

No. 13-061812- -00000-0000

Fecha: 2013-04-02 15:07:54

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 89

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: SALES DE OXALATO CRISTALINAS DE UN
COMPUESTO DIAMIDA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 401/12

71. SOLICITANTE: THERAVANCE, INC.

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

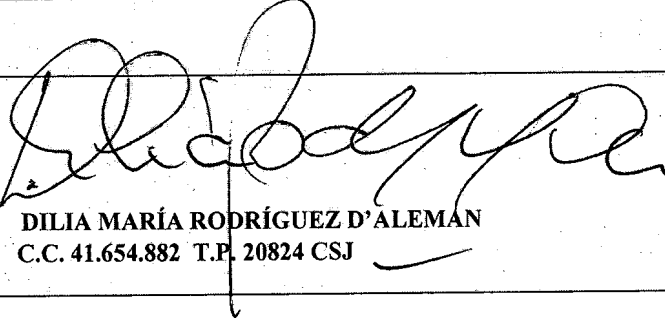
22. BOGOTÁ, D.C., Abril 2, 2013

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-061812- -00000-0000 Fecha: 2013-04-02 15:07:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 89
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ US2011/053997	Fecha 29 de septiembre de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/044825 A1	Fecha 5 de abril de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
SALES DE OXALATO CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DIAMIDA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 401/12 (2006.01)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
THERAVANCE, INC.			TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 901 Gateway Boulevard South San Francisco, CORREO ELECTRONICO:			
CIUDAD: California 94080, LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. RAPTA,		Miroslav	Estadounidense
2. THALLADI,		Venkat	Indú
3. CHAO,		Robert	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
1. 411 E. Duane Avenue,		Sunnyvale,	California 94085
2. 888 Foster City Boulevard, Apt.		Foster City	California 94404
E3,		Santa Clara	California 95054
3. 1121 Doyle Circle,			
PAÍS RESIDENCIA			
Estados Unidos de América			
Estados Unidos de América			
Estados Unidos de América			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	(32) FECHA AAA/MM/DD
			61/388,148
			2010/09/30

000001

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-00230026 13-0029618	Fecha 07/03/2013 01/04/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 75		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 19		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 5		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea:	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SALES DE OXALATO CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DIAMIDA**ANTECEDENTES DE LA INVENCION****CAMPO DE LA INVENCION**

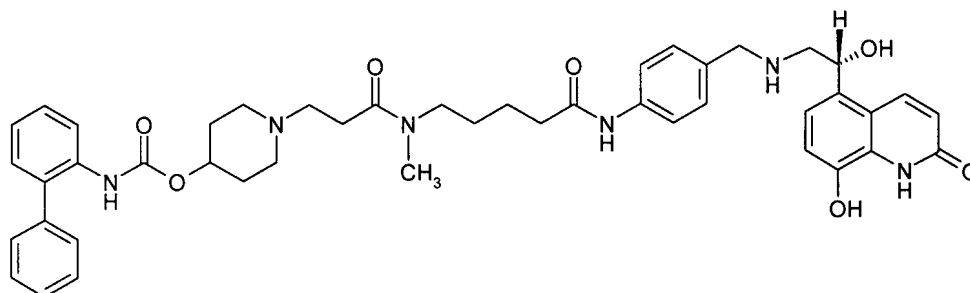
5 La presente invención se refiere a sales de oxalato
cristalinas novedosas de un compuesto diamida. Esta invención
también se refiere a composiciones farmacéuticas que
contienen dichas sales cristalinas; procesos e intermediarios
útiles para preparar dichas sales cristalinas; y métodos de
10 uso de dichas sales cristalinas para, por ejemplo, tratar un
trastorno pulmonar.

ESTADO DEL ARTE

El documento WO 2010/123766 A1, publicado el 28 de
octubre de 2010, revela compuestos diamida que se espera sean
15 útiles como agentes terapéuticos para tratar trastornos
pulmonares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva
crónica (COPD, por sus siglas en inglés *Chronic Obstructive
Pulmonary Disease*) y asma. Un compuesto revelado en esta
solicitud es el 1-(2-{{4-(4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-
20 oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}-
metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il
éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, que tiene la
estructura química representada por la fórmula I:

000002

5



I

Los agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares por lo general se administran directamente en el tracto respiratorio usando un dispositivo de inhalación, tal como un inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés *Dry Powder Inhaler*), un inhalador de dosis medidas (MDI, por sus siglas en inglés *Metered-Dose Inhaler*) o un nebulizador para inhalación. Cuando se formula un agente terapéutico para uso en dichos dispositivos, es ventajoso tener una forma cristalina estable del agente terapéutico que pueda ser micronizada o de alguna otra manera formulada y almacenada sin descomposición significativa ni pérdida de la cristalinidad. En particular, la forma cristalina no debería ser excesivamente higroscópica o delicuescente. En forma adicional, la forma cristalina debería tener un punto de fusión relativamente alto (es decir, superior a aproximadamente 130 °C) para minimizar la degradación térmica durante el procesamiento y almacenamiento.

000003

No obstante, la formación de las formas cristalinas de compuestos orgánicos es en gran medida impredecible. No existen métodos confiables para predecir qué forma -de haberla- de un compuesto orgánico será cristalina. Asimismo,
 5 no existen métodos para predecir qué forma cristalina -de haberla- tendrá las propiedades físicas deseadas para uso en, por ej., dispositivos de inhalación farmacéuticos.

Hasta el momento, ninguna forma cristalina del 1-(2-([4-(4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 10 il)etilamino]metil}-
 fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il. éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico ha sido divulgada. Por consiguiente, existe la necesidad de obtener una forma cristalina estable de este compuesto. En particular, existe
 15 la necesidad de obtener una forma cristalina, no deliquescente, estable, que tenga un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a sales de adición de
 20 ácido oxálico del 1-(2-([4-(4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico en forma cristalina en estado sólido. Dichas sales de oxalato

000004

cristalinas incluyen las sales de solvato de isopropanol de oxalato cristalinas y sales de hidrato de oxalato cristalinas.

Se ha descubierto que ciertas sales de oxalato cristalinas de la invención son no deliquescentes y tienen propiedades de higroscopicidad aceptables cuando se exponen a humedad atmosférica. Asimismo, las sales de oxalato cristalinas de la presente invención tienen un punto de fusión relativamente alto de al menos aproximadamente 160 °C.

10 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención provee una sal de oxalato cristalina del 1-(2-([4-(4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}-etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

15 En una forma de realización, la sal de oxalato cristalina de la invención es un solvato de isopropanol que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de 11.66 ± 0.20 , 15.75 ± 0.20 , 19.55 ± 0.20 , 23.00 ± 0.20 y 23.45 ± 0.20 .

20 Esta forma cristalina o polimorfo ha sido designada como "Forma 1".

En otra forma de realización, la sal de oxalato cristalina de la invención es un hidrato que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende

000005

picos de difracción a valores 2θ de 15.32 ± 0.20 , 16.90 ± 0.20 , 19.25 ± 0.20 y 23.73 ± 0.20 . Esta forma cristalina o polimorfo ha sido designada como "Forma 2".

En una forma de realización, la sal de oxalato
5 cristalina de la invención es un hidrato preparado al exponer una sal de oxalato cristalina del 1-(2-([4-(4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-
fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster
10 del ácido bifenil-2-ilcarbámico a un rango de humedad relativa de aproximadamente 80% a aproximadamente 100% durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 días.

En otro aspecto, la presente invención provee una
15 composición que comprende una sal de oxalato cristalina de la invención.

En una forma de realización, la composición es una
composición farmacéutica que comprende (a) una sal de oxalato
cristalina de la invención y (b) un portador
20 farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición es una
composición farmacéutica que comprende (a) una sal de oxalato
cristalina de la invención; (b) un agente antiinflamatorio
esteroideo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

000006

del mismo; y (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención provee una sal de oxalato cristalina de la invención para uso en terapia.

En una forma de realización, una sal de oxalato
5 cristalina de la invención se usa en el tratamiento de un trastorno pulmonar. En una forma de realización particular, el trastorno pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En otra forma de realización particular, el trastorno pulmonar es asma.

10 En una forma de realización, la presente invención provee un método para tratar un trastorno pulmonar. Dicho método comprende administrar a un paciente una sal de oxalato cristalina de la invención.

En otra forma de realización, la presente invención
15 provee un método para tratar un trastorno pulmonar. Dicho método comprende administrar a un paciente (a) una sal de oxalato cristalina de la invención; y (b) un agente antiinflamatorio esteroideo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En incluso otra forma de realización, la presente invención provee un método para producir broncodilatación en un mamífero. Dicho método comprende administrar una sal de oxalato cristalina de la invención al mamífero mediante inhalación.

000007

En otra forma de realización, la presente invención provee una sal de oxalato cristalina de la invención para uso en la fabricación de un medicamento.

Otros aspectos y formas de realización de esta invención se revelan en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Varios aspectos de la presente invención se ilustran por referencia a los dibujos adjuntos.

La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés *Powder X-Ray Diffraction*) para una sal de solvato de isopropanol de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1).

La FIG. 2 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés *Differential Scanning Calorimetry*) para una sal de solvato de isopropanol de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1).

La FIG. 3 muestra una traza de análisis

000008

termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés *Thermal Gravimetric Analysis*) para una sal de solvato de isopropanol de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-

5 il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]-

metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1).

La FIG. 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una sal de hidrato de oxalato cristalina

10 del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2).

La FIG. 5 muestra una traza de calorimetría diferencial

15 de barrido (DSC) para una sal de hidrato de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-

il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]-

metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-

20 ilcarbámico (Forma 2).

La FIG. 6 muestra una traza de análisis termogravimétrico (TGA) para una sal de hidrato de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-

il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]-
 metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-
 ilcarbámico (Forma 2).

La FIG. 7 muestra una traza para sorción de humedad
 5 dinámica (DMS, por sus siglas en inglés *Dynamic Moisture Sorption*) para una sal de hidrato de oxalato cristalina del
 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]-
 metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-
 10 ilcarbámico (Forma 2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a sales de adición de
 ácido oxálico del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-
 oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 15 il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)p-
 iperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico en forma
 cristalina en estado sólido, con inclusión de los solvatos de
 isopropanol e hidratos de las mismas. Las sales de oxalato
 cristalinas de la invención pueden estar presentes como una o
 20 más formas en estado sólido cristalinas, y la presente
 invención abarca todas dichas formas, con inclusión de las
 mezclas de las formas, a menos que se indique lo contrario.

En una forma de realización, la presente invención
 provee una primera forma en estado sólido de oxalato

000010

cristalina de la sal de adición de ácido oxálico del compuesto de fórmula I, designada en la presente como "Forma 1". La Forma 1 es una forma de solvato de isopropanol.

En otra forma de realización, la presente invención
5 provee una segunda forma en estado sólido de oxalato cristalina de la sal de adición de ácido oxálico del compuesto de fórmula I, designada en la presente como "Forma 2". La Forma 2 es un hidrato.

El compuesto de fórmula I contiene un centro quiral que
10 tiene la configuración (R). No obstante, las personas versadas en el arte comprenderán que pueden existir cantidades menores del estereoisómero (S) en las composiciones de esta invención, a menos que se indique lo contrario, siempre que no se elimine ninguna utilidad de la
15 composición en un todo a raíz de la presencia de dicho isómero.

El compuesto de fórmula I y los intermediarios del mismo han sido denominados usando la herramienta AutoNom del programa informático MDL[®] ISIS/Draw comercialmente disponible
20 (Symyx, Santa Clara, California).

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se

000011

indique lo contrario.

El término "punto de fusión" hace referencia a la temperatura a la cual se observa el flujo de calor endotérmico máximo mediante calorimetría diferencial de
5 barrido.

El término "micronizado/a" o "en forma micronizada" hace referencia a las partículas en las cuales al menos aproximadamente 90% de las partículas tienen un diámetro inferior a aproximadamente 10 μm .

10 El término "solvato" hace referencia a una asociación, tal como un complejo o un agregado, de una o más moléculas de un soluto; es decir, una sal de oxalato del compuesto de fórmula I, y una o más moléculas de un solvente. Los solventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua e
15 isopropanol. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita
20 tratamiento.

El término "tratar" o "tratamiento" hace referencia a:

- (a) evitar que ocurra una enfermedad o afección médica; es decir, tratamiento profiláctico de un paciente o sujeto;

(b) mejorar una enfermedad o afección médica; es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;

(c) suprimir una enfermedad o afección médica; es decir, ralentizar o contrarrestar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de una enfermedad o afección médica en un paciente.

