



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CS: 1463

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

08-2796

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "NUEVA SAL I"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 211/58; A61K 9/72

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C.

14 ENE 2008

(FORMA P 10)

55

PETITORIO



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: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia 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 5°, 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: GIOVANNINI, Julien y JOSEFSSON, Bo-Göran Dirección: AstraZeneca R & Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH y AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund. Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña y Suecia		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000920 Fecha: 31/07/06 Publicación Internacional No. WO 2007/015666 A1 Fecha: 08/02/07			
⑥ Título (54) "NUEVA SAL I"			
⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 211/58; A61K 9/72			
⑧ Prioridad	(33) País de Origen SE	(32) Fecha 02/08/05	(31) Número de Solicitud 0501768-6
⑨ Comprobante de Pago No. 08 - 1.390 Fecha: 04/01/08			

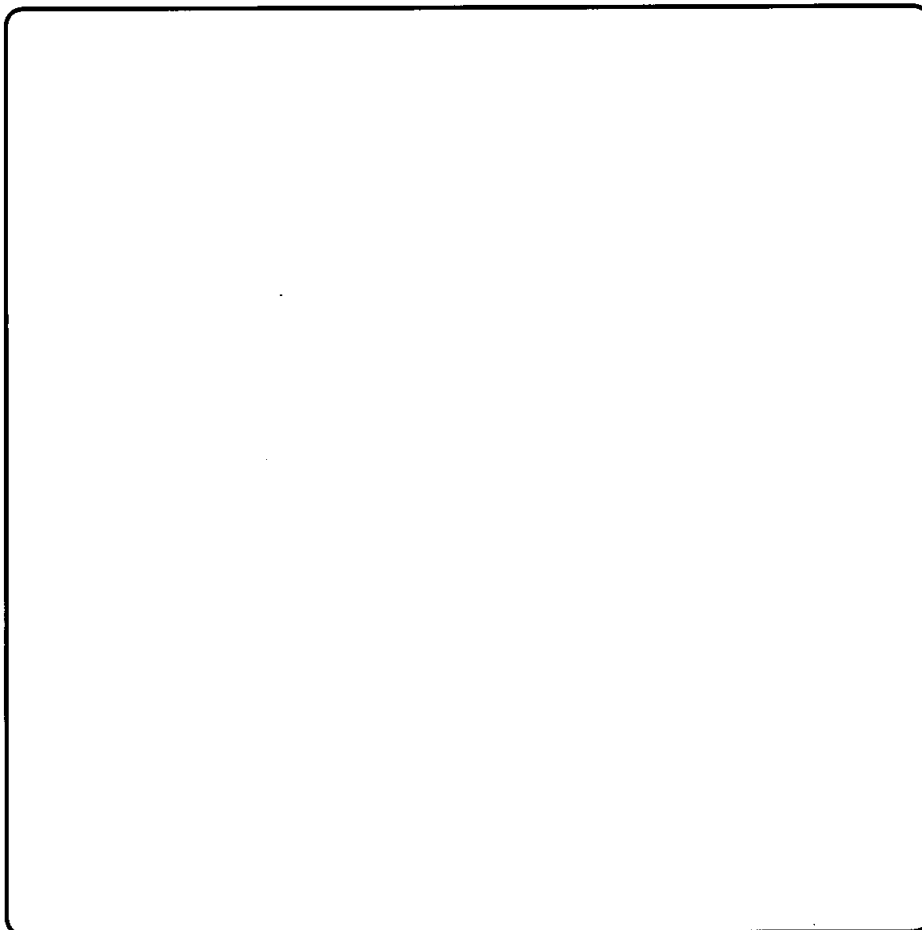
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ 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 notificación de cambio de dirección del inventor Giovannini Julien 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. 08-002796- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 16:42:07

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,390
FECHA : ENERO 4 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2809788	04/01/2008	5,918,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

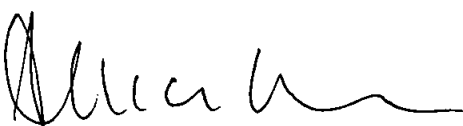
SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

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 está 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

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucía
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

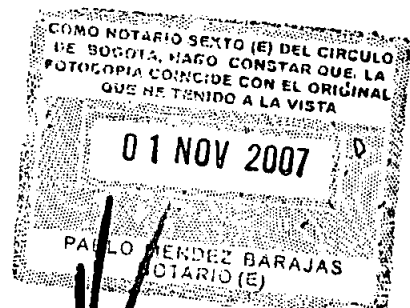
Certificación Notarial

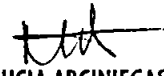
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCÍA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

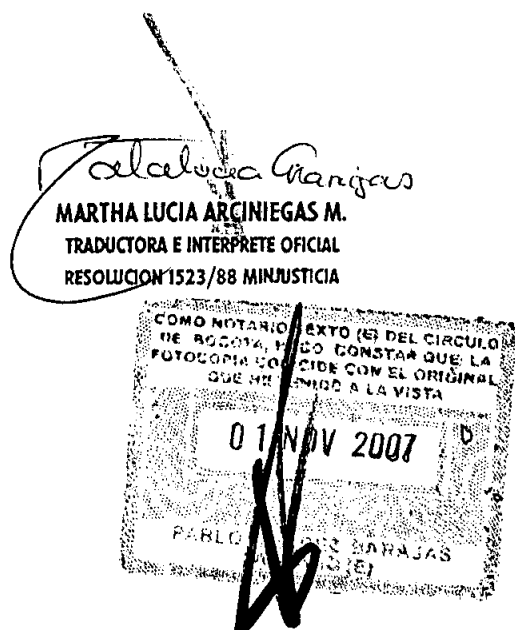
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



INCLASIFICADO
2-06
RECEIVED

750169
Marta Arreaga
CALLE 100 N. 100-100
BOGOTÁ, COLOMBIA

COMO RIVARIO SEXYO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 NOV 2007
PABLO MENDEZ BARRAS
NOTARIO (E)

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 y los registros, 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 adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

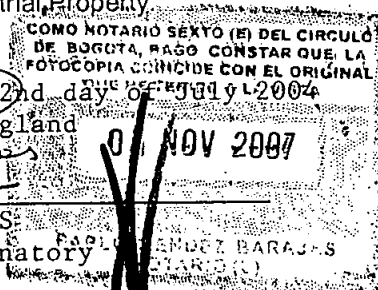
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

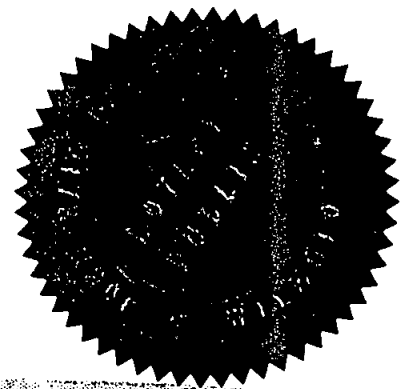
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



(1) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	C07D 211/58; A61K 9/72
(2) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	ASTRAZENECA AB
(10) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0501768-6	02-08-05	SE
		(72) Inventor(es)	GIOVANNINI, Julien y JOSEFSSON, Bo-Göran
		(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(5)	Fecha limite inicio fase nacional:		02-03-08
(6)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		31-07-06
	No. de solicitud		PCT/SE2006/000920
		(87) Publicación internacional	
		Fecha:	08-02-07
		N° publicación:	WO 2007/015666 A1
(4) Título: NUEVA SAL I			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto que es benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil}acetamida o un solvato del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 14-01-08

(51) Clasificación Internacional : C07D 211/58; A61K 9/72

(71) Solicitante(s)

ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) : GIOVANNINI, Julien y JOSEFSSON, Bo-Göran

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33)

País

0501768-6

02-08-05

SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-03-08

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 08-02-07

Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-06

No. publicación: **WO 2007/015666 A1**

No. de solicitud **PCT/SE2006/000920**

(54) Título:

NUEVA SAL I



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 14-01-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 211/58; A61K 9/72

(71) Solicitante(s):

ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): GIOVANNINI, Julien y JOSEFSSON, Bo-Göran

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33)

País

0501768-6

02-08-05

SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-03-08

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

Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-06

No. de solicitud **PCT/SE2006/000920**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 08-02-07

No. Publicación: **WO 2007/015666 A1**

FIGURA CARACTERISTICA

6 x 6 cm

(54) Título:

NUEVA SAL I

(57) Resumen: **Reivindicación número 1.-**

Un compuesto que es benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida o un solvato del mismo.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000920

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:

- ☒ Reivindicaciones Nos.: 13
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
La reivindicación 13 se relacionan a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal para cirugía o para terapia, también como un diagnostico método /Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda se ha ejecutado para esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos.
- ☐ 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:
- ☐ 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:

- ☐ 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.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ 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.:
- ☐ 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 y, si es el caso, el pago de un derecho de 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

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000920

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC: ver hoja adicional

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)

IPC : C07D, A61K, A61P

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

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

EPO-INTERNO, DATOS DE WPI, PAJ, CA, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03051839 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 de Junio de 2003 (26.06.2003), página 8, línea 21 - línea 24 ----	1-13
X	WO 0189492 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 de Noviembre de 2001 (29.11.2001), página 5, línea 5 ----	1-13
A	WO 0031033 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2 de Junio de 2000 (02.06.2000), página 14, línea 2 ----	1-13
A	WO 03068743 A1 (ASTRAZENECA AB), 21 de Agosto de 2003 (21.08.2003), página 4, línea 25 ----	1-13

☒ 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

29 de Agosto de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

10-10-2006

Nombre y dirección del correo de ISA/
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 Stockholm
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado
Fernando Farieta /Eö
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000920

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 0220484 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 de Marzo de 2002 (14.03.2002), página 22, línea 5 ----	1-13
A	WO 0162728 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 de Agosto de 2001 (30.08.2001), página 42, línea 19 - línea 22 ----	1-13
A	WO 0162729 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 de Agosto de 2001 (30.08.2001), página 42, línea 19 - línea 22, RN 356554-80-8 ----	1-13
A	WO 0162757 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 de Agosto de 2001 (30.08.2001), RN 356554-80-8 ----	1-13
A	WO 0198272 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 de Diciembre de 2001 (27.12.2001), página 17, línea 15 - línea 19 ----	1-13
A	WO 0198273 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 de Diciembre de 2001 (27.12.2001), página 16, línea 26 - línea 29 ----	1-13
A	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de Noviembre de 2001 (22.11.2001), página 4, línea 22 - línea 24 ----- -----	1-13

Clasificación internacional de patentes (IPC)

C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Descargue sus documentos de patentes en www.prv.se

Los documentos de patente citados pueden descargarse en www-prv.se siguiendo los siguientes links:

- En inglés/Búsquedas y servicios de consultoría/Documentos citados (servicio en inglés) o
- e-tjänster/anförda dokument (servicio en sueco).

Use el número de la solicitud como nombre de usuario.

El password es **RLRTQZGQTE**.

Las copias impresas pueden ser solicitadas con un costo de 50 SEK por copia de PRV Interat (número de teléfono 08-782 28 85).

