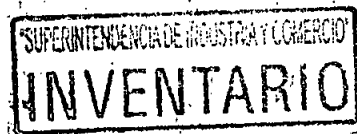


QF



PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-83159

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-
{[(R)-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHI
DROQUINOLIN-5-IL)
ETILAMINO]METIL}-5-METOXIFENILCARBAMOIL)
ETIL]PIPERIDIN-4-
IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PULMONARES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/12

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 11 AGO. 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083159- -00000-0000

Fecha: 2008-08-11 16:22:04 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

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

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: CHUDASAMA, Reshma; KENNEDY Andrew; KINDON, Leanda, Jane
y MALLETT, Franck, Patrick.Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1
2NY.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/051196Fecha: 08/02/07Publicación Internacional No. WO 2007/090859 A1Fecha: 16/08/07

⑥

Título (54) "SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-[(R)-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-5-IL)ETILAMINO]METIL)-5-METOXIFENILCARBAMOIL]ETIL]PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PULMONARES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12

A61K 31/4709

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

10/02/06

(31) Número de Solicitud

0602778.3

⑨

Comprobante de Pago No. 08-62,928Fecha: Agosto 6 de 2008

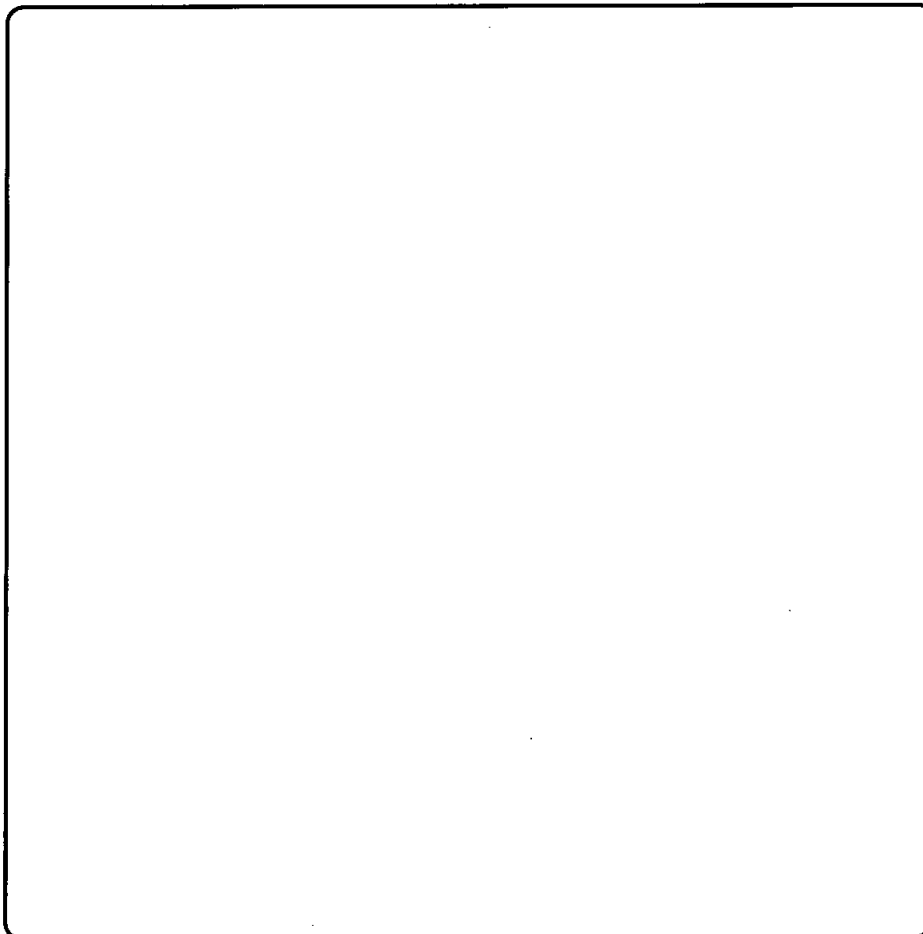
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, 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, Publicación y Opinión Escrita.

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. 08-083159- -00000-0000

Fecha: 2008-08-11 16:22:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 62,928
FECHA : AGOSTO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOPEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	86293594	06/08/2008	6,545,000.00

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


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

60

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

PODER

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

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

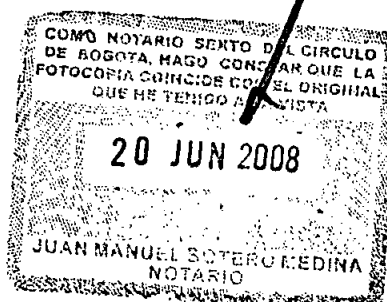
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

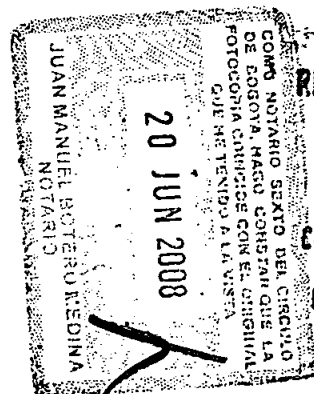
CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650

Anita Escobar

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

MCS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Exteriores y del Commonwealth

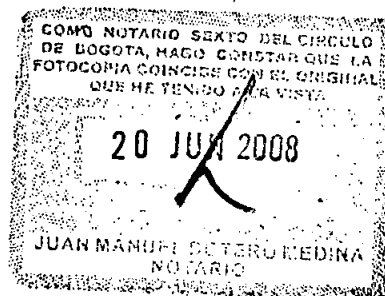
Por el Secretario de Estado

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

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



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

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

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

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

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

Dado y firmado

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

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

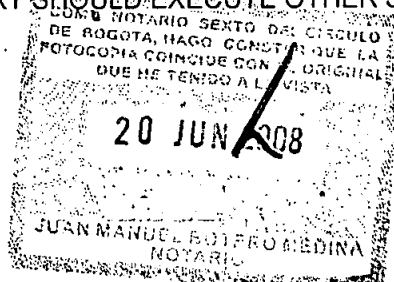
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial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

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

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

Given and signed this **23 AUG 2004**

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



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

CERTIFICO:

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

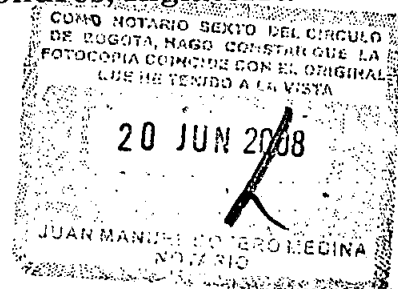
QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

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

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



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté
6. the/le **26 August 2004**

5. at London/à Londres

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

8. Number/No. **G499865**
Copia coincide con el original
que he tenido a la vista
9. Stamp
timbre: **20 JUN 2008**

10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

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

Extracts folio 3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 11/08/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 401/12

(71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es) CHUDASAMA, Reshma; KENNEDY Andrew; KINDON, Leanda, Jane; MALLET, Franck, Patrick.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

0602778.3

10-02-06

GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-09-08

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 16/08/07

Fecha de presentación de la solicitud: 08/02/07

N° publicación: **WO 2007/090859 A1**

No. de solicitud **PCT/EP2007/051196**

(54) Título: "SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-(((R)-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-5-IL) ETILAMINO]METIL)-5-METOXIFENILCARBAMOIL)ETIL]PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PULMONARES"



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 11/08/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 401/12

(71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es) CHUDASAMA, Reshma; KENNEDY Andrew; KINDON, Leanda, Jane; MALLET, Franck, Patrick.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0602778.3	10-02-06	GB

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10-09-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 08/02/07
No. de solicitud **PCT/EP2007/051196**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **16/08/07**
No. Publicación : **WO 2007/090859 A1**

(54) Título: "SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-[(R)-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-5-IL)ETILAMINO]METIL)-5-METOXIFENILCARBAMOIL)ETIL]PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PULMONARES"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma.

CONTINUA AL RESPALDO ...



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apoderado(a) y/o Representante de
BLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	08 83159
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/051196
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9247
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Bado en Bogotá DC,

18 0 NOV. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpa10

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: GLAXOSMITHKLINE Attn: Connell, Anthony C. Corporate Intellectual Property CN925.1 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		GlaxoSmithKline NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION - 4 MAY 2007 ATTY: <i>Ac/mm</i> <i>NK/mm</i> IPM: N/A CN: UPDATED (PCT Rule 44.1) <i>45107</i> Date of mailing (day/month/year) 04/05/2007	
Applicant's or agent's file reference ACC/PB61841		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below	
International application No. PCT/EP2007/051196		International filing date (day/month/year) 08/02/2007	
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli
--	--

Form PCT/ISA/220 (October 2005)

(See notes on accompanying sheet)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ACC/PB61841	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2007/051196	International filing date (day/month/year) 08/02/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/02/2006
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

4. With regard to the **title**,

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

SUCCINIC ACID SALT OF BIPHENYL-2-YLCARBAMIC ACID
1- [2- (2-CHLORO-4- { [(R) -2-HYDROXY-2- (8-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-5-YL) ETHYLAMINO] METHYL } -5-METHOXYPHENYLCARBAMOYL) ETHYL] PIPERIDIN
-4-YL ESTER AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF PULMONARY DISORDERS

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

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

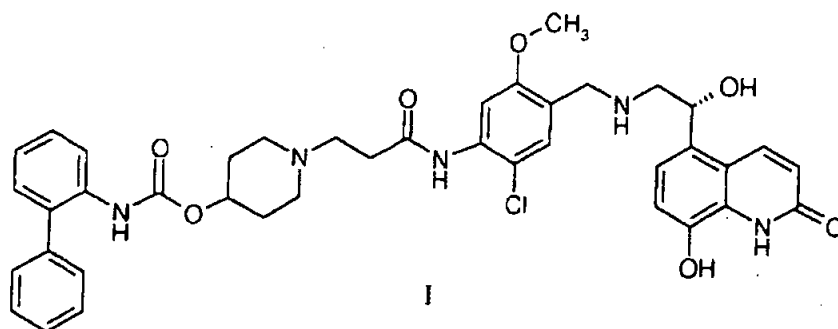
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2007/051196

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

A succinic acid salt of biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-[[*(R)*-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl]-5-methoxyphenylcarbonyl)ethyl]piperidin-4-yl ester or a solvate thereof,



treating pulmonary disorders.

for use in

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/051196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D401/12 A61K31/4709

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/074246 A (THERAVANCE INC [US]; MAMMEN MATHAI [US]; DUNHAM SARAH [US]; HUGHES ADA) 2 September 2004 (2004-09-02) cited in the application the whole document; in particular, page 135, example 25, and page 40, line 26 -----	1-29
P, A	WO 2006/023454 A (THERAVANCE INC [US]; CHAO ROBERT S [US]; RAPTA MIROSLAV [US]; COLSON P) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application the whole document -----	1-29

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2007

Date of mailing of the international search report

04/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/051196

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

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

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

Although claims 19-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/051196

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004074246 . A	A	02-09-2004	AU 2004213411 A1	02-09-2004
			BR PI0407508 A	14-02-2006
			CA 2515777 A1	02-09-2004
			EP 1594860 A2	16-11-2005
			EP 1592685 A1	09-11-2005
			EP 1615889 A2	18-01-2006
			IS 7964 A	28-07-2005
			JP 2006517971 T	03-08-2006
			JP 2006518739 T	17-08-2006
			JP 2006517978 T	03-08-2006
			KR 20050102114 A	25-10-2005
			MX PA05008528 A	20-10-2005
			WO 2004074276 A1	02-09-2004
			WO 2004074812 A2	02-09-2004
WO 2006023454 A	A	02-03-2006	AU 2005277601 A1	02-03-2006
			CA 2575874 A1	02-03-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/090859 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2007/051196
- (22) International Filing Date: 8 February 2007 (08.02.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0602778.3 10 February 2006 (10.02.2006) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **CHUDASAMA, Reshma** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **KENNEDY, Andrew** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **KINDON, Leanda, Jane** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **MALLET, Franck, Patrick** [FR/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).
- (74) Agents: **CONNELL, Anthony, Christopher et al.**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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).
- Declarations under Rule 4.17:**
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
 - of inventorship (Rule 4.17(iv))
- Published:**
- with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2007/090859 A1

(54) Title: SUCCINIC ACID SALT OF BIPHENYL-2-YLCARBAMIC ACID 1-[2-(2-CHLORO-4-[(R)-2-HYDROXY-2-(8-HYDROXY-2-OXO-1, 2-DIHYDROQUINOLIN-5-YL) ETH YLAMINOIMETHYL] } -5-METHOXYPHENYLCARBAMOYL) ETHYL] PIPERIDIN-4-YL ESTER AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF PULMONARY DISORDERS

(57) Abstract: A succinic acid salt of biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-[(R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl]-5-methoxyphenylcarbamoylethyl]piperidin-4-yl ester or a solvate thereof for use in treating pulmonary disorders.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:		see form PCT/ISA/220	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
International application No. PCT/EP2007/051196		International filing date (day/month/year) 08.02.2007	Priority date (day/month/year) 10.02.2006
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D401/12 A61K31/4709			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			
1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.			
Name and mailing address of the ISA:		Date of completion of this opinion	Authorized Officer
 European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		see form PCT/ISA/210	Fink, Dieter Telephone No. +49 89 2399-8701 

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/051196

Box No. I Basis of the opinion

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

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 19-21 (as regards industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19-21 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/051196

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>4-8, 29</u>
	No: Claims	<u>1-3, 9-28</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-29</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18, 22-29</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

The present **claims 19 - 21** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

Consequently, no opinion will be formulated with respect to **industrial applicability** of the subject-matter of these claims.

