



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-77823

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"SAL DE NAPADISILATO DE UN ANTAGONISTA
MUSCARÍNICO M3"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 263/12**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB Y ARGENTA
DISCOVERY LTD**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA Y ESSEX,
INGLATERRA**

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

22. BOGOTÁ, D.C.

27 JUL 2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No: 09-077823- -00000-0000

Fecha: 2009-07-27 16:09:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB Y
ARGENTA DISCOVERY LTD**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia y
8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
Harlow, Essex CM19 5TR, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia y Essex, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Suecia e Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: AVITABILE, Barbara, Giuseppina; O'SULLIVAN, David y BULL,
Richard, James.

Dirección: Argenta Discover Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
Harlow, Essex CM19 5TR y AstraZeneca, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000434

Fecha: 06/02/08

Publicación Internacional No. WO 2008/096149 A3

Fecha: 14/08/08

6

Título (54)

"SAL DE NAPADISILATO DE UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO M3"

7

Clasificación Internacional (51) C07D 263/12

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

07/02/07

07/02/07

(31) Número de Solicitud

0702385.6

0702416.9

9

Comprobante de Pago No. 09-41,723

Fecha: 8 de Junio de 2009

10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-077823- -00000-0000

Fecha: 2009-07-27 16:09:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 41,723
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464490	08/06/2009	16,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

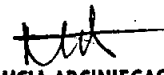
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

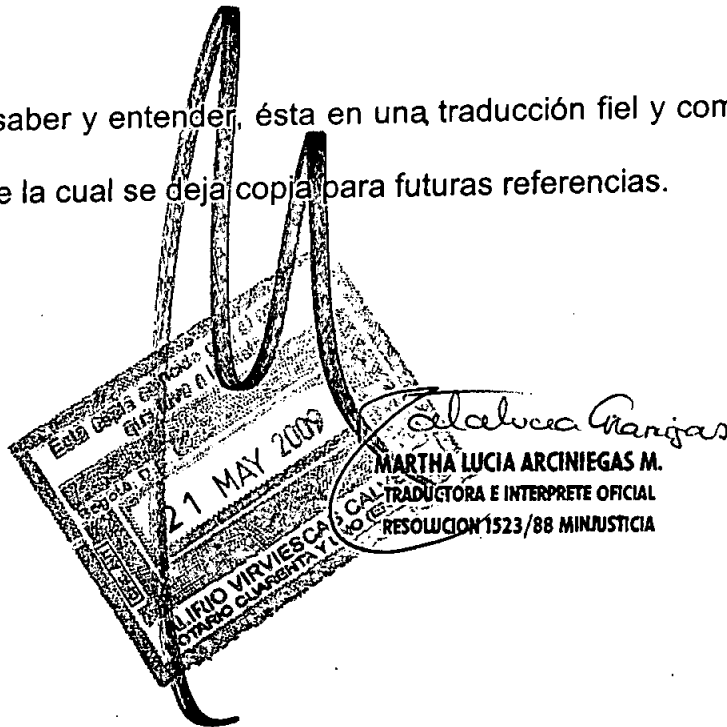
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Certificado

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

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



COPIA FIDELITARIA

250168

Marta Areniegas

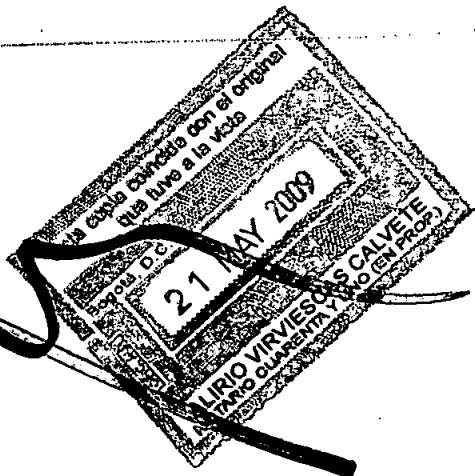
COPIA FIDELITARIA DEL
DOCUMENTO DE SERENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COPIA FIDELITARIA

250168

Marta Areniegas

COPIA FIDELITARIA



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

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

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

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

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



{ss

{ss

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

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

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

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

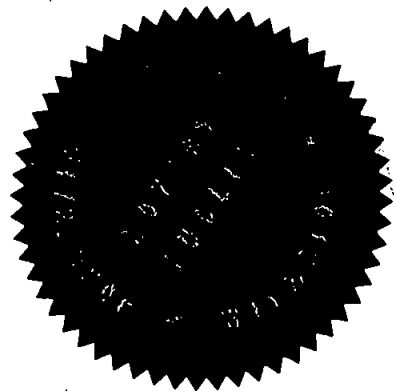
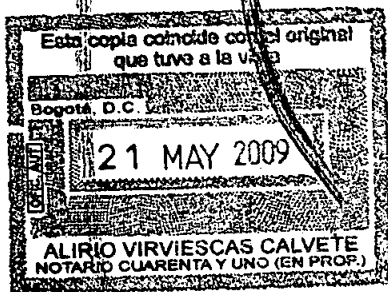
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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

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

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

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

8. Number/sous No **G479981**

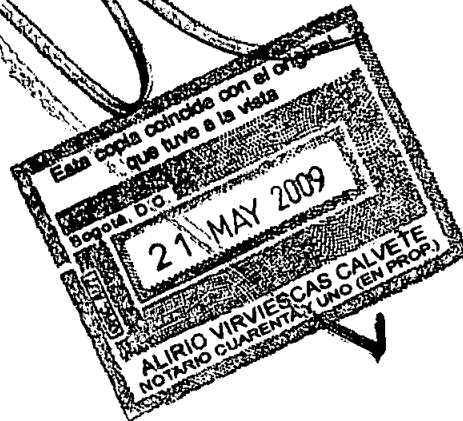
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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

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



TRADUCCION OFICIAL No. 2008-07-16-518
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Certificado Notarial, documento también escrito en español.

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

Certificado

5. en Londres
6. el día 09 de julio de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **H844430**
9. Sello/Estampilla
Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
M. Western
Por el Secretario de Estado

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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
210 JUL 17 A 10:38
Jefe de Legación
@M

SECRETARÍA DE
ESTADO
ASUNTO EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
792097
Amir E. Escobar

TRADUCCION OFICIAL
S. 217-89 MIN. JUSTICIA
ESQ. GARDE TAMAYO

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

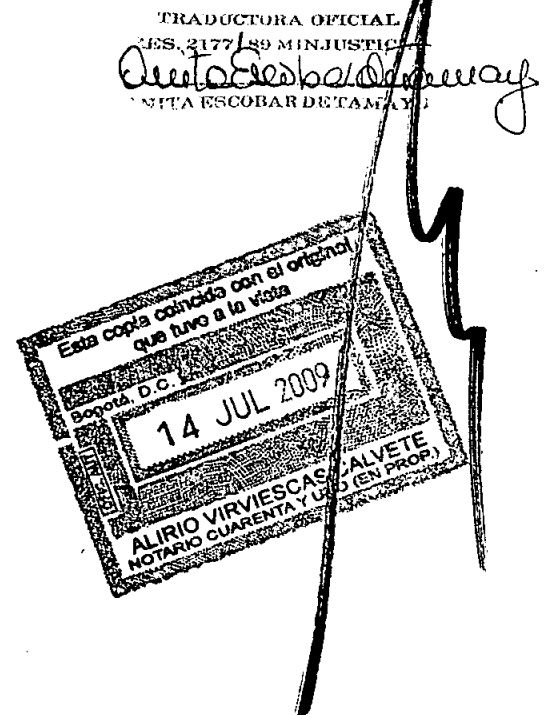
Dado y firmado este día 17 de junio de 2008 como una Escritura por Argenta
Discovery Limited actuando por Colin Graham Knox

en presencia de:-

(firma: ilegible)

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de julio de 2008, en
la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res.
2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



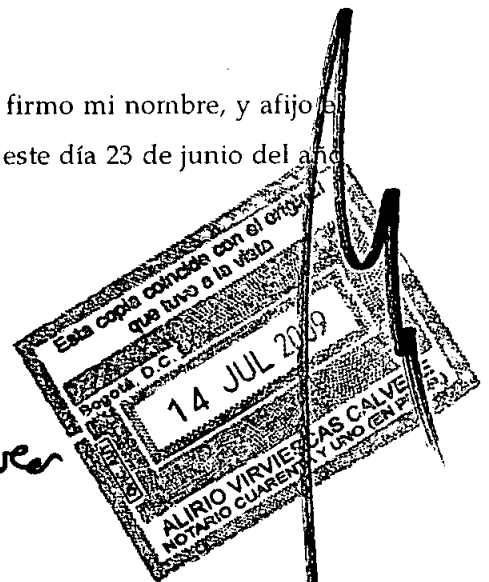
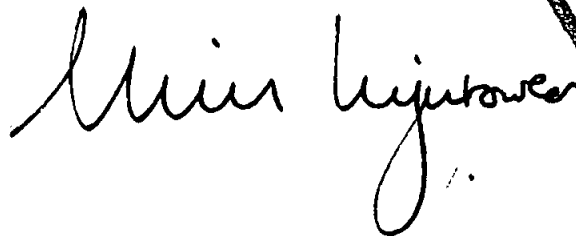
Documento No. : 270/08

