

No. 09-000741- -00002-0000

Fecha: 2009-07-31 15:02:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 57

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Número del expediente: **09-000741**

Solicitante: **SCHWARZ PHARMA AG**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: J. IAN RAISBECK

Título de la nueva creación o denominación del signo: **COMPOSICIONES EUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN FESOTERODINA**

Gaceta: 603

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: GYNOPHARM S.A. Dirección: Carrera 14 N° 94-44 Piso 7 Torre b Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 802,006,279-4
	Teléfono: 2 36 84 95 Fax: _____ E-mail: _____	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 51.975.664 TP 83823

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo “Fundamento de Hechos”.

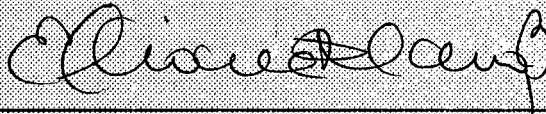
⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZFIRMA: 

C.C. 51.975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 000741 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN
FESOTERODINA"
Solicitante : SCHWARZ PHARMA AG ✓
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 603 del 30 de Abril de 2009 ✓

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *GYNOPHARM S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN FESOTERODINA", cuyo titular es SCHWARZ PHARMA AG.,

y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR ✓

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular formas farmacéutica. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 9 de enero de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20060011941 del 2006-06-09; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial **Nº 603 del 30 de Abril de 2009**, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007141298 del 2007-12-13.
- 2.2. La solicitud colombiana 09 000741 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica que comprende fesoterodina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable,

caracterizada porque dicho estabilizante se selecciona entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos; donde dicho estabilizante es xilitol, sorbitol o polidextrosa donde dicho estabilizante es xilitol donde la relación fesoterodina/estabilizante es 1%-20% [p/p].

2.3. En primera instancia, se debe advertir que algunas reivindicaciones también se refieren a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2236032 publicada el 16 de julio de 2005.
- D2: US20050261328 publicada el 24 de noviembre de 2005.

2.5. Por su parte, el documento D1, particularmente en la descripción revela sales estables de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas y se refiere a compuestos puros, cristalinos y estables, de nuevos derivados de 3,3-difenilpropil-aminas en forma de sus sales y a procedimientos para su preparación. Como tal esta anterioridad D1 revela métodos para prevenir la degradación de la fesoterodina, como se ilustra en la página 2, líneas 41 en adelante donde define que los compuestos de la estructura de la fórmula A poseen no obstante una pequeña solubilidad en agua y que ésta disminuye su biodisponibilidad por vía oral, y que en el caso de un almacenamiento más largo, se puede comprobar, por lo tanto, un aumento de diésteres y del diol libre mediando una disminución del contenido de los compuestos de la estructura de la fórmula general A, concluyendo que se puede solucionar con el uso de disolventes apropiados en cada caso. Ahora bien, el documento anterior D2 revela composiciones que comprenden combinaciones de un agonista de beta-3-adrenoreceptor con agentes antimuscarínicos tal como la fesoterodina. Particularmente, en la reivindicación 2 define que dicho antimuscarínico es fesoterodina y en el párrafo 0119, al definir las formulaciones preferidas denota excipientes tales como el sorbitol y define que muchos otros excipientes pueden ser utilizados. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1 en combinación con el documento D2, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera evidente a combinar agentes antimuscarínicos tal como la fesoterodina con sorbitol por lo que la presente solicitud no comprende altura o nivel inventivo, pues lo revelado se deriva evidentemente de lo encontrado en el estado de la técnica.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **09 000741** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”* A la fecha de prioridad, 9 de junio de 2006, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a una formulación de combinar agentes antimuscarínicos tal como la fesoterodina con un estabilizador tal como sorbitol, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN FESOTERODINA”**, cuyo titular es **SCHWARZ PHARMA AG**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 603 del 30 de Abril de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2236032 publicada el 16 de julio de 2005.
- D2: US20050261328 publicada el 24 de noviembre de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **GYNOPHARM S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: ES2236032 publicada el 16 de julio de 2005.
- D2: US20050261328 publicada el 24 de noviembre de 2005.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

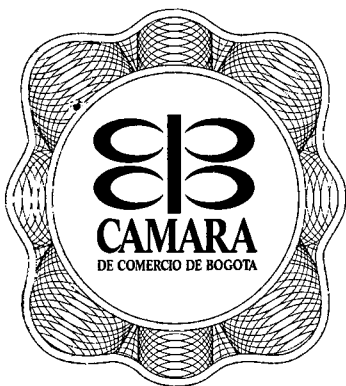
Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

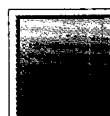
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



01



* 8 3 6 9 7 4 0 2 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/07/30

HORA: 12:34:26

OPERACION: 10ERP0730125

PAGINA: 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CR 49.C No 80 - 125 OF 512.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/07/30

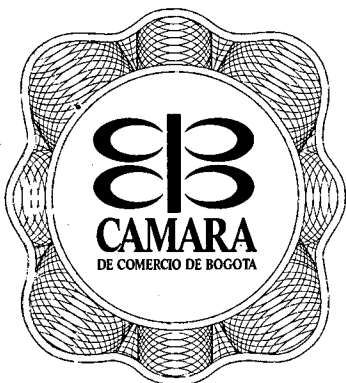
HORA: 12:34:26

OPERACION: 10ERP0730125

PAGINA: 2

uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en

*** CONTINUA ***



01



* 8 3 6 9 7 4 0 3 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/07/30

HORA: 12:34:26

OPERACION: 10ERP0730125

PAGINA: 3

general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL

Nro Acciones

Valor Acci3n

Autorizado

\$*****4,000,000,000 *****4,000,000 *****1,000

Suscrito

\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****1,000

Pagado

\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le corres-

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/07/30

HORA: 12:34:26

OPERACION: 10ERP0730125

PAGINA: 4

pondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.*****14,670,196
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres	CC.*****2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*****7,688,292
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.*****14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina	CC.*****36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.*****53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

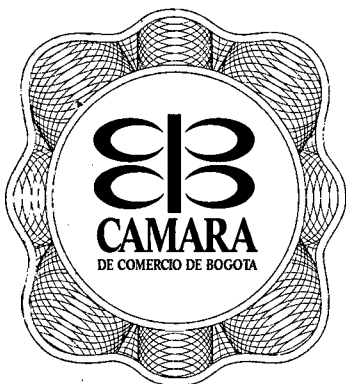
Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	

Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788
------------------------------	-----------------

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la

*** CONTINUA ***



01



* 8 3 6 9 7 4 0 4 *



13

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/07/30

HORA: 12:34:26

OPERACION: 10ERP0730125

PAGINA: 5

Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 19 del 30 de Abril de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el No. 149,314 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal.	
PENALOSA AUDITORES & ASOCIADOS S.A.	Ni.*****830,095,635

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 11 de Mayo de 2009, otorgado en Bogota por Peñalosa Auditores & Asociados S.A. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el Nro 149,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Designado: Revisor Fiscal Ppal	
Padilla Romero Ivan Dario	CC.*****80,025,798
Designado: Revisor Fiscal Suplente	
Gomez Preciado Clara Judith	CC.*****52,544,226

C E R T I F I C A

Que según Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/07/30

HORA: 12:34:26

OPERACION: 10ERP0730125

PAGINA: 6

S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

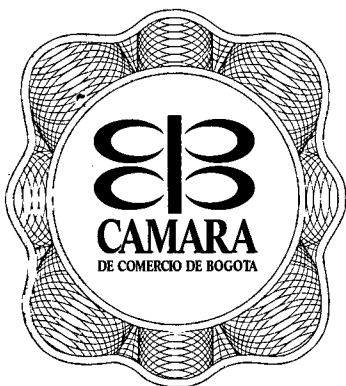
Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788, en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifesto que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora -----
CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM -----
S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autooridades administrativas o jurisdiccionales en especial ----
para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos -----
emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -----
Presentar recursos por la via administrativa o judicial, renunciar a terminos, desistir, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar informacion a las autoridades -----
administrativas y jurisdiccionales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas y judiciales.-----

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***



01



* 8 3 6 9 7 4 0 5 *



14

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/07/30

HORA: 12:34:26

OPERACION: 10ERP0730125

PAGINA: 7

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

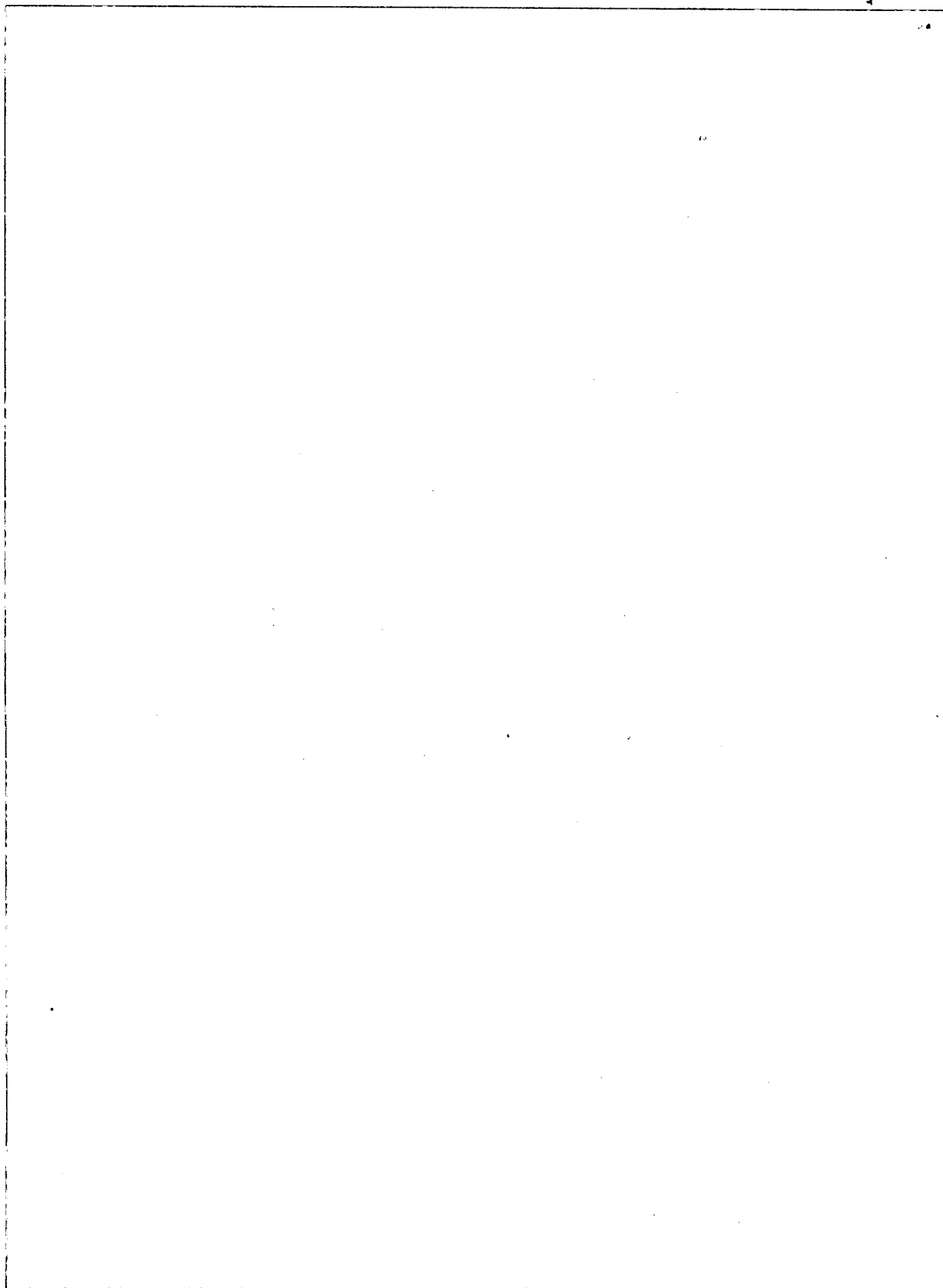
Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2009.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

mka...





Gynopharm

The primary support
for the woman's health specialist

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 09 000741, titulada "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN FESOTERODINA", cuyo titular es **SCHWARZ PHARMA AG**, publicada en la gaceta No. 603 del 30 de abril de 2009.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2009.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.279-4

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

Principal Bogotá: Carrera 14 No. 94 - 44 Torre B Piso 7 - PBX: 236 8495 Fax: 236 8506
Barranquilla: Carrera 49C No. 80 - 125 Of. 512 Centro Médico Continental - Telefax: (5) 373 8280
Medellín: Cra 48 No. 10 - 45 piso 10 Of. 1012 Centro Comercial Monterrey - Telefax: 352 3419 - 352 4080
Cali: Av Paso Ancho No. 78 - 5409 Of. 103 Centro Ejecutivo 78 Tel: (2) 315 2857 - Fax: (2) 339 1386



RECONOCIMIENTO DE DOCUMENTO PRIVADO

Ante mí, LILIANA CONSTANZA BARBOSA PLATA,
Notaria Veintidós del Circuito de Bogotá (E),
comparece Luis Palacios Aragon

identificado con cédula de ciudadanía

Ce. EX-3197188 Bogotá

y declara que la firma puesta en el presente
instrumento privado es suya y que el contenido
del mismo es cierto.
Bogotá D.C.

30 JUL 2009

LILIANA CONSTANZA BARBOSA PLATA
NOTARIA VEINTIDÓS DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el Notario Dieciocho del Circuito de Bogotá

personalmente por

ESTANISLAO

quien exhibió la c.c.

MORENO BOGOTÁ

y Tarjeta Profesional No.

01975664

83823

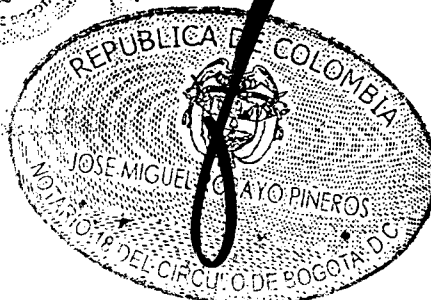
C.C.J.

Fecha

31 JUL 2009

[Signature]

EL NOTARIO



2. 9-741²

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00002-0000

Fecha: 2009-07-31 15:02:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,593
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	RECIBO DE CAJA			56599	31/07/2009	540,000.00
GYNOPHARM S.A.	RECIBO DE CAJA			56600	31/07/2009	540,000.00
GYNOPHARM S.A.	RECIBO DE CAJA			56601	31/07/2009	540,000.00
GYNOPHARM S.A.	RECIBO DE CAJA			56602	31/07/2009	540,000.00

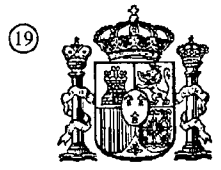
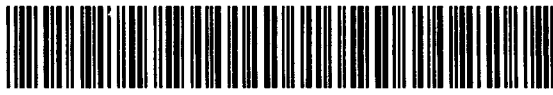
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
TOTAL :			\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 236 032**
⑤① Int. Cl. 7: **C07C 215/54**

⑫ **TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA** T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00989857 .8**
⑧⑥ Fecha de presentación: **15.11.2000**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1230209**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **14.08.2002**

⑤④ Título: **Sales estables de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas.**

③① Prioridad: 16.11.1999 DE 199 55 190	⑦③ Titular/es: SCHWARZ PHARMA AG. Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, DE
④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI: 16.07.2005	⑦② Inventor/es: Meese, Claus
④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente: 16.07.2005	⑦④ Agente: Lehmann Novo, María Isabel

ES 2 236 032 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales estables de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas

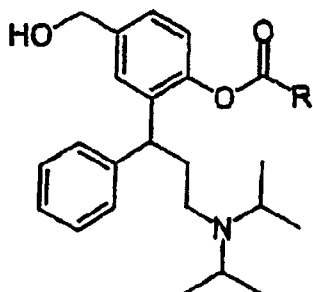
El presente invento se refiere a compuestos muy puros, cristalinos y estables, de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas en forma de sus sales y a procedimientos para su preparación.

A partir del documento PCT/EP99/03212 se conocen nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas.

Éstos constituyen unos valiosos profármacos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria y de otras dolencias espasmógenas, que evitan la desventaja de las sustancias activas que están a disposición en el momento actual, a saber una absorción demasiado pequeña de las sustancias activas por membranas biológicas o su desfavorable metabolismo.

Además, estos nuevos profármacos se distinguen por unas propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con oxibutinina y tolterodina.

Compuestos preferidos, seleccionados entre el conjunto de estos nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas, son ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos con la fórmula general A citada seguidamente



fórmula A

en la que R tiene el significado de alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_{10} o fenilo sin sustituir o sustituido. Éstos se pueden presentar en forma de sus isómeros ópticos, como una mezcla de racematos y en forma de sus enantiómeros individuales.

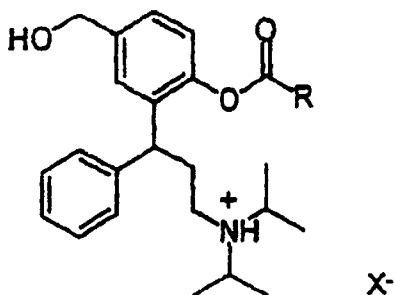
Los compuestos de la estructura de la fórmula A poseen no obstante una pequeña solubilidad en agua. Ésta disminuye su biodisponibilidad por vía oral.