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

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-2004/074246 (2 September 2004);

D2: WO-A-2006/023454 (2 March 2006);

The current assessment is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document.

If it later turns out that this is not correct, the document **D2** as cited in the International Search report could become relevant.

1. NOVELTY (Article 33(2) PCT):

The present application satisfies the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of **claims 1-3** and **9-28** is **not** new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT):

The document **D1** discloses the *ditrifluoroacetate* of the compound biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-{{(R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl}-5-methoxyphenylcarbonyl)ethyl]piperidin-4-yl ester as "...an off-white *solid*..." (cf., the example **25** on page 135).

Furthermore, **D1** relates to pharmaceutically acceptable *salts* of the compounds of the general formula I.

Among the "...Salts derived from pharmaceutically acceptable acids..." the **succinic acid** is mentioned explicitly (cf., page 40, line 26 of **D1**).

The said compounds (pharmaceutically acceptable salts) of **D1** (and pharmaceutical compositions comprising them) are said to be useful for the treatment of *pulmonary disorders* such as *chronic obstructive pulmonary disease* or *asthma* (see, for example, page 71, lines 1-13).

Additionally, **D1** teaches

(i) active agents and their pharmaceutical compositions in *micronized* form for administration by *inhalation* (see, page 60, lines 25-26) wherein the carrier may be e.g. *lactose* or *starch* (see, e.g. page 61, lines 1-3), and

(ii) pharmaceutical compositions (combinations) further comprising a *steroidal anti-inflammatory agent* such as *6,9-difluoro-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrost-1,4-diene-17-carbothioic acid S-fluoromethyl ester* (see, page 66, lines 1-3).

Accordingly, **D1** is considered to be novelty-destroying with respect to the present **claims 1-3** and **9-28**.

[In this connection, it is noted that the terms "*Form 1*", "*Form 2*" and "*Form 3*" as used in the present claims 3 and 9 in order to further define the corresponding "crystalline solid state form" are considered to be unclear (Article 6 PCT). These terms have no recognized meaning in the art, leave the reader in doubt as to the technical feature(s) to which they refer, and cannot therefore be regarded as a limiting feature.]

The present compound **claims 4-8** obviously refer to the *specific* crystalline solid state "*Form 1*" (cf., the present Figures 1, 4 and 7) and the present process **claim 29** to a method for its preparation.

The said compound **claims 4-8** may therefore be regarded to represent a **novel selection** from the compounds of **D1** (see, the (i) *succinic acid* salt + (ii) the *specific* crystalline solid state form).

Consequently, the said process **claim 29** is also considered to be **novel** over **D1**.

2. INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT):

The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT because the subject-matter of **claims 1-29 - as far as it is novel** (see, item 1 above) - does **not** appear to involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT):

Document **D1** - which represents the **closest prior art** - teaches i.a. biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[2-(4-[[[(R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]methyl]phenyl-carbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester (cf., claim 1) and their pharmaceutically acceptable salts which are said to be useful for the treatment of *pulmonary disorders* such as *chronic obstructive pulmonary disease* or *asthma* (cf., page 71, lines 1-13).

More specifically, **D1** discloses the **ditrifluoroacetate** of the compound biphenyl-2-yl-

carbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-[[*(R)*]-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl)-5-methoxyphenylcarbamoyl]ethyl]piperidin-4-yl ester as "...an off-white *solid*..." (cf., the example 25 on page 135).

Among the "...Salts derived from pharmaceutically acceptable acids..." the *succinic acid* is mentioned explicitly (cf., page 40, line 26 of D1).

The succinic acid salts according to the present compound **claims 1-10** represent a **selection** from the compounds of claim 1 of D1.

Such a **selection**, however, is only considered to involve an inventive step, if the compounds selected possess some **unexpected advantages** with respect to the range of compounds they are selected from (cf., the PCT INTERNATIONAL SEARCH AND PRELIMINARY EXAMINATION GUIDELINES; 25/03/2004, Chapter 13, items 13.14(e)(iv) and 13.14(f)(ii)).

Since at present no such properties are evident, it is considered that the compounds of the present **claims 1-10 - as far as they are novel** - do **not** satisfy the criteria of Article 33(3) PCT.

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT):

The subject-matter of the present **claims 1-19** and **22-29** concerns chemical *compounds*, pharmaceutical *compositions*, the *use* of a chemical compound *for the manufacture* of a medicament, and chemical *processes* and is therefore considered to be industrial applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

4. MISCELLANEOUS:

- 4.1. The use of the term "about" renders the (scope of the) present claim 4 unclear (Article 6 PCT) because it leaves the skilled person in doubt as to the lower and the upper limits of the given range.
- 4.2. For the sake of clarity, the present claims 22, 23, 26 and 29 should comprise a reference to the corresponding compound claim (Article 6 PCT).

SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-{[(R)-2-HIDROXI-2-(8-
HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-5-IL)ETILAMINO]METIL}-5-
METOXIFENILCARBAMOIL)ETIL]PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO
BIFENIL-2-ILCARBÁMICO Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS PULMONARES

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-
10 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-
metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un
solvato de la misma, para su uso en el tratamiento de trastornos pulmonares.

SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-[[*(R)*-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-5-IL)ETILAMINO]METIL}-5-METOXIFENILCARBAMOIL)ETIL]PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PULMONARES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

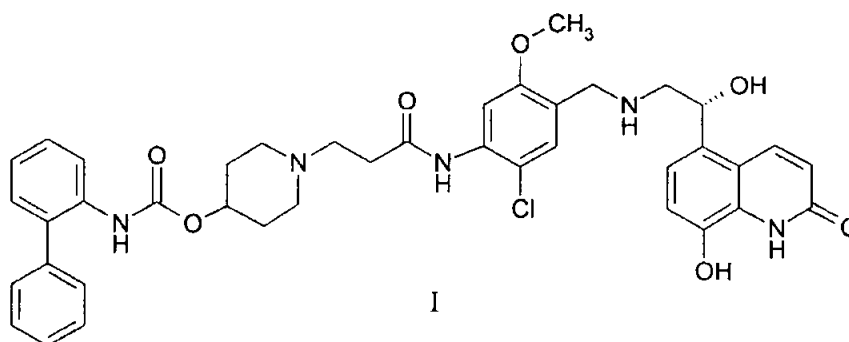
Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una nueva sal del ácido succínico de un compuesto de bifenilo, en particular a las formas cristalinas en estado sólido de la sal del ácido succínico. Se espera que el compuesto de bifenilo sea útil como agente terapéutico para tratar trastornos pulmonares. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la sal o se preparan a partir de esta sal, a procedimientos y a intermedios para preparar la sal y a procedimientos de uso de la sal para tratar un trastorno pulmonar.

Estado de la Técnica

La Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2004/004449, publicación N° WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, California, Estados Unidos) describe nuevos compuestos de bifenilo que son útiles como agentes terapéuticos para tratar trastornos pulmonares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma. En particular, se describe específicamente en estas solicitudes que el compuesto 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico posee actividad antagonista muscarínica y agonista del receptor β_2 adrenérgico. La

estructura química de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico se representa por la fórmula I:



- 5 Los agentes terapéuticos útiles para tratar trastornos pulmonares se administran ventajosamente directamente en el tracto respiratorio por inhalación. Con respecto a esto, se han desarrollado varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos para administrar agentes terapéuticos por inhalación, incluyendo inhaladores de polvo seco (DPI), inhaladores de
- 10 dosis medida (MDI) e inhaladores por nebulización. Para preparar composiciones y formulaciones farmacéuticas para su uso en dichos dispositivos, es muy deseable poseer una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente elevado (es decir, mayor de aproximadamente 150°C),
- 15 permitiendo de esta manera que se micronice el material sin una descomposición o pérdida de cristalinidad significativas.

La Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2004/004449, publicación N° WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, California, Estados Unidos), en la página 135, como Ejemplo 35, describe la

preparación del compuesto de fórmula I, en forma de la sal di-trifluoroacetato, en una forma liofilizada.

La Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2005/029013, publicación N° WO 2006/023454, presentada el 15 de agosto de 2005, 5 (Theravance Inc, South San Francisco, California, Estados Unidos) describe sales cristalinas del ácido 1,2-etanodisulfónico del compuesto de fórmula I.

Sigue existiendo la necesidad de identificar formas de sal cristalina, estable y no deliquescente adicionales del compuesto de fórmula I que tengan un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto.

10

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, en particular una forma cristalina en estado sólido del mismo, o 15 un solvato del mismo.

En una realización, una forma cristalina de la sal de la presente invención, denominada en lo sucesivo Forma 1, tiene un punto de fusión mayor de aproximadamente 170°C y se ha descubierto que no es deliquescente, incluso cuando se expone a la humedad atmosférica. También se han 20 identificado otras formas de sal cristalina, denominadas en lo sucesivo Formas 2 y 3.

Entre otros usos, una sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I es útil para prepara composiciones farmacéuticas que se espera que sean útiles para tratar trastornos pulmonares. Por consiguiente, en una realización 25 adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que

comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, en particular una forma cristalina en estado sólido de la misma, o un solvato de la misma.

En una realización particular, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio esteroideo, tal como un corticosteroide; un antagonista muscarínico o un inhibidor de fosfodiesterasa-4; o una combinación de los mismos.

En otra realización, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución salina isotónica acuosa que comprende una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, donde la solución tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

En otra realización más, esta invención proporciona una combinación que comprende:

(a) una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, en particular una forma cristalina en estado sólido de la misma, o un solvato de la misma; y

(b) un agente anti-inflamatorio esteroideo.

El compuesto de fórmula I tiene actividad antagonista muscarínica y agonista del receptor β_2 adrenérgico. Por consiguiente, se espera que una sal del ácido succínico de esta invención sea útil como agente terapéutico para tratar trastornos pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos de procedimiento, esta invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno pulmonar, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato de la misma.

Además, en otro de sus aspectos de procedimiento, esta invención proporciona un procedimiento para producir la broncodilatación en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar por inhalación al paciente una cantidad que produce broncodilatación de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato de la misma.

Esta invención también proporciona un método para tratar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-

5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma.

Esta invención también se refiere a procedimientos para preparar una sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I, en particular una forma
5 cristalina de la misma.

Por consiguiente, esta invención proporciona un proceso para preparar una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma; comprendiendo
10 el procedimiento poner en contacto 1-[2-(2-cloro-4-{{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico con ácido succínico.

Esta etapa de formación de la sal puede realizarse convenientemente usando la base libre correspondiente preparada a partir del precursor protegido
15 con tri-alquil sililoxi correspondiente, sin necesidad de aislamiento total del intermedio de la base libre.

Esta invención también se refiere a una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-
20 2-ilcarbámico, o una forma cristalina en estado sólido de la misma, o un solvato de la misma, para su uso en terapia o como un medicamento.

Además, esta invención se refiere al uso de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-
25 2-ilcarbámico, o una forma cristalina en estado sólido de la misma, o un solvato

de la misma para la preparación de un medicamento; especialmente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.

Esta invención también se refiere al uso de:

- (a) una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, o una forma cristalina en estado sólido de la misma, o un solvato de la misma; y
 - (b) un agente anti-inflamatorio esteroideo;
- en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.

Esta invención también se refiere a una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, o una forma cristalina en estado sólido de la misma, o un solvato de la misma, en forma micronizada; y a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, o una forma cristalina en estado sólido de la misma, o un solvato de la misma, en forma micronizada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Diversos aspectos de la presente invención se ilustran haciendo referencia a los dibujos adjuntos.

La Figura 1 muestra un rastro de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para una muestra de una primera forma cristalina en estado sólido de

una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico de esta invención, denominada en lo sucesivo Forma 1.

5 La Figura 2 muestra un rastro de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para una muestra de una segunda forma cristalina en estado sólido de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico de esta invención, denominada en lo
10 sucesivo Forma 2.

La Figura 3 muestra un rastro de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para una muestra de una tercera forma cristalina en estado sólido de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il
15 éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico de esta invención, denominada en lo sucesivo Forma 3.

La Figura 4 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra de sal cristalina del ácido 1,2-succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico
20 (Forma 1).

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra de sal cristalina del ácido 1,2-succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-

metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2).

La Figura 6 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra de sal cristalina del ácido 1,2-succínico de 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)$ -
5 2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-
metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 3).