Destino: La República de Colombia

Yo **MICHAEL LIGHTOWLER** Notario Publico debidamente admitido, jurado y autorizado a practicar bajo las leyes de Inglaterra y Gales, con practica en Brentwood en el condado de Essex Inglaterra certifico a continuación:

1. **QUE ARGENTA DISCOVERY LIMITED** es una compañía de responsabilidad limitada con legalmente constituida bajo las leyes Inglesas con el registro Numero 3671653 , que estipula su domicilio en el numero 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR Inglaterra (denominada de aquí en adelante como "la Compañía").
2. **QUE COLIN KNOX** es uno de los Directores de la Compañía.
3. **QUE** adjunto a la presente se encuentra la Carta Poder de la Compañía, con fecha el 17 de junio del 2008.
4. **QUE** la firma que aparece al final de la Carta Poder anexa pertenece a aquello denominado Colin Knox.
5. **QUE** La Ejecución de la Carta Poder es debidamente presentada y firmada por uno director de la Compañía en presencia de uno testigo, cumpliendo así con las Leyes de Inglaterra y Gales.

DOY FE Y TESTIMONIO DE QUE Yo el notario publico, firmo mi nombre, y afijo el sello de mi oficina ubicada en Brentwood Essex, Inglaterra este día 23 de junio del año dos mil ocho



Michael Lightowler LLB Notary Public
Cathedral Place Brentwood Essex CM14 4ES
t 01277 268333 f 01277 268433 e ml@notaryservices.co.uk

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

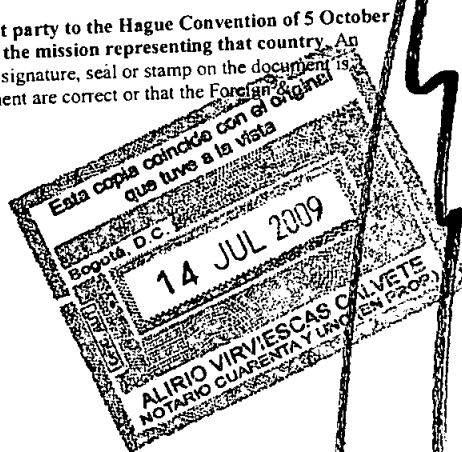
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by **Michael Lightowler**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le **09 July 2008**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **H844430**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **M. Western**



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

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



firmados,

ARGENTA DISCOVERY LIMITED

con domicilio en

819 Spire Green Centre,
Flex Meadow, Harlow CM19 5TR

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

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

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

Dado y firmado 17th day of June 2008 a
a Dec by ARGENTA DISCOVERY LIMITED
act; by COLIN JOHN GRANTHAM KNOX

The undersigned,

ARGENTA DISCOVERY
LIMITED

domiciled at

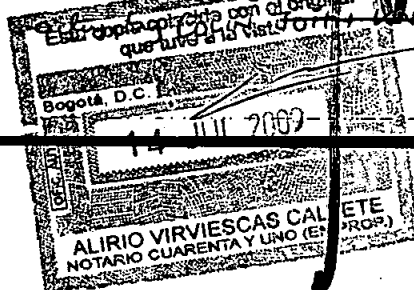
819 Spire Green Centre,
Flex Meadow, Harlow
CM19 5TR.

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

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

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

Given and signed this 17th day of June 2008
as a Dec by ARGENTA DISCOVERY LIMITED
act; by COLIN JOHN GRANTHAM KNOX



(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 263/12	
(22) Fecha de solicitud: 27-07-09				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y ARGENTA DISCOVERY LTD	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): AVITABILE, Barbara, Giuseppina; O'SULLIVAN, David y BULL, Richard, James.	
	0702385.6	07-02-07	GB	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
	0702416.9	07-02-07	GB		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-09				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 14-08-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 06-02-08				N° publicación: WO 2008/096149 A3	
No. de solicitud: PCT/GB2008/000434					
(54) Titulo: SAL DE NAPADISILATO DE UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO M3					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una sal que es napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-07-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 263/12

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y ARGENTA DISCOVERY LTD**

(72) Inventor(es): AVITABILE, Barbara, Giuseppina; O'SULLIVAN, David y BULL, Richard, James.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0702385.6	07-02-07	GB
	0702416.9	07-02-07	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **14-08-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 06-02-08

N° publicación: **WO 2008/096149 A3**

No. de solicitud: **PCT/GB2008/000434**

(54) Título: **SAL DE NAPADISILATO DE UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO M3**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-07-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 263/12

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y ARGENTA DISCOVERY LTD**

(72) Inventor(es): AVITABILE, Barbara, Giuseppina; O'SULLIVAN, David y BULL, Richard, James.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0702385.6	07-02-07	GB
	0702416.9	07-02-07	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-09

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

Fecha de presentación de la solicitud: 06-02-08

No. de solicitud: **PCT/GB2008/000434**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **14-08-08**

No. Publicación : **WO 2008/096149 A3**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

SAL DE NAPADISILATO DE UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO M3

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una sal que es napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/000434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D263/32 A61K31/421 A61P11/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MACKENZIE ALEXAND) 28 August 1997 (1997-08-28) claim 1	1-8
A	EP 0 307 141 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 15 March 1989 (1989-03-15) claim 1	1-8
P, X	WO 2007/017669 A (ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; RAY NICHOLAS CHARLES [GB]; BULL RICHARD JA) 15 February 2007 (2007-02-15) claim 1 examples ----- -/--	1-8
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 June 2008		Date of mailing of the international search report 19/08/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steendijk, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000434

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2008/017827 A (ARGENTA DISCOVERY LTD. [GB]; FINCH HARRY [GB]; BULL RICHARD JAMES [GB];) 14 February 2008 (2008-02-14) claim 1 examples -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/000434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730994 A	28-08-1997	AP 751 A	12-07-1999
		AT 200899 T	15-05-2001
		AU 712230 B2	04-11-1999
		AU 1601497 A	10-09-1997
		BG 102699 A	30-09-1999
		BG 63971 B1	29-08-2003
		BR 9707733 A	27-07-1999
		CA 2247164 A1	28-08-1997
		CN 1211981 A	24-03-1999
		CZ 9802678 A3	11-08-1999
		DE 69704701 D1	07-06-2001
		DE 69704701 T2	16-08-2001
		DK 885218 T3	28-05-2001
		DZ 2181 A1	01-12-2002
		EP 0885218 A1	23-12-1998
		ES 2156357 T3	16-06-2001
		GR 3036032 T3	28-09-2001
		HK 1018274 A1	11-04-2003
		HR 970098 A2	30-04-1999
		HU 9900501 A2	28-06-1999
		ID 16642 A	23-10-1997
		IL 125413 A	12-09-2002
		IS 4803 A	21-07-1998
		JP 3148252 B2	19-03-2001
		JP 11504051 T	06-04-1999
		NO 983871 A	21-08-1998
		NZ 331039 A	28-10-1999
		OA 10838 A	13-08-2001
		PL 328633 A1	15-02-1999
		PT 885218 T	30-08-2001
		RU 2162848 C2	10-02-2001
		SK 112398 A3	10-04-2000
		TR 9801644 T2	23-11-1998
		TW 492961 B	01-07-2002
		UA 61068 C2	17-11-2003
		US 5977142 A	02-11-1999
		ZA 9701513 A	21-08-1998
EP 0307141 A	15-03-1989	DE 3877470 D1	25-02-1993
		DE 3877470 T2	24-06-1993
		DK 503288 A	28-04-1989
		ES 2053748 T3	01-08-1994
		JP 1151576 A	14-06-1989
WO 2007017669 A	15-02-2007	AU 2006277768 A1	15-02-2007
		CA 2617964 A1	15-02-2007
		EP 1924570 A1	28-05-2008
WO 2008017827 A	14-02-2008	NONE	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/096149 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 263/12 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)

(74) Agent: MERCER, Christopher, Paul; Carpmaels & Ransford, 43-45 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000434

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

(22) International Filing Date: 6 February 2008 (06.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0702385.6 7 February 2007 (07.02.2007) GB
0702416.9 7 February 2007 (07.02.2007) GB

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

(71) Applicants (for all designated States except US): ARGENTA DISCOVERY LTD [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-0151 85 Soderjalje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AVITABILE, Barbara, Giuseppina [IT/GB]; Argenta Discover Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). O'SULLIVAN, David [GB/GB]; AstraZeneca, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). BULL, Richard, James [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
16 October 2008



WO 2008/096149 A3

(54) Title: NAPADISYLATE SALT OF A MUSCARINIC M3 ANTAGONIST

(57) Abstract: The invention provides [2-(4-chloro-benzyloxy)-ethyl]-[2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-yl-methyl]-dimethyl-ammonium napadisylate, pharmaceutical compositions containing it, and its use in therapy.

