



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

09-78486

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : **"SALES 668"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 277/68**

71. SOLICITANTE : **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO: **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

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

22. BOGOTÁ, D.C.

27 JUL 2009

(FORMA P 10).

Título Reg-
a 10-08-04-2604

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078486- -00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17:08:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------	---	---

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
-----------------------------	---	---

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: WHITTOCK, Robert y WITHNALL, Jane. Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.
---------------------	--

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000387 Fecha: 06/02/08

Publicación Internacional No. WO 2008/096112 A1 Fecha: 14/08/08

⑥ TÍTULO (54) "SALES 668"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 277/68

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	08/02/07	0702458.1

⑨ Comprobante de Pago No. 09-41.722 Fecha: Junio 8 de 2009

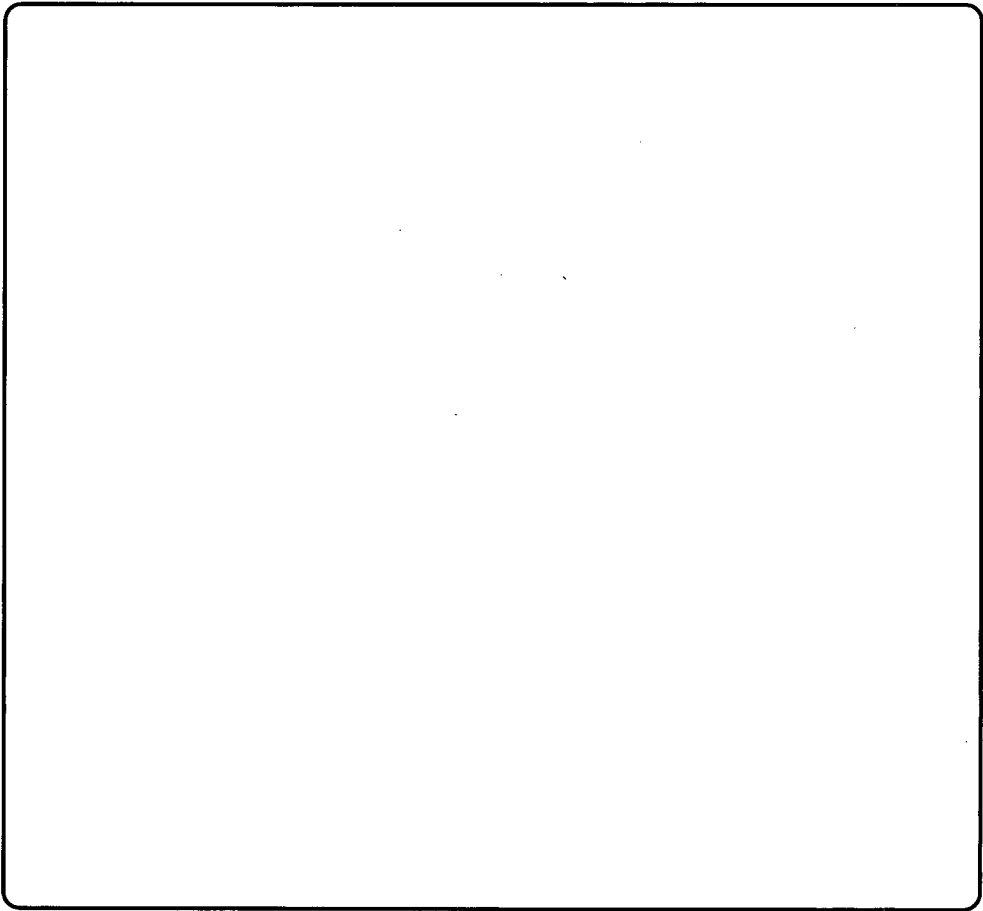
10

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, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaqué T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078486-00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17:08:47

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 41,722
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLUREDA 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

