

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077621-00000-0000

Fecha: 2007-07-30 16:58:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 98

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex
UB6 0NN Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: VERNON, Lois, Elizabeth.

Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire
SG1 2NY.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000141

Fecha: 09/01/06

Publicación Internacional No. WO 2006/074897 A1

Fecha: 20/07/06

⑥

Título (54) "SALES DE CINNAMATO DE UN AGONISTA BETA-2 ADRENÉRGICO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 215/26 y A61K 31/4704

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

11/01/05

0500513.7

US

11/01/05

60/642,844

GB

11/07/05

0514199.9

GB

11/07/05

0514200.5

⑨

Comprobante de Pago No. 07-55.003

Fecha: 06-07-07

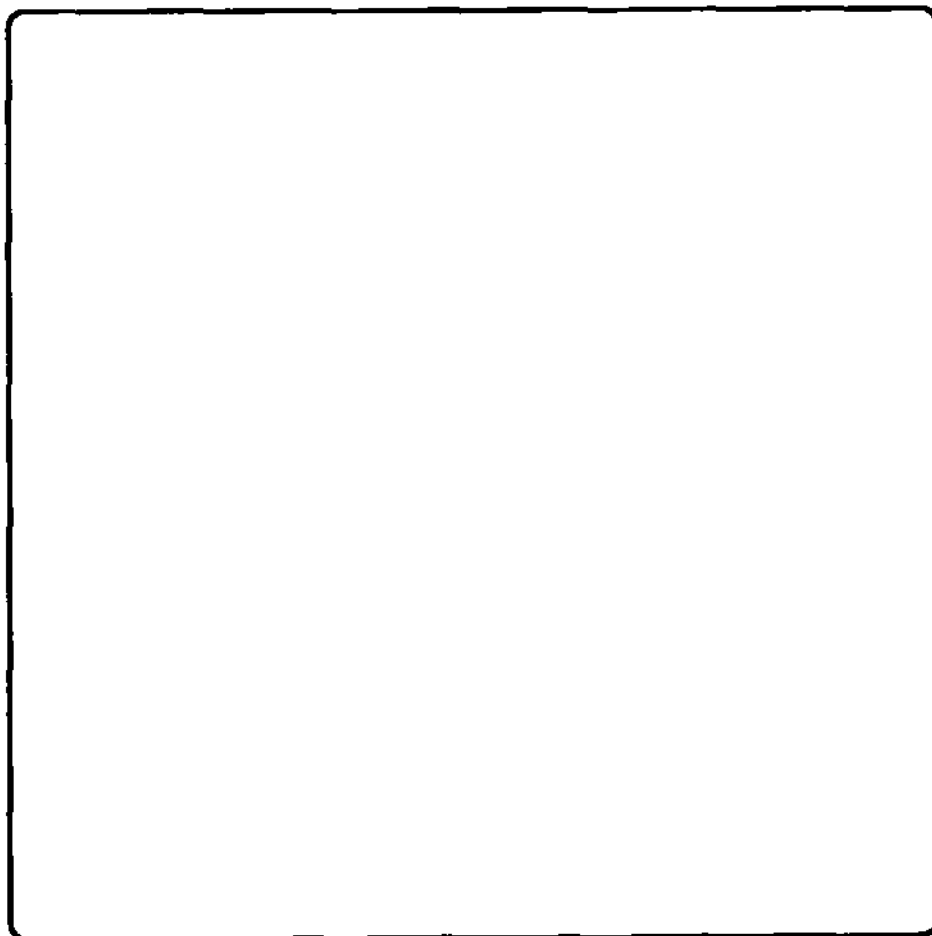
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077621-00000-0000

Fecha: 2007-07-30 18:58:20 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 55,003
FECHA : JULIO 6 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55092738	06/07/2007	4,820,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
------------------	----------	----------------

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN

TOTAL :

482,000.00

482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

CERTIFICO:

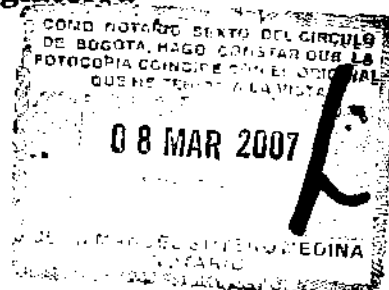
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en **Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra**;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

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

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


Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



5

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin E. Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/stamp de

Certified/Attesté
6. the/le 26 August 2004

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/numéro No **G499865**

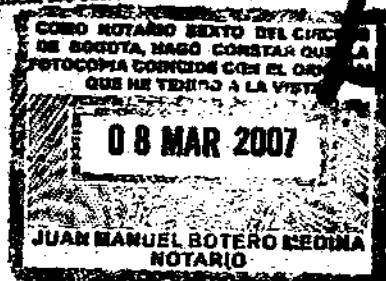
10. Signature: **M. Monaghan**

9. Stamp:
timbre:



For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

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



Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

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

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

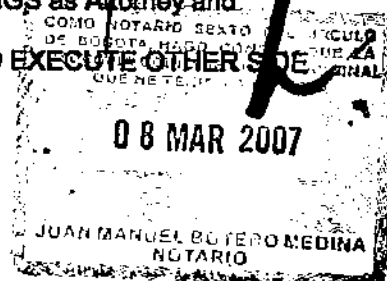
We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



7

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

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

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

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

Este documento público

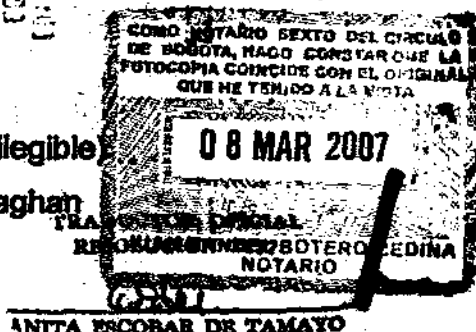
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
Sello de la Oficina de Asuntos

10. Firma: (ilegible)

M. Monaghan



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2009 SET -3 P 12:12

mes

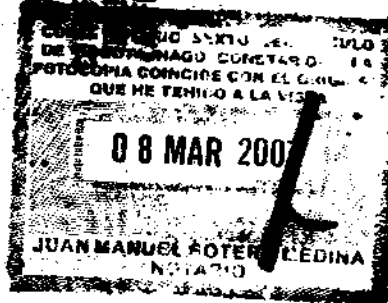
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650