SAL DE NAPADISILATO DE UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO M3**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

- 5 La invención provee napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il-metil]-dimetil-amonio, composiciones farmacéuticas que lo contienen y su uso en terapia.

SAL DE NAPADISILATO DE UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO M3

Nueva sal

La presente invención se refiere a una sal de un antagonista muscarínico, a una
5 composición farmacéutica que lo contiene y a su uso en terapia.

Los receptores muscarínicos son una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que consta de cinco integrantes M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅. De los cinco subtipos muscarínicos, se sabe que tres (M₁, M₂ y M₃) ejercen efectos fisiológicos en el tejido pulmonar humano.
10 Los nervios parasimpáticos son la vía principal para la broncoconstricción refleja en las vías respiratorias humanas y actúan de mediadores del tono de las vías respiratorias liberando acetilcolina sobre los receptores muscarínicos. El tono de las vías respiratorias aumenta en pacientes con trastornos respiratorios como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y por esta razón se han desarrollado antagonistas de los
15 receptores muscarínicos para usar en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Los antagonistas de los receptores muscarínicos, a menudo denominados anticolinérgicos en la práctica clínica, han ganado una aceptación generalizada como terapia de primera línea para individuos con EPOC y su uso ha sido exhaustivamente analizado en la bibliografía (por ej. Lee et al, Current Opinion in Pharmacology 2001,1,
20 223-229).

Cuando se usan para tratar trastornos respiratorios, los antagonistas de los receptores muscarínicos se administran típicamente por inhalación. Sin embargo, cuando se administran por inhalación, una importante proporción del antagonista del receptor
25 muscarínico es absorbida a menudo por la circulación sistémica produciendo efectos secundarios que han sido notificados como sequedad de boca. Además, la mayoría de los antagonistas muscarínicos tiene una duración de acción relativamente corta que requiere que sean administrados varias veces al día. Tal régimen de dosificación de múltiples veces al día no sólo es inconveniente para el paciente sino que también crea un riesgo importante
30 de tratamiento inadecuado debido al incumplimiento por parte del paciente que está asociado a un régimen de dosificación repetida frecuente. Por consiguiente sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de bloquear los receptores

muscarínicos. En particular, existe la necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que sean muy potentes y tengan pocos efectos secundarios sistémicos cuando se administran por inhalación. Además, existe la necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que tengan una duración de la acción prolongada cuando se administran por inhalación y que se puedan administrar una o dos veces al día.

En la fabricación de formulaciones farmacéuticas, es importante que el principio activo esté en una forma en la cual pueda ser manipulado y procesado convenientemente para obtener un proceso de fabricación comercialmente viable. A este respecto, la estabilidad química y la estabilidad física del principio activo son factores importantes. El principio activo y las formulaciones que lo contienen, deben ser capaces de ser almacenados eficazmente durante períodos de tiempo considerables, sin exhibir ningún cambio significativo en las características fisicoquímicas (por ej. composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad) del principio activo.

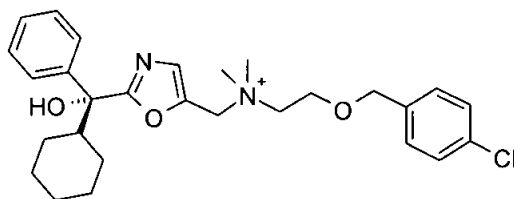
Por otra parte, si el principio activo se debe incorporar en una formulación de administración pulmonar, es deseable si el principio activo se puede micronizar fácilmente para producir un polvo con buenas propiedades de flujo y que comprenda una fracción muy fina de partículas cristalinas (es decir una fracción en la cual las partículas del principio activo tengan un diámetro aerodinámico de masa media menor de 10 μm (micras)). Dicha fracción es capaz de ser transportada profundamente en los pulmones dando lugar a una mayor y más rápida absorción del principio activo.

La solicitud de patente internacional WO 2007/017669 (PCT/GB2006/002956) describe una nueva clase de antagonistas muscarínicos que demuestran una gran potencia en el receptor M3. Uno de tales antagonistas muscarínicos descritos en PCT/GB2006/002956 es metanosulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. La preparación de metanosulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio descrita en PCT/GB2006/002956 produce un sólido amorfo que no es cristalino y por consiguiente no es adecuado para la micronización y la administración pulmonar. En la actualidad se encontró que es posible preparar una sal alternativa de [2-(4-cloro-benciloxi)-

etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio, que tenga buenas propiedades fisicoquímicas y que pueda ser adecuada para usar en una formulación en polvo seco para administración pulmonar.

- 5 Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, se estipula una sal que es un napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato) de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. En la presente especificación se puede hacer referencia a esta sal como 'sal de napadisilato'.
- 10 Aquí se hace referencia a la sal de la presente invención como napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. El nombre [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio se genera mediante el componente adicional Autonom 2000 para IsisDraw Versión 2.5, según lo suministra MDL Information Systems Inc., e indica la
- 15 estructura descrita en la figura A. La estereoquímica fue asignada de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog.

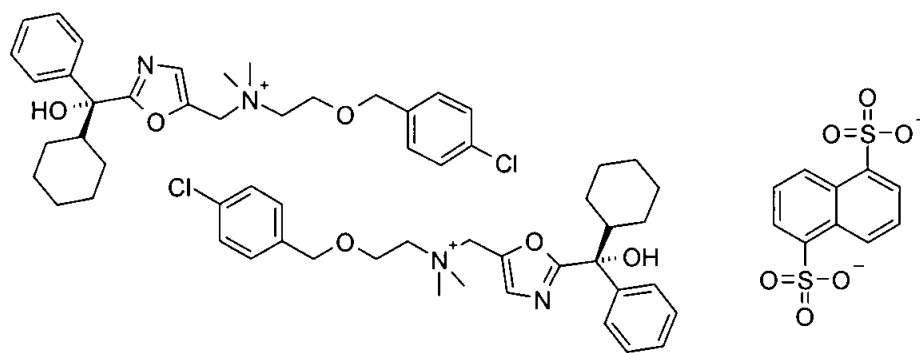
Figura A



- La relación catión/anión en la sal de napadisilato de la presente invención puede variar, y
- 20 ser por ejemplo 1:1 ó 2:1 o un valor entre 1:1 y 2:1.

- En una realización de la invención, la sal de napadisilato tiene una relación catión/anión de 2:1, es decir que es hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio, según se describe en la
- 25 figura B. En la presente especificación se puede hacer referencia a esta sal como 'sal de hemi-napadisilato'.

Figura B



La presente invención abarca los solvatos (por ejemplo hidratos) de la sal de napadisilato.

En una realización de la invención, la sal de napadisilato tiene propiedades cristalinas y es preferentemente al menos 50% cristalina, más preferentemente al menos 60% cristalina, aún más preferentemente al menos 70% cristalina y muy preferentemente al menos 80% cristalina. La cristalinidad se puede estimar mediante técnicas de difracción de rayos X convencionales.

En otra realización de la invención, la sal de napadisilato es entre 50%, 60%, 70%, 80% ó 90% y 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% cristalina.

Un ejemplo de una forma cristalina de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio es la forma cristalina A según se define más adelante. Por consiguiente, en una realización de la presente invención se estipula una forma salina (forma salina A) de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo característicos (expresados en grados 2θ):

- (1) 5,3; 10,5; 15,8 y 16,5; o
- (2) 5,3; 10,5; 15,8; 16,5; 18,6 y 19,4 o
- (3) 5,3; 10,5; 15,8; 16,5; 18,6; 19,4; 19,7 y 20,4 o
- (4) 5,3; 10,5; 15,8; 16,5; 17,8; 18,6; 19,4; 19,7; 20,4 y 21,7.

