



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-129192

54. TÍTULO "AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2 DE DIAMINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 215/00 ; A61K 31/47; A61P 11/06, 9/00
A61K 31/13

71. SOLICITANTE THERAVANCE, INC.

DOMICILIO SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 DIC 2006

SS



MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 08-129192- -00000-0000
 Tel: 2805-12-29 1827/38 Usp. 2805-12-29 1827/38
 Tel: 11 PATENTE/1111
 Eps: 3/01 PATENTE/1111
 Acl 411 PRESENTACION Fecha: 10/5

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: THERAVANCE, INC.

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

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

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

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
 (72)**

Nombre: LINSELL, Martin, S.

Dirección: 602 East 16th Avenue, San Mateo, CA 94402.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019549

Fecha: 02/08/05

Publicación Internacional No. WO 2005/121065 A2

Fecha: 22/12/05

⑥

Título (54) "AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2 DE DIAMINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 215/00; A61K 31/47; A61P 11/06, 9/00.
A61K 31/13

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

03/08/04

(31) Número de Solicitud

60/576,560

⑨

Comprobante de Pago No. 08-91.894

Fecha: 30-11-06

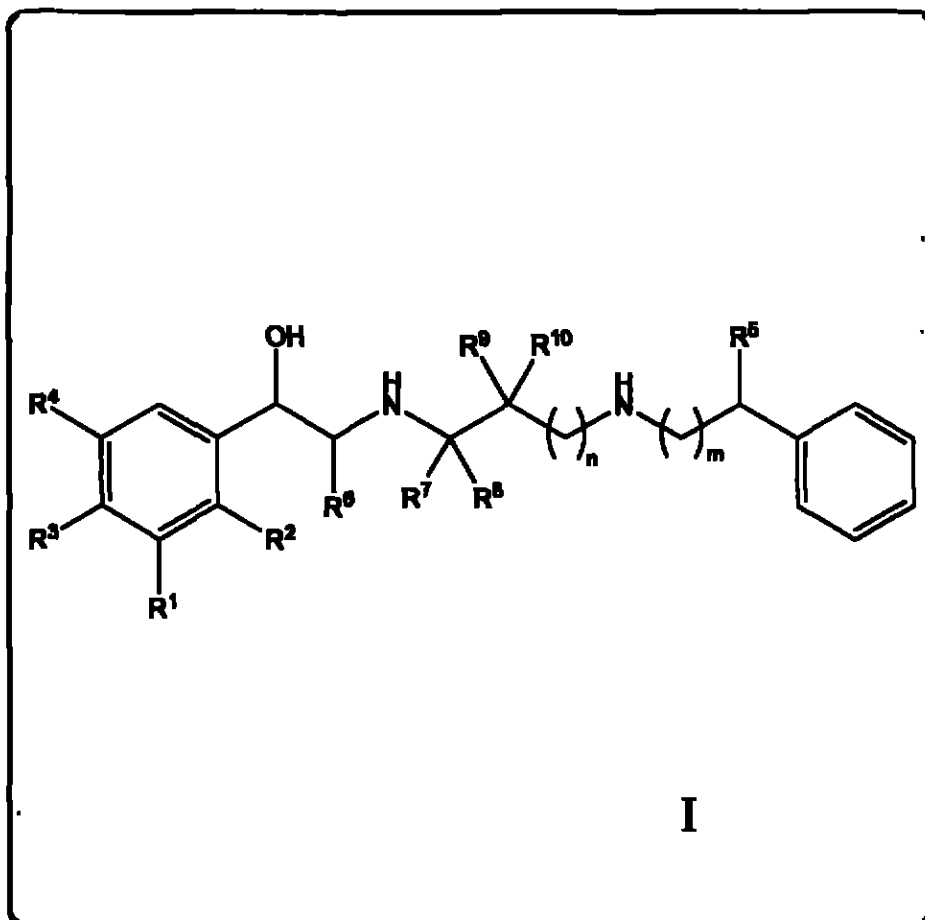
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Nro: 06-129182-00000-0000
Fec: 2006-12-20 10:21:38 LOP. 2000 MULTICAJONES
ID. 11 PATENTE
Evo: 3/8 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION FOLIO 109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,894
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59137762	30/11/2006	7,670,000.00

***** 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

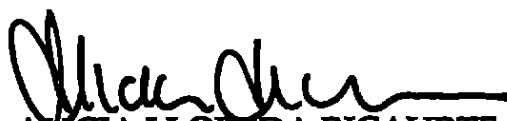
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

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

4

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

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

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

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

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

Dado y firmado

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

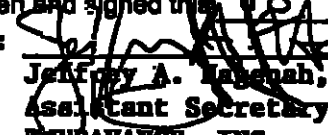
domiciled at 901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

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

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

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

Given and signed this 18th of August 2004.

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

(see attached
Notarial certificate)

4

State of California



SECRETARY OF STATE
APOSTILLE

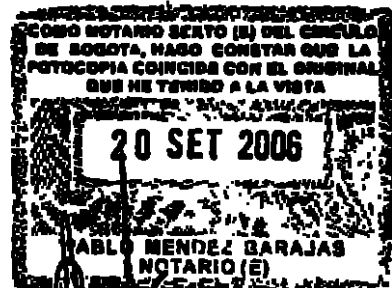
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

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

10. *Signature*



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY *Gonda X. Brill*

CALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California

County of

San Mateo

ss.

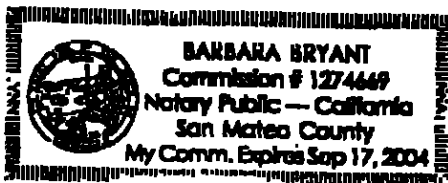
On August 18, 2004, before me, Barbara Bryant, Notary Public

personally appeared

Jeffrey A. Hagenah

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

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



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Barbara Bryant

Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document:

Power of Attorney - Colombia

Document Date:

N/A

Number of Pages:

1

Signer(s) Other Than Named Above:

N/A

Capacity(ies) Claimed by Signer

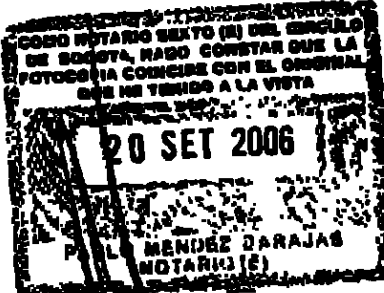
Signer's Name:

Jeffrey A. Hagenah

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

Signer Is Representing:

Theravance, Inc.



ASSISTANT SECRETARY

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

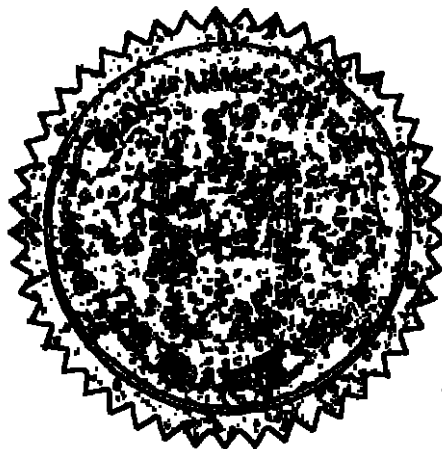
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0233694

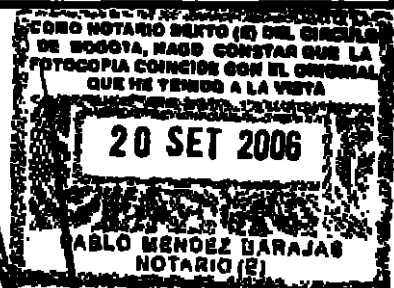
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

8

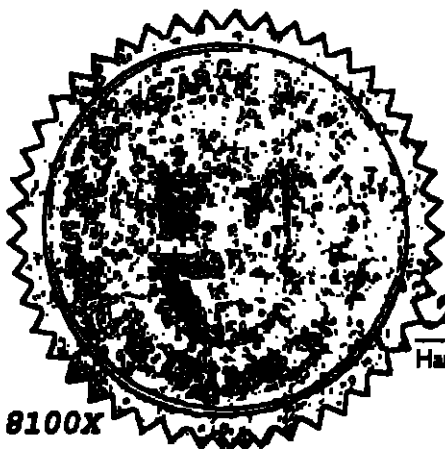
PAGE 1

The First State

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

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED:

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

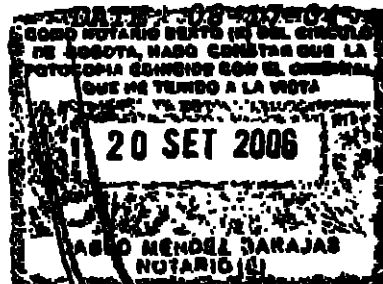


Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2684234 8100X

AUTHENTICATION: 3300572

040602122



8

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

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

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

DOES HEREBY CERTIFY:

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

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

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

ARTICLE I

The name of this corporation is Theravance, Inc.

ARTICLE II

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

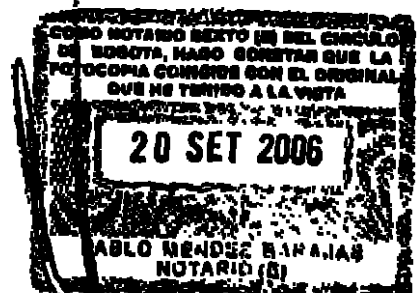
ARTICLE III

The nature of the business or purposes to be conducted or promoted is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

ARTICLE IV

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

GHSVF&H:549924 :3



10

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

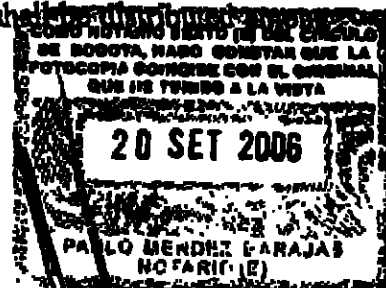
B. Rights, Preferences and Restrictions of Preferred Stock. The Preferred Stock authorized by this Restated Certificate of Incorporation may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, in the resolution or resolutions adopted by the Board of Directors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

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

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

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

GHSVFAH945924



70

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

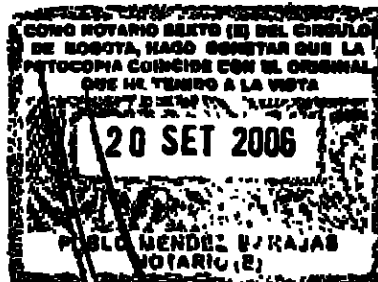
3. Voting Rights. Except as set forth in Section C.10 of this Article IV, the Common Stock and Class A Common Stock shall vote together on matters as a single class and the holder of each share of Common Stock and the holder of each share of Class A Common Stock shall each have the right to one vote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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

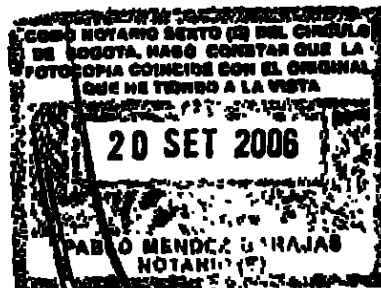


13

(b) Put Notice. At least ten and not more than thirty days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event (as defined below) giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date), the corporation shall mail the Put Notification (as defined below) to each holder of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares at such holder's address as it appears on the transfer books of the corporation at the address for such holder set forth in the records of the corporation, with a form of Put Notice to be used by such holder in exercising the Put. The Put Notification shall comply in all respects with applicable provisions of the Securities Exchange Act as in effect at the time the Put Notification is given. A notice similar to the Put Notification shall be given by the corporation by publication in the *Wall Street Journal* at least ten and no more than thirty days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put, in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date). If the corporation shall fail to give the Put Notification to the holders of Common Stock at least ten days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date), as provided herein, the rights of the holders of Common Stock shall not be prejudiced thereby and the Put shall nevertheless become exercisable at the beginning of the Put Period as herein provided but the expiration of the Put Period shall be extended to that date which is thirty-five Business Days (as defined below), or, in the event of such acceleration, sixty-five Business Days, from the date the Put Notification is given to holders of Common Stock. To facilitate the giving of the Put Notification to the holders of Common Stock, the Board of Directors may fix a record date for determination of holders of Common Stock entitled to be given the Put Notification, which record date may not be more than five days prior to the date the Put Notification is given pursuant to this paragraph (b).

(c) Adjustments. If the corporation shall effect a subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the Put Price shall be adjusted by multiplying the Put Price in effect immediately prior to such event by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common Stock in cash, securities or other property other than Common Stock, the Put Price shall be reduced by the per share value of such dividend. The Independent Directors shall determine in good faith the value of any non-cash dividend for purposes of the Put or the Put Price set forth in the immediately preceding sentence.

(d) Condition to the Corporation's Obligations. Notwithstanding any other provision of this Article IV, the corporation's obligation to pay the Put Price in respect of shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised (and to deposit with the Depositary funds pursuant to Section C.6(a) of this Article IV) shall be conditioned upon the corporation's having received from GSK, Glaxo, or any of their affiliates, the sum of (i) funds in an amount equal to the product of the number of shares of Common Stock



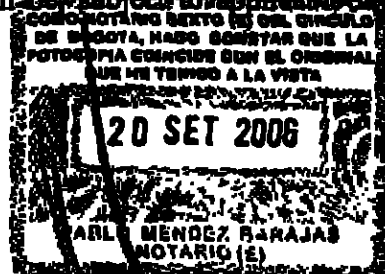
14

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

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

6. Procedures.

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



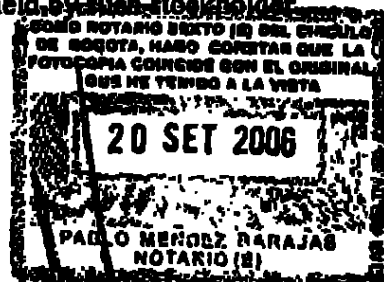
15

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

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

(iii) Any Depositary selected by the corporation shall have short-term credit ratings of not less than A-1 from S&P and not less than P-1 from Moody's, and shall have long-term credit ratings of not less than AA from S&P and not less than Aa2 from Moody's. The Depositary shall invest any and all funds in accordance with this Section in short-term United States government securities and shall distribute any income from such investments to GSK or Glaxo upon its demand.

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



16

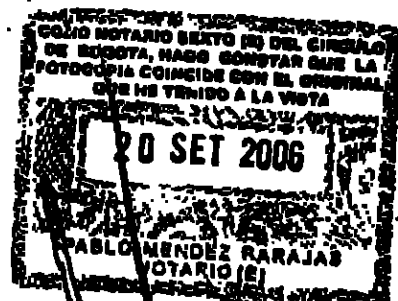
(v) The corporation shall only use the funds received by GSK, Cilaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call or the Put, as the case may be.

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

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

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

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



17

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

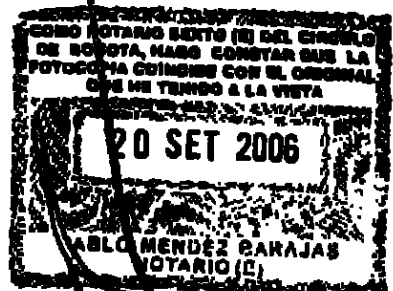
(b) Reservation of Shares. The corporation shall provide, free from preemptive rights, out of its authorized but unissued shares, or out of shares held in its treasury, sufficient shares of Common Stock to provide for the conversion of all issued and outstanding shares of Class A Common Stock following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

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

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

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

(b) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 35.1% or greater and less than 50.1% during the Interim Period (as defined in the Governance Agreement), the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) one (1) director and (ii) that number of Independent Directors (as defined in the Governance Agreement) equal to GSK's Percentage Interest multiplied by the total number of Independent Directors (with such number being rounded to the nearest whole number).



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

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

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

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

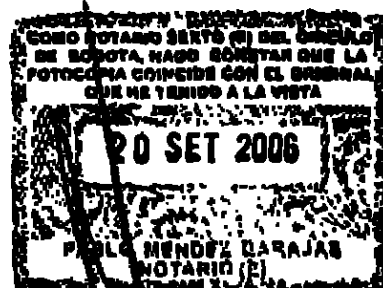
(a) "Affiliate" shall have the meaning ascribed to it in the Governance Agreement.

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

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

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

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



19

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

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

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

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

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

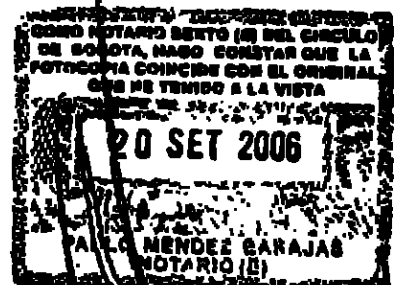
12. Put and Call Not Change in Control: Qualified Change in Control Transaction.

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

(b) The call provisions and put provisions contained in Sections C.4 through C.8 of this Article IV shall expire and be of no further force or effect immediately prior to the consummation of a Qualified Change in Control Transaction.

ARTICLE V

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



20

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

ARTICLE VI

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

ARTICLE VII

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

ARTICLE VIII

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

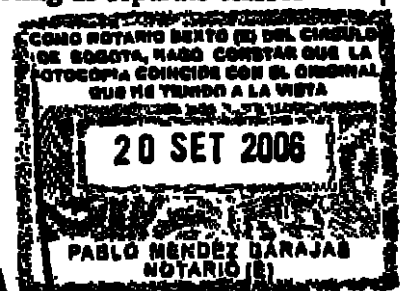
ARTICLE IX

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

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

ARTICLE X

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



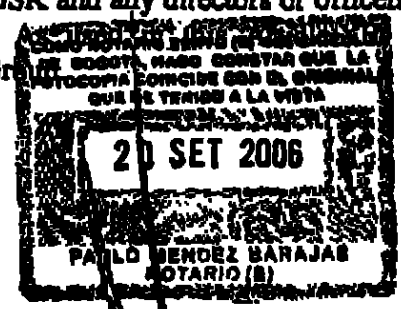
ARTICLE XI

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

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

ARTICLE XII

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



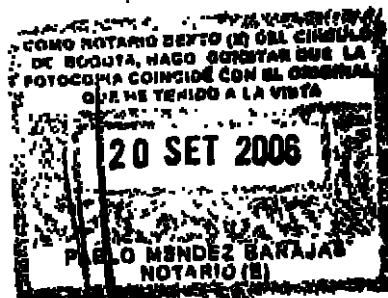
27

22

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

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

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



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

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

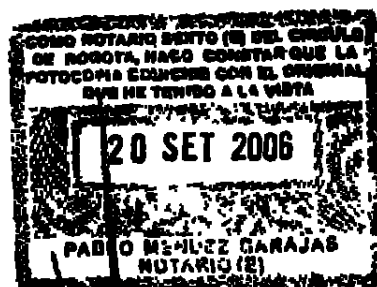
C. The provisions of this Article XII shall have no further force or effect at such time as GSK shall first cease to be the owner, in the aggregate, of twenty percent (20%) or more of the Common Stock; provided, however, that such termination shall not terminate the effect of such provisions with respect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

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

* * *

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

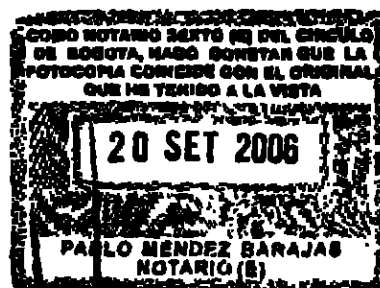
FOURTH: That said amendment and restatement was duly adopted in accordance with the provisions of Sections 242 and 245 of the General Corporation Law.



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

/s/ Rick E. Winningham

Rick E. Winningham
Chief Executive Officer



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

PODER

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

Dado y firmado este día 18 de agosto de 2004.