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

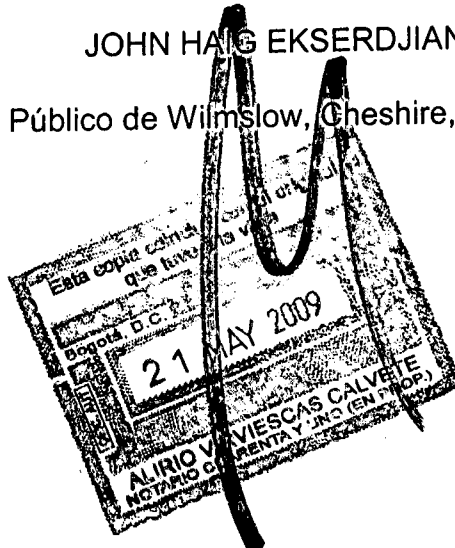
Certificación Notarial

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

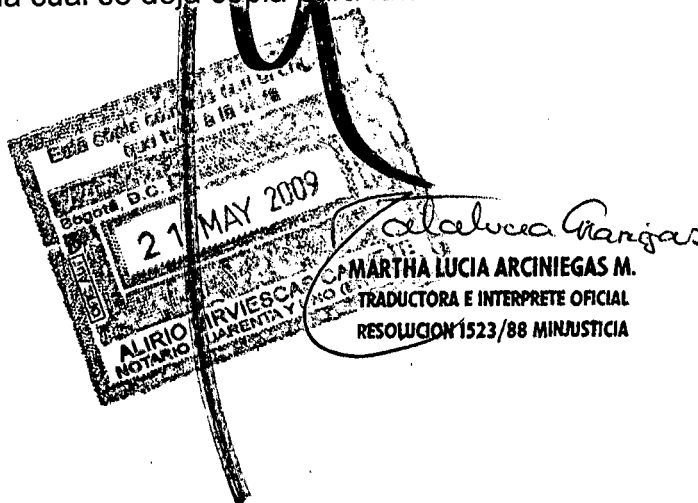
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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.



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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

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

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 or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

{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 período 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).

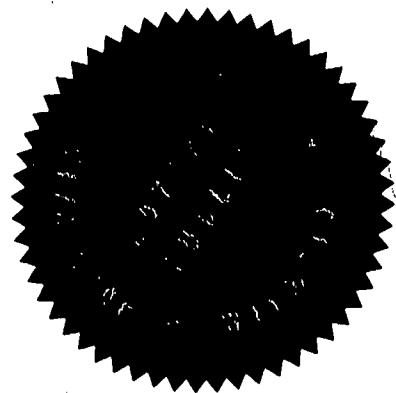
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation 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. Hsueh
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
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**

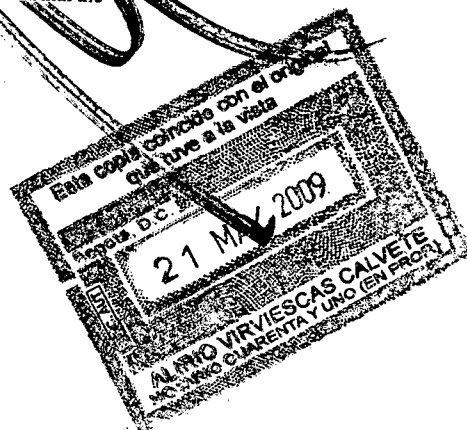
9. Stamp:
timbre:

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 of 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.