La literatura citada, si la hay, será adjuntada en forma de papel.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920

04/03/2006

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
NO 03051839 A1 26/06/2003	AT 325095 T 15/06/2006		
	AU 2002359122 A 00/00/0000		
	CA 2487365 A 26/06/2003		
	DE 60211223 D 00/00/0000		
	EP 1499590 A,B 26/01/2005		
	SE 1499590 T3		
	SE 0104251 D 00/00/0000		
NO 0189492 A1 29/11/2001	AT 274345 T 15/09/2004		
	AU 5900701 A 03/12/2001		
	BR 0110946 A 29/04/2003		
	CA 2409665 A 29/11/2001		
	CN 1430508 A,T 16/07/2003		
	DE 60105147 D,T 08/09/2005		
	EP 1289506 A,B 12/03/2003		
	SE 1289506 T3		
	EP 1452100 A 29/09/2004		
	ES 2223844 T 01/03/2005		
	GB 0012260 D 00/00/0000		
	IL 152470 D 00/00/0000		
	JP 2003534273 T 18/11/2003		
	MX PA02011311 A 25/04/2003		
	NO 20025221 A 31/10/2002		
	NZ 522420 A 30/04/2004		
	PT 1289506 T 31/12/2004		
	SI 1289506 T 28/02/2005		
	US 6869942 B 22/03/2005		
	US 20030236238 A 25/12/2003		
	US 20050207989 A 22/09/2005		
	ZA 200208709 A 10/02/2004		
NO 0031033 A1 02/06/2000	AU 1774600 A 13/06/2000		
	BR 9915735 A 04/09/2001		
	CA 2351631 A 02/06/2000		
	CN 1326440 A,T 12/12/2001		
	DE 19955793 A 25/05/2000		
	EP 1131290 A 12/09/2001		
	ES 2158813 A,B 01/09/2001		
	FR 2786179 A,B 26/05/2000		
	GB 2343894 A,B 24/05/2000		
	GB 9927228 D 00/00/0000		
	IT 1308657 B 09/01/2002		
	IT T0991021 A 22/05/2001		
	JP 3421323 B 30/06/2003		
	JP 2002530375 T 17/09/2002		
	TR 200101397 T 00/00/0000		
	US 6342509 B 29/01/2002		
	ZA 200103940 A 15/08/2002		

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920

04/03/2006

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
NO 03068743 A1 21/08/2003	AU 2003206554 A	00/00/0000	
	BR 0307477 A	09/11/2004	
	CA 2472822 A	21/08/2003	
	CN 1633414 A	29/06/2005	
	EP 1377735 A	07/01/2004	
	EP 1478624 A	24/11/2004	
	JP 2005525341 T	25/08/2005	
	MX PA04007906 A	15/10/2004	
	NO 20043899 A	17/11/2004	
	NZ 534296 A	27/01/2006	
	NZ 541682 A	26/05/2006	
	PL 372538 A	25/07/2005	
	RU 2004122114 A	27/05/2005	
	SE 0200465 D	00/00/0000	
	US 20050107428 A	19/05/2005	
	ZA 200406509 A	15/09/2005	
	SE 0202673 D	00/00/0000	
WO 0220484 A1 14/03/2002	AU 8458401 A	22/03/2002	
	EP 1322611 A	02/07/2003	
	GB 0021670 D	00/00/0000	
	JP 2004508355 T	18/03/2004	
	US 20040102432 A	27/05/2004	

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920

04/03/2006

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO	0162728 A1	30/08/2001	
	AT	280153 T	15/11/2004
	AT	295833 T	15/06/2005
	AU	778048 B	11/11/2004
	AU	783475 B	27/10/2005
	AU	783496 B	03/11/2005
	AU	3629901 A	03/09/2001
	AU	3630001 A	03/09/2001
	AU	3630101 A	03/09/2001
	AU	4322200 A	14/11/2000
	BR	0108677 A	12/11/2002
	BR	0108678 A	03/12/2002
	BR	0108679 A	26/11/2002
	CA	2369301 A	19/10/2000
	CA	2400293 A	30/08/2001
	CA	2400434 A	30/08/2001
	CA	2400435 A	30/08/2001
	CN	1187326 C	02/02/2005
	CN	1229343 C	30/11/2005
	CN	1426393 A,T	25/06/2003
	CN	1426394 A,T	25/06/2003
	CN	1426412 A,T	25/06/2003
	CZ	20022870 A	12/02/2003
	DE	60106581 D,T	15/09/2005
	DE	60110900 D,T	27/04/2006
	DK	1263724 T	15/08/2005
	EE	200200470 A	15/12/2003
	EP	1176967 A	06/02/2002
	EP	1263724 A,B	11/12/2002
	SE	1263724 T3	
	EP	1263725 A,B	11/12/2002
	SE	1263725 T3	
	EP	1263760 A	11/12/2002
	ES	2227140 T	01/04/2005
	ES	2241796 T	01/11/2005
	HK	1048990 A	07/10/2005
	HU	0300922 A	28/07/2003
	IL	151202 D	00/00/0000
	IL	151208 D	00/00/0000
	JP	2002541203 T	03/12/2002
	JP	2003523998 T	12/08/2003
	JP	2003523999 T	12/08/2003
	JP	2003524011 T	12/08/2003
	MX	PA02008241 A	29/11/2002
	MX	PA02008243 A	29/11/2002
	MX	PA02008244 A	29/11/2002
	NO	20023932 A	24/10/2002
	NO	20023933 A	24/10/2002
	NO	20023934 A	07/10/2002
	NZ	520718 A	24/09/2004
	NZ	520719 A	25/06/2004
	PL	358281 A	09/08/2004
	PT	1263724 T	30/09/2005
	PT	1263725 T	28/02/2005
	RU	2265011 C	27/11/2005
	RU	2002122100 A	10/01/2004

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

04/03/2006

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO	0162728 A1	30/08/2001	SE
			0000620 D
			00/00/0000
			SI
			1263724 T
			31/10/2005
			SI
			1263725 T
			28/02/2005
			SK
			12132002 A
			03/06/2003
			US
			6927222 B
			09/08/2005
			US
			6943188 B
			13/09/2005
			US
			6951874 B
			04/10/2005
			US
			20030144267 A
			31/07/2003
			US
			20030149047 A
			07/08/2003
			US
			20030158225 A
			21/08/2003
			WO
			0162729 A
			30/08/2001
			WO
			0162757 A
			30/08/2001
			ZA
			200206402 A
			12/11/2003
			ZA
			200206404 A
			12/11/2003
			ZA
			200206665 A
			20/11/2003
			AU
			1906901 A
			04/06/2001
			EP
			1232665 A
			21/08/2002
			JP
			2003516001 T
			07/05/2003
			SE
			0002234 D
			00/00/0000
			SE
			0003979 D
			00/00/0000

Forma PCT/ ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920

04/03/2006

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0162729 A1 30/08/2001	AT 280153 T 15/11/2004		
	AT 295833 T 15/06/2005		
	AU 778048 B 11/11/2004		
	AU 783475 B 27/10/2005		
	AU 783496 B 03/11/2005		
	AU 3629901 A 03/09/2001		
	AU 3630001 A 03/09/2001		
	AU 3630101 A 03/09/2001		
	AU 4322200 A 14/11/2000		
	BR 0108677 A 12/11/2002		
	BR 0108678 A 03/12/2002		
	BR 0108679 A 26/11/2002		
	CA 2369301 A 19/10/2000		
	CA 2400293 A 30/08/2001		
	CA 2400434 A 30/08/2001		
	CA 2400435 A 30/08/2001		
	CN 1187326 C 02/02/2005		
	CN 1229343 C 30/11/2005		
	CN 1426393 A,T 25/06/2003		
	CN 1426394 A,T 25/06/2003		
	CN 1426412 A,T 25/06/2003		
	CZ 20022870 A 12/02/2003		
	DE 60106581 D,T 15/09/2005		
	DE 60110900 D,T 27/04/2006		
	DK 1263724 T 15/08/2005		
	EE 200200470 A 15/12/2003		
	EP 1176967 A 06/02/2002		
	EP 1263724 A,B 11/12/2002		
	SE 1263724 T3		
	EP 1263725 A,B 11/12/2002		
	SE 1263725 T3		
	EP 1263760 A 11/12/2002		
	ES 2227140 T 01/04/2005		
	ES 2241796 T 01/11/2005		
	HK 1048990 A 07/10/2005		
	HU 0300922 A 28/07/2003		
	IL 151202 D 00/00/0000		
	IL 151208 D 00/00/0000		
	JP 2002541203 T 03/12/2002		
	JP 2003523998 T 12/08/2003		
	JP 2003523999 T 12/08/2003		
	JP 2003524011 T 12/08/2003		
	MX PA02008241 A 29/11/2002		
	MX PA02008243 A 29/11/2002		
	MX PA02008244 A 29/11/2002		
	NO 20023932 A 24/10/2002		
	NO 20023933 A 24/10/2002		
	NO 20023934 A 07/10/2002		
	NZ 520718 A 24/09/2004		
	NZ 520719 A 25/06/2004		
	PL 358281 A 09/08/2004		
	PT 1263724 T 30/09/2005		
	PT 1263725 T 28/02/2005		
	RU 2265011 C 27/11/2005		
	RU 2002122100 A 10/01/2004		

Forma PCT/ ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920**04/03/2006**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0162729 A1 30/08/2001	SE 0000620 D 00/00/0000		
	SI 1263724 T 31/10/2005		
	SI 1263725 T 28/02/2005		
	SK 12132002 A 03/06/2003		
	US 6927222 B 09/08/2005		
	US 6943188 B 13/09/2005		
	US 6951874 B 04/10/2005		
	US 20030144267 A 31/07/2003		
	US 20030149047 A 07/08/2003		
	US 20030158225 A 21/08/2003		
	WO 0162728 A 30/08/2001		
	WO 0162757 A 30/08/2001		
	ZA 200206402 A 12/11/2003		
	ZA 200206404 A 12/11/2003		
	ZA 200206665 A 20/11/2003		
	AU 1906901 A 04/06/2001		
	EP 1232665 A 21/08/2002		
	JP 2003516001 T 07/05/2003		
	SE 0002234 D 00/00/0000		
	SE 0003979 D 00/00/0000		

Forma PCT/ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

04/03/2006

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WD 0162757 A1 30/08/2001	AT 280153 T 15/11/2004		
	AT 295833 T 15/06/2005		
	AU 778048 B 11/11/2004		
	AU 783475 B 27/10/2005		
	AU 783496 B 03/11/2005		
	AU 3629901 A 03/09/2001		
	AU 3630001 A 03/09/2001		
	AU 3630101 A 03/09/2001		
	AU 4322200 A 14/11/2000		
	BR 0108677 A 12/11/2002		
	BR 0108678 A 03/12/2002		
	BR 0108679 A 26/11/2002		
	CA 2369301 A 19/10/2000		
	CA 2400293 A 30/08/2001		
	CA 2400434 A 30/08/2001		
	CA 2400435 A 30/08/2001		
	CN 1187326 C 02/02/2005		
	CN 1229343 C 30/11/2005		
	CN 1426393 A,T 25/06/2003		
	CN 1426394 A,T 25/06/2003		
	CN 1426412 A,T 25/06/2003		
	CZ 20022870 A 12/02/2003		
	DE 60106581 D,T 15/09/2005		
	DE 60110900 D,T 27/04/2006		
	DK 1263724 T 15/08/2005		
	EE 200200470 A 15/12/2003		
	EP 1176967 A 06/02/2002		
	EP 1263724 A,B 11/12/2002		
	SE 1263724 T3		
	EP 1263725 A,B 11/12/2002		
	SE 1263725 T3		
	EP 1263760 A 11/12/2002		
	ES 2227140 T 01/04/2005		
	ES 2241796 T 01/11/2005		
	HK 1048990 A 07/10/2005		
	HU 0300922 A 28/07/2003		
	IL 151202 D 00/00/0000		
	IL 151208 D 00/00/0000		
	JP 2002541203 T 03/12/2002		
	JP 2003523998 T 12/08/2003		
	JP 2003523999 T 12/08/2003		
	JP 2003524011 T 12/08/2003		
	MX PA02008241 A 29/11/2002		
	MX PA02008243 A 29/11/2002		
	MX PA02008244 A 29/11/2002		
	NO 20023932 A 24/10/2002		
	NO 20023933 A 24/10/2002		
	NO 20023934 A 07/10/2002		
	NZ 520718 A 24/09/2004		
	NZ 520719 A 25/06/2004		
	PL 358281 A 09/08/2004		
	PT 1263724 T 30/09/2005		
	PT 1263725 T 28/02/2005		
	RU 2265011 C 27/11/2005		
	RU 2002122100 A 10/01/2004		