Por: (firma: ilegible)

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

Subsecretario

Theravance, Inc.

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

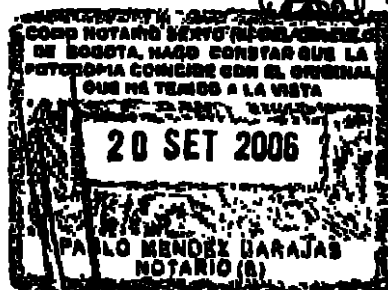
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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

Certificado

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177



2004 SET 27 A 023

70415933
EEMWV21749735 3331

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

265838

Anita Escobar
CUIA FIRMA AAREE EN EL
GOBIERNO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEKTO (E) DEL C. P. N. DEL
DE BUENOS AIRES, CONSIDERO QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA

20 SET 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Fecha del Documento: N/A

Número de Páginas: 1

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

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: Jeffrey A. Hagenah

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

El Signatario es Representante de: Theravance, Inc.

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

APOSTILLA

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

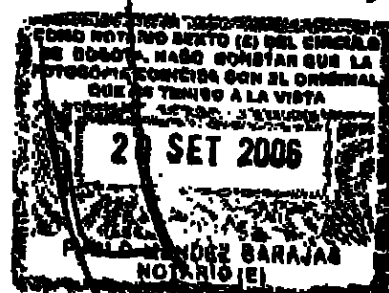
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día 17 de agosto, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0233894
9. Sello/Estampilla
Sello dorado
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
3



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

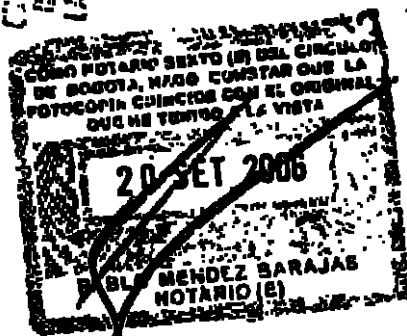
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

265839

26 SET 27 A 10:24

Anita Escobar
CUNA FIERMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

uccs
JULIO VERGARAIZACIONES
BOGOTA D.C.



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

LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS HAN SIDO CERTIFICADOS:

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

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2684234 8100X

AUTENTICACION: 3300572

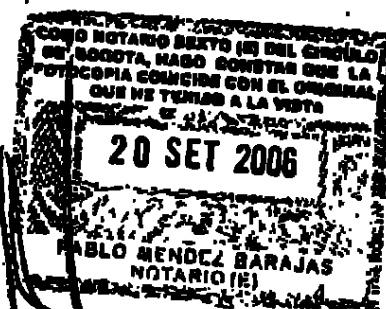
040602122

FECHA: 08-17-04

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

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



29

**CERTIFICADO DE INCORPORACION EXPRESADO DE NUEVO
DE**

THERAVANCE, INC.

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

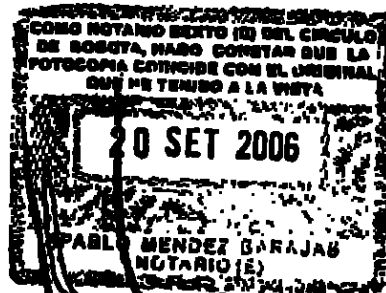
Theravance, Inc., una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las disposiciones de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware (la "Ley General de Corporaciones").

MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICA:

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

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

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



ARTICULO I

El nombre de esta corporación es Theravance, Inc.

ARTICULO II

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

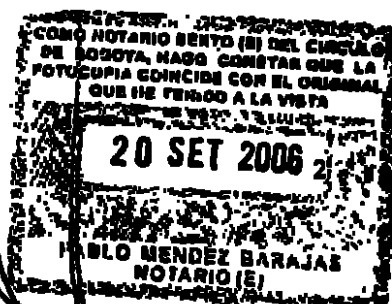
ARTICULO III

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

ARTICULO IV

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

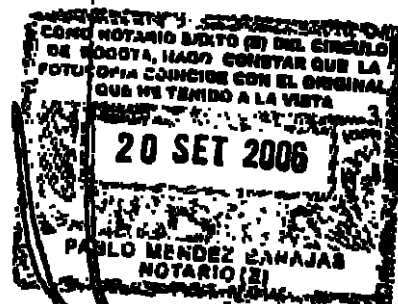
B. Derechos, Preferencias y Restricciones de las Acciones Preferidas. Las Acciones Preferidas autorizadas por este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, en la resolución o resoluciones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



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

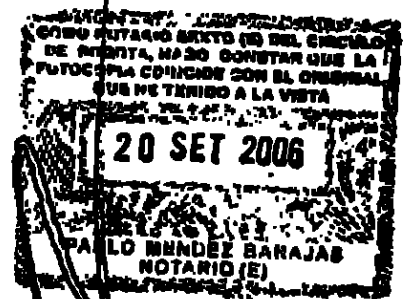
C. Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A. Los derechos, preferencias, privilegios y restricciones otorgados e impuestos sobre las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A se expresan a continuación en esta Sección C de este Artículo IV(C).

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



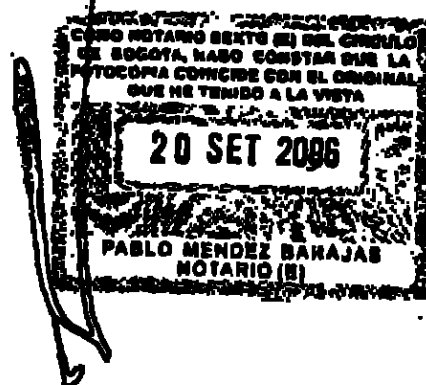
dividendos u otras distribuciones pagaderas en acciones de la corporación incluyendo, distribuciones según las separaciones o divisiones de las acciones de la corporación que ocurran después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias Clase A, únicamente acciones de las Acciones Ordinarias se pagarán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

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



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

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

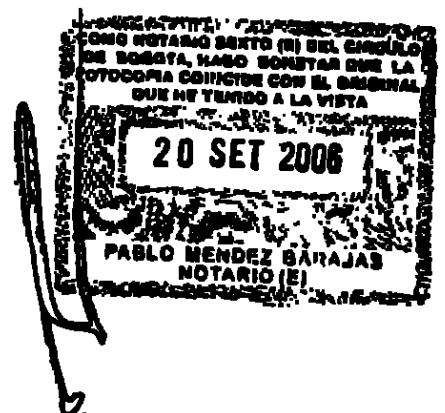


según esta Sección C.4. Si GSK no solicita la Opción, proporcionará la Fecha de Opción deseada en dicha notificación, fecha que no será posterior al 31 de julio de 2007. A la ocurrencia de la Opción según esta Sección 4, cada tenedor de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta recibirá el Precio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

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

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

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



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

(d) Condición de las Obligaciones de la Corporación. No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV, la obligación de la corporación de pagar el Precio de Opción respecto de las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales se ha dado la Notificación de Opción (y de depositar ante el Depositario (según se define a continuación) fondos según la Sección C.6(a) de este Artículo IV) estará condicionada a que la corporación haya recibido de GSK o Glaxo, o de cualquier otra afiliada de GSK, la suma de (i) fondos por una cantidad igual al producto de 50% de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta existentes en la Fecha de Opción multiplicados por el Precio de Opción, y (ii) dichos fondos adicionales, si hubiese, suficientes para permitir que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Notificación de Opción se haya dado sin violar la Sección 160 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, cualquier ley de bancarota o insolvencia o cualquier otra ley o regulación para la protección de los acreedores (colectivamente llamado, la suma de (i) y (ii) se refiere a la "Cantidad de la

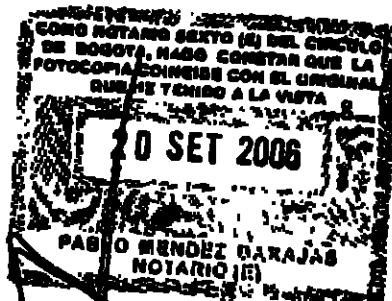


Opción"). La corporación únicamente usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.4.

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

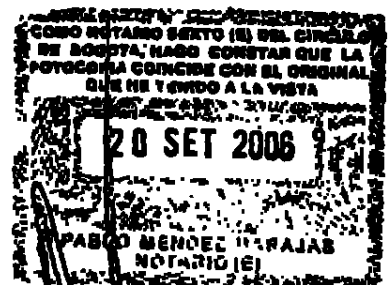
5. Opción de los Tenedores. A menos que la Opción se haya ejercido previamente, durante el Período de Opción (según se define a continuación), cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la opción (la "Opción") de requerir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

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



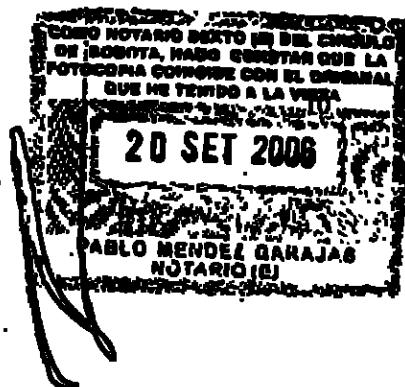
tendrá derecho a exigir que la corporación redima hasta el cincuenta por ciento (50%) de dichas acciones del tenedor de las Acciones Ordinarias por entrega de la Notificación de Opción (según se define a continuación) durante el Período de Opción a la corporación o al Depositario (según se define a continuación)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

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



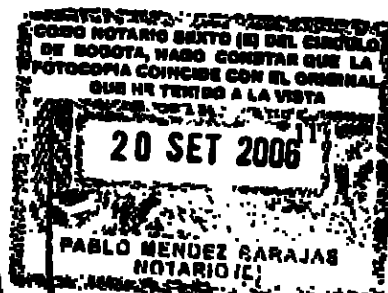
como sea oportuno después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia que dé origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha). Si la corporación no da la Notificación de Opción a los tenedores de las Acciones Ordinarias al menos diez días antes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

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



inmediatamente después de dicho evento. Si la corporación declara o paga en cualquier momento un dividendo sobre Acciones Ordinarias en efectivo, valores u otra propiedad fuera de las Acciones Ordinarias, el Precio de Opción se reducirá por el valor por acción de dicho dividendo. Los Directores Independientes determinarán de buena fe el valor de cualquier dividendo no en efectivo para los propósitos de la Opción o el Precio de Opción expresado en la oración inmediatamente anterior.

(d) Condición de las Obligaciones de la Corporación. No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV, la obligación de la corporación de pagar el Precio de Opción respecto de las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción se ha ejercido apropiadamente (y de depositar ante el Depositario fondos según la Sección C.6(a) de este Artículo IV) estará condicionado a que la corporación haya recibido de GSK o Glaxo, o cualquiera de sus afiliadas, la suma de (i) fondos por una cantidad igual al producto del número de acciones de Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida apropiadamente multiplicado por el Precio de Opción, y (ii) dichos fondos adicionales, si hubiese, suficientes para permitir que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida apropiadamente sin infringir la Sección 160 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, cualquier ley de bancarrota o insolvencia o cualquier otra ley o regulación para la protección de acreedores (colectivamente llamada, la suma de (i) y (ii) es la Opción la "Cantidad de la Opción"). Además, la corporación será relevada de cualquier obligación para pagar la Cantidad de Opción en el evento en que GSK ofrezca comprar cincuenta por ciento (50%) de las acciones en manos del público de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de cada tenedor de dichas

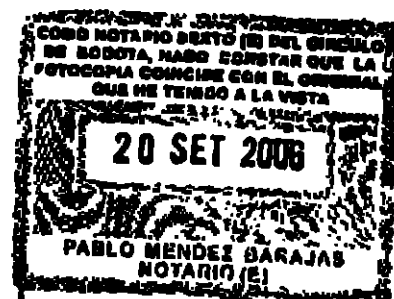


acciones al precio por acción igual al Precio de Opción. La corporación usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.5. No obstante cualquier cosa contraria en este Certificado de Incorporación Expresado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

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

6. Procedimientos.

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

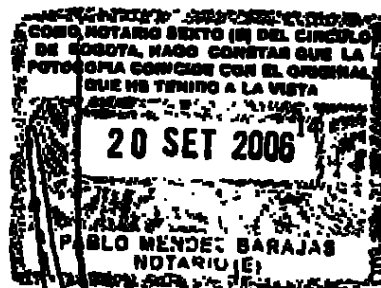


menos de A-1 de los servicios de Standard & Poor's Ratings Services ("S&P") y no menos de P-1 de Moody's Investors Service, Inc. ("Moody's") en el momento en que GSK dé la notificación de su intención de ejercer la Opción según la Sección C.4 de este Artículo IV, o (y) en o antes de que la fecha de cualquier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



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

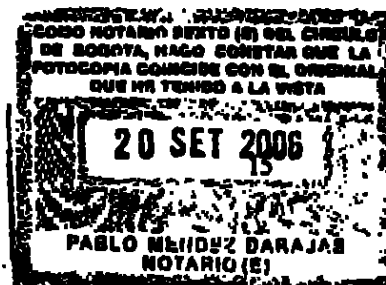
(II) Oportunamente después del final del Período de Opción, la corporación depositará o hará que se deposite ante el Depositario los fondos y acciones en cantidades suficientes para pagar el Precio de Opción para todas las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida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



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

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

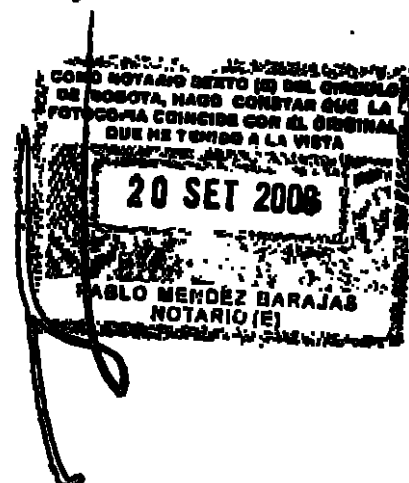
(iv) Las acciones de las Acciones Ordinarias para ser redimidas de cada accionista según la Opción o la Opción, según sea el caso, se redimirán pro-rata respecto al número de acciones representadas por cada certificado que tiene dicho accionista.



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

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

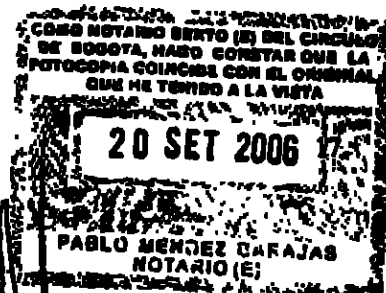
7. **Incumplimiento.** A menos que la Opción se haya ejercido previamente, si, antes del último día del Período de Opción, (i) la corporación presentara una recurso voluntario de bancarrota, o buscara reorganización, para efectuar un plan u otro arreglo con acreedores o cualquier otra compensación bajo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



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

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

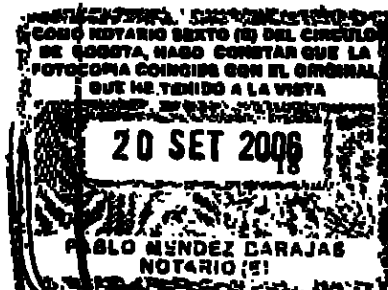
(a) Mecánica de Conversión. Antes de que un tenedor de Acciones Ordinarias Clase A tenga derecho a convertir voluntariamente las mismas en acciones de las Acciones Ordinarias, él o ella debe entregar el certificado o certificados de las mismas, debidamente endosado, en la oficina de esta corporación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



4C

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

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



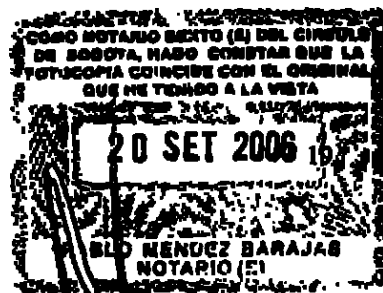
9. Leyenda. Cada certificado que representa acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la siguiente leyenda:

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

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

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

(b) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 35.1% o mayor y menor a 50.1% durante el Periodo Interino (según se define en el



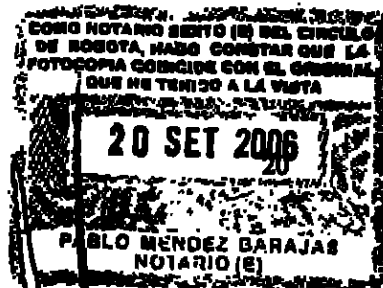
Acuerdo de Gobierno), los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director y (ii) que el número de Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) igual al Interés del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

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

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

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

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

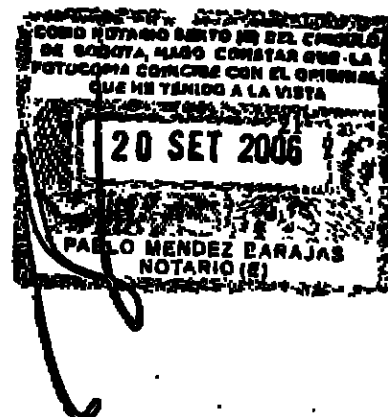


(a) "Afiliado" tendrá el significado adscrito a él en el Acuerdo de Gobierno.

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

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

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



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

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

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

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

(h) "Período de Opción" significa, sujeto a la Sección C.5(b) de este Artículo IV, el período que comienza el 1 de agosto de 2007 y termina al cierre del negocio el treintavo Día Hábil después o en dicha fecha según se



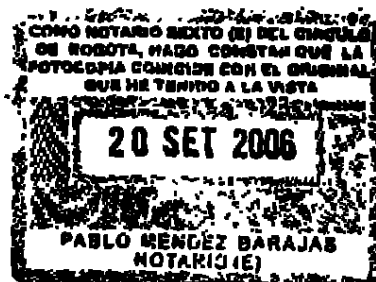
disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act o la ley Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act de 1976; siempre y cuando, que en el evento de aceleración del Período de Opción según la Sección C.7 de este Artículo IV, el Período de Opción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

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

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

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

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



[Handwritten signature]



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Av. Prolongación de la Av. 28 de Julio 1001, Lima 1

52

Expediente No		06129192	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA x	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

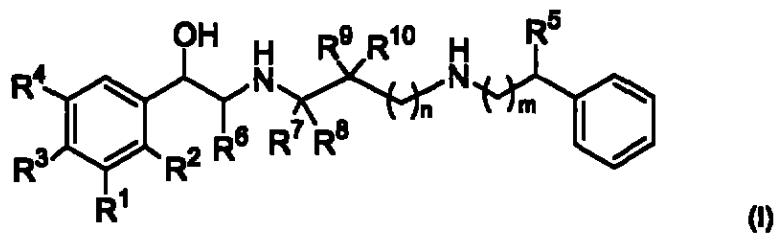
contiene Arte final

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:	(51) Int Cl: C07C 215/00
(22) Fecha de solicitud: 26-12-06	(71) Solicitante(s) THERAVANCE, INC.
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 60/576,580 (32) Fecha 03-08-04 (33) País US	(72) Inventor(es) LINSELL, Martin, S.
	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-01-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/06/05 No. de solicitud PCT/US2005/018549	(87) Publicación Internacional Fecha: 22/12/05 N° publicación: WO 2005/121065 A2
(54) Título: AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β ₂ DE DIAMINA	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de formula (I):



en donde:

cada uno de R¹, R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxil, amino, halo, -CH₂OH y -NHCHO, o R¹ y R² tomados juntos se seleccionan de -NHC(=O)CH=CH-, -CH=CHC(=O)NH-, -NHC(=O)S-, y -SC(=O)NH-;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, -OR^a, y -NR^aR^b, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

n es un entero de 0 a 7;
m es un entero de 0 a 5; y

cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

con la condición que cuando m es 0, R⁶ es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

54



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28/12/06

(51) Clasificación Internacional : C07C 215/00

(71) Solicitante(s) THERAVANCE, INC.