Finalmente, los monoésteres de la estructura, como se reproducen en la fórmula A, tienden a una transesterificación intermolecular.

En el caso de un almacenamiento más largo, se puede comprobar, por lo tanto, un aumento de diésteres y del diol libre mediando una disminución del contenido de los compuestos de la estructura de la fórmula general A.

Ciertamente, las sales de los compuestos de la fórmula general A se pueden obtener fundamentalmente reuniendo soluciones de los compuestos de la fórmula general A (parte de carácter básico) con soluciones de ácidos en el seno de los disolventes apropiados en cada caso, pero las sales obtenidas en forma de materiales sólidos se manifiestan como generalmente amorfas y/o higroscópicas, y no se pueden cristalizar sin problemas a partir de los disolventes usuales. Tales sales tienen una estabilidad química demasiado pequeña como para poder ser elaboradas galénicamente a la forma de valiosas sustancias activas farmacéuticas.

Sorprendentemente, se encontró por fin que las desventajas antes mencionadas se pueden evitar cuando se hacen reaccionar compuestos con la estructura de la fórmula general A, después de que éstos se hubieron preparado, mediante una realización especial de la reacción, con un ácido inorgánico u orgánico, fisiológicamente compatible, de la fórmula general H-X, en la que X^- significa el respectivo radical ácido, para dar su respectiva sal de la fórmula general I.



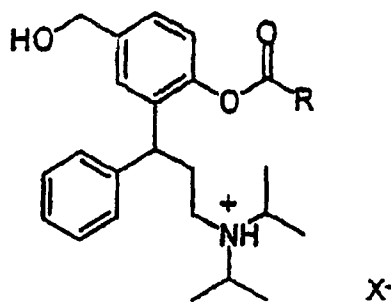
fórmula I

Por lo tanto, una misión del presente invento es poner a disposición unos compuestos muy puros, cristalinos y estables de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas en forma de sus sales, que eviten las citadas desventajas y que se adecuen especialmente bien para el empleo en formulaciones técnicas farmacéuticas y que se puedan elaborar para dar tales compuestos.

Una misión adicional del presente invento consiste en poner a disposición un procedimiento para la preparación de tales compuestos muy puros, cristalinos y estables en forma de sus sales.

Finalmente, una misión del invento es poner a disposición un procedimiento para la preparación de los compuestos antes citados, con el que se obtengan los productos del procedimiento y los respectivos productos intermedios de una manera quimio- y regio-selectiva, en un alto rendimiento.

El problema planteado por esta misión se resolvió poniendo a disposición unos compuestos muy puros, cristalinos y estables, de las 3,3-difenil-propil-aminas en forma de sus sales de la fórmula general I,



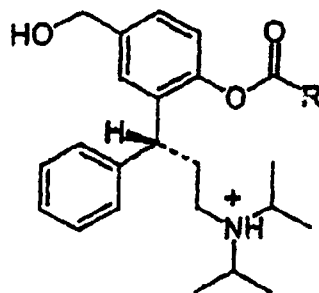
fórmula I

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

De acuerdo con una realización del invento, las sales de la fórmula general I pueden contener el respectivo radical ácido X⁻ de los ácidos seguidamente citados:

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúxico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzofl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

De acuerdo con una forma de realización adicional del invento, se ponen a disposición compuestos configurados en R de la fórmula general 2,



fórmula 2

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

Según una forma de realización ventajosa del invento, los compuestos pueden contener, en forma de sus sales de la fórmula general 2, el respectivo radical ácido X⁻ de los ácidos mencionados a continuación:

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúxico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoyl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretnínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

Compuestos preferidos del presente invento son las sales

- hidrógeno-fumarato de R-(+)-éster 2-(3-diisopropil-aminoB1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico

y

- hidrocloruro hidrato de R-(+)-éster 2-(3-diisopropil-aminoB1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

Además, se prefieren los compuestos, en los que R representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-(1-ciclopropil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclobutil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclohexil-metanoiloxi)-fenilo o 4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenilo y X⁻ significa cloruro.

Se prefieren en particular [(R)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(1-ciclopropil-metanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(R)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(1-ciclobutil-metanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(R)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(1-ciclohexil-metanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(R)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(R)-cloruro de 3-(2-{1-ciclopropil-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(R)-cloruro de 3-(2-{1-ciclobutil-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(R)-cloruro de 3-(2-{1-ciclopentil-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio y [(R)-cloruro de 3-(2-{1-ciclohexil-metanoiloxi}-5-hidroximetil)-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio.

En los compuestos del presente invento, la expresión "alquilo" significa preferiblemente un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C. Se prefieren especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo y hexilo. La expresión "cicloalquilo" designa a grupos hidrocarbilo cíclicos, que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, que también pueden contener sustituyentes apropiados en lugar de los átomos de hidrógeno.

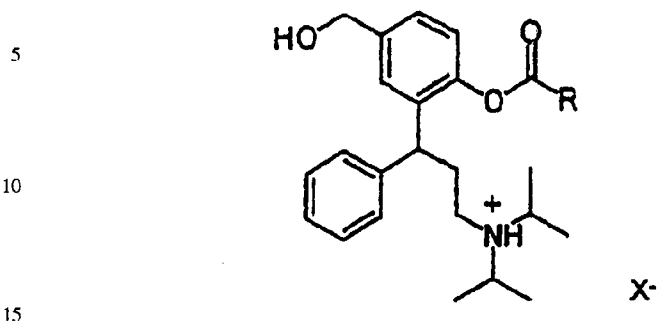
La expresión "fenilo" designa a un grupo -C₆H₅, que puede estar sustituido o sin sustituir. Sustituyentes apropiados pueden ser, por ejemplo, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro y amino. La expresión "alcoxi" tiene, referida a la parte de alquilo, el mismo significado que ya se ha indicado antes para "alquilo". Halógenos apropiados son átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El presente invento abarca también un procedimiento para la preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula general I.

El procedimiento se distingue por una quimio- y regio-selectividad, así como por un alto rendimiento.

ES 2 236 032 T3

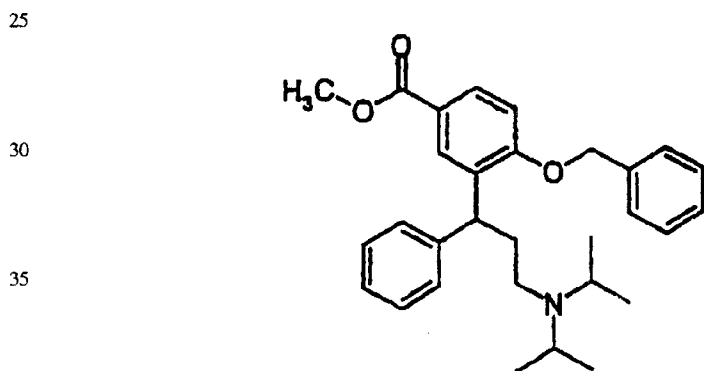
Los compuestos de la fórmula general I



fórmula I

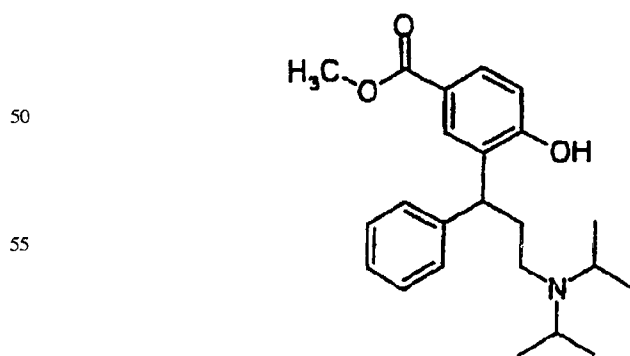
20 en la que R representa alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, fenilo sin sustituir o sustituido, y X^- representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, se preparan

a) desdoblando un compuesto de la fórmula III



fórmula III

con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula V

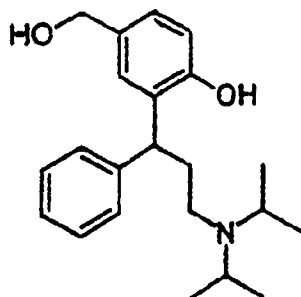


fórmula V

después de lo cual

b) el compuesto de la fórmula V, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula VI

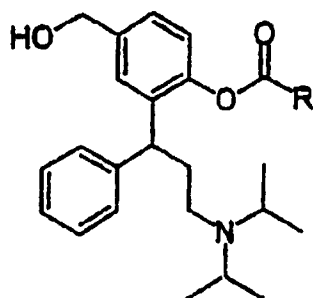
ES 2 236 032 T3



fórmula VI

que

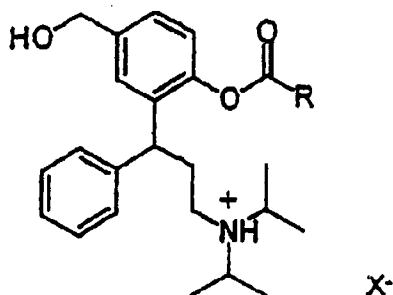
c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula A



fórmula A

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, mediando formación de un compuesto de la fórmula I



fórmula I

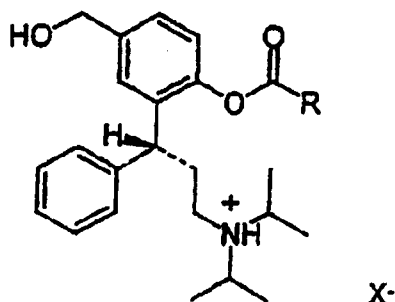
en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

De acuerdo con el procedimiento, para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se utilizan los ácidos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vaini-

ES 2 236 032 T3

Ilínic, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzofl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

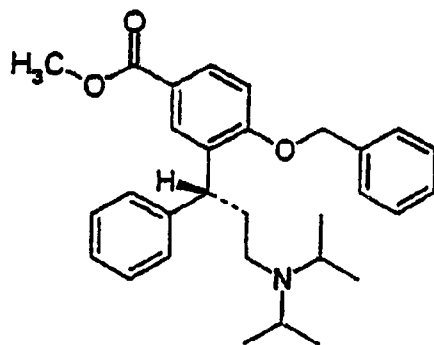
De acuerdo con un perfeccionamiento ventajoso del invento se describe un procedimiento para la preparación de 5 compuestos configurados en R de la fórmula general 2,



fórmula 2

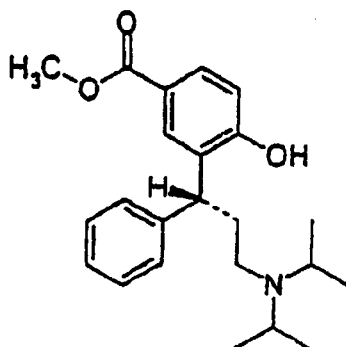
25 en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

a) desdoblando un compuesto de la fórmula 3



fórmula 3

con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula 5

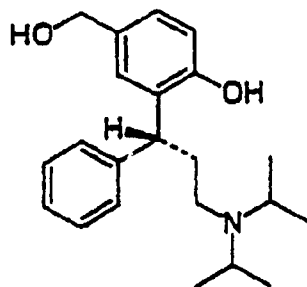


fórmula 5

después de lo cual

ES 2 236 032 T3

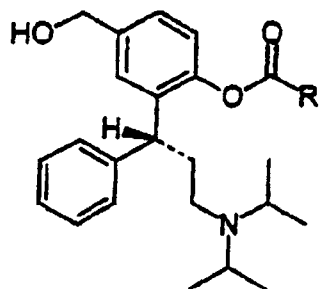
- b) el compuesto de la fórmula 5, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula 6



fórmula 6

que

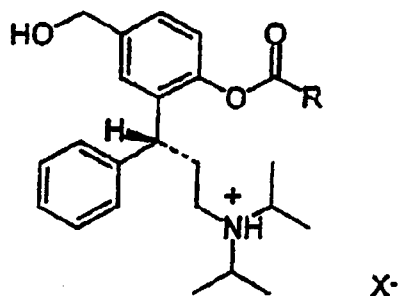
- c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula 1



fórmula 1

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

- d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible mediando formación de un compuesto de la fórmula 2



fórmula 2

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

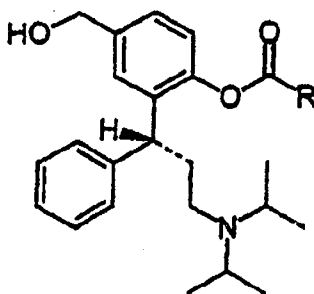
De manera ventajosa, para la obtención de compuestos de la fórmula general 2 se utilizan conforme al procedimiento los ácidos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido

ES 2 236 032 T3

cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzofl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

De manera especialmente ventajosa, partiendo del *R*-(-)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico, se prepara el producto intermedio muy puro y cristalino, *R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico, que se reduce para dar el *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol, finalmente se acila de una manera apropiada, y a continuación se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico, fisiológicamente compatible, mediando una cristalización espontánea para dar la respectiva sal muy pura, cristalina y estable.

Según sea el cloruro de ácido que se utilice, se obtienen compuestos de la fórmula general I,



fórmula 1

en la que R tiene el significado de alquilo de C₁-C₆, en particular isopropilo, cicloalquilo de C₃-C₁₀ o fenilo sin sustituir o sustituido.

Para la obtención de los compuestos conformes al invento en forma de sus sales, es decisiva la realización especial de la reacción pasando por compuestos intermedios especiales y productos intermedios individualizables.

Esto se explica con ayuda del esquema de reacciones 1 (véase la Figura 1), en el que se describen las reacciones con compuestos configurados en *R*, sin estar limitado a ellos.

Allí significan:

- 3 = *R*-(-)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico
- 4 = *R*-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol
- 5 = *R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico
- 6 = *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol
- 1 = *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico
- 2a = hidrógeno-fumarato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico
- 2b = hidrocloreto hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico

Correspondientemente a la realización de la reacción que se explica en los Ejemplos de realización, se prepara el compuesto precursor 3, (*R*-(-)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico) en forma cristalina y pura.

El compuesto precursor 3 se separa según métodos usuales -p.ej. BBr₃, AlCl₃- pero de manera preferida mediante hidrógeno gaseoso sobre níquel Raney, en el seno de metanol como disolvente, a la temperatura ambiente (TA) para dar el compuesto 5, (*R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico). Éste resulta en una forma cristalina muy pura (p.f. 143,7°C)

ES 2 236 032 T3

Finalmente, el compuesto 5 se reduce con un agente de reducción apropiado -p.ej. $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ - de manera preferida LiAlH_4 en el seno de un disolvente inerte a bajas temperaturas (de -78°C a $+10^\circ\text{C}$) y se obtiene el compuesto 6 (*R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol). El compuesto 6 se obtiene en estado muy puro y se puede cristalizar a partir de un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, acetato de etilo. El material finamente cristalino e incoloro posee un punto de fusión de $102,3^\circ\text{C}$. Esto es sorprendente, por cuanto que el compuesto 6 se describe en el estado de la técnica como un material sólido amorfo.

El compuesto 6 se acila seguidamente con un rendimiento muy bueno y una buena regio- y quimio-selectividad, para dar un éster fenólico. Esta reacción se lleva a cabo a la TA (temperatura ambiente) o a bajas temperaturas con un equivalente de un cloruro de ácido, en presencia de una base, en el seno de disolventes apropiados. Disolventes apropiados son acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofuran, acetonitrilo o tolueno.

De manera preferida, la reacción se lleva a cabo con cloruro de isobutirilo como cloruro de ácido y con trietilamina como base, a las temperaturas antes mencionadas. El compuesto 1, entonces obtenido (*R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenólico de ácido isobutírico), resulta en una pureza tan alta que con soluciones del ácido fumárico en el seno de disolventes apropiados se produce una cristalización espontánea mediando formación de la sal hidrógeno-fumarato 2a.

Esta sal muestra un nítido punto de fusión de 103°C , es estable a la TA, no es higroscópica y no incluye ningún disolvente de cristalización. Se puede recrystalizar con cualquier frecuencia arbitraria.

Si en lugar de ácido fumárico se utiliza ácido clorhídrico anhidro -p.ej. como una solución etérea-, se presenta asimismo una formación de sal mediando obtención del producto cristalino 2b (*R*-(+)-hidrocloruro hidrato de éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenólico de ácido isobutírico).

Después de una renovada recrystalización, el producto 2b tiene un intervalo de puntos de fusión de $97 - 106^\circ\text{C}$.

Finalmente, el producto 2b se puede obtener directamente, de manera muy especialmente ventajosa, mediante la siguiente variante de la realización inversa de la reacción, partiendo del compuesto 6 del esquema de reacciones 1. El producto 2b se puede obtener por consiguiente sin la adición de una base externa captadora de ácidos, tal como se ilustra seguidamente.