Forma PCT/ ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000920

04/03/2006

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0162757 A1 30/08/2001	SE 0000620 D 00/00/0000	SI 1263724 T 31/10/2005	
	SI 1263725 T 28/02/2005	SK 12132002 A 03/06/2003	
	US 6927222 B 09/08/2005	US 6943188 B 13/09/2005	
	US 6951874 B 04/10/2005	US 20030144267 A 31/07/2003	
	US 20030149047 A 07/08/2003	US 20030158225 A 21/08/2003	
	WO 0162728 A 30/08/2001	WO 0162729 A 30/08/2001	
	ZA 200206402 A 12/11/2003	ZA 200206404 A 12/11/2003	
	ZA 200206665 A 20/11/2003	AU 1906901 A 04/06/2001	
	EP 1232665 A 21/08/2002	JP 2003516001 T 07/05/2003	
	SE 0002234 D 00/00/0000	SE 0003979 D 00/00/0000	
WO 0198272 A1 27/12/2001	AT 259354 T 15/02/2004	AU 2238901 A 25/06/2001	
	AU 7476401 A 02/01/2002	BR 0111669 A 01/04/2003	
	CA 2411255 A 27/12/2001	CN 1447794 A,T 08/10/2003	
	CZ 20024147 A 14/05/2003	DE 60102020 D,T 19/08/2004	
	EE 200200697 A 16/08/2004	EP 1299356 A,B 09/04/2003	
	SE 1299356 T3 16/09/2004	ES 2214427 T 00/00/0000	
	HK 1051372 A 29/12/2003	HU 0301254 A 00/00/0000	
	IL 153168 D 15/01/2004	JP 2004501137 T 25/04/2003	
	NK PA02012426 A 04/02/2003	NZ 20026081 A 28/05/2004	
	PL 523110 A 23/08/2004	PT 359414 A 31/05/2004	
	SE 1299356 T 00/00/0000	SI 1299356 T 30/06/2004	
	SK 17942002 A 07/10/2003	TR 200401052 T 22/11/2004	
	UA 73568 C 15/04/2003	US 7005439 B 28/02/2006	
	US 20030153555 A 14/08/2003	US 20050239801 A 27/10/2005	
	ZA 200209906 A 05/03/2004	RU 2261245 C 27/09/2005	
	SE 0003980 D 00/00/0000		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2006/000920

04/03/2006

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0198273 A1 27/12/2001	AU 766206 B 09/10/2003		
	AU 2033401 A 12/06/2001		
	AU 7476301 A 02/01/2002		
	BR 0111667 A 13/05/2003		
	CA 2414095 A 27/12/2001		
	CN 1476434 A,T 18/02/2004		
	CZ 20024146 A 14/05/2003		
	EE 200200704 A 16/08/2004		
	EP 1299357 A 09/04/2003		
	HU 0301187 A 28/08/2003		
	IL 153167 D 00/00/0000		
	JP 2003515372 T 07/05/2003		
	JP 2004507461 T 11/03/2004		
	MX PA02012425 A 25/04/2003		
	NO 20026064 A 17/02/2003		
	NZ 523047 A 24/09/2004		
	PL 366198 A 24/01/2005		
	SE 0002331 D 00/00/0000		
	SK 17932002 A 11/09/2003		
	US 6911458 B 28/06/2005		
	US 20030162772 A 28/08/2003		
	US 20050090494 A 28/04/2005		
	ZA 200209904 A 05/03/2004		
	SE 0004480 D 00/00/0000		
WO 0187839 A1 22/11/2001	AU 5898101 A 26/11/2001		
	BR 0110767 A 11/02/2003		
	CA 2407258 A 22/11/2001		
	CN 1441781 A,T 10/09/2003		
	CZ 20023777 A 14/05/2003		
	EE 200200647 A 16/08/2004		
	EP 1289957 A 12/03/2003		
	GB 0011838 D 00/00/0000		
	HU 0302153 A 28/10/2003		
	IL 152418 D 00/00/0000		
	JP 2003533510 T 11/11/2003		
	MX PA02011304 A 25/04/2003		
	NO 20025430 A 18/12/2002		
	PL 365118 A 27/12/2004		
	RU 2002128614 A 27/02/2004		
	SK 16152002 A 02/05/2003		
	US 20040006081 A 08/01/2004		
	ZA 200208894 A 02/02/2004		

Forma PCT/ ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000920**Box No. 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.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.
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 No. 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000920

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CA, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03051839 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003), page 8, line 21 - line 24 --	1-13
X	WO 0189492 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 November 2001 (29.11.2001), page 5, line 5 --	1-13
A	WO 0031033 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2 June 2000 (02.06.2000), page 14, line 2 --	1-13
A	WO 03068743 A1 (ASTRAZENECA AB), 21 August 2003 (21.08.2003), page 4, line 25 --	1-13

☒ 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2006

Date of mailing of the international search report

10-10-2006

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Fernando Farieta/Eö

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000920

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0220484 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 March 2002 (14.03.2002), page 22, line 5 --	1-13
A	WO 0162728 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), page 42, line 19 - line 22 --	1-13
A	WO 0162729 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), page 42, line 19 - line 22, RN 356554-80-8 --	1-13
A	WO 0162757 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), RN 356554-80-8 --	1-13
A	WO 0198272 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 December 2001 (27.12.2001), page 17, line 15 - line 19 --	1-13
A	WO 0198273 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 December 2001 (27.12.2001), page 16, line 26 - line 29 --	1-13
A	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 November 2001 (22.11.2001), page 4, line 22 - line 24 -- -----	1-13

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000920

International patent classification (IPC)

C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is RLRTQZGQTE.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000920

WO	03051839	A1	26/06/2003	AT	325095	T	15/06/2006
				AU	2002359122	A	00/00/0000
				CA	2487365	A	26/06/2003
				DE	60211223	D	00/00/0000
				EP	1499590	A,B	26/01/2005
				SE	1499590	T3	
				SE	0104251	D	00/00/0000
WO	0189492	A1	29/11/2001	AT	274345	T	15/09/2004
				AU	5900701	A	03/12/2001
				BR	0110946	A	29/04/2003
				CA	2409665	A	29/11/2001
				CN	1430508	A,T	16/07/2003
				DE	60105147	D,T	08/09/2005
				EP	1289506	A,B	12/03/2003
				SE	1289506	T3	
				EP	1462100	A	29/09/2004
				ES	2223844	T	01/03/2005
				GB	0012260	D	00/00/0000
				IL	152470	D	00/00/0000
				JP	2003534273	T	18/11/2003
				MX	PA02011311	A	25/04/2003
				NO	20025221	A	31/10/2002
				NZ	522420	A	30/04/2004
				PT	1289506	T	31/12/2004
				SI	1289506	T	28/02/2005
				US	6869942	B	22/03/2005
				US	20030236238	A	25/12/2003
				US	20050207989	A	22/09/2005
				ZA	200208709	A	10/02/2004
WO	0031033	A1	02/06/2000	AU	1774600	A	13/06/2000
				BR	9915735	A	04/09/2001
				CA	2351631	A	02/06/2000
				CN	1326440	A,T	12/12/2001
				DE	19955793	A	25/05/2000
				EP	1131290	A	12/09/2001
				ES	2158813	A,B	01/09/2001
				FR	2786179	A,B	26/05/2000
				GB	2343894	A,B	24/05/2000
				GB	9927228	D	00/00/0000
				IT	1308657	B	09/01/2002
				IT	T0991021	A	22/05/2001
				JP	3421323	B	30/06/2003
				JP	2002530375	T	17/09/2002
				TR	200101397	T	00/00/0000
				US	6342509	B	29/01/2002
				ZA	200103940	A	15/08/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.
PCT/SE2006/000920

WO	03068743	A1	21/08/2003	AU	2003206554	A	00/00/0000
				BR	0307477	A	09/11/2004
				CA	2472822	A	21/08/2003
				CN	1633414	A	29/06/2005
				EP	1377735	A	07/01/2004
				EP	1478624	A	24/11/2004
				JP	2005525341	T	25/08/2005
				MX	PA04007906	A	15/10/2004
				NO	20043899	A	17/11/2004
				NZ	534296	A	27/01/2006
				NZ	541682	A	26/05/2006
				PL	372538	A	25/07/2005
				RU	2004122114	A	27/05/2005
				SE	0200465	D	00/00/0000
				US	20050107428	A	19/05/2005
				ZA	200406509	A	15/09/2005
				SE	0202673	D	00/00/0000
WO	0220484	A1	14/03/2002	AU	8458401	A	22/03/2002
				EP	1322611	A	02/07/2003
				GB	0021670	D	00/00/0000
				JP	2004508355	T	18/03/2004
				US	20040102432	A	27/05/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000920

WO	0162728	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AT	295833	T	15/06/2005
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	783475	B	27/10/2005
				AU	783496	B	03/11/2005
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1187326	C	02/02/2005
				CN	1229343	C	30/11/2005
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D,T	15/09/2005
				DE	60110900	D,T	27/04/2006
				DK	1263724	T	15/08/2005
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A,B	11/12/2002
				SE	1263724	T3	
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				ES	2227140	T	01/04/2005
				ES	2241796	T	01/11/2005
				HK	1048990	A	07/10/2005
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				PT	1263724	T	30/09/2005
				PT	1263725	T	28/02/2005
				RU	2265011	C	27/11/2005
				RU	2002122100	A	10/01/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.
PCT/SE2006/000920

WO	0162728	A1	30/08/2001	SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263724	T	31/10/2005
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	6927222	B	09/08/2005
				US	6943188	B	13/09/2005
				US	6951874	B	04/10/2005
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162729	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000
				SE	0003979	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000920

WO	0162729	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AT	295833	T	15/06/2005
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	783475	B	27/10/2005
				AU	783496	B	03/11/2005
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1187326	C	02/02/2005
				CN	1229343	C	30/11/2005
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D,T	15/09/2005
				DE	60110900	D,T	27/04/2006
				DK	1263724	T	15/08/2005
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A,B	11/12/2002
				SE	1263724	T3	
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				ES	2227140	T	01/04/2005
				ES	2241796	T	01/11/2005
				HK	1048990	A	07/10/2005
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				PT	1263724	T	30/09/2005
				PT	1263725	T	28/02/2005
				RU	2265011	C	27/11/2005
				RU	2002122100	A	10/01/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.
PCT/SE2006/000920

WO	0162729	A1	30/08/2001	SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263724	T	31/10/2005
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	6927222	B	09/08/2005
				US	6943188	B	13/09/2005
				US	6951874	B	04/10/2005
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162728	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000
				SE	0003979	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000920