(72) Inventor(es) LINSELL, Martin, S.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/576,560	03-06-04	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03/01/07

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 22/12/05

Fecha de presentación de la solicitud: 02/06/05

N° publicación: WO 2005/121065 A2

No. de solicitud PCT/US2005/019548

(4) Título: "AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_1 DE DIAMINA"

54



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28/12/08

(51) Clasificación Internacional: C07C 215/00

(71) Solicitante(s) THERAVANCE, INC.

(72) Inventor(es) LINSELL, Martin, S.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/576,560	03/08/04	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03/01/07

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

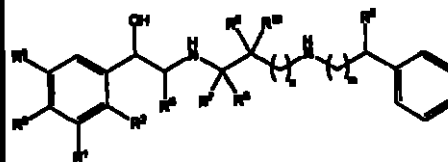
Fecha de presentación de la solicitud: 02/08/05

No. de solicitud PCT/US2005/019549

(87) Publicación Internacional:

Fecha: 22/12/05

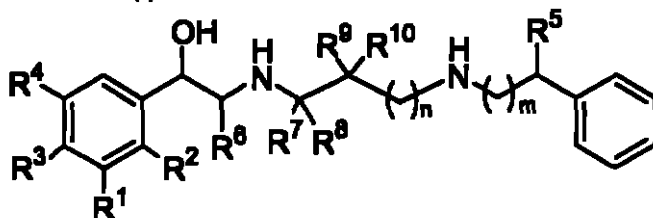
No. Publicación: WO 2005/121065 A2

(54) Título: "AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2 DE DIAMINA"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, $-CH_2OH$ y $-NHCHO$, o R^1 y R^2 tomados juntos se seleccionan de $-NHC(=O)CH=CH-$, $-CH=CHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)S-$; y $-SC(=O)NH-$;

R^5 se selecciona de hidrógeno, $-OR^a$, y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

n es un entero de 0 a 7;

m es un entero de 0 a 5; y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

con la condición que cuando m es 0, R^5 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

56

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P-190-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/019549	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/06/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 03/06/2004
Solicitante THERAVANCE, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro 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. Con 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 seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

5x

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 2005/019549

A. CLASIFICACION DE MATERIA

C07C215/30 C07C215/34 C07C215/68 A61K31/13 C07D215/22

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07C A61K C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, BBILSTEIN Dato, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/42193 A (ADVANCED MEDICINE INC; MORAN, EDMUND, J; GRIFFIN, JOHN, H, CHOI, SEOK) 14 de Junio de 2001 (2001-06-14) página 4, fórmula (a); página 8, líneas 9-12; página 20, líneas 14-19; página 47, línea 19-página 48, línea 5; reivindicaciones	1-24, 29
X	US 3 775 477 A (DIANA G, US) 27 de Noviembre de 1973 (1973-11-27) columna 1, líneas 32-34; columna 1, línea 58 - columna 2, línea 3; Ejemplo 2; reivindicaciones -/-	1-24, 29

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

2 de Noviembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

25/11/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Sen A

57

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019549

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BATRA, SONIKA ET AL: "Estudios de Agentes antiparasitarios parte 15. Síntesis de 4-fenil-1-(2-etil sustituido) imidazolidin-2-onas como análogos estructurales de metabolitos de levamisol y agentes leishmanicidas potenciales" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECCION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, 29B(9), 855-8 CODEN: IJSBDB; ISSN: 0376-4699, 1990, XP009056204 página 856, compuesto 7e; página 857, Tabla I, compuesto 7e	1-24, 29
X	DE 11 58 082 B (CHEMIE GRUENENTHAL G.M.B.H) 28 de Noviembre de 1963 (1963-11-28) reivindicaciones	1-24, 29
A	LARGE, M. S. ET AL: "Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos 19. 1-fenil-2-(amido sustituido) alquil amido etanoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 23(2), 112-17 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1980, XP002352126 página 112, Esquema I, métodos A y B; Tablas I-IV; página 115, "Discusión de resultados"	1-24, 29
A	US 4 730 008 A (SKIDMORE ET AL) 8 de Marzo de 1988 (1988-03-08) compuesto de fórmula general (I); reivindicaciones	1-24, 29

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019549

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

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

- 1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 25-28 están dirigidas a un método de 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 III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

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

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

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019549

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO	0142193	A	14-06-2001	OA 11558 A	03-06-2004
US	3775477	A	27-11-1973	NINGUNA	
DE	1158082	B	28-11-1963	NINGUNA	
US	4730008	A	08-03-1988	DE 3566885 D1	26-01-1989
				DK 13186 A	11-07-1987
				EP 0178919 A2	23-04-1986
				JP 1785301 C	31-08-1993
				JP 4074345 B	26-11-1992
				JP 61148150 A	05-07-1986
				PT 81819 A	01-02-1986
				US 4853382 A	01-08-1989

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-190-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/019549	International filing date (day/month/year) 02/06/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/06/2004
Applicant THERAVANCE, INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 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.
PC1/US2005/019549

62

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C215/30 C07C215/34 C07C215/68 A61K31/13 C07D215/22		
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) C07C A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, 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 01/42193 A (ADVANCED MEDICINE, INC; MORAN, EDMUND, J; GRIFFIN, JOHN, H; CHOI, SEOK) 14 June 2001 (2001-06-14) page 4, formula (a); page 8, lines 9-12; page 20, lines 14-19; page 47, line 19-page 48, line 5; claims	1-24,29
X	US 3 775 477 A (DIANA G,US) 27 November 1973 (1973-11-27) column 1, lines 32-34; column 1, line 58 - column 2, line 3; Example 2; claims -/--	1-24,29
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 November 2005		Date of mailing of the international search report 25/11/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5618 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sen, A

62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/US2005/019549

63

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BATRA, SONIKA ET AL: "Studies in antiparasitic agents. Part 15. Synthesis of 4-phenyl-1-(2-substituted-ethyl)imidazolidin-2-ones as structural analogs of levamisole metabolite and potential leishmanicidal agents" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, 29B(9), 855-8 CODEN: IJSBDB; ISSN: 0376-4699, 1990, XP009056204 page 856, compound 7e; page 857, Table I, compound 7e	1-24,29
X	DE 11 58 082 B (CHEMIE GRUENENTHAL G.M.B.H) 28 November 1963 (1963-11-28) claims	1-24,29
A	LARGE, M. S. ET AL: ".beta.-Adrenergic blocking agents. 19. 1-Phenyl-2-''(substituted-amido)alkyl!amino!ethanols" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 23(2), 112-17 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1980, XP002352126 page 112, Scheme I, methods A and B; Tables I-IV; page 115, "Discussion of results"	1-24,29
A	US 4 730 008 A (SKIDMORE ET AL) 8 March 1988 (1988-03-08) compound of general formula (I); claims	1-24,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/019549

64

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 25-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

Patent Application No
PCT/US2005/019549

65

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0142193	A	14-06-2001	OA 11558 A	03-06-2004
US 3775477	A	27-11-1973	NONE	
DE 1158082	B	28-11-1963	NONE	
US 4730008	A	08-03-1988	DE 3566885 D1	26-01-1989
			DK 13186 A	11-07-1987
			EP 0178919 A2	23-04-1986
			JP 1785301 C	31-08-1993
			JP 4074345 B	26-11-1992
			JP 61148150 A	05-07-1986
			PT 81819 A	01-02-1986
			US 4853382 A	01-08-1989

65

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

22 de Diciembre de 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/121065 A2

(31) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07C 215/00

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2005/019549

(22) Fecha de Registro Internacional: 2 de Junio de 2005 (02.06.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/576,560

3 de Junio de 2004 (03.06.2004)

US

(63) Relacionado por continuación (CON) o continuación en parte (CIP) con la aplicación más antigua:

US

Presentada el

60/576,560 (CIP)

3 de Junio de 2004 (03.06.2004)

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): LINSELL, Martin, S. [GB/US]; 602 East 16th Avenue, San Mateo, CA 94402 (US).

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

(84) Estados Designados (regionales): (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (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).

Publicado:

- sin Reporte de búsqueda Internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte.

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

(54) Título: "AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_1 DE DIAMINA"

(57) Resumen: La invención provee compuestos agonistas del receptor adrenérgico β_1 novedosos. La invención provee también composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, los métodos para usar tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad del receptor adrenérgico β_1 , y los procesos e intermediarios útiles para preparar tales compuestos.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 December 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/121065 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07C 215/00

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

(21) International Application Number:
PCT/US2005/019549

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US (patent),
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 2 June 2005 (02.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/576,560 3 June 2004 (03.06.2004) US

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

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 60/576,560 (CIP)
Filed on 3 June 2004 (03.06.2004)

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

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

(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): LINSELL, Martin, S.
[GB/US]; 602 East 16th Avenue, San Mateo, CA 94402
(US).

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



WO 2005/121065 A2

(54) Title: DIAMINE β_2 ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS

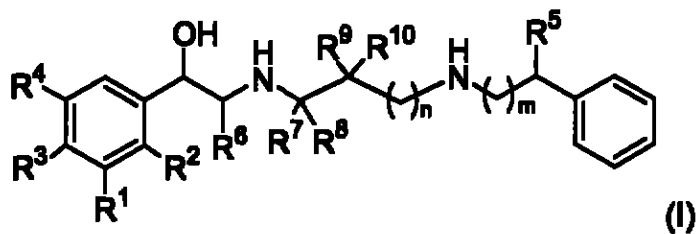
(57) Abstract: The invention provides novel β_2 adrenergic receptor agonist compounds. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat diseases associated with β_2 adrenergic receptor activity, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

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

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula (I):

5



en donde:

10 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxil, amino, halo, $-CH_2OH$ y $-NHCHO$, o R^1 y R^2 tomados juntos se seleccionan de $-NHC(=O)CH=CH-$, $-CH=CHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)S-$; y $-SC(=O)NH-$;

15 R^5 se selecciona de hidrógeno, $-OR^a$, y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

n es un entero de 0 a 7;

m es un entero de 0 a 5; y

20

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

con la condición que cuando m es 0, R^5 es hidrógeno;

25

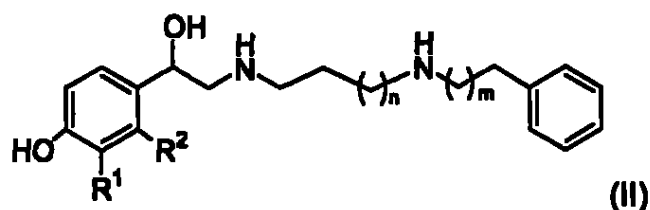
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno.

30

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2 en donde R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

4. El compuesto de la Reivindicación 1 que es un compuesto de formula (II):



5

en donde:

R^1 es $-CH_2OH$ o $-NHCHO$, y R^2 es hidrógeno; o R^1 y R^2 tomados juntos son $-NHC(=O)CH=CH-$ o $-CH=CHC(=O)NH-$;

10

n es un entero de 2 a 6;

m es un entero de 0 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

15

5. El compuesto de la Reivindicación 4 en donde n es 4.

6. El compuesto de la Reivindicación 4 o Reivindicación 5 en donde m es 1.

20

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6 en donde R^1 y R^2 tomados juntos son $-NHC(=O)CH=CH-$ o $-CH=CHC(=O)NH-$

25

8. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7 en donde la estereoquímica en el carbono alqueno que porta el grupo hidroxilo es (*R*).

30

9. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene el nombre químico 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad
5 terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la Reivindicación 10, en
donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente
10 efectiva de uno o más de otros agentes terapéuticos.

12. La composición farmacéutica de la Reivindicación 11 en donde
el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico, o
un inhibidor de PDE4.

15

13. La composición farmacéutica de cualquiera de las
Reivindicaciones 10 a 12, en donde la composición está formulada para
administración por inhalación.

20 14. Una combinación que comprende el compuesto de una
cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y uno o más de otros agentes
terapéuticos.

15. Una combinación que comprende un compuesto de una
25 cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un compuesto seleccionado de
propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -
[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -
carbotióico, S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-
11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -
30 carbotióico.

16. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

17. El uso de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o de una combinación de la Reivindicación 14 o Reivindicación 15 en la fabricación de un medicamento.

5 18. El uso de la Reivindicación 17 en donde el medicamento es para el tratamiento de un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 .

19. El uso de la Reivindicación 18 en donde la enfermedad o
10 condición es una enfermedad o condición pulmonar.

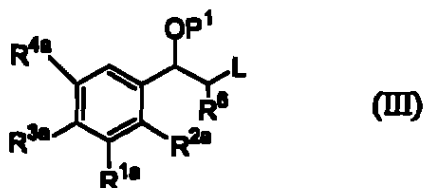
20. El uso de la Reivindicación 19 en donde la enfermedad o condición pulmonar es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15 21. El uso de la Reivindicación 18 en donde el medicamento es adecuado para administración por inhalación.

22. El uso de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para
20 administración en combinación con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 .

23. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) de
25 acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, el proceso comprende:

(a) la reacción de un compuesto de formula (III):



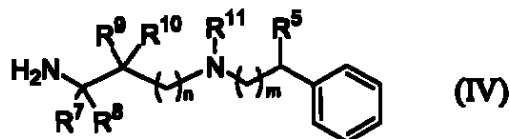
30

en donde:

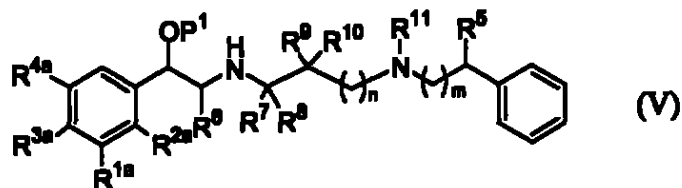
P^1 es un grupo protector de hidroxilo, L es un grupo saliente, cada uno de R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , y R^{4a} es independientemente ya sea igual a R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 como se definió en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o es $-OP^2$, en donde P^2 es un grupo protector de hidroxilo;

5

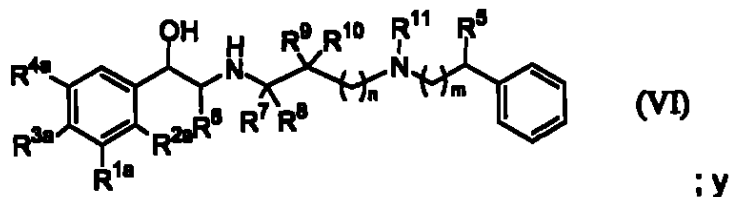
con un compuesto de fórmula (IV):



- 10 en donde R^{11} es hidrógeno o P^3 en donde P^3 es un grupo protector de amino, para dar un compuesto de fórmula (V):



- 15 (b) remover el grupo protector P^1 para dar un compuesto de fórmula (VI):



- 20 (c) cuando cualquiera de R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , o R^{4a} es $-OP^2$ o cuando R^{11} es P^3 , remover los grupos protectores P^2 y P^3 , si están presentes, para dar un compuesto de fórmula (I), o una sal o estereoisómero del mismo.

24. El producto preparado mediante el proceso de la
25 Reivindicación 23.

25. Un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 , el método

comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.

26. El método de la Reivindicación 25 que comprende además
5 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de otros agentes terapéuticos.

27. El método de la Reivindicación 26 en donde el otro agente
terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico, o un inhibidor de
10 PDE4.

28. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 25 a 27
en donde el método comprende administrar el compuesto por inhalación.

29. Un método para estudiar un sistema o muestra biológica que
15 comprende un receptor adrenérgico β_2 , el método comprende:

(a) contactar el sistema o muestra biológica con un compuesto de
una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9; y

20

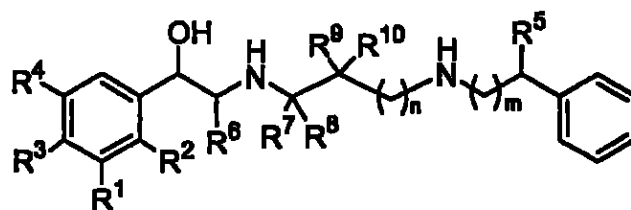
(b) determinar los efectos causados por el compuesto en el
sistema o muestra biológica.

25

75

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

each of R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 is independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, halo, $-\text{CH}_2\text{OH}$ and $-\text{NHCHO}$, or R^1 and R^2 taken together are selected from $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{S}-$; and $-\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$;

R^5 is selected from hydrogen, $-\text{OR}^a$, and $-\text{NR}^a\text{R}^b$, wherein R^a and R^b are each independently hydrogen or C_{1-3} alkyl;

n is an integer of from 0 to 7;

m is an integer of from 0 to 5; and

each of R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} is independently hydrogen or C_{1-6} alkyl;

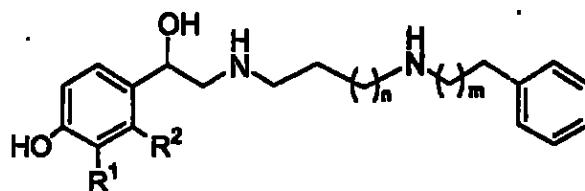
provided that when m is 0, R^5 is hydrogen;

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

2. The compound of Claim 1 wherein R^9 and R^{10} are each hydrogen.

3. The compound of Claim 1 or Claim 2 wherein R^3 and R^6 are each hydrogen.

4. The compound of Claim 1 which is a compound of formula (II):



(II)

wherein:

75

76

R^1 is $-\text{CH}_2\text{OH}$ or $-\text{NHCHO}$, and R^2 is hydrogen; or R^1 and R^2 taken together are $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$;

n is an integer of from 2 to 6;

m is an integer of from 0 to 3;

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

5. The compound of Claim 4 wherein n is 4.

6. The compound of Claim 4 or Claim 5 wherein m is 1.

10

7. The compound of any one of Claims 4 to 6 wherein R^1 and R^2 taken together are $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$.

8. The compound of any one of Claims 4 to 7 wherein the stereochemistry at the alkylene carbon bearing the hydroxyl group is (*R*).

15

9. The compound of Claim 1 having the chemical name 8-hydroxy-5-[(*R*)-1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)ethyl]-1*H*-quinolin-2-one;

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

20

10. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of any one of Claims 1 to 9 and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. The pharmaceutical composition of Claim 10, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents.

25

12. The pharmaceutical composition of Claim 11 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid, an anticholinergic agent, or a PDE4 inhibitor.

30

13. The pharmaceutical composition of any one of Claims 10 to 12, wherein the composition is formulated for administration by inhalation.

76

77

14. A combination comprising the compound of any one of Claims 1 to 9 and one or more other therapeutic agents.

5 15. A combination comprising a compound of any one of Claims 1 to 9 and a compound selected from fluticasone propionate, 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-fluoromethyl ester, and 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy- androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-(2-oxo-tetrahydro-
10 furan-3S-yl) ester.

16. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 9 for use in therapy.

17. Use of a compound of any one of Claims 1 to 9 or of a combination of
15 Claim 14 or Claim 15 in the manufacture of a medicament.

18. The use of Claim 17 wherein the medicament is for the treatment of a mammal having a disease or condition associated with β_2 adrenergic receptor activity.

20 19. The use of Claim 18 wherein the disease or condition is a pulmonary disease or condition.

20. The use of Claim 19 wherein the pulmonary disease or condition is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

25 21. The use of Claim 18 wherein the medicament is suitable for administration by inhalation.