mes

SE FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
FUNCIONES INDICADAS



Exteriores y del Commonwealth

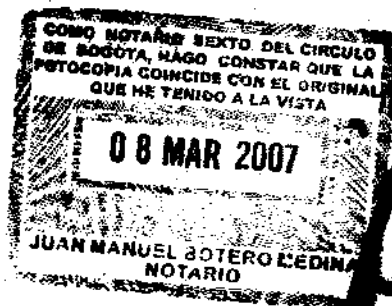
Por el Secretario de Estado

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

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

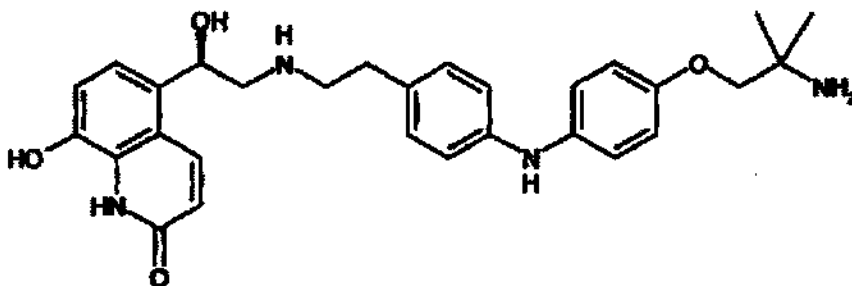


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 215/26 y A61K 31/4704	
(22) Fecha de solicitud: 30-07-07		(71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0500513.7	11-01-05	GB
	60/642,844	11-01-05	US
	0514199.9	11-07-05	GB
	0514200.5	11-07-05	GB
		(72) Inventor(es) VERNON, Lois, Elizabeth	
		(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-08-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 20/07/06	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/01/06		N° publicación: WO 2006/074897 A1	
No. de solicitud PCT/EP2006/000141			
(54) Título: "SALES DE CINNAMATO DE UN AGONISTA BETA-2 ADRENÉRGICO"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Una sal del compuesto de fórmula (I):



en donde la sal es seleccionada de un cinamato, 4-metoxicinamato, di-(4-fenilcinamato) y una sal de 4-metil cinamato.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30/07/07

(51) Clasificación Internacional: C07D 215/26 y A61K 31/4704

(71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es) VERNON, Lois, Elizabeth.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0500513.7	11-01-05	GB
	60/642,844	11-01-05	US
	0514199.9	11-07-05	GB
	0514200.5	11-07-05	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-08-07

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 20/07/06

Fecha de presentación de la solicitud: 09/01/06

N° publicación: WO 2006/074897 A1

No. de solicitud PCT/EP2006/000141

(54) Título: "SALES DE CINNAMATO DE UN AGONISTA BETA-2 ADRENÉRGICO"

12

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente JAF/PB61226	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2006/000141	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/01/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 11/01/2005
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

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

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

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

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

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

SALES DE CINNAMATO DE UN AGONISTA BETA-2 ADRENERGICO

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000141
Casilla No. IV Texto del resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)	
Esta Invención se relaciona con sales cinnamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, las cuales pueden representarse mediante la fórmula estructural (I):	

14 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/000141

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D215/26 A61K31/4704 A61P9/00 A61P25/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/042164 A (THERAVANCE, INC; MORAN, EDMUND, J; JACOBSEN, JOHN, R; LEADBETTER, MICH) 22 de Mayo de 2003 (2003-05-22) página 1, líneas 10-13 página 8, líneas 10-21 reivindicaciones 1-43; ejemplo 38	1-23
P, X	WO 2005/070872 A (THERAVANCE, INC; MCKINNELL, ROBERT MURRAY; JACOBSEN, JOHN R; TRAPP, SE) 4 de Agosto de 2005 (2005-08-04) Citado en la solicitud Reivindicaciones 12, 16-30; ejemplos 1, 17 Página 10, líneas 22-29	1-23

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de Marzo de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

03/04/2006

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Seymour, I.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/000141

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

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque la reivindicación 21 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/000141

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03042164 A	22-05-2003	BR 0213795 A	07-12-2004
		CA 2466962 A1	22-05-2003
		CN 1585742 A	23-02-2005
		EP 1446379 A1	18-08-2004
		HU 0401876 A2	28-12-2004
		JP 2005509024 T	07-04-2005
		MX PA04004505 A	10-09-2004
		NO 20041817 A	04-05-2004
WO 2005070872 A	04-08-2005	NINGUNA	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JAF/PB61226	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/000141	International filing date (day/month/year) 09/01/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/01/2005
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CINNAMATE SALTS OF A BETA-2 ADRENERGIC AGONIST

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/000141

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This invention relates to cinnamate salts of
5-[(R)-2-(2-ethoxy-4-[4-(2-amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl)-ethy-
lamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
which may be depicted by the structural formula (I):

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV: C07D215/26 A61K31/4704 A61P9/00 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/042164 A (THERAVANCE, INC; MORAN, EDMUND, J; JACOBSEN, JOHN, R; LEADBETTER, MICH) 22 May 2003 (2003-05-22) page 1, lines 10-13 page 8, lines 10-21 claims 1-43; example 38	1-23
P, X	WO 2005/070872 A (THERAVANCE, INC; MCKINNELL, ROBERT MURRAY; JACOBSEN, JOHN R; TRAPP, SE) 4 August 2005 (2005-08-04) cited in the application claims 12,16-30; examples 1,17 page 10, lines 22-29	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

27 March 2006

Date of mailing of the international search report

03/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/000141

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

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

- 1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 21 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000141

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042164	A	22-05-2003	BR 0213795 A	07-12-2004
			CA 2466962 A1	22-05-2003
			CN 1585742 A	23-02-2005
			EP 1446379 A1	18-08-2004
			HU 0401876 A2	28-12-2004
			JP 2005509024 T	07-04-2005
			MX PA04004505 A	10-09-2004
			NO 20041817 A	04-05-2004
WO 2005070872	A	04-08-2005	NONE	

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

20 de Julio de 2006 (20.07.2006)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2006/074897 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 215/26 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2006/000141

22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Enero de 2006 (09.01.2006)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0500513.7	11 de Enero de 2005 (11.01.2005)	GB
60/642,844	11 de Enero de 2005 (11.01.2005)	US
0514199.9	11 de Julio de 2005 (11.07.2005)	GB
0514200.5	11 de Julio de 2005 (11.07.2005)	GB

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): VERNON, Lela, Elizabeth [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

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

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

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

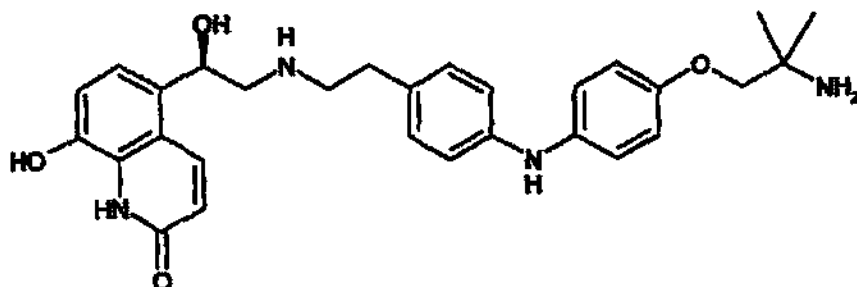
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii))
- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii))
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv))

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "SALES DE CINNAMATO DE UN AGONISTA BETA-2 ADRENERGICO"



(I)

(57) Resumen: Esta invención se refiere a sales de cinamato de 5-(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, que pueden describirse por la fórmula estructural (I).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 July 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/074897 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 215/26 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/000141