La Figura 7 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (IR) de una muestra de sal cristalina del ácido 1,2-succínico de 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)$ -2-
10 hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-
metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1).

La Figura 8 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (IR) de una muestra de sal cristalina del ácido 1,2-succínico de 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)$ -2-
15 hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-
metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2).

La Figura 9 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (IR) de una muestra de sal cristalina del ácido 1,2-succínico de 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)$ -2-
20 hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-
metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 3).

La Figura 10 muestra un perfil de Absorción Dinámica de Vapor de una muestra de la sal succinato cristalina (Forma 1).

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, en particular formas cristalinas en estado sólido (polimorfos) de la misma e
5 incluyendo solvatos de la misma. La sal del ácido succínico cristalina de la presente invención puede estar presente como una o más formas cristalinas en estado sólido distintas. La presente invención incluye todas estas formas en estado sólido.

En una realización, la presente invención proporciona una primera forma
10 cristalina en estado sólido de la sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I: Forma 1 de la misma.

En una realización más, la presente invención proporciona una segunda forma cristalina en estado sólido de la sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I: Forma 2 de la misma.

15 En una realización más, la presente invención proporciona una tercera forma cristalina en estado sólido de la sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I: Forma 3 de la misma.

El agente terapéuticamente activo en estas sales (es decir, el compuesto de fórmula I) contiene un centro quiral que tiene la configuración (*R*). Sin
20 embargo, se entenderá por los especialistas en la técnica que pueden estar presentes cantidades menores del estereoisómero (*S*) en las composiciones de esta invención a menos que se indique otra cosa, con la condición de que cualquier utilidad de la composición como un todo no se elimine por la presencia de dicho isómero.

El compuesto de fórmula I se ha nombrado usando el software AutoNom disponible en el mercado(MDL, San Leandro, California).

Definiciones

5 Cuando se describen los compuestos, composiciones, procedimientos y procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "punto de fusión" como se usa en este documento significa la temperatura de inicio de la fusión observada por calorimetría de exploración diferencial.

10 La expresión "forma micronizada" significa una forma de partículas donde al menos aproximadamente el 90% de las partículas tienen un diámetro menor de aproximadamente 10 μm .

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, una sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I, y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos típicamente tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Este término también incluye clatratos, incluyendo clatratos con agua. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es
15
20 agua, el solvato formado es un hidrato.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para realizar el tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usan en este documento
25 significa el acto de tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica

(tal como COPD) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye:

- (a) prevenir la aparición de la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
- 5 (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;
- (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, retardar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un
- 10 paciente.

La expresión "forma de dosificación individual" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de una sal de la invención calculada para producir el efecto terapéutico deseado en solitario o junto con

15 una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación individuales pueden estar en forma de cápsulas para inhaladores de polvo seco o tiras de ampollas, una dosis medida procedente de un inhalador de dosis medidas, cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

Sales del Ácido Succínico de la Invención

- 20 Una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico de esta invención puede prepararse a partir de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]
- 25 piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico y ácido succínico.

Una sal del ácido succínico de esta invención típicamente contiene entre aproximadamente 0,90 y aproximadamente 1,10 equivalentes molares de ácido succínico por equivalente molar del compuesto de fórmula I; incluyendo entre aproximadamente 0,95 y aproximadamente 1,05 equivalentes molares de ácido succínico por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En una realización particular, la sal del ácido succínico de esta invención contiene aproximadamente 1 equivalente molar de ácido succínico por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

La relación molar de ácido succínico a 1-[2-(2-cloro-4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico puede determinarse fácilmente mediante diversos procedimientos disponibles para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, dichas relaciones molares pueden determinarse fácilmente por ¹H RMN. Como alternativa, puede usarse análisis elemental para determinar la relación molar.

Puede prepararse convenientemente 1-[2-(2-cloro-4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico a partir del precursor protegido con 2-*terc*-(butildimetilsilanilo) correspondiente. Este precursor puede desprotegerse usando una fuente de ión fluoruro tal como fluoruro de cesio, con ácido acético, en un disolvente tal como metanol. La preparación del precursor protegido con *terc*-(butildimetilsilanilo) se describe en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2004/004449, publicación N° WO 2004/074246 A2, en la página 135, Preparación 98.

El ácido succínico está disponible en el mercado, por ejemplo, de Sigma-Aldrich Co. Ltd., Gillingham, Reino Unido. En una realización, el ácido succínico tiene una pureza mayor o igual al 99% (determinada por HPLC).

Una sal cristalina de esta invención puede prepararse poniendo en
5 contacto el 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico con aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de ácido succínico. En general, esta reacción se realiza en un diluyente inerte a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a
10 aproximadamente 60°C; incluyendo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 55°C, tal como de aproximadamente 25°C a aproximadamente 55°C. Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, o una mezcla de los
15 mismos, que opcionalmente contiene agua.

En una realización, el ácido succínico puede añadirse en forma de una solución, en un disolvente tal como etanol o isopropanol, a una solución de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-
20 2-ilcarbámico. Después, la solución de la sal formada de esta manera se deja enfriar durante un periodo de tiempo, opcionalmente con sembrado a una temperatura intermedia, y opcionalmente con agitación, para permitir la formación del producto cristalino.

En una realización más, se añade una solución de ácido succínico en
25 etanol a una solución de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-

dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico en un volumen similar de tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 55°C, después esta solución se enfría a aproximadamente 45°C, se siembra, después se enfría adicionalmente a aproximadamente 20°C y se deja en agitación durante un periodo mayor, por ejemplo de aproximadamente 48 h, mientras se forma el producto cristalino.

En una realización adicional, puede añadirse una solución de ácido succínico en isopropanol a una solución de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico en aproximadamente tres veces el volumen de tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 37°C, después esta solución se siembra, después se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente cuatro horas, después se enfría adicionalmente a aproximadamente 15°C durante un periodo de varias horas, por ejemplo de aproximadamente 4 horas, y después se deja a esta temperatura, mientras se forma el producto cristalino. Se descubrió que este procedimiento proporcionaba principalmente la Forma 3.

En una realización más, puede prepararse una sal cristalina del ácido succínico a partir del compuesto de fórmula I añadiendo en porciones una solución de ácido succínico en etanol a una solución de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico en etanol, a una temperatura de aproximadamente 50°C, durante un periodo de aproximadamente 4 h, seguido de la adición de agua (de aproximadamente el 10 al 15% en volumen, y después ciclando la temperatura por ejemplo en el

intervalo de 0 a 40°C, durante un periodo de varios días, por ejemplo de 2 a 5 días, típicamente de aproximadamente 3 días. Se descubrió que este procedimiento proporcionaba principalmente la Forma 1.

En una realización más, puede prepararse una sal cristalina del ácido succínico a partir del compuesto de fórmula I añadiendo en porciones una solución de ácido succínico durante un periodo de horas, por ejemplo de 3 a 7 h, típicamente de aproximadamente 5 h, a una suspensión del compuesto de fórmula 1 en un líquido inerte tal como metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo de 40 a 60°C, típicamente a aproximadamente 50°C, y después sometiendo la suspensión resultante a ciclado de la temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 40°C, durante un periodo de varios días, por ejemplo de 3 a 7 días, típicamente de aproximadamente 5 días. Se descubrió que este procedimiento proporcionaba principalmente la Forma 2 (disolvente = metanol) o principalmente la Forma 3 (disolvente = THF), dependiendo del disolvente usado.

En los procedimientos anteriores, el producto de la desprotección del derivado protegido con sililo del compuesto de fórmula I puede ponerse en contacto con ácido succínico sin necesidad de aislamiento o purificación total del producto intermedio.

Se apreciará que la pureza de la sal cristalina preparada inicialmente puede potenciarse por recristalización. Además, las condiciones de recristalización pueden seleccionarse de manera que determinen la Forma de la sal que se obtiene.

De esta manera, se ha descubierto que la Forma 1 puede prepararse convenientemente por recristalización anti-disolvente de la sal cristalina

preparada inicialmente a partir de THF acuoso usando un alcohol inferior tal como etanol o isopropanol como anti-disolvente. Se ha descubierto que el % de agua es importante, puesto que muy poco da como resultado una disolución incompleta mientras que demasiado conduce a una recrystalización y degradación incompletas. También se ha descubierto que es beneficioso limitar la temperatura superior usada, para evitar la degradación indeseada del producto. Se descubrió que era deseable permitir que la recrystalización se produjera lentamente, durante un periodo de horas, para mejorar la calidad de los cristales formados de esta manera. Por el contrario, las características de solubilidad y la diferencia en la solubilidad entre las temperaturas superiores e inferiores en un intervalo de disolventes individuales parecían impedir la recrystalización del disolvente.

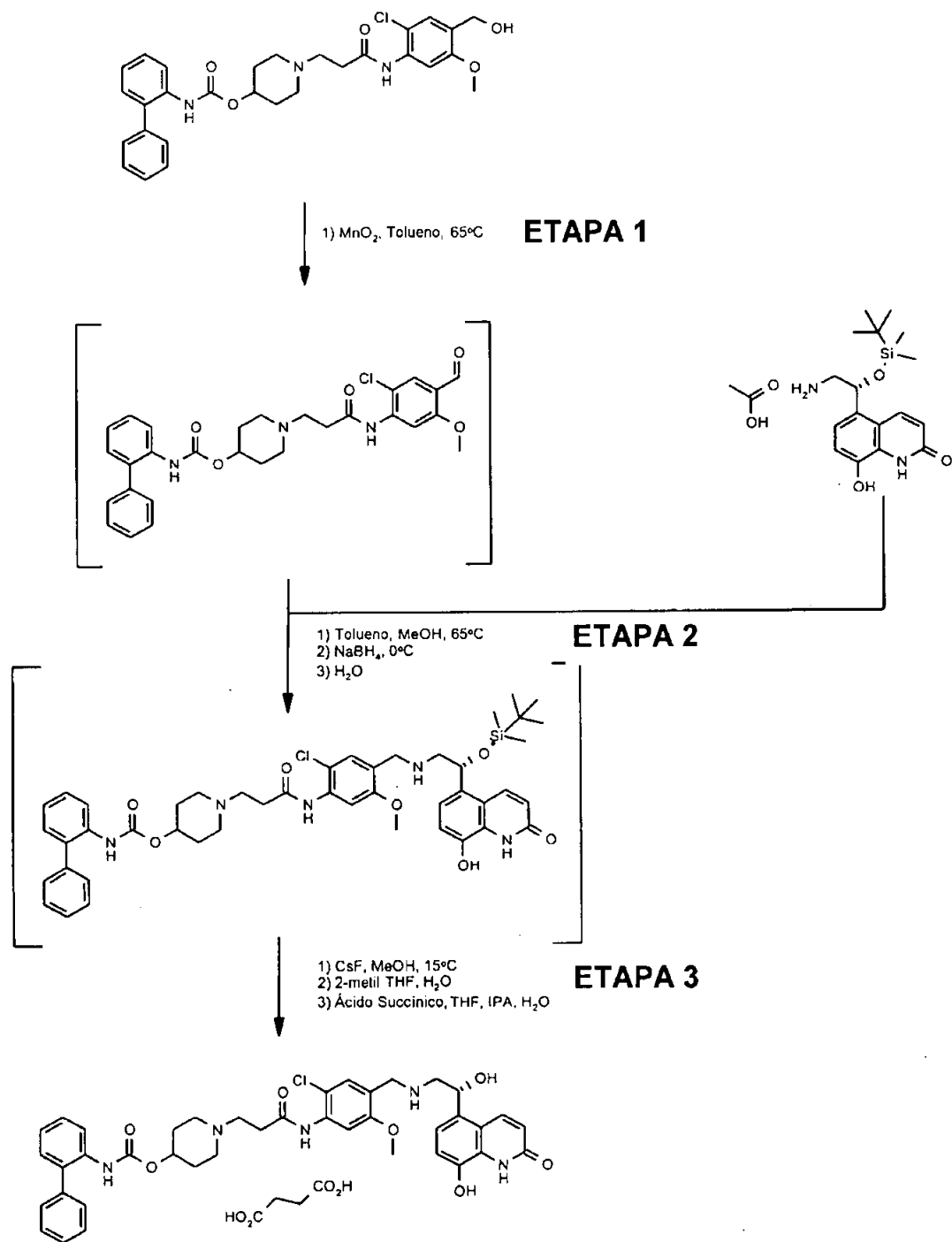
Por consiguiente, en una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal succinato de la Forma 1, comprendiendo dicho procedimiento las etapas: disolver la sal succinato en THF acuoso (al 10-18%, por ejemplo al 10-16%), a una temperatura en el intervalo de 18 a 23°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C; añadir un primer volumen de un alcohol inferior como antidisolvente, por ejemplo etanol o isopropanol, en particular isopropanol, y calentar a 32-40°C, típicamente a 36±3°C; opcionalmente sembrar con la Forma 1; añadir un segundo volumen del alcohol inferior, por ejemplo durante varias horas, preferiblemente durante aproximadamente 12 h; enfriar a una temperatura comprendida en el intervalo de 18 a 23°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C; y recoger el producto cristalino.