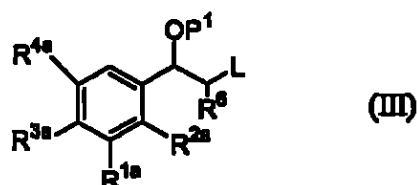
22. Use of a compound of any one of Claims 1 to 9 in the manufacture of a
30 medicament for administration in combination with one or more therapeutic agents for the treatment of a mammal having a disease or condition associated with β_2 adrenergic receptor activity.

77

78

23. A process for preparing a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 9, the process comprising:

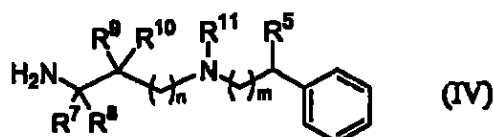
(a) reacting a compound of formula (III):



5 wherein:

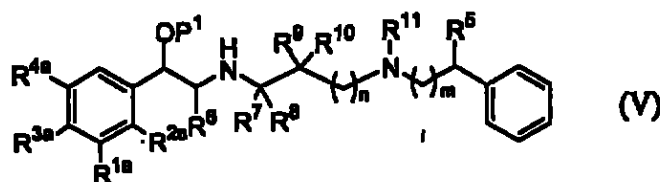
P¹ is a hydroxy-protecting group, L is a leaving group, each of R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, and R^{4a} is independently either the same as R¹, R², R³, and R⁴ as defined in any one of Claims 1 to 9 or is -OP², wherein P² is a hydroxy-protecting group;

with a compound of formula (IV):



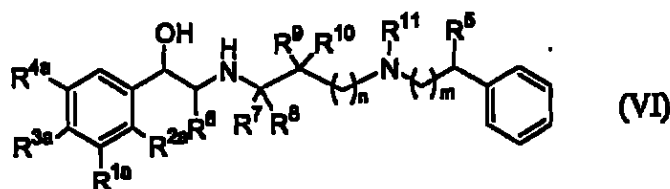
10

wherein R¹¹ is hydrogen or P³ wherein P³ is an amino-protecting group, to provide a compound of formula (V):



15

(b) removing the protecting group P¹ to provide a compound of formula (VI):



; and

(c) when any of R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, or R^{4a} is -OP² or when R¹¹ is P³, removing the protecting groups P² and P³, if present, to provide a compound of formula (I), or a salt or stereoisomer thereof.

20

24. The product prepared by the process of Claim 23.

78

79

25. A method of treating a mammal having a disease or condition associated with β_2 adrenergic receptor activity, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a compound of any one of Claims 1 to 9.

5 26. The method of Claim 25 further comprising administering a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents.

27. The method of Claim 26 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid, an anticholinergic agent, or a PDE4 inhibitor.

10

28. The method of any one of Claims 25 to 27 wherein the method comprises administering the compound by inhalation.

29. A method of studying a biological system or sample comprising a β_2 adrenergic receptor, the method comprising:

15

(a) contacting the biological system or sample with a compound of any one of Claims 1 to 9; and

(b) determining the effects caused by the compound on the biological system or sample.

20

79

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT	
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación		
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)	
PCT/US2005/019549	02.06.2005	03.06.2004	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C215/30, C07C215/34, C07C215/68, A61K31/13, C07D215/22			
Solicitante THERAVANCE, INC.			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases de la opinión ☐ 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 de Búsqueda Internacional. 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 la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Sen, A Teléfono No. +49 89 2399-8328	

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 y aplicabilidad industrial

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 25-28

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. sólo con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

☐ 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. 25-28

☐ 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

83

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

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

1. Declaración
- Novedad (N)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-24, 29
- Nivel Inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-24, 29
- Aplicabilidad Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-24, 29

No: Reivindicaciones 25-28

2. Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

83

Re Item III

Para la evaluación de la aplicabilidad Industrial de las presentes reivindicaciones 25-28, no existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 01/42193 A
- D2: US 3 775 477 A
- D3: INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY 29B(9), 855-8 (1990)
- D4: DE 11 58 082 B
- D5: US 3 944 611 A
- D6: US 4 730 008 A

Las reivindicaciones presentadas no cumplen con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, dado que la materia objeto de la solicitud no es nueva a la luz del Artículo 33(2) del PCT en vista de los documentos del arte previo D1-D4 indicados anteriormente (ver D1: página 4, compuesto de fórmula general (a), en donde W es alquilleno o alquilleno sustituido donde uno de los átomos de carbono en dicho grupo alquilleno o alquilleno sustituido es reemplazado por $-NR^a$, ver también página 8, líneas 9-12; página 20, líneas 14-19, página 47, línea 19 a página 48, línea 5; reivindicaciones; ver D2: columna 1, líneas 32-34; columna 1, línea 56- columna 2, línea 3; Ejemplo 2; reivindicaciones; ver D3: compuesto 7e; ver D4: columna 1, líneas 1-10; reivindicaciones). Se señala que los compuestos reivindicados están descritos en el arte también en relación con el uso en el campo medicinal y en particular como agonistas del receptor β_2 -adrenérgico. Éstos son conocidos por ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades respiratorias como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y bronquitis crónica (ver D1: página 3, línea 27- página 4, línea 2).

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, dado que la materia objeto de las reivindicaciones 1-24, 29 no involucra nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) del PCT.

El problema a ser resuelto por la presente invención es la provisión de compuestos que poseen la actividad como agonistas del receptor β_2 -adrenérgico. Se proveen los presentes compuestos diamina de fórmula general (I).

85

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019549

Como se indicó anteriormente los compuestos diamina asimétricos de acuerdo con (I) son compuestos conocidos en el arte (ver D1-D4) y ya han sido descritos en el contexto de su uso en medicina, particularmente como agonistas del receptor β 2-adrenérgico (ver D1). A partir de D5 y D6, también se conoce que esta clase de compuestos aminofenol tiene una acción estimulante selectiva en los β 2-adrenorreceptores (ver D5: página 112, Esquema I, métodos A y B; Tablas I-IV; página 115, "Discusión de resultados"; ver D6: columna 6, líneas 35-47, en particular líneas 41-42, "Compuestos de acuerdo con la invención han mostrado una duración de acción particularmente larga en esta prueba")

Por lo tanto, no es evidente un efecto inesperado y sorprendente asociado al uso de los compuestos.

85

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/019549

International filing date (day/month/year)
02.06.2005

Priority date (day/month/year)
03.06.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C215/30, C07C215/34, C07C215/68, A61K31/13, C07D215/22

Applicant
THERAVANCE, INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 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/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Sen, A

Telephone No. +49 89 2369-8328



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/019549

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:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/019549

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. 25-28

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- ☐ 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. 25-28
- ☐ 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

89

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/019549

**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	
	No: Claims	1-24, 29
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-24, 29
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-24, 29
	No: Claims	25-28

2. Citations and explanations

see separate sheet

89

Re Item III.

For the assessment of the present claims 25-28 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 01/42193 A
- D2: US 3 775 477 A
- D3: INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, 29B(9), 855-8 (1990)
- D4: DE 11 58 082 B
- D5: US 3 944 611 A
- D6: US 4 730 008 A

The claims on file do not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the application is not new in the sense of Article 33(2) PCT in view of the above indicated prior art documents D1-D4 (see D1: page 4, compound of general formula (a), whereby W is alkylene or substituted alkylene wherein one of the carbon atoms in said alkylene or substituted alkylene group is replaced by -NR²; see also page 8, lines 9-12; page 20, lines 14-19; page 47, line 19 to page 48, line 5; claims; see D2: column 1, lines 32-34; column 1, line 58 - column 2, line 3; Example 2; claims; see D3: compound 7e; see D4: column 1, lines 1-10; claims). It is pointed out that the claimed compounds are described in the art also in connection with the use in the medicinal field and in particular as β_2 adrenergic receptor agonists. In this sense they are known to be useful in the treatment and prevention of respiratory diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis (see D1: page 3, line 27 - page 4, line 2).

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the claims 1-24, 29 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem to be solved by the present invention is the provision of compounds that possess β_2 adrenergic receptor agonist activity. The present diamine compounds of general formula (I) are provided.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/019549

As indicated above unsymmetrical diamine compounds according to (I) are compounds known in the art (see D1-D4) and already described in the context of their use in medicine, in particular as β_2 adrenergic receptor agonists (see D1). That this class of aminophenol compounds has a selective stimulant action at β_2 adrenoreceptors is also known from D5 and D6 (see D5: page 112, Scheme I, methods A and B; Tables I - IV; page 115, "Discussion of results"; see D6: column 6, lines 35-47, in particular lines 41-42, "Compounds according to the invention have shown a particularly long duration of action in this test").

An unexpected and surprising effect associated with the use of the claimed compounds is therefore not evident.

794

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

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

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

Agonistas del Receptor Adrenérgico β_2 de Diamina

Resumen – Objeto y Finalidad de la Invencion

5

La invención provee compuestos agonistas del receptor adrenérgico β_2 novedosos. La invención provee también composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, los métodos para usar tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad del receptor adrenérgico β_2 , y los procesos e intermediarios útiles para preparar tales compuestos.

15

20

25

30

35

2
94

Agonistas del Receptor Adrenérgico β_2 de Diamina

Campo de la Invención

5 La invención está dirigida a agonistas del receptor adrenérgico β_2 novedosos. La invención también se dirige a las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, los métodos para usar tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad del receptor adrenérgico β_2 , y a los procesos e intermediarios útiles para
10 preparar tales compuestos.

Antecedentes de la Invención

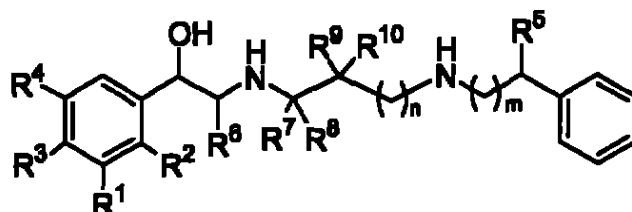
15 Los agonistas del receptor adrenérgico β_2 son reconocidos como fármacos efectivos para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis y enfisema). Los agonistas del receptor adrenérgico β_2 también son útiles para tratar el parto prematuro, y son potencialmente útiles para tratar trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. A pesar del éxito que
20 ha sido alcanzado por ciertos agonistas del receptor adrenérgico β_2 , los agentes actuales poseen menor duración de acción deseable, potencia, selectividad, y/o aparición. Así, existe una necesidad por agonistas del receptor adrenérgico β_2 adicionales que tienen propiedades mejoradas, tal como duración de acción mejorada, potencia, selectividad, y/o aparición.

25

Resumen de la invención

30 La invención provee compuestos novedosos que poseen actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 . Entre otras propiedades, los compuestos de la invención son agonistas del receptor adrenérgico β_2 potentes y selectivos. Adicionalmente, un compuesto ejemplar de la invención ha demostrado poseer una larga duración de acción sorprendente e inesperada, que permite dosificación una vez al día, o incluso de menor frecuencia.

En consecuencia, esta invención provee un compuesto de formula (I):



(I)

en donde:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, $-CH_2OH$ y $-NHCHO$, o R^1 y R^2 tomados juntos se seleccionan de $-NHC(=O)CH=CH-$, $-CH=CHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)S-$, y $-SC(=O)NH-$;

R^5 se selecciona de hidrógeno, $-OR^a$, y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

n es un entero de 0 a 7;

m es un entero de 0 a 5; y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

con la condición que cuando m es 0, R^5 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

La invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención provee además combinaciones que comprenden un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos, y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, uno o más agentes de otros terapéuticos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también provee un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 (e.g. una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, o inflamación), el método comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En particular, la invención provee un método para tratar el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

La invención provee además un método para tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos.

La invención también provee un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 , el método comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención.

Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación, i.e. para estudiar sistemas o muestras biológicas, o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. En consecuencia, en otro de sus aspectos de método, la invención provee un método para usar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema o muestra biológica o para descubrir nuevos agonistas del receptor adrenérgico β_2 .

30

En aspectos separados y distintos, la invención también provee procesos sintéticos e intermediarios descritos aquí, que son útiles para preparar los compuestos de la invención.

La invención también provee un compuesto de la invención como se describe aquí, para uso en terapia médica, así como el uso de un

compuesto de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para el tratamiento de un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 (e.g. una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, o inflamación).

Descripción detallada de la invención

10 La invención provee agonistas novedosos del receptor adrenérgico β_2 de diamina de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos o estereoisómeros de los mismos. Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proveer ejemplos representativos de varios aspectos de la invención. Estos valores representativos se incluyen para definir mejor tales
15 aspectos y no pretenden excluir otros valores o limitar el alcance de la invención.

Es un aspecto específico de la invención, R^1 es halo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{NHCHO}$.

20

En otros aspectos específicos, R^1 es cloro, $-\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{NHCHO}$; o R^1 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{NHCHO}$.

En un aspecto específico, R^2 es hidrógeno.

25

En un aspecto específico, R^3 es hidroxilo o amino; en otro aspecto específico, R^3 es hidroxilo.

En aspectos específicos, R^4 es hidrógeno o halo; o R^4 es hidrógeno o
30 cloro.

En un aspecto específico, R^1 es $-\text{NHCHO}$, R^3 es hidroxilo, y R^2 y R^4 son cada uno hidrógeno.

35 En otro aspecto específico, R^1 y R^2 tomados juntos son $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$, R^3 es hidroxilo, y R^4 es hidrógeno.

En otro aspecto específico, R^1 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 es hidroxilo, y R^2 y R^4 son cada uno hidrógeno.

- 5 En aún otro aspecto específico, R^1 y R^4 son cloro, R^3 es amino, y R^2 es hidrógeno.

En aún otro aspecto específico, R^1 y R^2 tomados juntos son $-\text{NHC}(=\text{O})\text{S}-$ o $-\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$, R^3 es hidroxilo, y R^4 es hidrógeno.

10

En un aspecto específico, R^5 es hidrógeno u $-\text{OR}^a$. Valores R^5 representativos dentro de este aspecto incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y etoxi.

- 15 En otro aspecto específico, R^5 es hidrógeno o $-\text{NR}^a\text{R}^b$. Valores R^5 representativos dentro de este aspecto incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, y dietilamino.

En otro aspecto específico, R^5 es hidrógeno.

20

En un aspecto específico, R^7 es hidrógeno.

En otro aspecto específico, R^7 es metilo.

En un aspecto específico, R^8 es hidrógeno

En otro aspecto específico, R^8 es metilo.

En un aspecto específico, R^9 es hidrógeno.

25

En otro aspecto específico, R^9 es metilo.

En un aspecto específico, R^{10} es hidrógeno.

En otro aspecto específico, R^{10} es hidrógeno.

En un aspecto específico, n es 2, 3, 4, 5, o 6.

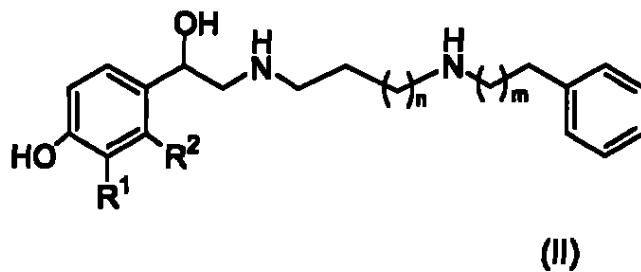
En otro aspecto específico, n es 4.

30

En un aspecto específico, m es 0, 1, 2, o 3.

En otro aspecto específico, m es 1.

En un aspecto, la invención provee un compuesto de formula (II):



5

en donde:

R^1 es $-CH_2OH$ o $-NHCHO$, y R^2 es hidrógeno; o R^1 y R^2 tomados juntos son $-NHC(=O)CH=CH-$ o $-CH=CHC(=O)NH-$;

10

n es un entero de 2 a 6;

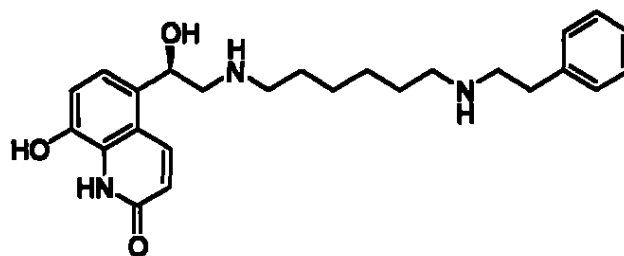
m es un entero de 0 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

15

Se puede hacer mención particular al siguiente compuesto:

8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona



20

En donde la nomenclatura química está de acuerdo con la del programa de nombramiento automático AutoNom, proporcionado por MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, Germany).

25

Como se ilustró anteriormente, los compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales. En consecuencia, la invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros (i.e. enantiómeros individuales o diastereómeros), y mezclas enriquecidas con estereoisómero de tales isómeros, a menos que se indique de otra forma. Cuando se

8
100

muestra un estereoisómero particular, los expertos en la técnica entenderán, que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de esta invención a menos que se indique de otra forma, siempre y cuando la utilidad de la composición como un todo no sea
5 eliminada por la presencia de estos otros isómeros.

En particular, los compuestos de la invención contienen un centro quiral en el carbono alquileo en las formulas (I) y (II) al cual el grupo hidroxí está unido. Cuando se usa una mezcla de estereoisómeros, es ventajoso
10 que la cantidad del estereoisómero con la orientación (*R*) en el centro quiral que porta el grupo hidroxilo sea mayor que la cantidad del estereoisómero (*S*) correspondiente. Cuando se comparan los estereoisómeros del mismo compuesto, el estereoisómero (*R*) es preferido sobre el estereoisómero (*S*).

15 Definiciones

Al describir los compuestos, composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

20

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilo
25 representativos incluyen, a manera de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

El término "halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

30

El término "tratamiento" como se usa aquí significa el tratamiento de una enfermedad o condición médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano) que incluye:

35 (a) prevenir que ocurra la enfermedad o condición médica, i.e., tratamiento profiláctico de un paciente;

100

- (b) mejorar la enfermedad o condición médica, i.e., eliminar o producir la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente;
- 5 (c) suprimir la enfermedad o condición médica, i.e., hacer más lento o detener el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o
- 10 (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para efectuar tratamiento cuando es administrada a un paciente en necesidad de tratamiento.

La frase "enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 " incluye todos los estados de enfermedad y/o condiciones que son reconocidas ahora, o que se encuentra en el futuro, que están asociadas con la actividad del receptor adrenérgico β_2 . Tales estados de enfermedad incluyen, pero no se limitan a, enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. También se conoce que la actividad del receptor adrenérgico β_2 está asociada con el parto premature (ver la Patente Americana Número 5,872,126) y algunos tipos de inflamación (ver Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 99/30703 y Patente Americana Número 5,290,815).

El término "sal farmacéuticamente acceptable" significa una sal preparada a partir de una base o ácido que es acceptable para administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales sales pueden ser derivadas de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pantonénico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenesulfónico, xinafóico (ácido 1-hidroxi-2-naftóico) y similares. Las sales derivadas de ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, xinafóico, y tartárico son de interés particular.

10

Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferrosa, de litio, magnesio, mangánico, manganeso, de potasio, sodio, zinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas que se encuentran naturalmente y similares, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

25

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, i.e., un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un solvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y solvente. Solventes representativos incluyen a manera de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, y similares. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Se apreciará que el término "o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estereoisómero del mismo" pretende incluir todas las

permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto of formula (I).

- 5 El término "grupo saliente" significa un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, grupos salientes representativos incluye grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, 10 nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

- El término "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en el nitrógeno del amino. 15 Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanilo, tal como acetilo; grupos alcoxycarbonilo, tales como *ter*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxycarbonilo, tal como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmtoxycarbonilo (Fmoc); grupo arilmetilo, tal como bencilo (Bn), 20 tritilo (Tr), y 1,1-di-(4'-metoxifenilo)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *ter*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

- El término "grupo protector de hidroxí" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo hidroxí. Grupos 25 protectores de hidroxí representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, tales como metilo, etilo, y *ter*-butil; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanilo, tal como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *ter*-butildimetilsililo (TBS); y 30 similares.