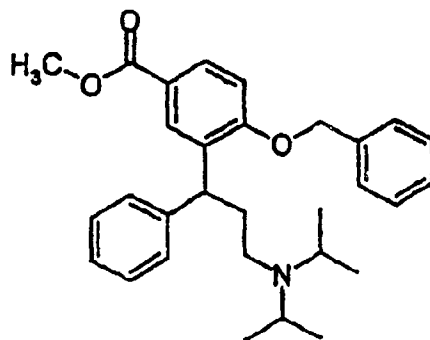
Las soluciones del compuesto 6 (*R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol) se añaden gota a gota a soluciones de cloruro de ácido isobutírico, de tal manera que, en las condiciones apropiadas de polaridad, el producto 2b anhidro se separa por cristalización rápidamente. El compuesto 2b es muy higroscópico.

Si la reacción antes mencionada se lleva a cabo en disolventes húmedos, que contienen por lo menos un equivalente molar de agua, se obtiene directamente un producto 2b cristalino, que contiene un hidrato, y que tiene las propiedades de fusión antes citadas.

Los compuestos conformes al invento de las fórmulas generales I y 2 son apropiados como material a granel.

Son especialmente ventajosos los compuestos de las fórmulas generales III, V, VI, 3, 5, 6 y 7, obtenibles en un estado muy puro.

Compuesto de la fórmula III



fórmula III

ES 2 236 032 T3

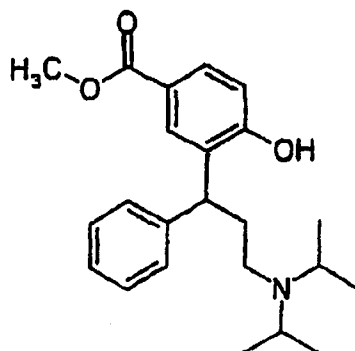
Compuesto de la fórmula V

5

10

15

20



fórmula V

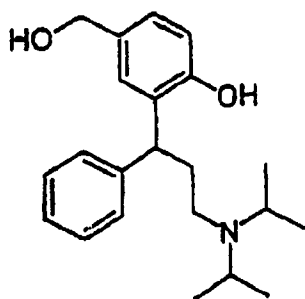
Compuesto de la fórmula VI

25

30

35

40



fórmula VI

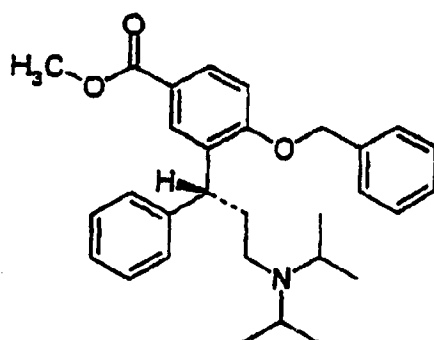
Compuesto de la fórmula 3

45

50

55

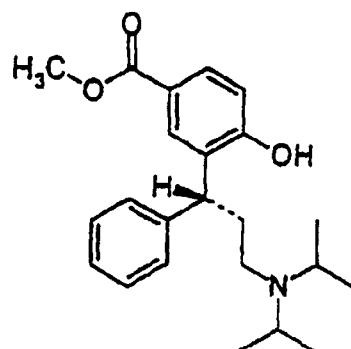
60



fórmula 3

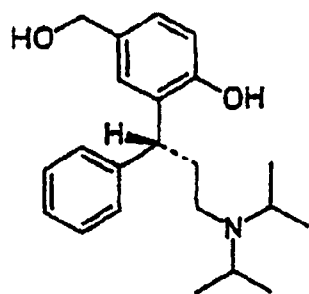
ES 2 236 032 T3

Compuesto de la fórmula 5



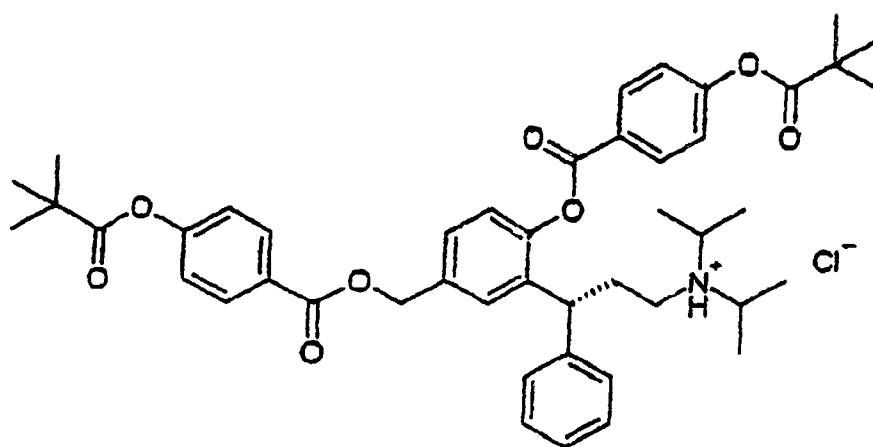
fórmula 5

Compuesto de la fórmula 6



fórmula 6

Compuesto de la fórmula 7



fórmula 7

65 [(R)-Cloruro de 3-(2-{1-[4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-{1-[4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenil]-metanoiloximetil}-fenil)-3-fenil-propil)-diisopropil-amonio

ES 2 236 032 T3

Los compuestos III, V, VI, 3, 5, 6 y 7 antes mencionados se adecuan en particular para su utilización como un producto intermedio en cada caso muy puro, cristalino y estable, en la preparación de compuestos farmacéuticamente útiles.

5 De manera especialmente ventajosa, estos compuestos son apropiados para su utilización como un producto intermedio en la preparación del hidrógeno-fumarato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico y del hidrocloreto hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

10 Finalmente, el procedimiento se puede realizar de manera especialmente ventajosa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general 6 (véase el esquema de reacciones 1) con un equivalente de cloruro de isobutirilo en presencia de trietilamina mediando utilización de uno de los respectivos disolventes, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno, de una manera regio- y quimio-selectiva, para dar el *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

15 Conforme al procedimiento, el *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico se adecua de manera especialmente ventajosa para la reacción con ácido fumárico o ácido clorhídrico mediando formación de la respectiva sal.

20 Los siguientes Ejemplos de realización ilustran el invento.

Parte experimental

I. Generalidades

25 Todos los compuestos se caracterizaron completamente mediante espectroscopía de ^1H y ^{13}C -RMN (aparato: Bruker DPX 200). Los desplazamientos químicos indicados en los espectros de ^{13}C -RMN (se exponen valores en ppm a 50 MHz) se refieren a las resonancias en disolvente de CDCl_3 (77,10 ppm). Los datos de ^1H -RMN (CDCl_3 ; 200 MHz, ppm) se refieren a tetrametil-silano interno.

30 La cromatografía en capa fina (DC, se indica el valor de R_f) se llevó a cabo sobre láminas de gel de sílice E. Merck de 5 x 10 cm (60F254), las manchas se visualizaron mediante extinción de fluorescencia o proyección con una solución alcalina de permanganato de potasio.

35 Los sistemas de agentes eluyentes fueron: (1), n-hexano / acetona / trietilamina (70/20/10, % en v/v); (2), tolueno / acetona / metanol / ácido acético (70/5/20/5, % en v/v).

Las rotaciones ópticas se midieron a una longitud de onda de 589.3 nm (línea D de sodio), a la temperatura ambiente mediando utilización del disolvente etanol (aparato: Perkin Elmer Polarimeter Tipo 241).

40 Los puntos de fusión (p.f., en $^{\circ}\text{C}$) están sin corregir y se determinaron en el aparato Mettler FP 1, o bien mediante análisis térmico diferencial (DSC) en el aparato Perkin Elmer Modelo DSC7, software de evaluación "Pyris".

Las mediciones de UV/VIS se llevaron a cabo en el espectrofotómetro modelo Lambda 7 (de Perkin-Elmer) con un espesor de capa de 1 cm. Se indica la absorción específica de una solución al 1% ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$).

Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer FTIR Serie 1610 (resolución 4 cm^{-1}).

50 La cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS, valores m/z e intensidad relativa referida al ion de base (%)) se registró con un espectrómetro de masas triple Finnigan TSQ 700 en el funcionamiento de medición por ionización química positiva (P-CI) o negativa (N-CI), con metano o amoníaco como gas reaccionante, o bien a través de la ionización por impacto de electrones. Los compuestos hidroxílicos se midieron como derivados de trimetilsilil-éter.

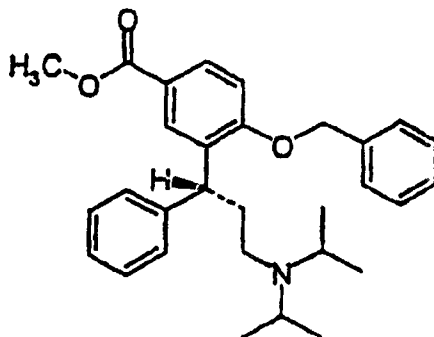
55 La cromatografía de líquidos y la espectrometría de masas acopladas (LC-MS) Waters Integrity System, detector de masas Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), valores de m/z , y la intensidad relativa (%) se indican a lo largo de un intervalo de masas de 50-500 a.m.u.

II. Ejemplos de realización

60 Los números arábigos puestos entre paréntesis, (3), (4), (5), (6), se refieren a las denominaciones idénticas en el esquema de reacciones 1.

65

ES 2 236 032 T3

1. Preparación de R-(-)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico (3)

Una solución del hidrocloreto de R-(-)-ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico (2,30 kg, 4,77 moles) en 26,4 litros de metanol y 0,25 litros de ácido sulfúrico concentrado se calienta a reflujo durante 16 horas. A continuación, se separa por destilación un tercio del disolvente, se enfría y, mediando agitación, se mezcla con 5 kg de hielo y 2,5 litros de una solución acuosa al 25% de carbonato de potasio. La tanda se extrae primeramente con 15 litros y luego otra vez con 5 litros de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se concentran por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Se obtienen 1,99 kg (90,7% de la teoría) de un aceite de color amarillo claro en una pureza de aproximadamente 90% (DC, RMN).

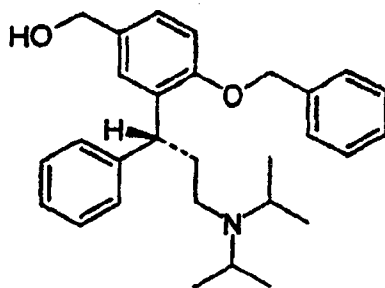
DC (1): 0,58

^{13}C -RMN (CDCl_3): 20,55, 20,65, 36,83, 41,84, 43,83, 51,82, 70,12, 111,09, 122,46, 125,28, 127,49, 128,02, 128,35, 128,50, 129,22, 129,49, 133,20, 136,39, 144,51, 159,87, 167,09.

Recristalización

69,0 g de un producto bruto oleoso se disuelven en 150 ml de metanol en ebullición. Después de haber añadido 15 ml de agua destilada, se deja a 0°C, separándose cristales incoloros. Éstos se separan por filtración, se lavan con algo de metanol frío y se secan en vacío. Rendimiento: 41,8 g (60,6% de la teoría) de cristales incoloros, p.f. 89,8°C;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30,7$ ($c = 1,0$, etanol).

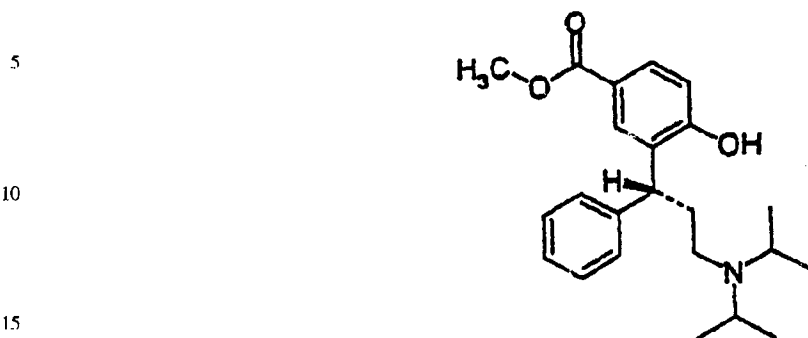
2. Preparación de R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (4)

El producto bruto (3) (28 g) se disuelve en 230 ml de dietiléter absoluto y, mediando agitación, se añade gota a gota a una suspensión de 1,8 g de aluminio - hidruro de litio en dietiléter (140 ml). Después de haber agitado durante 18 horas a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 4,7 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Se obtienen 26 g (98,9% de la teoría) de R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (4) en forma de un aceite incoloro.

DC (2): 0,32; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6,3$ ($c = 1,0$, etanol).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 20,53, 20,61, 36,87, 41,65, 44,14, 48,82, 65,12, 70,09, 111,80, 125,77, 125,97, 126,94, 127,55, 128,08, 128,37, 128,44, 133,27, 134,05, 134,27, 137,21, 144,84.

ES 2 236 032 T3

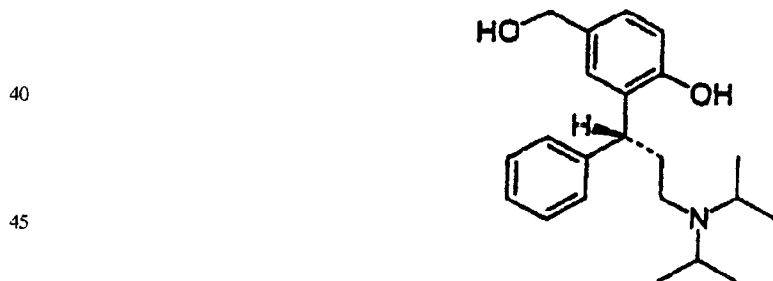
3. Preparación de R-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico (5)

20 A una suspensión agitada de 5 g de níquel Raney (lavada con agua, y luego con metanol) en 200 ml de metanol se le añaden 10 g (21,8 mmol) de R-(-)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico (3). Después de un breve calentamiento, a fin de disolver completamente todo el compuesto (3), se coloca el equipo bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso. Después de haber agitado durante tres horas a la presión normal y a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total. La tanda se barre con nitrógeno gaseoso y después de haber añadido algo de carbón activado, se filtra. Después de haber concentrado la solución metanólica por evaporación en un evaporador rotatorio, quedan 6,0 g (75% de la teoría) de R-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilaminofenil-propil)-4-hidroxi-benzoico (5) en forma de cristales incoloros en una pureza de 99,6% (HPLC).

P.f. 143,7°C; DSC 144,7°C

30 $[\alpha]_D^{20} = -26,6$ ($c = 0,93$, etanol).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 18,74, 19,21, 19,62, 33,12, 39,68, 42,36, 48,64, 51,42, 117,99, 120,32, 126,23, 127,81, 128,85, 129,39, 130,26, 132,21, 144,06, 162,43, 167,35.

35 4. Preparación de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol (6)

50 a) Partiendo del compuesto intermedio (4), R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol

55 El R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (19,7 g, 45,7 mmol) se disuelve en 220 ml de metanol y se mezcla con níquel Raney (5 g). El equipo se barre con hidrógeno gaseoso y la tanda se agita durante dos días a la temperatura ambiente. Después de haber añadido otros 5 g de níquel Raney, se agita durante dos días más a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso, se separa del catalizador por filtración y el material filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso, de color amarillo pálido, se disuelve en 100 ml de dietiléter, se lava dos veces, cada vez con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 14,1 g (90,4% de la teoría) de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol en forma de un material sólido amorfo, de color crema.

Acerca de la recristalización véase bajo c).

65

ES 2 236 032 T3

b) Partiendo del compuesto precursor (5); *R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico

Una solución de 370 mg (1,0 mmol) de *R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade gota a gota lentamente y a la temperatura ambiente a una mezcla agitada de tetrahidrofurano seco (10 ml) y a una solución 1 M de aluminio - hidruro de litio en tetrahidrofurano (3 ml) (bajo una atmósfera gaseosa protectora de nitrógeno). El hidruro en exceso se descompone mediante adición gota a gota de una solución saturada de carbonato de sodio. Después de haber separado la fase orgánica, ésta se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio y a continuación se seca en alto vacío. Se obtienen 274 mg (74% de la teoría) de un aceite de color amarillo pálido, que se solidifica lentamente para dar una masa amorfa.

c) Recristalización

El producto bruto 6 (1,0 g) se disuelve en acetato de etilo y se concentra de nuevo por evaporación en un evaporador rotatorio. El diol, liberado de esta manera de disolventes ajenos (dietiléter o bien tetrahidrofurano, véase más arriba), se mezcla mediando ligero calentamiento con 1,5 ml de acetato de etilo. Se agita, hasta que se haya formado una solución transparente, se deja enfriar a la temperatura ambiente y se añaden algunos cristales de inoculación. Estos últimos se obtienen purificando el compuesto 6 bruto por medio de una HPLC (cromatografía en fase líquida de alto rendimiento), recogiendo la fracción principal, concentrando por evaporación y secando el residuo durante varias horas en alto vacío. Después de haberse establecido una manifiesta cristalización, se deja reposar a -10°C. Los cristales se filtran con succión todavía en frío y se secan en vacío. Se obtienen cristales incoloros en un rendimiento de 84% en peso.

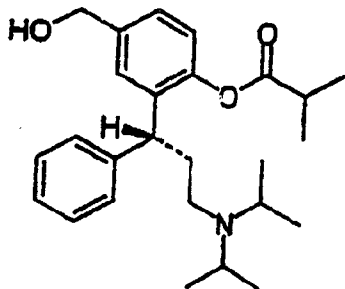
P.f. 102,3°C

DC (1): 0,57

$[\alpha]_D^{20} = +21,3$ (c = 1,0, etanol).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 19,58, 19,96, 33,30, 39,52, 42,10, 48,00, 65,40, 118,58, 126,31, 126,57, 127,16, 127,54, 128,57, 132,63, 132,83, 144,55, 155,52.