El término "forma de dosis unitaria" hace referencia a una unidad físicamente discreta, adecuada para administración a un paciente; es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un agente terapéutico calculada para producir un efecto terapéutico ya sea en forma individual o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosis unitarias pueden ser cápsulas para inhalador de polvo seco, una dosis medida a partir de un inhalador de dosis medidas, cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

Sales de oxalato cristalinas representativas de la invención

Se ha descubierto que las sales de oxalato cristalinas del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico existen en al menos dos

formas cristalinas diferentes. A los efectos de esta invención, estas formas se identifican en la presente como Forma 1 y Forma 2.

La Forma 1 es un solvato de isopropanol que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que tiene picos de difracción significativos, entre otros picos, a valores 2θ de aproximadamente 11.66 ± 0.20 , 15.75 ± 0.20 , 19.55 ± 0.20 , 23.00 ± 0.20 y 23.45 ± 0.20 . La Forma 1 tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que exhibe un pico en flujo de calor endotérmico a una temperatura de aproximadamente 162°C a aproximadamente 164°C , por ej., a aproximadamente 163.3°C . La Forma 1 comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de isopropanol por equivalente molar de sal de oxalato del compuesto de fórmula I, con inclusión de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.75 equivalentes molares, tal como 1.5 equivalentes molares.

La Forma 2 es un hidrato que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que tiene picos de difracción significativos, entre otros picos, a valores 2θ de aproximadamente 15.32 ± 0.20 , 16.90 ± 0.20 , 19.25 ± 0.20 y 23.73 ± 0.20 . La Forma 2 tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que exhibe un pico en flujo de calor endotérmico a una temperatura de

aproximadamente 162 °C a aproximadamente 164 °C, por ej., a aproximadamente 162.6 °C. La Forma 2 comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de agua por equivalente molar de sal de oxalato del compuesto de fórmula I, con inclusión de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 equivalentes molares.

Las sales de oxalato cristalinas de esta invención contienen típicamente entre aproximadamente 0.90 y aproximadamente 1.10 equivalentes molares de ácido oxálico por equivalente molar del compuesto de fórmula I; inclusive entre aproximadamente 0.95 y aproximadamente 1.05 equivalentes molares de ácido oxálico por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En una forma de realización particular, la sal de ácido oxálico de esta invención contiene aproximadamente 1 equivalente molar de ácido oxálico por equivalente molar del compuesto de fórmula I. La relación molar se determina usando métodos convencionales, tales como RMN ¹³C, análisis elemental, análisis iónico o HPLC.

Las sales de oxalato cristalinas de esta invención se preparan típicamente usando ácido oxálico o ácido oxálico dihidratado y 1-(2-([4-(4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster

del ácido bifenil-2-ilcarbámico. El ácido oxálico y ácido oxálico dihidratado se encuentran disponibles a nivel comercial, por ej., a través de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.

El 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}-etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico empleado en esta invención se puede preparar fácilmente a partir de materiales de inicio y reactivos disponibles a nivel comercial usando los procedimientos descritos en los Ejemplos que se enuncian más adelante, o al usar los procedimientos descritos en la solicitud estadounidense del mismo solicitante descrita en la sección de antecedentes de esta solicitud.

Los métodos o procesos para preparar las sales de oxalato cristalinas de esta invención se proveen en los Ejemplos. Típicamente, el 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico se pone en contacto con aproximadamente 0.90 a aproximadamente 1.1 equivalentes molares, tal como 1.0 equivalente molar, de ácido oxálico o ácido oxálico dihidratado en un diluyente. Por lo general, esta reacción se realiza a una temperatura en el rango de

000016

aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C; inclusive de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C, tal como de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C. Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, mas no se
5 limitan a, metanol, isopropanol, y similares, con un contenido opcional de agua. Opcionalmente, la mezcla de reacción se puede someter a sonicación usando un equipo convencional para facilitar la cristalización.

Un proceso para preparar una sal de oxalato cristalina
10 de esta invención puede incluir, opcionalmente, el uso de un cristal semilla para producir predominantemente una forma cristalina particular. Por ejemplo, al usar un cristal semilla de Forma 2, es posible preparar sal de hidrato de oxalato cristalina que tiene esencialmente la misma forma que
15 el cristal semilla; es decir, la Forma 2. Dichos cristales semilla se pueden usar cuando se forma inicialmente la sal de oxalato cristalina de la invención o se pueden usar para recrystalizar una forma cristalina o parcialmente cristalina.

Típicamente, los cristales semilla se preparan mediante
20 cristalización lenta sin agitación y sin aplicación de enfriamiento. A modo de ilustración, a fin de obtener cristales semilla, el compuesto de fórmula I se disuelve típicamente en un diluyente a una temperatura suficiente para brindar disolución. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se

000017

disuelve en agua caliente al 10% (v/v) en metanol y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se permite que esta solución se evapore lentamente para obtener una sal de oxalato cristalina de la invención. Los cristales resultantes
5 se aíslan mediante filtración u otro medio convencional. En forma alternativa, los cristales semilla se pueden obtener a partir de una preparación previa de material cristalino.

Se ha encontrado que la cristalinidad de la Forma 2 mejora cuando el material cristalino se almacena a
10 temperatura ambiente bajo alta humedad. Por ejemplo, cuando se almacenó una muestra de Forma 2 a temperatura ambiente a 84% de humedad relativa, la cristalinidad mejoró en un período de aproximadamente 5 días según se midió a través del patrón de PXRD de la muestra.

15 Composiciones, combinaciones y formulaciones

Las sales de oxalato cristalinas de esta invención se pueden combinar con otros materiales, tales como agentes terapéuticos, portadores, excipientes, diluyentes, solventes, y similares, para formar las composiciones.

20 En una forma de realización, una sal de oxalato cristalina de la invención se formula con un portador o excipiente para formar una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas típicamente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal

de oxalato cristalina de la invención. En algunos casos, no obstante, la composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, por ej., una composición básica concentrada; o menos de una cantidad
5 terapéuticamente efectiva, por ej., una forma de dosis unitaria destinada a la administración de dosis múltiples.

La composición farmacéutica típicamente contiene desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 95% en peso de una sal de oxalato cristalina de la invención; inclusive, por
10 ejemplo, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 30% en peso, o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10% en peso.

Dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando portadores o excipientes convencionales. La elección
15 de un portador o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes, dependerá de varios factores, tales como el modo de administración, o la enfermedad o afección médica que está siendo tratada. Muchos portadores y
excipientes adecuados para preparar composiciones
20 farmacéuticas se encuentran disponibles a nivel comercial. Por ejemplo, los materiales se pueden adquirir a través de Sigma (St. Louis, MO). Los procedimientos y materiales para preparar composiciones farmacéuticas adecuadas para un modo de administración particular se describen en las artes

000019

farmacéuticas, con inclusión de, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^{ma} Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y colaboradores, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7^{ma} Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, mas no se limitan a:

- (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa;
- (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa;
- (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa;
- (4) tragacanto en polvo;
- (5) malta;
- (6) gelatina;
- (7) talco;
- (8) aceites y ceras solidificados, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios;
- (9) aceites líquidos (a temperatura ambiente), tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja;
- (10) glicoles, tales como propilenglicol;
- (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol;
- (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato;
- (13) agar;
- (14) tampones o buffers, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio;
- (15) ácido algínico;
- (16) agua libre de pirógeno;
- (17) solución salina isotónica;
- (18) solución de Ringer;
- (19)

alcohol etílico; (20) soluciones tamponada con fosfato; (21) gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las composiciones farmacéuticas.

5 La composición farmacéutica se prepara típicamente al mezclar o combinar íntima y totalmente una sal de oxalato cristalina de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera otros ingredientes opcionales. De ser necesario o deseado, la mezcla uniformemente combinada
10 resultante puede entonces tomar forma o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras, bidones, cartuchos, dispensadores y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

 En una forma de realización, la composición farmacéutica
15 es adecuada para la administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas para la administración por inhalación se encuentran típicamente bajo la forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones por lo general se administran usando dispositivos de suministro por inhalación,
20 tales como un inhalador de dosis medidas (MDI), un inhalador de polvo seco (DPI), un nebulizador para inhalación, o un dispositivo de suministro similar.

 En una forma de realización particular, la composición farmacéutica se administra por inhalación usando un inhalador

000021

de polvo seco. Dichos inhaladores de polvo seco típicamente administran la composición farmacéutica como un polvo de flujo libre que se dispersa en el torrente aéreo del paciente durante la inspiración. A fin de alcanzar una composición en

5 polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula típicamente con un excipiente adecuado tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés *Polylactic Acid*), ácido poliláctico-co-

10 glicólico (PLGA, por sus siglas en inglés *Poly lactide-Co-Glycolide*) o combinaciones de los mismos. Típicamente, el agente terapéutico es micronizado y combinado con un portador adecuado para formar una composición adecuada para inhalación. Por consiguiente, en una forma de realización, la sal de oxalato cristalina de la invención se encuentra en

15 forma micronizada.

Una composición farmacéutica representativa para uso en un inhalador de polvo seco comprende lactosa y una sal de oxalato cristalina de la invención en forma micronizada. Dicha composición en polvo seco se puede formar, por ejemplo,

20 al combinar lactosa molida en seco con el agente terapéutico y luego combinar en seco los componentes. La composición luego se carga típicamente en un dispensador de polvo seco, o en cartuchos o cápsulas para inhalación para uso con un dispositivo de suministro de polvo seco.

000022

Los dispositivos de suministro para inhalación de polvo seco adecuados para administrar agentes terapéuticos mediante inhalación se describen en el arte, y los ejemplos de dichos dispositivos se encuentran disponibles a nivel comercial. Por ejemplo, los productos o dispositivos de suministro para inhalación de polvo seco representativos incluyen Aeolizer (Novartis); Airmax (IVAX); ClickHaler (Innovata Biomed); Diskhaler (GlaxoSmithKline); Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline); Easyhaler (Orion Pharma); Eclipse (Aventis); FlowCaps (Hovione); Handihaler (Boehringer Ingelheim); Pulvinal (Chiesi); Rotahaler (GlaxoSmithKline); SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma); Twisthaler (Schering-Plough); Turbuhaler (AstraZeneca); Ultrahaler (Aventis); y similares.

En otra forma de realización particular, la composición farmacéutica se administra mediante inhalación usando un inhalador de dosis medidas. Dichos inhaladores de dosis medidas típicamente descargan una cantidad medida de un agente terapéutico usando un gas propelente comprimido. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas administradas usando un inhalador de dosis medidas típicamente comprenden una solución o suspensión del agente terapéutico en un propelente licuado. Es posible emplear cualquier propelente licuado, con inclusión de hidrofluoroalcanos (HFAs), tales

000023

como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano, (HFA 227); y clorofluorocarbonos, tales como CCl₃F. En una forma de realización particular, el propelente es hidrofluoroalcanos. En algunas formas de
5 realización, la formulación de hidrofluoroalcanos contiene un co-solvente, tal como etanol o pentano, y/o un agente tensoactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina y glicerina.

Una composición farmacéutica representativa para uso en
10 un inhalador de dosis medidas comprende desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5% en peso de una sal de oxalato cristalina de la invención; desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 20% en peso de etanol; y desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 5% en peso de agente
15 tensoactivo; donde el resto es un propelente de HFA. Dichas composiciones se preparan típicamente al agregar hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente terapéutico, etanol (de estar presente) y el agente tensoactivo (de estar presente). Para
20 preparar una suspensión, el agente terapéutico es micronizado y luego combinado con el propelente. La composición luego se carga en un cartucho de aerosol, que típicamente forma una porción del dispositivo inhalador de dosis medidas.

Los dispositivos inhaladores de dosis medidas adecuados

000024

para administrar agentes terapéuticos mediante inhalación se describen en el arte, y los ejemplos de dichos dispositivos se encuentran disponibles a nivel comercial. Por ejemplo, los productos o dispositivos inhaladores de dosis medidas representativos incluyen el sistema inhalador AeroBid (Forest Pharmaceuticals); el aerosol de inhalación Atrovent (Boehringer Ingelheim); Flovent (GlaxoSmithKline); el inhalador Maxair (3M); el inhalador Proventil (Schering); el aerosol de inhalación Serevent (GlaxoSmithKline); y
10 similares.

En otra forma de realización particular, la composición farmacéutica se administra mediante inhalación usando un nebulizador para inhalación. Dichos dispositivos nebulizadores típicamente producen una corriente de aire de
15 alta velocidad que causa que la composición farmacéutica se pulverice como un rocío transportado en el tracto respiratorio del paciente. Por consiguiente, cuando se formula para uso en un nebulizador para inhalación, el agente terapéutico se puede disolver en un portador adecuado para
20 formar una solución. En forma alternativa, el agente terapéutico puede ser micronizado y combinado con un portador adecuado para formar una suspensión de partículas micronizadas.

