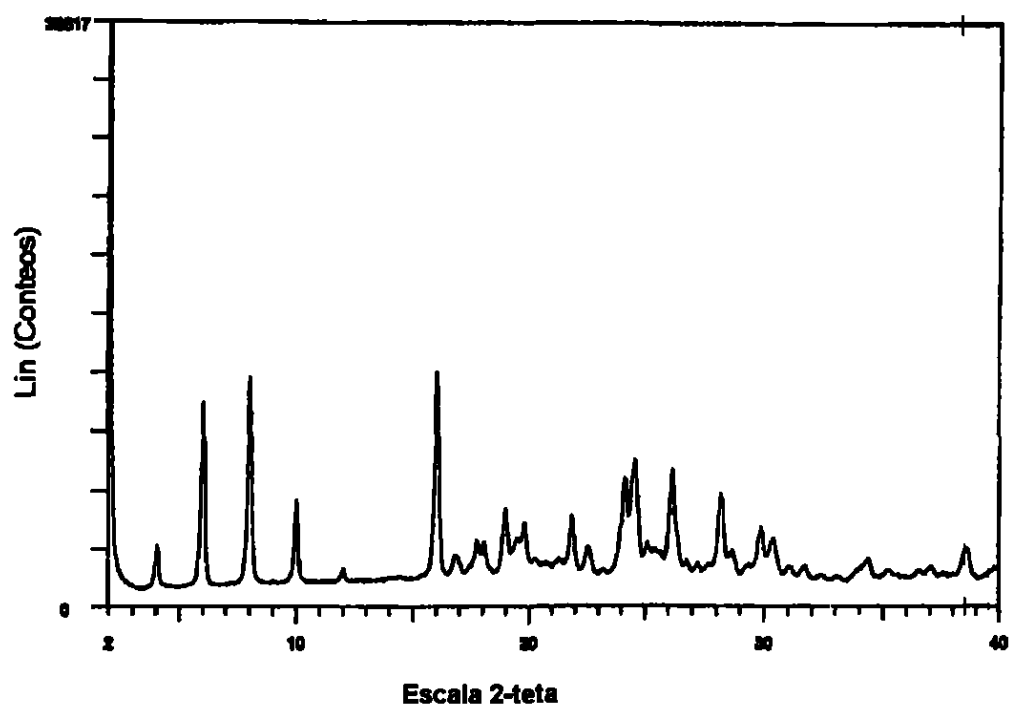
15

20

25

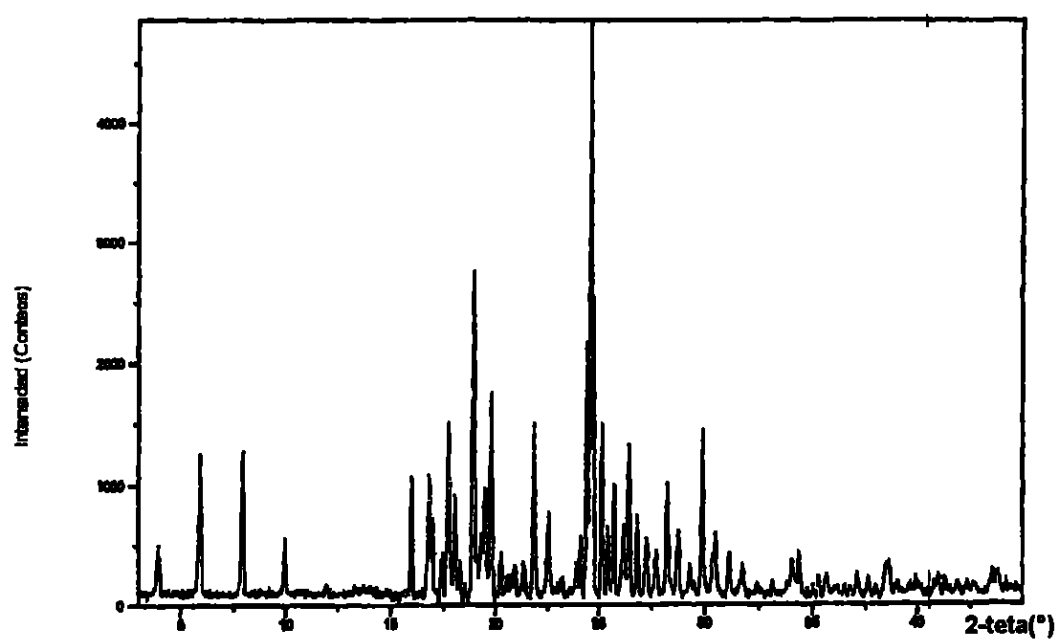
30

FIG. 1



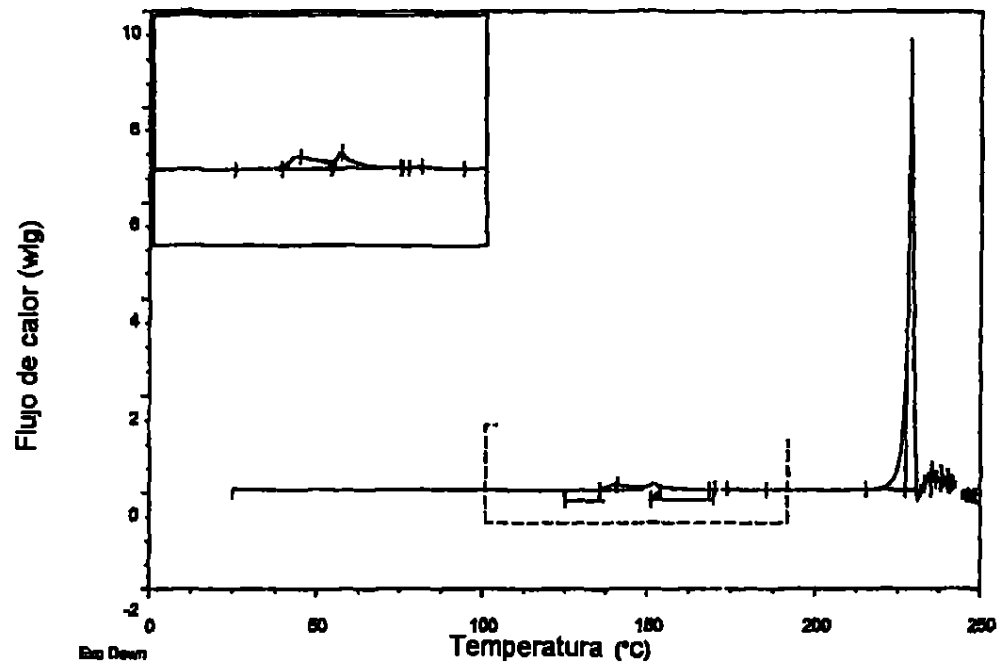
88

FIG 2



88

FIG. 3



90
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-098615- 00000-0000
Fee. 2006-09-29 17:31:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYI
Eve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fotos 88

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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] 38
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ [X] 67
- ◆ 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

29 de Sep

/

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

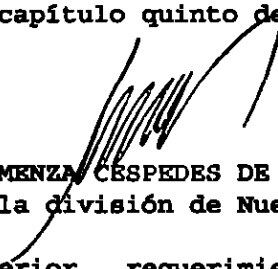
REFERENCIA	Radicación No.	06 98615
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/001241
	Fecha inicio fase nacional	02/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13589

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 NOV. 2006 aalvarado