5. Preparación de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico (1)

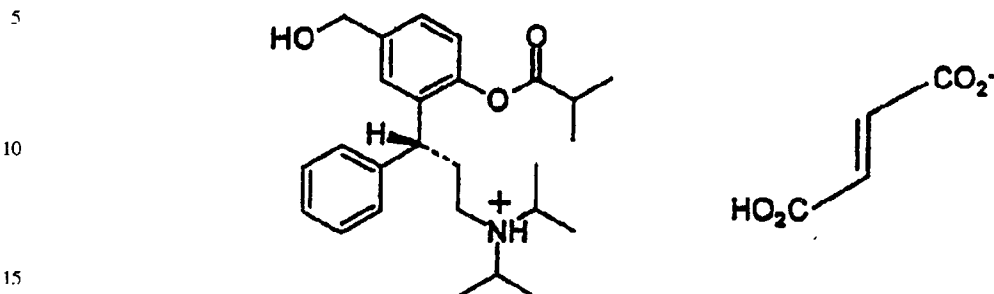


Una solución de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol (6) (65,0 g, 190,3 mmol) y trietilamina (20,4 g, 201,7 mmol) en 750 ml de diclorometano se mezcla mediando agitación y enfriamiento (a -5°C) con una solución de cloruro de ácido isobutírico (23,4 g, 201,7 mmol) en 250 ml de diclorometano. Después de la adición, se agita todavía durante 15 minutos a 0°C, luego se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente, y se lava consecutivamente con agua (250 ml) y con una solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa y se concentra por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico se obtiene en forma de un aceite viscoso incoloro; rendimiento: 77,1 g (98,4% de la teoría).

DC (1): 0,26; $[\alpha]_D^{22} = +2,7$ (c = 1,0, etanol).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 19,01, 19,95, 20,59, 21,12, 34,28, 36,89, 41,88, 42,32, 43,90, 48,78, 64,68, 122,57, 125,59, 126,16, 126,86, 127,96, 128,54, 136,88, 138,82, 143,92, 147,90, 175,96.

ES 2 236 032 T3

6. Preparación de hidrógeno-fumarato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-metil-fenílico de ácido isobutírico

Una solución de 41,87 g (102 mmol) de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-metil-fenílico de ácido isobutírico en 90 ml de 2-butanona se mezcla mediante calentamiento con ácido fumárico (11,81 g, 102 mmol). Después de haberse disuelto el ácido, se añade lentamente, mediando agitación, ciclohexano (20-30 ml) hasta el establecimiento de un enturbiamiento. Se deja la tanda homogénea, incolora, primeramente durante 18 horas a la temperatura ambiente y luego durante varias horas a 0°C. Los cristales incoloros precipitados se filtran con succión, se lavan con un poco de una mezcla de ciclohexano y 2-butanona (90:10, % en volumen) y se seca en vacío a 30°C. Se obtienen 44,6 g (83,1% de la teoría) de la sal hidrógeno-fumarato del *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico en forma de plaquitas incoloras.

P.f. 98,8°C, una segunda cristalización a partir de la misma mezcla de disolventes proporciona el producto con un p.f. de 103°C.

$[I]_D^{20} = +6,0$ ($c = 1,0$, etanol).

Análisis elemental: calculado para $C_{30}H_{41}NO_7$ (peso molecular 527,66) C 68,29%, H 7,83%, N 2,65%, O 21,2%; encontrado C 68,29%, H 7,90%, N 2,72%, O 21,0%.

UV/VIS a Σ en nm ($A_{1\text{ cm}}^{1\%}$): 191 (1.306), 193 (1.305), 200 (1.143), 220 (456).

IR: 3.380, 2.978, 2.939, 2.878, 2.692, 2.514, 1.756, 1.702, 1.680, 1.618, 1.496, 1.468, 1.226, 1.040, 1.019, 806.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,198, 1,285, 1,287 (CH_3); 2,541 ($\text{CHC}=\text{O}$); 3,589 (NCH); 4,585 (CH_2OH); 6,832 ($=\text{CH}$, fumarato); 6,84-7,62 (arilo, $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 17,79, 18,95, 19,16 (CH_3); 31,63 (CHCH_2); 34,09 ($\text{CH-C}=\text{O}$); 41,87 (CHCH_2); 45,83 (NCH_2); 54,29 (NCH); 63,78 (OCH_2); 122,23, 126,48, 126,77, 127,56, 140,46, 140,52, 142,35, 147,54 (CII de arilo); 135,54 ($=\text{CH}$, fumarato); 170,48 ($\text{C}=\text{O}$, fumarato); 175,62 ($\text{i-Pr-C}=\text{O}$).

MS en la entrada directa, m/z (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1), 223 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10), 56 (7).

7. Preparación de hidrocloreto hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico

Una solución del *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico (8,54 g, 25,0 mmol) en 50 ml de diclorometano se añade lentamente gota a gota una solución agitada de cloruro de ácido isobutírico (2,66 g, 25,0 mmol) en 100 ml de diclorometano. Después de una hora se retira la refrigeración y se agita posteriormente todavía durante una hora a la temperatura ambiente. Después de haber eliminado los componentes volátiles en vacío en un evaporador rotatorio, queda una espuma sólida amorfa incolora. Este residuo se disuelve en acetona (17 ml), se mezcla con 0,45 hasta 0,50 g de agua y dietiléter (aproximadamente 20 - 25 ml) hasta que se establezca un enturbiamiento manifiesto. Después de un breve tratamiento con ultrasonidos, se establece una cristalización espontánea y se añaden gota a gota lentamente, mediando agitación, otros 80 ml de dietiléter. Los cristales incoloros precipitados se filtran con succión y se secan durante una noche en vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 10,5 g (93,7% de la teoría) del hidrocloreto hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico en una pureza de 97,0% (HPLC).

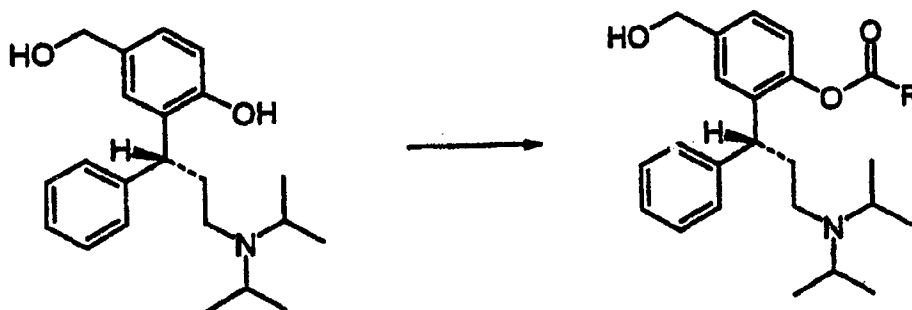
P.f. 97,1°C

$[I]_D^{20} = +4,3$ ($c = 1,03$, etanol)

ES 2 236 032 T3

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,94, 17,35, 18,24, 18,40, 18,87, 19,05, 31,20, 33,99, 41,64, 45,41, 54,18, 54,42, 63,83, 122,25, 126,50, 126,70, 126,96, 127,34, 128,60, 133,80, 140,55, 142,17, 147,68, 175,79.

8. Monoésteres fenólicos



Prescripción general de trabajo para la preparación de monoésteres fenólicos

En una solución de 120,3 mg (0,352 mmol) de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-fenol (6) en 5 ml de diclorometano se introduce gota a gota mediando agitación a 0°C una solución de un cloruro de ácido (0,352 mmol) en 2 ml de diclorometano. A continuación, se mezcla con trietilamina - diclorometano (49,1 μl / 0,353 mmol - 2 ml). Después de 18 horas a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total. La tanga se lava consecutivamente con 5 ml de agua, con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, con 5 ml de una solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio y con 5 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se concentra por evaporación hasta sequedad. A continuación, se seca en alto vacío hasta la constancia del peso.

Según este procedimiento se prepararon a modo de ejemplo los siguientes compuestos:

$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-metil-fenílico de ácido 3-metil-butírico

Aceite incoloro en un rendimiento de 70% y una pureza >95% (RMN).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 20,45, 20,59, 22,54, 25,70, 36,74, 42,18, 43,27, 43,96, 48,90, 64,67, 122,66, 125,60, 126,20, 126,79, 127,95, 128,37, 136,83, 138,86, 143,83, 147,82, 171,37.

DC (1): 0,76

$\text{R} = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-metil-fenílico de ácido 3,3-dimetil-butírico, base libre

Aceite incoloro en un rendimiento de 69,7% y una pureza >95% (RMN).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 20,40, 20,53, 29,73, 30,99, 36,62, 42,17, 44,01, 47,60, 49,01, 64,65, 122,64, 125,60, 126,20, 126,80, 127,96, 128,36, 136,85, 138,90, 143,80, 147,82, 170,55.

DC (1): 0,75.

$\text{R} = (\text{CH}_3)_3\text{C}$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-metil-fenílico de ácido piválico hidrocioruro

Cristales incoloros, p.f. $165-6^\circ\text{C}$.

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6 = 39,7 \text{ ppm}$): 16,52, 16,68, 17,98, 18,11, 26,87, 31,46, 41,71, 45,33, 53,89, 53,98, 62,65, 122,61, 122,97, 125,94, 126,09, 126,57, 126,75, 127,87, 128,58, 131,80, 134,94, 141,02, 142,69, 147,17, 155,32, 163,92, 176,21.

$\text{R} = \text{c-C}_3\text{H}_5$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-metil-fenílico de ácido ciclopropano-carboxílico hidrocioruro

Masa cerosa incolora.

ES 2 236 032 T3

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6 = 39,7 \text{ ppm}$): 173,02, 172,49, 172,37, 153,10, 147,12, 142,72, 142,03, 140,78, 136,60, 134,79, 134,35, 129,55, 129,13, 128,80, 128,67, 127,87, 126,96, 126,74, 125,94, 125,84, 124,37, 123,71, 122,80, 62,64, 53,92, 45,34, 41,65, 31,44, 18,05, 16,66, 12,84, 9,58, 9,28, 8,49, 7,89.

5 $\text{R} = \text{c-C}_4\text{H}_7$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido ciclobutano-carboxílico hidrocloreto

Masa cerosa incolora.

10

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6 = 39,7 \text{ ppm}$): 173,53, 147,12, 142,81, 140,74, 134,77, 128,65, 127,81, 126,74, 125,99, 125,87, 122,75, 62,63, 53,92, 45,34, 41,42, 37,38, 31,54, 25,04, 24,92, 18,03, 16,68, 16,61.

$\text{R} = \text{c-C}_5\text{H}_9$

15

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido ciclopentano-carboxílico hidrocloreto

Masa cerosa incolora.

20

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6 = 39,7 \text{ ppm}$): 174,80, 147,22, 142,86, 140,76, 134,72, 128,66, 127,80, 126,73, 126,04, 125,88, 122,71, 62,62, 53,94, 45,37, 43,24, 41,39, 31,54, 29,78, 29,59, 25,64, 25,59, 18,07, 16,64.

$\text{R} = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$

25

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido ciclohexano-carboxílico hidrocloreto

Masa cerosa incolora.

30

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6 = 39,7 \text{ ppm}$):

174,08, 147,15, 142,85, 140,77, 134,78, 128,66, 127,77, 126,74, 126,06, 125,87, 122,69, 62,61, 53,91, 45,36, 42,26, 41,24, 31,53, 28,74, 28,62, 25,48, 25,04, 24,98, 18,05, 16,67, 16,60.

35

$\text{R} = 4-(\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(etilcarbonilo)-benzoico hidrocloreto

Cristales incoloros, p.f. 195-8°C

40

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 9,87 (s, 1H intercambiable con D_2O , NH), 8,1-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H, H3 de fenilo), 7,41-7,13 (m, 9H, H de fenilo), 5,28 (s ancho, 1H intercambiable con D_2O , OH), 4,53 (s, 2H, CH_2), 4,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,97-2,74 (m, 2H, CH_2), 2,67 (q, J = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 2,56-2,43 (m, 2H, CH_2), 1,23-1,13 (m, 15H, 2 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3).

45

$\text{R} = 4-(i-\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(isopropilcarbonilo)-benzoico hidrocloreto

50

Cristales incoloros, p.f. 202-4°C

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 9,73 (s, 1H intercambiable con D_2O , NH), 8,19-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, H3 de fenilo), 7,42-7,14 (m, 9H, H de fenilo), 5,27 (s ancho, 1H intercambiable con D_2O , OH), 4,53 (s, 2H, CH_2), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,99-2,78 (m, 3H, CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,54-2,47 (m, 2H, CH_2), 1,29-1,13 (m, 18H, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

55

$\text{R} = 4-(t-\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(t-butilcarbonilo)-benzoico, base libre

60

Aceite incoloro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8,19-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,45-7,33 (m, 3H, H de fenilo), 7,25-7,09 (m, 7H, H de fenilo), 5,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H, OH), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH_2), 4,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 2,95-2,80 (m, 2H, 2 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,38-2,25 (m, 2H, CH_2), 2,09-2,03 (m, 2H, CH_2), 1,33 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 0,82-0,76 (m, 12H, 2 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

65

ES 2 236 032 T3

Hidrocioruro: cristales incoloros, p.f. 165-6°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 8,22-8,16 (m, 2H, H de fenilo), 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H de fenilo), 7,27-7,02 (m, 9H, H de fenilo), 4,83-4,60 ("m", 2H, CH₂), 4,01-3,94 (m, 1H, CH), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,18-2,80 (m, 3H), 2,53-2,44 (m, 1H), (2 x CH₂, 2 x CH(CH₃)₂), 1,43-1,25 (m, 21H, (CH₃)₃, 2 x CH(CH₃)₂).

R = 4-(c-C₃H₅CO₂)-C₆H₄

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenilico de ácido 4-(ciclopropilcarboniloxi)-benzoico hidrocioruro

Cristales incoloros, p.f. 208-213°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,04 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,15-8,09 (m, 2H, H de fenilo), 7,53 ("d", 1H, H de fenilo), 7,42-7,13 (m, 9H, H de fenilo), 5,25 (s ancho, 1H intercambiable con D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62-3,53 (m, 2H, 2 x CH(CH₃)₂), 3,05-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51-2,37 (m, 2H, CH₂), 2,01-1,89 (m, 1H, CH de ciclopropilo), 1,20-1,05 (m, 16H, 2 x CH(CH₃)₂), 2 x CH₂ de ciclopropilo). ¹³C-RMN (DMSO-d₆ = 39,7 ppm): 172,71, 163,93, 154,92, 147,16, 142,69, 141,03, 134,97, 131,76, 128,60, 127,86, 126,76, 126,56, 126,06, 125,94, 122,95, 122,65, 62,65, 54,00, 53,89, 45,33, 41,63, 31,49, 18,10, 17,98, 16,69, 16,51, 12,86, 9,52.

R = 4-(c-C₄H₇CO₂)-C₆H₄

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenilico de ácido 4-(ciclobutilcarboniloxi)-benzoico hidrocioruro

Cristales incoloros, p.f. 201-6°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,50 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,17-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H, H3 de fenilo), 7,42-7,14 (m, 9H, H de fenilo), 5,25 (s ancho, 1H intercambiable con D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62-3,47 (m, 3H, CH de ciclobutilo), 2 x CH(CH₃)₂), 3,00-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51-2,26 (m, 6H, CH₂, 2 x CH₂ de ciclobutilo), 2,10-1,85 (m, 2H, CH₂ de ciclobutilo), 1,22-1,12 (m, 12H, 2 x CH(CH₃)₂).

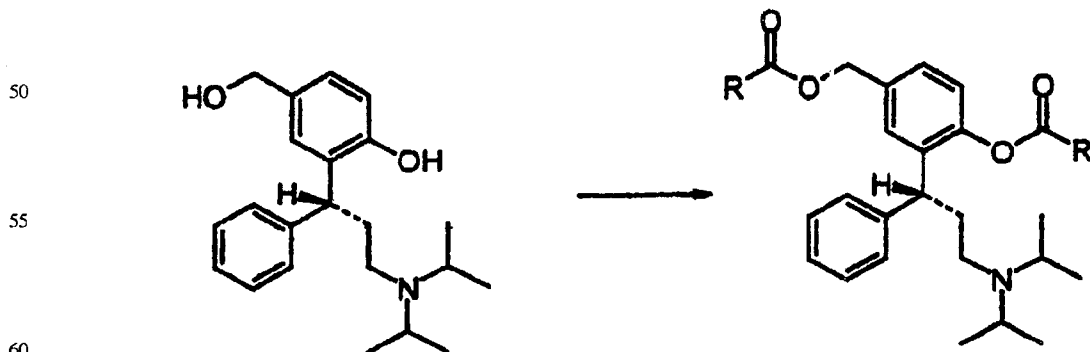
R = 4-(c-C₆H₁₁CO₂)-C₆H₄

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenilico de ácido 4-(ciclohexilcarboniloxi)-benzoico hidrocioruro

Cristales incoloros, p.f. 212-217°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,34 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,16-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H, H3 de fenilo), 7,39-7,14 (m, 9H, H de fenilo), 5,26 ("t", 1H, intercambiable con D₂O, OH), 4,53 (d, J = 4,2 Hz, 2H, CH₂), 4,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62-3,48 (m, 2H, 2 x CH(CH₃)₂), 3,00-2,60 (m, 3H, CH de ciclohexilo), CH₂), 2,51-2,40 (m, 2H, CH₂), 2,07-1,98 (m, 2H, CH₂ de ciclohexilo), 1,80-1,11 (m, 20H, 4 x CH₂ de ciclohexilo), 2 x CH(CH₃)₂).