(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07D 277/68
(22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		(72) Inventor(es)	WHITTOCK, Robert y WITHNALL, Jane.
	0702458.1	08-02-07	GB		(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional:					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha:	14/08/08
Fecha de presentación de la solicitud:					N° publicación:	WO 2008/096112 A1
No. de solicitud PCT/GB2008/000387						
(54) Titulo:					"SALES 668"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Una sal farmacéuticamente aceptable de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida siempre que no sea la sal dibromhidrato o diclorhidrato.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-07-09

(51) Clasificación Internacional : C07D 277/68

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es) WHITTOCK, Robert y WITHNALL, Jane.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
0702458.1

(32) **Fecha**
08-02-07

(33) **País**
GB

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

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

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

No. De solicitud **PCT/GB2008/000387**

(87) Publicación internacional

Fecha: **14-08-08**

N° publicación: **WO 2008/096112 A1**

(54) Título: **"SALES 668"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 28-07-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 277/68

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es) WHITTOCK, Robert y WITHNALL, Jane.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0702458.1	08-02-07	GB

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

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 06-02-08
No. de solicitud **PCT/GB2008/000387**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 14-08-08

No. Publicación : **WO 2008/096112 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **"SALES 668"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Una sal farmacéuticamente aceptable de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida siempre que no sea la sal dibromhidrato o diclorhidrato.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D277/68 A61K31/428 A61P11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/018461 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BONNERT ROGER [GB]; FLAHERTY ALICE [IE]; PAIRAUDE) 15 February 2007 (2007-02-15) cited in the application pages 61,77,78; examples 7,15,16	1-13
Y	AUSTIN P R ET AL: "QSAR and the Rational Design of Long-Acting Dual D2-Receptor/Beta2-Adrenoceptor Agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 46, no. 15, 2003, pages 3210-3220, XP003003211 ISSN: 0022-2623 table 1	1-13
----- -/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 July 2008		15/07/2008
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 Baston, Eckhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000387

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WERMUTH C G ET AL: "Handbook of Pharmaceutical Salts passage" HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS : PROPERTIES, SELECTION, AND USE, WEINHEIM : WILEY-VCH VERLAG, DE, 2002, pages 1-7, XP002421267 ISBN: 3-906390-26-8 the whole document	1-13
Y	BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICALS SALTS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 66, no. 1, 1977, pages 1-19, XP000562636 ISSN: 0022-3549 the whole document	1-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/000387

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007018461 A	15-02-2007	AR 056026 A1	12-09-2007
		AU 2006277074 A1	15-02-2007
		CA 2618511 A1	15-02-2007
		EP 1915354 A1	30-04-2008
		UY 29732 A1	30-03-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/096112 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 277/68 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000387

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0702458.1 8 February 2007 (08.02.2007) GB

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

(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIM-
ITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WHITTOCK,**
Robert [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH
(GB). **WITHNALL,** **Jane** [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire
LE11 5RH (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national 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.

(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).

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



WO 2008/096112 A1

(54) Title: **SALTS 668**

(57) Abstract: A pharmaceutically acceptable salt of *N*-[2-(Dichylamino)ethyl]-*N*-(2-{[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-7-yl)ethyl]amino}ethyl)-3-[2-(1-naphthyl)ethoxy]propan amide provided it is not the dihydrobromide or dihydrochloride salt; and the use of such a compound as a medicament (for example in the treatment of respiratory diseases (such as asthma or COPD)).

SALES 668RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una sal farmacéuticamente aceptable de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propan amida siempre que no sea la sal dibromhidrato o diclorhidrato; y el uso de tal compuesto como un medicamento (por ejemplo en el tratamiento de enfermedades respiratorias (tales como asma o EPOC).

SALES 668

La presente invención se refiere a formas salinas nuevas de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida, composiciones que comprende tales formas salinas nuevas, procesos para preparar tales formas salinas y al uso de tales formas salinas en el tratamiento de enfermedades (tales como enfermedades respiratorias, por ejemplo, asma o EPOC).

La base libre *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y sus sales dibromhidrato y diclorhidrato son agonistas de receptores adrenérgicos β_2 y se divulgan en la PCT/SE2006/000927 (publicada como WO 2007/018461, véanse los Ejemplos 7, 15 y 16). Estos compuestos presentan una selectividad al menos diez veces mayor para el receptor adrenérgico β_2 que para el receptor adrenérgico α_1D , adrenérgico β_1 y de dopamina D2.

La presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida siempre que no sea la sal dibromhidrato o diclorhidrato.

Una sal farmacéuticamente aceptable incluye, por ejemplo, un trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilenosulfonato o 2-naftalenosulfonato. También puede ser una sal adecuada D-mandelato o L-mandelato.

Una sal de la invención puede existir como un solvato (tal como un hidrato) y la presente invención engloba todos los solvatos de este tipo.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida siendo dicha sal una sal citrato, ditosilato, fosfato, dixinafoato, sulfato, monobenzoato, fumarato o besilato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una sal monocitrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una sal citrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) que contiene picos específicos a: $4.4 (\pm 0.1^\circ)$, $7.2 (\pm 0.1^\circ)$, $13.7 (\pm 0.1^\circ)$, $17.4 (\pm 0.1^\circ)$, $18.7 (\pm 0.1^\circ)$ y $21.4 (\pm 0.1^\circ) 2\theta$.

Una sal citrato se puede preparar añadiendo ácido cítrico a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida en un alcohol alifático adecuado (tal como metanol), solubilizando todo el material (a temperatura elevada si se requiriera), dejando que la solución se enfríe, después de lo cual la sal citrato precipita de la solución y se puede recoger.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una sal dixinafoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una sal dixinafoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida como un dihidrato que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) que contiene picos específicos a: $4.8 (\pm 0.1^\circ)$, $7.7 (\pm 0.1^\circ)$, $9.1 (\pm 0.1^\circ)$, $12.2 (\pm 0.1^\circ)$, $16.1 (\pm 0.1^\circ)$ y $21.3 (\pm 0.1^\circ) 2\theta$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una sal dixinafoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida como un di-hemihidrato que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) que contiene picos específicos a: 8.5 ($\pm 0.1^\circ$), 9.4 ($\pm 0.1^\circ$), 11.6 ($\pm 0.1^\circ$), 11.9 ($\pm 0.1^\circ$), 16.6 ($\pm 0.1^\circ$), 17.7 ($\pm 0.1^\circ$) y 22.4 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .

Una sal xinafoato se puede preparar añadiendo ácido 1-hidroxi-2-naftoico a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida en un alcohol alifático adecuado (tal como metanol), mezclando a temperatura elevada (tal como a reflujo) y dejando que se enfríe, después de lo cual se puede recoger la sal xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una sal fosfato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una sal fosfato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida como un di-hemihidrato que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a: 5.5 ($\pm 0.1^\circ$), 8.4 ($\pm 0.1^\circ$), 9.04 ($\pm 0.1^\circ$), 11.8 ($\pm 0.1^\circ$), 16.3 ($\pm 0.1^\circ$) y 20.6 ($\pm 0.1^\circ$) 2θ .

Una sal fosfato se puede preparar añadiendo ácido fosfórico a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida en un alcohol alifático adecuado (tal como metanol), mezclando a temperatura elevada (tal como a reflujo) y dejando que se enfríe, después de lo cual se puede recoger la sal fosfato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una sal monobenzoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una forma cristalina de la sal monobenzoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a: $5.6 (\pm 0.1^\circ)$, $8.3 (\pm 0.1^\circ)$, $9.5 (\pm 0.1^\circ)$, $14.8 (\pm 0.1^\circ)$, $20.1 (\pm 0.1^\circ)$ y $22.5 (\pm 0.1^\circ) 2\theta$.

Una sal benzoato se puede preparar añadiendo ácido benzoico a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida en un alcohol alifático adecuado (tal como metanol), mezclando (por ejemplo, a temperatura ambiente (tal como $10-30^\circ\text{C}$)) y después recogiendo la sal benzoato.

Las sales de la presente invención se pueden preparar utilizando o adaptando: los métodos presentados anteriormente; los métodos presentados a continuación en las preparaciones o ejemplos; o los métodos descritos en la bibliografía.