Procedimientos Sintéticos Generales

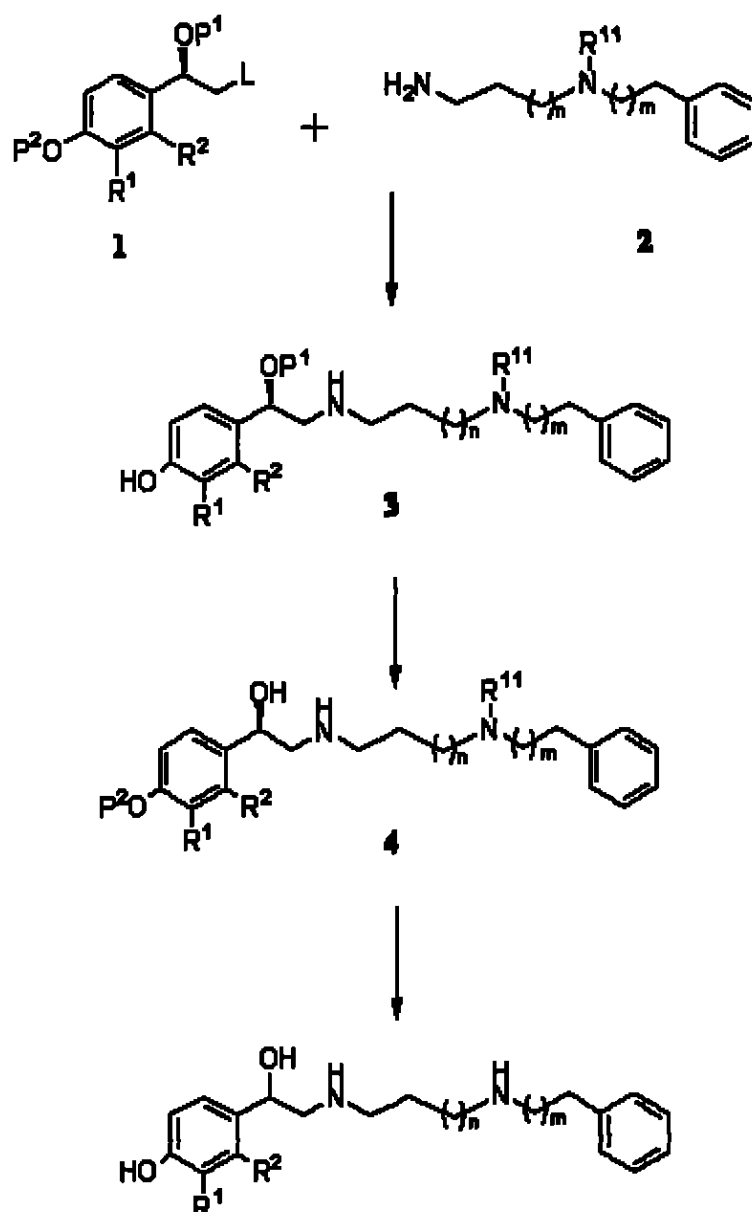
- Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de 35 materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Aunque un aspecto particular de la presente

invención está ilustrado en los siguientes esquemas, los expertos en la técnica reconocerán que todos los aspectos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos aquí o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique de otra forma. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con el reactivo o solvente particular usado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, será obvio para los expertos en la técnica, que pueden ser necesarios grupos protectores para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para protección y desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y remoción, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas allí.

En un método de síntesis, los compuestos de las formulas (I) y (II) se preparan como se ilustra en el Esquema A. (Los sustituyentes y variables mostradas en los siguientes esquemas tienen las definiciones proporcionadas anteriormente a menos que se indique de otra forma).

Esquema A



en donde P^1 representa un grupo protector de hidroxilo, P^2 representa un grupo protector de hidroxilo, y L representa un grupo saliente, tal como bromo. La variable R^{11} puede ser hidrógeno, o R^{11} puede ser P^3 , en donde P^3 representa un grupo protector de amino.

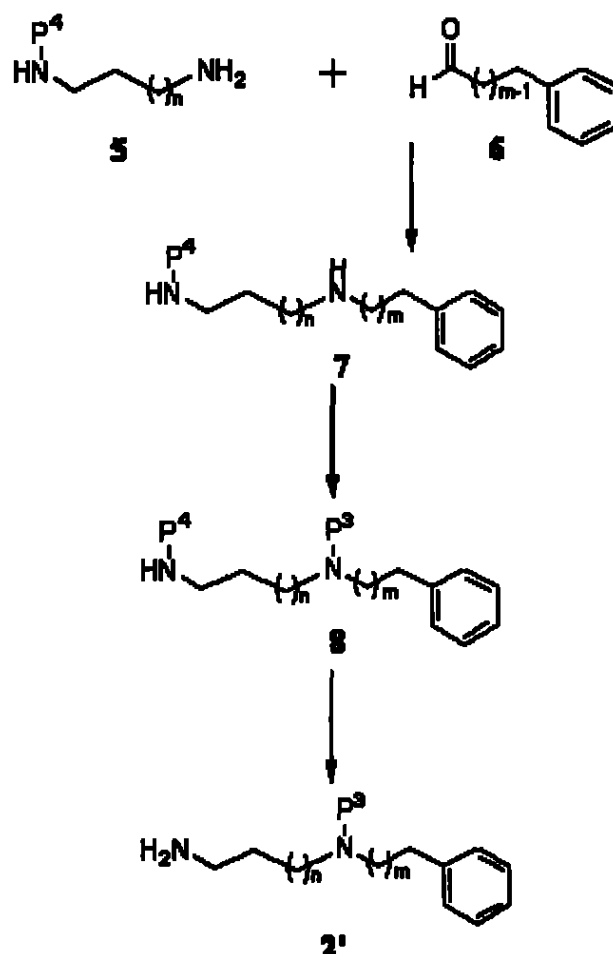
Como se muestra en el Esquema A, un compuesto de formula 1 reacciona primero con una diamina 2 para dar un intermediario de formula 3. Típicamente, esta reacción se conduce en un solvente aprótico, polar, opcionalmente en la presencia de base con calentamiento. El grupo protector P^1 es típicamente un grupo protector de sililo, que es típicamente removido del intermediario de formula 3 usando un reactivo de fluoruro, por ejemplo trifluorhidrato de trietilamina, o un ácido, para dar un intermediario de

formula 4. El grupo protector P^2 es típicamente un grupo protector de bencilo, que es típicamente removido del intermediario de formula 4 usando un ácido de Lewis o por hidrogenación usando un catalizador de paladio sobre carbono. Cuando R^{11} es un grupo protector de amino P^3 , el grupo protector puede ser elegido de forma que puede ser removido bajo condiciones de desprotección que son las mismas que aquellas para el grupo protector de hidroxí P^1 . Por ejemplo, cuando P^1 es bencilo, se puede usar benciloxicarbonilo (Cbz) como P^3 y el tratamiento del Intermediario 4 con un ácido de Lewis, por ejemplo tricloruro de boro, o por hidrogenación, de puede proveer el producto.

Los compuestos de formula 1 empleados en las reacciones descritas en esta solicitud se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en las Patentes U.S. Nos. 6,653,323 B2 y 6,670,376 B1, que están incorporadas aquí para referencia, y referencias de allí.

Los Intermediarios de formula 2 se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, un procedimiento para la preparación del intermediario 2', el Intermediario en el cual R^{11} representa un grupo protector de amino P^3 , se ilustra en el Esquema B.

Esquema B

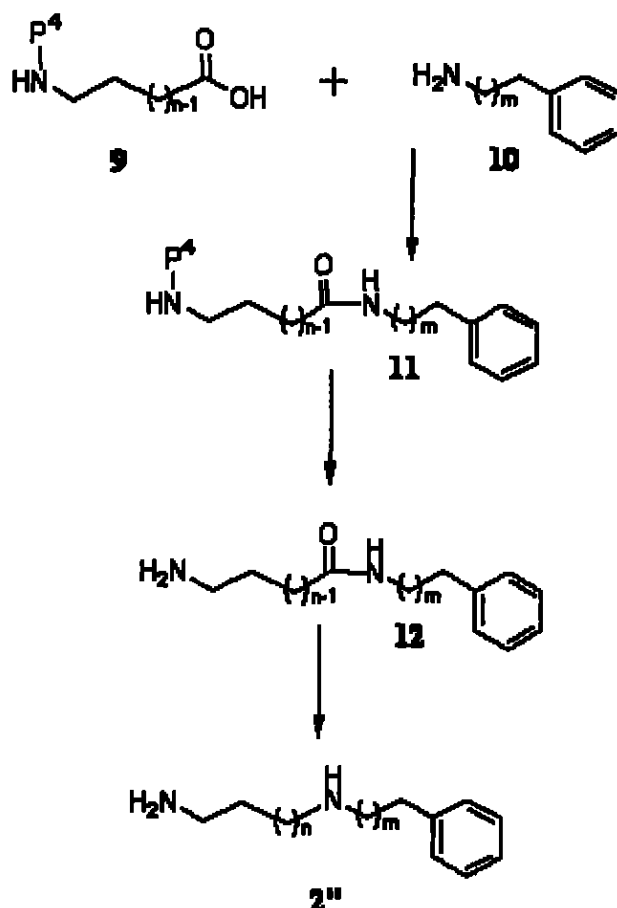


En el Esquema B, P^4 representa un grupo protector de amino, por ejemplo, un grupo *ter*-butoxicarbonilo (Boc).

- 5 La diamina protegida 5 está acoplada con un aldehído 6, típicamente en la presencia de un agente de reducción, tal como cianoborohidruro de sodio, para dar un intermediario de fórmula 7. El grupo protector P^3 es agregado al átomo de nitrógeno interno del intermediario 7 para formar el intermediario 8. El grupo protector P^3 es elegido de forma que el grupo protector P^4 pueda ser removido selectivamente en la presencia de P^3 . Por
- 10 ejemplo, cuando se usa Cbz como P^3 , el intermediario 7 es tratado con bencilcloroformiato, típicamente en la presencia de base, tal como hidróxido de sodio, para formar el intermediario 8, del cual el grupo protector P^4 es removed, por ejemplo, bajo condiciones ácidas, para formar el intermediario
- 15 2'.

Un procedimiento para la preparación del Intermediario 2", el intermediario en el cual R¹¹ representa hidrógeno, se ilustra en el Esquema C.

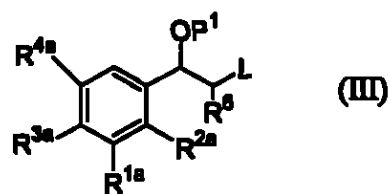
Esquema C



- 5 De acuerdo con el Esquema C, el ácido carboxílico amino-sustituido portegido 9 es acoplado con amina 10 para proveer el intermediario de amida 11. La reacción es típicamente conducida en la presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), y puede emplear un catalizador, por ejemplo, hidrato
- 10 de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). El intermediario 11 es desprotegido bajo condiciones apropiadas para dar un Intermediario de formula 12, que es reducido, por ejemplo, usando un reductor de borano o hidruro de litio aluminio, para formar el intermediario 2''.
- 15 Detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar los compuestos representativos de la invención o intermediarios a estos se describen en los siguientes Ejemplos.

En consecuencia, en un método de aspecto, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de formula (I), o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo, el proceso comprende:

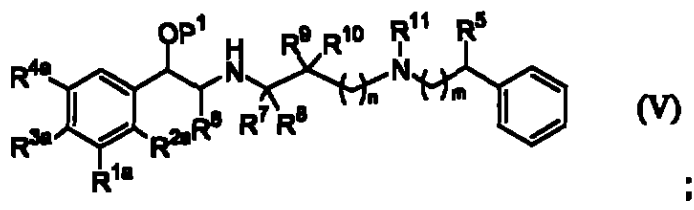
5 la reacción de un compuesto de formula (III):



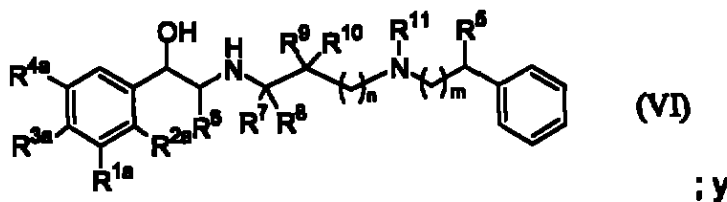
10 en donde P¹ es un grupo protector de hidroxí, L es un grupo saliente, R⁶ se define como en la formula (I), cada uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, y R^{4a} se definen como los mismos de R¹, R², R³, y R⁴ en la formula (I), o cada uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, y R^{4a} es independientemente -OP², en donde P² es un grupo protector de hidroxí, con un compuesto de formula (IV):



15 en donde R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, n, y m son como se definen en la formula (I) y R¹¹ es hidrógeno o P³, en donde P³ es un grupo protector de amino, para dar un compuesto de formula (V):



20 Remover el grupo protector P¹ para dar un compuesto de formula (VI):



18
110

cuando cualquiera de R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , o R^{4a} es $-OP^2$ o cuando R^{11} es P^3 , la remoción de los grupos protectores P^2 y P^3 , si están presentes, para proveer un compuesto de fórmula (I), o una sal o estereoisómero del mismo.

5

Composiciones farmacéuticas

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. De conformidad con lo anterior, el compuesto, preferiblemente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, puede formularse para cualquier forma de administración adecuada, tales como administración oral o parenteral, o administración por inhalación.

15 A manera de ilustración, el compuesto puede mezclarse con vehículos farmacéuticos y excipientes convencionales y utilizarse en la forma de polvos, tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, discos, y similares. Tales composiciones farmacéuticas podrán contener desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 90% en peso del
20 compuesto activo, y más generalmente desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30%. Las composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos y excipientes comunes, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, sulfato de magnesio, estearato de magnesio, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio, y ácido algínico. Los desintegrantes comúnmente utilizados en las formulaciones de
25 esta invención incluyen croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio y ácido algínico.

Una composición líquida consistirá generalmente de una suspensión
30 o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo etanol, glicerina, sorbitol, solvente no acuoso tales como polietilenglicol, aceites o agua, opcionalmente con un agente de suspensión, un agente solubilizante (tales como una ciclodextrina), preservante, surfactante, agente humectante,
35 agente saborizante o colorante. Alternativamente, puede prepararse una formulación líquida a partir de un polvo reconstituible.

110

19
111

Por ejemplo un polvo que contenga compuesto activo, agente de suspensión, sacarosa y un endulzante puede reconstituirse con agua para formar una suspensión; un jarabe puede prepararse a partir de un polvo que
5 contenga ingrediente activo, sacarosa y un endulzante.

Una composición puede prepararse en la forma de una tableta utilizando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s) utilizado rutinariamente para la preparación de composiciones sólidas. Ejemplos de
10 tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina y aglutinantes, por ejemplo polivinilpirrolidona. También se puede proporcionar la tableta con una película de recubrimiento de color, o incluirse el color como parte del(los) vehículo(s). Adicionalmente, el compuesto activo puede formularse en una forma de dosificación de
15 liberación controlada tal como una tableta que comprenda una matriz hidrofílica o hidrofóbica.

Una composición en la forma de una cápsula puede prepararse utilizando procedimientos de encapsulación de rutina, por ejemplo mediante
20 la incorporación del compuesto activo y los excipientes dentro de una cápsula de gelatina dura. Alternativamente, puede prepararse una matriz semi-sólida de compuesto activo y polietilenglicol de alto peso molecular y rellenarse dentro de una cápsula de gelatina dura; o puede prepararse una solución de compuesto activo en polietilenglicol o una suspensión en aceite comestible, por ejemplo parafina líquida o aceite de coco fraccionado y
25 rellenarse dentro de una cápsula de gelatina blanda.

Los aglutinantes de tableta que pueden incluirse son acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, poli-vinilpirrolidona (Povidona),
30 hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa. Los lubricantes que pueden ser utilizados incluyen estearato de magnesio u otros estearatos metálicos, ácido esteárico, silicona fluida, talco, ceras, aceites y sílice coloidal.

35 También pueden utilizarse agentes saborizantes tales como hierbabuena, aceite de gualteria, sabor de cereza o similares.

111

Adicionalmente, puede ser deseable adicionar un agente colorante para hacer la forma de dosificación más atractiva en apariencia o para ayudar a identificar el producto.

- 5 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se dan parenteralmente pueden formularse para administración intramuscular, intratecal, o intravenosa.

Una composición típica para administración intra-muscular o intratecal
10 consistirá de una suspensión o solución de ingrediente activo en un aceite, por ejemplo aceite de cacahuete o aceite de ajonjolí. Una composición típica para administración intravenosa o intratecal consistirá de una solución acuosa isotónica estéril que contiene, por ejemplo ingrediente activo y dextrosa o cloruro de sodio, o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio.
15 Otros ejemplos son la inyección de Ringer lactado, inyección de Ringer lactado más dextrosa, Normosol-M y dextrosa, Isolyte E, inyección de Ringer acilada, y similares. Opcionalmente, se pueden incluir un co-solvente, por ejemplo, polietilenglicol; un agente quelante, por ejemplo, ácido etilendiamino tetraacético; un agente solubilizante, por ejemplo, una
20 ciclodextrina; y un anti-oxidante, por ejemplo, metabisulfito de sodio, en la formulación. Alternativamente, la solución puede secarse por congelamiento y posteriormente reconstituirse con un solvente adecuado justo antes de la administración.

- 25 Los compuestos de esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos en administración tópica pueden formularse como composiciones transdérmicas o dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Tales composiciones incluyen, por ejemplo, un refuerzo, un receptáculo de compuesto activo, una membrana de control,
30 una envoltura y adhesivo de contacto. Tales parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la liberación de agentes farmacéuticos es bien conocida en el estado de la técnica. Ver, por
35 ejemplo, la Patente U.S. No. 5,023,252. Tales parches pueden construirse

para liberación continua, en pulsos, o por demanda de agentes farmacéuticos.

Una manera preferida para administrar un compuesto de la invención es la inhalación. La inhalación es un medio efectivo para la liberación de un agente directamente al tracto respiratorio. Existen tres tipos generales de dispositivos de inhalación farmacéutica: inhaladores nebulizadores, inhaladores de polvo seco (DPI), e inhaladores de dosis medida (MDI). Los dispositivos nebulizadores convencionales producen una corriente de aire de alta velocidad que causa el rociado de un agente terapéutico como una niebla la cual se lleva hacia dentro del tracto respiratorio del paciente. El agente terapéutico se formula en una forma líquida tal como una solución o una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable, donde micronizado se define típicamente como que tiene aproximadamente 90 % o más de las partículas con un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm .

Una formulación típica para uso en un dispositivo nebulizador convencional es una solución acuosa isotónica de una sal farmacéutica del agente activo a una concentración del agente activo de entre aproximadamente 0.05 $\mu\text{g/mL}$ y aproximadamente 1 mg/mL . Se proporcionan comercialmente dispositivos nebulizadores adecuados, por ejemplo, por PARI GmbH (Stamberg, Alemania). Se han revelado otros dispositivos nebulizadores, por ejemplo, en la Patente U.S. 6,123,068.