Una composición farmacéutica representativa para uso en

000025

un nebulizador para inhalación comprende una suspensión acuosa isotónica que comprende desde aproximadamente 0.05 µg/mL hasta aproximadamente 10 mg/mL de una sal de oxalato cristalina de la invención en forma micronizada. En una forma de realización, la solución tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

Los dispositivos nebulizadores adecuados para administrar agentes terapéuticos mediante inhalación se describen en el arte, y los ejemplos de dichos dispositivos se encuentran disponibles a nivel comercial. Por ejemplo, los productos o dispositivos nebulizadores representativos incluyen el inhalador Respimat Softmist (Boehringer Ingelheim); el sistema de suministro pulmonar AERx (Aradigm Corp.); el nebulizador reutilizable PARI LC Plus (Pari GmbH); y similares.

Si se desea, es posible administrar una sal de oxalato cristalina de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En este aspecto de la invención, una sal de oxalato cristalina de la invención se mezcla físicamente con el otro agente terapéutico para formar una composición que contiene ambos agentes; o bien cada agente se administra por separado al paciente ya sea en forma simultánea o secuencial.

Por ejemplo, una sal de oxalato cristalina de la

invención se puede combinar con un segundo agente terapéutico usando procedimientos y equipos convencionales para formar una composición que comprende la sal de oxalato cristalina de la invención y el segundo agente terapéutico. En forma
5 adicional, los agentes terapéuticos se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende una sal de oxalato cristalina de la invención, un segundo agente terapéutico y un portador farmacéuticamente aceptable. En esta forma de
10 realización, los componentes de la composición se mezclan o combinan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física luego se administra a un paciente usando cualquiera de las vías descritas en la presente.

En forma alternativa, los agentes terapéuticos pueden
15 permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta forma de realización, los agentes terapéuticos no se mezclan físicamente juntos antes de la administración sino que se administran en forma simultánea o secuencial como agentes o composiciones separados. Por
20 ejemplo, una sal de oxalato cristalina de la invención se puede administrar mediante inhalación en forma simultánea o secuencial con otro agente terapéutico usando un dispositivo de suministro para inhalación que emplea compartimientos separados (por ej. envases blíster) por cada agente

000027

terapéutico. En forma alternativa, la combinación se puede administrar usando dispositivos de suministro separados; es decir, un dispositivo de suministro por cada agente terapéutico. En forma adicional, los agentes terapéuticos se
5 pueden administrar mediante vías de administración diferentes; es decir, uno por inhalación y el otro por vía oral.

Cualquier agente terapéutico compatible con la sal de oxalato cristalina de la invención se puede usar en
10 combinación con dicha sal. En una forma de realización particular, el segundo agente terapéutico es un agente que se administra de manera efectiva mediante inhalación. A modo de ilustración, los tipos representativos de agentes terapéuticos que se pueden usar incluyen, mas no se limitan
15 a: agentes antiinflamatorios, tales como agentes antiinflamatorios esteroideos (inclusive corticosteroides y glucocorticoides), agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, por sus siglas en inglés *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents*), e inhibidores de PDE₄;
20 broncodilatadores, tales como inhibidores de PDE₃, moduladores de adenosina 2b y agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 ; agentes anti-infectivos, tales como antibióticos Gram-positivos, antibióticos Gram-negativos, y agentes antivirales; antihistaminas; inhibidores de proteasa;

bloqueadores aferentes, tales como agonistas D₂ y moduladores de neuroquinina; y antagonistas de receptores muscarínicos (agentes anticolinérgicos). En el arte se conocen numerosos ejemplos de dichos agentes terapéuticos. Las dosis adecuadas para estos otros agentes terapéuticos también son conocidas en el arte y típicamente abarcan desde aproximadamente 0.05 µg/día hasta aproximadamente 500 mg/día. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es útil para tratar un trastorno pulmonar.

En una forma de realización particular, una sal de oxalato cristalina de la invención se administra en combinación con un agente antiinflamatorio esteroideo. Los agentes antiinflamatorios esteroideos representativos incluyen, mas no se limitan a: dipropionato de beclometasona; budesonida; propionato de butixocort; 20R-16α,17α-[butilidenobis(oxi)]-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-17β-(metiltio)androsta-4-en-3-ona (RPR-106541); ciclesonida; dexametasona; S-fluorometil éster del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico; S-fluorometil éster del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico; (S)-(2-oxotetrahidrofuran-3S-il) éster del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-

propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; flunisolida; furoato de fluticasona; propionato de fluticasona; metil prednisolona; furoato de mometasona; prednisolona; prednisona; rofleponida; ST-126; triamcinolona acetónido; y
5 similares, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos agentes antiinflamatorios esteroideos se encuentran disponibles a nivel comercial o se pueden preparar usando procedimientos y reactivos convencionales. Por ejemplo, la preparación y el uso de los agentes
10 antiinflamatorios esteroideos se describen en la patente estadounidense No. 6.537.983, concedida el 25 de marzo de 2003; la patente estadounidense No. 6.750.210 B2, concedida el 15 de junio de 2004; la patente estadounidense No. 6.759.398 B2, concedida el 6 de julio de 2004; la patente
15 estadounidense No. 6.858.596 B2, concedida el 22 de febrero de 2005; la patente estadounidense No. 7.101.866 B2, concedida el 5 de septiembre de 2006; y las referencias citadas en las mismas.

Cuando se emplea, el agente antiinflamatorio esteroideo
20 se administra típicamente en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se co-administra con una sal de oxalato cristalina de la invención. Típicamente, el agente antiinflamatorio esteroideo se administra en una cantidad suficiente para proveer desde

aproximadamente 0.05 µg hasta aproximadamente 500 µg del agente por dosis.

Las composiciones farmacéuticas representativas incluyen, mas no se limitan a, los siguientes ejemplos:

5 A. Composición en polvo seco

Una sal de oxalato cristalina micronizada de la invención (100 mg) se combina con lactosa molida en seco (25 g). Esta mezcla combinada luego se carga en blísteres individuales de un envase blíster desprendible en una
10 cantidad suficiente para proveer aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg de una sal de oxalato cristalina de la invención por dosis. Los contenidos de los blísteres se administran usando un inhalador de polvo seco.

 B. Composición en polvo seco

15 Una sal de oxalato cristalina micronizada de la invención (1 g) se combina con lactosa molida en seco (200 g) para formar una composición básica que tiene una relación en peso de sal de oxalato cristalina respecto de lactosa de 1:200. La composición combinada se envasa en un dispositivo
20 de inhalación de polvo seco capaz de suministrar entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 µg de una sal de oxalato cristalina de la invención por dosis.

 C. Composición en polvo seco

Una sal de oxalato cristalina micronizada de la

000031

invención (100 mg) y un agente antiinflamatorio esteroideo micronizado (500 mg) se combinan con lactosa molida en seco (30 g). Esta mezcla combinada luego se carga en blísteres individuales de un envase blíster desprendible en una
5 cantidad suficiente para proveer desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg de una sal de oxalato cristalina de la invención por dosis. Los contenidos de los blísteres se administran usando un inhalador de polvo seco.

D. Composición para inhalador de dosis medidas

10 Una sal de oxalato cristalina micronizada de la invención (10 g) se dispersa en una solución preparada al disolver lecitina (0.2 g) en agua desmineralizada (200 mL). La suspensión resultante se seca por aspersion y luego se microniza para formar una composición micronizada que
15 comprende partículas que tienen un diámetro promedio inferior a aproximadamente 1.5 µm. La composición micronizada luego se carga en cartuchos para inhaladores de dosis medidas que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proveer desde aproximadamente 10 µg
20 hasta aproximadamente 500 µg de una sal de oxalato cristalina de la invención por dosis cuando se administra mediante un inhalador de dosis medida.

Utilidad

El 1-(2-{{4-(4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-

dihidroquinolin-5-

il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}-

etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

posee actividad tanto como agonista de los receptores

5 adrenérgicos β_2 cuanto como antagonista de los receptores

muscarínicos y, por esta razón, se espera que una sal de

oxalato de este compuesto sea útil como agente terapéutico

para tratar afecciones médicas mediadas por los receptores

adrenérgicos β_2 o los receptores muscarínicos; es decir,

10 afecciones médicas que mejoran mediante el tratamiento con un

agonista de los receptores adrenérgicos β_2 o un antagonista de

los receptores muscarínicos.

Dichas afecciones médicas son conocidas en el arte y se

ejemplifican, por ejemplo, mediante las enseñanzas de Eglen y

15 colaboradores, *Muscarinic Receptor Subtypes: Pharmacology and*

Therapeutic Potential, *DN&P* **10**(8), 462-469 (1997); Emilien y

colaboradores, *Current Therapeutic Uses and Potential of*

beta-Adrenoceptor Agonists and Antagonists, *European J.*

Clinical Pharm., **53**(6), 389-404 (1998); y las referencias

20 allí citadas. Por ejemplo, dichas afecciones médicas

incluyen, a modo de ilustración, enfermedades o trastornos

pulmonares asociados con obstrucción reversible de las vías

respiratorias, tal como enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, asma, bronquitis, enfisema, fibrosis pulmonar, y

000033

similares. En el arte se conoce que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o COPD, incluye una variedad de afecciones respiratorias, con inclusión de bronquitis obstructiva crónica y enfisema, según lo ejemplificado por las enseñanzas de Barnes, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *N. Engl. J. Med.*, 2000: 343:269-78, y referencias allí citadas. Otras afecciones incluyen parto prematuro, depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la piel (por ej., enfermedades de la piel inflamatorias, alérgicas, psoriásicas y proliferativas), afecciones en las que se desea disminuir la acidez estomacal (por ej., úlcera péptica y gástrica) y enfermedad de desgaste muscular.

En un aspecto, esta invención provee una sal de oxalato cristalina de la invención para uso en terapia. Por ejemplo, una sal de oxalato cristalina de la invención se puede usar para tratar un trastorno pulmonar, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

Cuando se usa para tratar un trastorno pulmonar, la sal de oxalato cristalina de esta invención se administra a un paciente que necesita tratamiento. En una forma de realización, la sal de oxalato cristalina se administra mediante inhalación. La sal de oxalato cristalina de la invención se puede administrar en múltiples dosis por día (por ej., dos o tres veces por día, b.i.d. o t.i.d.), en una

000034

dosis por día (una única dosis diaria, q.d.), en una dosis única por semana, o según sea necesario. Por lo general, la dosis para tratar un trastorno pulmonar se encuentra en el rango que abarca desde aproximadamente 10 µg/día hasta
5 aproximadamente 1000 µg/día.

Cuando se administran a un mamífero mediante inhalación, las sales de oxalato cristalinas de esta invención típicamente producen broncodilatación y, de esta manera, las sales de oxalato cristalinas de esta invención son útiles
10 como agentes para producir broncodilatación en un mamífero, tal como un humano, perro, cobayo, rata, y similares. En esta forma de realización, la sal de oxalato cristalina de la invención se administra al mamífero típicamente mediante inhalación en una cantidad que produce broncodilatación. En
15 general, la dosis para producir broncodilatación se encuentra en el rango que abarca desde aproximadamente 0.25 µg/kg hasta aproximadamente 20 µg/kg.

Cuando se usan como agente terapéutico, las sales de oxalato cristalinas de esta invención se administran
20 opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En particular, al administrar una sal de oxalato cristalina de esta invención con un agente antiinflamatorio esteroideo, es posible alcanzar terapia pulmonar triple -es decir, actividad agonista de los

000035

receptores adrenérgicos β_2 , actividad antagonista de los receptores muscarínicos y actividad antiinflamatoria- usando solamente dos agentes terapéuticos. Como las composiciones farmacéuticas (y combinaciones) que contienen dos agentes terapéuticos son típicamente más fáciles de formular y/o administrar en comparación con las composiciones que contienen tres agentes terapéuticos, dichas composiciones de dos componentes brindan una ventaja significativa por sobre las composiciones que contienen tres agentes terapéuticos.

10 Por consiguiente, en una forma de realización particular, las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos de esta invención comprenden, además, un agente antiinflamatorio esteroideo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Las propiedades y la utilidad de estas sales de oxalato cristalinas de esta invención se pueden demostrar usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* conocidos para las personas versadas en el arte. Por ejemplo, los ensayos representativos se describen en los siguientes Ejemplos.

20

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se brindan para ilustrar varias formas de realización y aspectos representativos de esta invención, y no están destinados a limitar el alcance de esta invención en forma alguna, a menos que se indique

000036

específicamente.

Todos los reactivos, materiales de inicio y solventes usados en los siguientes ejemplos fueron adquiridos a través de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, MO) y fueron usados sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas se usan para los diluyentes: DCM = diclorometano; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetil sulfóxido; EtOAc = etil acetato; MeOH = metanol; y THF = tetrahidrofurano.

Los espectros de RMN ^1H fueron registrados en un espectrómetro Varian AS400 de 400 MHz, a menos que se indique lo contrario. Los cambios químicos se informan como valores δ en ppm con relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Las constantes de acoplamiento (valores *J*) se brindan en hertz (Hz) y las multiplicidades se informan usando las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho, nd = no determinado.