9. Diésteres idénticos



Prescripción general de trabajo para la preparación de diésteres idénticos

En una solución de 7,30 g (21,4 mmol) de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenilico de ácido 4-(ciclopropilcarboniloxi)-benzoico hidrocioruro (6) en 100 ml de diclorometano se introduce gota a gota mediando agitación, a 0°C, una solución de un cloruro de ácido (49,2 mmol) en 50 ml de diclorometano. A continuación se mezcla con trietilamina - diclorometano (6,86 ml / 49,2 mmol - 50 ml). Después de 1-3 horas a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total.

ES 2 236 032 T3

La tanda se lava consecutivamente en cada caso con 100 ml de agua y d.: ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, con 5 ml de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio acuoso al 5% y con 5 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se concentra por evaporación hasta sequedad. A continuación, se seca en alto vacío hasta la constancia del peso.

Según este procedimiento se prepararon a modo de ejemplo los siguientes compuestos:

R = metilo

R-(-)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-acetoximetil-fenílico de ácido acético, base libre

Aceite de color amarillo pálido, pureza (HPLC): 95,2%

¹³C-RMN (CDCl₃): 20,36, 20,69, 20,94, 20,99, 36,41, 42,27, 43,69, 48,79, 65,89, 122,89, 126,28, 127,17, 127,92, 128,36, 133,69, 136,95, 143,61, 148,46, 168,97, 170,76.

LC-MS: 425 (15%, M⁺), 410 (97%), 382 (4%), 308 (3%), 266 (7%), 223 (27%), 195 (13%), 165 (8%), 114 (100%).

[α]_D²⁰ = -33,1 (c = 1, CH₃CN).

DC (1): 0,79.

R = ciclohexilo

R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-ciclohexilcarboniloximetil-fenílico de ácido ciclohexano-carboxílico

Aceite de color amarillo pálido, pureza (RMN): >95%

¹³C-RMN (CDCl₃): 20,30, 25,17, 25,58, 25,73, 28,97, 29,12, 41,70, 43,15, 44,03, 48,64, 65,37, 122,67, 125,88, 126,24, 127,06, 127,31, 127,90, 128,37, 134,03, 136,85, 143,55, 148,33, 174,20, 175,72.

DC (1): 0,96

R = isopropilo

R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-isobutiriloximetil-fenílico de ácido isobutírico

Base libre: aceite de color amarillo pálido, pureza (HPLC): 95,6%.

¹³C-RMN (CDCl₃): 18,96, 19,08, 20,59, 33,98, 34,20, 36,86, 41,72, 43,72, 48,72, 65,58, 122,65, 126,19, 126,73, 127,91, 128,11, 128,36, 133,91, 136,96, 143,81, 148,41, 175,15, 176,77.

DC (1): 0,74.

Sal hidrógeno-fumarato: jarabe incoloro, 94,4% de pureza según la HPLC.

¹³C-RMN (CDCl₃): 17,89, 18,07, 18,94, 18,97, 19,07, 31,22, 33,93, 34,13, 41,78, 45,62, 53,93, 65,33, 122,93, 126,82, 127,45, 127,53, 127,91, 128,75, 134,74, 135,29, 135,42, 142,04, 148,44, 170,24, 175,71, 176,79.

R = 4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

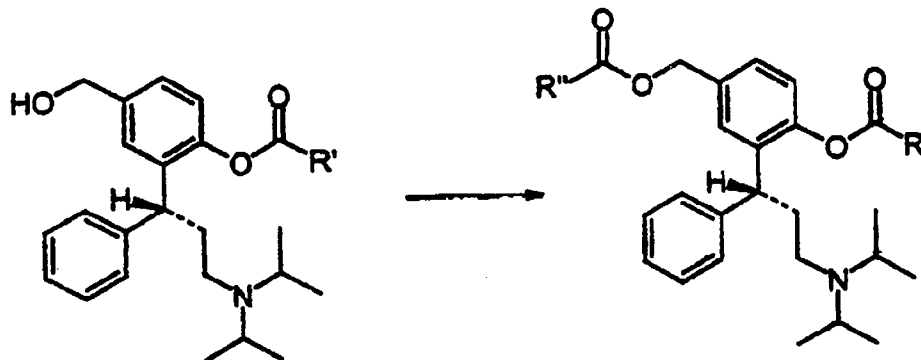
R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-(ácido t-butilcarboniloximetil-benzoico)- fenílico de ácido 4-(4-t-butilcarboniloxi)-benzoico hidrocloreuro

Cristales incoloros, p.f. 105-7°C

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 16,49, 16,71, 17,97, 18,06, 26,84, 31,36, 38,45, 41,70, 45,24, 53,79, 53,96, 55,09, 66,11, 122,47, 122,62, 123,59, 126,42, 126,83, 127,21, 127,70, 127,88, 128,02, 128,62, 131,17, 131,86, 134,48, 135,64, 142,52, 148,35, 154,86, 155,39, 163,80, 165,09, 176,14, 176,19.

ES 2 236 032 T3

10. Diésteres mixtos



R' es distinto de R''

Prescripción general de trabajo para la preparación de diésteres mixtos

En una solución de 5,30 mmol de monoésteres fenólicos de la fórmula general A en 40 ml de diclorometano se introduce gota a gota mediando agitación a 0°C una solución de cloruro de ácido (5,83 mmol) en 15 ml de diclorometano. A continuación, se mezcla con trietilamina - diclorometano (0,589 g / 5,82 mmol - 15 ml). Después de 18 horas a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total. La tanga se lava consecutivamente en cada caso con 50 ml de agua y de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, con 5 ml de una solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio y con 5 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se concentra por evaporación hasta sequedad. A continuación, se seca en alto vacío hasta la constancia del peso.

Según este procedimiento se prepararon a modo de ejemplo los siguientes compuestos:

R' = $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

R'' = CH_3

R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-acetoximetil-fenílico de ácido isobutírico

Aceite incoloro.

DC (1): 0,56

^{13}C -RMN (CDCl_3): 19,12, 20,65, 21,05, 34,24, 37,02, 41,79, 43,79, 48,72, 65,98, 122,75, 125,98, 126,22, 127,94, 128,39, 128,84, 133,55, 137,04, 143,84, 148,58, 170,84, 175,18.

Hidrocloreto: cristales incoloros

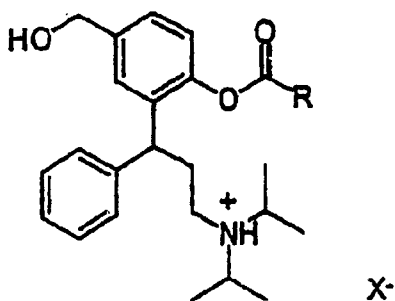
^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,89, 17,04, 18,31, 18,92, 20,95, 31,49, 34,07, 41,64, 46,17, 54,55, 65,49, 122,91, 126,61, 126,93, 127,48, 127,83, 128,74, 134,50, 134,88, 141,61, 148,44, 170,67, 175,63.

$[\alpha]_D^{20} = +14,6$ (c = 1, CHCl_3).

ES 2 236 032 T3

REIVINDICACIONES

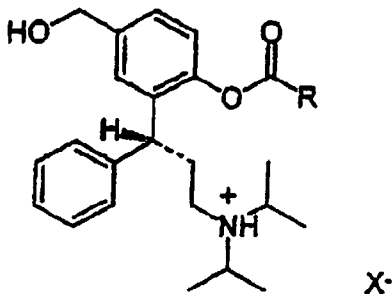
1. Compuestos de la fórmula general I



fórmula I

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque X⁻ es en cada caso un radical ácido de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúxico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzofl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

3. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** porque poseen la fórmula general 2

fórmula 2

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizados** porque X⁻ es en cada caso un radical ácido de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúxico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzofl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

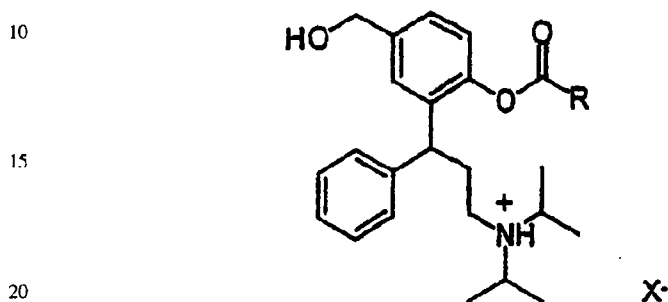
5. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, **caracterizados** porque son el hidrógeno-fumarato de R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico y el hidrocloreto hidrato de R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

ES 2 236 032 T3

6. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, **caracterizados** porque R representa ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-(1-ciclopropil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclobutil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclohexil-metanoiloxi)-fenilo o 4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenilo y X^- significa cloruro.

7. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un material a granel.

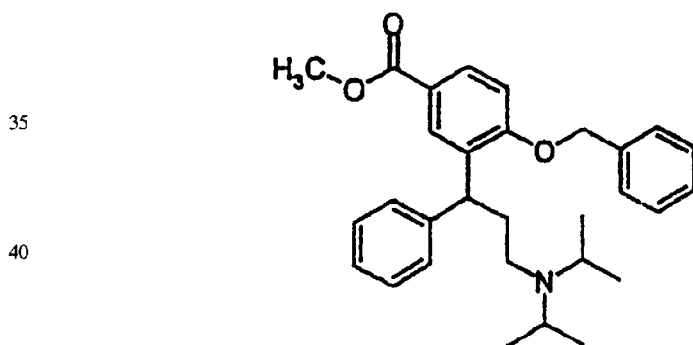
8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I.



fórmula I

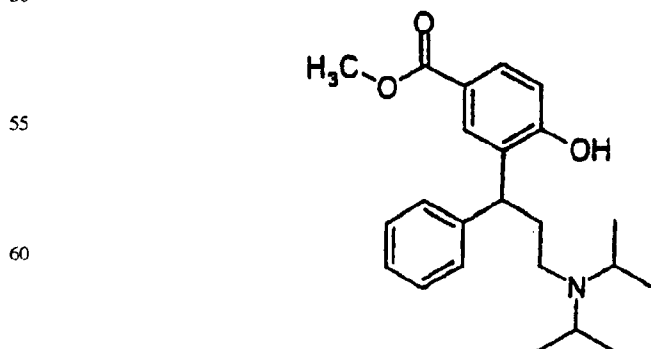
en la que R representa alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , fenilo sin sustituir o sustituido, y X^- representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico, **caracterizado** porque

a) se desdobla un compuesto de la fórmula III



fórmula III

con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula V

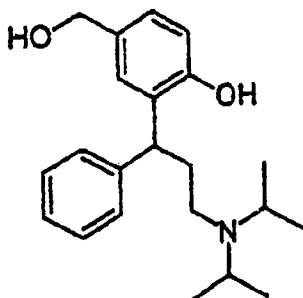


fórmula V

ES 2 236 032 T3

después de lo cual

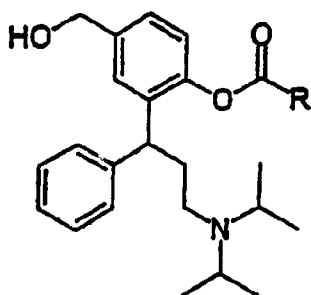
- b) el compuesto de la fórmula V, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula VI



fórmula VI

que

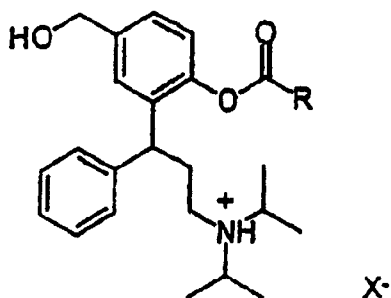
- c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula A



fórmula A

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

- d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible mediando formación de un compuesto de la fórmula I



fórmula I

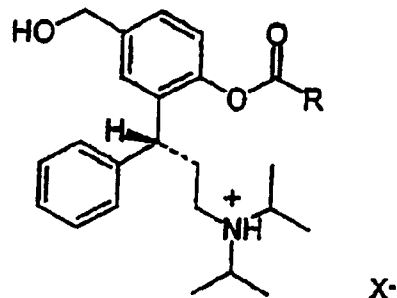
en la que R representa alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se utilizan los ácidos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico,

ES 2 236 032 T3

ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzofl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metano-sulfónico o ácido orótico.

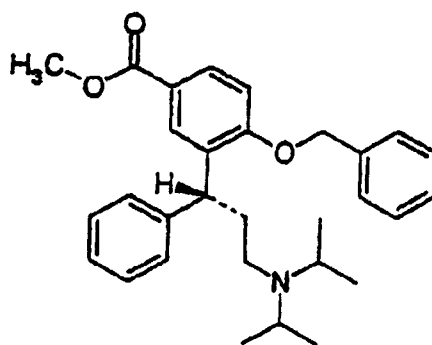
10. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general 2



fórmula 2

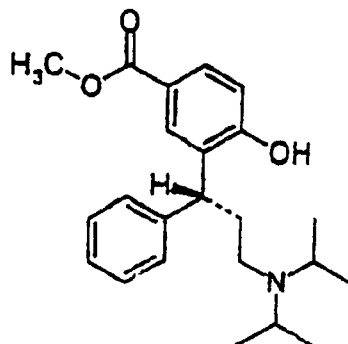
en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, **caracterizado** porque

a) un compuesto de la fórmula 3 se disocia



fórmula 3

con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula 5

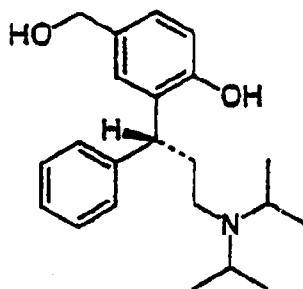


fórmula 5

ES 2 236 032 T3

después de lo cual

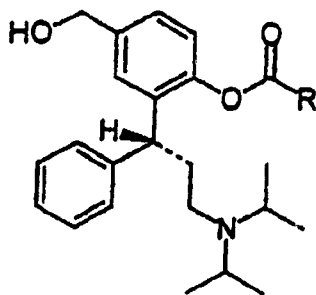
- b) el compuesto de la fórmula 5, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula 6



fórmula 6

que

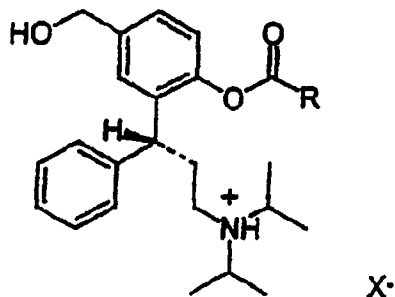
- c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula 1



fórmula 1

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

- d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible mediando formación de un compuesto de la fórmula 2



fórmula 2

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

ES 2 236 032 T3

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque para la preparación de los compuestos de la fórmula general 2 se utilizan los ácidos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(-)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzofl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metano-sulfónico o ácido orótico.

12. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque como agente de hidrogenación se utiliza de manera preferida níquel Raney / H₂ en metanol como disolvente.

13. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque como agente de reducción se utilizan NaBH₄/EtOH, de manera preferida LiAlH₄/THF.

14. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque se utilizan cloruro de isobutirilo como agente de acilación y trietilamina como base.

15. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 6 con un equivalente de cloruro de isobutirilo en presencia de trietilamina mediando utilización del respectivo disolvente acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno de una manera regio- y quimio-selectiva para dar el R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

16. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 15, **caracterizado** porque se hacen reaccionar el R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico y ácido fumárico o ácido clorhídrico mediando formación de la respectiva sal.