La presente invención también estipula una forma salina (forma salina A) de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-

metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos específicos a 5,3; 7,1; 9,2; 10,5; 10,9; 11,1; 11,6; 12,6; 13,0; 13,8; 14,2; 15,2; 15,8; 16,5; 17,0; 17,4; 17,8; 18,4; 18,6; 19,4; 19,7; 20,3; 20,7; 21,2; 21,7; 22,3; 22,5; 22,9; 23,3; 25,8; 26,5 y 27,1.

5

En la presente especificación, los picos de difracción de rayos X en polvo (expresados en grados 2θ) se miden usando rayos X de cobre con una longitud de onda de 1,5418 Å. En la presente especificación a menos que se indique algo diferente el margen de error para los picos de difracción de rayos X en polvo (expresados en grados 2θ) es concordante con el capítulo general de la Farmacopea de los Estados Unidos sobre difracción de rayos X (USP941) -consulte la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos. Difracción de rayos X, Prueba General <941>. *United States Pharmacopeia*, 25ava ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2.088-2.089). En una realización de la invención, el margen de error para los picos de difracción de rayos X en polvo (expresados en grados 2θ) es ($\pm 0,1^\circ$).

15

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma salina A de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. La presente invención también estipula una forma salina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es prácticamente el mismo que el que se muestra en la figura 1.

20

En una realización de la presente invención se estipula una forma salina (forma salina A) de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio que presenta al menos los siguientes valores de espaciado-d característicos:

25

- (1) 16,8; 8,4; 5,6 y 5,4; o
- (2) 16,8; 8,4; 5,6; 5,4; 4,8; y 4,6 o
- (3) 16,8; 8,4; 5,6; 5,4; 4,8; 4,6; 4,5 y 4,4 o
- (4) 16,8; 8,4; 5,6; 5,4; 5,0; 4,8; 4,6; 4,5; 4,4 y 4,1.

30

La presente invención también estipula una forma salina (forma salina A) de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-

metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de espaciado-d: 16,8; 12,5; 9,6; 8,4; 8,1; 8,0; 7,7; 7,0; 6,8; 6,4; 6,2; 5,8; 5,6; 5,4; 5,2; 5,1; 5,0; 4,8; 4,8; 4,6; 4,5; 4,4; 4,3; 4,2; 4,1; 4,0; 4,0; 3,9; 3,8; 3,5; 3,4 y 3,3.

5

En una realización de la invención, la forma salina A es un anhidrato (es decir una fase cristalina que no contiene agua).

En una realización de la invención, la forma salina A tiene un valor de absorción de agua de menos de 1% medida por el incremento en la masa determinado mediante GVS a 80% de humedad relativa y 25 °C.

Una realización de la invención estipula una forma salina A prácticamente exenta de otras formas físicas. Prácticamente exenta de otras formas físicas significa que al menos 90% en peso, por ejemplo 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ó 100% de la sal de napadisilato está en esa forma física.

La sal de napadisilato de la presente invención se puede preparar de la manera siguiente: Se hacen reaccionar una mezcla de bromuro de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio y sal disódica de naftaleno-1,5-disulfonato en un solvente adecuado (por ejemplo, mezcla diclorometano/agua) y se agita a una temperatura adecuada (por ejemplo 20 a 25 °C) durante un período de tiempo (por ejemplo 6 a 24 horas). El producto sólido se puede aislar separando la capa orgánica de la mezcla de reacción y evaporando el solvente para producir hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio crudo como un sólido amorfo.

Alternativamente, el producto sólido se puede aislar por adición de N-heptano a la mezcla de reacción. La mezcla se agita y luego se deja en reposo, se agrega otra cantidad de diclorometano y la mezcla se vuelve a agitar hasta que se obtiene la precipitación de un producto sólido. Luego, los sólidos se pueden recoger y secar para producir hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

30

La forma salina A de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio se puede preparar tomando hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de 4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio crudo (por ejemplo según se preparó
 5 mediante el procedimiento descrito antes) y formar una suspensión de la sal en acetonitrilo, agitar la suspensión hasta que ésta contenga la forma salina A, y finalmente recoger y secar el sólido. En una realización, la suspensión se mantiene a temperatura ambiente (por ejemplo 20 °C). En otra realización, la suspensión se puede calentar hasta una temperatura adecuada y después volver a enfriar hasta temperatura ambiente. Alternativamente, la
 10 forma salina A se puede obtener disolviendo hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de 4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio crudo en acetonitrilo, calentando la solución durante un tiempo adecuado (es decir hasta que la muestra esté en solución, por ejemplo entre 0,5 y 48 horas) y después enfriando la solución hasta temperatura ambiente (por ejemplo 20 °C).

15 Otras preparaciones de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio y forma salina A se describen más adelante en la sección experimental.

20 La sal de napadisilato de la invención tiene actividad como producto farmacéutico, en particular como agente anticolinérgico inclusive un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3), en particular un antagonista de M3. Las enfermedades y afecciones que pueden ser tratadas con la sal incluyen:

1. *aparato respiratorio*: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen:
 25 asma, inclusive bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (que incluye las inducidas por aspirina y los AINE) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, inclusive bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema;
 30 bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; alveolitis alérgica; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica el tratamiento

antineoplásico e infección crónica, incluso tuberculosis y aspergilosis y otras micosis; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena inclusive el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica inclusive rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluida la rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluido el resfrío común, e infección debida al virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus (incluso SRAG) y adenovirus;

2. *huesos y articulaciones*: artritis asociadas con o que incluyen

- 10 osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, lumbalgia y dolor en el cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondiloartritis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos
- 15 óseos como tuberculosis, inclusive enfermedad de Pott y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica incluidas gota por urato, enfermedad por deposición de pirofosfato cálcico, y enfermedad de las calcificaciones tendinosas de apatita de calcio, bursitis e inflamación sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjögren primario y secundario; esclerodermia yacroesclerodermia; lupus eritematoso sistémico, enfermedad
- 20 mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indeferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil inclusive artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluidas arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss,
- 25 poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; lumbalgia; poliserositis familiar recurrente, síndrome de Muckle-Wells y fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías;

3. *dolor y remodelación del tejido conjuntivo de los trastornos osteomusculares debidos a lesión [por ejemplo lesión deportiva] o enfermedad*: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otras enfermedades articulares (como degeneración de discos intervertebrales o degeneración de la articulación
- 30

- temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritits, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conjuntivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);
4. *piel*: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis
- 5 eccematosas y reacciones de hipersensibilidad retardada; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfígoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de
- 10 Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluidas las erupciones fijas por fármacos;
5. *ojos*: blefaritis; conjuntivitis, incluidas conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o
- 15 inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis incluso oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones inclusive virales, fúngicas y bacterianas;
6. *aparato digestivo*: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluso reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis inclusive colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y
- 20 alergias alimentarias que pueden tener efectos lejos del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
7. *abdominal*: hepatitis, inclusive autoinmunitaria, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis hepática; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. *genitourinario*: nefritis incluidas intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico;
- 25 cistitis incluidas cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina);
9. *rechazo de aloinjerto*: agudo y crónico luego, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o luego de transfusión sanguínea; o
- 30 enfermedad injerto contra huésped crónica;
10. *SNC*: enfermedad de Alzheimer y otras demencias incluidas la enfermedad de CJ y la nueva variante de CJ; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síntomas desmielinizantes;

- ateroesclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluidos dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor óseo y articular, dolor por cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático inclusive
- 5 diabético, post-herpético, y neuropatías asociadas al VIH; neurosarcoidosis; complicaciones nerviosas centrales y periféricas de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;
11. otros trastornos autoinmunitarios como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis
- 10 eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;
12. otros trastornos con componente inflamatorio o inmunológico; incluidos síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;
13. *cardiovascular*: aterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica;
- 15 pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias inclusive sarcoide miocárdico; lesiones por isquemia-reperusión; endocarditis, valvulitis y aortitis incluso infecciosa (por ejemplo sífilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas incluidas flebitis y trombosis, incluso trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas;
- 20 14. *oncología*: tratamiento de cánceres comunes incluidos tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y neoplasias que afectan a la médula ósea (inclusive leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; inclusive la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,
- 25 15. *aparato digestivo*: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias alimentarias que tienen efectos lejos del intestino, por ej., migraña, rinitis y eccema.
- 30 En consecuencia, la presente invención estipula además el napadisilato de [2-(4-clorobenciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio como el definido precedentemente para usar en terapia.