20 Condiciones de cromatografía líquida - espectroscopía de masas (LC-MS)

Los datos de cromatografía líquida - espectroscopía de masas LC-MS (por sus siglas en inglés *Liquid Chromatography Mass Spectroscopy*) se obtuvieron usando un sistema de

000037

cromatografía líquida Agilent 1100 - bomba binaria G1312A (Agilent Technologies), una columna ZORBAX Bonus-RP de resolución rápida Rx de 3.5 μ m (tamaño de partícula de 3.5 μ m; 2.1 mm x 50 mm) (Agilent Technologies) y
5 espectrómetro de masas LC/MS con cuadrupolo único API 150EX (Perkin-Elmer Sciex Instruments). Los sistemas solventes usados fueron:

Solvente A: 98% de agua y 2% de acetonitrilo (v/v) + 1 mL/L TFA

10 Solvente B: 90% de acetonitrilo y 10% de agua (v/v) + 1 mL/L TFA

Velocidad de flujo: 500 μ L/min

Gradiente: (Método 10-90): 10% de B a 90% de B en 3 min

(Método 2-90): 2% de B a 90% de B en 3 min

15 (Método 10-70): 10% de B a 70% B en 3 min.

Condiciones de HPLC

La HPLC se realizó usando un sistema de HPLC HP 1100 Series (Agilent Technologies) y una columna ZORBAX Bonus-RP de resolución rápida Rx de 3.5 μ m (tamaño de partícula de
20 3.5 μ m; 2.1 mm x 50 mm) (Agilent Technologies) o una columna de HPLC C18 Ascentis Express (tamaño de partícula de 2.7 μ m, 3.0 mm x 3 cm). Los sistemas solventes usados fueron:

Solvente A: 98% de agua y 2% de acetonitrilo (v/v) + 1 mL/L de TFA

000038

Solvente B: 90% de acetonitrilo y 10% de agua (v/v) + 1 mL/L de TFA

Velocidad de flujo: 500 µL/min

Gradiente: (Método 10-50): 10% de B a 50% de B en 6 min

5 (Método 10-70): 10% de B a 70% de B en 6 min

(Método 2-90): 2% de B a 90% de B en 6 min.

Ejemplo 1

Preparación de ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propiónico

10 Una solución agitada de piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (50.0 g, 168.7 mmol) (véase, por ej., la publicación de patente estadounidense No. 2006/0035931 A1, también publicada el 16 de febrero de 2006) y ácido acrílico (15.1 mL, 219.3 mmol) en DCM (500 mL) se calentó a 50 °C toda
15 la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (600 mL). La solución resultante se calentó a 75 °C durante 2 horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas. El sólido resultante se recolectó
20 por filtración, se lavó con MeOH, y se secó para formar el compuesto del título (61.5 g, 99% de rendimiento).

Ejemplo 2

Preparación de clorhidrato de metil 5-metilaminopentanoato

Una solución agitada de 1-metil-2-piperidinona (4.40 mL,

000039

40.0 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (4 M, 11.0 mL, 44.0 mmol) se calentó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla
5 se concentró luego bajo presión reducida para formar ácido 5-metilaminopentanoico crudo como un sólido blanco rosado. Al ácido 5-metilaminopentanoico crudo se agregó MeOH (40.0 mL, 987 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.33 mL, 4.0 mmol). La solución turbia resultante se calentó a 60 °C
10 durante 39 horas, en cuyo momento la LC-MS mostró material de inicio remanente. Se agregó ácido clorhídrico concentrado adicional (0.33 mL, 4.0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 33 horas y luego a 65 °C durante otras 24 horas. La LC-MS mostró material de inicio remanente.
15 La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en MeOH (1.25 M) al residuo. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 72 horas en cuyo momento no se observó material de inicio remanente mediante LC-MS. La mezcla de reacción se concentró
20 parcialmente bajo presión reducida, y el material sólido formado se extrajo por filtración, lavando con MeOH. El producto filtrado se concentró luego bajo presión reducida para obtener metil 5-metilaminopentanoato clorhidrato (7.57 g, 100% de rendimiento) como sólido amarillo claro.

000040

LC-MS (Método 2-90): Tr 1.10 min; m/z 146.4 $[M + H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD) δ 4.86 (s), 3.66 (s), 3.30 (t), 3.00 (t), 2.69 (s), 2.41 (t), 1.71 (m).

Ejemplo 3

5 Preparación de metil éster del ácido 5-((3-[4-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionil)metilamino)pentanoico

Una mezcla de clorhidrato de metil 5-metilaminopentanoato (7.27 g, 40.0 mmol), ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionico (13.3 g, 36.0 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5.14 g, 37.8 mmol) en DCM (160 mL) y 2,6-lutidina (12.5 mL, 108 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (10.4 g, 54.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (~100 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice (30-100% de EtOAc en hexanos; luego 2-10% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (12.38 g, 69% de rendimiento) como aceite espeso amarillo claro/sólido blanco.

LC-MS (Método 2-90): Tr 2.43 min; m/z 496.6 $[M + H]^+$.

000041

^1H RMN (CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.66 (d, 3H), 3.37 (t, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.60 (m, 5H).

5 Ejemplo 4

Preparación de ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)pentanoico

A una mezcla de metil éster del ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionil}-metilamino)pentanoico (10.21 g, 20.60 mmol), alcohol ter-butílico (20 mL) y agua (20 mL) se agregó una mezcla 1:1 de LiOH:agua (1.97 g, 41.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente pH 2 usando ácido clorhídrico acuoso (1 N). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x ~80 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (12.23 g, cuantitativo) como sólido esponjoso blancuzco (que contenía alcohol ter-butílico residual).

LC-MS (Método 2-90): Tr 2.32 min; m/z 482.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 5

Preparación de 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano

Se calentó solución agitada de *p*-nitrobenzaldehído

(101.5 g, 672 mmol), etilenglicol (112 mL) y ácido *p*-toluensulfónico (12.8 g, 67.2 mmol) en tolueno (800 mL) en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark a 120 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla
5 de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (800 mL) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido resultante se aisló por filtración y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título (121.8 g, 92% de
10 rendimiento) como sólido amarillo.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 8.12 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H).

Ejemplo 6

Preparación de 4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilamina

15 A una mezcla de dióxido de platino (227 mg, 1.00 mmol) y bicarbonato de sodio (420 mg, 5.00 mmol) bajo nitrógeno seco se agregó una solución de 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano (976 mg, 5.00 mmol) en EtOH (30.0 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con hidrógeno durante 15 minutos y luego se agitó
20 bajo atmósfera de hidrógeno (balón) durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite, lavando con MeOH. El producto filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.80 g, 96% de rendimiento).

000043

Ejemplo 7

Preparación de 1-(2-{[4-(4-(1,3-Dioxolan-2-il)-
fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster
del ácido bifenil-2-ilcarbámico

5 A una solución agitada de ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]-
propionil}metilamino)pentanoico (2.33 g, 4.84 mmol), 4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilamina (800 mg, 5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.26 mL, 7.26 mmol) en DCM (48.4 mL) se
10 agregó 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (692 mg, 5.08 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.39 g, 7.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción
luego se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
15 concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (3.04 g, 100% de rendimiento) como sólido amarillo.

LC-MS (Método 10-70): Tr 2.67 min; m/z 629.6 $[M + H]^+$.

Ejemplo 8

20 Preparación de 1-(2-{[4-(4-formilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il
éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una mezcla agitada de 1-(2-([4-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il

000044

éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (3.04 g, 4.84 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (1 M, 10 mL) y acetonitrilo (10 mL) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y DCM al residuo. Las
 5 capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2.83 g, 100% de rendimiento).

10 LC-MS (Método 10-70): Tr 2.67 min; m/z 585.4 $[M + H]^+$.

Ejemplo 9

**Preparación de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(ter-butildimetil-silani-
 15 loxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-
 fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster
 del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución agitada de 1-(2-{[4-(4-formil-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (2.83 g, 4.84 mmol) y sal del
 20 ácido 5-[(R)-2-amino-1-(ter-butildimetilsilani-
 loxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona acético (1.91 g, 4.84 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH:DCM (40.0 mL, 312 mmol) se agregó triacetoxiborohidru-
 ro de sodio (3.08 g, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y

000045

luego las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para formar un sólido amarillo. El sólido se
 5 purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice (0-30% de MeOH en DCM + 0.5% de NH₄OH) para obtener el compuesto del título (3.60 g, 82% de rendimiento) como sólido amarillo.

LC-MS (Método 10-70): Tr 2.72 min; m/z 903.8 [M + H]⁺.

Ejemplo 10

10 **Preparación de sal de ácido ditrifluoroacético del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

15 A una solución agitada de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(ter-butildimetilsilanilo)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (3.60 g, 3.98 mmol) en
 20 una mezcla 9:1 de DCM:DMF (32.9 mL) se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (1.95 mL, 12.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (Método 10-70) para obtener el

compuesto del título (1.90 g, 46% de rendimiento) como sólido blanco.

LC-MS (Método 10-70): Tr 2.12 min; m/z 789.6 $[M + H]^+$.

Ejemplo 11

5 **Preparación de sal del ácido difluorhídrico de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

10 A una solución agitada de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(ter-butildimetilsilanilo)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (3.87 g, 4.28 mmol) en
15 una mezcla de DCM (20 mL) y DMF (2.5 mL) se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (2.1 mL, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó DCM (68 mL) a la mezcla de reacción y luego, con agitación, se agregó EtOAc (68 mL) a gotas. Se formó un
20 precipitado de color claro que formó una suspensión. La mezcla en suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado de porosidad media y la torta filtrada se enjuagó con EtOAc (2 x 10 mL) y luego se prensó en seco en una prensa con nitrógeno para obtener el compuesto del título

000047

(3.73 g, 99% de rendimiento).

Ejemplo 12

Preparación de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-
5 butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido
bifenil-2-ilcarbámico

Una solución de sal de ácido difluorhídrico de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-

10 butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (15.2 g, 16.7 mmol) en una solución de DCM que contenía 10% de hidróxido de amonio 0.5 M en MeOH (150 mL de solución total) se cargó sobre gel de sílice (80 g) en un embudo de vidrio sinterizado de porosidad gruesa que

15 previamente se había humedecido con una solución de DCM que contenía 10% de hidróxido de amonio 0.5 M en MeOH (200 mL). El gel de sílice se enjuagó con una solución de DCM que contenía 20% de hidróxido de amonio 0.5 M en MeOH (1 x 1000 mL); y luego con una solución de DCM que contenía 25% de

20 hidróxido de amonio 0.5 M en MeOH (1 x 1000 mL). El producto filtrado se concentró bajo presión reducida para formar un sólido vidrioso amarillo (13.6 g). Este material se disolvió en DCM (600 mL) y la solución resultante se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado y el filtro se lavó con

000048

DCM (3 x 150 mL). El producto filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se calentó a 50 °C usando un baño de aceite, y se mantuvo bajo alto vacío toda la noche para obtener el compuesto del título (12.7 g) (contenido
5 aproximadamente 6% de DCM).

Ejemplo 13

Preparación de una sal de hidrato de oxalato cristalina del

1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-

10 fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster
del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2)

A una solución agitada de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-
(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-
il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-

15 butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido
bifenil-2-ilcarbámico (0.50 g, 0.63 mmol) en THF (5 mL, 60
mmol) se agregó a gotas una solución de ácido oxálico
dihidratado (80 mg, 0.63 mmol) en MeOH (2 mL, 50 mmol). Un
producto precipitado blancuzco se formó inmediatamente y, en
20 un período de 5 minutos, el sólido se aglomeró para formar
una bola pegajosa. La mezcla de reacción luego se calentó a
60 °C durante 2 horas, en cuyo momento la mezcla había
formado una suspensión espesa blancuzca de partículas muy
finas. Esta mezcla se enfrió lentamente a temperatura

000049

ambiente y luego se agitó durante aproximadamente 72 horas. Se intentó filtrar la mezcla pero la mayoría del precipitado pasó a través del filtro. El producto filtrado se concentró luego bajo presión reducida para formar un residuo.

5 Se extrajo aproximadamente un cuarto del residuo y se disolvió en una solución caliente de 10% (v/v) de agua en MeOH. Esta solución se enfrió a temperatura ambiente pero no se formó ningún producto precipitado. La solución luego se dejó reposar y se evaporó lentamente a temperatura ambiente
10 en un período de 4 días, lo que produjo partículas que mostraron cierta birrefringencia. La agitación prosiguió con sonicación ocasional en un período de 5 días para formar una suspensión blanca de material que mostraba mejor birrefringencia. Este material se recolectó mediante
15 filtración y se secó bajo alto vacío a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el compuesto del título. Un patrón de PXRD mostró que este material era cristalino o semi-cristalino.