WO	0162757	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AT	295833	T	15/06/2005
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	783475	B	27/10/2005
				AU	783496	B	03/11/2005
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1187326	C	02/02/2005
				CN	1229343	C	30/11/2005
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D,T	15/09/2005
				DE	60110900	D,T	27/04/2006
				DK	1263724	T	15/08/2005
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A,B	11/12/2002
				SE	1263724	T3	
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				ES	2227140	T	01/04/2005
				ES	2241796	T	01/11/2005
				HK	1048990	A	07/10/2005
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				PT	1263724	T	30/09/2005
				PT	1263725	T	28/02/2005
				RU	2265011	C	27/11/2005
				RU	2002122100	A	10/01/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000920

WO	0162757	A1	30/08/2001	SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263724	T	31/10/2005
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	6927222	B	09/08/2005
				US	6943188	B	13/09/2005
				US	6951874	B	04/10/2005
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162728	A	30/08/2001
				WO	0162729	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000
				SE	0003979	D	00/00/0000
WO	0198272	A1	27/12/2001	AT	259354	T	15/02/2004
				AU	2238901	A	25/06/2001
				AU	7476401	A	02/01/2002
				BR	0111669	A	01/04/2003
				CA	2411255	A	27/12/2001
				CN	1447794	A,T	08/10/2003
				CZ	20024147	A	14/05/2003
				DE	60102020	D,T	19/08/2004
				EE	200200697	A	16/08/2004
				EP	1299356	A,B	09/04/2003
				SE	1299356	T3	
				ES	2214427	T	16/09/2004
				HK	1051372	A	00/00/0000
				HU	0301254	A	29/12/2003
				IL	153168	D	00/00/0000
				JP	2004501137	T	15/01/2004
				MX	PA02012426	A	25/04/2003
				NO	20026081	A	04/02/2003
				NZ	523110	A	28/05/2004
				PL	359414	A	23/08/2004
				PT	1299356	T	31/05/2004
				SE	0002330	D	00/00/0000
				SI	1299356	T	30/06/2004
				SK	17942002	A	07/10/2003
				TR	200401052	T	22/11/2004
				UA	73568	C	15/04/2003
				US	7005439	B	28/02/2006
				US	20030153555	A	14/08/2003
				US	20050239801	A	27/10/2005
				ZA	200209906	A	05/03/2004
				RU	2261245	C	27/09/2005
				SE	0003980	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000920

WO	0198273 A1	27/12/2001	AU	766206 B	09/10/2003			
			AU	2033401 A	12/06/2001			
			AU	7476301 A	02/01/2002			
			BR	0111667 A	13/05/2003			
			CA	2414095 A	27/12/2001			
			CN	1476434 A,T	18/02/2004			
			CZ	20024146 A	14/05/2003			
			EE	200200704 A	16/08/2004			
			EP	1299357 A	09/04/2003			
			HU	0301187 A	28/08/2003			
			IL	153167 D	00/00/0000			
			JP	2003515372 T	07/05/2003			
			JP	2004507461 T	11/03/2004			
			MX	PA02012425 A	25/04/2003			
			NO	20026064 A	17/02/2003			
			NZ	523047 A	24/09/2004			
			PL	366198 A	24/01/2005			
			SE	0002331 D	00/00/0000			
			SK	17932002 A	11/09/2003			
			US	6911458 B	28/06/2005			
			US	20030162772 A	28/08/2003			
			US	20050090494 A	28/04/2005			
			ZA	200209904 A	05/03/2004			
			SE	0004480 D	00/00/0000			

			WO	0187839 A1	22/11/2001	AU	5898101 A	26/11/2001
						BR	0110767 A	11/02/2003
						CA	2407258 A	22/11/2001
						CN	1441781 A,T	10/09/2003
						CZ	20023777 A	14/05/2003
						EE	200200647 A	16/08/2004
						EP	1289957 A	12/03/2003
						GB	0011838 D	00/00/0000
						HU	0302153 A	28/10/2003
						IL	152418 D	00/00/0000
						JP	2003533510 T	11/11/2003
						MX	PA02011304 A	25/04/2003
						NO	20025430 A	18/12/2002
						PL	365118 A	27/12/2004
RU	2002128614 A	27/02/2004						
SK	16152002 A	02/05/2003						
US	20040006081 A	08/01/2004						
ZA	200208894 A	02/02/2004						

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
8 de Febrero de 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/015666 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 211/58 (2006.01) A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2006/000920

(22) Fecha de Registro Internacional: 31 de Julio de 2006
(31.07.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0501786-6 2 de Agosto de 2005 (02.08.2005) SE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EU):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para EU solamente):
GIOVANNINI, Julien [FR/SE]; AstraZeneca R & D Lund,
S-221 87 Lund (SE). JOSEFSSON, Bo-Göran [SE/SE];
AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agente: ASTRAZENECA: Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la 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).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) TÍTULO: NUEVA SAL I

(57) Resumen: La invención provee benzoato de N-{2-[[[(2S)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil}acetamida o un solvato del mismo, composiciones farmacéuticas que contienen la sal o solvato de la misma y el uso de la sal o solvato en terapia.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 February 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/015666 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 211/58 (2006.01) A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2006/000920

(22) International Filing Date: 31 July 2006 (31.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0501768-6 2 August 2005 (02.08.2005) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GIOVANNINI, Julien** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **JOSEFSSON, Bo-Göran** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, TG).

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.



WO 2007/015666 A1

(54) Title: NEW SALT I

(57) Abstract: The invention provides N-[2-(((2S)-3-([1-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl]amino)-2-hydroxy-2-methylpropyl)oxy)-4-hydroxyphenyl]acetamide benzoate or a solvate thereof, pharmaceutical compositions containing the salt or solvate and use of the salt or solvate in therapy.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Fecha de envío por correo (día/mes/año) 7 de Diciembre de 2007 (07.12.2007)
Archivo de referencia del solicitante o agente 101934-1 WO
Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000920

Para: ASTRAZENECA Global Intellectual Property S-151 85 Södertälje SUECIA
--

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
31 de Julio de 2006 (31.07.06)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección GIOVANNINI, Julien AstraZeneca R & D Lund S-221 87 Lund Suecia	País de Nacionalidad FR	País de Residencia SE
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleprinter	

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección GIOVANNINI, Julien AstraZeneca R & Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leics. LE11 5RH Reino Unido.	País de Nacionalidad FR	País de Residencia SE
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleprinter	

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☐ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsímile No.: +41 22 338 70 90	Funcionario autorizado Ha Kinam e-mail pt12.pct@wipo.int Teléfono No.: +41 22 338 74 12
--	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 07 December 2007 (07.12.2007)	
Applicant's or agent's file reference 101934-1 WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/SE2006/000920	International filing date (day/month/year) 31 July 2006 (31.07.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address GIOVANNINI, Julien AstraZeneca R & D Lund S-221 87 Lund Sweden		State of Nationality FR	State of Residence SE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☐ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address GIOVANNINI, Julien AstraZeneca R & Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leics. LE11 5RH United Kingdom		State of Nationality FR	State of Residence SE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☐ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned		
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned		
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90		Authorized officer Ha Kinam e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12	

NUEVA SAL I

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención provee benzoato de *N*-{2-[[((2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil}acetamida o un solvato del mismo, composiciones farmacéuticas que contienen la sal o solvato de la misma y el uso de la sal o solvato en terapia.

10

NUEVA SAL I

La presente invención se relaciona con una sal de un derivado de piperidina, composición farmacéutica que lo contiene y su uso en terapia.

5

El receptor 1 de quimioquina (CCR1) está altamente expresado en tejidos afectados en diferentes enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas, hiper proliferativas y mediadas inmunológicamente, p.e. asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Por lo tanto, se espera que la inhibición de eventos mediados por CCR1 con la sal de la invención, p.e. mediante activación y migración celular, sea efectiva en el tratamiento de tales condiciones.

En la fabricación de formulaciones farmacéuticas, es importante que el compuesto activo esté en una forma en la cual puede ser manipulado y procesado convenientemente con el fin de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable. En relación a esto, la estabilidad química y la estabilidad física del compuesto activo son factores importantes. El compuesto activo, y las formulaciones que lo contienen, deben ser capaces de ser almacenadas efectivamente durante períodos de tiempo apreciables, sin exhibir ningún cambio significativo de las características físico-químicas (p.e. composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad) del compuesto activo.

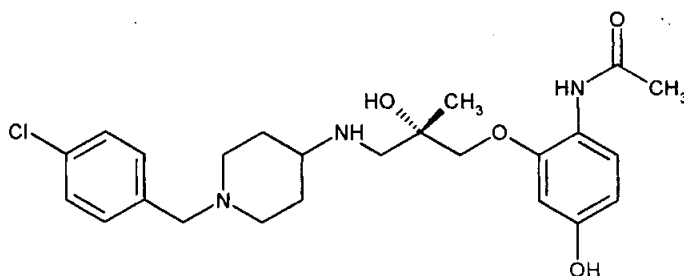
Adicionalmente, si el compuesto activo será incorporado en una formulación para administración pulmonar, p.e., mediante un inhalador de polvo seco tal como el dispositivo Turbuhaler®, es deseable que el compuesto activo pueda ser fácilmente micronizado para producir un polvo con buenas propiedades de flujo y que comprende una alta fracción de partícula cristalina fina (p.e. una fracción en la cual las partículas de compuesto activo tienen un diámetro

aerodinámico promedio de masa de menos de 10 μm (micrómetros)). Tal fracción es capaz de ser transportada adentro de los pulmones conduciendo a una absorción más rápida e incrementada del compuesto activo.

- 5 La Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 03/051839 revela generalmente ciertos derivados de piperidinilo que tienen actividad como antagonistas de CCR1 y, en particular, el compuesto 4-((2S)-3-[2-(acetilamino)-5-hidroxifenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropil]amonio)-1-(4-clorobencil)piperidina y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. La única sal de este compuesto revelado específicamente en la
- 10 solicitud es la sal de ditrifluoroacetato, la cual siendo de carácter amorfo, no la hace adecuada para uso en una formulación de polvo seco para administración pulmonar.
- 15 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que es posible preparar una sal del compuesto 4-((2S)-3-[2-(acetilamino)-5-hidroxifenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropil]amonio)-1-(4-clorobencil)piperidina que tiene buenas propiedades fisico-químicas que es capaz de ser formulada en una formulación de polvo seco para administración pulmonar.

20

La estructura de la 4-((2S)-3-[2-(acetilamino)-5-hidroxifenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropil]amonio)-1-(4-clorobencil)piperidina se muestra a continuación:



25

Así, de acuerdo con la presente invención, se provee la sal de benzoato de 4-
(((2S)-3-[2-(acetilamino)-5-hidroxifenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropil)amonio)-1-(4-
clorobencil)piperidina (de aquí en adelante referida como benzoato de N-{2-
[(((2S)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-
5 hidroxifenil}acetamida, "la sal de benzoato").

La invención también provee solvatos (incluyendo hidratos) de la sal de benzoato. Sin embargo, la sal de benzoato es preferiblemente anhidra, y preferiblemente en forma no solvatada.

10

En una realización de la invención, la sal de benzoato o solvato de la misma tiene propiedades cristalinas y es preferiblemente al menos 50% cristalina, más preferiblemente al menos 60% cristalina, aún más preferiblemente al menos 70% cristalina, y lo más preferido, al menos 80% cristalina. La cristalinidad
15 puede ser estimada mediante técnicas de difracción de Rayos X convencionales.

En otra realización de la invención, la sal de benzoato o solvato de la misma es de 50%, 60%, 70%, 80% o 90% a 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%
20 cristalina.

Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que la sal de benzoato es polimórficas y a la fecha se han aislado y caracterizado dos formas.