En otro aspecto, la invención estipula el uso de napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio como el definido precedentemente, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

- 5 En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

- 10 Otro aspecto de la invención estipula un método para tratar una enfermedad en un mamífero que sufre, o que corre el riesgo de sufrir, dicha enfermedad que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio como el definido precedentemente.

- 15 La presente invención también estipula el napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio para usar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (como la EPOC irreversible).

- 20 La presente invención también estipula el uso de napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio como el definido precedentemente, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (como la EPOC irreversible).

- 25 La presente invención también estipula el uso de napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio como el definido precedentemente, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del asma.

- 30 La presente invención además estipula un método para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (como la EPOC irreversible), en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho

tratamiento una cantidad eficaz de napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio como el definido precedentemente.

- 5 Para usar un compuesto de la invención para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, como un ser humano, dicho ingrediente se formula normalmente de conformidad con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

10 Para los usos terapéuticos mencionados antes la dosis a administrar variará, por supuesto, con el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado, pero estará generalmente en el rango de 0,001 mg/kg a 30 mg/kg.

La sal de acuerdo con la invención se puede usar sola pero generalmente se administrará en la forma de una composición farmacéutica en la cual el napadisilato de [2-(4-cloro-
15 benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (principio activo) está asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

20 Dependiendo de la vía de administración, la composición farmacéutica puede contener de 0,05 a 99% p/p (por ciento en peso), más preferentemente de 0,05 a 80% p/p, aún más preferentemente de 0,10 a 70% p/p e incluso más preferentemente de 0,10 a 50% p/p de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en el total de la composición.

25 La presente invención también estipula una composición farmacéutica que contiene napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 La invención estipula además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar napadisilato de [2-(4-cloro-

benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (por ejemplo en la piel, los pulmones y/o las vías respiratorias) en la forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo, mediante administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en la forma de supositorios; o transdérmicamente.

En una realización de la invención, el principio activo se administra por inhalación. En otra realización, el principio activo se administra mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o multidosis y puede ser un inhalador de polvo seco activado por la respiración.

Cuando se administra por inhalación la dosis de principio activo puede generalmente estar en el rango entre 0,1 µg y 10.000 µg, 0,1 y 5.000 µg, 0,1 y 1.000 µg, 0,1 y 500 µg, 0,1 y 200 µg, 0,1 y 100 µg, 0,1 y 50 µg, 5 µg y 5.000 µg, 5 y 1.000 µg, 5 y 500 µg, 5 y 200 µg, 5 y 100 µg, 5 y 50 µg, 10 y 5.000 µg, 10 y 1.000 µg, 10 y 500 µg, 10 y 200 µg, 10 y 100 µg, 10 y 50 µg, 20 y 5.000 µg, 20 y 1.000 µg, 20 y 500 µg, 20 y 200 µg, 20 y 100 µg, 20 y 50 µg, 50 y 5.000 µg, 50 y 1.000 µg, 50 y 500 µg, 50 y 200 µg, 50 y 100 µg, 100 y 5.000 µg, 100 y 1.000 µg o 100 y 500 µg.

Las formulaciones de polvo seco y aerosoles presurizados de HFA del principio activo se pueden administrar por inhalación oral o nasal. Para la inhalación, es deseable que el compuesto esté finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferentemente un diámetro de masa media menor de 10 µm y se puede suspender en una mezcla propelente con ayuda de un dispersante, como un ácido graso C₈-C₂₀ o una de sus

sales, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un tensioactivo perfluorinado o polietoxilado u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido con una
 5 sustancia portadora, por ejemplo, mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol y almidón. Alternativamente el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla de polvo también se puede repartir en cápsulas de gelatina dura, en las que cada una contenga
 10 la dosis deseada del principio activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se desintegran durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se puede introducir en el depósito de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como
 15 Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que luego es inhalada por el paciente. Con este sistema el principio activo, con o sin sustancia portadora, es suministrado al paciente.

Para la administración oral el compuesto de la invención se puede mezclar con un ayudante
 20 o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de la celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimir en forma de comprimidos. Si se necesitan comprimidos recubiertos, los
 25 núcleos, preparados como se describió antes, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

30 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención se puede mezclar, por ejemplo, con un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes

mencionados antes para los comprimidos. También se pueden repartir formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención en cápsulas de gelatina dura.

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

10

La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitantes. En los ejemplos se presentan las figuras siguientes:

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma salina A de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

15

Síntesis de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

20 **Preparación [1]**

Detalles experimentales generales para la preparación [1]

Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique algo diferente.

25

Los espectros NMR se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de resonancia triple de detección inversa de 5 mm operando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda TXI de resonancia triple de detección inversa de 5 mm operando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual estándar de 5 mm operando a 300 MHz. Los desplazamientos se informan en ppm con respecto al tetrametilsilano.

30

Cuando los productos se purificaron por cromatografía en columna, ‘sílice de desorción súbita’ se refiere al gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (220 a 440 mesh) (por ejemplo, gel de sílice Fluka 60) y a una elución de la columna acelerada por una presión aplicada de nitrógeno de hasta 10 p.s.i. Cuando se utilizó cromatografía en capa
5 fina (TLC), se refiere a la TLC en gel de sílice usando placas, generalmente de 3 × 6 cm de gel de sílice sobre placas de lámina de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm), (por ejemplo, Fluka 60778). Todos los solventes y reactivos comerciales se usaron como se recibieron.

10 Todos los compuestos que contenían centro(s) básico(s), que se purificaron por HPLC, se obtuvieron como la sal de TFA a menos que se indique algo diferente.

Condiciones de la HPLC preparativa:
Columna de fase reversa C18 (100 × 22,5 mm d.i. columna Genesis con un tamaño de
15 partícula de 7 µm). Detección UV a 230 nm.

Sistema LC/MS
El sistema de cromatografía líquida espectroscopía de masas (LC/MS) utilizó:

20 El método 1 de LC-MS
Waters Platform LCT con una columna de fase reversa C18 (100 × 3,0 mm Higgins
Clipeus con un tamaño de partícula de 5 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1
%; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

25	Gradiente – Tiempo	flujo mL/min	% de A	% de B
	0,00	1,0	95	5
	1,00	1,0	95	5
	15,00	1,0	5	95
	20,00	1,0	5	95
30	22,00	1,0	95	5
	25,00	1,0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (100 µl división a MS con un detector UV en línea a 254 nm)
Método de ionización de MS - Electronebulización (ión positivo)

- 5 Método 2 de LC-MS
- Waters Micromass ZQ con una columna de fase reversa C18 (30 × 4,6 mm Phenomenex Luna con un tamaño de partícula de 3 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

	Gradiente – Tiempo	flujo mL/min	% de A	% de B
10	0,00	2,0	95	5
	0,50	2,0	95	5
	4,50	2,0	5	95
	5,50	2,0	5	95
	6,00	2,0	95	5

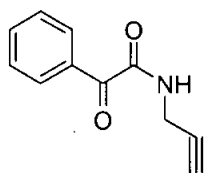
- 15
- Detección - MS, ELS, UV (100 µl división a MS con un detector UV en línea)
Método de ionización de MS - Electronebulización (ión positivo y negativo)

Abreviaturas usadas en la preparación [1]:

- 20 Ac = acuoso(a)
DCM = diclorometano
DMF = dimetilformamida
EtOAc = acetato de etilo
EtOH = etanol
- 25 GVS = Sorción gravimétrica de vapor
MeOH = metanol
TA = temperatura ambiente
Tr = tiempo de retención
THF = tetrahidrofurano
- 30 Satd = saturado(a)

Los productos intermedios 1-7 siguientes se usaron en la preparación [1] de 1 [2-(4-clorobenciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

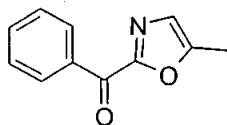
Producto intermedio 1: 2-Oxo-2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida



5 Se agregó cloruro de oxalilo (6,1 g, 48 mmol) a una solución de ácido fenilglioxílico (6,0 g, 40 mmol) y 3 gotas de DMF en DCM seco (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y luego se eliminó el solvente. El residuo se tomó en DCM seco (50 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó con cuidado una mezcla de propargilamina (2,2 g, 40 mmol) y trietilamina (4,05 g, 40 mmol) en un período de 10 min y luego se dejó que la mezcla se calentara hasta TA. La agitación se continuó durante 2,5 h y luego se agregó agua (10 mL). La mezcla se lavó con HCl 1 M, bicarbonato de sodio (ac.) satd. y luego solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó luego en (Na₂SO₄) y se eliminó el solvente. El residuo se cristalizó de ciclohexano para obtener el producto como un sólido marrón claro.