Ejemplo 14

20 **Preparación de una sal de hidrato de oxalato cristalina del**
1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-
fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster
del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2)

000050

A una solución agitada de 1-(2-{{4-(4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino}metil}fenilcarbamoil)butil}-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (0.65 g, 0.824 mmol) en MeOH (12.4 mL) se agregó a gotas una solución de ácido oxálico dihidratado (104 mg, 0.824 mmol) en agua (0.6 mL). Inmediatamente se formó un producto precipitado ligeramente pegajoso, y se agregaron los cristales semilla del Ejemplo 13. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas y luego se sometió a sonicación durante 5 minutos. La suspensión luego se agitó a 30 °C toda la noche. La suspensión luego se enfrió a 0 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró para recolectar el producto precipitado. La torta filtrada se secó al aire durante 1 hora y luego se secó bajo alto vacío durante 2 horas a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (705 mg, 96% de rendimiento, >99% de pureza).

Ejemplo 15

20 Exposición de la Forma 2 a alta humedad relativa

Se desparramó hidrato de oxalato del 1-(2-{{4-(4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}fenilcarbamoil)butil}metilcarbamoil}-etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

000051

(aprox. 100 mg; del Ejemplo 14) sobre papel de filtro colocado en una placa de petri. La placa de petri se colocó en un desecador sobre una placa porosa por sobre una solución de cloruro de potasio acuosa saturada (100 mL) y el desecador se selló herméticamente. La humedad relativa dentro de la cámara permaneció a aproximadamente 84% de HR medida a través de un higrómetro. Después de tres días, el sólido se retiró del desecador. Los gráficos de PXRD, DSC, TGA y DMS para este material se ilustran en las FIGs. 4, 5, 6 y 7, respectivamente.

Ejemplo 16

Preparación de una sal de hidrato de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2)

A una solución agitada de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (1.0 g, 1.27 mmol) en MeOH (19 mL) se agregó a gotas una solución de ácido oxálico dihidratado (160 mg, 1.269 mmol) en agua (1.0 mL). Inmediatamente se formó un producto precipitado pegajoso amarillento. La mezcla de

reacción se calentó a 40 °C toda la noche y luego se sometió a sonicación durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se calentó a 40 °C durante 18 horas, se enfrió a 0 °C, y el producto precipitado se recolectó por filtración. El producto precipitado se secó para obtener el compuesto del título (1.05 g, 93% de rendimiento, >99% de pureza).

Ejemplo 17

Exposición de la Forma 2 a alta humedad relativa

Se preparó una solución acuosa supersaturada de cloruro de potasio en el fondo de un desecador (el KCl sólido permaneció después de agitación extensa). El hidrato de oxalato del 1-(2-([4-(4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (500 mg, 0.569 mmol; del Ejemplo 16) se desparramó en un papel de pesaje y el papel de pesaje se colocó sobre una placa plástica porosa por sobre la solución de KCl en el desecador, y el desecador se cerró. La humedad relativa dentro del desecador se mantuvo a 84% de HR debido a la presión de vapor en equilibrio de la solución de KCl. Los patrones de PXRD se obtuvieron en porciones de la sal de oxalato después de 3, 5, y 10 días. Los patrones de PXRD mostraron que la cristalinidad de la sal de oxalato mejoró durante hasta 5

000053

días. El cambio en la cristalinidad fue imperceptible entre 5 y 10 días.

Ejemplo 18

Preparación de sal de hidrato de oxalato cristalina del

5 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2)

A una solución agitada de 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-
10 (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (11.0 g, 13.9 mmol) en MeOH (400 mL) se agregó a gotas una solución de ácido oxálico dihidratado
15 (1.758 g, 13.9 mmol) en agua (22 mL). Inmediatamente se formó un producto precipitado pegajoso. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y luego se sometió a sonicación durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se
20 calentó a 40 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y luego se calentó a 30 °C durante aproximadamente 72 horas. El producto precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH (1 x 50 mL), y se secó bajo alto vacío toda la noche para

000054

obtener el compuesto del título (11.6 g, 94% de rendimiento, >99% de pureza).

Ejemplo 19

Preparación de sal de solvato de isopropanol de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1)

El hidrato de oxalato cristalino del 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (aprox. 40 mg) se suspendió en una solución de 5% (v/v) de agua en isopropanol (4 mL) y la suspensión resultante se agitó a 200 rpm a temperatura ambiente. Después de tres días, la suspensión se filtró mediante filtración por succión y el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (36 mg).

Los espectros de PXRD, DSC y TGA para este material se ilustran en las FIGs. 1, 2 y 3, respectivamente.

Ejemplo 20

Difracción de rayos X en polvo

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó usando un difractómetro de rayos X MiniFlex de Rigaku. La

000055

fuelle de rayos X fue radiación Cu-K α (λ = 1.54051 Å) con
tensión de salida de 20 kV y corriente de 15 mA. El
instrumento se operó en geometría Bragg-Brentano con rendijas
de incidencia, divergencia y dispersión fijas para maximizar
5 la intensidad en la muestra. Para la medición, se presionó
gentilmente una pequeña cantidad de polvo (5-25 mg) sobre un
portamuestras de silicio monocristalino para formar una
superficie uniforme y se sometió a exposición a rayos X. Las
muestras se barrieron en modo 2 θ -2 θ de 2° a 40° en 2 θ con un
10 tamaño de paso de 0.03° y una velocidad de barrido de 2.0°
por minuto. La adquisición de datos fue controlada mediante
un programa informático de medición estándar de Rigaku
(Versión 1.2.0.0) y analizada mediante un programa
informático Jade (Versión 7.5.1).

15 Los patrones de PXRD sin procesar representativos para
la Forma 1 y la Forma 2 se ilustran en la FIG. 1 y la FIG. 4,
respectivamente. Las posiciones de los picos dos-theta de
PXRD observados y las separaciones d para la Forma 1 y la
Forma 2 se ilustran en las Tablas 1 y 2, respectivamente
20 (solamente se listan los picos que tienen una altura de pico
relativa (H%) de aproximadamente 20% o más).

000056

Tabla 1 - Datos de PXRD para la Forma 1

Pico No.	2-Theta	d(Å)	Altura ¹	H% ²
1	6.44	13.72	519	43.8
2	11.15	7.93	253	21.3
3	11.66	7.58	959	80.9
4	12.92	6.85	434	36.7
5	15.75	5.62	230	19.4
6	17.84	4.97	326	27.5
7	19.19	4.62	653	55.1
8	19.55	4.54	786	66.3
9	23.00	3.86	738	62.3
10	23.45	3.79	1185	100
11	25.61	3.48	263	22.2

¹ Altura del pico desde la línea de base.

² Porcentaje de altura del pico en comparación con el
pico más alto.

000057

Tabla 2 - Datos de PXRD para la Forma 2

Pico No.	2-Theta	d(Å)	Altura ¹	H% ²
1	7.10	12.44	420	33.6
2	12.68	6.98	704	56.4
3	13.15	6.73	303	24.2
4	13.68	6.47	244	19.6
5	15.32	5.78	1249	100
6	16.58	5.34	465	37.2
7	16.90	5.24	750	60.1
8	17.93	4.94	305	24.4
9	19.25	4.61	839	67.2
10	19.61	4.52	422	33.8
11	20.34	4.36	265	21.2
12	20.93	4.24	301	24.1
13	22.64	3.92	285	22.8
14	23.15	3.84	657	52.6
15	23.73	3.75	1007	80.7
16	25.76	3.46	257	20.6
17	29.78	3.00	309	24.7

000058

¹ Altura del pico desde la línea de base.

² Porcentaje de altura del pico en comparación con el pico más alto.

Ejemplo 21

5 Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó usando un módulo Modelo Q-100 de TA Instruments con controlador de análisis térmico. Los datos se reunieron y analizaron usando el programa informático Thermal Solutions de TA Instruments. Una muestra de aproximadamente 2 mg se pesó con precisión en una cápsula de aluminio con tapa. La muestra se evaluó usando una rampa de calentamiento lineal de 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 300 °C. La celda de DSC se purgó con nitrógeno seco durante el uso. Las trazas representativas de DSC para la Forma 1 y la Forma 2 se ilustran en las FIG. 2 y FIG. 5, respectivamente.

Las trazas de DSC demuestran que la Forma 1 y la Forma 2 tienen excelente estabilidad térmica con puntos de fusión en el rango de aproximadamente 162 °C a 164 °C.

Ejemplo 22

Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó usando un analizador termogravimétrico de alta capacidad de resolución

000059

Modelo Q-500 de TA Instruments. Los datos se reunieron y analizaron usando el programa informático Thermal Solutions de TA Instruments. Se colocó una muestra que pesaba aproximadamente 10 mg sobre una cápsula de platino y se
5 barrió con una velocidad de calentamiento a alta resolución desde la temperatura ambiente hasta 300 °C. La cámaras de balanza y horno se purgaron con flujos de nitrógeno durante el uso. Las trazas representativas de TGA para la Forma 1 y la Forma 2 se ilustran en las FIG. 3 y FIG. 6,
10 respectivamente.

Ejemplo 23

Evaluación de sorción de humedad dinámica

Se realizó una evaluación de sorción de humedad dinámica (DMS) (también conocido como perfil de sorción-desorción de
15 humedad) para una muestra de la Forma 2 usando una microbalanza atmosférica VTI, sistema SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se usó un tamaño de muestra de aproximadamente 10 mg, y la humedad se estableció al valor ambiente al inicio del análisis. Un análisis de DMS típico
20 consistió en tres barridos (escaneos) en los siguientes rangos: ambiente a 5% de humedad relativa (HR), 5% de HR a 90% de HR, 90% de HR a 5% de HR a una velocidad de barrido de 5% de HR/paso. La masa se midió cada dos minutos y la HR se cambió al valor siguiente (+/- 5 %HR) cuando la masa de la

000060

muestra fue estable hasta dentro de un porcentaje del 0.01% durante 5 puntos consecutivos. Una traza representativa de DMS para la Forma 2 se ilustra en la FIG. 7.

La traza de DMS de la FIG. 7 demuestra que la Forma 2
5 tuvo una ganancia de peso insignificante de aproximadamente 1.6% en peso en el rango de humedad de 5% de HR a 90% de HR. El perfil de sorción/desorción de humedad reversible demuestra que la Forma 2 posee una higroscopicidad aceptable y no es delicuescente. Los perfiles de PXRD de la sal fueron
10 similares antes y después del experimento de DMS, lo que sugiere que no ocurrió ningún cambio en la forma física durante los procesos de sorción de humedad y desorción de humedad.

Ensayos biológicos y preparaciones

15 **Ejemplo A**

Cultivo celular y preparación de membrana a partir de células que expresan receptores muscarínicos M_1 , M_2 , M_3 y M_4 humanos

Se cultivaron líneas celulares de CHO que expresaban
20 establemente los subtipos de receptores muscarínicos hM_1 , hM_2 , hM_3 y hM_4 humanos clonados, respectivamente, casi a confluencia en medio F-12 de Hams suplementado con FBS al 10% y 250 $\mu\text{g/mL}$ de Geneticina. Las células se cultivaron en CO_2 al 5%, incubadora a 37 °C, y se levantaron con EDTA 2 mM en

000061

dPBS. Las células se recolectaron mediante centrifugación de 5 minutos a 650 x g, y los sedimentos celulares se almacenaron ya sea congelados a -80 °C, o las membranas se prepararon inmediatamente para uso.

5 Para la preparación de las membranas, los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de lisis y se homogeneizaron con un homogeneizador de tejidos PT-2100 Polytron (Kinematica AG; 20 segundos x 2 impulsos). Las membranas crudas se centrifugaron a 40,000 x g durante 15
10 minutos a 4 °C. El sedimento de membrana luego se resuspendió con un tampón de re-suspensión y se homogeneizó nuevamente con el homogeneizador de tejidos Polytron.

La concentración de proteínas de la suspensión de membranas se determinó mediante el método descrito en Lowry y
15 colaboradores, 1951, *Journal of Biochemistry*, 193, 265. Todas las membranas se almacenaron congeladas en alícuotas de -80 °C o se usaron inmediatamente.

Las alícuotas de las membranas de receptores hM₅ preparadas se adquirieron a través de PerkinElmer, Inc.
20 (Wellesley, MA) y se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

Ejemplo B

Ensayo de unión de radioligando para los receptores muscarínicos

Los ensayos de unión de radioligando para los receptores

000062

muscarínicos clonados se realizaron en placas de microtitulación de 96 cavidades en un volumen de ensayo total de 100 μ L. Las membranas de células de CHO que expresaban establemente el subtipo muscarínico hM₁, hM₂, hM₃, hM₄ o hM₅ se
5 diluyeron en buffer de ensayo a las siguientes concentraciones de proteínas blanco específicas (μ g/cavidad): 10 μ g para hM₁, 10-15 μ g para hM₂, 10-20 μ g para hM₃, 10-20 μ g para hM₄, y 10-12 μ g para hM₅ a fin de obtener señales similares (cpm). Las membranas fueron homogeneizadas
10 brevemente usando un homogeneizador de tejidos Polytron (10 segundos) antes de la adición a la placa de ensayo.