Las sales de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluidas: el asma, incluidas la bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por la aspirina y por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)) y el asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todo tipo de intensidad, y otros causantes de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluidas la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonía por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas la alveolitis criptogénica fibrosa, neumonía idiopática intersticial, complicaciones debidas al tratamiento antineoplásico de fibrosis e infección crónica, incluidas la tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones consecutivas a un trasplante de pulmón; vasculitis y trastornos trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluidos el tratamiento de la tos crónica asociada a afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y la tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluidas la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del

heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluidos el resfriado común y la infección debida al virus sinticial respiratorio, influenza, coronavirus (incluido el síndrome respiratorio agudo grave (SARS por sus siglas en inglés)) y adenovirus; o esofagitis eosinofílica

2. huesos y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor en la parte baja de la espalda y el cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluidas la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos, tales como tuberculosis, incluidas la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluidas la gota debida a depósitos de uratos, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendinitis, bursitis y sinovitis relacionada con apatito cálcico; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil con inclusión de artritis inflamatorias idiopáticas de distribución de cualquier articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis con inclusión de arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor en la parte baja de la espalda; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre irlandesa familiar, enfermedad de Kikuchi; artralgiias inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;

3. dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos musculoesqueléticos originados por lesiones [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedades: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía debida a depósitos de cristales), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad que altera la remodelación ósea (como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);

4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, patrón de calvicie masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto la infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanómico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluidas las erupciones fijas medicamentosas;
5. ojos: blefaritis, conjuntivitis incluidas la conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluida la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las virales, micóticas y bacterianas;
6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis incluido el reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluida la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias alimentarias que pueden producir otros efectos aparte de los intestinales (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
7. abdominal: hepatitis incluidas la autoinmunitaria, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis hepática; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. genitourinario: nefritis incluidas la intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluidas la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis agudas y crónicas, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);
9. rechazo al injerto: agudo y crónico consecuente a, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o consecuente a la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra huésped;
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que causan demencia incluidas la CJD (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) y nvCJD (nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob); amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico)

incluidos el dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor óseo y articular, dolor producido por la invasión cancerosa y tumoral, síndromes de dolor neuropático incluidos el dolor diabético, posherpético y neuropatías asociadas con el VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico producidas por procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;

11. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluidos el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunitarias e inflamatorias incluida la sarcoidosis miocárdica; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis incluida la infecciosa (por ejemplo, la sífilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas incluidas la flebitis y trombosis, incluidas la trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluidos los tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y enfermedades malignas que afectan a la médula ósea (con inclusión de las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos; incluidos la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,

15. tracto gastrointestinal: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias alimentarias que producen otros efectos aparte de los intestinales, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una sal como la que se define anteriormente en la presente para utilizar en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una sal como la que se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para utilizar en terapia (por ejemplo, una enfermedad respiratoria).

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una sal como se describe anteriormente en la presente para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

En el contexto de la presente descripción, el término “terapia” también incluye “profilaxis” a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” se deben de interpretar de acuerdo con lo anterior.

La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de la enfermedad o afección en cuestión o bien que se considera que puedan correr el riesgo de desarrollarla. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellos que han sido identificados mediante cribado o pruebas genéticas como particularmente propensos a desarrollar la enfermedad o afección.

Además, la invención también proporciona un método para tratar o reducir el riesgo de padecer una enfermedad o afección inflamatoria (incluida una enfermedad o afección de las vías respiratorias obstructiva reversible) que comprende administrar a un paciente que lo requiera una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se define anteriormente en la presente.