(22) International Filing Date: 9 January 2006 (09.01.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0500513.7	11 January 2005 (11.01.2005)	GB
60/642,844	11 January 2005 (11.01.2005)	US
0514199.9	11 July 2005 (11.07.2005)	GB
0514200.5	11 July 2005 (11.07.2005)	GB

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

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

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **VERNON, Lois, Elizabeth** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

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

Declarations under Rule 4.17:

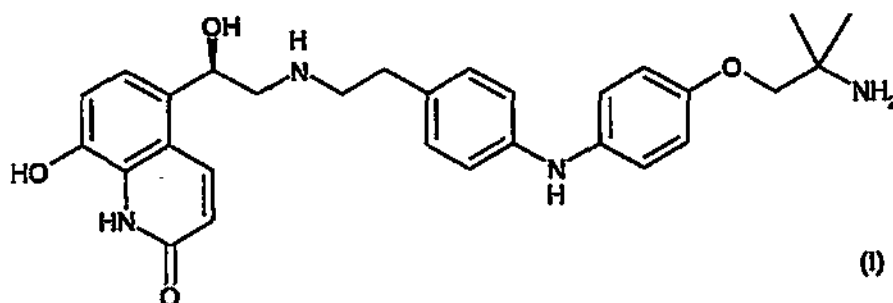
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

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

(54) Title: CINNAMATE SALTS OF A BRTA-2 ADRENERGIC AGONIST



(I)

(57) Abstract: This invention relates to cinnamate salts of 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-methyl-propoxy)-phenyl amino]-phenyl σ-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, which may be depicted by the structural Formula (I).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT																									
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																										
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)																									
PCT/EP2006/000141	09.01.2006	11.01.2005																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D215/26 A61K31/4704 A61P9/00 A61P25/00																											
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.																											
3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.																											
Nombre y dirección de correo de la ISA:		Funcionario Autorizado																									
Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Seymour, L Teléfono No. +49 89 2399-8694																									

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al lenguaje, esta opinión se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
- ☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II. Prioridad

1. ☒ La validez de la reivindicación de prioridad no se ha considerado porque la Autoridad de búsqueda Internacional no tiene en su posesión una copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada, ó cuando se requiera, una traducción de la solicitud anterior. Sin embargo, esta opinión se ha establecido en el supuesto que la fecha relevante (Reglas 43bis 1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada.

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

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 21 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 21 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. Son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/000141

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

1. Declaración

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-23

No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-23

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-20, 22, 23

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

**1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)
y/o**

2. Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

ver forma 210

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

Ver hoja separada

Re Item III

La reivindicación 21 se relaciona con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

1. Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 03/042164 A

2. La materia objeto de las reivindicaciones presentes es nueva respecto a D1 (Artículo 33(2) PCT), puesto que el compuesto A (ver la presente reivindicación 1) no está revelado ahí.
3. La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de las presentes reivindicaciones no comprende un paso inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

El documento D1 revela compuestos de fórmula I y su uso como agonistas del receptor adrenérgico β_2 (ver p. 1, líneas 10-113).

El compuesto estructuralmente más cercano de D1 es la sal de hidrocloreto del compuesto 38 revelada en el ejemplo 38. Esta sal difiere de las sales presentes en que el sustituyente etoxi es además sustituido y en los criterios. Estas modificaciones son sugeridas por la reivindicación 1 de D1. Por lo tanto, hubiese sido obvio para la persona versada modificar el compuesto 38 de D1 de conformidad como una solución al problema de proporcionar agonistas del receptor adrenérgico β_2 adicionales.

Por lo tanto, no puede reconocerse un paso inventivo, en ausencia de evidencia de una propiedad inesperada o actividad mejorada de las sales presentes respecto al compuesto de la técnica anterior estructuralmente más cercana.

OPINION ESCRITA DE LA

AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/000141

4. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 21 sobre la pregunta de si es aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VI

Solicitud No.	Fecha de publicación	Fecha de presentación	Fecha de prioridad
D2 WO 2005/070872 A	04.08.2005	11.01.2005	12.01.2004

El documento D2 revela el compuesto A y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (ver reivindicación 12) tal como las sales de cinámica (p. 10, línea 27), en particular sales del ácido 4-metil-cinámico (p. 10, línea 29). En el ejemplo 17e, se revela la síntesis de la sal cristalina de 4-metil-cinamata del compuesto A.

Re Item VII

Las reivindicaciones 2-17 comprenden todas las características de la reivindicación 1 y por lo tanto no son formuladas de manera apropiada como una reivindicación dependiente de la última nombrada (Regla 6.4 PCT).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/000141

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/000141

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 21 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 21 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/000141

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-23
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20,22,23
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item III

Claims 21 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following document:

D1 : WO 03/042164 A

2. The subject-matter of the present claims is new with respect to D1 (Article 33(2) PCT), since the compound A (see present claim 1) is not disclosed therein.
3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the present claims does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D1 discloses compounds of formula I and their use as β_2 adrenergic receptor agonists (see p. 1, lines 10-13).

The structurally closest compound of D1 is the hydrochloride salt of compound 38 disclosed in example 38. This salt differs from the present salts in that the ethoxy substituent is further substituted and in the counterion. These modifications are suggested by claim 1 of D1. It would therefore have been obvious for the skilled person to modify compound 38 of D1 accordingly as a solution to the problem of providing further β_2 adrenergic receptor agonists.

An inventive step cannot therefore be acknowledged, in the absence of evidence of an unexpected property or improved activity of the present salts with respect to the structurally closest prior art compound.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claim 21 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

	Application No	Publication date	Filing date	Priority date
D2	WO 2005/070872 A	04.08.2005	11.01.2005	12.01.2004

Document D2 discloses compound A and pharmaceutically-acceptable salts thereof (see claim 12) such as cinnamic salts (p. 10, line 27), in particular salts of 4-methyl-cinnamic acid (p. 10, line 29). In example 17e, the synthesis of the crystalline 4-methyl-cinnamate salt of compound A is disclosed.

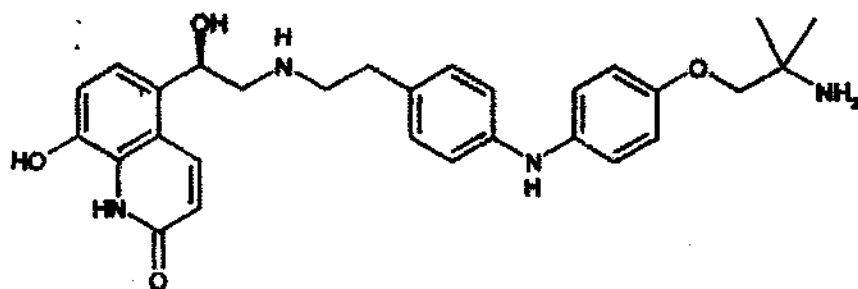
Re Item VIII

Claims 2-17 comprise all the features of claim 1 and are therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

SALICILATO DE UN AGONISTA BETA-2 ADRENÉRICO

RESUMEN

Esta invención se refiere a sales de cinamato de 5-(R)-2-(2-[4-
[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-
etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, que pueden describirse por la
fórmula estructural (I).