En una realización particular, una sal cristalina del ácido succínico, por ejemplo la sal de la Forma 3, se disuelve en tetrahidrofurano que contiene agua al 14%, a una temperatura de aproximadamente 20°C, a lo que después puede añadirse un volumen similar de isopropanol. La solución se calienta a
5 aproximadamente 36°C y después se añaden cristales seminales. Típicamente, la relación del peso de los cristales seminales con respecto al peso de la sal cristalina en la solución es de aproximadamente 1:400. Después, la solución se agita a esta temperatura durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo durante aproximadamente 1 hora, después de lo cual se añade más
10 isopropanol durante un periodo de horas, por ejemplo de aproximadamente 12 horas, durante el cual se produce la cristalización. Después de un corto periodo adicional, por ejemplo de aproximadamente 1 hora, la suspensión formada de esta manera se enfría a una temperatura de aproximadamente 20°C y se deja durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo durante 1 hora, antes de
15 recoger el producto cristalino por filtración, por ejemplo la sal de la Forma 1.

Se ha descubierto que es útil preparar la sal cristalina del ácido succínico con un nivel de pureza adecuado para su uso como ingrediente farmacéutico activo (API) mediante un procedimiento de dos etapas, que implica la preparación inicial de un producto de clase intermedia de la sal,
20 seguido de la recrystalización de este producto de clase intermedia, de manera controlada y con sembrado, para obtener la Forma deseada, que tenga la clase de cristal deseada. En una realización, el producto de clase intermedia se aísla esencialmente en la Forma 3, como consecuencia de las condiciones usadas, y después se convierte en la Forma 1 deseada mediante recrystalización con anti-
25 disolvente.

Actualmente se están desarrollando técnicas de exploración de polimorfos de alta producción, mediante la variación de las condiciones de cristalización, por ejemplo, disolvente, temperatura, y se están poniendo a disposición del especialista en la técnica o se están ofreciendo por proveedores
5 comerciales tales como Avantium Technologies. Otras formas cristalinas en estado sólido pueden identificarse usando dichas técnicas de alta producción.

En un aspecto más de la presente invención, se ha descubierto que la clase del 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-
10 2-ilcarbámico adecuada para su uso en un a reacción posterior de formación de la sal del ácido succínico (denominado compuesto de clase intermedia, el producto inicial de la etapa 3) puede prepararse convenientemente a partir de bifeníl-2-ilcarbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)piperidin-4-ilo (Solicitud de Patente Internacional N°
15 PCT/US2004/004449, publicación N° WO 2004/074246 A2, en la página 134, Preparación 96) en un procedimiento de tres etapas, sin necesidad de aislamiento y purificación total de los intermedios, de las etapas 1 y 2, de acuerdo con el esquema 1:



Esquema 1

Formas en estado sólido

En una realización más, la presente invención proporciona tres formas cristalinas en estado sólido distintas de la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-
5 cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, formas 1, 2 y 3, que se han identificado por calorimetría de exploración diferencial (DSC). La forma en estado sólido preferida, designada como Forma 1, se caracteriza por un alto punto de fusión, como se demuestra por una traza
10 de calorimetría de exploración diferencial (DSC), a aproximadamente 174°C. Las formas en estado sólido restantes, Formas 2 y 3, se caracterizan por sus puntos de fusión, como se demuestra por trazas de calorimetría de exploración diferencial (DSC), a aproximadamente 161°C y 150°C, respectivamente.

Además, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos de difracción significativos a valores 2θ de
15 $5,0\pm 0,3$, y $10,0\pm 0,3$.

Además, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos de difracción significativos a valores 2θ de $5,0\pm 0,3$, y $9,9\pm 0,3$.

20 Además, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos de difracción significativos a valores 2θ de $5,0\pm 0,3$.

Además, la Forma 1 se caracteriza por su espectro de absorción de infrarrojos (IR) que muestra bandas de absorción significativas a
25 aproximadamente: 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518,

1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, y 707 cm^{-1} .

Además, la Forma 2 se caracteriza por su espectro de absorción de infrarrojos (IR) que muestra bandas de absorción significativas a
5 aproximadamente: 3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839, y 750 cm^{-1} .

Además, la Forma 3 se caracteriza por su espectro de absorción de infrarrojos (IR) que muestra bandas de absorción significativas a
10 aproximadamente: 3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 y 721 cm^{-1} .

Se ha demostrado que la Forma 1 tiene un perfil de absorción/desorción reversible con un buen nivel de higroscopicidad (es decir, una ganancia menor
15 de aproximadamente el 2,0% en peso en el intervalo de humedad del 30% de humedad relativa al 90% de humedad relativa), como se muestra por su perfil de Absorción Dinámica de Vapor.

Estas propiedades de las sales de esta invención se ilustran adicionalmente en los Ejemplos que se muestran a continuación.

20 Composiciones y Formulaciones Farmacéuticas

La sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I puede administrarse típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable
25 incluyendo, pero sin limitación, modos de administración por inhalación, oral,

nasal, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral, en particular administración por inhalación. Sin embargo, los especialistas en la técnica entenderán que, una vez que la sal cristalina de esta invención se ha formulado, ya no puede estar en una forma cristalina, es decir, la sal puede
5 disolverse en un vehículo adecuado, o en la forma cristalina original.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos de composición, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-
10 dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato del mismo. Opcionalmente, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, otros agentes terapéuticos y/o de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención típicamente
15 contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato del mismo. Típicamente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el
20 95% en peso del agente activo; incluyendo, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 30% en peso; tal como de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10% en peso del agente activo.

Puede usarse cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de esta invención. La elección de un vehículo o
25 excipiente particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá

del modo de administración usado para tratar un paciente o tipo de afección médica o estado de enfermedad particular. Con respecto a esto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración particular está bien dentro del alcance los especialistas en la técnica. Además, los ingredientes para dichas composiciones están disponibles en el mercado de, por ejemplo, Sigma, Apartado de Correos 14508, St. Louis, MO 63178, A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7^a Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma de tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol

etilico; (20) soluciones de tampón fosfato; (21) gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y (22) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se preparan típicamente mezclando o combinando minuciosa e íntimamente una sal de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si es necesario o se desea, la mezcla combinada uniformemente resultante puede después formarse o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras, vainas, cartuchos, dispensadores y similares usando procedimientos y equipo convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por inhalación estarán típicamente en forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones generalmente se administran usando dispositivos de suministro bien conocidos, tales como un inhalador por nebulización, un inhalador de dosis medida (MDI), un inhalador de polvo seco (DPI) o un dispositivo de suministro similar.

En una realización específica de esta invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra por inhalación usando un inhalador por nebulización. Dichos dispositivos de nebulización típicamente producen un chorro de aire a alta velocidad que causa que la composición farmacéutica que comprende el agente activo se pulverice en forma de bruma que se transporta al tracto respiratorio del paciente. Por consiguiente, cuando se formula para su uso en un inhalador por nebulización, el agente activo se disuelve típicamente en un vehículo adecuado para formar

una solución. Los dispositivos de nebulización adecuados se proporcionan en el mercado, por ejemplo, por PARI GmbH (Starnberg, Alemania). Otros dispositivos de nebulización incluyen Respimat (Boehringer Ingelheim) y los descritos, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº. 6.123.068 y el
5 documento WO 97/12687.

Una composición farmacéutica representativa para uso en un inhalador por nebulización comprende una solución acuosa que comprende de aproximadamente 0,05 µg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de una sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I o un solvato del mismo. En una
10 realización, la formulación acuosa de nebulización es isotónica. En una realización, la formulación acuosa de nebulización tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En una realización particular, la formulación acuosa de nebulización se tampona con tampón citrato a un pH de aproximadamente 5. En otra realización particular, la formulación acuosa de
15 nebulización contiene de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml de equivalentes de base libre de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

En otra realización específica de esta invención, la composición
20 farmacéutica que comprende el agente activo se administra por inhalación usando un inhalador de polvo seco. Dichos inhaladores de polvo seco típicamente administran el agente activo en forma de un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire que toma un paciente durante la inspiración. Para conseguir un polvo de flujo libre, el agente activo se formula típicamente
25 con un excipiente adecuado tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido

poliláctico (PLA), poliláctido-co-glicólido (PLGA) o combinaciones de los mismos. Típicamente, el agente activo se microniza y se combina con un vehículo adecuado para formar una mezcla de partículas micronizadas de tamaño respirable, donde "partículas micronizadas" o "forma micronizada" significa que al menos aproximadamente el 90% de las partículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm . La composición de polvo seco puede comprender además un agente ternario tal como estearato de magnesio, presente del 0,1-2% p/p, para estabilizar la composición.

Una composición farmacéutica representativa para uso en un inhalador de polvo seco comprende lactosa que tiene un tamaño de partículas entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 100 μm y partículas micronizadas de una sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I, o un solvato del mismo.

Dicha composición de polvo seco puede prepararse, por ejemplo, combinando la lactosa con el agente activo y después mezclando en seco los componentes. Como alternativa, si se desea, el agente activo puede formularse sin un excipiente. La composición farmacéutica se carga después típicamente en un dispensador de polvo seco, o en tiras de ampollas, cartuchos o cápsulas de inhalación para uso con un dispositivo de suministro de polvo seco. Los ejemplos de dispositivos de suministro inhaladores de polvo seco incluyen Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N°. 5.035.237); Diskus (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N°. 6.378.519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N°. 4.524.769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo, la

Patente de Estados Unidos N°. 4.353.365) y Handihaler (Boehringer Ingelheim). Otros ejemplos de dispositivos DPI adecuados se describen en las Patentes de Estados Unidos N°. 5.415.162, 5.239.993, y 5.715.810, los documentos WO-A-2006/018261, y WO-A-03/061743, y las referencias citadas en ese documento.

En otra realización específica más de esta invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra por inhalación usando un inhalador de dosis medida. Dichos inhaladores de dosis medida típicamente descargan una cantidad medida del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usando gas propulsor comprimido. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas administradas usando un inhalador de dosis medida típicamente comprenden una solución o suspensión del agente activo en un propulsor licuado. Puede emplearse cualquier propulsor licuado incluyendo clorofluorocarbonos, tales como CCl_3F , e hidrofluoroalcanos (HFA), tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano, (HFA 227). Debido a la preocupación sobre los clorofluorocarbonos que afectan a la capa de ozono, generalmente se prefieren las formulaciones que contienen HFA. Los componentes adicionales opcionales de las formulaciones de HFA incluyen co-disolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitano, ácido oleico, lecitina, y glicerina. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N°. 5.225.183, y los documentos EP 0717987 A2, y WO 92/22286.

Una composición farmacéutica representativa para uso en un inhalador de dosis medida comprende de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5% en peso de una sal del ácido succínico del compuesto

de fórmula I, o un solvato del mismo; de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% en peso de etanol; y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% en peso de tensioactivo; con el resto siendo un HFA propulsor.

5 Dichas composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y después se combina con el propulsor. La formulación se carga después en un cartucho de
10 aerosol, que forma una porción de un dispositivo inhalador de dosis medida. Los ejemplos de dispositivos inhaladores de dosis medida desarrollados específicamente para uso con HFA propulsores se proporcionan en las Patentes de Estados Unidos N°. 6.006.745 y 6.143.277. Como alternativa, puede prepararse una formulación de suspensión pulverizando en seco un
15 revestimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. Véase, por ejemplo, los documentos WO 99/53901 y WO 00/61108.

Para ejemplos adicionales de procedimientos para preparar partículas respirables, y formulaciones y dispositivos adecuados para dosificación por inhalación, véase las Patentes de Estados Unidos N°. 6.268.533, 5.983.956.
20 5.874.063, y 6.221.398, y los documentos WO 99/55319 y WO 00/30614.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden contener otros agentes terapéuticos que se co-administran con una sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I o un solvato del mismo. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden
25 comprender además uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre

agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, agentes anti-inflamatorios esteroideos, tales como corticosteroides; y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de fosfodiesterasa IV, agentes anti-infección (por ejemplo, antibióticos o antivirales), antihistaminas, agonistas del receptor β_2 adrenérgico, antagonistas del receptor muscarínico (es decir, agentes anticolinérgicos) y similares, en particular un agente anti-inflamatorio esteroideo o un antagonista del receptor muscarínico. Pueden usarse otros agentes terapéuticos en forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Además, si fuera apropiado, pueden usarse los otros agentes terapéuticos en forma de estereoisómeros ópticamente puros.

Si se desea, las sales de esta invención pueden administrarse también junto con otro agente o agentes terapéuticos, tales como los descritos en este documento. En esta realización, los componentes no se mezclan juntos físicamente sino que se administran simultánea o secuencialmente en forma de composiciones diferentes. Por ejemplo, una sal de esta invención puede administrarse por inhalación simultánea o secuencialmente con un agente anti-inflamatorio esteroideo, tal como un corticosteroide, usando un dispositivo de suministro por inhalación que emplea compartimentos diferentes (por ejemplo, envases en blister) para cada agente terapéutico. Como alternativa, la combinación puede administrarse a partir de múltiples dispositivos de suministro, es decir, un dispositivo de suministro para cada agente terapéutico.