En particular, se puede utilizar una sal de la presente invención en el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y rinitis.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo

de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Por otra parte, si el compuesto se administra oralmente, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Se puede usar una sal de la invención tal cual, pero generalmente se administrará en forma de una composición farmacéutica en la cual una sal de la invención (principio activo) está asociada con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Según el modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, del 0.05 al 99 %p (por ciento en peso), tal como del 0.05 al 80 %p, por ejemplo del 0.10 al 70 %p, tal como del 0.10 al 50 %p, de principio activo, estando todos los porcentajes por peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal como se define anteriormente en la presente, asociada con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar una sal como se define anteriormente en la presente con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Se puede administrar una composición farmacéutica de la invención tópicamente (p. ej., a la piel o al pulmón y/o vías respiratorias) en forma de, p. ej., una crema, solución, suspensión, aerosol con heptafluoroalcanos como propelentes o formulación de polvo seco, por ejemplo, una formulación en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, p. ej., por administración oral en forma de un comprimido, cápsula, jarabe, polvos o gránulos; o por administración parenteral en

forma de solución o suspensión; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de un supositorio; o transdérmicamente.

Una formulación de polvo seco o un aerosol HFA presurizado de una sal de la invención se puede administrar por inhalación oral o nasal. Por inhalación, la sal está preferentemente finamente dividida. El compuesto finamente dividido tiene, por ejemplo, un diámetro medio de masa de menos de 10 μm , y se puede suspender en una mezcla propelente con la asistencia de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{--C}_{20}$ o una sal de este, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquilsacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

También se puede administrar una sal de la invención por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Un portador adecuado es, por ejemplo, un azúcar, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; o almidón. Por otra parte, el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla de polvo también puede ser dispensada en cápsulas de gelatina dura, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas las cuales se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se puede colocar en la reserva del fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el que se conoce como Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación regula la dosis deseada la cual inhala después el paciente. Con este sistema se suministra el principio activo, con o sin una sustancia portadora, al paciente.

Para la administración oral el compuesto de la invención se puede mezclar con un adyuvante 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 análogos, y luego se comprime en forma de comprimidos. Si se requieren comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describe anteriormente, se pueden recubrir con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Por otra parte, el comprimido se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes anteriormente mencionados para los comprimidos. También se pueden introducir formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención en las cápsulas de gelatina dura.

Una preparación líquida para aplicación oral puede estar en forma de un jarabe o una suspensión, por ejemplo, una solución que contiene una sal de la invención, siendo el balance azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente tal preparación líquida puede contener un agente colorante, saborizante, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes con los que estarán familiarizados los expertos en la materia.

Una sal de la invención también se puede administrar junto con otro compuesto usado para el tratamiento de una o más de afecciones anteriores.

Por consiguiente, la invención se refiere además a terapias combinadas en las que una sal de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende una sal de la invención se administra simultáneamente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

En particular, para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como (pero no sin limitarse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, se puede combinar una sal de la invención con uno de los siguientes agentes: antiinflamatorios no esteroides (en lo sucesivo, AINE), incluidos los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 de aplicación tópica o sistémica (por ejemplo, piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas como la fenilbutazona, salicilatos como la aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (como el meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib), donantes de óxido nítrico inhibidores de la ciclooxigenasa (CINOD, por sus siglas en inglés); glucocorticosteroides (ya sea administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como derivados del ácido hialurónico; y complementos nutricionales como la glucosamina.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de una sal de la invención junto con una citocina o, un agonista o antagonista de la función de las citocinas (incluidos los agentes que actúan sobre los sistemas de transducción de señales de las citocinas tales como los moduladores del sistema SOCS (supresor de la transducción de señales de citocinas) que incluyen interferones alfa, beta y gamma; el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluidas de IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucinas tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas de receptores de TNF incluidos moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de peso molecular bajo tales como pentoxifilina.

Además, la invención se refiere a una combinación de una sal de la invención con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax I1-15).