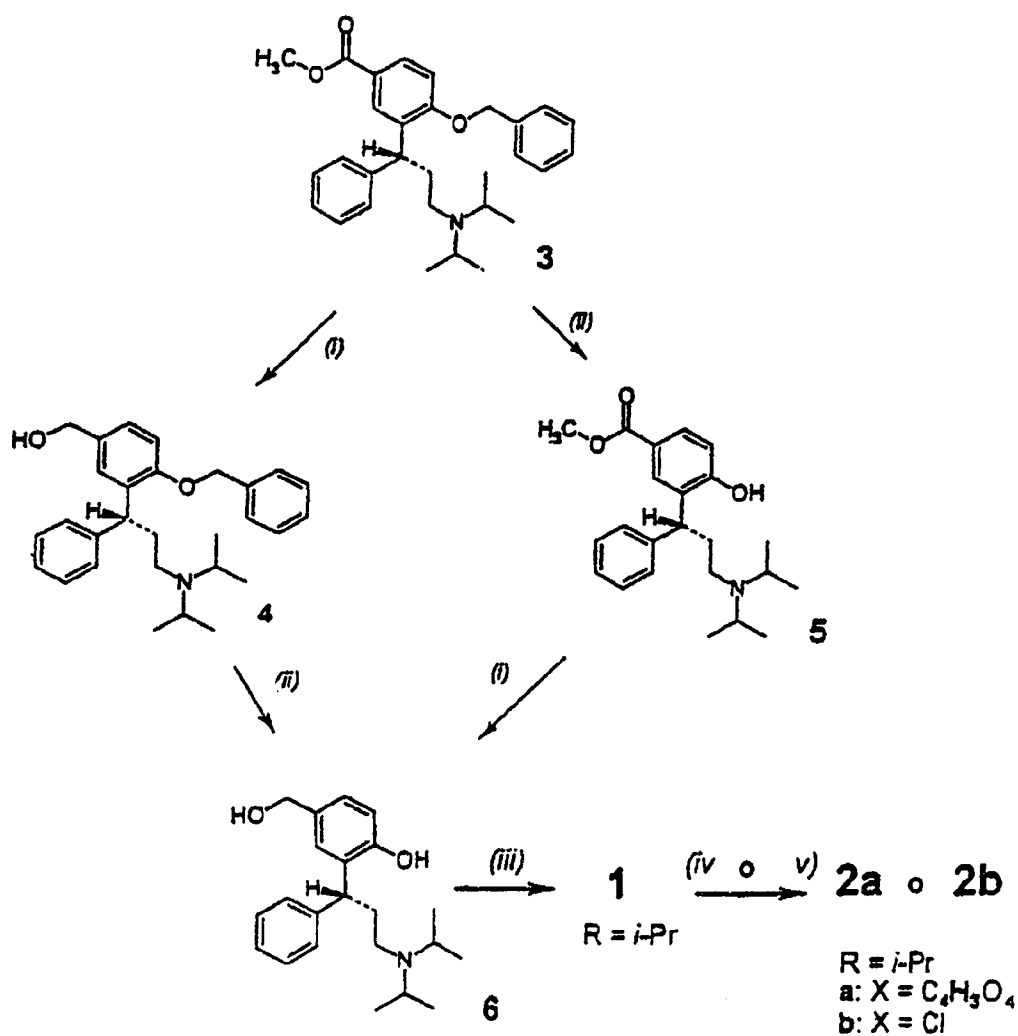
17. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 13 para la preparación del hidrocloreto hidrato de R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico, **caracterizado** porque la esterificación fenólica de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol (6) se lleva a cabo sin la adición de una base externa, añadiendo gota a gota soluciones de (6) a soluciones de cloruro de ácido isobutírico, que contienen por lo menos 1 equivalente molar de agua, para obtener directamente un correspondiente hidrocloreto estable, que contiene un hidrato.

ES 2 236 032 T3

FIGURA 1

Esquema de reacciones 1

(i), (ii), (iii), (iv), (v) representan (i), LiAlH_4 (ii), níquel Raney / H_2 , (iii) $\text{Me}_2\text{CH-COCl}$, Et_3N , (iv), ácido fumárico, (v), ácido clorhídrico; R representa isopropilo (iPr)



ANEXO 2



US 20050261328A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Wienrich et al.

(10) **Pub. No.: US 2005/0261328 A1**

(43) **Pub. Date: Nov. 24, 2005**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING
BETA-3-ADRENOCEPTOR-AGONISTS AND
ANTIMUSCARINIC AGENTS**

(75) **Inventors: Marion Wienrich, Weiterstadt (DE);
Martin Michel, Amsterdam (NL);
Ludwig Mehlburger, Bingen (DE);
Ursula Ebinger, Boonton Township, NJ
(US)**

**Correspondence Address:
MICHAEL P. MORRIS
BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION
900 RIDGEBURY ROAD
P. O. BOX 368
RIDGEFIELD, CT 06877-0368 (US)**

(73) **Assignee: Boehringer Ingelheim International
GmbH, Ingelheim (DE)**

(21) **Appl. No.: 11/136,148**

(22) **Filed: May 24, 2005**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Nov. 27, 2002 (EP) 02026546

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/4745; A61K 31/4747;
A61K 31/4709**

(52) **U.S. Cl. 514/278; 514/567; 514/291;
514/396; 514/308**

(57) **ABSTRACT**

A pharmaceutical composition useful in the treatment of functional bladder disorders comprising an antimuscarinic agent and a beta-3-adrenoceptor agonist is described.

**PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING
BETA-3-ADRENOCEPTOR-AGONISTS AND
ANTIMUSCARINIC AGENTS**

[0001] This invention describes a new active substance combination for the treatment of functional bladder problems. According to the invention a combination of pharmaceutically active substances comprising at least one beta-3-adrenoceptor agonist and at least one antimuscarinic is proposed.

PRIOR ART

[0002] The incidence of urinary incontinence is constantly increasing as a result of changes in the ageing statistics. Nevertheless those affected are for the most part still untreated or inadequately treated. Apart from the medical consequences such as chronic infections of the urinary passages, urinary incontinence for those affected is associated with a high psychological burden of suffering. It is estimated that 100 million older people are affected by urinary incontinence.

[0003] The lower urinary tract consists of the bladder, the urethra, the associated muscles and the ligaments of the suspensory apparatus. The purpose of the bladder is to store urine and evacuate it. The important factors for performing the storage function are not only the relaxation of the bladder muscle (detrusor muscle), but also the closure mechanisms provided by the neck of the bladder, the smooth muscle of the urethra and also the cross-striated muscle of the urethra and the pelvic floor. During the emptying of the bladder (micturition) the detrusor muscle contracts while the urethra and pelvic floor relax and the sphincter muscle of the bladder opens. These operations require complex control by the parasympathetic, sympathetic and somatic nervous system.

[0004] Functional bladder problems are a heterogeneous group of disorders which differ in their aetiology, diagnosis and therapy.

[0005] In the standardising recommendations of the International Continence Society (ICS) urinary incontinence is defined as involuntary loss of urine which is objectively detectable and constitutes a social and hygiene problem. Generally, urinary incontinence only occurs when there is an unintentional increase in the pressure in the bladder during the storage phase. This can happen as a result of unrestricted contractions of the detrusor muscle (urge incontinence) or failure of the urethral closure mechanism (stress incontinence).

[0006] According to the ICS definition, the term overactive bladder (OAB) is used when there is an irresistible imperative need to urinate, which may or may not be associated with urge incontinence, usually with increased frequency of micturition and nocturnal urination. Pathophysiologically, this complaint may be based on involuntary contractions during the filling phase, the cause of which may be neurogenic or non-neurogenic (idiopathic) by nature.

[0007] Urge incontinence is characterised by an irresistible need to urinate and involuntary loss of urine.

[0008] Stress incontinence is characterised by the involuntary loss of urine which generally occurs at moments of elevated intraabdominal pressure. This may occur for example when lifting, coughing, sneezing, running while at the same time there is no detrusor activity. Loss of urine takes place as the result of a variable combination of an

insufficiency of the sphincter muscles of the bladder and the pelvic floor as well as anatomical defects in the suspensory apparatus. As a result the closure pressure of the urethra is too low and incontinence results. Pure stress incontinence often occurs in women, particularly if they have given birth. In men, this form of urinary incontinence is usually only observed after prostatectomies or other surgical interventions on the small pelvis.

[0009] In so-called mixed incontinence patients suffer from symptoms of both stress incontinence and urge incontinence. Once again, it is mainly women who are affected.

[0010] For the treatment of the various forms of urinary bladder functional disorders, particularly stress incontinence, urge incontinence, mixed incontinence or overactive bladder, various approaches are available.

[0011] For treating urge incontinence the WHO recommends treatment with anticholinergics (antimuscarinics). However, their use is limited because they are only moderately effective and particularly because they have serious side effects such as dryness of the mouth, accommodation disorders, constipation and central nervous effects (dizziness, fatigue, confusion).

[0012] There are, in particular, conservative and surgical options for treating stress incontinence. Hitherto, no generally applicable drug therapy has been established. Alpha-agonists such as pseudoephedrine and phenylpropanolamine show only a very modest effect in the treatment of low-grade stress incontinence. A disadvantage is that they have no selectivity for the urethral muscles and have numerous side effects such as hypertension, tachycardia, arrhythmia, sleep disorders, headaches and tremors.

[0013] The treatment of mixed incontinence is a controversial subject of discussion and encompasses combinations of invasive procedures for treating the stress incontinence component and drug therapies for treating the urge incontinence component.

[0014] Since the mid-1990s it has been reported that selective beta-3-adrenoceptor-agonists are also promising in the treatment of urinary incontinence (EP 0 958 835). As the stimulation of beta-3-receptors is of exceptional importance for the relaxation of the detrusor muscle, the use of selective beta-3-adrenoceptors in patients with urge incontinence should result in the reduction or prevention of involuntary detrusor contractions during the urine storage phase. Tests with beta-3-adrenoceptor agonists promise a high efficacy while being well tolerated. In addition, their activity should be restricted to the storage phase of the bladder and unimpeded emptying of the bladder should be guaranteed without any build-up of urine residues.

[0015] There are also only limited therapies available for treating overactive bladder. The less well established forms of treatment also include drugs containing antimuscarinics as the active substance.

PROBLEM OF THE INVENTION

[0016] Despite the many promising approaches and progress in the treatment of the various forms of urinary incontinence, which have been found to be causally complex and heterogeneous, the development of efficient and well-tolerated therapies remains a challenge.

[0017] The present invention sets out to make such a contribution to the treatment of urinary incontinence. The invention is preferably suitable for treating stress inconti-

nence, urge incontinence, mixed incontinence or overactive bladder (overactive bladder without urge incontinence or with urge incontinence).

[0018] A pharmaceutical combination is provided which is intended to combine the advantages of the antimuscarinics and also those of the beta-3-adrenoceptor agonists in a manner which promotes the treatment of the underlying ailment.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0019] According to the present invention a new pharmaceutical composition is provided which comprises (a) at least one antimuscarinic in a pharmaceutically effective amount and (b) at least one beta-3-adrenoceptor agonist in a pharmaceutically effective amount as active ingredients.

a) ACTIVE COMPONENTS

[0020] In the description of the preferred embodiment certain terminology will be used hereinafter in the interests of clarity. This terminology should include the embodiment described and all technical equivalents which work in a similar manner for a similar purpose to achieve similar results. To the extent that any pharmaceutically active compound is disclosed or claimed, it is expressly intended that all active metabolites which are produced in vivo are included, and it is expressly intended that all enantiomers, diastereomers or tautomers are included, if the compound is capable of occurring in an enantiomeric, diastereomeric or tautomeric form. Obviously, the isomer which is pharmacologically most effective and most free from side effects is preferred. Also included are pharmacologically acceptable salts thereof. Examples of pharmaceutically active salts for each of the compounds which are the subject of this description include, without being restricted thereto, salts which are prepared from pharmaceutically acceptable acids or bases, including organic and inorganic acids and bases. If the preferred compound is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable acids. When selecting the most preferred salt, or to clarify whether a salt or the neutral compound is used, properties such as bioavailability, ease of manufacture, workability and shelf life are taken into consideration, inter alia. Suitable pharmaceutically acceptable acids include acetic acid, benzenesulphonic acid (besylate), benzoic acid, p-bromophenylsulphonic acid, camphorsulphonic acid, carbonic acid, citric acid, ethanesulphonic acid, fumaric acid, gluconic acid, glutamic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, hydriodic acid, isethionic acid, lactic acid, maleic acid, malic acid, mandelic acid, methanesulphonic acid (mesylate), mucinic acid, nitric acid, oxalic acid, pamoic acid, pantothenic acid, phosphoric acid, succinic acid, sulphuric acid, tartaric acid, p-toluenesulphonic acid and the like. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, without being restricted thereto, acetate, benzoate, hydroxybutyrate, bisulphate, bisulphite, bromide, butyn-1,4-dioate, caproate, chloride, chlorobenzoate, citrate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, fumarate, glycolate, heptanoate, hexyne-1,6-dioate, hydroxybenzoate, iodide, lactate, maleate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulphonate, methoxybenzoate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, naphthalene-1-sulphonate, naphthalene-2-sulphonate, oxalate, phenylbutyrate, phenylpropionate, phosphate, phthalate, phenylacetate, propanesulphonate, propiolate, propionate, pyrophosphate, pyrosulphate, schacate, suberate, succinate, sulphate, sulphite, sulphonate, tartrate, xylencsulphonate and the like.

[0021] Insofar as it is necessary for completeness, the methods of synthesis of the compounds for which the prior art is mentioned and the dosages thereof are expressly included by reference to the prior art mentioned at the corresponding point.

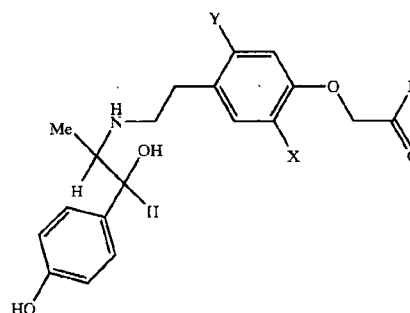
[0022] The antimuscarinic used is preferably an active substance selected from among: (S)-N-{3-[4-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl)-ethylamino]-methylpiperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-methanesulphonamide (see also WO WO9943657), 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate monohydrochloride (YM 46303), 2-methyl-alpha,alpha-diphenyl-1H-imidazole (KRP-197), AH-9700 (Cas-No.: 148966-78-3), N-(4-methylamino-benzyl)-piperidin-4-yl benzhydryl-carbamate (YM58790), bethanecholchloride (Cas-No.: 93957-54-1), darifenacin, darifenacin chloride, dicyclomine hydrochloride (Cas-No.: 81093-37-0), emepronium chloride (Cas-No.: 81093-37-0), fesoterodine, FK-584 (Cas-No.: 125894-01-1), hyoscyamine sulphate (Cas-No.: 79902-63-9), imipramine hydrochloride (Cas-No.: 134523-00-5), oxybutynin chloride (Cas-No.: 145599-86-6), S-oxybutynin chloride (Cas-No.: 132017-01-7), ipratropium, J-104135 (Cas-No.: 157058-13-4), N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methanesulphonylpiperidin-4-ylmethyl)-amine (see also WO WO9943657), N-ethyl-N-[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-[1-(dimethylaminocarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amine (see also WO WO9943657), oxybutynin, propanthelin bromide (Cas-No.: 147098-20-2), propiverine, propiverine chloride, revatropat chloride (Cas-No.: 132100-55-1), solifenacin, temiverin, temiverin chloride, terodilin chloride (Cas-No.: 147098-18-8), tolteridine tartrate (Cas-No.: 147098-20-2), tolterodine, trospium (preferably as trospium chloride), trospium chloride (Cas-No.: 129829-034), vamicamide chloride (Cas-No.: 141750-63-2), YM-905 (Cas-No.: 6440540-9) and mixtures of two or more, preferably two, of the possible individual combinations.

[0023] Preferred antimuscarinics are tolterodine, oxybutynin, propiverine, solifenacin, darifenacin, trospium and fesoterodine, most preferably oxybutynin and tolterodine and the pharmaceutically acceptable salts thereof, especially the respective monohydrochlorides.

[0024] More information on the compounds can be found in the prior art.

[0025] Each of these compounds listed as antimuscarinics may be used to treat urinary incontinence, including the sub-indications of stress incontinence, urge incontinence, mixed incontinence or hyperactive bladder as listed hereinbefore.

[0026] The second component comprises one or more beta-3-adrenoceptor agonists. This is preferably selected from the following group:



[0027] with

[0028] 1) X=Br, Y=H, R=OH

[0029] 2-[2-bromo-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid,

[0030] 2) X=Cl, Y=H, R=OH

[0031] 2-[2-chloro-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid,

[0032] 3) X=Y=Cl, R=OH

[0033] 2-[2,5-dichloro-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid,

[0034] 4) X=Y=H, R=OH

[0035] 2-[4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid,

[0036] 5) X=OH; Y=H; R=OH

[0037] 2-[2-hydroxy-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid,

[0038] 6) X=Cl; Y=H, R=OEt

[0039] ethyl-2-[2-chloro-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetate,

[0040] 7) X=Cl; Y=Cl, R=OEt

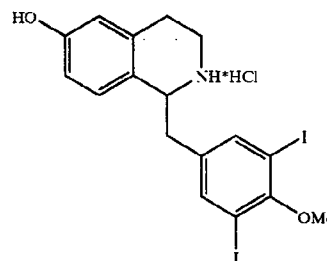
[0041] ethyl-2-[2,5-dichloro-4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetate,

[0042] 8) X=Me; Y=Me, R=OEt (-)-ethyl-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino)ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate,

[0043] 9) X=Me; Y=Me, R=OH

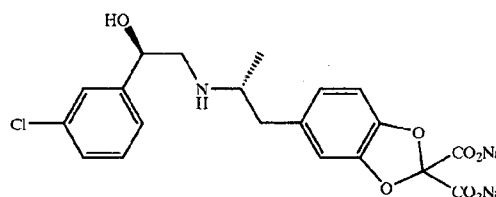
[0044] (-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino)ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid,

[0045] Details of the abovementioned compounds 1 to 9 can be found in WO 00/02846.