25 Un polimorfo (de aquí en adelante referido como la Forma A) exhibe al menos los siguientes picos de difracción de polvo de Rayos X (XRPD) característicos (expresados en grados 2θ) (el margen de error es consistente con el capítulo general de la United States Pharmacopeia sobre difracción de Rayos X (USP941) – ver la Convención de Farmacopeia de Los Estados Unidos (United
30 States Pharmacopeia Convention). X-Ray Diffraction, General Test <941>.

United States Pharmacopeia, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089):

- (1) 6.1, 10.7 y 19.3, o
- 5 (2) 6.1, 12.2 y 14.1, o
- (3) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 18.1 y 19.3, o
- (4) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.7, 18.1 y 19.3, o
- (5) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.1 y 19.3, o
- (6) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.1, 15.7, 18.1 y 19.3, o
- 10 (7) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.1, 15.7, 18.1, 19.3, 21.2 y 24.6.

La Forma A puede ser preparada sustancialmente libre de otras formas físicas mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

- 15 (i) Contactar una solución calentada de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida disuelta en un solvente adecuado o mezcla de solventes (p.e. un solvente orgánico tal como un solvente polar, cuyos ejemplos incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona y acetato de etilo), con
- 20 (ii) Una solución calentada de ácido benzoico disuelta en un solvente adecuado o mezcla de solventes (p.e. un solvente orgánico tal como un solvente polar, cuyos ejemplos incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona y acetato de etilo), para obtener una mezcla,
- 25 (iii) Permitir que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente (p.e. 20°C) para producir un precipitado de la Forma A del benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida, y
- (iv) Separar el precipitado de la mezcla.

30

El otro polimorfo (de aquí en adelante referido como la Forma B) exhibe al menos los siguientes picos de difracción de polvo de Rayos X (XRPD) característicos (expresados en grados 2θ) (el margen de error es consistente con el capítulo general de la United States Pharmacopeia sobre difracción de Rayos X (USP941) – ver la Convención de Farmacopeia de Los Estados Unidos (United States Pharmacopeia Convention). X-Ray Diffraction, General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089):

- 10 (1) 6.5, 9.3 y 10.5, o
- (2) 6.5, 9.3, 17.6 y 17.8, o
- (3) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0 y 12.4, o
- (4) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6 y 17.8, o
- (5) 6.5, 13.0 y 20.2, o
- 15 (6) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6, 17.8 y 19.2, o
- (7) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6, 17.8, 19.2, 20.2, 22.8 y 26.0, o
- (8) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6, 17.8, 19.2, 20.2, 22.8, 24.2, 26.0 y 30.7.

20

La Forma B se puede preparar sustancialmente libre de otras formas físicas mediante el calentamiento controlado de la Forma A como se describe en los Ejemplos, o mediante una técnica de suspensión que comprende dissolver, por ejemplo, 20% p de una muestra de la Forma A en un solvente adecuado (p.e., un solvente orgánico tal como un solvente polar, cuyos ejemplos incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y acetona) para formar una suspensión, y homogenizar la suspensión a temperatura ambiente (p.e. 20°C) por al menos 7 días, o disolviendo la Forma A y ácido benzoico en un solvente adecuado (p.e. isopropanol calentado) para formar una mezcla, permitir que la

mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y sembrar periódicamente la mezcla con cristales de la Forma B.

5 Cuando se hace referencia en esta descripción a la Forma A o Forma B que es sustancialmente libre de otras formas físicas (o sustancialmente pura), esto significa que preferiblemente, al menos 90% en peso, p.e. 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %p, de la sal de benzoato está en esa forma física.

10 La Tabla 1 siguiente provee datos cristalográficos adicionales sobre las Formas A y B de la sal de benzoato determinada a temperatura ambiente.

Tabla 1

	Forma A	Forma B
Sistema Cristalino	Monoclónico	Ortorómbico
Dimensiones y ángulo de celda elemental		
a (Å)	10.82 ± 0.02	10.293 ± 0.002
b (Å)	10.064 ± 0.012	10.733 ± 0.002
c (Å)	14.65 ± 0.03	27.447 ± 0.008
α (°)	90.00	90.00
β (°)	97.86 ± 0.06	90.00
γ (°)	90.00	90.00

15 Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de la actividad del receptor CCR1 o MIP-1α el ditrifluoroacetato de [N-{2-(((2S)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil}acetamida tiene un IC50 por debajo de 50 nM en el ensayo de unión de CCR1 humana tal como el descrito en la sección [Ejemplo presente] y pueden ser administrados a un mamífero, incluyendo el hombre, para el

tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente.

Ejemplos de estas condiciones son:

5

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo inducida por aspirina y NSAID), asma crónica o inveterada (p.e. asma tardía e hiperrespuesta de las
- 10 vías aéreas), y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper-respuestas de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como EPOC irreversible; bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y
- 15 enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, incluyendo incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y
- 20 tromboticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda, alérgica, atrópica y rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis
- 25 membranosa incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis perenne y estacional (alérgica) incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debido al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

30

2. huesos y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de espalda baja y cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still;

5 espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriática, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con la infección y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo gota urato, enfermedad de

10 deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad de tejido conectivo mezclado, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias que incluyen

15 dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitidas incluyendo arteritis de célula gigante, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, y

20 vasculitidas asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de espalda bajo; fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre Periódica Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármaco, tendinitis, y miopatías; y enfermedad de Reiter;

25

3. dolor y remodelamiento del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debido a lesión [por ejemplo lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristal), otra enfermedad de articulación (tal como degeneración de

30 disco intervertebral o degeneración de articulación temporomandibular),

enfermedad de remodelamiento óseo (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno de tejido conectivo mezclado, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

5

4. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis herpetiformis, plano del linchen, lichen escleroso y atrópico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, infecciosa y no-infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel diferente a melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármaco incluyendo erupciones por fármaco fijas; pénfigo ampollar; uveítis y conjuntivitis vernal;

10

5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes; degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo viral, fúngica, y bacteriana;

20

6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome de intestino irritable, trastorno de intestino irritable, y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);

25

30

7. abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, aguda y crónica;
8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina);
9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico seguido, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel o córnea o siguiendo la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto versus hospedero;
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes de desmielinación; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulación y hueso, dolor que surge por el cáncer y la invasión de tumor, síndromes de dolor neuropático incluyendo neuropatías diabéticas, post-herpéticas, y asociadas con el VIH; neurosarcooidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;
11. otros trastornos auto-inmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos; lupus sistémico, eritematoso; lepra lepromatosa; diabetes tipo I, síndrome nefrótico;

5

13. cardiovascular: aterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y auto-inmunes incluyendo sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo infecciosa (por ejemplo sífilis);
10 vasculitidas; trastornos de las venas próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de vena profunda y complicaciones de venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, pulmón (p.e., cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y sarcoma escamoso, y malignancias que afectan la médula espinal (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y diferente de Hodgkin's; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad
15 metastásica y recurrencias de tumor, y síndromes paraneoplásicos; y
20

15. tracto gastrointestinal: enfermedad celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino, síndrome de
25 intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, p.e., migraña, rinitis y eccema.

Así, la presente invención provee benzoato de $N\text{-}\{2\text{-}[\text{((2S)-3-\{[1-(4\text{-clorobencil})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\text{-}2\text{-hidroxi-2-metilpropil})\text{oxi}}]\text{-4-hidroxifenil}\}\text{acetamida}$ o un solvato del mismo para uso en terapia.
30

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de benzoate de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida o un solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" incluye también "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse concordantemente.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se consideran de otra forma en riesgo aumentado de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o selección que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

La invención provee también un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que sufre de, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida o un solvato del mismo.

La invención provee aún un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas, p.e., una enfermedad de las vías aéreas obstructiva reversible, en un paciente que sufre de, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de benzoato de

N-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida o un solvato del mismo.

5 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosis administrada variará, por supuesto con el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado, pero puede estar típicamente en el rango de 0.001 mg/kg a 30 mg/kg.

10 La sal de benzoato o solvato de la misma de acuerdo con la invención se puede usar por si mismo, pero será generalmente administrado en la forma de una composición farmacéutica en la cual la sal de benzoato o solvato de la misma (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describe en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form
15 Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05
20 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %w, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

La presente invención provee también una composición farmacéutica que
25 comprende benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida o un solvato del mismo en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida o un solvato del mismo con un adyuvante, diluyente o

5 vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (p.e. a la piel o al pulmón y/o vías aéreas) en la forma, p.e., de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo

10 seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler®; o sistémicamente, p.e., mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en la forma de

15 supositorios; o transdérmicamente.

En una realización de la invención, la sal de benzoato de la invención es administrada mediante inhalación. En una realización adicional, la sal de benzoato de la invención es administrada por medio de un inhalador de polvo

20 seco. El inhalador puede ser un inhalador de una sola dosis o dosis múltiples, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

Cuando se administra mediante inhalación, la dosis del compuesto (p.e. sal de benzoato) de la invención puede estar en el rango de 0.1 µg a 10000 µg, 0.1 a

25 5000 µg, 0.1 a 1000 µg, 0.1 a 500 µg, 0.1 a 200 µg, 0.1 a 200 µg, 0.1 a 100 µg, 0.1 a 50 µg, 5 µg a 5000 µg, 5 a 1000 µg, 5 a 500 µg, 5 a 200 µg, 5 a 100 µg, 5 a 50 µg, 10 a 5000 µg, 10 a 1000 µg, 10 a 500 µg, 10 a 200 µg, 10 a 100 µg, 10 a 50 µg, 20 a 5000 µg, 20 a 1000 µg, 20 a 500 µg, 20 a 200 µg, 20 a 100 µg, 20

a 50 µg, 50 a 5000 µg, 50 a 1000 µg, 50 a 500 µg, 50 a 200 µg, 50 a 100 µg, 100 a 5000 µg, 100 a 1000 µg o 100 a 500 µg.

5 Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles de HFA presurizadas de los compuestos de la invención pueden ser administrados por inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto dividido finamente tiene preferiblemente un diámetro medio de masa de menos de 10 µm, y puede ser suspendido en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso C₈-C₂₀ o
10 sal del mismo, (por ejemplo, ácido oléico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorinado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con
15 una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un azúcar alcohol, u otro poliol. Vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla en polvo también puede ser
20 dispensada en cápsulas de gelatina duras, cada una que contiene la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede
25 ser llenado en el depósito del fármaco de un inhalador de dosis múltiple, por ejemplo, el conocido como el Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema el ingrediente activo, con o sin una sustancia vehículo, es liberado al paciente.

88

Para administración oral, el compuesto de la invención puede ser mezclado con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilen glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede ser recubierta con un polímero disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de las cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención puede ser mezclada con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilen glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto que usan cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. También las formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención pueden ser llenadas en cápsulas de gelatina duras.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunción con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

- 5 Por lo tanto, la invención se relaciona con terapias de combinación en donde un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención es administrada concurrentemente o secuencialmente como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las
- 10 condiciones listadas.

La presente invención será ahora explicada adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

- 15 La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de polvo de Rayos X de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (Forma A).

- La FIG. 2 muestra un patrón de polvo de rayos X de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (Forma B).
- 20

- La FIG. 3 muestra el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y la desviación estándar geométrica (GSD) de benzoato *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida micronizado (Forma B) y la formulación Pulmicort® Turbuhaler®, descrita en los ejemplos. Las barras de error son CI95 %.
- 25

- La FIG. 4 muestra la fracción de partícula fina (FPF) de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-
- 30

hidroxifenil}acetamida micronizada (Forma B) y la formulación Pulmicort ,
Turbuhaler[®], descrita en los ejemplos. Las barras de error son CI95 %.