Los agentes anti-inflamatorios esteroideos representativos que pueden usarse con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-

metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-carbotioico, S-(2-oxotetrahidrofuran-3S-il) éster del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonido, flunisolido, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, ST-126 y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización particular, el agente anti-inflamatorio esteroideo es S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -carbotioico o a sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se emplea, el agente anti-inflamatorio esteroideo estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, el agente anti-inflamatorio esteroideo estará presente en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 0,05 μg a aproximadamente 500 μg por dosis.

Los antagonistas muscarínicos (es decir, agentes anticolinérgicos) representativos que pueden usarse con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, atropina, sulfato de atropina, óxido de atropina, nitrato de metilatropina, bromhidrato de homatropina, (*d,l*)-bromhidrato de hiosciamina, bromhidrato de escopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, metantelina, bromuro de propantelina, metilbromuro de anisotropina, bromuro de clidinio, copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetilo (Petilone), metilsulfato de hexociclo, clorhidrato de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina, AF-DX 116 y metoctramina y

similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo; o, para los compuestos mostrados en forma de sal, una sal alternativa farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las antihistaminas, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4) o
5 inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados y agonistas del receptor β_2 adrenérgico representativos que pueden usarse con los compuestos de esta invención se describen en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2004/004449, publicación N° WO 2004/074246 A2.

Otros agentes terapéuticos que puede usarse con compuestos de la
10 presente invención incluyen, por ejemplo, otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, AINES (tales como cromoglicato sódico; nedocromil sódico; antagonistas de leucotrieno (por ejemplo, monteleukast); inhibidores de la síntesis de leucotrieno; inhibidores de iNOS; inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de tripsina y elastasa; antagonistas de beta-2 integrina y
15 agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a); antagonistas de citoquina (por ejemplo, antagonistas de quimioquina tales como, un anticuerpo de interleuquina (anticuerpo IL), específicamente, una terapia de IL-4, una terapia de IL-13, o una combinación de las mismas); o inhibidores de la síntesis de citoquina. Las dosis adecuadas
20 para otros agentes terapéuticos administrados con un compuesto de la invención están en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

25 Ejemplo de Formulación A

Se prepara un polvo seco para administración por inhalación de la siguiente manera:

Ingredientes	Cantidad
Sal de la invención	0,2 mg
Lactosa	25 mg

Procedimiento Representativo: El compuesto de la invención se microniza y después se mezcla con lactosa. Esta mezcla combinada se carga después en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran usando un inhalador de polvo.

Ejemplo de Formulación B

Se prepara una formulación de polvo seco para uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco de la siguiente manera:

Procedimiento Representativo: Se prepara una composición farmacéutica que tiene una proporción de formulación en masa de sal micronizada de la invención con respecto a lactosa de 1:200. La composición se carga en un dispositivo de inhalación de polvo seco capaz de suministrar entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplo de Formulación C

Se prepara un polvo seco para administración por inhalación en un inhalador de dosis medida de la siguiente manera:

Procedimiento Representativo: se prepara una suspensión que contiene el 5% en peso de una sal de la invención y el 0,1% en peso de lecitina dispersando 10 g del compuesto de la invención en forma de partículas

micronizadas con un tamaño medio menor de 10 μ m en un solución formada a partir de 0,2 g de lecitina disuelta en 200 ml de agua desmineralizada. La suspensión se seca por pulverización y el material resultante se microniza a partículas que tienen un diámetro medio menor de 1,5 μ m. Las partículas se cargan en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Ejemplo de Formulación D

Se prepara una composición farmacéutica para uso en un inhalador de dosis medida de la siguiente manera:

Procedimiento Representativo: se prepara una suspensión que contiene el 5% de sal de la invención, el 0,5% de lecitina, y el 0,5% de trehalosa, dispersando 5 g de ingrediente activo en forma de partículas micronizadas con tamaño medio menor de 10 μ m en una solución coloidal formada a partir de 0,5 g de trehalosa y 0,5 g de lecitina disueltas en 100 ml de agua desmineralizada. La suspensión se seca por pulverización y el material resultante se microniza a partículas que tienen un diámetro medio menor de 1,5 μ m. Las partículas se cargan en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Ejemplo de Formulación E

Se prepara una composición farmacéutica para uso en un inhalador por nebulización de la siguiente manera:

Procedimiento Representativo: Se prepara una formulación acuosa de aerosol para uso en un nebulizador disolviendo 0,5 mg de la sal de la invención en 1 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9% acidificada con ácido cítrico. La mezcla se agita y se sonica hasta que se disuelve el ingrediente activo. El pH de la solución se ajusta a un valor de aproximadamente 5 mediante la adición lenta de NaOH.

Ejemplo de Formulación F

Se prepararon formulaciones en masa que comprenden el 0,8%, 1,6% y 4% p/p de sal de succinato (Forma 1, micronizada para dar un tamaño medio de aproximadamente 2 micrómetros) en monohidrato de lactosa (que tiene un tamaño medio en masa de 70-90 micrómetros), para proporcionar 100, 200 y 500 µg de base libre (1-[2-(2-Cloro-4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico) por blister, para uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco DISKUS™.

Se prepararon también formulaciones como las anteriores pero que comprendían además estearato de magnesio como estabilizante, a niveles del 0,2-1% p/p.

Utilidad

El compuesto de fórmula I posee actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico y, por lo tanto, se espera que una sal del ácido succínico del compuesto de fórmula I de la presente invención sea útil como agente terapéutico para tratar afecciones médicas mediadas por receptores β_2 adrenérgicos o receptores muscarínicos, es decir, afecciones médicas que mejoran mediante tratamiento con un agonista del receptor β_2 adrenérgico o un antagonista del receptor muscarínico. Dichas afecciones médicas incluyen, a modo de ejemplo, trastornos o enfermedades pulmonares incluyendo los asociados con obstrucción reversible de las vías respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante y enfisema), asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, rinorrea, y similares. Otras afecciones que pueden tratarse

incluyen parto prematuro, depresión, fallo cardíaco congestivo, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriáticas y proliferativas de la piel, afecciones donde es deseable rebajar la actividad péptica (por ejemplo, ulceración péptica y gástrica) y enfermedad de desgaste muscular.

Por consiguiente, en una realización, esta invención se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno pulmonar, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)$ -2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato del mismo. Cuando se usa para tratar un trastorno pulmonar, la sal de esta invención se administrará típicamente por inhalación en múltiples dosis por día, en una única dosis diaria o una única dosis semanal. Generalmente, la dosis para tratar un trastorno pulmonar variará de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Cuando se administran por inhalación, los compuestos de esta invención típicamente tienen el efecto de proporcionar broncodilatación. Por consiguiente, en otro de estos aspectos del procedimiento, esta invención se refiere a un procedimiento para proporcionar broncodilatación en un paciente en necesidad de broncodilatación, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad que produce broncodilatación de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)$ -2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato del mismo. Generalmente, la dosis para

proporcionar broncodilatación variará de aproximadamente 10 µg/día a aproximadamente 200 µg/día.

En una realización, esta invención se refiere a un procedimiento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, comprendiendo el

5 procedimiento administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato del mismo. Cuando se usa para tratar una COPD o asma, la sal de

10 esta invención se administrará típicamente por inhalación en múltiples dosis por día o en una única dosis diaria. Generalmente, la dosis para tratar COPD o asma variará de aproximadamente 10 µg/día a aproximadamente 200 µg/día. Como se usa en este documento, COPD incluye bronquitis obstructiva crónica y enfisema (véase, por ejemplo, Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary

15 Disease, *N Engl J Med* 2000: 343: 269-78).

Cuando se usa para tratar un trastorno pulmonar, la sal de esta invención se administra opcionalmente junto con otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, en una realización particular, las composiciones y procedimientos farmacéuticos de esta invención comprenden además una

20 cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti-inflamatorio esteroideo. Las propiedades y utilidad de las sales del ácido succínico de esta invención pueden demostrarse usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, los ensayos representativos se describen en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2004/004449,

publicación N° WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, California, US)

EJEMPLOS

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ilustrar las realizaciones específicas de esta invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de esta invención de modo alguno a menos que se indique específicamente otra cosa.

A menos que se indique otra cosa, los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka y similares) y se usaron sin purificación adicional.

Puede prepararse bifenil-2-ilcarbamato de 1-(3-([2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-3-oxopropil)piperidin-4-ilo de acuerdo con la descripción proporcionada en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2004/004449, publicación N° WO 2004/074246 A2, en la página 134, Preparación 96.

Puede prepararse 1-[2-(4-([(R)-2-(*tert*-butildimetilsilanilo)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-2-cloro-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del bifenil-2-ilcarbámico de acuerdo con la descripción proporcionada en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2004/004449, publicación N° WO 2004/074246 A2, en la página 135, Preparación 98.

Ejemplo 1: Sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Se suspendió bifeníl-2-ilcarbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)piperidin-4-ilo (69 g) en tolueno (480 ml) a ~65°C. Se añadió dióxido de manganeso (48 g) y la mezcla resultante se agitó a ~65°C durante aproximadamente 6 horas. Después, la mezcla se diluyó con tolueno (300 ml) y se añadió Celite (24 g). La mezcla resultante se filtró y se lavó con tolueno (180 ml) para retirar los residuos de manganeso. La solución resultante se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen original (540 ml), se enfrió ~20°C y se diluyó con metanol (240 ml). Se añadió acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (48,4 g) y la mezcla se agitó a ~65°C hasta que se completó la disolución. La solución se enfrió a ~ -2°C y se añadió borohidruro sódico (2,12 g) en 4 porciones durante 1 h. Después de que se completara la adición, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (300 ml). La mezcla se agitó minuciosamente y después las fases se separaron, a ~20°C. A la fase orgánica se le añadió metanol (540 ml) y después ésta se concentró a aproximadamente un tercio del volumen original. Al residuo se le añadió más metanol (600 ml) que después se concentró a aproximadamente la mitad del volumen original. La solución se enfrió a ~17°C y se añadieron fluoruro de cesio (54,1 g) y ácido acético (9,2 g). La mezcla resultante se agitó a ~17°C durante aproximadamente 13 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 2-metiltetrahidrofurano (605 ml) y agua (275 ml). La mezcla se agitó minuciosamente y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico (275 ml) y después con agua (220 ml). Después, la fase orgánica se concentró a aproximadamente la mitad del volumen original por destilación al vacío antes

de diluirse con THF (500 ml)*. La solución se calentó a ~37°C y se añadió una solución de ácido succínico (11,0 g) en isopropanol (250 ml). Después, la solución se sembró (con la Forma 1), se mantuvo a ~37°C durante aproximadamente 4 horas y se enfrió a ~15°C durante aproximadamente 4 horas antes de mantenerse a ~15°C durante 84 horas. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con una mezcla de THF:isopropanol:agua (50:50:3, 300 ml) y TBME (300 ml) antes de secarse al vacío a ~45°C, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco que era casi exclusivamente (~98%) la Forma 3 (55,0 g).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆: δ (ppm): 10,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, *J* = 9,5), 7,79 (s, 1H), 7,33 (m, 10H), 7,07 (d, 1H, *J* = 8,0), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,5), 6,49 (d, 1H, *J* = 10,0), 5,10 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); *m/z*: [M+H⁺] calculado para C₄₀H₄₂N₅O₇, 740,29; encontrado 740,24

* la fase orgánica puede evaporarse a sequedad para proporcionar 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, para una posterior conversión en la sal succinato.

Preparación 1: 1-[2-(2-Cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Se calentaron juntos bifeníl-2-ilcarbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)piperidin-4-ilo (12,5 g) y dióxido de manganeso (8 g) en tolueno (94 ml) a ~60°C durante 5 h. Después, el

dióxido de manganeso (8 g) se retiró por filtración a través de Celite (2 g), mediante lavado con tolueno (2 x 3 ml). La solución resultante se concentró (a aproximadamente 100 ml) y después se calentó a ~60°C. Se añadieron acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (8 g) y metanol (19 ml) y la mezcla se agitó hasta que se completó la disolución. La solución se enfrió a ~-5°C, se añadió borohidruro sódico (0,28 g) y después la mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadió agua (50 ml) para interrumpir la reacción y la mezcla se agitó vigorosamente a 20°C durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. Después, se cambió el disolvente de la fase orgánica a metanol (75 ml). Se añadieron fluoruro de cesio (11,4 g) y ácido acético (1,7 g) y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante aproximadamente 22 horas. La mezcla se redujo en volumen (hasta aproximadamente 60 ml) y se añadieron metiltetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml) para permitir la separación de las fases. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (12,0 g. 70%).