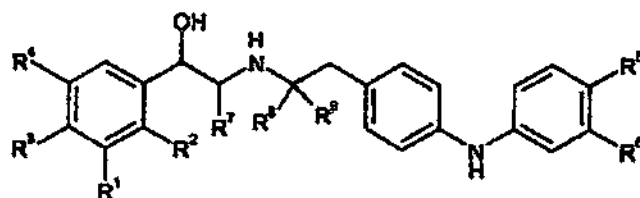
SALES DE CINNAMATO DE UN AGONISTA BETA-2 ADRENERGICO

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a sales de novedad de un agonista β_2 -adrenérgico. En particular la invención se refiere a sales cristalinas de novedad del compuesto (A) definidas más adelante. Además la invención proporciona un proceso para preparar las sales cristalinas del compuesto (A) y a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en medicina.

Los agonistas receptores β_2 -adrenérgicos son reconocidos como fármacos efectivos para el tratamiento de enfermedades pulmonares tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema). Los agonistas receptores β_2 -adrenérgicos son también útiles para tratar el trabajo prematuro, y son potencialmente útiles para tratar trastornos neurológicos y trastornos cardíacos.

La Solicitud de Patente Norteamericana No. 60/535.784, y documento US 2005/0159448A1 (Attorney Docket No. P-177-US1) describe compuestos de fórmula:



en donde:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente

del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxil, amino, halo, -CH₂OH y -NHCHO o R¹ y R² tomados juntos se seleccionan del grupo que consiste de -NHC(=O)CH=CH-, -CH=CHC(=O)NH-, -NHC(=O)S; y -SC(=O)NH-;

5 uno de R⁵ y R⁶ es -[X-alquilenilo C₁₋₆]_n-NR¹⁰R¹¹ o alquilenilo C₁₋₆-NR¹²R¹³, y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄, en donde alquilo C₁₋₄ es opcionalmente sustituido con halo, en donde

10 cada X es seleccionada independientemente del grupo que consiste de -O-, -NH-, -S-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

 cada uno de R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

15 R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, o

 R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido y un átomo de carbono de alquilenilo C₁₋₆ adyacente, o R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, o R¹², junto con el
20 átomo de nitrógeno al cual está unido y un átomo de carbono del alquilenilo C₁₋₆ adyacente, forman un anillo heterocíclico o heteroarilo que tiene de 5 a 7 átomos del anillo, en donde el anillo opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el nitrógeno es opcionalmente
25 sustituido con -S(O)₂-alquilo C₁₋₄; y

n es 1, 2 ó 3; y

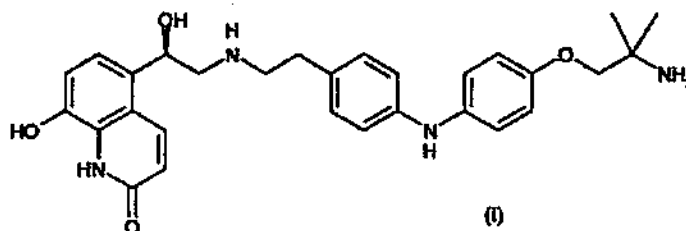
cada uno de R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de las solicitudes norteamericanas anteriormente mencionados son para ser agonistas del receptor β_2 -adrenérgico.

Ejemplo 1 de las solicitudes norteamericanas anteriormente mencionadas es el compuesto:

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (en adelante referido como Compuesto A), que puede representarse por la fórmula estructural (I):



Ahora hemos encontrado ciertas sales de novedad del Compuesto A, viz. del cinamato, 4-metoxicinamato, 4-fenilcinamato y las sales de 4-metilcinamato en adelante conocidas como "sales de la invención".

Por lo tanto, en un primer aspecto la presente invención proporciona una sal de

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, seleccionado de un cinamato, 4-metoxycinamato, di-(4-fenilcinamato) y sal 4-metilcinamato.

5 La invención también proporciona una sal del compuesto de fórmula (I) más adelante, en donde la sal es seleccionada de una sal de cinamato, 4-metoxycinamato, di-(4-fenilcinamato) y 4-metilcinamato.

10 En una modalidad la presente invención proporciona una sal de cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

En otra modalidad la presente invención proporciona una sal de 4-metoxycinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

15 En una modalidad adicional la presente invención proporciona una sal de di-(4-fenilcinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

20 En una modalidad adicional la invención proporciona una sal de 4-metilcinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

25 En una modalidad particular la invención proporciona una sal de 4-metilcinamato cristalina de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-

propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

En una modalidad particular la invención proporciona una sal de cinamato cristalina de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

En otra modalidad la invención proporciona una sal de 4-metoxycinamato cristalina de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

En una modalidad particular la invención proporciona una sal de di-(4-fenilcinamato) cristalina de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Hemos encontrado que las sales de la invención pueden tener diversos estados de hidratación. En una modalidad adicional la presente invención comprende hidratos de sales de la invención. Así, por ejemplo la sal de 4-metocinamato puede obtenerse como un dihidrato, o como un hidrato asociado con 3.5 moles de agua.

La presente invención también comprende solvatos de sales de la invención.

Las sales de la invención también pueden existir en diferentes estequiometrías. Así por ejemplo, la sal con ácido 4-fenilcinámico es formada con 2 moles de ácido por cada mol del Compuesto A.

Se apreciará que el compuesto de fórmula (I), que es descrito y

nombrado como el isómero R con respecto al grupo OH, puede estar en mezcla con el isómero S correspondiente y por lo tanto las sales de la invención también pueden existir como mezclas de los isómeros. Así por ejemplo, la mezcla puede contener por lo menos
5 90%, por ejemplo por lo menos 95% del isómero R.

Las sales de la invención pueden prepararse poniendo en contacto una solución del compuesto A con un ácido seleccionado de ácido cinámico, ácido 4-metoxicinámico, ácido 4-fenilcinámico o ácido 4-metilcinámico. El compuesto A puede por ejemplo ser
10 disuelto en una solución orgánica acuosa, por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y agua, o un alcohol acuoso tal como espíritu metilado industrial acuoso. La reacción puede efectuarse con agitación. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de 0°C a 50°C, por ejemplo de 15°C a 30°C. La cristalización puede
15 ocurrir espontáneamente o puede inducirse, por ejemplo mediante raspadura o sembrando.

En un aspecto la presente la invención proporciona un método para preparar una sal de 4-metoxicinamato del compuesto A que comprende poner en contacto en solución el ácido 4-metoxicinámico
20 y el compuesto A.

En otro aspecto la presente invención proporciona un método para preparar una sal de cinamato del Compuesto A que comprende poner en contacto en solución el compuesto A y ácido cinámico.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un
25 método para preparar una sal de di-4-fenilcinamato del Compuesto A

que comprende poner en contacto en solución el ácido 4-fenilcinámico y Compuesto A.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un método para preparar una sal de 4-metilcinamato del compuesto A
5 que comprende poner en contacto en solución el Compuesto A y ácido 4-metilcinámico.