Los estudios de saturación para determinar los valores K_D del radioligando se realizaron usando L-[N-metil-³H]scopolamina metil cloruro ([³H]-NMS) (TRK666, 84.0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Inglaterra) a
15 concentraciones que abarcaban desde 0.001 nM hasta 20 nM.

Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores K_i de los compuestos de prueba se realizaron con [³H]-NMS a 1 nM y once concentraciones diferentes de los
20 compuestos de prueba. Los compuestos de prueba se disolvieron inicialmente a una concentración de 400 μ M en tampón de dilución y luego se diluyeron en serie 5x con tampón de dilución a concentraciones finales que abarcaban desde 10 pM hasta 100 μ M. El orden de adición y los volúmenes agregados a

000063

las placas de ensayo fueron los siguientes: 25 μ L de radioligando, 25 μ L de compuesto de prueba diluido, y 50 μ L de membranas. Las placas de ensayo se incubaron durante 6 horas a 37 °C. Las reacciones de unión finalizaron mediante
5 filtración rápida en placas de filtro de fibra de vidrio GF/B (PerkinElmer, Inc.) pre-tratadas en BSA al 1%. Las placas de filtro se enjuagaron tres veces con tampón de lavado (HEPES 10 mM) para extraer radioactividad no ligada. Las placas luego se secaron al aire y se agregaron 50 μ L de fluido de
10 centelleo líquido Microscint-20 (PerkinElmer, Inc.) a cada cavidad. Las placas luego se contaron en un contador de centelleo líquido PerkinElmer Topcount (PerkinElmer, Inc.).

Los datos de unión se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de programas informáticos
15 GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de competencia de sitio único. Los valores K_i para los compuestos de prueba fueron calculados a partir de los valores IC_{50} observados y el valor K_D del radioligando usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y; Prusoff WH.
20 (1973) *Biochemical Pharmacology*, 22(23):3099-108). Los valores K_i se convirtieron a valores pK_i para determinar la media geométrica y los intervalos de confianza del 95%. Estas estadísticas de resumen luego se convirtieron nuevamente a los valores K_i para el informe de los datos.

000064

En este ensayo, un valor de K_i inferior significa que el compuesto de prueba tiene una afinidad de unión superior por el receptor. La sal de ácido ditrifluoroacético del 1-(2-([4-(4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico tuvo un valor K_i de hM_3 de 0.1 nM (datos redondeados al valor 0.1 nM más próximo) en este ensayo.

Ejemplo C

10 Cultivo celular y preparación de membranas a partir de células que expresan receptores adrenérgicos β_1 , β_2 o β_3 humanos

Se cultivaron líneas celulares de riñón embrionario (HEK-293) que expresan establemente receptores adrenérgicos β_1 y β_2 humanos clonados y líneas celulares de ovario de hámster chino, CHO, que expresan establemente receptores adrenérgicos β_3 humanos clonados casi a confluencia en DMEM o medio F-12 de Hams con FBS al 10% en presencia de 500 $\mu g/mL$ de Geneticina. La monocapa celular se levantó con EDTA 2 mM en PBS. Las células se sedimentaron por centrifugación a 1000 rpm, y los sedimentos celulares se almacenaron congelados a -80 °C o las membranas se prepararon inmediatamente para uso.

Para la preparación de las membranas que expresan receptores β_1 y β_2 , los sedimentos celulares se re-

000065

suspendieron en tampón de lisis (10 mM HEPES/HCl, 10 mM EDTA, pH 7,4 a 4 °C) y se homogeneizaron usando un homogeneizador de vidrio de ajuste hermético Dounce (30 impulsos) sobre hielo.

5 Para las membranas que expresan receptores β_3 más sensibles a proteasa, los sedimentos celulares se homogeneizaron en tampón de lisis (10 mM Tris/HCl, pH 7,4) suplementado con una tableta de "Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets with 2 mM EDTA" por 50 mL de tampón (Roche
10 Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). El producto homogeneizado se centrifugó a 20,000 x g, y el sedimento resultante se lavó una vez con tampón de lisis mediante re-suspensión y centrifugación, tal como se describe en la presente. El sedimento final luego se re-suspendió en un
15 tampón de ensayo de unión helado (75 mM Tris/HCl pH 7,4, 12.5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA).

La concentración de proteínas de la suspensión de membranas se determinó mediante los métodos descritos en Lowry y colaboradores, **1951**, *Journal of Biological Chemistry*,
20 193, 265; y Bradford, *Analytical Biochemistry*, **1976**, 72, 248-54. Todas las membranas se almacenaron congeladas en alícuotas a -80 °C o se usaron inmediatamente.

Ejemplo D

Ensayo para determinar la potencia agonista de los receptores

000066

adrenérgicos

Se realizaron ensayos de cAMP en un formato de radioinmunoensayo usando el sistema de ensayo de activación de adenilato ciclasa Flashplate con [^{125} I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. Para este ensayo, se cultivaron líneas celulares HEK-293 que expresan establemente receptores β_1 o β_2 humanos clonados casi a confluencia en DMEM suplementado con FBS al 10% y Geneticina (500 μ g/mL); o líneas celulares CHO-K1 que expresan establemente receptores adrenérgicos β_3 humanos clonados casi a confluencia en medio F-12 de Hams con FBS al 10% y Geneticina (250 μ g/mL). Las células se enjuagaron con PBS y se desprendieron en dPBS (solución salina tamponada en fosfato de Dulbecco, sin CaCl_2 y MgCl_2) que contenía EDTA 2 mM o solución Tripsina-EDTA (0.05% tripsina/0.53 mM EDTA). Después de contar las células en un contador de células Coulter, las células se sedimentaron mediante centrifugación a 1000 rpm y se re-suspendieron en tampón de estimulación que contenía IBMX (PerkinElmer Kit) pre-calentado a temperatura ambiente a una concentración de 1.6×10^6 a 2.8×10^6 células/mL. Aproximadamente 40,000 a 80,000 células por cavidad fueron usadas en este ensayo. Los compuestos de prueba (10 mM en DMSO) se diluyeron en PBS que contenía 0.1% de BSA en Beckman Biomek-2000 y se evaluaron a

000067

11 concentraciones diferentes que abarcaban desde 100 μ M hasta 1 pM. Las reacciones se incubaron durante 10 minutos a 37 °C y se detuvieron al agregar 100 μ L de tampón de detección frío que contenía [^{125} I]-cAMP (NEN SMP004, 5 PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). La cantidad de cAMP producida (pmol/cavidad) se calculó sobre la base de los conteos observados para las muestras y los estándares de cAMP según lo descrito en el manual para el usuario del fabricante.

10 Los datos fueron analizados mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de programas informáticos GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) con la ecuación sigmoidea. Se usó la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH., *Biochemical Pharmacology*, 15 **1973**, 22, 23, 3099-108) para calcular los valores EC₅₀.

En este ensayo, un valor EC₅₀ inferior significa que el compuesto de prueba tiene una actividad funcional superior en el receptor evaluado. La sal de ácido ditrifluoroacético del 1-(2-([4-(4-([*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 20 dihidroquinolin-5-il)etilamino]-metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico tuvo un valor EC₅₀ a h β ₂ de 1 nM (datos redondeados al valor 1 nM más próximo) en este ensayo.

Ejemplo E

000068

Ensayo de Einthoven

Este ensayo mide la habilidad el compuesto de prueba para proveer broncoprotección contra la broncoconstricción inducida por metacolina (MCh) en una rata.

5 En todos los estudios se utilizaron ratas machos Sprague-Dawley (Harlan, Indianapolis, IN), que pesaban entre 200 g y 350 g.

El compuesto o vehículo de prueba (agua desionizada estéril) se administró mediante inhalación (IH) en un período
10 de 10 minutos en una cámara de inhalación en forma de pastel (R+S Molds, San Carlos, CA) usando 5 mL de solución de administración. Las ratas fueron expuestas a un aerosol, derivado a partir de un nebulizador LC Star, Modelo 22F51 (PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) impulsado
15 por Bioblend (5% de CO₂/95% de aire atmosférico) a una presión de 22 psi. Las ratas recibieron 100 µg del compuesto de prueba, a menos que se indique lo contrario.

En momentos predeterminados, las ratas fueron anestesiadas con una inyección intraperitoneal (IP) de 120
20 mg/kg de inactina (tiobutabarbital). Se administró una dosis suplementaria (40 mg/kg, IP) si el animal respondió a estímulos físicos (por ej. punción de la pata). El sitio quirúrgico fue afeitado, y se realizó una incisión de línea media de 1-2 cm del aspecto ventral del cuello. Se aisló la

000069

vena yugular y se introdujo una cánula con un catéter de polietileno lleno con solución salina (PE-50) para permitir la infusión IV de MCh. Se disecó la tráquea y se introdujo una cánula con una aguja 14G (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Después de la colocación de la cánula traqueal, cada rata fue ventilada usando un respirador (Modelo 683, Harvard Apparatus, Inc., MA) fijado a un volumen de carrera de 1 mL/100 g de peso corporal (sin exceder 2.5 mL en volumen) y a una velocidad de 90 carreras por minuto. Se colocó un conector T a lo largo del tubo espiratorio del respirador para permitir la medición de los cambios en la presión de ventilación (PV) usando un transductor Biopac que estaba conectado a un pre-amplificador Biopac (TSD 137C). La temperatura corporal se mantuvo a 37 °C usando una almohadilla de calentamiento.

Los cambios en la PV se registraron usando el programa informático Acknowledge Data Collection (Santa Barbara, CA). Se reunieron los valores iniciales durante al menos 2.5 minutos. Las ratas fueron expuestas a infusiones intravenosas (IV) no acumuladas de 40 y 80 µg/kg de MCh. La MCh se infundió por vía intravenosa durante 2.5 minutos a partir de una bomba de jeringa (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) a una velocidad de 2 mL/kg/min, con un intervalo de 2 minutos entre las dos dosis de MCh. Los

000070

cambios en la presión de ventilación (cm H₂O) en los animales tratados se expresan como % de inhibición de respuesta a MCh con relación a los animales de control.

En este ensayo es posible utilizar otros
5 broncoconstrictores, tales como histamina y acetilcolina, en lugar de MCh. Asimismo, es posible usar cobayos en lugar de ratas.

En este ensayo, un % de inhibición superior de la respuesta a MCh indica que el compuesto de prueba brindó un
10 mayor efecto broncoprotector. La inhibición igual o superior al 30% a 24 h indica una duración de acción prolongada. La sal de ácido ditrifluoroacético del 1-(2-([4-(4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-
15 metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico brindó al menos aproximadamente 40% de inhibición a 24 h en este ensayo.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como prioridad lo contenido en las siguientes

5

REIVINDICACIONES:

1. Una sal de oxalato cristalina del 1-(2-{[4-(4-
{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
il)etilamino]metil}-
fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil)etil)piperidin-4-il éster
10 del ácido bifenil-2-ilcarbámico; caracterizada porque la sal
de oxalato cristalina se selecciona entre:

(a) un solvato de isopropanol que presenta un patrón de
difracción de rayos X en polvo que comprende picos de
difracción a valores 2θ de 11.66 ± 0.20 , 15.75 ± 0.20 ,
15 19.55 ± 0.20 , 23.00 ± 0.20 y 23.45 ± 0.20 ; y

(b) un hidrato que presenta un patrón de difracción de
rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores
 2θ de 15.32 ± 0.20 , 16.90 ± 0.20 , 19.25 ± 0.20 y 23.73 ± 0.20 .

2. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la
20 reivindicación 1, caracterizada porque es un solvato de
isopropanol que presenta un patrón de difracción de rayos X
en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de
 11.66 ± 0.20 , 15.75 ± 0.20 , 19.55 ± 0.20 , 23.00 ± 0.20 y 23.45 ± 0.20 .

3. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la

000072

reivindicación 2, caracterizada porque presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos concuerdan sustancialmente con las posiciones de los picos del patrón ilustrado en la FIG. 1.

5 4. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque presenta un punto de fusión en el rango de aproximadamente 162 °C a aproximadamente 164 °C.

10 5. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque presenta una traza de calorimetría diferencial de barrido que concuerda sustancialmente con la ilustrada en la FIG. 2.

15 6. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es un hidrato que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de 15.32 ± 0.20 , 16.90 ± 0.20 , 19.25 ± 0.20 y 23.73 ± 0.20 .