Métodos Generales

5

Los espectros de RMN ¹H fueron registrados a 298K en un instrumento Varian
Unity *Inova* 400 MHz (software: VNMR 6.1C y VNMRJ 1.1D; sonda: Nalorac
5mm DG400-5AT) o uno Varian *Mercury-VX* 300 MHz (software: VNMR 6.1C;
sonda: Varian 5mm AutoSW PFG). Se usaron los picos centrales de acetona-
10 *d*₆ o dimetilsulfóxido (DMSO)-*d*₆ como referencias internas.

Se usó el siguiente método para el análisis de LC/MS:

	Instrumento de MS:	Agilent 1100 serie, equipado interfaz APCI
15	Instrumento de LC:	Agilent 1100 serie, equipado con detector de UV- VWD, automuestreador ALS, bomba binaria y desgasificador
	Columna de LC:	Chromolith Speed ROD, RP-C18, ø 4.6 x 50 mm
	Eluyente:	Solventa A: agua + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA); Solvente B: acetonitrilo + 0.1% de TFA
20	Condiciones	LC: flujo 2.5 ml/minuto; 5 a 95% de B en gradiente; tiempo de corrida 3.6 minutos; UV 220 nm MS: detección positiva; voltaje capilar 3 kV

25 **Ejemplo 1**

Preparación de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-
il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil}acetamida (sal 1:1),
Forma A

(a) Se mezclaron soluciones calientes de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (que puede prepararse mediante los procesos descritos en WO 03/051839, o mediante procesos análogos a los revelados en WO 01/98273; 462 mg, 1.0 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y ácido benzoico (244 mg, 2.0 mmol) en acetato de etilo (10 ml). La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (20°C) en un vial cerrado. Se formó un precipitado blanco sin turbidez. Después de permanecer a temperatura ambiente durante la noche, el precipitado obtenido fue lavado con acetato de etilo (3 x 10 ml) y secado *in vacuo* a 60°C durante la noche para dar la sal del título como un sólido blanco opaco (506 mg, 86%). La sal contenía trazas de acetato de etilo.

RMN ¹H (399.99 MHz, acetona-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 6.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.29 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)

APCI-MS: *m/z* 462 [MH⁺]

La estequiometría, basa a ácido, de 1:1 fue confirmada por RMN.

Cantidades adicionales de la sal del título se preparan mediante el siguiente método:

(b) Se mezclaron soluciones calientes de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (4.0 g, 8.65 mmol) en acetato de etilo (75 ml) y ácido benzoico (1.16 g, 9.5 mmol) en acetato de etilo (75 ml). Cuando la mezcla

resultante se había enfriado hasta temperatura ambiente (20°C) fue sembrada con una partícula de la sal del título obtenida en (a) anterior, y se dejó durante la noche en un frasco cerrado. El precipitado obtenido fue lavado con acetato de etilo (3 x 50 ml) y secado *in vacuo* a 60°C durante la noche para dar la sal del título como un sólido blanco opaco (4.41 g, 87%). La sal contenía trazas de acetato de etilo.

Ejemplo 2

Preparación de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (sal 1:1), Forma B

(a) La sal de benzoato preparada por el método del Ejemplo 1(b) (Forma A, 10 a 15 mg) se colocó en una bandeja de Calorimetría de Barrido Diferencial (con una tapa plizada) y usando una velocidad de calentamiento de 5 K.min⁻¹, se calentó hasta que se alcanzó la temperatura de 155°C. Una vez la sal se había fundido (se registró una temperatura de aparición de 146.5°C bajo las condiciones usadas), la muestra fundida fue enfriada a una velocidad de 5 K.min⁻¹ a temperatura ambiente (20°C). Luego se calentó la misma bandeja de nuevo a una velocidad de calentamiento de 5 K.min⁻¹ hasta que se alcanzó una temperatura de 151°C y el barrido registró una isoterma a 148°C durante un período de 10 minutos. La bandeja fue entonces enfriada rápidamente produciendo la formación de cristales que fueron posteriormente confirmados por difracción de polvo de rayos X (XRPD) que eran una nueva forma física de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (Forma B). Algo de sal de benzoato amorfa se puede formar como un subproducto del proceso.

(b) La sal de la Forma B descrita en (a) anterior también se prepare disolviendo, en un vial, 20%p de una muestra de la sal de benzoato preparada

- mediante el método del Ejemplo 1(b) (Forma A) en un solvente tal como metanol (>20 mg/ml), etanol (>20 mg/ml), n-propanol (>20 mg/ml), isopropanol (8.5 mg/ml) o acetona (9.6 mg/ml). Los números en corchetes indican la solubilidad estimada de la sal en estos solventes. El vial fue entonces sellado y
- 5 la suspensión fue homogenizada a temperatura ambiente (20°C) usando un imán. Se mantuvieron la agitación y la temperatura por un período de al menos 7 días, tiempo después del cual una muestra del material obtenido fue secada y evaluada mediante XRPD. La XRPD confirmó que había ocurrido transformación completa de la Forma A a la Forma B.
- 10
- (c) La sal de la Forma B descrita en (a) anterior también se preparó disolviendo la sal de benzoato preparada mediante el método del Ejemplo 1(b) (Forma A) (22.0g, 37.7mmol) y ácido benzoico (0.46 g, 3.8 mmol) en 2-propanol caliente (190 ml) en un frasco de fondo redondo para dar una solución
- 15 rojiza. El frasco fue rotado usando un dispositivo Rotavapor en un baño de agua a 40°C hasta que la solución se había enfriado hasta 40°C, con lo cual se sembró con algunos cristales de la sal de la Forma B. El baño de agua se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche mientras el frasco estaba rotando y la mezcla se sembró ocasionalmente con algunos
- 20 cristales de la sal de la Forma B. Un precipitado rosado que se formó fue aislado por succión, lavado con 2-propanol (2 x 50 ml) y secado *in vacuo* a 100°C por 20 horas para dar la sal del título (confirmada por XRPD) como un sólido rosado pálido (18.5 g, 84%). La sal contenía trazas de 2-propanol.
- 25 RMN ¹H (299.95 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)

APCI-MS: m/z 462 [MH⁺]

La estequiometría, base a ácido, de 1:1 se confirmó por RMN

5

Ejemplo 3

Análisis de Difracción de Polvo de Rayos X

Procedimientos Generales

10

Los análisis de difracción de polvo de Rayos X (XRPD) se pueden realizar en muestras preparadas de acuerdo con métodos estándar (ver por ejemplo Giacobazzo *et al.*, eds., *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press (1992); Jenkins & Snyder, eds., *Introduction to X-Ray Powder*
15 *Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York (1996); Bunn, ed., *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London (1948); and Klug & Alexander eds., *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley & Sons, New York (1974)).

20

Los patrones de difracción de polvo de Rayos X de las sales de la Forma A y la Forma B descritas en los Ejemplos 1 y 2 anteriores (en forma anhidra) se obtuvieron como se describe a continuación:

25

Se usó un difractómetro de polvo de Rayos X de parafoco Bragg-Brentano usando radiación de CuK α monocromática (45 kV y 40 mA) para los análisis.
Las ópticas primarias contenían ranuras soller y ranura de divergencia automática. Se prepararon muestras planas en placas de fondo cero que fueron rotadas durante las mediciones. Las ópticas secundarias contenían ranuras soller, una ranura anti dispersión automática, una ranura receptora y un monocromador. La señal difractada se detectó con un detector lleno de Xenón

proporcional. Los patrones de difracción fueron recolectados entre $2^\circ \leq 2\theta$ (teta) $\leq 40^\circ$ en un modo de barrido continuo con un tamaño de paso de 0.016° 2θ a una velocidad de 4° 2θ por minuto. Los datos sin procesar fueron almacenados electrónicamente. La evaluación se realizó en patrones de difracción sin procesar o emparejados.

Se usó un difractómetro Panalytical X'pert PRO MPD θ - θ en modo de refracción para las mediciones mencionadas anteriormente. Un experto en la técnica puede establecer los parámetros del instrumental para un difractómetro de polvo de Rayos X de forma que se pueden recolectar datos comparables a los datos presentados.

Los resultados obtenidos se muestran en la FIG. 1 y FIG. 2.

15 **Ejemplo 4**

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

Usando métodos estándar, por ejemplo aquellos descritos en Höhne, G. W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin, se investigó la respuesta calorimétrica de una muestra de prueba al aumento de temperatura usando un Calorímetro de Barrido diferencial de Temperatura Modulada Q1000 (MTDSC) en el modo "solo calor" con una velocidad de rampa de 5°C por minuto. Aproximadamente 2 a 5 mg de la muestra de prueba se colocaron en copas de aluminio con tapas (sin plisado) bajo una atmósfera de nitrógeno.

25

Es bien conocido que las temperaturas de aparición y pico de DSC pueden variar debido a la pureza de la muestra y los parámetros instrumentales, especialmente la velocidad de barrido de temperatura. Una persona experta en la técnica puede usar optimización/calibración de rutina para establecer los

parámetros instrumentales para un calorímetro de barrido diferencial de forma que los datos presentados aquí pueden ser recolectados.

Se encontró que la temperatura de fusión para una muestra típica de la sal de la Forma A anhidra era de $146^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (aparición).

Se encontró que la temperatura de fusión para una muestra típica de la sal de la Forma B anhidra era de $154^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (aparición).

Ejemplo 5
Determinación de Higroscopicidad

Se investigó el cambio de peso de una muestra de prueba a temperatura ambiente (25°C) y a 80% de humedad relativa (HR) registrando las isotermas de adsorción-desorción usando un analizador de sorción de vapor simétrico SGA-100 (VTI Corporation) usando métodos diferentes, siendo las principales características: un solo ciclo de sorción/desorción de 0 a 90% de HR en pasos de 10% de HR con un valor de activación dm/dt de 0.002%, (dm/dt = cambio de masa con el tiempo – cuando la estabilidad del balance está dentro de este valor, el siguiente paso inicia automáticamente, sin embargo, si no se logran estas condiciones, existe un tiempo máximo por defecto para cada paso de 6 horas).

Aproximadamente 2 a 10 mg de la muestra de prueba se colocaron en un retenedor de muestra y se expusieron a diferentes humedades relativas.

<u>Muestra de Prueba</u>	<u>Captación de Agua (% p/p) a 80% de HR</u>
Forma A anhidra	< 2
Forma B anhidra	< 0.8

Ejemplo 6

Evaluación de las propiedades de desagregación de la sal micronizada

5 Método

Este estudio de selección pretendió dar mayor estimación con respecto a las propiedades de desagregación de la sal anhidra de benzoato de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil]acetamida, forma B (referida en el resto de este ejemplo como la "sal de la Forma B". Los resultados fueron comparados con los resultados de un polvo de producto establecido, la formulación Pulmicort® Turbuhaler®, que fue probada de forma idéntica.

La sal de la Forma B fue micronizada con el fin de obtener un tamaño de partícula de menos de 5 µM. El polvo de Pulmicort® Turbuhaler® fue vaciado del Pulmicort® Turbuhaler®. La última formulación consiste de polvo de Budesonida micronizada que es esferonizada en pequeños pellets. La micronización de la sal de la Forma B se realizó en un molino de chorro en espiral. Dentro del espacio anular interior del molino de chorro existe una clasificación en espiral. Las partículas finas pasarán a través de esta zona de clasificación y saldrán a través de un ciclón en el fondo del molino. La fracción capturada en el filtro de descarga del molino fue descartada.