El Compuesto A puede por sí mismo prepararse usando uno de los métodos generales descritos en la Solicitud de Patente Norteamericana No. 60/535,784, y documento US 2005/0159448A1
10 como es descrito más adelante. El Compuesto A también puede prepararse por el método específico descrito por el Ejemplo de Referencia más adelante.

Las Solicitudes de Patente Norteamericana antes mencionadas, describen inter alia los siguientes métodos generales para la
15 preparación de compuestos definidos en las mismas:

Procedimientos Sintéticos Generales

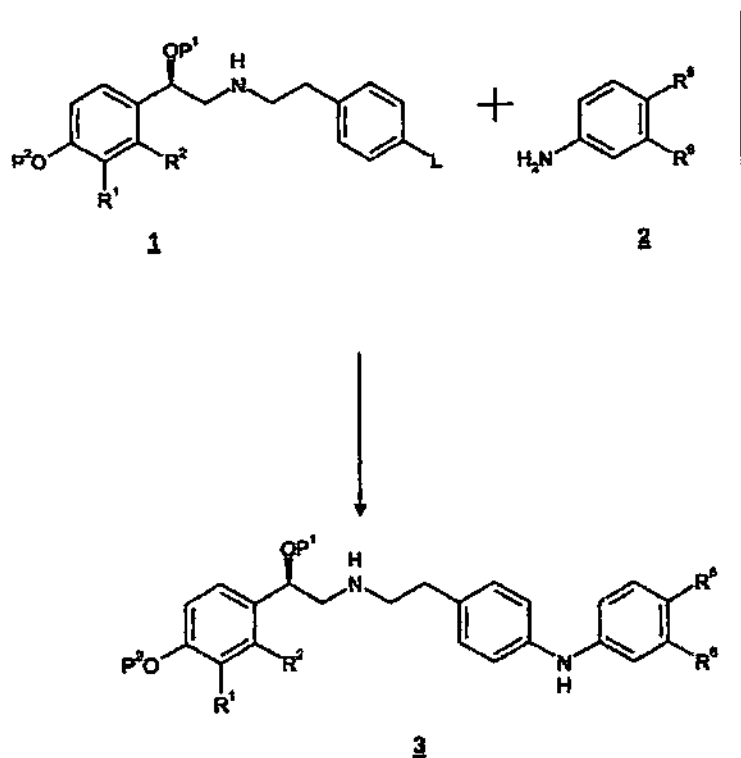
Los compuestos de la Solicitud de Patente Norteamericana No. 60/535,784, y documento US 2005/0159448A1 pueden prepararse a partir de materiales de inicio fácilmente disponibles usando los
20 siguientes métodos y procedimientos generales.

Como será aparente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para prevenir ciertos grupos funcionales de las reacciones indeseadas precedentes. La elección de un grupo protector adecuado para un
25 grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para

protección y desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999 y referencias citadas en la misma.

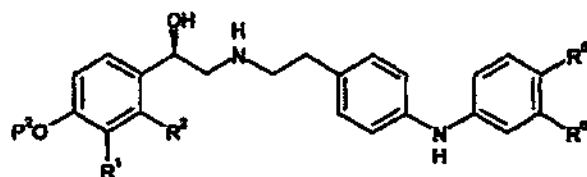
En un método de síntesis, los compuestos son preparados como se ilustra en el Esquema de Reacción A. (Los sustituyentes y variables mostradas en los siguientes Esquemas de Reacción tienen las definiciones proporcionadas antes a menos que se indique lo contrario.)

Esquema de Reacción A



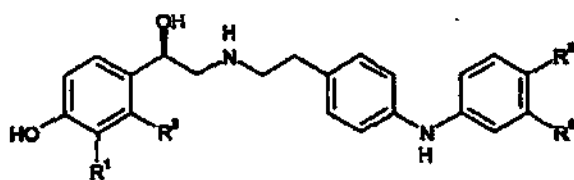
10

5



4

10



15

donde P^1 representa un grupo protector hidroxi, P^2 representa un grupo protector hidroxi, y L representa un grupo saliente, tal como bromo.

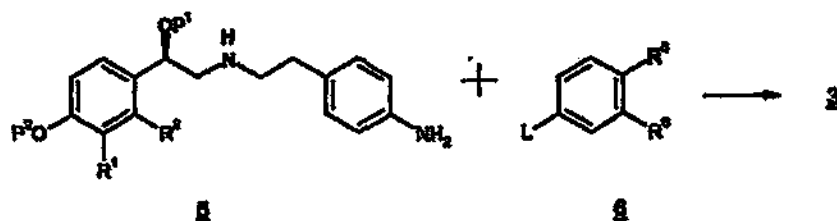
Como se muestra en el Esquema de Reacción A, un compuesto de fórmula 1 primero se hace reaccionar con una arilamina (2) para proporcionar un intermediario de fórmula 3. Normalmente, esta reacción es conducida en un solvente orgánico en presencia de la base y un catalizador metálico de transición y arilfosfina ligada por calentamiento. Un catalizador útil para el acoplamiento de un grupo arilo a una arilamina es tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) junto

con *rac*-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo. La reacción es normalmente calentada a una temperatura de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C por entre aproximadamente 0.25 y aproximadamente 12 horas.

5 El grupo protector P¹ es normalmente un grupo protector sililo, que es normalmente eliminado del intermediario de fórmula 3 usando un fluoruro o reactivo ácido, para proporcionar un intermediario de fórmula 4. El grupo protector P² es normalmente un grupo protector bencilo, que es normalmente eliminado del intermediario de fórmula
10 4 por hidrogenación usando un catalizador de paladio sobre carbono, para proporcionar el producto.

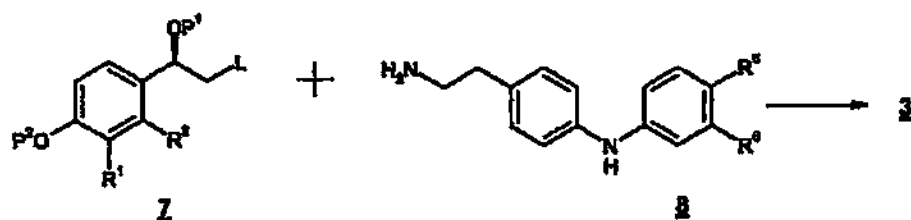
Un método alternativo para preparar el intermediario 3 es ilustrado en el Esquema de Reacción B.

15 Esquema de Reacción B



20 Las condiciones para el acoplamiento de los intermediarios 5 y 6 en el Esquema de Reacción B para producir el intermediario 3 son normalmente las mismas como las usadas para acoplar los intermediarios 1 y 2 en el Esquema de Reacción A.

Aún otro método alternativo para preparar el intermediario 3 es
25 ilustrado en el Esquema de Reacción C.