20 7. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos concuerdan sustancialmente con las posiciones de los picos del patrón ilustrado en la FIG. 3.

8. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque presenta un punto de

000073

fusión en el rango de aproximadamente 162 °C a aproximadamente 164 °C.

9. La sal de oxalato cristalina de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque presenta una traza de calorimetría diferencial de barrido que concuerda sustancialmente con la ilustrada en la FIG. 4.

10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

(a) una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y

(b) un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

(a) una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9;

(b) un agente antiinflamatorio esteroideo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un método para tratar un trastorno pulmonar, caracterizado porque comprende administrar a un paciente una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

13. Un método para tratar un trastorno pulmonar, caracterizado porque comprende administrar a un paciente (a)

una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y (b) un agente antiinflamatorio esteroideo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 14. El método de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, caracterizado porque el trastorno pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

10 15. Un método para producir broncodilatación en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 al mamífero mediante inhalación.

16. Una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es para uso en terapia.

15 17. Una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es para uso en el tratamiento de un trastorno pulmonar.

20 18. Una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

19. Uso de una sal de oxalato cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado

000075

porque es para la fabricación de un medicamento.

000076

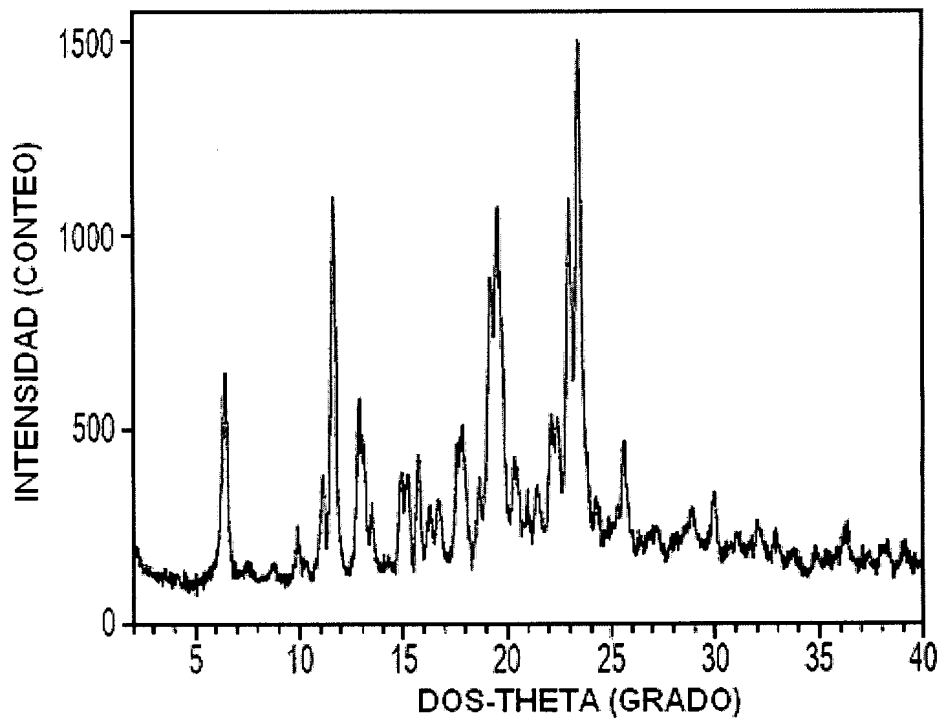


FIG. 1

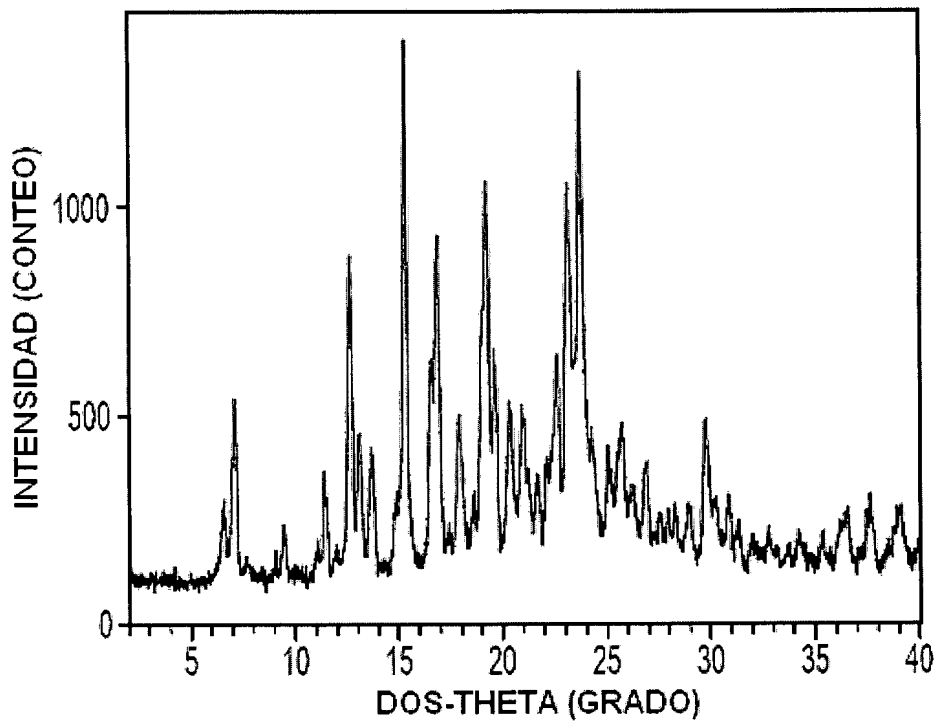


FIG. 4

000077

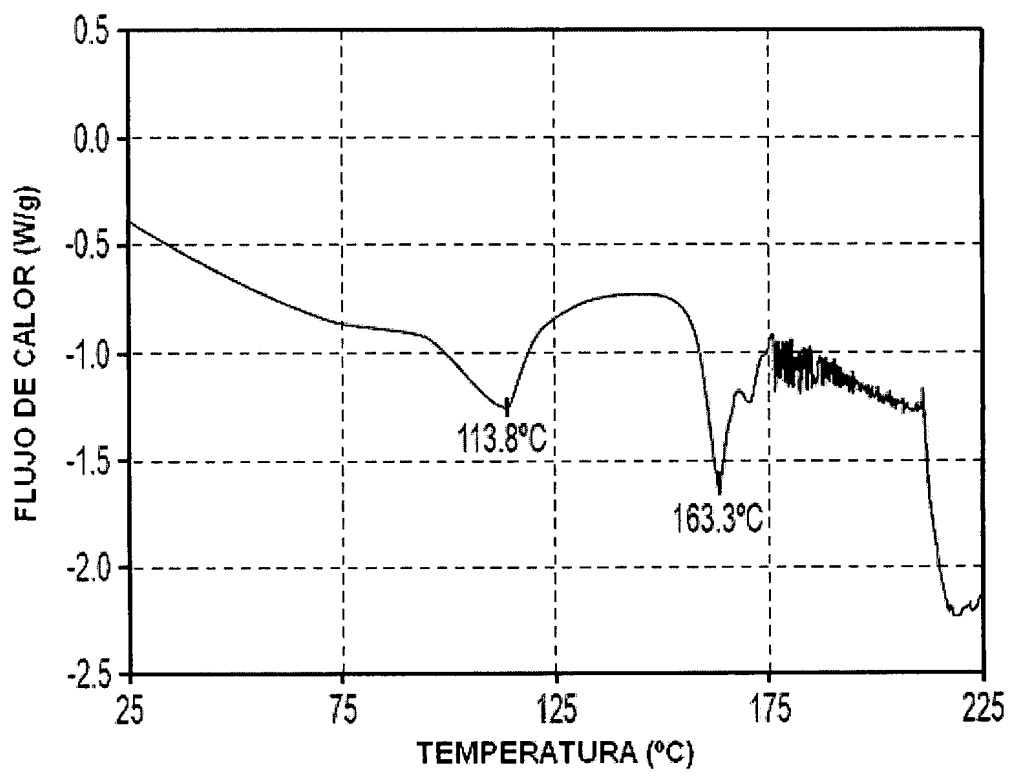


FIG. 2

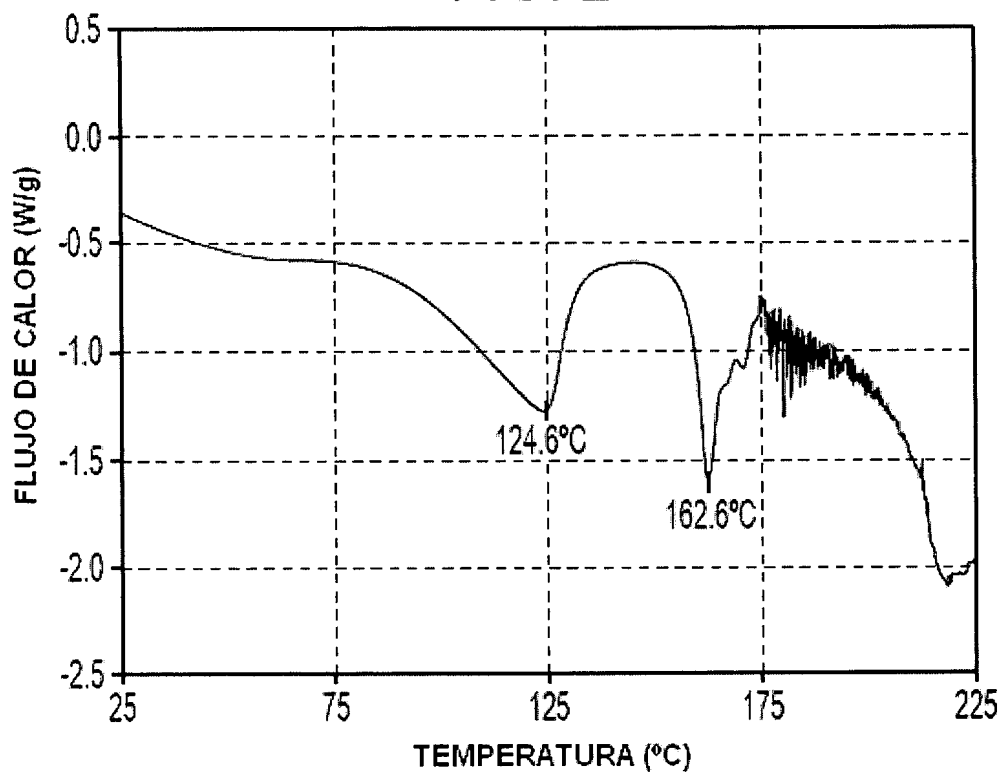


FIG. 5

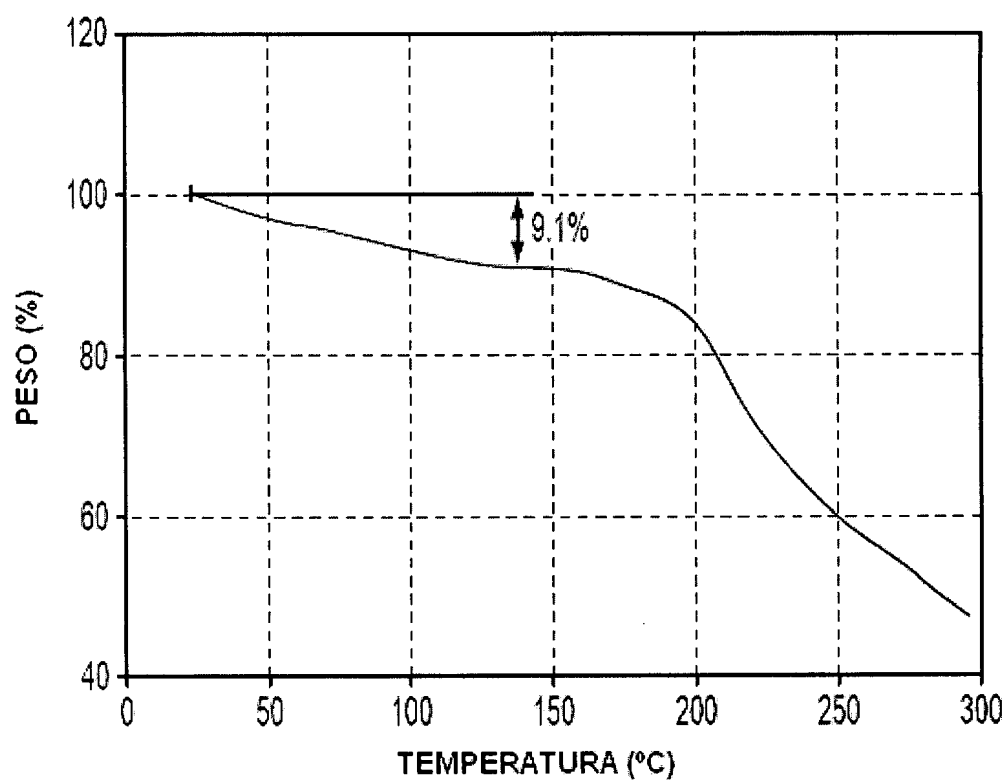


FIG. 3

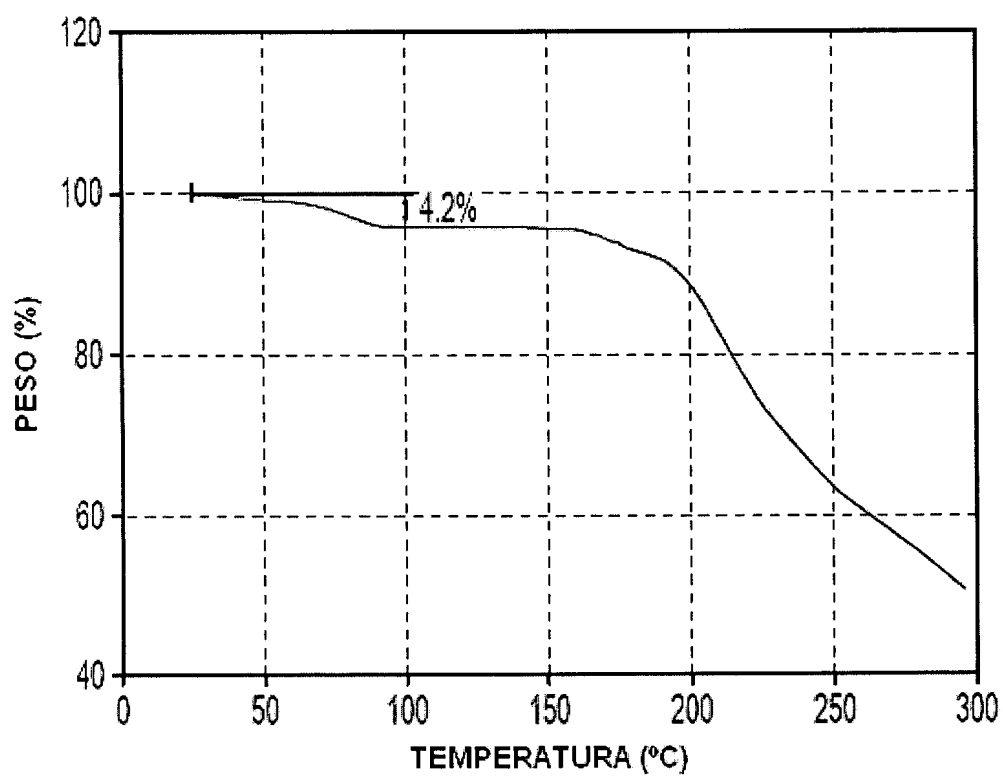


FIG. 6

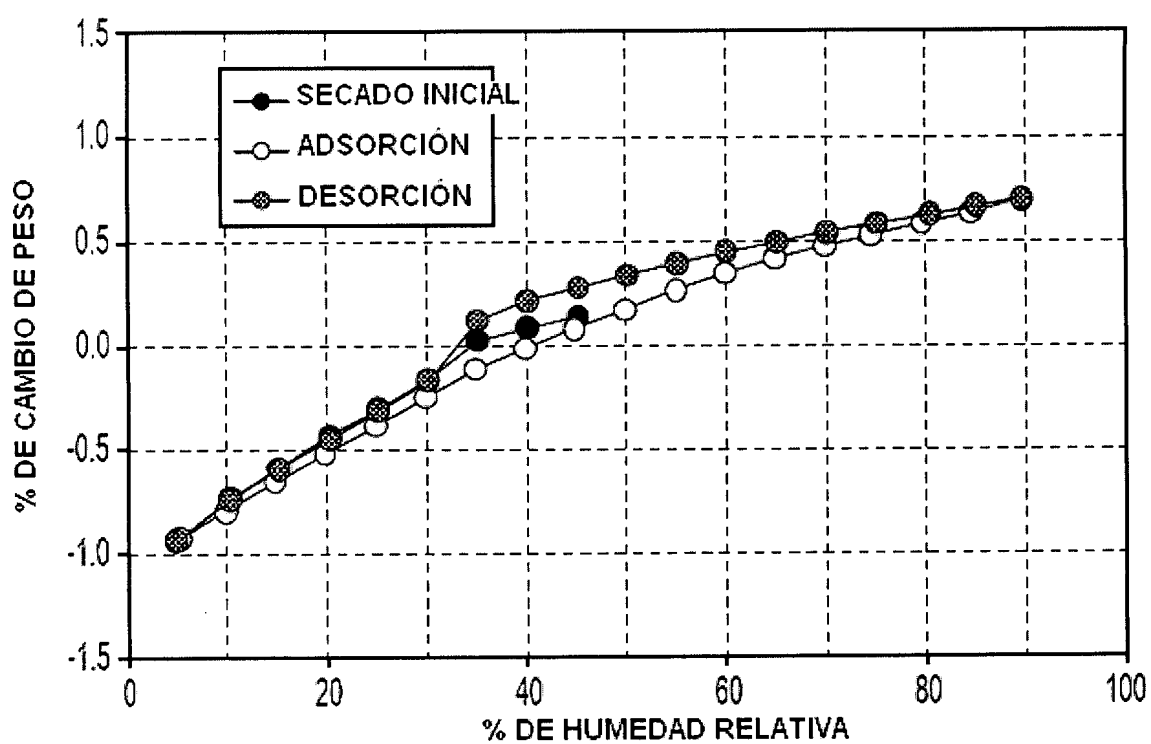


FIG. 7

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a sales de oxalato cristalinas
5 del 1-(2-{{4-(4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-
dihidroquinolin-5-il)etilamino]-
metil}fenilcarbamoil)butil}metilcarbamoil}etil)piperidin-4-il
éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico. Esta invención también
se refiere a composiciones que contienen dicha sal de oxalato
10 cristalina; métodos de uso de dicha sal de oxalato cristalina
para, por ejemplo, tratar un trastorno pulmonar; y procesos
para preparar dicha sal de oxalato cristalina.

15

000081

P-1465

P-220-CO

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Jeffrey A. Hagenah

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
THERAVANCE, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas; transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Jeffrey A. Hagenah

legal representative(s) of
THERAVANCE, INC.

an organization existing under the laws of
State of Delaware, U.S.A.

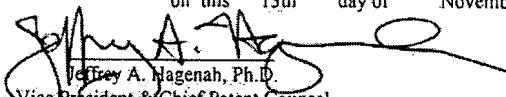
and in present execution of its business activity, domiciled at
901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies; cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

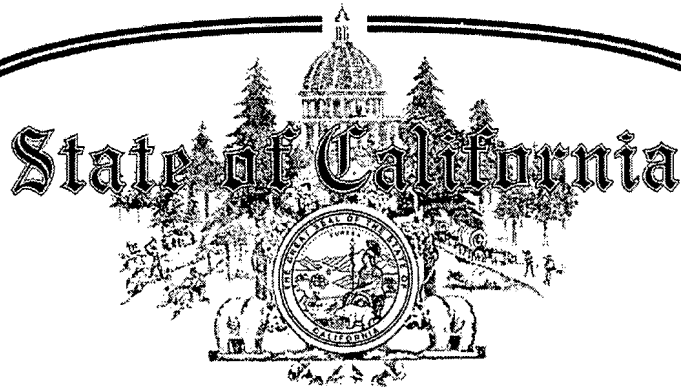
Granted and signed at South San Francisco, California, U.S.A.

on this 13th day of November of 2008


Jeffrey A. Hagenah, Ph.D.
Vice President & Chief Patent Counsel
Firma / signature

(See attached Acknowledgment.)

000082



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

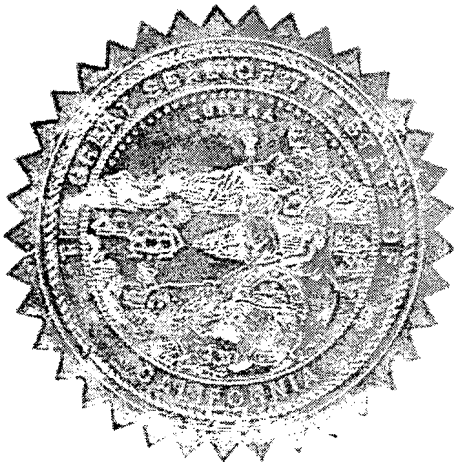
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 20th day of November 2008*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 612157*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY



P-220-Co Power of Attorney

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo

On 13 November 2008 before me, Maria Chuakay, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jeffrey Hagenah
who 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.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing
paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature

Maria Chuakay

(Seal)



000084