Ejemplo 2: Sal del ácido succínico 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1)

Se añadió etanol (14 ml) a 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (1,5 g) y se calentó a ~70°C durante 1 h. Después, la temperatura se redujo a 50°C y se añadió en porciones ácido succínico (251,25 mg, 1,05 equiv.) en etanol (2 ml) durante

aproximadamente 4 horas. Después de que se añadiera todo el ácido, se añadió agua (2,25 ml), seguido de 30 minutos más a 50°C. Después, la reacción se sometió a ciclado de la temperatura entre 0°C y 40°C durante 3 días. El sólido blanco resultante se aisló por filtración, se lavó con etanol y se
5 secó en una estufa de vacío a temperatura ambiente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (727 mg).

Ejemplo 3: Sal del ácido succínico 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2)
10

Se suspendió 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparado como en la Preparación 1) (200 mg) en metanol (1,5 ml) a ~70°C. Se añadió una primera porción (100 µl) de
15 ácido succínico en metanol, de un total de ácido succínico (67 mg, 2,1 equiv.) en metanol (0,5 ml), y la temperatura se redujo a 50°C. Se añadió el resto del ácido succínico en metanol en cuatro porciones adicionales (100 µl) durante aproximadamente 5 horas, añadiendo más metanol (1 ml) después de 3 h, para reemplazar el disolvente perdido. Después de 30 min más, la suspensión
20 resultante se sometió a ciclado de la temperatura entre 0°C y 40°C durante 5 días. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con THF, se secó sobre papel de filtro y después en una estufa de vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (148 mg).

Ejemplo 4: Sal del ácido succínico 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-
25

metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Forma 2)

Se disolvió 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (2 g) en metanol (16 ml) a ~70°C, durante un periodo de 1 h. Después de 1 h más, se añadió ácido succínico (335 mg) en metanol (4 ml) y se dejó en un ciclo de temperatura comprendido entre 0°C y 40°C durante 2 días. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con metanol, se secó sobre papel de filtro y después se secó a 40°C en una estufa de vacío durante una noche, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (979 mg). Se confirmó que era la Forma 2 por DSC.

Ejemplo 5: Sal del ácido succínico 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Forma 3)

Se suspendió 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (200 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a ~70°C. Se añadió una primera porción de (100 µl) de ácido succínico en metanol se añadió, de un total de ácido succínico (33,5 mg, 1,05 equiv.) en THF (0,5 ml) y la temperatura se redujo a 50°C. Se añadió el ácido succínico restante en metanol en cuatro porciones adicionales durante aproximadamente 5 horas, añadiendo más THF (1 ml) después de 1 h, para reemplazar el disolvente perdido. Después de 30 min más, la suspensión resultante se sometió a ciclado de la temperatura entre 0°C y 40°C durante 5 días. El sólido

resultante se aisló por filtración, se lavó con metanol y se secó sobre papel de filtro durante una noche y después en una estufa de vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (140 mg).

Ejemplo 6: Sal del ácido succínico 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1)

Se disolvió sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, preparada como en el Ejemplo 1 (363,6 g), en agua al 14% en tetrahidrofurano (2906 ml) a ~20°C y se agitó durante 1,5 horas hasta que se formó una solución. A la solución transparente se le añadió isopropanol (635 ml) que después se calentó a 36±3°C. Se añadió una semilla (0,91 g) y la solución se agitó a ~36±3°C durante aproximadamente 1 hora. Después, a la mezcla se le añadió isopropanol (6080 ml) durante aproximadamente 12 horas. Después, la suspensión se mantuvo a 36±3°C durante aproximadamente 1 hora antes de enfriarse a ~20°C y se mantuvo a esta temperatura durante al menos una hora más. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con THF:isopropanol:agua (70:25:5, 3636 ml) y después con TBME (3636 ml) y se secó al vacío a ~60°C, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

Ejemplo 7 - Análisis Térmico

Los termogramas de DSC de las formas en estado sólido Forma 1, 2 y 3 se obtuvieron usando un calorímetro TA Instruments Q1000 número:

970001.901, y número de serie: 1000-0126. La muestra se pesó en un recipiente de aluminio, se puso una tapa en la parte superior del recipiente y se fijó ligeramente sin cerrar herméticamente el recipiente. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

- 5 Un termograma de DSC representativo para una muestra de cada una de las sales del ácido succínico de las Formas 1, 2 y 3 de 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, preparadas mediante el procedimiento descrito en los Ejemplos 2, 3 y 5, se
- 10 muestra en las Figuras 1 a 3.

Ejemplo 8 - Difracción de Polvo de Rayos X

- Los datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de las formas en estado sólido Forma 1, 2 y 3 se adquirieron en un difractómetro de polvo PANalytical X.Pert Pro, modelo PW3040/60, usando un detector XCelerator.
- 15 Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu $K\alpha$, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo inicial: $2,0^{\circ} 2\theta$, ángulo final: $40,0^{\circ} 2\theta$, tamaño de la etapa: $0,0167^{\circ} 2\theta$, tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó colocando unos miligramos de muestra en placas de oblea de silicio (fondo cero), produciendo una capa fina de polvo. Los
- 20 ángulos de XRPD característicos y los espaciadores d se registran en la Tabla 1 para una muestra de cada una de las formas Forma 1, 2 y 3, preparadas mediante el procedimiento descrito en los Ejemplos 2, 3, y 5.

Tabla 1. Posiciones de los picos característicos de XRPD para las Formas 1-3.

Forma 1		Forma 2		Forma 3	
2θ	d-espaciador / Å	2θ	d-espaciador / Å	2θ	d-espaciador / Å
5,0	17,7	5,0	17,8	5,0	17,6
5,7	15,6	5,7	15,5	7,2	12,3
7,1	12,4	7,1	12,4	11,2	7,9
10,0	8,9	9,0*	9,8*	14,3	6,2
12,6	7,0	9,9	9,0	15,6	5,7
13,8	6,4	13,8	6,4	17,4*	5,1*
14,4	6,1	14,2	6,2	20,5	4,3
15,5	5,7	16,6	5,3	21,5	4,1
16,1	5,5	17,5	5,1	25,6	3,5
16,4	5,4	19,7	4,5	25,9	3,4
16,9	5,3	<u>20,7</u>	<u>4,3</u>		
17,8	5,0	21,4	4,2		
18,5	4,8	25,8	3,4		
20,2	4,4				
20,5	4,3				
21,4	4,1				
25,3	3,5				
25,8	3,5				
26,3*	3,4*				

Las posiciones de los picos y los espaciadores d calculados se resumen en la Tabla 1. Éstos se calcularon a partir de los datos de partida usando software Highscore. Los picos marcados con un * diferencian a esa forma de las otras. Otros picos (subrayados y en negrita) también diferencian a las formas, sin embargo, hay crestas o picos de baja intensidad de otra forma muy próximos entre sí que hace que estos picos sean menos específicos que los que tienen un fondo sombreado.

Los datos de XRPD se ilustran en las Figuras 4 a 6, respectivamente.

Ejemplo 9 - FT-IR

El espectro de FT-IR de las formas sólidas, Formas 1, 2 y 3, se registró usando un espectrómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR, equipado con un Diamond/ZnSe ATR Accessory a una resolución de 4 cm^{-1} , en el intervalo de frecuencias de 4000 a 700 cm^{-1} .

Se observaron bandas de la Forma 1 a: $3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, \text{ y } 707\text{ cm}^{-1}$.

Se observaron bandas de la Forma 2 a: $3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839, \text{ y } 750\text{ cm}^{-1}$.

Se observaron bandas de la Forma 3 a: $3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 \text{ y } 721\text{ cm}^{-1}$.

Los datos para una muestra representativa de cada una de las Formas 1, 2 y 3 se muestran en las Figuras 7 a 9, respectivamente.

Ejemplo 10 – Valoración de la Absorción Dinámica de Vapor

Se obtuvo un perfil de Absorción Dinámica de Vapor (DVS) de la Forma 1 usando un SMS DVS-1 con agua como reactivo a 25°C. Se pusieron 20-30 mg de muestra en una cubeta de vidrio y se equilibró a una HR del 30%. El % de HR se aumentó hasta el 90% en etapas del 10%. Después, el % de HR se disminuyó hasta el 05 en etapas del 10%, y finalmente se aumentó a una HR del 30%, de nuevo en etapas del 10%. Los resultados de dos ciclos de absorción/desorción se muestran en la Figura 10

El perfil de DVS muestra que la sal succinato, Forma 1, tiene un perfil de absorción/desorción reversible con un buen nivel de higroscopicidad (una ganancia de peso menor de aproximadamente el 2,0% en el intervalo de humedad del 30% de humedad relativa al 90% de humedad relativa). El perfil de absorción/desorción de la humedad reversible demuestra que la sal succinato de la Forma 1 de la presente invención posee una higroscopicidad aceptable y no es deliquescente, haciéndola por tanto adecuada para el desarrollo farmacéutico.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato de la misma.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1 que es una forma cristalina de estado sólido.
3. El compuesto de la reivindicación 2 que es la forma cristalina en estado sólido Forma 1.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 3, donde dicho compuesto se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial que muestra un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 170°C a aproximadamente 180°C.
- 20 5. El compuesto de la reivindicación 3, donde dicho compuesto se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos de difracción a valores 2θ de $5,0\pm 0,3$ y $10,0\pm 0,3$.

6. El compuesto de la reivindicación 3, donde dicho compuesto se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos x en el que las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de los picos del patrón mostrado en la Figura 4.

5

7. El compuesto de la reivindicación 3, donde dicho compuesto tiene un espectro de absorción de infrarrojos con bandas de absorción significativas a aproximadamente 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095,
10 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, y 707 cm^{-1} .

8. El compuesto de la reivindicación 3, donde dicho compuesto se caracteriza por un espectro de absorción de infrarrojos sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 7.

15

9. El compuesto de la reivindicación 2 que es la forma cristalina en estado sólido Forma 1, 2 o la Forma 3.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que está
20 en forma micronizada.

11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

25

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde dicha composición comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio esteroideo.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el agente
5 anti-inflamatorio esteroideo es S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -
[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno- 17β -
carbotioico o un solvato del mismo.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde dicha
10 composición se formula para administración por inhalación.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en forma
micronizada.

15 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que el
vehículo es lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-
glicólido o una combinación de los mismos.

17. Una combinación que comprende:

20

- (a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y
- (b) un agente anti-inflamatorio esteroideo.

18. La combinación de la reivindicación 17, en la que el agente anti-
25 inflamatorio esteroideo es S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-

furanylcarbonyloxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -
carbotoico o un solvato del mismo.

19. Un procedimiento para tratar un trastorno pulmonar, comprendiendo
5 dicho procedimiento administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 10.

20. Un procedimiento para producir la broncodilatación en un paciente,
10 comprendiendo dicho procedimiento administrar por inhalación al paciente una
cantidad que produce la broncodilatación de un compuesto de una cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 10.

21. Un procedimiento para tratar una enfermedad pulmonar obstructiva
15 crónica o asma, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un paciente
en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un
compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

22. Una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-
20 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-
metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un
solvato de la misma para su uso en terapia o como un medicamento.

23. Uso de una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-
25 hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-

metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma para la preparación de un medicamento.

24. El uso de la reivindicación 23, en el que el medicamento es para tratar
5 un trastorno pulmonar.

25. El uso de la reivindicación 23, en el que el trastorno pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

10 26. Uso de:

(a) una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma; y

15 (b) un agente anti-inflamatorio esteroideo;
en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.

27. El uso de la reivindicación 26, en el que el agente anti-inflamatorio
20 esteroideo es

S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxoandrost-1,4-dieno- 17β -carbotioico o un solvato del mismo.

28. Un procedimiento para preparar un compuesto de la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico con
5 ácido succínico.

29. Un procedimiento para preparar la Forma 1 de la sal de succinato, comprendiendo dicho procedimiento las etapas:
disolver la sal succinato en THF acuoso (al 10-18%, por ejemplo al 10-16%), a
10 una temperatura comprendida en el intervalo de 18 a 23°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C;
añadir un primer volumen de un alcohol inferior, por ejemplo etanol o isopropanol, en particular isopropanol, y calentar a 32-40°C;
opcionalmente sembrando con la Forma 1;
15 añadir un segundo volumen del alcohol inferior, por ejemplo durante varias horas, preferiblemente durante aproximadamente 12 h;
enfriar a una temperatura comprendida en el intervalo de 18 a 23°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C; y
recoger el producto cristalino.