Para desagregación de los polvos (tanto para la formulación Pulmicort® Turbuhaler® y la sal de la Forma B), los polvos fueron raspados llenados en un dispositivo inhalador simple que comprende un canal cilíndrico en forma de L, que comprende un componente vertical y un componente horizontal.

Una boquilla Turbuhaler® fue sujeta en el extremo del componente horizontal para promover la desagregación del polvo, y el polvo a ser evaluado fueron

colocados mediante el canal vertical en la curva del canal (p.e. la esquina del canal en forma de L). Un pulso de aire (ver más adelante) entonces activó el flujo de aire a través del componente vertical del canal, arrastrando el polvo localizado en la curva, y la mezcla de aire-partícula es posteriormente movido a través del componente horizontal del cilindro, y finalmente pasado a través de la boquilla Turbuhaler®.

Después de salir de la boquilla Turbuhaler®, el aerosol fue transferido a un Medidor de Tamaño Aerodinámico de Partículas TSI (APS®) con ajuste de Entrada al Impactador 3306 en donde el aerosol pudo ser analizado para sus propiedades aerodinámicas y fracción de partícula fina. El ajuste del APS estaba dispuesto de forma que permitiera el retiro de dosis en flujos de aires opcionales, seguido por conteo y clasificación aerodinámica (ca. 0.3 – 20 μm) de las partículas sobre una base partícula por partícula. Brevemente, entre la garganta USP y la Entrada del Impactador 3306, se colocó una válvula neumática de tres vías y un pre-separador NGI. Adicionalmente, se colocó un tubo a una fuente de vacío mediante una válvula solenoide controlada por tiempo (Caja Triggor) entre la válvula y el pre-separador en forma de una unión T. Un pequeño pulso de flujo de aire es entonces generado a través del inhalador, la garganta USP, y el pre-separador usando la caja Triggor. Después del final del pulso de aire, la alvula neumática cambia de forma que la nube de aerosol en el pre-separador es retirada en el APS mediante la Entrada del Impactador 3306 para la evaluación aerodinámica.

Cada dosis fue retirada con un pulso de flujo de aire de duración de 0.4 segundos con flujo de aire máximo a 60 lpm, seguido por un muestreo en el instrumento APS. El tiempo de muestreo en el software del APS se ajustó a 20 segundos. Los parámetros resultado del APS fueron el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD), la desviación estándar geométrica (GSD), y una medida de la cantidad de dosis (datos de conteo de partícula convertidos a

datos de masa usando densidad de partícula =1) llamada dosis de partícula fina (FPD).

- 5 Se liberaron las dos primeras dosis (para cada formulación) y se midieron gravimétricamente. El valor medio de estas dosis gravimétricas, denotado "dosis dosificadas" o dosis cargada, se usó para la normalización de la (FPD), que provee una medida de la fracción de partícula fina (FPF). La FPF puede entonces usarse para comparación directa entre las dos formulaciones de polvo (para el ajuste de instrumento usado). El límite par alas partículas finas
- 10 se ajustó a un tamaño de partícula aerodinámico de 7 μm . Entonces se analizaron siete y cinco dosis con el APS para la formulación Pulmicort® Turbuhaler® y para la sal de la Forma B, respectivamente.

Resultados

- 15 Los resultados se muestran en la Tabla 2. La fracción de particular fina es FPD dividida por la dosis dosificada, que a su vez es la media aritmética de dos medidas para cada formulación.

- 20 Los resultados están graficados en la FIG. 3 (MMAD y GSD) y en la FIG. 4 (FPF). Los resultados de MMAD y GSD muestran variabilidad muy pequeña (intervalos de confianza pequeños) y la diferencia entre las dos formulaciones con respecto a estos dos parámetros es muy pequeña y puede ser considerada más o menos equivalente.

- 25 Para la FPF, se obtuvo una variabilidad mayor para la sal de la Forma B, que puede atribuirse al hecho que el polvo no está optimizado con respecto a sus propiedades de llenado. Sin embargo, sorprendentemente se notó que la FPF es generalmente mayor para la sal de la Forma B que para la formulación

Pulmicort® Turbuhaler®, que también se refleja en la FPF normalizada para la sal de la Forma B.

5 Tabla 2.

Datos Resultado. Las dosis 1-7 son datos de Pulmicort® Turbuhaler®. Las dosis 8-12 son datos de la sal de la Forma B. El valor^a de FPF de la sal de la Forma B normalizado se calcula como la FPF media de la sla de la Forma B / FPF media de la formulación FPF Pulmicort® Turbuhaler®.

10

Dosis	FPD/			dosis dosificada	
	μg	MMAD/μm	GSD	/mg	FPF (FPD/ dosis dosificada)
1	108	2.21	1.60	1.45	75
2	134	2.15	1.60	1.45	92
3	116	2.17	1.61	1.45	80
4	123	2.13	1.60	1.45	85
5	139	2.11	1.62	1.45	96
6	138	2.15	1.63	1.45	95
7	163	2.13	1.62	1.45	113
8	167	2.28	1.54	1.22	137
9	133	2.12	1.60	1.22	109
10	279	2.20	1.61	1.22	229
11	157	2.10	1.60	1.22	129
12	175	2.11	1.59	1.22	144

Media de formulación				
Pulmicort®				
Turbuhaler®	132	2.15	1.61	91
Media de la sal de la				
Forma B	182	2.16	1.59	149
Sal de la Forma B normalizada				164% ^a
Desv. Est. de la				
formulación				
Pulmicort®				
Turbuhaler®	18.1	0.03	0.01	12.5
Desv. Estan. De la sal				
de la Forma B	56.2	0.08	0.03	46.1
CI95 de la formulación				
Pulmicort®				
Turbuhaler®	13.4	0.03	0.01	9.3
CI95 de la sal de la				
Forma B	49.3	0.07	0.02	40.4

A partir de los resultados presentados anteriormente se puede concluir que la formulación de la sal de la Forma B mostró un punto medio de tamaño de partícula (MMAD) y distribución de tamaño de partícula (GSD) muy similares a los de la formulación de producto establecida (formulación Pulmicort® Turbuhaler®). La fracción del polvo que se dispensa en partículas finas (fracción de particular fina), que es crucial para la liberación de fármaco al tracto respiratorio exitosa, estaba en un rango similar para los dos polvos diferentes, aunque mejor para la sal de la Forma B. Por lo tanto se concluye, a partir de los datos obtenidos en este estudio, que la formulación de la sal B muestra propiedades de desagregación ventajosas.

Ensayo de unión a CCR1 humano

Membranas

- 5 Se usaron células HEK293, de ECACC, que expresan establemente el CCR1 humano recombinante (HEK-CCR1) para preparar las membranas de célula que contienen CCR1. Las membranas fueron almacenadas a -70°C. La concentración de las membranas en cada lote se ajustó a 10% de unión específica de [¹²⁵I] MIP-1α 33 pM.

10

Ensayo de Unión

- 100 µL de membranas HEK-CCR1 diluidas en amortiguador de ensayo pH 7.4 (NaCl 137 mM (Merck, Cat No 1.06404), Glucosa 5.7 mM (Sigma, Cat No G5400), KCl 2.7 mM (Sigma, Cat No P-9333), NaH₂PO₄ x H₂O 0.36 mM (Merck, Cat No 1.06346), HEPES 10 mM (Sigma, Cat No H3375), 0.1% (p/v) de Gelatina (Sigma, Cat No G2625)) con la adición de 17500 unidades/L Bacitracina (Sigma, Cat No B1025) se agregaron a cada pozo de la placa de filtro de 96 pozos (0.45 µm de Millipore opaco cat no MHVB N4550). Se
- 20 agregaron 12 µL del compuesto en amortiguador de ensayo, que contiene 10% de DMSO, para dar concentraciones de compuesto finales de 1x10^{-5.5}-1x10^{-9.5} M. 12 µl de MIP-1α recombinante humano frío (270-LD-050, R&D Systems, Oxford, UK), 10 nM de concentración final en amortiguador de ensayo complementado con 10% de DMSO, se incluyó en ciertos pozos (sin
- 25 compuesto) como control de unión no específica (NSB). Se agregaron 12 µl de amortiguador en ensayo con 10% de DMSO a ciertos pozos (sin compuesto) para detectar la unión máxima (B0).

12 μL de [^{125}I] MIP-1 α , diluido en amortiguador de ensayo a una concentración final en los pozos de 33 pM, se agregaron a todos los pozos. Las placas con tapa fueron entonces incubadas por 1.5 hrs a temperatura ambiente. Después de incubación, los pozos fueron vaciados mediante filtración al vacío (Sistema

5 Múltiple de Vacío MultiScreen Resist, Millipore) y lavados una vez con 200 μL de amortiguador de ensayo. Después del lavado, todos los pozos recibieron una adición de 50 μL de fluido de cintilación (OptiPhase "Supermix", Wallac Oy, Turku, Finlandia). Se midió el [^{125}I] MIP-1 α unido usando un contador Wallac Trilux 1450 MicroBeta. Ajustes de ventana: Bajo 5-Alto 1020, contenido de 11

10 minuto/pozo.

Cálculo del desplazamiento por ciento e IC_{50}

Se usó la siguiente ecuación para calcular el desplazamiento por ciento.

15

Desplazamiento por ciento = $1 - ((\text{cpm prueba} - \text{cpm NSB}) / (\text{cpm B0} - \text{cpm NSB}))$ en donde:

cpm prueba = cpm promedio en pozos duplicados con membranas y compuesto y cpm [^{125}I] MIP-1 α ;

20 NSB = cpm promedio en los pozos con membranas y MIP-1 α y cpm [^{125}I] MIP-1 α (unión no específica);

B0 = cpm promedio en pozos con membranas y amortiguador de ensayo y [^{125}I] MIP-1 α (unión máxima).

25 La concentración molar del compuesto que produce 50% de desplazamiento (IC_{50}) se derivó usando el programa basado en Excel XLfit (versión 2.0.9) para ajustar los datos a una función logística de 4 parámetros.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es benzoato de $N\{2-[(2S)-3-\{1-(4\text{-clorobencil})\text{piperidin-4-il}\}\text{amino}\}-2\text{-hidroxi-2-metilpropil}\}\text{oxi}\}-4\text{-hidroxifenil}\}$ acetamida o un solvato del mismo.
5
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es anhidro.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que exhibe al menos los
10 siguientes picos de difracción de polvo de Rayos X característicos (expresados en grados 2θ):
 - (1) 6.1, 10.7 y 19.3, o
 - (2) 6.1, 12.2 y 14.1, o
 - 15 (3) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 18.1 y 19.3, o
 - (4) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.7, 18.1 y 19.3, o
 - (5) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.1 y 19.3, o
 - (6) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.1, 15.7, 18.1 y 19.3, o
 - (7) 6.1, 10.7, 12.2, 14.1, 15.1, 15.7, 18.1, 19.3, 21.2 y 24.6.
20
4. Un compuesto sustancialmente puro de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de polvo de Rayos X sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1.
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que exhibe al menos los siguientes picos de difracción de polvo de Rayos X característicos (expresados en grados 2θ):
 - (1) 6.5, 9.3 y 10.5, o

- (2) 6.5, 9.3, 17.6 y 17.8, o
 (3) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0 y 12.4, o
 (4) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6 y 17.8, o
 (5) 6.5, 13.0 y 20.2, o
 5 (6) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6, 17.8 y 19.2, o
 (7) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6, 17.8, 19.2, 20.2, 22.8 y 26.0, o
 (8) 6.5, 9.3, 10.5, 12.0, 12.4, 13.0, 13.6, 15.5, 17.6, 17.8, 19.2, 20.2, 22.8, 24.2, 26.0 y 30.7.
- 10
6. Un compuesto sustancialmente puro de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene un patrón de difracción de polvo de Rayos X sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2.
- 15
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
- 20 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en combinación con un inhalador de polvo seco.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en terapia.
- 25
10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del receptor 1 de quimioquina (CCR1) es benéfica.
- 30

11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 5 12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.
- 10 13. Un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas en un paciente que sufre de, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7.