15 Rendimiento: 5,75 g; 76%. Método 2 de LC-MS: Tr 2,47 min, m/z 188 [MH⁺].

Producto intermedio 2: (5-Metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona.

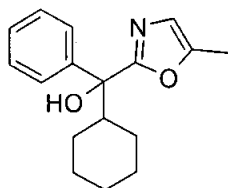


20 Se agregó gota a gota ácido metanosulfónico (10 g, 104 mmol) a una solución de 2-oxo-2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida (producto intermedio 1) (2,4 g, 12,83 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). La solución resultante se calentó a 90 °C durante 66 h. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el solvente. El residuo oscuro se particionó entre DCM y agua. La fracción de DCM se lavó con HCl 1 M (2x), solución satd. de bicarbonato de sodio (ac., 2x) y luego solución saturada de cloruro de sodio. La solución se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el solvente para dar el producto crudo. La purificación se logró mediante

cromatografía en columna, eluyendo con ciclohexano/EtOAc (4:1). Esto dio el producto como un sólido blancuzco.

Rendimiento: 1,0 g; 41%. Método 2 de LC-MS: Tr 2,94 min, m/z 188 $[MH^+]$.

Producto intermedio 3: Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol



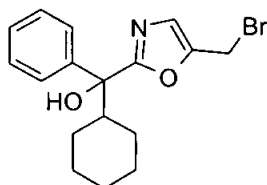
5

Una solución de (5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (producto intermedio 2) (3,0 g, 16 mmol) en 32 mL de THF seco a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota en el transcurso de 10 min con una solución 2 M de cloruro de ciclohexilmagnesio en éter dietílico (10 mL, 20 mmol). La solución resultante de color amarillo intenso se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 min tiempo durante el cual se formó un precipitado y luego a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se trató con precaución con solución satd. de cloruro de amonio (ac.). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y luego se diluyó con agua (10 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa combinada se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el producto crudo, que se trituró con éter, se separó por filtración y se secó.

15

Rendimiento: 3,65 g; 84%. Método 2 de LCMS: Tr 3,78 min, m/z 272 $[MH^+]$.

Producto intermedio 4: (5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol.



20

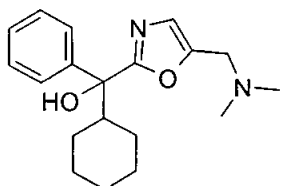
Una solución de ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (producto intermedio 3) (3,0 g, 11,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (22 mL) se trató con *N*-bromo-succinimida (2,16 g, 12,2 mmol) seguida de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,18 g, 2,1 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2,5 h y luego se dejó enfriar hasta TA. Se agregó solución satd. de bicarbonato de sodio (ac.) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con

25

solución saturada de cloruro de sodio y las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM. La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar el producto crudo como un aceite marrón. La purificación se logró mediante cromatografía en columna eluyendo con 33-100% DCM/ciclohexano, seguido de 25% EtOAc/DCM.

5 Rendimiento: 1,85 g; 48%. Método 2 de LCMS: Tr 4,27 min, m/z 350, 352 [MH^+].

Producto intermedio 5: Ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol



Una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (producto intermedio 4) (3,2 g, 9,2 mmol) en THF (40 mL) se trató con una solución 2 M de dimetilamina en THF (40 mL, 80 mmol). Se formó una suspensión después de agitar durante algunos minutos. La mezcla de reacción se dejó a TA durante toda la noche y luego el sólido se separó por filtración y se desechó. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se particionó entre DCM y solución satd. de bicarbonato de sodio (ac.). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido.

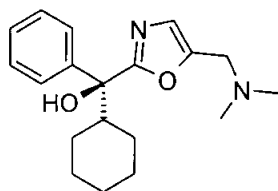
15 Rendimiento: 2,74 g; 95%.

LC-MS (Método 1): Tr 6,57 min, m/z 315 [MH^+].

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,92-1,29 (m, 6H); 1,42-1,74 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,22 (m, 1H); 3,45 (s, 2H); 5,90 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,18-7,22 (m, 1H); 7,27-7,34 (m, 2H); 7,40-7,46 (m, 2H) ppm.

Los dos enantiómeros del ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (producto intermedio 5) (2,74 g) se separaron mediante HPLC preparativa quiral usando una columna Chiralpak[®] IA de 250 x 20 mm empacada con amilasa tris(3,5-dimetilfenil-carbamato) inmovilizado en gel de sílice de 5 μm . La columna se eluyó con EtOH al 5% en heptano amortiguado con dietilamina al 0,1% a 15 mL/min. El enantiómero que eluyó primero (Tr 8,5 min) dio (S)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (producto intermedio 5a) como un sólido blanco.

Producto intermedio 5a: (S)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol



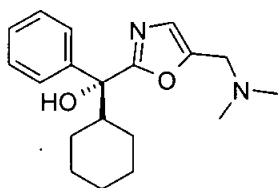
Rendimiento: 0,73 g; 27%.

5 LC-MS (Método 1): Tr 6,50 min, m/z 315 [MH⁺].

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,12-1,39 (m, 7H); 1,62-1,76 (m, 3H); 2,25 (s, 6H); 2,29-2,32 (m, 1H); 3,54 (dd_{AB}, 2H); 3,70 (br,s, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,33 (t, 2H); 7,64 (d, 2H) ppm.

10 El enantiómero que eluyó en segundo lugar (Tr 10,3 min) dio (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (producto intermedio 5b) como un sólido blanco.

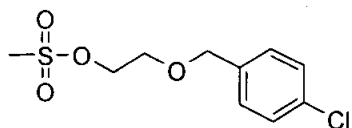
Producto intermedio 5b: (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol



Rendimiento: 1,04 g; 38%.

LC-MS (Método 1): Tr 6,48 min, m/z 315 [MH⁺].

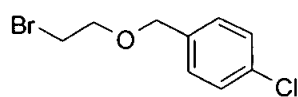
20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,10-1,39 (m, 7H); 1,62-1,76 (m, 3H); 2,25 (s, 6H); 2,29-2,35 (m, 1H); 3,54 (dd_{AB}, 2H); 3,70 (br,s, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,33 (t, 2H); 7,64 (d, 2H) ppm.

Producto intermedio 6: Éster 2-(4-cloro-benciloxi)-etílico del ácido metanosulfónico

Una solución de cloruro de metanosulfonilo (980 μ L, 12,6 mmol) en DCM seco (10 mL) se
 5 agregó lentamente a una solución enfriada (0 °C) de 2-(4-cloro-benciloxi)-etanol (2,14 g,
 11,46 mmol) y diisopropiletilamina (2,0 mL, 23 mmol) en DCM seco (10 mL). Se dejó que
 la mezcla de reacción se calentara hasta TA durante toda la noche. Se agregó agua y la
 capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en
 columna en sílice usando un gradiente de 0-20% éter dietílico/ciclohexano para obtener el
 10 producto puro.

Rendimiento: 1,87 g; 67%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,03 (s, 3H); 3,74 (m, 2H); 4,39 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 7,27 (d, 2H);
 7,33 (d, 2H) ppm.

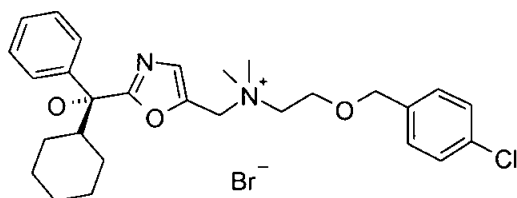
Producto intermedio 7: 1-(2-Bromo-etoximetil)-4-cloro-benceno

Se calentó a reflujo una mezcla de éster 2-(4-cloro-benciloxi)-etílico del ácido
 metanosulfónico (producto intermedio 6) (1,37 g, 5,18 mmol) y bromuro de litio (1,80 g,
 20 20,7 mmol) en acetona (15 mL) durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró
 hasta sequedad y el residuo se particionó entre DCM y agua. La capa orgánica se secó
 (MgSO_4) y se concentró, y se purificó por cromatografía en columna en sílice usando
 DCM/ciclohexano (1:3) como eluyente para obtener el producto como un aceite incoloro.
 Rendimiento: 0,67 g; 78%.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,49 (t, 2H); 3,79 (t, 2H); 4,55 (s, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,32 (d, 2H)
 ppm.

Producto intermedio 8: Bromuro de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

Una solución de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol (producto intermedio 5b) (0,40 g, 1,27 mmol) y 1-(2-bromo-etoximetil)-4-cloro-benceno (producto intermedio 7) (0,67 g, 2,68 mmol) en cloroformo (4 mL) y acetonitrilo (4 mL) se calentó a 50 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para obtener un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 2,5-25% MeOH/DCM para obtener el producto como una espuma blanca. Rendimiento 0,68 g, 92%.