20

Figura 1

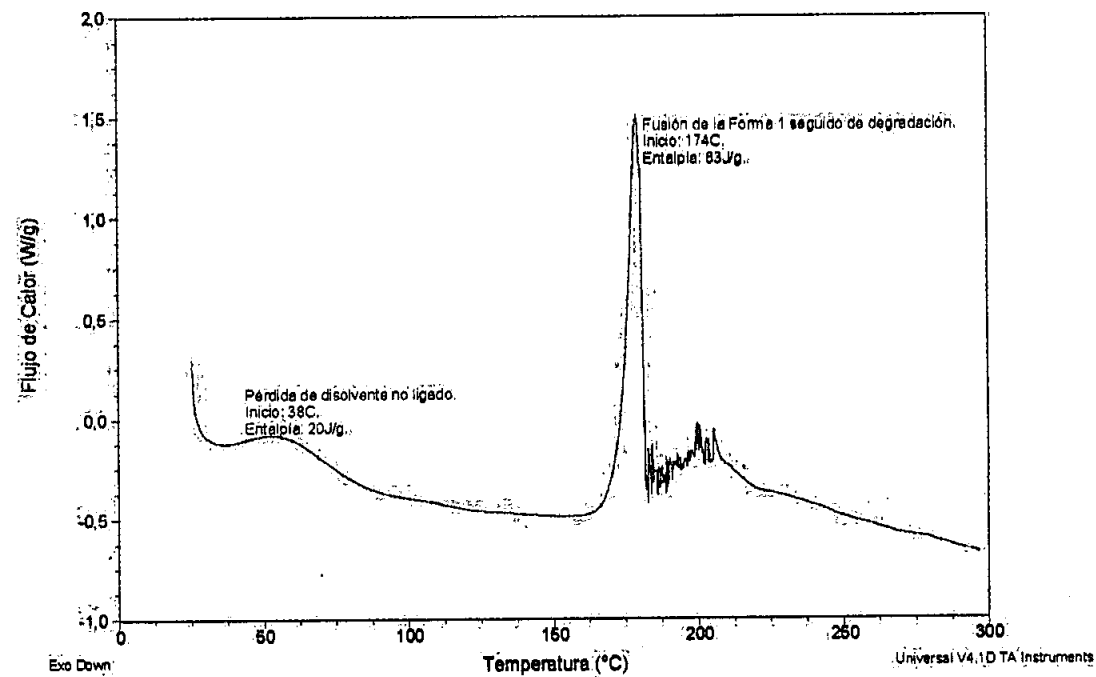


Figura 2

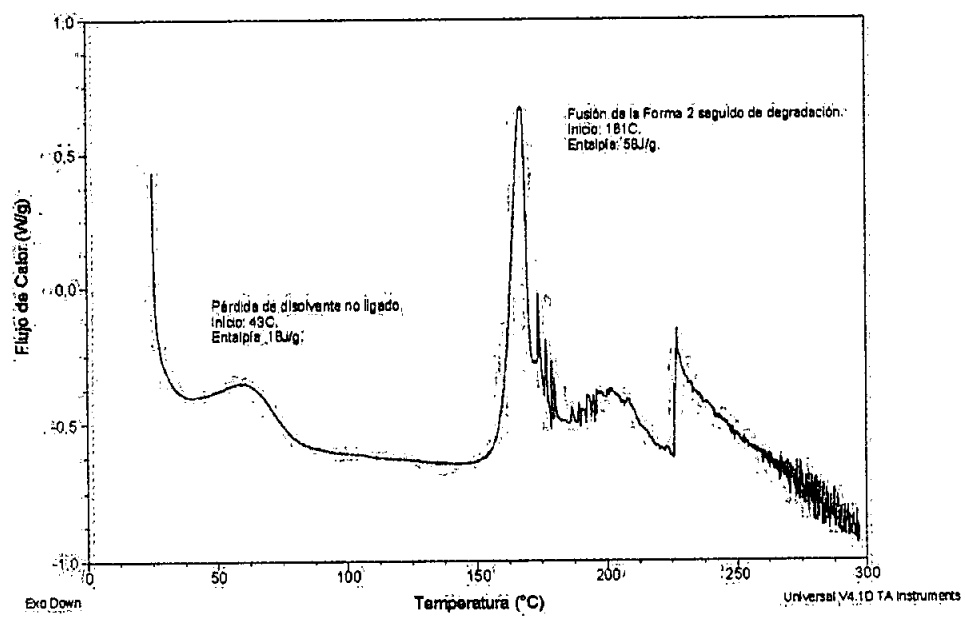


Figura 3

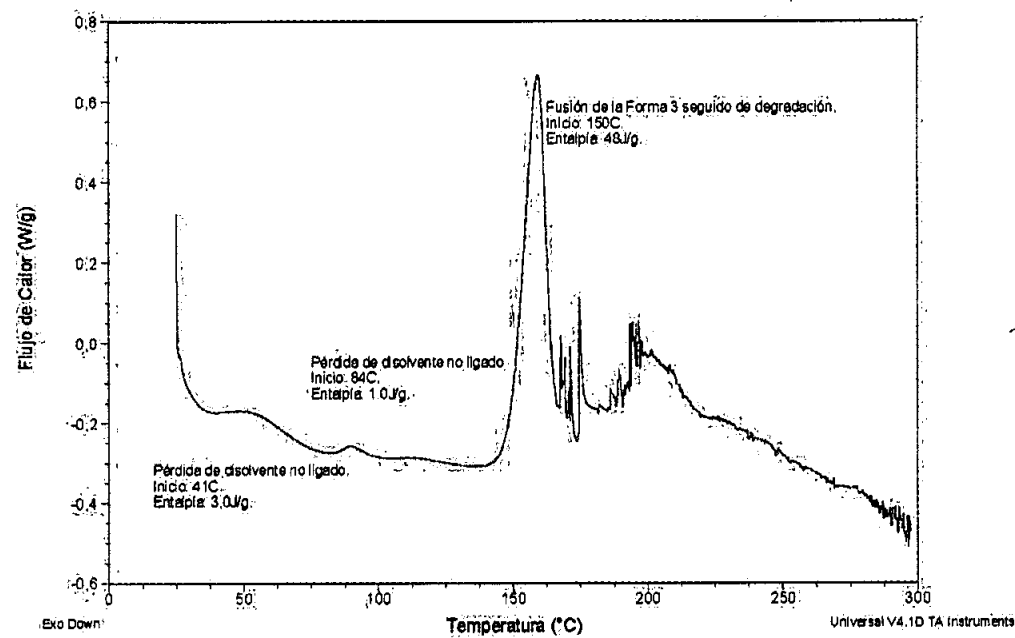


Figura 4

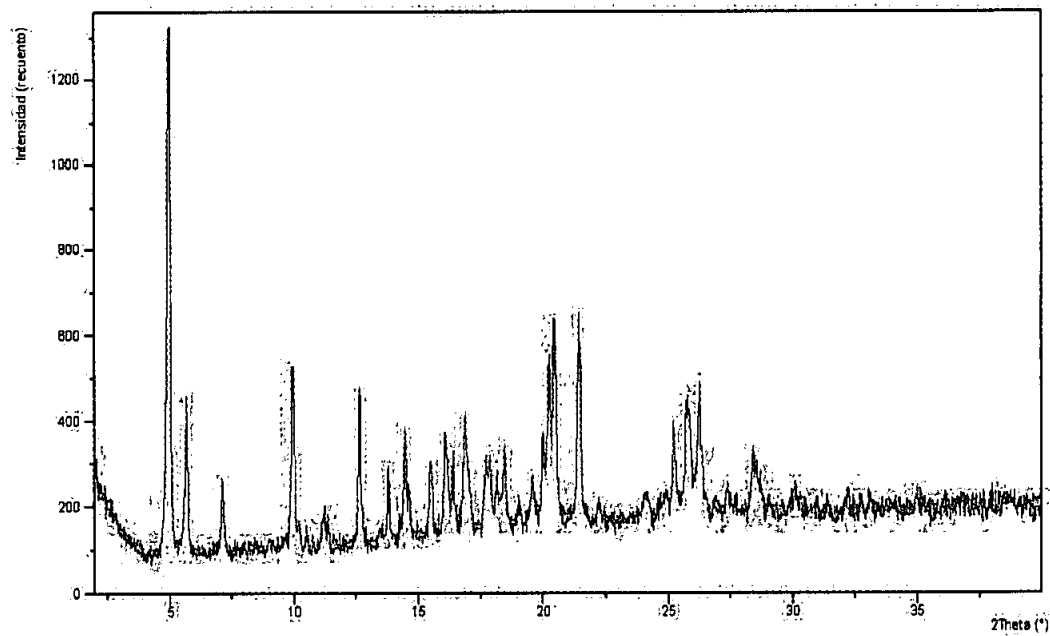


Figura 5

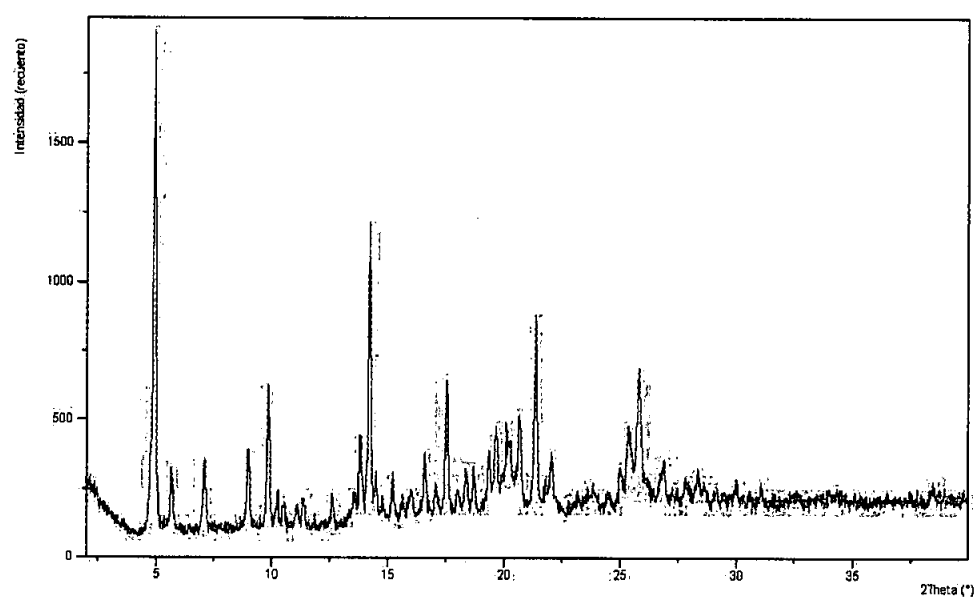
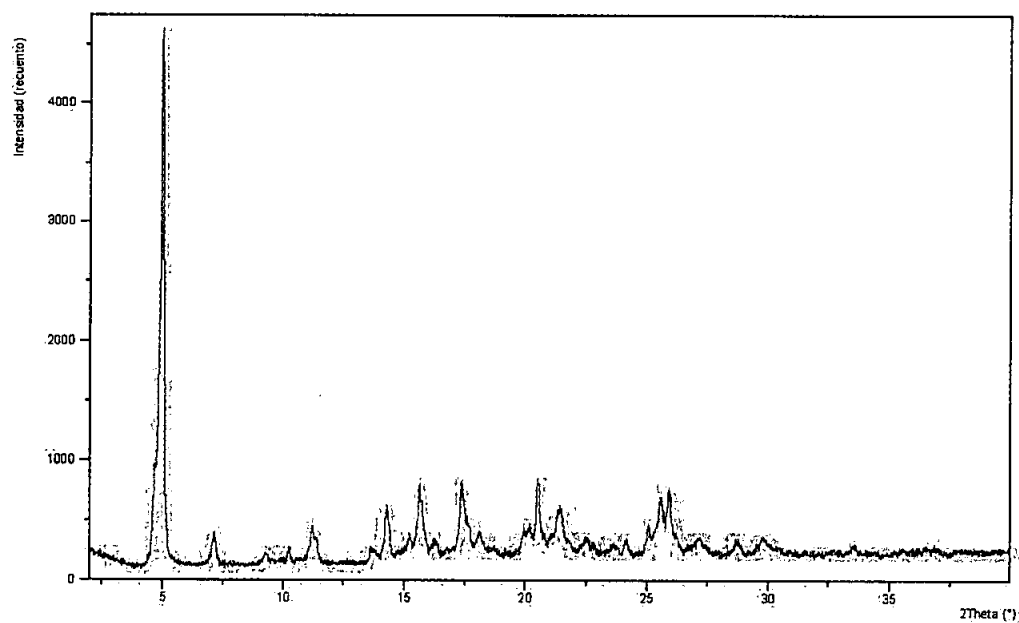