10)

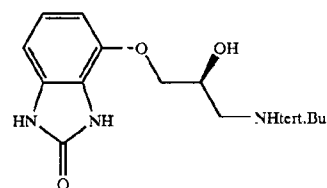
[0046] More detailed information on this substance can be found in J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.



11)

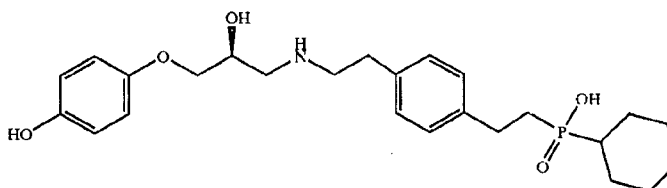
[0047] Disodium-[(R,R)-5-2-[(2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-amino]propyl]-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxylate

[0048] More detailed information on this substance can be found in J. Med. Chem. 44 (2001) 1456 or in the Journal of Urology 165 (2001) 240.



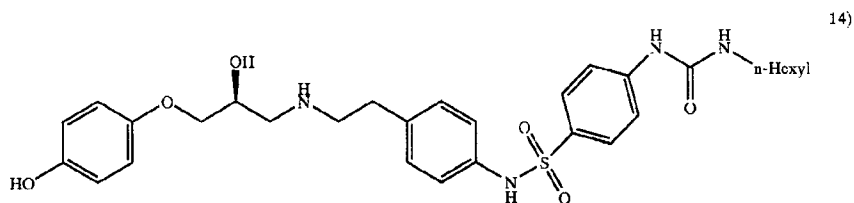
12)

[0049] More detailed information on this substance, which is also known as CGP 12177A, can be found in the Journal of Urology 165 (2001) 240 or in J. Med. Chem. 44 (2001) 1456

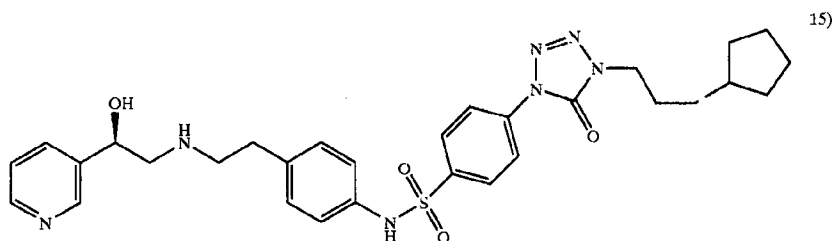


24)

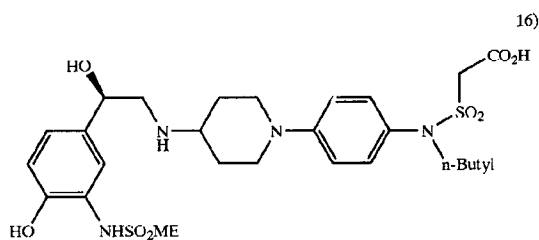
[0050] More detailed information on this substance, which is also known as SB 226552, can be found in the J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.



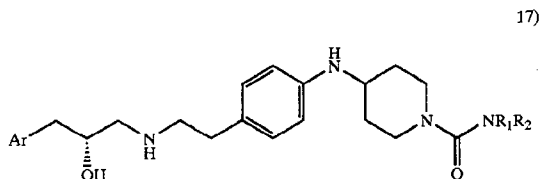
[0051] More detailed information on this substance, which is also known as L755507, can be found in J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.



[0052] More detailed information on this substance, which is also known as L 770664, can be found in J. J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.



[0053] More detailed information on this substance can be found in the J. Med. Chem. 44 (2001) 1456 or in Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (2001) 2045.



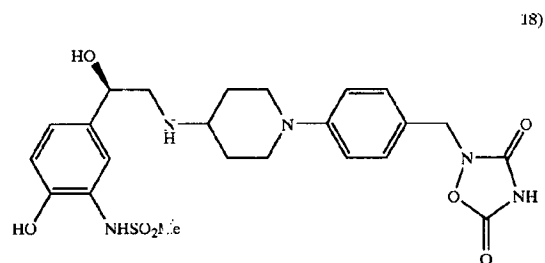
[0054] with

[0055] 1) Ar=4-OHPh—O, R1=octyl, R2=H

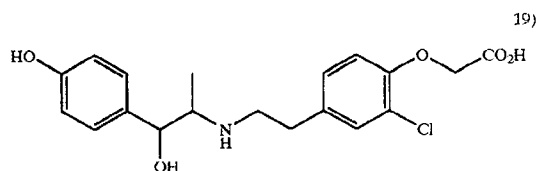
[0056] 2) Ar=4-OH,3-methylsulphonylamidophenyl-O, R1=2,5-diFbenzyl, R2=H

[0057] 3) Ar=4-OH,3-methylsulphonylamidophenyl,
R1=2,5-diFbenzyl, R2=H

[0058] More detailed information on these substances can be found in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 (2000) 3123.



[0059] More detailed information on this substance can be found in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 (2001) 981.



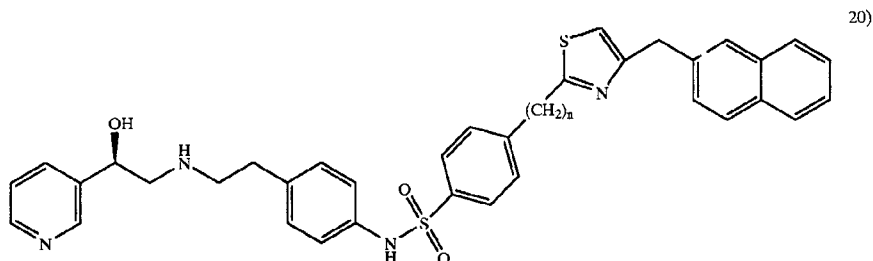
US 2005/0261328 A1

Nov. 24, 2005

5

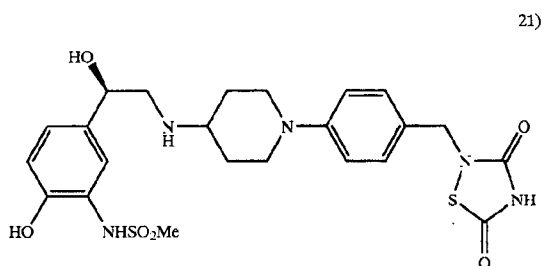
[0060] 2-[2-chloro-4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid

[0061] More detailed information on this substance can be found in Med. Chem. 46 (2003) 105.

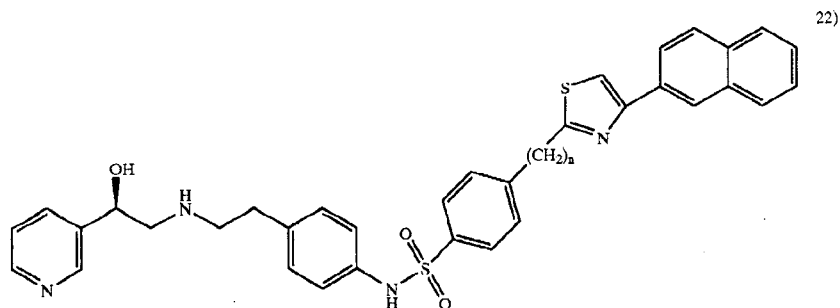


[0062] n=0 or 1

[0063] More detailed information on this substance can be found in Bioor. Med. Chem. Lett. 10(2000)1971.



[0064] More detailed information on this substance can be found in Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(2001) 757.



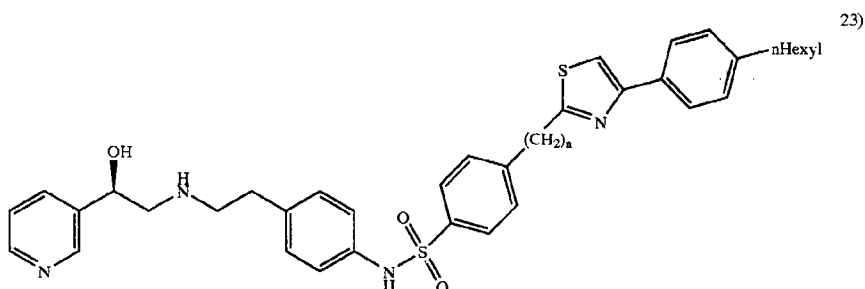
[0065] n=0 or 1

[0066] More detailed information on this substance can be found in Bioor. Med. Chem. Lett. 10(2000) 1971.

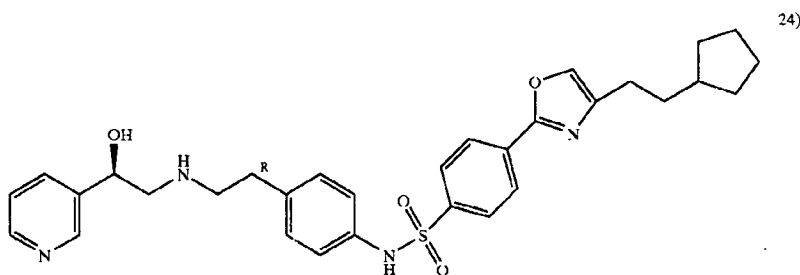
US 2005/0261328 A1

6

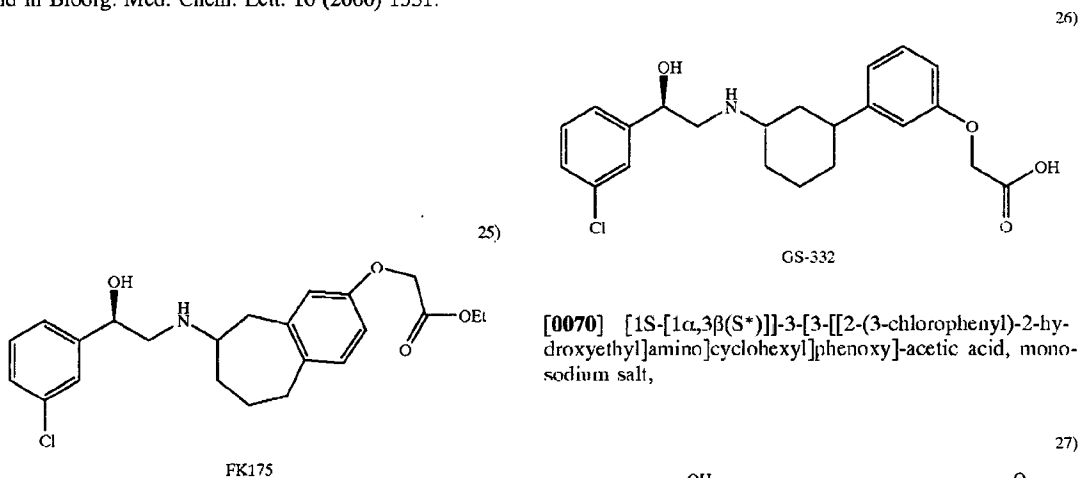
Nov. 24, 2005



[0067] More detailed information on this substance can be found in Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971.

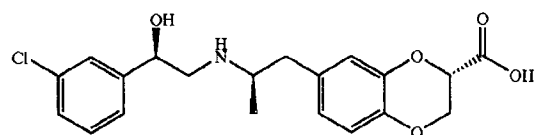


[0068] More detailed information on this substance can be found in Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1531.



[0069] ethyl [R—(R*,S*)]-[[8-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclopenten-2-yl]oxy]-acetate, hydrochloride,

[0070] [1S-[1 α ,3 β (S*)]]-3-[3-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]cyclohexyl]phenoxy]-acetic acid, monosodium salt,



US 2005/0261328 A1

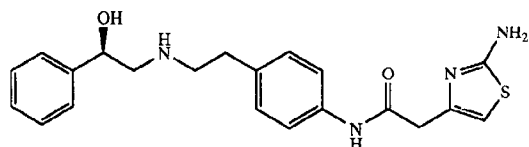
Nov. 24, 2005

7

[0071] More detailed information on this compound, also known as N-5984, can be found in the literature.

[0072] 28) 2-(3-[[2-(3-chlorophenyl)-2R-hydroxyethylamino]ethylamino]phenyl)furan-3-carboxylic acid. Information on this compound can be found in the literature.

[0073] 29) 2-(3-[[2-(3-chlorophenyl)-2R-hydroxyethylamino]ethylamino]phenyl)thiophene-3-carboxylic acid. Information on this compound can be found in the literature.



33)

[0077] More detailed information on this compound, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-(2-(hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide, can be found in the literature WO 03/037881.

[0078] Beta-3-adrenoceptor-agonists of the catecholamine type are preferred. Most preferred are:

[0079] (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate,

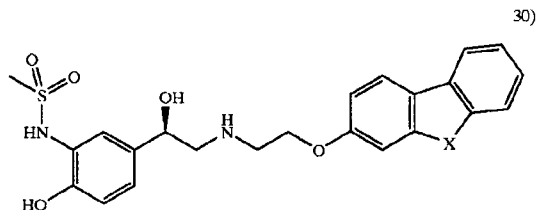
[0080] (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate-monohydrochloride,

[0081] (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid or other pharmacologically acceptable salts thereof.

[0082] Particularly interesting examples of beta-3-adrenoceptor-agonists are (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate or (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid, the enantiomers thereof, diastereoisomers thereof and pharmacologically active salts thereof.

[0083] These compounds are disclosed in WO 00/02846 or WO 2003024916.

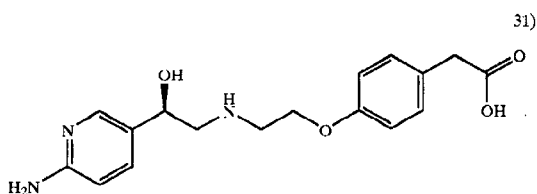
[0084] The last two compounds named are represented by the following formula II, which should take precedence over the preceding name in the event of any contradictions:



30)

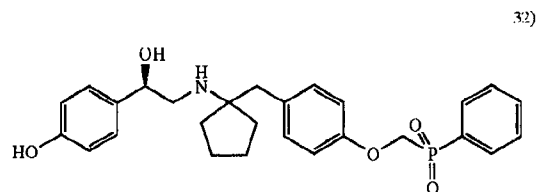
X = S, NH

[0074] More detailed information on this compound, also known as SB418790, can be found in the literature.



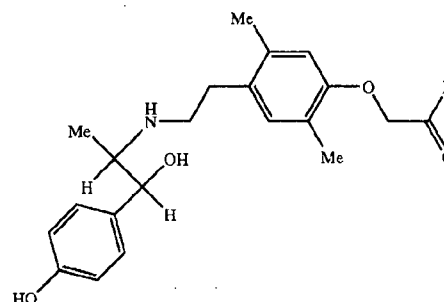
31)

[0075] More detailed information on this compound, also known as CP-331684, can be found in the literature.



32)

[0076] More detailed information on this compound, also known as SB-251023, can be found in the literature.



[0085] where R=Oethyl: (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate, preferably the monohydrate,

[0086] where R=OH: (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid.

[0087] Particularly preferred combinations contain a combination of (a) oxybutinin, propiverin, tropium or tolterodine, optionally in the enantiomeric or racemic forms or pharmacologically acceptable salts thereof or any active metabolites thereof and (b) at least one of the following compounds: (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate, (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate-monohydrochloride, (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid or any other pharmacologically acceptable salts thereof or any active metabolites thereof.

[0088] This list refers to each of the possible combinations.

[0089] Equally preferred combinations contain a combination of (a) solifenacin, darifenacin, fesoterodine, KRP-197 (2-methyl- α , α -diphenyl-1H-imidazole) and/or YM 46303 (1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate monohydrochloride), optionally in the enantiomeric or racemic forms or pharmacologically acceptable salts thereof or any active metabolites thereof and (b) at least one of the following compounds: (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate, (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate-monohydrochloride, (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid or any other pharmacologically acceptable salts thereof or any active metabolites thereof.

[0090] This list refers to each of the possible combinations.

[0091] The combination with (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate-monohydrochloride on the one hand or with (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid is preferred in each case.

b) DOSAGE

[0092] In order to determine the optimum dose of the two active substances for urinary incontinence, various basic conditions have to be taken into consideration such as for example the age and body weight of the patient, the nature and stage of the disease and the potency of the compound. This is deemed to be within the capabilities of the skilled man, and the existing literature on the components can be consulted in order to arrive at the optimum dose.

[0093] The doses given hereinafter expressly include all the numerical values, both whole numbers and fractions, within the range specified. The data relate to adults. Paediatric doses may be lower.

[0094] More than one dose per day or two doses per day (e.g. 3, 4, 5 or 6 doses per day) are also expressly included herein.

[0095] The preferred dose of the antimuscarinic in humans is between 0.001 mg and 5 g per day, and is preferably between 0.001 mg and 100 mg and most preferably between 0.1 mg and 70 mg.

[0096] In some cases a smaller amount may be sufficient while in other cases a larger total amount may be required.

[0097] The total daily dose may be taken in one go or in several portions depending on the treatment plan. The treatment plan may also prescribe intervals of longer than one day between the doses.

[0098] The choice of dosage for this first component (a) is the dose which can provide relief for the patient.

[0099] The dosage form desirably enables the full daily dose to be taken in half or whole, single or repeated doses. Doses taken more than once a day or twice a day (e.g. 3, 4, 5 or 6 doses per day) are also expressly included.