LC-MS (Método 1): Tr 8,72 min, m/z 483 [M⁺].

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,08-1,40 (m, 7H); 1,61-1,76 (m, 3H); 2,31 (m, 1H); 3,32 (s, 6H); 3,88 (m, 2H); 3,94 (m, 2H); 4,03 (br, s, 1H); 4,54 (s, 2H); 5,17 (dd_{AB}, 2H); 7,21-7,26 (m, 3H); 7,28-7,34 (m, 4H); 7,46 (s, 1H); 7,56 (d, 2H) ppm.

Hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

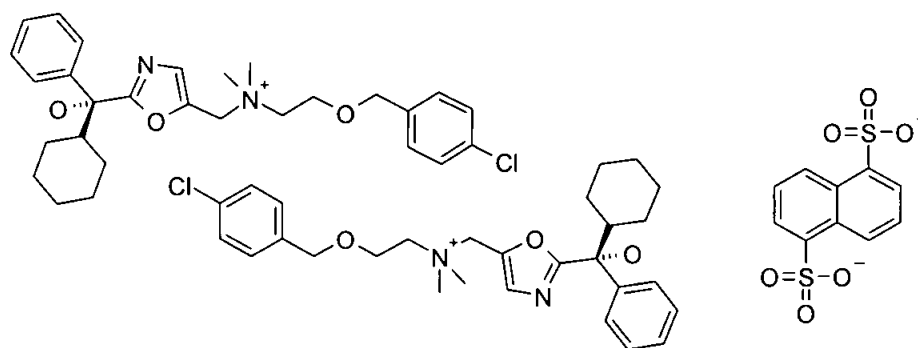
Preparación [1]

Una mezcla de bromuro de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (0,20 g, 0,36 mmol), (producto intermedio 8), sal disódica de naftaleno-1,5-disulfonato (0,059 g, 0,18 mmol), DCM (2,8 mL) y agua (2,8 mL) se agitó vigorosamente a TA durante toda la noche. Se agregó N-heptano (1,0 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente. Al quedar en reposo se obtuvieron dos capas

transparentes y un aceite amarillo. Se agregó DCM (1,0 mL) (que provocó la disolución del aceite) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche produciendo la precipitación de un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con mezcla de DCM/agua y se secó al vacío a 50 °C.

- 5 El análisis por ^1H NMR mostró un espectro que correspondía a la hemi-sal (relación 2:1 catión/anión).

Rendimiento: 0,17 g; 77%.



10

LC-MS (Método 1): Tr 8,62 min, m/z 483 [M^+].

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,04-1,37 (m, 12H); 1,53 (m, 2H); 1,64-1,76 (m, 6H); 2,38 (m, 2H); 3,03 (s, 12H); 3,46 (m, 4H); 3,85 (m, 4H); 4,52 (s, 4H); 4,70 (s, 4H); 7,24 (m, 2H); 7,34 (m, 12H); 7,43 (s, 2H); 7,52 (m, 6H); 8,20 (d, 2H); 9,02 (d, 2H) ppm.

15

Forma salina A' de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

Se disolvió hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (según se preparó precedentemente) (107 mg, 0,17 mmol) en la mínima cantidad de MeCN a TA. La solución se calentó y luego se dejó que se volviera a enfriar hasta TA. El sólido cristalino resultante se separó por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 83 mg; 78%. El análisis del producto preparado por esta vía fue identificado por XRPD como 'forma salina A'.

25

Preparación [2]

Condiciones experimentales generales para la preparación [2]

Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de gas inerte a menos que se
5 especifique algo diferente.

Los espectros de NMR se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AVANCE 400:
frecuencia: 400 MHz; 2 canales; gradiente z. Rango de temperatura: 0-120 °C.

10 Condiciones de HPLC:
Columna Phenomenex Luna C18(2) de (50 x 4,6 mm), 3 µm de tamaño de partícula.
Detección UV a 210 nm. Elución con A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; B:
acetonitrilo + ácido trifluoroacético 0,05%. Gradiente:

15	Gradiente – Tiempo	flujo mL/min	% de A	% de B
	0,00	1,0	90	10
	8,00	1,0	10	90
	9,00	1,0	10	90
	9,50	1,0	90	10
20	12,00	1,0	90	10

Método de LC-MS: El método LC indicado antes. MS: HP-1100 MSD. Detección – API-
ES, modo positivo.

25 **Preparación [2]**

Una mezcla de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol¹
(1 eq.) y 1-(2-bromo-etoximetil)-4-cloro-benceno (2 eq) en 2-propanol (5 Vol.) se calentó
a 52°C durante 164 h. El análisis por HPLC mostró una conversión del 98%. La mezcla de
30 reacción se evaporó hasta sequedad para producir bromuro de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-
[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. La muestra cruda

de bromuro de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio se disolvió en diclorometano (4,98 Vol.) y se agregó una solución de sal disódica del ácido 1,5-naftalenodisulfónico (1 eq.) en agua (10 Vol.) a temperatura ambiente en un período de 10 min. La mezcla se diluyó con diclorometano (4,98 Vol.) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se apagó el agitador y se dejó sedimentar la emulsión antes de la separación. A la capa orgánica se le agregó una mezcla de metil tert-butil éter (MTBE) (10 Vol.) y 2-propanol (1,6 Vol.) a temperatura ambiente, en un período de 72 min. La suspensión resultante se filtró y la torta se enjuagó con MTBE (2,15 Vol.). El secado (rotavapor a una temperatura del baño de 40-50 °C a 5-10 mbar) dio hemi-naftaleno-1,5 disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. El rendimiento obtenido por esta preparación usando 130 g de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol fue de 216 g, 83%. El análisis por ¹H NMR mostró un espectro que correspondía a la hemi-sal (relación 2:1 catión/anión).

La conversión a la 'forma salina A' se consiguió suspendiendo un lote crudo de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio, según se preparó antes, en acetonitrilo (13,8 Vol.). La suspensión se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 1 hora. Luego la suspensión se enfrió hasta 70 °C y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo (1,4 Vol.) y se secó (rotavapor a una temperatura del baño de 40-50°C a 5-10 mbar) para producir la 'forma salina A'. El rendimiento obtenido mediante esta conversión usando 216 g de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio crudo como material de partida fue de 203,5 g, 94%.

¹(R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol es el producto intermedio 5b descrito antes en la preparación [1]. Una preparación alternativa de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol, es la siguiente.

(R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol

Se disolvió (5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanona² en THF (8,4 L/kg) y se enfrió hasta una temperatura de 0 ± 5 °C, a la cual se le dosificó cloruro de ciclohexilmagnesio (1,3 eq., como una solución al 20% p/p en tolueno/THF) en el transcurso de al menos 1 hora (h). La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C en el transcurso de 40 min y se agitó a 20 °C durante al menos 1 h, momento en el cual la conversión al producto fue > 96% por HPLC. La mezcla de reacción se dosificó a una mezcla de 23,1% p/p de NH₄Cl (3,97 L/kg) y agua (3,97 L/kg). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (7 L/kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5,25 L/kg) y se eliminó 70% del volumen por destilación ($p \geq 130$ mbar, 50 °C). Al residuo de destilación se le agregó acetonitrilo (7,82 L/kg) y la suspensión se calentó hasta que se obtuvo la disolución completa (70 °C). Luego la reacción se enfrió hasta 0 °C en el transcurso de 7 h y se agitó a 0 °C durante al menos 1 h. El producto de reacción ($\pm$)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol se recogió luego por filtración y se lavó tres veces con acetonitrilo frío (1,65 L/kg). Los rendimientos alcanzados con este procedimiento variaron entre 60-70% y las purezas logradas fueron > 97% área del pico (HPLC) y > 97% p/p (NMR). Se separó (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol de esta mezcla racémica por cromatografía SMB (con lecho móvil simulado) quiral en una columna Chiralpak AD usando acetonitrilo:isopropanol:dietilmetilamina (90:10:0,1) como eluyente.

² Una preparación de (5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanona se describe en WO 2007/017669 (producto intermedio 4).

Preparación [3]

Las condiciones experimentales generales para la preparación [3] son las mismas que para la preparación [2]

Una mezcla de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol (1 eq.) y 1-(2-bromo-etoximetil)-4-cloro-benceno (2 eq.) en 2-propanol (5 Vol.) se sometió al programa de temperaturas siguiente:

Calentar hasta 70 °C (temperatura interna) en el transcurso de 1 hora, agitar a 70 °C durante 26 horas y luego enfriar hasta 20 °C en el transcurso de 30 minutos. La conversión se controla por HPLC.