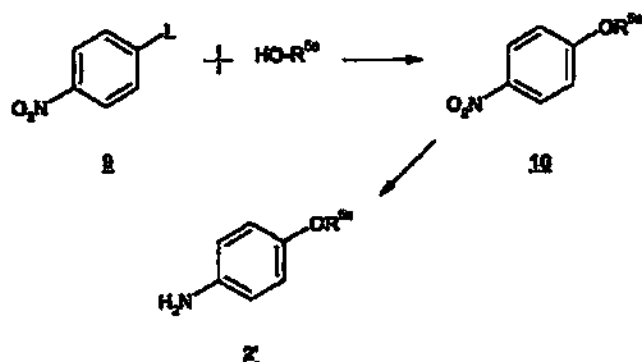
Esquema de Reacción C

5

La reacción del Esquema de Reacción C es normalmente conducida en un solvente aprótico polar en presencia de la base. Los solventes adecuados normales incluyen dimetilsulfoxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y similares. La reacción es
 10 calentada normalmente a una temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 140°C por entre aproximadamente 0.25 y aproximadamente 4 horas.

Los compuestos de fórmula 1 y 7 utilizados en las reacciones descritas en esta solicitud son fácilmente preparados por
 15 procedimientos conocidos en la técnica, y descritos, por ejemplo, en las Patentes Norteamericanas 6,653,323 B2 y 6,670,376 B1, que se incorporan en la presente por referencia, y referencias de las mismas. El intermediario 5 puede prepararse mediante la reacción del intermediario 7 con 2-(4-aminofenil)etilamina en un solvente
 20 aprótico con calentamiento.

Los intermediarios 2 y 6 están disponibles comercialmente o se preparan de los materiales de inicio fácilmente disponibles. Por ejemplo, cuando R⁵ es -[O-alquilenilo C₁₋₈]_n-NR¹⁰R¹¹ y R⁶ es hidrógeno, el intermediario 2', de fórmula general 2, puede
 25 prepararse mediante el proceso del Esquema de Reacción D

Esquema de Reacción D

5

10

15

donde R^{5a} es definido de modo que $-\text{OR}^{5a}$ es $-\text{[O-alquilenilo C}_{1-6}\text{]n-NR}^{10}\text{R}^{11}$. Como un ejemplo de las condiciones de reacción adecuadas para el Esquema de Reacción D, la reacción es conducida en dimetilsulfóxido en presencia de hidruro de sodio. Alternativamente, la reacción del intermediario 9 con el compuesto HO-R^{5a} puede conducirse en un solvente tal como tetrahidrofuran, en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio. El intermediario 10 puede convertirse en el intermediario 2' mediante hidrogenación, por ejemplo usando paladio en carbono, en un solvente tal como espíritus metilados industriales.

20

Otros detalles con respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar el compuesto A se describen en los Ejemplos y Ejemplo de Referencia más adelante.

25

Como se indica antes, los compuestos de la Solicitud de Patente Norteamericana No. 60/535,784 y documento US 2005/0159448A, que incluyen el Compuesto A, son agonistas del receptor β_2 -adrenérgico selectivos y potentes. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un método para la profilaxis

o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el cual se indica un agonista de β_2 -adrenoreceptor selectivo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de esta invención. En particular, la presente invención proporciona un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las vías respiratorias tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección del tracto respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio superior. En un aspecto adicional la presente invención proporciona tal método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica seleccionada de labor prematura, depresión, paro cardíaco congestivo, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades de la piel inflamatorias, alérgicas, psoriásicas y proliferativas), condiciones donde es deseable que disminuya la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica) o enfermedad de debilitamiento del músculo.

En alternativa, también se proporciona una sal de la invención para uso en terapia médica, particularmente, para uso en la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el cual es indicado un agonista de β_2 -adrenoreceptor selectivo. En particular, se proporciona una sal de la invención para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con obstrucción reversible de las vías respiratorias tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección del

tracto respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio superior. En un aspecto adicional, se proporciona una sal de la invención para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica seleccionada de labor prematura, depresión, paro cardíaco congestivo, enfermedades de la piel (por ejemplo enfermedades de la piel proliferativas, psoriásicas, alérgicas e inflamatorias), condiciones donde es deseable que disminuya la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica) o enfermedad de debilitamiento del músculo.

La presente invención también proporciona el uso de una sal de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica para la cual es indicada un agonista de β_2 -adrenoreceptor selectivo, por ejemplo una enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las vías respiratorias tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección del tracto respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio superior. En un aspecto adicional, se proporciona una sal de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica seleccionada de labor prematura, depresión, paro cardíaco congestivo, enfermedades de la piel (por ejemplo enfermedades de la piel proliferativas, psoriásicas, alérgicas e inflamatorias), condiciones donde es deseable que disminuya la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica) o enfermedad de debilitamiento del músculo.

La cantidad de una sal de la invención que es requerida para llevar a cabo un efecto terapéutico, por supuesto, variará con la ruta

de administración, el sujeto bajo tratamiento, y el trastorno o enfermedad particular a tratarse. Las sales de la invención pueden administrarse por inhalación en una dosis de 0.0005 mg a 10 mg, preferiblemente de 0.005 mg a 0.5 mg, por ejemplo, de 0.05 mg a 0.5 mg. El intervalo de dosis para humanos adultos es generalmente de 0.0005 mg a 10 mg por día y preferiblemente de 0.01 mg. a 1 mg por día, más preferiblemente de 0.05 mg a 0.5 mg.

Mientras que es posible para una sal de la presente invención, seleccionada de cinamato del Compuesto A, 4-metoxycinamato del Compuesto A, di-(4-fenilcinamato) del Compuesto A y 4-metilcinamato del Compuesto A, a administrarse sola, es preferible presentarse como una formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende el cinamato del Compuesto A, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos.

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende el 4-metoxycinamato del Compuesto A, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos.

La presente invención además proporciona una formulación farmacéutica que comprende el di-(4-fenilcinamato) del Compuesto A, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos.

La presente invención proporciona además una formulación

farmacéutica que comprende el 4-metilcinamato del Compuesto A, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para la
5 administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), Inhalación (incluyendo polvo de partículas finas o vaporizaciones que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles presurizados, nebulizadores o insufladores de dosis medida), rectal y tópica (incluyendo dérmica,
10 bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender de por ejemplo la condición y trastorno del recipiente. Las formulaciones pueden presentarse adecuadamente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los
15 métodos incluyen la etapa de llevar una sal de la invención (en adelante también referida como "ingrediente activo") en asociación con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan llevando uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con los portadores
20 líquidos o portadores sólidos divididos finamente o ambos y después, si es necesario, formar el producto en la formulación deseada.

Las composiciones en polvo seco para el suministro tópico para el pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina, o ampolletas de por
25 ejemplo papel de aluminio laminado, para uso en un inhalador o

insuflador. Las formulaciones de mezcla en polvo contienen generalmente una mezcla de polvo para inhalación del ingrediente activo y una base de polvo adecuada (sustancia del portador/diluyente/excipiente) tal como mono-, di- o poli-sacáridos (por ejemplo lactosa o almidón). El uso de lactosa es preferido. Las composiciones en polvo seco pueden también incluir, en adición al fármaco y portador, un excipiente adicional tal como un éster de azúcar por ejemplo, octaacetato de celobiosa, estearato de calcio o estearato de magnesio.