25

Los DPI administran típicamente un agente terapéutico en la forma de un polvo de flujo libre que puede dispersarse en una corriente respiratoria del paciente durante la inspiración. También se han desarrollado dispositivos de DPI alternativos los cuales utilizan una fuente de energía externa para dispersar el polvo. Con el fin de alcanzar un polvo de flujo libre, se puede formular el agente terapéutico con un excipiente adecuado (por ejemplo, lactosa o almidón). Se puede hacer una formulación de polvo seco, por ejemplo, mediante la combinación de partículas de lactosa seca con partículas micronizadas de una forma adecuada de un compuesto de la invención, típicamente una sal farmacéuticamente aceptable (esto es el agente activo) y mezclado en seco. Alternativamente, se puede formular el

agente sin excipientes. La formulación se carga en un dispensador de polvo seco, o dentro de cartuchos o cápsulas de inhalación para uso con un dispositivo de liberación de polvo seco.

5 Ejemplos de dispositivos de liberación de DPI proporcionados comercialmente incluyen Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 5,035,237); Diskus (GlaxoSmithKline) (ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 6,378,519); Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE) (ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 4,524,769); y Rotahaler (GlaxoSmithKline) (ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 4,353,365). Se describen ejemplos adicionales de dispositivos de DPI adecuados en las Patentes U.S. Nos. 5,415,162, 5,239,993, y 5,715,810 y referencias allí incluidas.

15 Los MDI típicamente descargan una cantidad medida de agente terapéutico utilizando un gas propelente comprimido. Las formulaciones para la administración de MDI incluyen una solución o suspensión de ingrediente activo en un propelente licuado. Si bien los clorofluorocarbonos, tales como CCl_3F , han sido utilizados convencionalmente como propelentes, 20 debido a preocupaciones relacionadas con efectos adversos de tales agentes sobre la capa de ozono, se han desarrollado formulaciones que utilizan hidrofluoroalcanos (HFA), tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, (HFA 227). Componentes adicionales de formulaciones de HFA para administración MDI incluyen co- 25 solventes, tales como etanol o pentano, y surfactantes, tales como trioleato de sorbitan, ácido oleico, lecitina, y glicerina. (Ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 5,225,183, EP 0717987 A2, y WO 92/22286.)

Por lo tanto, una formulación adecuada para administración MDI 30 puede incluir desde aproximadamente 0.001 % hasta aproximadamente 2 % en peso de un compuesto de la invención, desde aproximadamente 0 % hasta aproximadamente 20 % en peso de etanol, y desde aproximadamente 0 % hasta aproximadamente 5 % en peso de surfactante, con el remanente siendo el propelente de HFA. En una aproximación, para preparar la 35 formulación, se adiciona hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un vial que contiene la presente forma cristalina, etanol (si está presente) y el

surfactante (si está presente). Para preparar una suspensión, el compuesto, típicamente en la forma de una sal, se proporciona como partículas micronizadas. La formulación se carga dentro de una lata de aerosol, el cual forma una porción de un dispositivo de MDI. Se proporcionan
5 ejemplos de dispositivos de MDI desarrollados específicamente para uso con propelentes de HFA en las Patentes U.S. Nos. 6,006,745 y 6,143,227.

En una preparación alternativa, se preparó una formulación en suspensión mediante secado por rociado de un recubrimiento de surfactante
10 sobre partículas micronizadas de una sal farmacéutica de compuesto activo. (Ver, por ejemplo, WO 99/53901 y WO 00/61108.) Para ejemplos adicionales de procesos de preparación de partículas respirables, y formulaciones y dispositivos adecuados para dosificación por Inhalación ver las Patentes U.S. Nos. 6,268,533, 5,983,956, 5,874,063, y 6,221,398, y WO
15 99/55319 y WO 00/30614.

Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la Invención, (esto es base libre, sal farmacéutica, o solvato) que es adecuada para el modo particular de administración, puede ser utilizada en las composiciones
20 farmacéuticas anteriormente discutidas.

Se espera que los compuestos activos sean efectivos sobre un amplio rango de dosificación y para ser administrado en una cantidad terapéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del
25 compuesto realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta de administración escogida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

30

Se puede administrar un compuesto en una dosificación periódica: semanalmente, múltiples veces por semana, diariamente, o dosis múltiples por día. El régimen de tratamiento puede requerir administración durante periodos de tiempo extendidos, por ejemplo, durante varias semanas o
35 meses, o el régimen de tratamiento puede requerir administración crónica.

Las dosis adecuadas de los agentes terapéuticos para la administración por inhalación están en el rango general de desde aproximadamente 0.05 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta aproximadamente 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$, incluyendo desde aproximadamente 0.1 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{día}$. Se entenderá que la fracción de agente activo liberado hacia el pulmón característica de dispositivos de liberación particulares se toma en consideración en la determinación de las dosis adecuadas para la administración por inhalación. Las dosis adecuadas para administración oral están en el rango general de desde aproximadamente 0.05 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta aproximadamente 100 $\text{mg}/\text{día}$, incluyendo desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Entre otras propiedades, los compuestos de la invención exhiben una duración de acción sorprendente e inesperada. Tal como se describe en los ejemplos a continuación, un compuesto de la invención demostró una duración de la acción mayor de 24 horas en un modelo animal de broncoprotección. Más aún, los compuestos de la invención son agonistas potentes y selectivos del receptor adrenérgico β_2 . En particular, los compuestos de la invención son selectivos para el receptor adrenérgico β_2 en comparación con los receptores adrenérgicos β_1 y β_3 .

Por lo tanto, la invención proporciona un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 , el método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Los presentes activos agentes también se pueden utilizar como parte de una combinación que comprende, adicionalmente, uno o más de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, los presentes agentes se pueden administrar junto con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de agentes anti-inflamatorios (por ejemplo corticosteroides y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), agentes anticolinérgicos (particularmente antagonistas del receptor muscarínico), otros agonistas del receptor adrenérgico β_2 , agentes anti-infectivos (por ejemplo antibióticos o

antivirales) o antihistaminas. La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente anti-inflamatorio, un agente anticolinérgico, otro agonista del receptor adrenérgico β_2 , un agente anti-infectivo o una antihistamina.

Los otros agentes terapéuticos se pueden utilizar en la forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Tal como sea apropiado, los otros agentes terapéuticos se pueden utilizar como estereoisómeros ópticamente puros.

Los agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y NSAIDs. Los corticosteroides adecuados que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus pro-fármacos que tienen actividad anti-inflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiólico, S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiólico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo el éster furoato), triamcinolona acetona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, y ST-126. Los corticosteroides preferido incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiólico y S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiólico, más preferiblemente S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiólico.

Los NSAIDs adecuados incluyen cromoglicato de sodio; nedocromil sodio; inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados); antagonistas del

leucotrieno (por ejemplo monteleukast); inhibidores de la síntesis del leucotrieno; inhibidores de iNOS; inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de tripsina y elastasa; antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a); antagonistas de citocina (por ejemplo antagonistas de quimioquina tales como, un anticuerpo de interleuquina (anticuerpo α IL), específicamente, una terapia α IL-4, una terapia α IL-13, o una combinación de los mismos); o inhibidores de la síntesis de citocina. Otros agonistas de β_2 -adrenoreceptor adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo como el fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos.

También es de interés el uso del presente agente activo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4) o un inhibidor de PDE3/PDE4 mezclado. Inhibidores representativos de fosfodiesterasa-4 (PDE4) o inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados incluyen, pero no están limitados a ácido *cis* 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona; *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otros inhibidores representativos de PDE4 o PDE4/PDE3 incluyen AWD-12-281 (elbion); NCS-613 (INSERM); D-4418 (Chiroscience y Schering-Plough); CI-1018 o PD-168787 (Pfizer); compuestos de benzodioxol revelados en WO99/16766 (Kyowa Hakko); K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (Napp); roflumilast (Byk-Gulden); compuestos de ftalazinona revelados en WO99/47505 (Byk-Gulden); Pumafentrina (Byk-Gulden, ahora Altana); arofilina (Almirall-Prodesfarma); VM554/UM565 (Vernalis); T-440 (Tanabe Seiyaku); y T2585 (Tanabe Seiyaku).

Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁, M₂, o M₃, o de combinaciones de los mismos. Compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas de belladonna tal como se ilustra por medio de los

similares de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos se administran normalmente como una sal, siendo aminas terciarias. Estos fármacos, particularmente las formas de sales, son fácilmente disponibles a partir de un número de fuentes comerciales o
5 pueden hacerse o prepararse a partir de los datos en la literatura vía, a saber:

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

Homatropina - CAS-87-00-3, sal bromhidrato - CAS-51-56-9, sal metilbromuro - CAS-80-49-9.

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

Escopolamina - CAS-51-34-3, sal bromhidrato - CAS-6533-68-2, sal metilbromuro - CAS-155-41-9.

20

Los anticolinérgicos preferidos incluyen ipratropio (por ejemplo como el bromuro), vendido bajo el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo como el bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantellina (CAS-53-46-3), bromuro de
25 propantelina (CAS- 50-34-9), metil bromuro de anisotropina o Valpin 50 (CAS- 80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (Patente U.S. 2,918,408), cloruro de tridihexetilo (Pathlone, CAS-4310-35-4), y metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9). Ver además clorhidrato
30 de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidil (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos revelados en WO01/04118, cuya revelación se incorpora aquí por referencia.

35

Las antihistaminas adecuadas (también referidas como antagonistas del receptor H_1) incluyen una cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H_1 , y son seguros para uso humano. Todos son inhibidores reversibles, competitivos de la interacción de histamina con los receptores H_1 . La mayoría de estos inhibidores, principalmente los antagonistas de primera generación, se caracterizan, con base en sus estructuras de núcleo, como etanolaminas, etilendiaminas, y alquilaminas. Adicionalmente, otras antihistaminas de primera generación incluyen aquellas que se pueden caracterizar como basadas en piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, tienen una relación estructura-actividad similar en que retienen el grupo etileno del núcleo (las alquilaminas) o imitan un grupo amina terciaria con piperizina o piperidina. Antagonistas ejemplares son como sigue:

15

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

20 Etilendiaminas: maleato de pirilamina, tripelenamina HCl, y citrato de tripelenamina.

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

25 Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl, y cetirizina HCl.

30 Piperidinas: Astemizol, levocabastina HCl, loratadina o su análogo descarboetoxi, y clorhidrato de terfenadina y fexofenadina u otra sal farmacéuticamente aceptable.

El clorhidrato de azelastina es otro antagonista del receptor de H_1 que puede utilizarse en combinación con un compuesto de la invención.

35 Los ejemplos de anti-histaminas preferidas incluyen metapirileno y loratadina.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo y un corticosteroide. En particular, la invención proporciona una combinación en donde el corticosteroide es propionato de fluticasona/ o en donde el corticosteroide es el S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico o el S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-II) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -proploniloxi- androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo y un inhibidor de PDE4.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo y un agente anticolinérgico.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo y una antihistamina.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un corticosteroide.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo junto con un agente anticolinérgico y un corticosteroide.

Tal como se utilizó en las anteriores combinaciones, el término, "un compuesto de formula (I)" incluye un compuesto de formula (II) y grupos preferidos del mismo, y cualquier compuesto o compuestos revelados
5 individualmente.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona por lo tanto composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero y uno o
10 más de otros agentes terapéuticos, tal como se describió anteriormente.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse bien sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas combinadas o separadas. Las dosis
15 apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por aquellos versados en la materia. Los métodos de tratamiento de la invención, por lo tanto, incluyen la administración de los compuestos individuales de tales combinaciones bien sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o
20 combinadas.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor adrenérgico β_2 , el método
25 comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero y una cantidad terapéuticamente aceptable de uno o más de otros agentes terapéuticos.

Dado que los compuestos de la invención son agonistas del receptor adrenérgico β_2 , tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para la investigación o estudio de muestras o sistemas biológicos que tienen receptores adrenérgicos β_2 , o para el descubrimiento de nuevos agonistas del receptor adrenérgico β_2 . Más aún, dado que los
35 compuestos de la invención exhiben selectividad para los receptores adrenérgicos β_2 comparados con la actividad enlazante y funcional en

receptores de otros subtipos adrenérgicos β , tales compuestos también son útiles para estudiar los efectos del agonismo selectivo de los receptores adrenérgicos β_2 en un sistema o muestra biológicos. Pueden emplearse cualquier sistema o muestra biológicos adecuados que tengan receptores adrenérgicos β_2 en tales estudios los cuales pueden conducirse bien sea *in vitro* o *in vivo*.

Los sistemas o muestras biológicas representativas adecuadas para tales estudios incluyen, pero no están limitados a, células, extractos celulares, membranas de plasma, muestras de tejido, mamíferos (tales como ratones, ratas, conejillos de Indias, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares. Los efectos de agonizar el receptor adrenérgico β_2 se determinaron utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de enlace de radioligando y ensayos funcionales, por ejemplo el ensayo para cambios mediados por ligando en adenisin monofosfato cíclico (cAMP) intracelular descrito a continuación, o ensayos de una naturaleza similar. Una cantidad agonizante de receptor adrenérgico β_2 de un compuesto de la invención estará típicamente en el rango de desde aproximadamente 1 nanomolar hasta aproximadamente 1000 nanomolar. Cuando se utilizan los compuestos de la invención como herramientas de investigación para el descubrimiento de novedosos agonistas del receptor adrenérgico β_2 , la invención también incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) y el análisis de los datos de prueba para identificar compuestos de prueba de interés.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención. Vehículos adicionales adecuados para las formulaciones de los compuestos activos de la presente invención también se pueden encontrar en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000.

Ejemplo de formulación A

32
124

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para administración oral de un compuesto de esta invención:

	Ingredientes	Cantidad por tableta, (mg)
5		
	Ingrediente activo	1
	Lactosa, secada por rociado	148
	Estearato de magnesio	2

10 Los anteriores ingredientes se mezclan e introducen dentro de una cápsula de gelatina de capa dura.

Ejemplo de formulación B

15 Este ejemplo ilustra la preparación de otra composición farmacéutica representativa para administración oral de un compuesto de esta invención:

	Ingredientes	Cantidad por tableta, (mg)
20		
	Ingrediente activo	1
	Almidón de maíz	50
	Lactosa	145
	Estearato de magnesio	5

25 Los anteriores ingredientes se mezclan íntimamente y se presionan dentro de tabletas de estriado sencillo.

Ejemplo de formulación C

30 Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para administración oral de un compuesto de esta invención.

Se preparó una suspensión oral que tiene la siguiente composición.

124

	Ingredientes	
	Compuesto activo	3 mg
5	Acido Fumárico	0.5 g
	Cloruro de sodio	2.0 g
	Metil parabeno	0.1 g
	Azúcar Granulada	25.5 g
	Sorbitol (solución 70%)	12.85 g
10	Veegum K (Vyerbilt Co.)	1.0 g
	Saborizante	0.035 mL
	Colorantes	0.5 mg
	Agua destilada	c.s. hasta 100 mL

15

Ejemplo de formulación D

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

20

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

	Ingredientes	
25	Compuesto activo	0.1 mg
	Solución Amortiguadora Acetato de Sodio (0.4 M)	2.0 mL
	HCl (1N)	c.s. hasta pH 4
	Agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 mL
30		

Ejemplo de formulación E

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para inyección de un compuesto de esta invención.

35

Se preparó una solución reconstituida mediante la adición de 20 mL de agua estéril a 1 mg del compuesto de esta invención. Antes de usar, la solución es posteriormente diluida con 200 mL de un fluido intravenoso que es compatible con el compuesto activo. Tales fluidos se escogen de solución de dextrosa 5%, cloruro de sodio 0.9%, o una mezcla de dextrosa 5% y cloruro de sodio 0.9%. Otros ejemplos son la inyección de Ringer lactada, inyección de Ringer lactada más dextrosa 5%, Normosol-M y dextrosa 5 %, Isolyte E, e inyección de Ringer acilada.

10 Ejemplo de formulación F

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para aplicación tópica de un compuesto de esta invención.

15	Ingredientes	gramos
	Compuesto activo	0.2-10
	Span 60	2
	Tween 60	2
20	Aceite mineral	5
	Petrolato	10
	Metilparabeno	0.15
	Propilparabeno	0.05
	BHA (anisol hidroxibutilado)	0.01
25	Agua	c.s. hasta 100

Todos los anteriores ingredientes, excepto el agua, se combinan y calientan hasta 60 °C con agitación. Se adicionó posteriormente una cantidad suficiente de agua a 60 VC con agitación vigorosa para emulsificar los ingredientes, y se adicionó posteriormente agua c.s. 100 g.

35
127

Ejemplo de formulación G

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

5

Se preparó una formulación de aerosol acuosa para uso es un nebulizador mediante la disolución de 0.1 mg de una sal farmacéutica de compuesto activo en una solución al 0.9 % de cloruro de sodio acidificada con ácido cítrico. La mezcla se agitó y sonicó hasta que la sal activa se disolvió. Se ajustó el pH de la solución hasta un valor en el rango de desde 3 hasta 8 mediante la adición lenta de NaOH.

Ejemplo de formulación H

15 Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación de polvo seco que contiene un compuesto de la invención para uso en cartuchos de inhalación.

Se rellenaron cartuchos de inhalación de gelatina con una 20 composición farmacéutica que tiene los siguientes ingredientes:

Ingredientes		
		mg/cartucho
25	Sal farmacéutica de compuesto activo	0.2
	Lactosa	25

Se micronizó la sal farmacéutica del compuesto activo antes de 30 mezclar con lactosa. Se administraron los contenidos de los cartuchos utilizando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación I

127

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

5

Se preparó una composición farmacéutica que tiene una proporción de formulación en masa de sal farmacéutica micronizada a lactosa de 1:200. Se empacó la composición dentro de un dispositivo de inhalación de polvo seco capaz de liberar entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente

10 100 µg de ingrediente fármaco activo por dosis.

Ejemplo de formulación J

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación que contiene

15 un compuesto de la invención para uso en un inhalador dosificado.

Se preparó una suspensión que contiene 5 % de sal farmacéutica de compuesto activo, 0.5 % de lecitina, y 0.5 % de trehalosa mediante la dispersión de 5 g de compuesto activo como partículas micronizadas con un

20 tamaño medio de menos de 10 µm en una solución coloidal formada a partir de 0.5 g de trehalosa y 0.5 g de lecitina disueltos en 100 mL de agua desmineralizada. La suspensión se secó por rociado y el material resultante se micronizó a partículas que tiene un diámetro medio de menos de 1.5 µm. Las partículas se cargaron dentro de latas con 1,1,1,2-tetrafluoroetano

25 presurizado.

Ejemplo de formulación K

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación que contiene

30 un compuesto de la invención para uso en un inhalador dosificado.

Se preparó una suspensión que contiene 5 % de sal farmacéutica de compuesto activo y 0.1 % de lecitina mediante dispersión de 10 g de compuesto activo como partículas micronizadas con un tamaño medio de

35 menos de 10 µm en una solución formada a partir de 0.2 g de lecitina disueltos en 200 mL de agua desmineralizada. La suspensión se secó por

rociado y el material resultante se micronizó a partículas que tiene un diámetro medio de menos de 1.5 µm. Las partículas se cargaron dentro de latas con 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano presurizado.

5 Ejemplo de formulación L

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación de polvo seco que contiene un compuesto de la invención y un corticosteroide para uso en cartuchos de inhalación.

10

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

Ingredientes

15

	mg/cartucho
Sal farmacéutica de compuesto activo	0.1
Corticosteroide	0.5
Lactosa	25

20

La sal farmacéutica de compuesto activo y el corticosteroide se micronizaron antes de mezclar con lactosa. Los contenidos de los cartuchos se administraron utilizando un inhalador de polvo.

25

Ensayos Biológicos

Los compuestos de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, exhiben actividad biológica y son útiles para tratamiento médico. La capacidad de un compuesto para enlazarse al receptor adrenérgico β₂, así como también su selectividad, potencia agonista, y actividad intrínseca pueden demostrarse utilizando las pruebas A-B a continuación, o pueden demostrarse utilizando otras pruebas que son conocidas en el estado de la técnica.