FORMA A DE LA SAL DE BENZOATO

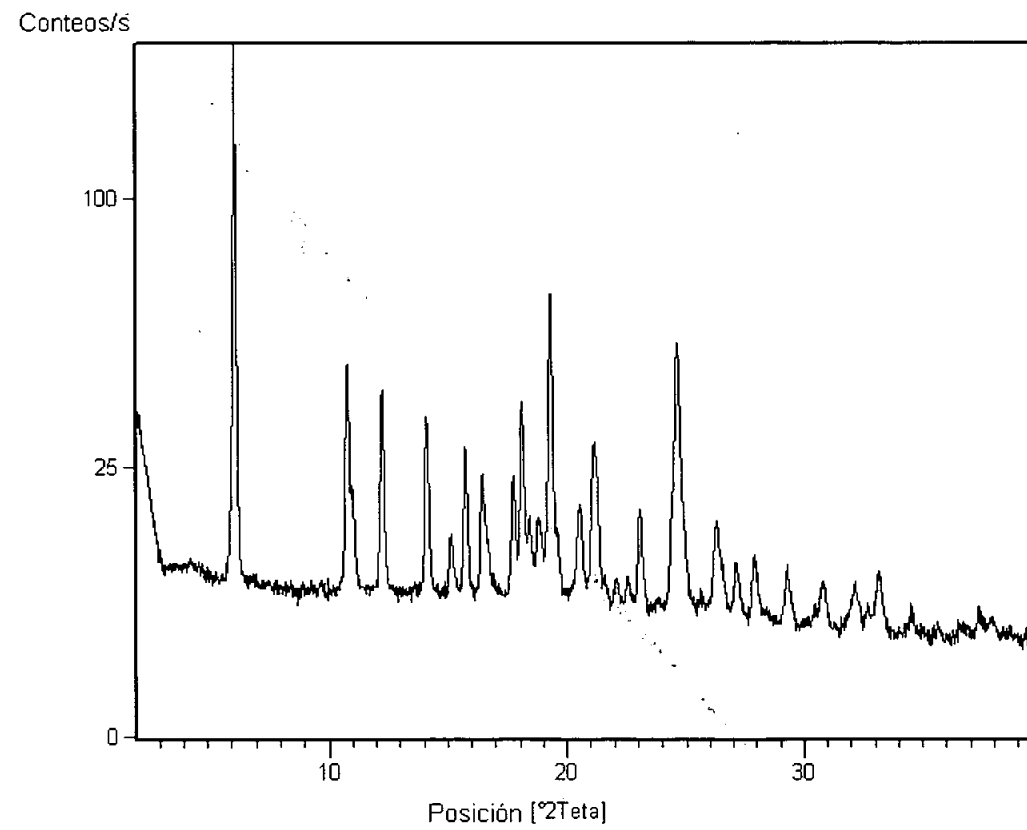


FIG. 1

Handwritten mark

FORMA B DE LA SAL DE BENZOATO

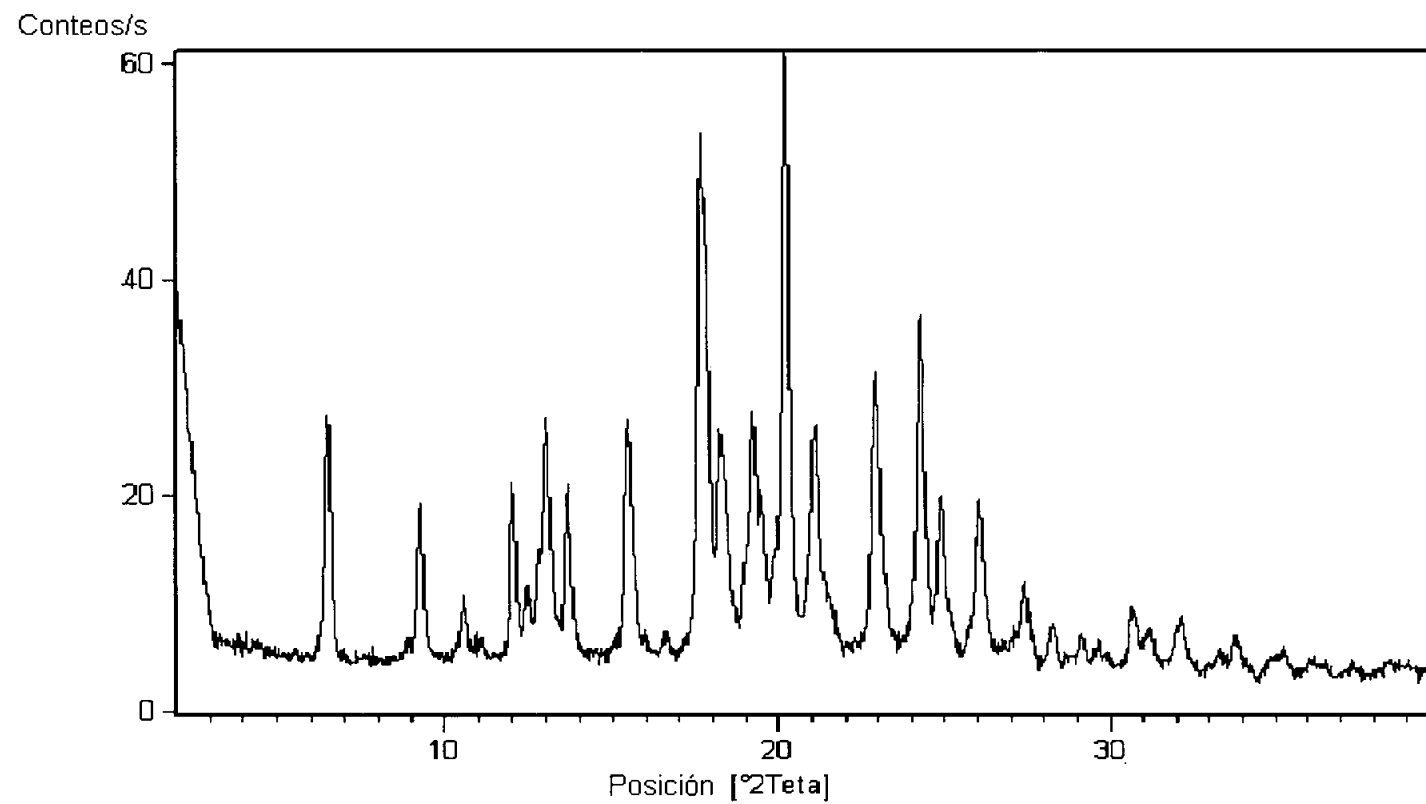


FIG. 2

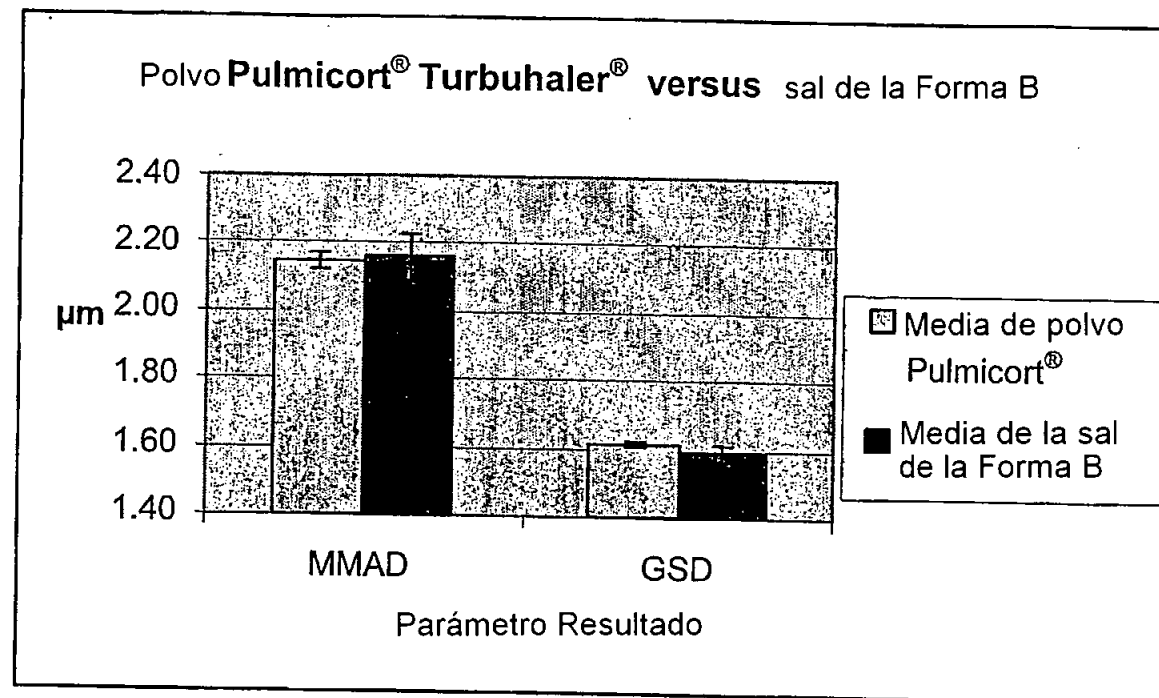


FIG. 3

21

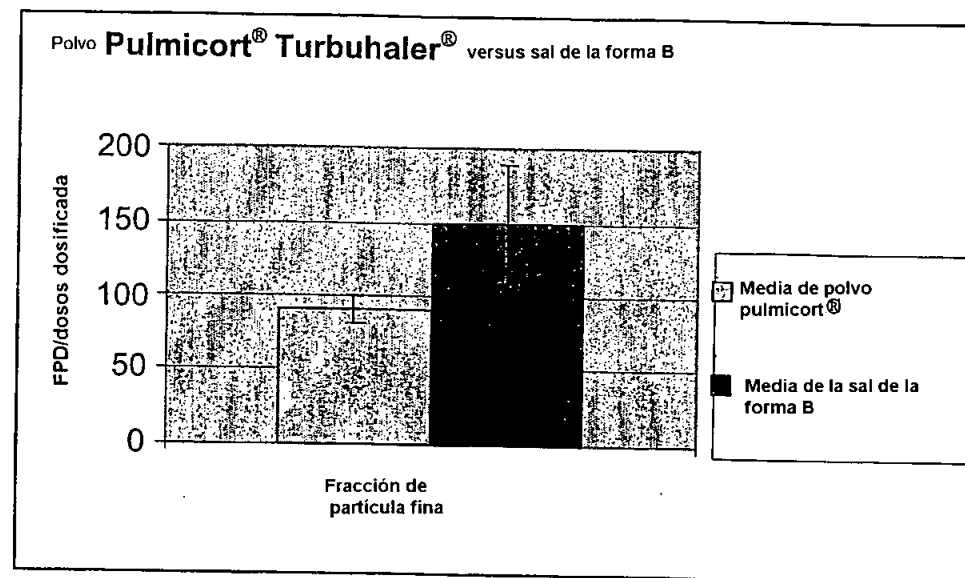


FIG. 4