10 Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 μ g a 10 mg de una sal de la invención opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes. El empaquetamiento de la formulación puede ser
15 adecuado para una dosis unitaria o suministro de dosis múltiples. En el caso del suministro por dosis múltiples, la formulación puede premedirse (por ejemplo como en Diskus, ver GB 2242134, Patentes Norteamericanas Nos. 6,632,666, 5,860,419, 5,873,360 y 5,590,645 o Diskhaler, ver documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265,
20 Patentes Norteamericanas Nos. 4,778,054, 4,811,731, 5,035,237, cuyas descripciones se incorporan en la presente por referencia) o medirse en uso (por ejemplo en Turbuhaler, ver documento EP 69715 o en los dispositivos descritos en la Patente Norteamericana No. 6,321,747 cuyas descripciones se incorporan en la presente por
25 referencia). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es

Rotahaler (ver documento GB 2064336 y Patente Norteamericana No. 4,353,656 cuyas descripciones se incorporan en la presente por referencia). El dispositivo de inhalación Diskus comprende una tira alargada formada de una hoja base que tiene una pluralidad de hendiduras espaciadas a lo largo de su longitud y una lámina de cubierta hermética pero desprendiblemente sellada de la misma para definir una pluralidad de envases, cada envase tiene en el mismo una formulación inhalable que contiene una sal de la invención preferiblemente combinada con lactosa. Preferiblemente, la tira es suficientemente flexible para enrollarse en un rollo. La lámina de cubierta y hoja base, preferiblemente tienen porciones extremas principales que no están selladas entre sí y por lo menos una de las porciones extremas principales es construida para unirse a un medio de enrollado. También, preferiblemente el sello hermético entre las láminas base y cubierta se extienden en su ancho total. La lámina de cubierta puede preferiblemente desprenderse desde la base de la lámina en una dirección longitudinal desde un primer extremo de la lámina base. Alternativamente, la formulación puede presentarse si se desea junto con uno o más de otros agentes terapéuticos en un dispositivo de inhalación en donde los agentes terapéuticos individuales son administrables simultáneamente pero son almacenados por separado (o se almacenan total o parcialmente por separado para combinaciones triples), por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo como es descrito en el documento WO 03/061743.

Las composiciones en spray para suministro tópico al pulmón por inhalación pueden por ejemplo formularse como soluciones acuosas o suspensiones o como aerosoles suministrados de empaques presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución y generalmente contener una sal de la invención opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. El bióxido de carbono u otro gas adecuado también puede utilizarse como propulsor. La composición en aerosol puede ser libre de excipiente u opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tal como agentes tensoactivos por ejemplo ácido oleico o lecitina y cosolventes por ejemplo etanol. Las formulaciones presurizadas serán conservadas generalmente en una lata (por ejemplo una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo una válvula de medición) y ajustada en un accionador provisto con una boquilla.

Los medicamentos para la administración por inhalación deseablemente tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño

de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es usualmente 1-10 μm , preferiblemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño arriba de 20 μm son generalmente demasiado grandes cuando son inhaladas para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para alcanzar estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo cuando se producen pueden ser reducidas de tamaño por medios convencionales por ejemplo por micronización. La fracción deseada puede separarse mediante clasificación o cribado por aire. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas. Cuando un excipiente tal como lactosa se utiliza, generalmente, el tamaño de partícula del excipiente será mucho más grande que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa este estará normalmente presente como lactosa molida, en donde no más del 85% de las partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μm y no más de un 15% tendrá un MMD de menos de 15 μm .

Los atomizadores intranasales pueden formularse con portadores acuosos o no acuosos con la adición de agentes tal como agentes espesantes, sales amortiguadas o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de isotonicidad o antioxidantes.

Las soluciones para inhalación mediante nebulación pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes tal como ácido o álcali, sales amortiguadas, agentes de ajuste de isotonicidad o antimicrobianos. Pueden ser esterilizadas por filtración o calentamiento en una autoclave, o presentarse como un

producto no estéril.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tal como cápsulas, sellos o tabletas cada una conteniendo una cantidad
5 predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite. Las sales de la invención también pueden presentarse como un bolo, electuario o pasta.

10 Una tableta puede hacerse mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un agente
15 aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensoactivo o de dispersión. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente pueden revestirse o marcarse y pueden formularse
20 para proporcionar liberación controlada o retardada del ingrediente activo en las mismas.

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacterioestáticos y
25 soluciones derretidas que dan la formulación isotónica con la sangre

del recipiente deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampolletas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición deshidratada por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo salina o agua para inyección, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisadas pueden prepararse de polvos, gránulos y tabletas estériles de la clase descrita previamente.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los portadores usuales tal como manteca de cacao o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucal o sublingualmente incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada tal como sucrosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis efectiva, como se cita más adelante, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Deberá entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente antes, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los

adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden utilizarse en combinación con o incluir uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados de agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas de β_2 -adrenoreceptor, agentes antinfeciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales), o antihistamínicos. La invención así proporciona, un aspecto adicional, una combinación que comprende una sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo seleccionados de un agente antiinflamatorio (por ejemplo un corticoesteroide o un NSAID), de un agente anticolinérgico, otro agonista de β_2 -adrenoreceptor, un agente antinfecioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral), o un antihistamínico. Los ejemplos de combinaciones son los que comprenden una sal de la invención junto con un corticoesteroide, y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4. Las combinaciones adecuadas son las que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos.

Será claro para un experto en la técnica que, cuando es apropiado, el otro ingrediente(s) terapéutico puede utilizarse en forma de sales, (por ejemplo como sales de metales alcalinos o amina o como sales de adición ácida), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo alquilésteres inferiores), o como solvatos (por

ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo solubilidad) del ingrediente terapéutico. También será claro que cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden utilizarse en forma ópticamente pura.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen corticoesteroides y NSAIDs. Los corticoesteroides que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, son los corticoesteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen prednisolona de metilo, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometiléster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, S-(2-oxo-tetrahydro-furano-3S-yl)éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo éster de furoato), acetonida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, y ST-126. Los corticoesteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometiléster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico y S-fluorometiléster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, más

preferiblemente S-fluorometiléster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiolco.

Los ejemplos de NSAIDs incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo-sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo teofilina, inhibidores PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de síntesis de leucotrieno, inhibidores de INOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas del receptor de adenosina o antagonistas (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquina (por ejemplo antagonistas de quemocina) o inhibidores de síntesis de citoquina.

Otros agonistas de β_2 -adrenoreceptor incluyen salmeterol (por ejemplo como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo como el fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos.