[0100] The average daily dose for adults of the other possible examples of component (a) is as follows.

[0101] The average daily dose of the component (mg/day/patient) is: tolterodine (1 mg to 8 mg, preferably less than 4 mg), oxybutynin (3 mg-60 mg, preferably less than 15 mg), trospium chloride (10 mg-90 mg, preferably less than 40 mg), propiverine (3 mg-90 mg, preferably less than 30 mg), solifenacin (1 mg to 20 mg, preferably less than 5 mg).

[0102] The doses and the treatment plan (i.e. one, two, three or more doses per day) of the second component depend on the factors to which reference has already been made in conjunction with the choice of dosage for the first component.

[0103] The average daily dose for adults of the second component (beta-3-agonist) is about 10 mg to about 750 mg per day, preferably 5 to 120 mg, more preferably 10 to 100 mg, administered in one or more doses.

c) FORMULATIONS

[0104] The compositions of the present invention may conveniently be administered in a pharmaceutical composition which contains the active components in combination with a suitable carrier. Such pharmaceutical compositions may be prepared by methods and contain carriers which are well known in the art. Generally recognised textbooks are available to the skilled man for this purpose.

[0105] The compositions of the present invention may be administered parenterally (e.g. by intravenous, intraperitoneal, subcutaneous or intramuscular injection), topically, orally, intranasally, intravaginally, transdermally, rectally, by pulmonary or nasal inhalation, oral administration being particularly preferred. Of the oral formulations, those which are resistant to gastric juices are preferred. Therefore capsules or tablets resistant to gastric juices are preferred, and in both cases may be made with a coating which is resistant to gastric juices. The skilled man will find instructions for formulations resistant to gastric juices in the prior art.

[0106] Various formulating options are described below. The skilled man may choose a suitable formulation from them.

[0107] For oral therapeutic administration the composition according to the invention may be combined with one or more carriers and used in the form of tablets for swallowing, buccal tablets, sublingual tablets, sugar-coated tablets, sprays, powders, pastilles, coated tablets, granules, capsules, elixirs, suspensions, solutions, syrups, lozenges, chewing gums, foods and the like.

[0108] A spray may be prepared for example by grinding the particles of active substance to a suitable size.

[0109] Dilute sprays may be prepared by finely grinding the powdered substance with a non-toxic carrier material such as lactose and delivering it as a spray. Other suitable carrier materials for this purpose are other carbohydrates such as starch or mannitol. These sprays may optionally contain flavourings, preservatives, dispersing agents, colourings and other pharmacological adjuvants.

[0110] Capsules may be prepared from a powder of the kind described above or other powders, which are placed in a capsule, preferably a gelatine capsule, and the capsule is then sealed.

[0111] It is also possible for lubricants known from the prior art to be introduced into the capsule or used to seal the two parts of the capsule. The efficacy of a capsule when taken orally can be increased by the addition of disintegrating or solubilising substances such as, for example, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium, low-substituted hydroxypropylcellulose, calcium carbonate, sodium carbonate and other substances. The active substance may be present in the capsule not only as a solid but also in suspended form, for example in vegetable oil, polyethyleneglycol or glycerol using surface-active substances, etc.

[0112] Tablets may be prepared by compressing the powdered mixture and then processing it into granules, for example. The tablets may contain various excipients such as e.g. starches, lactose, sucrose, glucose (e.g. for vaginal tablets), sodium chloride, urea for tablets for dissolving or injecting, amylose, various types of cellulose as described above and others. Glycerol or starch may be used as a moisture retaining agent.

[0113] The disintegrants used may be, for example, starch, alginic acid, calcium alginate, pectic acid, powdered agar-agar, formaldehyde gelatine, calcium carbonate, sodium bicarbonate, magnesium peroxide and amylose.

[0114] Anti-disintegrants or solution retardants which may be used include, for example, sucrose, stearin, solid paraffin (preferably with a melting point in the range from 50-52° C.), cocoa butter and hydrogenated fats.

[0115] Other disintegrants may be: corn starch, potato starch, alginic acid and the like.

[0116] Suitable absorption accelerators include, inter alia, quaternary ammonium compounds, sodium lauryl sulphate and saponins.

[0117] Ether may be used, for example, as a binder distributor and cetyl alcohol, glycerol monostearate, starch, corn starch, lactose, wetting agents (e.g. aerosol OT, Pluronic, Tweens), tragacanth gum, arabic gum, gelatine and others may be used as hydrophilising agents or disintegration accelerators.

[0118] Sucrose, fructose, lactose or aspartame may be used as sweeteners while peppermint, wintergreen oil, cherry flavouring etc may be used as flavouring agents.

[0119] The following may also be generally used as additional excipients: Aerosil, Aerosol OT ethylcellulose, Amberlite resin, XE-88, Amijel, Amisterol, amylose, Avicel microcrystalline-cellulose, bentonite, calcium sulphate, Carbowax 4000 and 6000, carrageenan, castor wax, cellulose, microcrystalline cellulose, crospovidone, dextran, dextrin, dicalcium phosphate, pharmaceutical tablet base, kaolin, lactose (USP), lactosil, magnesium stearate, mannitol, granular mannitol N. F. methylcellulose, Miglyol 812 neutral oil, powdered milk, powdered sugar, nal-tab, nepol-amylose, Pofizer crystalline sorbitol, plasdane, polyethyleneglycols, polyvinylacetate phthalate, polyvinylpyrrolidone, Precirol, neat's foot oil (hydrogenated), melting tablet base, silicone, stabiline, Sta-rx 1500, syloid, Waldhof tablet base, tablettol, talcum cetylalum and stearatum, Tego metal soaps, fructose and tylose. The tabletting excipient K (M25) is particularly suitable, and also complies with the requirements of the following pharmacopoeias: DAB, Ph Eur, BP and NF.

[0120] Other excipients which may be used can be found in the examples, but other excipients known from the prior art may also be used.

[0121] Tablets may be produced by direct compression, for example.

[0122] It is also possible to prepare other formulations for oral administration such as solutions, syrups, elixirs etc. If desired the compound may be micro-encapsulated.

[0123] Parenteral administration may be achieved by dissolving the compound in a liquid and injecting it by subcutaneous, intramuscular or intravenous route. Suitable solvents include, for example, water or oily media.

[0124] In order to prepare suppositories the compound may be formulated with low-melting and water-soluble or water-insoluble materials such as polyethylene glycol, cocoa butter, higher esters (for example monoerythyl, palmitate) or mixtures thereof.

[0125] The above list is provided by way of example and a skilled man might consider other excipients.

[0126] Various other materials may be provided as coatings or for modifying the physical form of the solid dosage units in some other way. For example, tablets, pills or capsules may be coated with gelatine, wax, shellac or sugar and the like. As already mentioned, formulations resistant to gastric juices are preferred for the oral preparations. Therefore, gastric juice-resistant coatings are preferred for tablets or capsules. In the case of a syrup or elixir, sucrose or fructose may be used as the sweetener, methyl- and propylparaben may be present as preservatives and a colouring and a flavouring agent such as cherry or orange flavour may also be present.

[0127] The excipients mentioned above are not restricted to the use of the formulation in connection with which they have been mentioned but may also be applied to the other formulations.

[0128] Naturally, any material used in the preparations of any of these dosage units must be pharmaceutically accept-

able and substantially non-toxic in the amounts used. In addition, the active components may be incorporated in preparations with delayed release and devices which, without being restricted thereto, include those based on osmotic pressures, in order to achieve the desired release profile. One-a-day formulations for each of the active components are particularly included.

[0129] Compositions and preparations of this kind should contain at least 0.1% of active compound. The percentage of the compositions and preparations may naturally vary and may appropriately make up between 0.1 and about 100% of the weight of a given dosage unit. The quantity of active compound in therapeutically useful compositions of this kind is such that an effective dose is present.

[0130] The composition according to the invention which contains the two active components may be administered in the same physical form or at the same time in accordance with the dosages described above and in the administration carriers described above. The dosages for each active component may be measured separately and may be administered as a single combined dose or separately. They may be given at the same time or at different times provided that both active ingredients come to act in the patient at some time over a 24 hour period. It is preferable if the two components act in such a way as to achieve an effect which is better than the individual activity in each case. Simultaneous or coincident administration means that the patient takes one drug within about five minutes of taking the other drug. For ease of handling it is preferable to use formulations in which the two drugs are given to the patient close together and typically at the same time.

d) INDICATIONS

[0131] The pharmaceutical composition according to the invention may preferably be used to treat or prevent, inter alia, each of the syndromes mentioned below, as an individual syndrome and in conjunction with another of the syndromes mentioned, without being restricted thereto: urinary incontinence, particularly stress incontinence, urge incontinence, mixed incontinence or overactive bladder of neurogenic or non-neurogenic origin and further sub-indications thereof.

[0132] Thus, the invention includes both those syndromes whose cause is dysfunction or disease of an organ and those which can be attributed to diseases or disorders of the central nervous system. Accordingly, every treatment of bladder function disorder, particularly urinary incontinence of all kinds, is taken into account by the present invention.

[0133] Thus, a further embodiment of the present invention comprises using the composition according to the invention to prepare a drug for treating or preventing any of the indications of bladder dysfunction mentioned in the preceding paragraph.

[0134] The above diseases or disorders are treated by administering a therapeutically effective amount of the composition according to the invention to a mammal. In most cases this is a human being but the treatment of farm animals (e.g. cattle) and domestic animals (e.g. dogs, cats and horses) is also expressly covered. For use in veterinary medicine the dosages used may be different from those specified herein.

[0135] It is expected that the new composition will provide rapid relief for those suffering from the above diseases and disorders with a minimum amount of harmful side effects.

e) EXAMPLES

[0136] The invention is illustrated by the following non-restrictive Examples.

[0137] After the invention has been described in detail and with reference to the preferred embodiments it is clear that modifications and adaptations are possible without deviating from the scope of the accompanying claims.

Example N° 1

Composition Comprising (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate-mono-hydrochloride and tolterodine: Film-Coated Tablet
40 mg/1.37 mg

[0138]

Ingredients	mg/tablet
<u>Core</u>	
(-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate-mono-hydrochloride	43.640
Tolterodine(R,R)-tartrate	2.000
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	145.210
Avicel (PH 101)	70.000
Maize starch	16.650
Purified water	(q.s.)
Sodium carboxymethyl starch	12.000
Magnesium stearate	3.000
Highly dispersed silicon dioxide	1.500
<u>Film coating</u>	
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3.500
Polyethylene glycol 400	0.500
Titanium dioxide	1.000
Talc	1.000
Purified water	(q.s.)
Total weight of film-coated tablet	300.000

Example 2

Composition Comprising (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]oxybutyrynin-HCl: Tablet 40 mg/5 mg

[0139]

Ingredients	mg/tablet
(-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate-mono-hydrochloride	43.640
Oxybutyrynin hydrochloride	5.000

US 2005/0261328 A1

11

Nov. 24, 2005

-continued

Ingredients	mg/tablet
Lactose monohydrate	138.860
Avicel (PH 101)	50.000
Hydroxypropylmethylcellulose	5.000
Purified water	(q.s.)
Crospovidone	5.000
Magnesium stearate	2.500
Total weight of tablet	250.000

Example 3

Composition Comprising (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl] amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate/tropium chloride: Film-Coated Tablet 40 mg/20 mg

[0140]

Ingredients	mg/tablet
(-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate-monohydrochloride	43.640
Tropium chloride	20.000
Lactose monohydrate	150.460
Microcrystalline cellulose	80.000
Maize starch	10.200
Povidone	6.800
Purified water	(q.s.)
Sodium starch glycolate	13.600
Stearic acid	5.100
Highly dispersed silicon dioxide	3.400
<u>Film coating</u>	
Hydroxypropylmethylcellulose	5.500
Titanium dioxide	1.300
Purified water	(q.s.)
Total weight of film-coated tablet	340.000

Example 4

Composition Comprising (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl] amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate/propiverine-HCl: Coated Tablet 40 mg/15 mg

[0141]

Ingredients	mg/coated tablet
<u>Core</u>	
(-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate-monohydrochloride	43.640
Propiverine-HCl	15.000
Lactose monohydrate	128.860
Cellulose powder	50.000
Maize starch	7.500
Magnesium stearate	2.500
Highly dispersed silicon dioxide	2.500

-continued

Ingredients	mg/coated tablet
<u>Coating</u>	
Polyvinylpyrrolidone	12.000
Talc	43.000
Saccharose	50.000
Gum arabic	7.000
Macrogel 6000	2.750
Titanium dioxide	6.250
White clay	2.500
E 172	1.250
Yellow wax	0.250
Purified water	(q.s.)
Ethanol	(q.s.)
Total weight	375.000

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising: (a) a therapeutically effective amount of one or more antimuscarinic agents and (b) a therapeutically effective amount of one or more beta-3-adrenoceptor agonists.

2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the antimuscarinic agent is selected from (S)-N-{3-[4-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl)-ethylamino]-methyl-piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-methanesulphonamide, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate monohydrochloride, 2-methyl-alpha, alpha-diphenyl-1H-imidazole, AH-9700, N-(4-methylamino-benzyl)-piperidin-4-yl benzhydryl-carbamate, bethanecholchloride, darifenacine, darifenacine chloride, dicyclomine hydrochloride, emepronium chloride, fesoterodine, FK-584, hyoscyamine sulphate, imipramine hydrochloride, oxybutynin chloride, S-oxybutynin chloride, ipratropium, J-104135, N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl-(1-methanesulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-amine, N-ethyl-N-[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-[1-(1-methylaminocarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amine, oxybutynin, propanthelin bromide, propiverine, propiverine chloride, revatropat chloride, solifenacin, temiverin, temiverin chloride, terodilin chloride, tolteridine tartrate, tolterodine, tropium, tropium chloride, vamicamide chloride and YM-905.

3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the beta-3-adrenoceptor agonist is selected from (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]-ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate and (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid, a pharmacologically acceptable salt thereof and an enantiomer thereof.

4. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the antimuscarinic agent is tolterodine, oxybutynin, tropium chloride, propiverine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the beta-3-adrenoceptor agonist is (-)-ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]-ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetate and/or (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The pharmaceutical composition according to claim 4 which contains about 0.1 mg to about 500 mg of the

antimuscarinic agent and about 10 mg to about 750 mg of the beta-3-adrenoceptor agonist.

6. The pharmaceutical composition according to claim 5 for rectal, vaginal, topical, oral, sublingual, intranasal, transdermal or parenteral administration.

7. The pharmaceutical composition according to claim 5 which provides for simultaneous administration of the antimuscarinic agent and the beta-3-adrenoceptor agonist simultaneously.

8. The pharmaceutical composition according to claim 5, wherein at least one of the antimuscarinic agent or the beta-3-adrenoceptor agonist is at least partially released after some delay.

9. The pharmaceutical composition according to claim 5, wherein at least the antimuscarinic agent or the beta-3-

adrenoceptor agonist is at least partially released immediately.

10. A method of treating bladder function disorders such as urinary incontinence or hyperactive bladder or a disease or disorder of the central nervous system which is connected with bladder function disorders in a mammal, which comprises administering a composition according to claim 1 to the mammal.

11. The method according to claim 10, wherein the bladder function disorder is selected from urinary incontinence, urge incontinence, stress incontinence, mixed incontinence, other forms of urinary incontinence and hyperactive bladder.

* * * * *



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 09-741- -3-0
TRA: 11 PATENTEIYII
ACT: 330 COMUNICACIÓN
ORI: 120 FINANCIERA

FECHA: 2009-08-12 16:52:44
EVE: 378 FASENACIONALI
FOLIOS: 2
DES: 101 CENTRO
DUCUMENTAL

MEMORANDO

120

**Para JULIA SULAY BALAUSTRÉ PEREZ
JEFE GRUPO TRABAJO CENTRO DE DOCUMENTACION E
INFORMACION**

De JEFE DIVISION FINANCIERA

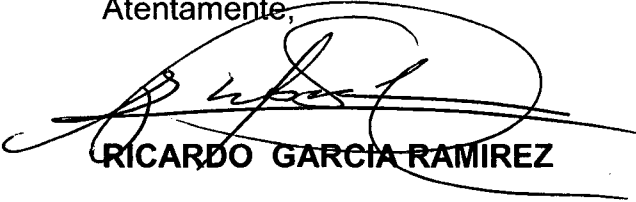
Asunto: Radicación: 09-741- -3-0
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 330
Folios: 2

Estimado(a) Doctor(a):

Con el fin de atender solicitud presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohorquez, debido a que por equivocación fue radicado un recibo por mayor valor para una oposición de marca, de manera atenta solicito anexar al radicado No. 09-741 el recibo No.09-59593 del 12 de agosto de 2009 por valor de \$287.000.00, sustituyendo con este el recibo No.09-56601 el cual debe ser devuelto a esta División.

Anexo el recibo No. 09-59593.

Atentamente,


RICARDO GARCÍA RAMÍREZ

RG/Rosalba Díaz R.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ian Raisbeck Llinas
Apoderado

Oficio N°: 12830

ASUNTO:

Radicación PCT N°	09-741
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	009

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Gynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

20 NOV. 2009

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021