35

Abreviaturas

	%Eff	% de eficacia
	ATCC	American Type Culture Collection (Colección Americana de Cultivos Tipo)
5	BSA	Albúmina de Suero Bovino
	cAMP	Adenosin 3':5'-cíclico monofosfato
	DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco
	DMSO	Dimetil sulfóxido
10	EDTA	Acido Etilendiaminotetraacético
	E _{max}	Eficacia máxima
	FBS	Suero bovino fetal
	Gly	Glicina
	HEK-293	Riñón-293 embrionario humano
15	PBS	Solución salina amortiguada de fosfato
	rpm	Revoluciones por minuto
	Tris	Tris(hidroximetil)aminometano

Preparación de Membrana a partir de Células que Expresan los Receptores Adrenérgicos β_1 o β_2 Humanos

Se cultivaron líneas celulares derivadas de HEK-293 que expresan establemente receptores adrenérgicos β_1 o β_2 humanos clonados, respectivamente, hasta confluencia cercana en DMEM con FBS 10% dializado en la presencia de 500 μ g/mL de Geneticina. Se levantó la monocapa celular con Versene 1:5,000 (0.2 g/L de EDTA en PBS) utilizando un raspador celular. Las células se sedimentaron mediante centrifugación a 1,000 rpm, y los sedimentos celulares fueron bien sea almacenados congelados a -80°C o se prepararon las membranas inmediatamente. Para la preparación, los sedimentos celulares se resuspendieron en solución amortiguadora de lisis (Tris/HCL 10 mM pH 7.4 a 4°C, una tableta de "Tabletas de Cóctel de Inhibidor de Proteasa Completo con EDTA 2 mM" por 50 mL de solución amortiguadora (Roche cat.# 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)) y se homogenizaron utilizando un homogenizador de vidrio Dounce con ajuste hermético (20 movimientos) sobre hielo. El homogenizado se centrifugó a 20,000 x g, el sedimento se

lavó una vez con solución amortiguadora de lisis mediante resuspensión y centrifugación tal como anteriormente. El sedimento final se resuspendió en solución amortiguadora de membrana (Tris/HCl 75 mM pH 7.4, MgCl₂ 12.5mM, EDTA 1 mM a 25°C). Se determinó la concentración de proteína de la suspensión de membrana mediante el método de Bradford (Bradford MM., *Analytical Biochemistry*, 1976, 72, 248-54). Las membranas se almacenaron congeladas en alícuotas a -80°C.

Prueba A

10 Ensayo de Enlace de Radioligando sobre Receptores Adrenérgicos β_1 y β_2 Humanos

Se realizaron ensayos de enlace en placas de microtítulo de 96 pozos en un volumen de ensayo total de 100 μ L con 5 μ g de proteína de membrana para membranas que contienen el receptor adrenérgico β_2 humano, o 2.5 μ g de proteína de membrana para membranas que contienen el receptor adrenérgico β_1 humano en solución amortiguadora de ensayo (Tris/HCl 75 mM pH 7.4 a 25°C, MgCl₂ 12.5 mM, EDTA 1 mM, 0.2% BSA). Se realizaron estudios de saturación de enlace para la determinación de los valores de K_d del radioligando utilizando [³H] dihidroalprenolol (NET-720, 100 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) en 10 concentraciones diferentes en los rangos de desde 0.01 nM – 200 nM. Se realizaron los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK_i de compuestos con [³H]dihidroalprenolol a 1 nM y 10 concentraciones diferentes de compuesto en los rangos de desde 40 pM – 10 μ M. Los compuestos se disolvieron hasta una concentración de 10 mM en solución amortiguadora de disolución (25 mM de Gly-HCl pH 3.0 con 50% DMSO), posteriormente se diluyeron hasta 1 mM en Gly-HCl 50 mM pH 3.0, y a partir de allí se diluyó serialmente en solución amortiguadora de ensayo. Se determinó el enlace no específico en presencia de alprenolol 10 μ M no marcado. Se incubaron ensayos durante 90 minutos a temperatura ambiente, se finalizaron las reacciones de enlace por medio de filtración rápida sobre placas filtrantes de fibra de vidrio GF/B (Packard BioScience Co., Meriden, CT) pre-mojadas en polietilénmina 0.3%. Se lavaron las placas filtrantes tres veces con solución amortiguadora de filtración (Tris/HCl 75 mM pH 7.4 a 4°C, MgCl₂ 12.5 mM, EDTA 1 mM) para remover la

radioactividad no enlazada. Se secaron las placas, se adicionaron 50 μ L de fluido de centelleo líquido Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) y se contaron las placas en un contador de líquido de centelleo Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Se analizaron los datos
5 de enlace mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de Software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 3 parámetros para competencia de un sitio. Se fijó el mínimo de la curva al valor para enlace no específico, tal como se determinó en presencia de alprenolol 10 μ M. Se calcularon los valores de K_i para los
10 compuestos a partir de los valores de IC_{50} observados y el valor de K_d del radioligando utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH., *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 23, 3099-108). Se calculó la selectividad del subtipo del receptor como la relación de $K_i(\beta_1)/K_i(\beta_2)$.

15 Se expresaron los resultados de enlace como el logaritmo en base diez negativo de los valores de K_i , pK_i . Los compuestos que tienen un valor de pK_i más alto en este ensayo tienen una afinidad de enlace más alta para el receptor adrenérgico β_2 .

20

Prueba B

25 **Ensayos Flashplate de cAMP de Célula entera Con Líneas Celulares que Expresan Heterológamente Adrenoceptor β_1 , Adrenoceptor β_2 , y Adrenoceptor β_3 Humanos, Respectivamente.**

Una línea celular HEK-293 que expresa establemente el receptor
30 adrenérgico β_1 humano clonado (clon H34.1) se cultivó hasta aproximadamente 70%-90% de confluencia en medio consistente de DMEM complementado con FBS 10% y 500 μ g/mL de Geneticina. Una línea celular HEK-293 que expresa establemente el adrenoceptor β_2 humano clonado (clon H24.14) creció en el mismo medio a confluencia completa. Una línea
35 celular CHO-K1 que expresa establemente el adrenoceptor β_3 humano clonado fue cultivada hasta aproximadamente 70%-90% de confluencia en

medio de Ham F-12 complementado con FBS 10% y con 800 $\mu\text{g/mL}$ de Geneticina adicionados a cada quinto pasaje. El día anterior al ensayo, se cambiaron los cultivos al mismo medio de crecimiento sin antibióticos.

- 5 Se desarrollaron los ensayos de cAMP en un formato de radioinmunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de Activación de Adenilil Ciclasa Flashplate con ^{125}I -cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- 10 En el día del ensayo, se enjuagaron las células una vez con PBS, se levantaron con Versene 1:5,000 (0.2 g/L EDTA en PBS) y se contaron. Las células se sedimentaron mediante centrifugación a 1,000 rpm y se resuspendieron en solución amortiguadora de estimulación precalentada a 37°C. Para células que expresan el adrenoceptor β_1 , se adicionó 10 nM de
- 15 ICI 118,551 a la solución amortiguadora de estimulación, y las células se incubaron durante 10 min a 37°C. Se utilizaron las células en concentraciones finales de 30,000, 40,000 y 70,000 células/ pozo para las células que expresan el adrenoceptor β_1 , el adrenoceptor β_2 y el adrenoceptor β_3 , respectivamente. Los compuestos se disolvieron hasta una
- 20 concentración de 10 mM en DMSO, posteriormente se diluyeron hasta 1 mM en 50 mM Gly-HCl pH 3.0, y a partir de allí se diluyeron serialmente en solución amortiguadora de ensayo (Tris/HCl 75 mM pH 7.4 a 25°C, MgCl_2 12.5 mM, EDTA 1 mM, 0.2% de BSA). Los compuestos se probaron en el ensayo en 11 concentraciones diferentes, en los rangos de desde 10 μM
- 25 hasta 9.5 pM. Se incubaron las reacciones durante 10 min a 37°C y se detuvieron mediante la adición de 100 μL de solución amortiguadora de detección enfriada con hielo. Las placas se sellaron, se incubaron durante la noche a 4°C y se contaron a la mañana siguiente en un contador de centelleo topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Se calculó la
- 30 cantidad de cAMP producido por mL de reacción con base en los conteos observados para las muestras y los estándares de cAMP, tal como se describe en el manual del usuario del fabricante. Se analizaron los datos mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de Software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el
- 35 modelo de 3 parámetros para dosis-respuesta sigmoidea (pendiente = 1). Se expresaron las potencias agonistas como los valores de pEC_{50} . Se

42
134

definió la selectividad funcional β_2/β_1 como la proporción de $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$, y se definió la selectividad funcional β_2/β_3 correspondientemente como la proporción de $EC_{50}(\beta_3)/EC_{50}(\beta_2)$.

5 **Prueba C**

Ensayo Flashplate de cAMP de Célula entera Con una Línea Celular Epitelial de Pulmón Que Expresa Endógenamente el Receptor Adrenérgico β_2 Humano

10 Para la determinación de potencias y eficacias agonistas (actividades intrínsecas) en una línea celular que expresa niveles endógenos de receptor adrenérgico β_2 , se utilizó una línea celular epitelial de pulmón humano (BEAS-2B) (ATCC CRL-9609, American Type Culture Collection, Manassas, VA) (January B, et al., *British Journal of Pharmacology*, 1998, 123, 4, 701-
15 11). Las células se cultivaron hasta 75-90% de confluencia en medio libre de suero, completo (MEDIO LHC-9 que contiene Epinefrina y Acido Retinóico, cat # 181-500, Biosource International, Camarillo, CA). El día antes del ensayo, se cambió el medio a LHC-8 (sin epinefrina o ácido retinóico, cat # 141-500, Biosource International, Camarillo, CA).

20

Se desarrollaron los ensayos de cAMP en un formato de radioinmunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de Activación de Adenilil Ciclasa Flashplate con 125 I-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

25

El día del ensayo, las células se enjuagaron con PBS, se levantaron por medio de raspado con EDTA 5mM en PBS, y se contaron. Las células se sedimentaron mediante centrifugación a 1,000 rpm y se resuspendieron en solución amortiguadora de estimulación precalentada a 37°C a una
30 concentración final de 600,000 células / mL. Las células se utilizaron en una concentración final de 30,000 células/ pozo en el ensayo. Los compuestos se disolvieron hasta una concentración de 10 mM en solución amortiguadora de disolución (25 mM de Gly-HCl pH 3.0 con 50% DMSO), posteriormente se diluyó hasta 1 mM en Gly-HCl 50 mM pH 3.0, y a partir de allí se

7139

diluyeron serialmente en solución amortiguadora de ensayo (Tris/HCl 75 mM pH 7.4 a 25°C, MgCl₂ 12.5 mM, EDTA 1 mM, 0.2% BSA).

Los compuestos se probaron en el ensayo en 10 concentraciones diferentes, en los rangos de desde 10 µM hasta 40 pM. Se determinó la respuesta máxima en presencia de isoproterenol 10 µM. Las reacciones se incubaron durante 10 min a 37°C y se detuvieron mediante la adición de 100 µl de solución amortiguadora de detección enfriada con hielo. Se sellaron las placas, se incubaron durante la noche a 4°C y se contaron a la mañana siguiente en un contador de centelleo topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Se calculó la cantidad de cAMP producido por mL de reacción con base en los conteos observados para las muestras y estándares de cAMP, tal como se describe en el manual del usuario del fabricante. Se analizaron los datos mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de Software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 4 parámetros para respuesta-dosis sigmoidea con pendiente variable. Se calculó la eficacia del compuesto (%Eff) a partir de la relación de la Emax observada (TOPE de la curva ajustada) y la respuesta máxima obtenida para isoproterenol 10µM y se expresó como %Eff relativo al isoproterenol.

Prueba D

Ensayo de Broncoprotección Contra Broncoespasmo Inducido por Acetilcolina En Un Modelo de Conejillo de Indias

25

Se identificaron individualmente grupos de 6 conejillos de indias machos (Duncan-Hartley (HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI) que pesaron entre 250 y 350 g por medio de tarjetas de jaula. A lo largo del estudio se permitió a los animales el acceso a alimento y agua *ad libitum*.

30

Se administraron los compuestos de prueba *via* inhalación durante 10 minutos en un cámara de dosificación de exposición de cuerpo entero (R&S Molds, San Carlos, CA). Se arreglaron las cámaras de dosificación de tal forma que se liberó un aerosol simultáneamente a 6 cámaras individuales a partir de una tubería de distribución. Después de un periodo de

aclimatación de 60 minutos y 10 minutos de exposición a agua nebulizada para inyección (WFI), los conejillos de indias se expusieron a un aerosol del compuesto de prueba o vehículo (WFI). Estos aerosoles se generaron a partir de soluciones acuosas utilizando un Conjunto Nebulizador LC Star
5 (Modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) conducido mediante una mezcla de gases ($\text{CO}_2 = 5\%$, $\text{O}_2 = 21\%$ y $\text{N}_2 = 74\%$) a una presión de 22 psi (151,7 kPa). El flujo de gas a través del nebulizador en esta presión de operación fue de aproximadamente 3 L/minuto. Los aerosoles generados se condujeron dentro de las cámaras mediante presión
10 positiva. No se utilizó dilución con aire durante la liberación de las soluciones en aerosol. Durante la nebulización de 10 minutos, se nebulizaron aproximadamente 1.8 mL de solución. Esto se midió gravimétricamente mediante la comparación de los pesos pre- y pos-nebulización del nebulizador lleno.

15

Se evaluaron los efectos broncoprotectores de los compuestos administrados *vía* inhalación utilizando pletismografía de cuerpo entero a las 1.5, 24, 48 y 72 horas pos-dosis. Cuarenta y cinco minutos antes del comienzo de la evaluación pulmonar, cada conejillo de indias se anestesió
20 con una inyección intramuscular de cetamina (43.75 mg/kg), xilazina (3.50 mg/kg) y acepromazina (1.05 mg/kg). Después de que se afeitó y limpió el sitio quirúrgico con alcohol al 70%, se hizo una incisión de línea media de 2-5 cm del aspecto ventral de la nuca. Posteriormente, se aisló la vena yugular y se canuló con un catéter de polietileno relleno con
25 una solución salina (PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD) para permitir las infusiones intravenosas de una solución de acetilcolina de 0.1 mg/mL (ACh), (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en solución salina. Posteriormente, la tráquea se disectó libre y se canuló con un tubo de teflón de 14G (#NE- 014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Si se requiere, se mantiene
30 la anestesia por medio de inyecciones intramusculares adicionales del cóctel anestésico anteriormente mencionado. Se monitoreó la profundidad de la anestesia y se ajustó si el animal respondía al pinchazo de su pata o si la velocidad de respiración era mayor de 100 respiraciones/minuto.

35

Una vez se completaron las canulaciones, se colocó el animal dentro de un pletismógrafo (#PLY3114, Buxco Electronics, Inc., Sharon, CT) y se

45
137

insertó una cánula de presión esofágica para medir la presión de conducción pulmonar (*presión*). Se unió en tubo traqueal de teflón a la abertura del pletismógrafo para permitir que el conejillo de indias respirara aire ambiental del exterior de la cámara. Posteriormente se selló la cámara. Se utilizó una
5 lámpara de calentamiento para mantener la temperatura corporal y se inflaron los pulmones del conejillo de indias 3 veces con 4 mL de aire utilizando una jeringa de calibración de 10 mL (Serie #5520, Hans Rudolph, Kansas City, MO) para asegurar que las vías respiratorias inferiores no colapsaran y que el animal no sufriera de hiperventilación.

10

Una vez se determinó que los valores de línea base estaban dentro del rango de 0.3 - 0.9 mL/cm H₂O para conformidad y dentro del rango de 0.1 - 0.199 cm H₂O/mL por segundo para resistencia, se inició la evaluación pulmonar. Un programa de computador de medida pulmonar Buxco permitió
15 la recolección y derivación de valores pulmonares. El comienzo de este programa inició el protocolo experimental y la recolección de datos. Se midieron los cambios en volumen durante el tiempo que ocurrieron dentro del pletismógrafo con cada respiración vía un traductor de presión Buxco. Mediante la integración de esta señal durante el tiempo, se calculó una
20 medida de *flujo* para cada respiración. Esta señal, junto con los cambios de *presión* de conducción pulmonar, los cuales se recolectaron utilizando un traductor de presión Sensym (#TRD4100), se conectó vía un preamplificador Buxco (MAX 2270) a una interfase de recolección de datos (#s SFT3400 y SFT3813). Todos los otros parámetros pulmonares se
25 derivaron a partir de estas dos entradas.

Se recolectaron los valores de línea base durante 5 minutos, tiempo después del cual se sometieron los conejillos de indias con Ach. Se infundió la Ach intravenosamente durante 1 minuto desde una bomba de jeringa
30 (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) en las siguientes dosis y tiempos prescritos desde el comienzo del experimento: 1.9 µg/minuto en 5 minutos, 3.8 µg/minuto en 10 minutos, 7.5 µg/minuto en 15 minutos, 15.0 µg/minuto en 20 minutos, 30 µg/minuto en 25 minutos y 60 µg/minuto en 30 minutos. Si la resistencia o conformidad no han vuelto a
35 los valores de línea base en los 3 minutos siguientes de cada dosis de Ach, se inflaban los pulmones de los conejillos de indias 3 veces con 4 mL de aire

~~137~~

desde una jeringa de calibración de 10 mL. Los parámetros pulmonares registrados incluyeron la frecuencia de la respiración (respiraciones/minuto), conformidad (mL/cm H₂O) y resistencia pulmonar (cm H₂O/ mL por segundo) (Giles *et al.*, 1971). Una vez se completaron las medidas de función pulmonar en el minuto 35 de este protocolo, se removieron los conejillos de indias del pletismógrafo y se eutanizaron mediante asfixia con CO₂.

Se calculó la cantidad PD₂, la cual se define como la cantidad de Ach necesaria para causar un doblamiento de la resistencia pulmonar de línea base, utilizando los valores de resistencia pulmonar derivados del *flujo* y la *presión* durante un rango de sometimientos de Ach utilizando la siguiente ecuación. Esta se derivó de la ecuación utilizada para calcular valores de PC₂₀ en la clínica (Am. Thoracic Soc, 2000).

$$PD = \text{antilog} \left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(2R_0 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

Donde:

C₁ = segunda hasta última concentración de Ach (concentración que precede C₂)

C₂ = concentración final de Ach (concentración resultante en un incremento de 2 veces en la resistencia pulmonar (R_L))

R₀ = valor de línea base de R_L

R₁ = valor de R_L después de C₁

R₂ = valor de R_L después de C₂

Se desarrolló el análisis estadístico de los datos utilizando un Análisis de Varianza de Una Vía seguido por un análisis pos-hoc utilizando una prueba Bonferroni / Dunn. Se consideró significativo un valor de $P < 0.05$.

Las curvas de respuesta a dosis se ajustaron con una ecuación lógica de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism, versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California)

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + 10^{((\log ED_{50} - X) * \text{Pendiente}))},$$

donde X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta (PD_2), y Y comienza en Min y se aproxima asintóticamente hasta Max con una forma sigmoidea.