Puede utilizarse una sal de la invención en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4) o mezclado el inhibidor de PDE3/PDE4. El inhibidor de PDE4 específico útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que es conocido para inhibir la enzima PDE4 o que es descubierta para actuar como un inhibidor de PDE4, y que son únicamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben a otros miembros de la familia de PDE así como PDE4. Generalmente se prefiere utilizar un inhibidor de PDE4 que tenga una relación CI_{50} de aproximadamente 0.1 o mayor como

se considera a CI_{50} para la forma catalítica de PDE4 que une el rolipram con una afinidad alta dividida por CI_{50} para la forma que une el rolipram con una afinidad baja. Para los propósitos de esta descripción, el sitio catalítico cAMP que une el rolipram R y S con una afinidad baja es denominado el sitio de unión de "afinidad baja" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que une el rolipram con una afinidad alta es denominado el sitio de unión de "afinidad alta" (HPDE 4). Este término "HPDE4" no deberá confundirse con el término "hPDE4" que es utilizado para designar el PDE4 humano.

10 Un método para determinar las relaciones CI_{50} es establecido en la Patente Norteamericana 5,998,428 que se incorpora en la presente por completo por referencia como se indica en la presente. Ver también la Solicitud PCT WO 00/51599 para otra descripción de este ensayo.

15 Los inhibidores de PDE4 particulares son los que tienen una relación CI_{50} mayor de 0.5, y particularmente los compuestos que tienen una relación mayor de 1.0. Los ejemplos de compuestos incluyen ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexano-1-ona y cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]; éstos son ejemplos de compuestos que unen preferiblemente a los sitios de unión de afinidad baja y que tienen una relación CI_{50} de 0.1 o mayor.

25 Otros compuestos de interés incluyen:

Compuestos establecidos en la Patente Norteamericana 5,552,438 publicada el 03 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que se describen se incorporan por completo en la presente por referencia. El compuesto de particular interés, que es
5 descrito en la Patente Norteamericana 5,552,438, es ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas.

Otros compuestos de interés incluyen AWD-12-281 de elbion
10 (Hofgen, N. y colaboradores 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept. 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS referencia No. 247584020-9); una 9-benciladenina derivada nominada NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina identificada como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a
15 Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y colaboradores Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept. 19-23, Geneve) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS referencia No. 162401-32-3) y una ftalazinona
20 (WO99/47505, la descripción de la cual se incorpora en la presente por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor de PDE3/PDE4 mezclado que ha sido preparado y
25 publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina bajo desarrollo por

Almiral-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y colaboradores J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

Otros posibles inhibidores de PDE-4 y PDE3/PDE4 mezclados incluyen los listados en el documento WO01/13953, la descripción del cual se incorpora en la presente por referencia.

Los ejemplos de agentes anticolinérgicos son los compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ y M₂. Los compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas de belladona como se ilustra por los similares de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos son administrados normalmente como una sal, siendo aminas terciarias. Estos fármacos, particularmente las formas de sal, están fácilmente disponibles de un número de fuentes comerciales o pueden hacerse o prepararse vía datos de literatura, a saber:

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

Homatropina - CAS-87-00-3, sal de hidrobromida - CAS-51-56-9, sal de metilbromida - CAS-80-49-9.

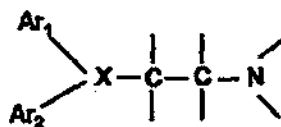
Hiosciamina (*d, l*) - CAS-101-31-5, sal de hidrobromida - CAS-306-03-6 y sal de sulfato - CAS-6835-16-1.

Escopolamina - CAS-51-34-3, sal de hidrobromida - CAS-6533-

68-2, sal de metilbromida - CAS-155-41-9.

Los anticolinérgicos particulares incluyen ipratropio (por ejemplo como bromuro), vendido bajo el nombre Atrovent, oxitropio (por ejemplo como bromuro) y tiotropio (por ejemplo como bromuro) 5 (CAS-139404-48-1). También de interés son: metantellina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), metilbromuro de anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (Patente 10 Norteamericana 2,918,408), cloruro de tridihexetilo (Patilona, CAS-4310-35-4), y metilsulfato de hexociclio (Tral, CAS-115-63-9). Ver también clorhidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF- 15 DX 116, o metoctramina, y los compuestos descritos en el documento WO01/04118, la descripción del cual se incorpora en la presente por referencia.

Ejemplos de antihistamínicos (también referidos como antagonistas receptores H_1) incluyen cualquiera de uno o más de los 20 numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H_1 , y son seguros para uso humano. Todos son inhibidores reversibles, competitivos de la interacción de histamina con receptores H_1 . La mayoría de estos inhibidores, principalmente los antagonistas de primera generación, tiene una estructura principal, que puede 25 representarse por la siguiente fórmula:



Esta estructura generalizada representa tres tipos de antihistamínicos generalmente disponibles: etanolaminas, etilendiaminas, y alquilaminas. Además, otros antihistamínicos de primera generación incluyen los que puedan caracterizarse como basados en piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que son anti sedantes, tienen una relación de actividad-estructura similar en que retienen el grupo etileno principal (alquilaminas) o igual al grupo amina terciaria con piperizina o piperidina. Los antagonistas ejemplares son como sigue:

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

Etilendiaminas: amleato de pirilamina, HCl de tripelenamina, y citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clorofeniramina y sus sales tales como sal de maleato, y acrivastina.

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

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

Clorhidrato de azelastina es aún otro antagonista receptor H_1

que puede utilizarse en combinación con un inhibidor de PDE4.

Ejemplos de antihistamínicos preferidos incluyen metapirilina y loratadina.

La invención así proporciona, en un aspecto adicional, una
5 combinación que comprende una sal de la invención junto con un inhibidor de PDE4.

La invención así proporciona, en un aspecto adicional, una
combinación que comprende una sal de la invención junto con un
corticoesteroide, por ejemplo propionato de fluticasona, S-
10 fluorometiléster del ácido 6 α 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -
[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -
carbotioico o S-fluorometiléster del ácido 6 α 9 α -difluoro-17 α -[(2-
furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-
17 β -carbotioico.

15 La invención proporciona, en un aspecto adicional, una
combinación que comprende una sal de la invención junto con un
anticolinérgico, por ejemplo ipratropio, oxitropio o tiotropio.

La invención proporciona, en un aspecto adicional, una
combinación que comprende una sal de la invención junto con un
20 antihistamínico.

La invención proporciona, en un aspecto adicional, una
combinación que comprende una sal de la invención junto con un
inhibidor de PDE4 y un corticoesteroide, por ejemplo con un
antihistamínico y un corticoesteroide como se describe antes.

25 La invención proporciona, en un aspecto adicional, una

combinación que comprende una sal de la invención junto con un anticolinérgico e inhibidor de PDE-4, por ejemplo con un inhibidor de PDE4 y un anticolinérgico como se describe antes.

5 Las combinaciones referidas antes pueden presentarse adecuadamente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y así de formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define antes junto con un diluyente o portador fisiológicamente aceptable representa un aspecto adicional de la invención.

10 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas combinadas o separadas. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica.

15 **Breve Descripción de los Dibujos**

La figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos x de cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

20 La figura 2 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos x de 4-metoxicinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

25 La figura 3 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos x de di-(4-fenilcinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-