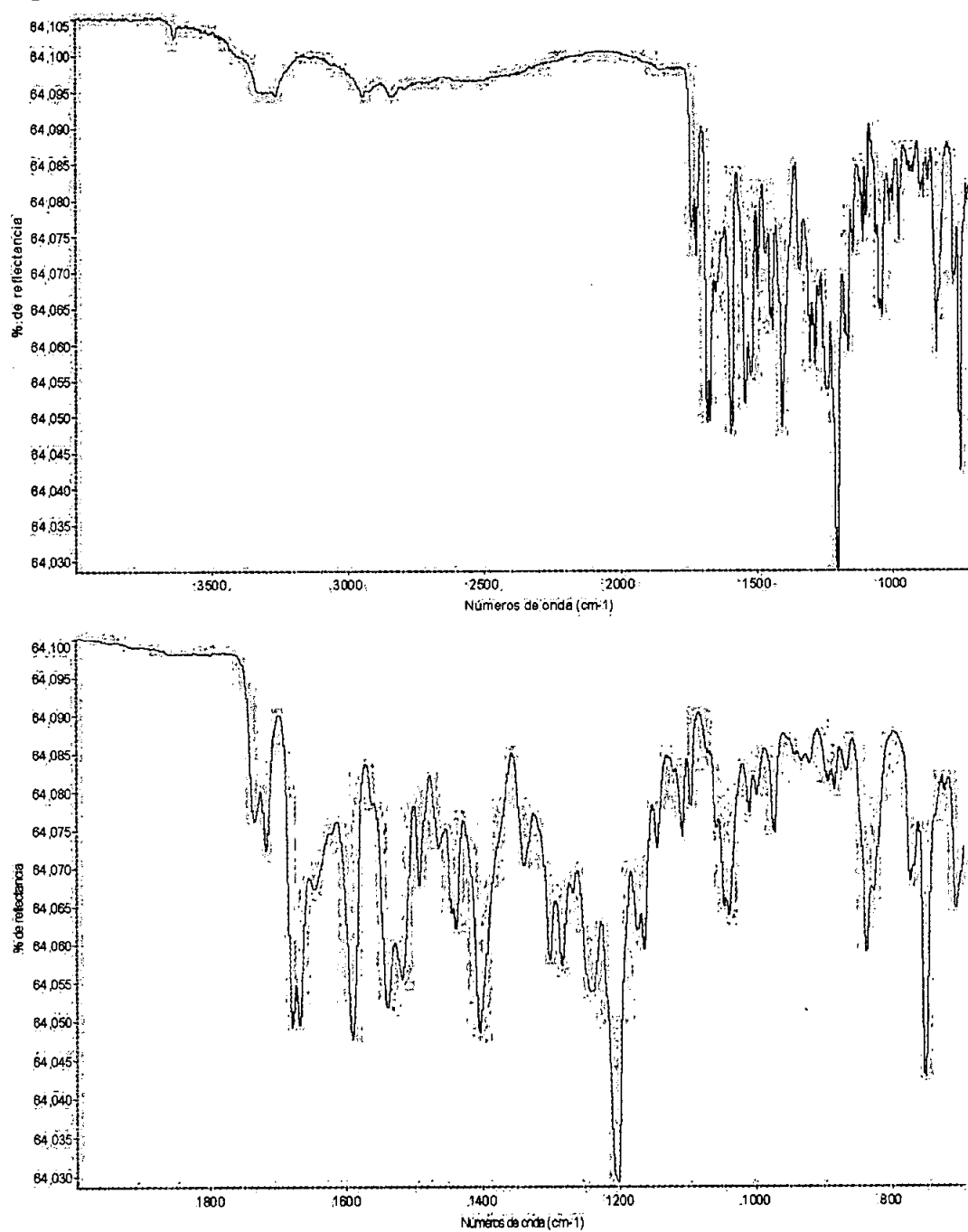
Figura 6



En las figuras 4 a 6:

El eje Y es intensidad (conteos), [0 a 1300 (fig 4), 0 a 1750 (fig 5) y 0 a 4500 (fig 6); el eje X es 2 Theta (grados), 0 a 40.

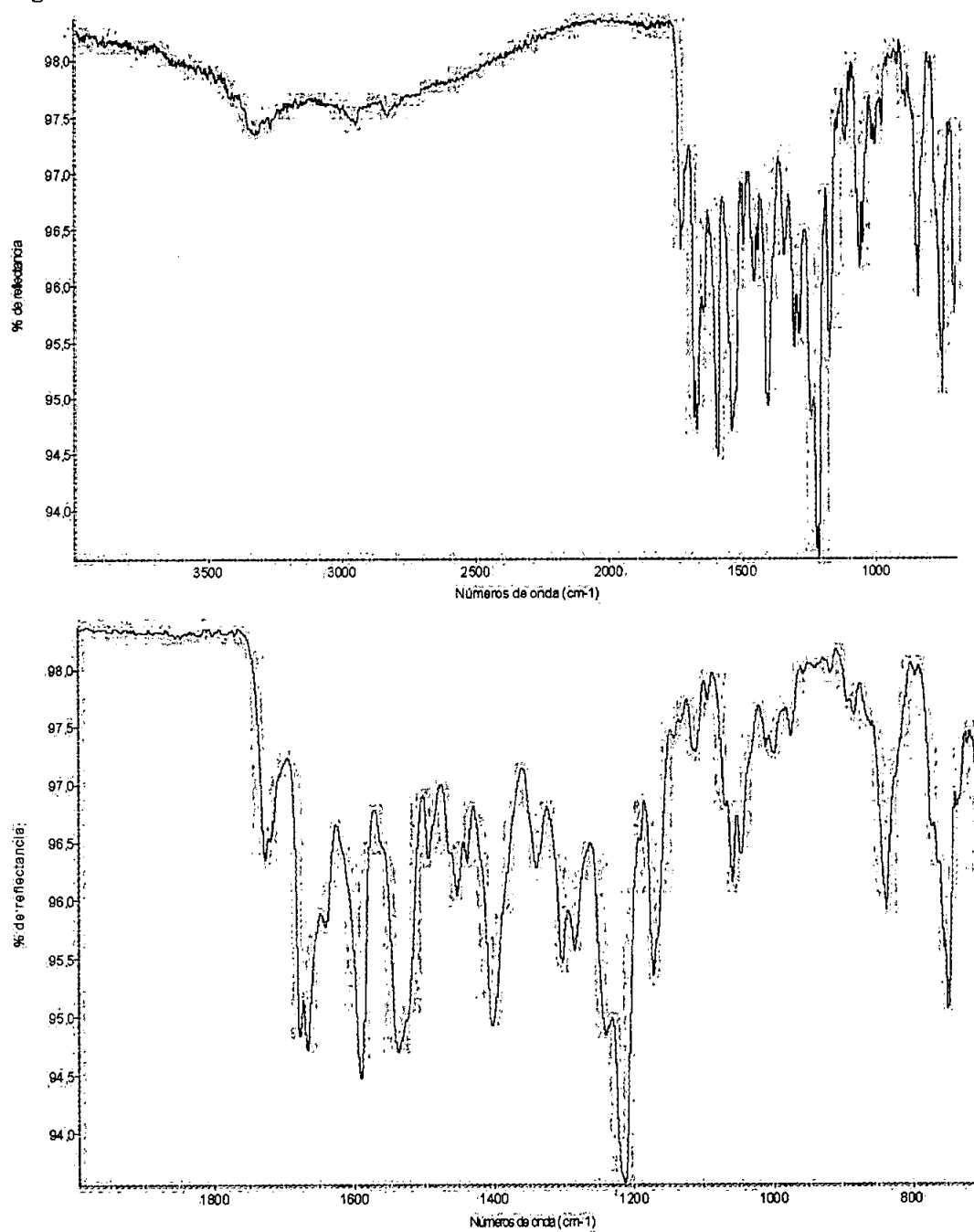
Figura 7



(Los datos se representan como 4000-700 cm^{-1} (superior) y 2000-700 cm^{-1} (inferior))

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

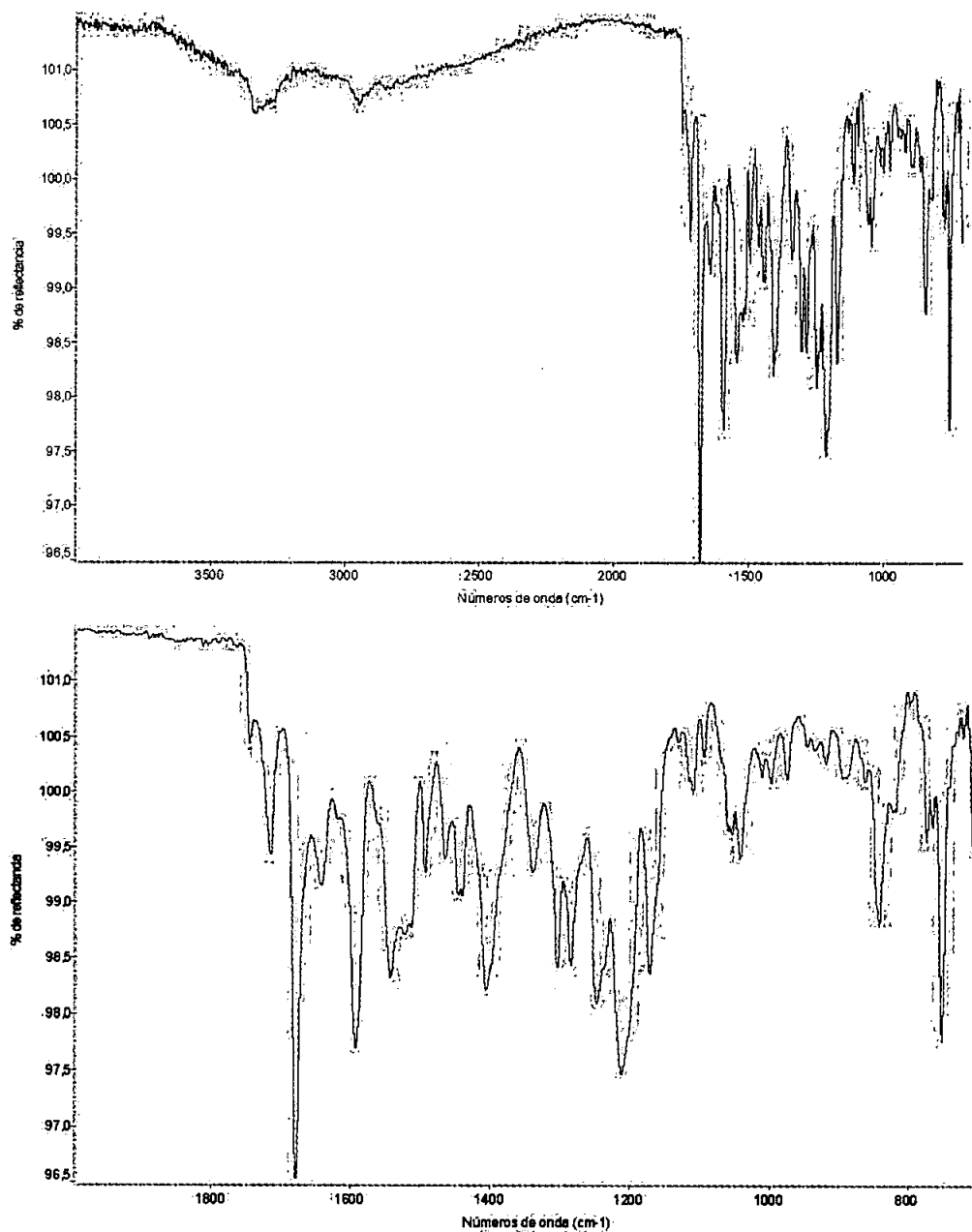
Figura 8



(Los datos se representan como 4000-700 cm^{-1} (superior) y 2000-700 cm^{-1} (inferior))

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

Figura 9.



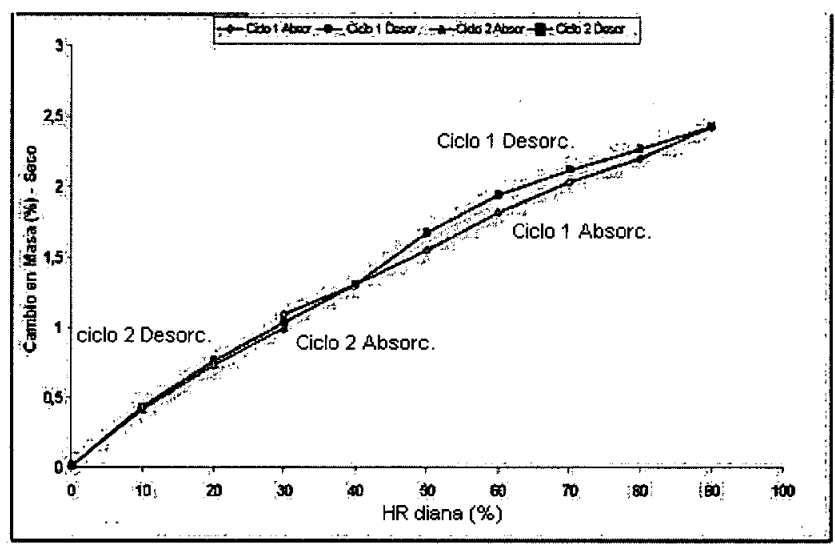
(Los datos se representan como 4000-700 cm^{-1} (superior) y 2000-700 cm^{-1} (inferior))

En las figuras 7 a 9:

Eje Y es % de reflectancia; eje X es números de onda (cm^{-1})

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

Figura 10.- Valoración de la Absorción Dinámica de Vapor de la sal succinato, Forma 1



En la figura 10:

El eje Y es el cambio en masa (%) – seco (Ø a 3); El eje X es el RH objetivo

5 (%) (Ø a 100);

Surface Measurement Systems Ltd. UK 1996-2004



No. 08-083159- -00000-0000

Fecha: 2008-08-11 16:22:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 28
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 83
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

SILY

Firma Responsable

Fecha Agosto 11-08

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

a1

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 83159
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/051196
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11601

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 SET. 2008
adpall