La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad (rotavapor a una temperatura del baño de 40-50 °C a 10-15 mbar) y el residuo se disolvió en diclorometano (8,9 Vol.). A la solución se le agregó una solución de sal disódica del ácido 1,5-naftaleno-disulfónico (1 eq.) en agua (17,7 Vol.) en el transcurso de al menos 10 minutos. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (8,9 Vol.) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se apagó el agitador y se dejó sedimentar la emulsión antes de la separación. A la capa orgánica se le agregó, en un período de al menos 60 minutos a temperatura ambiente, una mezcla de MTBE (17,7 Vol.) y 2-propanol (2,86 Vol.). La suspensión formada se agitó a temperatura ambiente durante 10 a 60 minutos y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (2 x 3,46 Vol.) y se secó (rotavapor a una temperatura del baño de 40-50 °C a 5-10 mbar) hasta que se obtuvo una pérdida por secado (LOD, por sus siglas en inglés) $\leq 2\%$ p/p. El material se suspendió en (22,9 Vol.) de acetonitrilo y la suspensión se sometió al programa de temperaturas siguiente:

Calentar a reflujo en un período de al menos 30 minutos. Agitar a reflujo durante 60 a 70 minutos, luego enfriar hasta 70 °C (temperatura interna) y agitar a 70 °C durante 16 a 24 horas y finalmente enfriar hasta 20 °C en el transcurso de 1 hora. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (4, 61 Vol.). El material se secó (rotavapor a una temperatura del baño de 40-50 °C a 5-10 mbar) hasta que se obtuvo una LOD $\leq 1\%$ p/p.

El rendimiento obtenido mediante esta preparación usando 25,0 g de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol fue de 38,7 g, 78%.

El rendimiento obtenido mediante esta preparación usando 129,9 g de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol fue de 203,6 g, 79%.

El análisis por HPLC y NMR mostró un espectro que correspondía a la hemi-sal (relación 2:1 catión/anión).

Análisis del estado sólido de la forma salina A de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

- 5 La 'forma salina A' preparada de acuerdo con la preparación [2] se analizó de la manera siguiente.

Detalles instrumentales

- 10 ○ XRPD – Equipo PANalytical CubiX PRO en configuración $\emptyset - \emptyset$ en el rango de barrido de 2° a $40^\circ 2\theta$ con una exposición de 100 segundos por incremento de $0,02^\circ$. Los rayos X fueron generados por un tubo de foco fino largo de cobre operado a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue de $1,5418 \text{ \AA}$. Los datos se recogieron en portamuestras de fondo cero en los cuales se
- 15 colocaron aproximadamente 2 mg del compuesto. El portamuestras se construyó con un único cristal de sílice, que había sido cortado a lo largo de un plano no difractante y después pulido con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie fueron invalidados por extinción de Bragg.
- 20 ○ Los termogramas de DSC se midieron usando un calorímetro diferencial de barrido TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de las muestras variaron entre 0,5 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en flujo de gas nitrógeno (50 ml/min) y la temperatura estudiada fue entre 25 y 300°C a una velocidad constante de aumento de temperatura de 10°C por minuto.
- 25 ○ Los termogramas de TGA se midieron usando un analizador termogravimétrico TA Q500, con placas de platino. Los pesos de las muestras variaron entre 1 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en flujo de gas nitrógeno (60 ml/min) y la temperatura estudiada fue entre 25 y 200°C a una velocidad constante de aumento
- 30 de temperatura de 10°C por minuto.

- Los perfiles de GVS se midieron utilizando un instrumento de sorción de vapor dinámico DVS-1. La muestra sólida ca. 1-5 mg se colocó en un recipiente de vidrio y el peso de la muestra se registró durante método en pasos de ciclo dual (40 a 90 a 0 a 90 a 0% de humedad relativa (HR), en pasos de 10% de HR) a 25 °C.

5

Se encontró que la temperatura de fusión de la forma A determinada por DSC era 233 °C (inicio) (± 3 °C). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA fue muy baja (entre 0,0% - 0,5%). La determinación de GVS dio un aumento del peso de menos de 0,5% (% p/p) a 80% de HR ($\pm 0,3\%$).

10

Un espectro de XRPD de la 'forma salina A' se presenta en la Figura 1.

La 'forma salina A' se micronizó en un molino de chorro de 50 mm, con 5 bar de presión del eyector y 1,5-2 bar de presión de molienda, produciendo (90% de rendimiento). El tamaño de partícula del material micronizado determinado por difracción láser Malvern con alimentador de polvo seco fue $d(0,1)$ 0,77 μm ; $d(0,5)$, 1,45 μm ; $d(0,9)$: 2,65 μm . Una evaluación investigativa de las propiedades de desagregación de la 'forma salina A' micronizada mostraron una excelente Fracción Fina de Partículas (FFP >60%) en todo el rango de humedad relativa (0-75% RH).

20

Actividad biológica del [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

Los efectos inhibitorios de los compuestos de la sal de napadisilato se determinaron mediante un ensayo de unión del radioligando del receptor muscarínico. Los estudios de unión del radioligando se llevaron a cabo en el formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA, por sus siglas en inglés) utilizando [3H]-N-metilescopolamina ([3H]-NMS) y membranas celulares que expresan los receptores muscarínicos humanos (M2 o M3) con las que se recubrieron perlas para SPA. Las perlas para SPA recubiertas se incubaron en placas de 96 pocillos en tampón HEPES con [3H]-NMS y antagonista de M3 a diversas concentraciones durante 16 horas. La unión del radioligando se contó luego usando un contador de centelleo Wallac Microbeta. El [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-

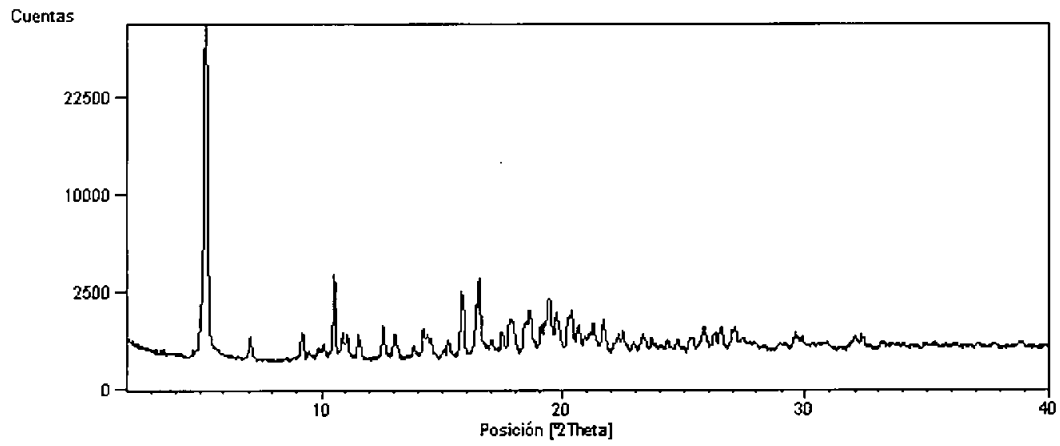
30

REIVINDICACIONES

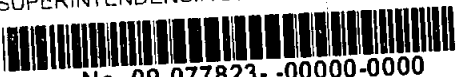
1. Una sal que es napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.
5
2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.
- 10 3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 2, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo característicos (expresados en grados 2θ):
 - (1) 5,3; 10,5; 15,8 y 16,5 o
 - (2) 5,3; 10,5; 15,8; 16,5; 18,6 y 19,4 o
 - (3) 5,3; 10,5; 15,8; 16,5; 18,6; 19,4; 19,7 y 20,3 o
 - 15 (4) 5,3; 10,5; 15,8; 16,5; 17,8; 18,6; 19,4; 19,7; 20,4 y 21,7.
4. Una sal de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es prácticamente el mismo que el que se muestra en la figura 1.
- 20 5. Una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un anhidrato.
6. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 asociada con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en terapia.
8. El uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar
30 obstructiva crónica.

A.

Figura 1: XRPD de la 'forma salina A' de hemi-naftaleno-1,5-disulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-077823-00000-0000

Fecha: 2009-07-27 16:09:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 19
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 52
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

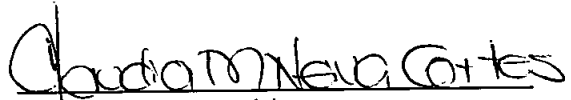
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

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