- 5 Se ofrecen los siguientes ejemplos para ilustrar la invención, y no deben ser interpretados de ninguna forma como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

10

- General:** A menos de que se indique de manera diferente, los reactivos, el material de partida y los solventes se compraron a proveedores comerciales, por ejemplo Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), J. T. Baker (Phillipsburg, NJ), y Honeywell Burdick and Jackson (Muskegon, MI), y se
15 utilizaron sin purificación adicional; las reacciones se corrieron bajo atmósfera de nitrógeno; las mezclas de reacción se monitorearon mediante cromatografía de capa delgada (TLC de sílice), cromatografía líquida de alta eficiencia analítica (HPLC anal.), o espectrometría de masa; las mezclas de reacción se purificaron comúnmente mediante cromatografía instantánea en
20 columna sobre gel de sílice, o mediante HPLC preparativa utilizando el protocolo general descrito a continuación; las muestras para NMR se disolvieron en solvente deuterado (CD_3OD , $CDCl_3$, o $DMSO-d_6$), y los espectros se tomaron con un instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) bajo parámetros estándar, y se desarrolló la identificación espectrométrica
25 de masas mediante el método de ionización por electrospray (ESMS) con un instrumento Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

Ejemplo 1: Síntesis de 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1H-quinolin-2-ona

30

a. Preparación del *ter*-butil éster del ácido (6-fenetilaminohexil)-carbámico

- Se disolvió clorhidrato del *ter*-butil éster del ácido (6-aminohexil) carbámico (5 g, 20 mmol) en 50% diclorometano/metanol (50 mL) y se trató
35 a temperatura ambiente con fenilacetaldehído (2.3 mL, 20 mmol) durante

una hora. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (1.2 g, 19 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se adicionó agua, seguida por carbonato ácido de sodio saturado y diclorometano adicional. La mezcla se repartió, los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y los volátiles se removieron bajo presión reducida para proporcionar el intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional.

10 b. Preparación del bencil éster del ácido (6-ter-butoxicarbonilamino-hexil)fenetilcarbámico

El producto de la etapa previa se trató a temperatura ambiente con bencilcloroformato (2.8 mL, 20 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (1 M, 30 mL) durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de isopropilo. Los orgánicos se lavaron con ácido cítrico acuoso (0.5 M) seguido de carbonato ácido de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y los volátiles se removieron bajo presión reducida para proporcionar el intermediario del título (9 g) el cual se utilizó sin purificación adicional.

20 c. Preparación del bencil éster del ácido (6-aminohexil)fenetilcarbámico

Se disolvió el producto de la etapa previa (crudo 9 g) en diclorometano (45 mL) y se trató a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético (45 mL). Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se llevó a agua y se basificó con hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano y los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. Los volátiles se removieron bajo presión reducida para producir el intermediario del título, el cual se evaporó hasta sequedad y se usó sin purificación posterior.

30 d. Preparación del bencil éster del ácido [(R)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etil]-(6-fenetilamino-hexil) carbámico

Se calentaron el producto de la etapa previa (crudo 6.5 g, 18 mmol), 8-benciloxi-5-[(*R*)-2-bromo-1-(*ter*-butildimetilsilanilo)etil]-1*H*-quinolin-2-ona (4.5 g, 9.2 mmol) y dimetilsulfóxido (13 mL) a 110°C durante una hora, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y acetato de isopropilo. Los orgánicos se lavaron con carbonato ácido de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase reversa para proporcionar el intermediario del título como su sal de TFA.

10

e. Preparación del bencil éster del ácido [(*R*)-2-hidroxi-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-yl)etil]-(6-fenetilamino-hexil) carbámico

El producto de la etapa previa se disolvió en tetrahidrofurano y se trató con trihidrofluoruro de trietilamina a temperatura ambiente hasta que se reconoció reacción completa mediante HPLC. La mezcla se repartió entre hidróxido de sodio 1 M y acetato de isopropilo. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el intermediario del título.

20

f. Síntesis de 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

Se disolvió el producto de la etapa previa (250 mg, 0.39 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, y se adicionó tricloruro de boro (1 M en diclorometano) en alícuotas. La reacción se monitoreó mediante HPLC con tricloruro de boro adicional que es añadido hasta que se reconoció reacción completa. Se adicionó ácido acético 10% en agua y se removió el diclorometano bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para proporcionar el compuesto del título como su sal bis-trifluoroacetato.

30

Ejemplo 2: Síntesis Alternativa de 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

a. Preparación del *ter*-butil éster del ácido (5-fenetilcarbamoyl-pentil) carbámico

5 Se disolvieron fenetilamina (340 μ L, 4.3 mmol), ácido 6-*ter*-butoxicarbonilamino-hexanóico (1.0 g, 4.3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (700 mg, 5.1 mmol) bajo nitrógeno en *N,N*-dimetilformamida y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y la mezcla se agitó durante la noche, permitiendo que se calentara hasta
10 temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua y acetato de isopropilo. Los orgánicos se lavaron con ácido cítrico 0.5 M, posteriormente carbonato ácido de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se utilizó sin purificación posterior.

15 b. Preparación de 6-amino-*N*-(2-fenetil)hexanamida

El producto de la etapa previa se disolvió en diclorometano (10 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (10 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se llevó
20 a diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el intermediario del título (830 mg, 3.5 mmol) que se usó sin purificación posterior.

c. Preparación de *N*¹-fenetilhexano-1,6-diamina

25

El producto de la etapa previa (330 mg, 1.4 mmol) se disolvió a temperatura ambiente bajo nitrógeno en tetrahidrofurano (4 mL) y se adicionó complejo de sulfuro de metil-borano (500 μ L). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, posteriormente se enfrió en un baño de
30 hielo. Se adicionó cuidadosamente metanol y los volátiles se removieron bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en metanol y se concentró una vez más para proporcionar el intermediario del título (360 mg, 1.6 mmol) el cual se utilizó sin purificación adicional.

d. Preparación de 8-benciloxi-5-[(*R*)-1-(*ter*-butildimetilsilanilo)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

- 5 Se calentaron el producto de la etapa previa (200 mg, 0.91 mmol), 8-benciloxi-5-[(*R*)-2-bromo-1-(*ter*-butildimetilsilanilo)etil]-1*H*-quinolin-2-ona (340 mg, 0.70 mmol), carbonato ácido de sodio (180 mg, 2.1 mmol) y dimetilsulfóxido (1.7 mL) hasta 110 °C durante 55 minutos, se enfriaron a temperatura ambiente y se repartieron entre acetato de isopropilo y agua.
- 10 Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para proporcionar el intermediario del título como su sal bis-trifluoroacetato (75 mg, 88 µmol).

15 e. Preparación de 8-benciloxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

- El producto de la etapa previa (75 mg, 88 µmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (60 µL, 370 µmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió
- 20 entre hidróxido de sodio 1M y acetato de isopropilo. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el intermediario del título.

25 f. Síntesis de 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

- El producto de la etapa previa se disolvió en diclorometano a temperatura ambiente y se adicionó tricloruro de boro (1 M en
- 30 diclorometano) en alícuotas. La reacción se monitoreó mediante HPLC con tricloruro de boro adicional que es añadido hasta que se reconoció reacción completa. Se adicionó ácido acético al 10% en agua y se removió el diclorometano bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC

de fase reversa para proporcionar el compuesto del título como su sal bis-trifluoroacetato. m/z : $[M+H]^+$ calc para $C_{25}H_{33}N_3O_3$: 424.26; encontrado 424.4. RMN 1H (300MHz, DMSO- d_6): 10.4 (s, 2H), 8.6 (br s, 4H), 8.0 (d, 1H, $J=9.9Hz$), 7.1-7.3 (m, 5H), 7.0 (d, 1H, $J=8.2Hz$), 6.9 (d, 1H, $J=8.2Hz$), 6.4 (d, 1H, $J=9.9Hz$), 6.1 (br s, 1H), 5.2 (br d, 1H, $J=8.5Hz$), 2.7-3.1 (m, 10H), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.1-1.3 (m, 4H).

Ejemplo de Comparación: Síntesis de 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(6-fenetiloxi-hexilamino)etil]-1H-quinolin-2-ona

10

a. Preparación de 6-fenetiloxihexanenitrilo

Se disolvieron 6-bromohexanitrilo (3.0 mL, 23 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (350 mg, 1.1 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 50% (15 mL). Se adicionó fenetil alcohol (3.0 mL, 25 mmol) resultando en un precipitado. La mezcla se calentó hasta 65 °C con lo cual se disolvió el sólido. La mezcla se agitó a 65 °C durante cuatro horas, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se dejó durante 11 días. Se adicionaron agua, hexanos y acetato de etilo y la mezcla se repartió. Los orgánicos se lavaron con agua, cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el intermediario del título (5.3 g, 24 mmol) el cual se utilizó sin purificación adicional.

25 b. Preparación de 6-fenetiloxihexilamina

El producto de la etapa previa (5.3 g, 24 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se trató con complejo de sulfuro de metilo-borano (6 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 3.5 horas, luego se adicionó complejo de sulfuro de metilo-borano adicional (2 mL), la mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas adicionales, se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó metanol cuidadosamente. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y la mezcla se re-evaporó desde metanol para proporcionar

el intermediario del título (5.7 g, 26 mmol), el cual se utilizó sin purificación adicional.

5 c. Preparación de 8-benciloxi-5-[(*R*)-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)-2-(6-fenetiloxi-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

Se calentaron el producto de la etapa previa (3.4 g, 15 mmol),
8-benciloxi-5-[(*R*)-2-bromo-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-1*H*-quinolin-2-ona
10 (3.4 g, 7.0 mmol), carbonato ácido de sodio (2.3 g, 27 mmol) y
dimetilsulfóxido (7 mL) hasta 100 °C durante 135 minutos, posteriormente se
enfrió a temperatura ambiente y se permitió que permaneciera durante 16
horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de isopropilo y los
orgánicos se lavaron con agua posteriormente con cloruro de sodio
15 saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El
producto se purificó mediante HPLC de fase reversa para proporcionar el
intermediario del título como su sal trifluoroacetato (1.5 g, 2.0 mmol).

20 d. Preparación de 8-benciloxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetiloxi-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

El producto de la etapa previa (1.5 g, 2.0 mmol) se disolvió en
tetrahidrofurano (15 mL) y se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (660
μL, 4.0 mmol) a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se repartió
25 entre hidróxido de sodio 1 M y acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron
con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se
evaporaron hasta sequedad para proporcionar el intermediario del título (1.4
g, 2.7 mmol), el cual se utilizó sin purificación adicional.

30 e. Síntesis de 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetiloxi-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona

Se suspendieron el producto de la etapa previa (1.4 g, 2.7 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón (20 % Pd, contenido de humedad ~60%, 300 mg) en tetrahidrofurano (30 mL) y se mezcló bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. El paladio se removió mediante filtración y la mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el título del compuesto como su sal trifluoroacetato. *m/z*: [M+H⁺] calc para C₂₅H₃₂N₂O₄: 425.25; encontrado 425.3. RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆): 10.4 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.4 (br s, 2H), 8.0 (d, 1H, J=10.2Hz), 7.0-7.2 (m, 6H), 6.9 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.5 (d, 1H, J=9.9Hz), 6.1 (d, 1H, J=3.7Hz), 5.2 (m, H), 3.4 (t, 2H, J=7.0Hz), 3.2 (t, 2H, J=6.6Hz), 2.7-3.0 (m, 4H), 2.7 (t, 2H, J=6.9Hz), 1.3-1.5 (m, 4H), 1.1-1.2 (m, 4H).

Ejemplo 4: Resultados del Ensayo Biológico

15

Un compuesto representativo de la invención, el compuesto de los Ejemplos 1 y 2, 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona y el compuesto del Ejemplo de Comparación, 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetiloxi-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona, se probaron en los ensayos biológicos descritos anteriormente. Los resultados de los ensayos se resumieron en las siguientes tablas.

20

Tabla 1. Resultados del Ensayo *In vitro*

	Compuesto de la invención	Compuesto de Comparación
Ensayo de Afinidad de Enlace (Prueba A)		
K _i (β ₂)	7.6	9.1
Selectividad β ₂ /β ₁	18	76
Ensayo Funcional (Prueba B) Línea Celular Recombinante		

pEC ₅₀	9.5	10.3
Selectividad β_2/β_1	107	54
Selectividad β_2/β_3	3900	370
Ensayo Funcional (Prueba C) Línea Celular Endógena		
pEC ₅₀	8.5	
% Eficacia	68	

Tabla 2. Resultados del Ensayo *In vivo*

	Compuesto de la Invención*	Compuesto de Comparación
Modelo de Broncoprotección de Conejillo de Indias (Prueba D)		
La actividad a 1.5 horas post dosis	Sí	Sí
La actividad a 72 horas post dosis	Sí	No

* Compuesto preparado en el Ejemplo 1

5

El compuesto de la invención probado fue activo en el receptor adrenérgico β_2 en los ensayos de afinidad de enlace *in vitro* y funcional descritos anteriormente, tal como lo fue el compuesto comparación. Sorprendentemente, el compuesto de la invención demostró
10 broncoprotección en el modelo de conejillos de indias 72 horas después de la dosis, mientras que el compuesto de comparación no fue activo *In vivo* 72 horas después de la dosis. Más aún, el compuesto de la invención mostró excelente selectividad para el receptor adrenérgico β_2 comparado con los subtipos del receptor β_1 y β_3 en el ensayo funcional de la Prueba B. Los

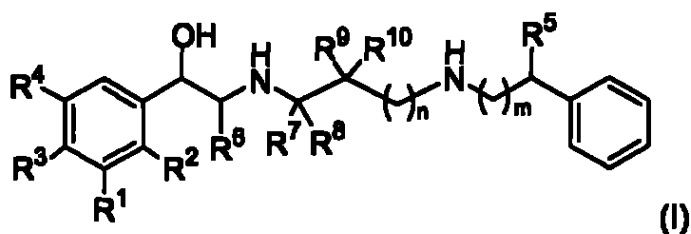
resultados de los ensayos indican que la invención proporciona agonistas del receptor adrenérgico β_2 potentes y selectivos que tienen acción de duración excepcionalmente larga.

- 5 Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a las realizaciones específicas de la misma, se entenderá por aquellos expertos en la técnica que se pueden realizar varios cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Adicionalmente, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar a una
- 10 situación particular, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas de proceso, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Tales modificaciones se entienden como dentro del alcance de las reivindicaciones aquí anexadas. Adicionalmente, todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente citados anteriormente se incorporan
- 15 como referencia aquí por completo, como si se incorporan individualmente como referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula (I):

5



en donde:

10 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxil, amino, halo, $-CH_2OH$ y $-NHCHO$, o R^1 y R^2 tomados juntos se seleccionan de $-NHC(=O)CH=CH-$, $-CH=CHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)S-$; y $-SC(=O)NH-$;

15 R^5 se selecciona de hidrógeno, $-OR^a$, y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

n es un entero de 0 a 7;

m es un entero de 0 a 5; y

20

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

con la condición que cuando m es 0, R^5 es hidrógeno;

25

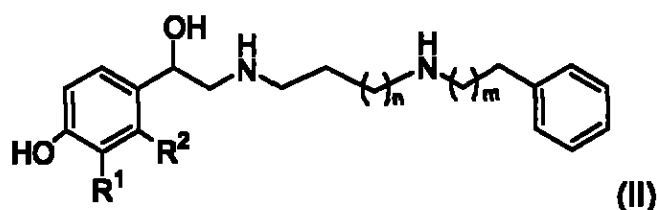
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno.

30

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2 en donde R^5 y R^9 son cada uno hidrógeno.

4. El compuesto de la Reivindicación 1 que es un compuesto de formula (II):



5

en donde:

R^1 es $-CH_2OH$ o $-NHCHO$, y R^2 es hidrógeno; o R^1 y R^2 tomados juntos son $-NHC(=O)CH=CH-$ o $-CH=CHC(=O)NH-$;

10

n es un entero de 2 a 6;

m es un entero de 0 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

15

5. El compuesto de la Reivindicación 4 en donde n es 4.

6. El compuesto de la Reivindicación 4 o Reivindicación 5 en donde m es 1.

20

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6 en donde R^1 y R^2 tomados juntos son $-NHC(=O)CH=CH-$ o $-CH=CHC(=O)NH-$

25

8. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7 en donde la estereoquímica en el carbono alquileo que porta el grupo hidroxilo es (*R*).

30

9. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene el nombre químico 8-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)etil]-1*H*-quinolin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad
5 terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la Reivindicación 10, en
donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente
10 efectiva de uno o más de otros agentes terapéuticos.

12. La composición farmacéutica de la Reivindicación 11 en donde
el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico, o
un inhibidor de PDE4.

15

13. La composición farmacéutica de cualquiera de las
Reivindicaciones 10 a 12, en donde la composición está formulada para
administración por inhalación.

20

14. Una combinación que comprende el compuesto de una
cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y uno o más de otros agentes
terapéuticos.

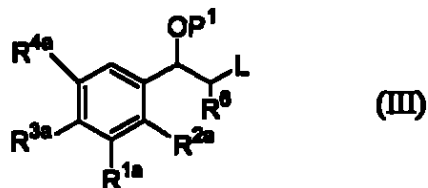
25

15. Una combinación que comprende un compuesto de una
cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un compuesto seleccionado de
propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del 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 -carbotiólico y S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-
furanil carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -
30 carbotiólico.

16. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

17. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, el proceso comprende:

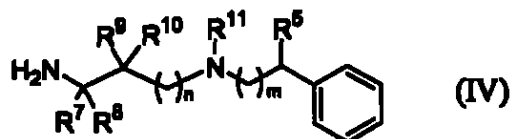
- 5 (a) la reacción de un compuesto de formula (III):



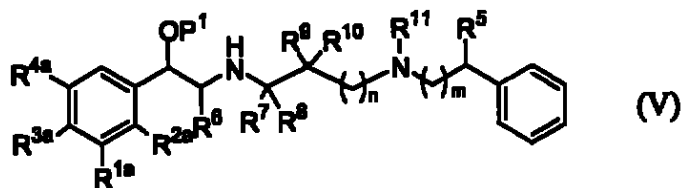
en donde:

- 10 P¹ es un grupo protector de hidroxil, L es un grupo saliente, cada uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, y R^{4a} es independientemente ya sea igual a R¹, R², R³, y R⁴ como se definió en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o es -OP², en donde P² es un grupo protector de hidroxil;

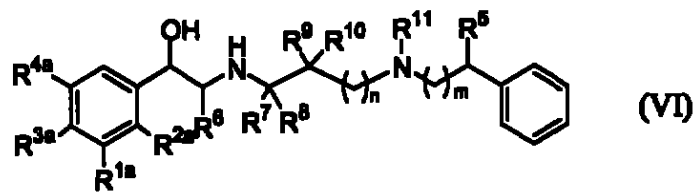
- 15 con un compuesto de formula (IV):



- en donde R¹¹ es hidrógeno o P³ en donde P³ es un grupo protector de amino, para dar un compuesto de formula (V):
- 20



- (b) remover el grupo protector P¹ para dar un compuesto de formula (VI):
- 25



: y

(c) cuando cualquiera de R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , o R^{4a} es $-OP^2$ o cuando R^{11} es P^3 , remover los grupos protectores P^2 y P^3 , si están presentes, para dar un compuesto de formula (I), o una sal o estereoisómero del mismo.

18. El producto preparado mediante el proceso de la Relvindicación 17.

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] 93
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

155 ~~157~~

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLORENDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
THERAVANCE, INC.

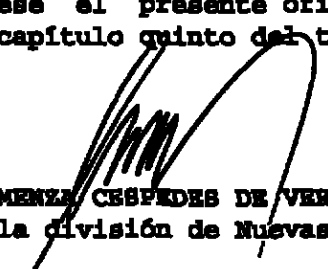
REFERENCIA	Radicación No.	06 129192
	Solicitud internacional	PCT/US2005
	Fecha inicio fase nacional	03/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1520

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 FEB. 2007
adpa10