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención con un modulador de la función de los receptores de quimiocinas tal como un antagonista de

CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención con un inhibidor de las metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, las estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluidos agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como: zileutón, ABT-761; fenleutón, tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-tiofeno-2-alquilsulfonamida sustituida en la posición 5; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739 010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746 530; o un compuesto indólico o quinolínico tal como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un antagonista de los receptores de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄, seleccionado del grupo que consta de las fenotiazin-3-1 tal como L-651 392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913; iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un inhibidor de las fosfodiesterasas (FDE) tal como una metilxantanina incluidas la teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de las isoenzimas FDE incluidos un inhibidor de la FDE₄, un inhibidor de la isoforma FDE_{4D}, o un inhibidor de la FDE₅.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de la histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de la histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoceptores alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente anticolinérgico incluido un antagonista de receptores muscarínicos (M1, M2 y M3), atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de fluticasona, ciclesónida o furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención con un agente que modula un receptor hormonal nuclear tal como PPAR.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y otro agente antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado de esta, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesónida.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antiviral incluidos aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de las proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente hipolipemiente tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco antiparkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de la comP tal como tasmar, un inhibidor A-2, un inhibidor de la reabsorción de la dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo, un opioide o derivado de este), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otro agente o agentes antidepresivos, paracetamol o un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (incluida la inhalación) tal como lignocaína o un derivado de esta.

Una sal de la presente invención se puede utilizar también en combinación con un agente antiosteoporosis incluido un agente hormonal, tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se refiere además a la combinación de una sal de la invención con un: (i) inhibidor de la triptasa; (ii) antagonista del factor activador de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de la IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluidos los antagonistas del VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de cinasas tal como un inhibidor de la tirosina cinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo, mesilato de Gefitinib o Imatinib), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP tal como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK), o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de la cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de la cinina B.sub1. o B.sub2. ; (x) agente antigota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la xantina

oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico, por ejemplo, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (xviii) capsaicina en crema; (xix) antagonista del receptor de la taquicinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora del TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de la P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API, o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor de glucocorticoides.

Métodos preparativos generales

Se presentan a continuación los métodos preparativos para el dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (denominado Compuesto A en las preparaciones, ejemplos y ensayos) y también los ensayos y los datos que muestran la actividad de este compuesto.

En los ejemplos se hace referencia a *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida como al Compuesto B.

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un equipo Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Se utilizaron los picos centrales de cloroformo-*d* (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_{H} 1.95 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_{H} 3.31 ppm) como referencias internas. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice (0.040–0.063 mm, Merck). A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida se adquirieron de distribuidores comerciales.

Todos los solventes y reactivos comerciales eran de grado analítico y se utilizaron sin tratamiento previo.

Se emplearon los siguientes métodos para el análisis por LC/MS:

Equipo Agilent 1100; Columna Water Symmetry 2.1 x 30 mm; Masas APCI; Velocidad de flujo 0.7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Solvente A: agua + 0.1 % de TFA; Solvente B: acetonitrilo + 0.1 % de TFA; Gradiente 15-95% de B en 8 min, 95% de B en 1 min.

La cromatografía analítica se realizó en una columna C₁₈ Symmetry, 2.1 x 30 mm con un tamaño de partícula de 3.5 µm, con acetonitrilo/agua/0.1% de ácido trifluoroacético como fase móvil en un gradiente del 5% al 95% de acetonitrilo durante 8 minutos con un flujo de 0.7 ml/min.

DETALLES DE LOS INSTRUMENTOS:

- DRXP (difracción de rayos X en polvo) – instrumento Philips X-Pert MPD con la configuración $\theta - \theta$ en un intervalo de barrido de 2° a 40° 2 θ con 100 segundos de exposición por incremento de 0.03°. Los rayos X se generaron mediante un tubo focal de cobre largo y estrecho que operaba a 45 kV y 40 mA. Las longitudes de onda de los rayos X de cobre fueron 1.5405 Å (K _{α 1}) y 1.5444 Å (K _{α 2}). Los datos se recogieron en portamuestras con ruido de fondo cero en los cuales se colocaron ~ 2 mg del compuesto. El portamuestras estaba hecho de un monocristal de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano no difractante y que posteriormente se había pulimentado con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anulaban por extinción de Bragg. Los datos de DRXP se presentan en las siguientes tablas, y se dan los datos para el ángulo de reflexión (°2 θ) y el espaciado d (Å) (entre paréntesis).
- Los termogramas de CDB (calorimetría diferencial de barrido) se midieron utilizando un instrumento TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de las muestras variaban entre 1 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno gaseoso (50 ml/min) y se realizó un

estudio de la temperatura desde 25 hasta 300°C con una velocidad de aumento de temperatura constante de 10°C por minuto.