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 612157 de 20 DE NOVIEMBRE DE 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de poder en inglés y español (razón por la cual no se hace traducción adicional), otorgado por la sociedad THERAVANCE, INC, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, el 13 de noviembre de 2008, firmado por Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Vicepresidente & Consejero Principal de Patentes.

RECONOCIMIENTO

Estado De California
Condado de San Mateo

El 13 de noviembre de 2008 ante mí, MARIA CHUAKAY, Notario Público,

Nombre y Título del Oficial

personalmente compareció Jeffrey A. Hagenah

Quien probó ante mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) inscritos en el instrumento anexo y me reconoció que él/ella/ellos ejecutaron el mismo en su capacidad autorizada y que por su(s) firma(s) en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de la cual dicha(s) persona(s) actuó(aron), ejecutó el instrumento.

Certifico bajo LA PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO, pongo mi firma y sello oficial,

Firma y sello: Sello: María Chuakay
Comisión # 1632136
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2009


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

000085

Estado de California
Secretario de Estado

Requerido para uso en Colombia.

No para uso en los Estados Unidos de América.

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del oficial que firma el documento, la capacidad en la cual el oficial que firma el documento ha actuado y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido firmado por Maria Chuakay

3. Actuando en su calidad de Notario Público, Estado de California

4. Lleva el sello/estampilla de Maria Chuakay, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. En Sacramento, California

6. El día 20 de noviembre de 2007

7. Por Secretario de Estado Diputado, Estado de California

8. NO. 612157

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(fdo) firma ilegible
Secretario de Estado

Por (firma ilegible)

Sello: Gran Sello del Estado de California y Sello de la Oficina del Secretario de Estado

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 DIC - 4
A 9:52
JEFE DE LEGALIZACIÓN
BOGOTÁ

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
849934
LUMIN. DE EJE
TRADUCCION DE EJE
AS FUNCIONES INDICADAS

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

000086

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 April 2012 (05.04.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/044825 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/053997

(22) International Filing Date:
29 September 2011 (29.09.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/388,148 30 September 2010 (30.09.2010) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **RAPTA, Miroslav** [SK/US]; 411 E. Duane Avenue, Sunnyvale, California 94085 (US). **THALLADI, Venkat** [IN/US]; 888 Foster City Boulevard, Apt. E3, Foster City, California 94404 (US). **CHAO, Robert** [US/US]; 1121 Doyle Circle, Santa Clara, California 95054 (US).

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

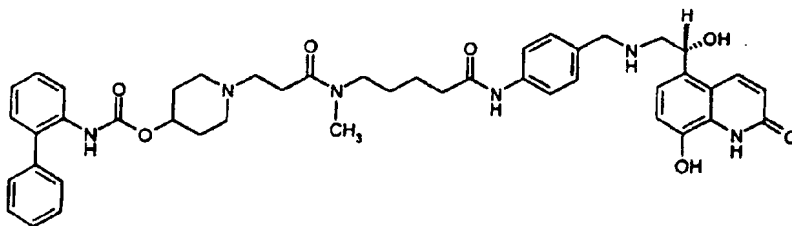
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CRYSTALLINE OXALATE SALTS OF A DIAMIDE COMPOUND



(57) Abstract: The invention relates to crystalline oxalate salts of biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{{4-({[(R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]-methyl}phenylcarbamoyl)butyl]methylcarbamoyl}ethyl)piperidin-4-yl ester. This invention also relates to compositions containing such a crystalline oxalate salt; methods of using such a crystalline oxalate salt to, for example, treat a pulmonary disorder; and to processes for preparing such a crystalline oxalate salt.

WO 2012/044825 A1

000087

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0023026

Bogotá D.C., Marzo 07 de 2013 - 16:37:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	544911010	07/03/2013	72.935.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-061812-00000-0000
Fecha: 2013-04-02 15:07:54
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 89

000088

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 7 de 2013 - 16:38:02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0029618

Bogotá D.C., Abril 01 de 2013 - 14:57:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23089	07/03/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTILIDAD	270.000.00	270.000.00
				\$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-061812- -00000-0000
Fecha: 2013-04-02 15:07:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

000089



No. 13-061812- -00000-0000

Fecha: 2013-04-02 15:07:54

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 89

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