- Los termogramas del ATG (análisis termogravimétrico) se midieron utilizando un instrumento TA Q500, con bandejas de platino. Los pesos de las muestras variaban entre 2 y 15mg. El procedimiento se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno gaseoso (60ml/min) y se realizó un estudio de la temperatura desde 25 hasta 300°C con una velocidad de aumento de temperatura constante de 10°C por minuto.
- Se obtuvieron los espectros de RMN en estado sólido de ^{13}C CPMAS (polarización cruzada con giro con ángulo mágico) utilizando un instrumento Bruker Avance 400WB. Las muestras se analizaron utilizando una sonda de 4 mm y con los siguientes parámetros: polarización cruzada progresiva, pulso compuesto tppm 15, desacoplamiento ^1H , un tiempo de contacto de 2 ms y una velocidad de rotación de 5 kHz.
- Los espectros Raman se registraron utilizando un microscopio Raman Jobin Yvon Horiba Lab Ram HR. La muestra sólida ~0.1 mg, se colocó en un portaobjetos de vidrio y el haz del láser se enfocó sobre una única partícula que era representativa de la muestra total. Los espectros se registraron como una adquisición de 2-4 minutos a lo largo del intervalo de 200 a 2000 cm^{-1} .
- Los espectros de IR se registraron utilizando un instrumento Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR System equipado con un accesorio Specac ATR. La muestra sólida ~1 mg se colocó sobre la superficie de diamante del ATR y se aplicó una presión de 70cN-M. Los espectros se registraron como 64 barridos a lo largo del intervalo de 4000 a 625 cm^{-1} , con un intervalo de 1 cm^{-1} y una resolución de 4 cm^{-1} .
- Los perfiles de GVS se midieron con un instrumento Dynamic Vapour Sorption DVS-1. La muestra sólida, aprox. 4-10mg, se colocó en un recipiente de vidrio y se registró el peso de la muestra durante un método de paso cíclico dual (del 40 al 90 al 0 al 90 al 0% de humedad relativa (HR), en pasos del 10% de HR).

- La estequiometría iónica – se midió utilizando un gradiente de KOH y una columna Dionex AS11 con detección electroquímica y un instrumento Dionex IC3000.
- Los espectros de ^1H RMN en solución se midieron utilizando un espectrómetro Varian Unity Inova a una frecuencia de protón de 400 MHz.

Las abreviaturas o términos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

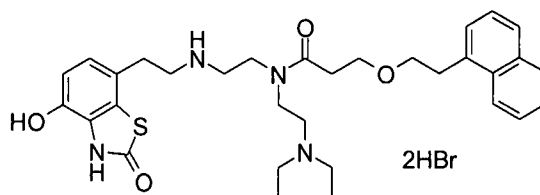
SCX: Extracción en fase sólida con un absorbente de ácido sulfónico

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

Preparación 1

Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (Compuesto A)



a) 3-[2-(1-Naftil)etoxi]propanoato de *tert*-butilo

Se trató 1-naftalenetanol (10 g) con hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton B[®]; 0.9 mL de una solución al 40% en metanol) y la mezcla resultante se agitó al vacío durante 30 minutos. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 0°C y se trató con acrilato de *tert*-butilo (8.19 g). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla cruda se absorbió subsecuentemente sobre óxido de aluminio (30 g) y se eluyó con éter dietílico (200 mL). Los extractos orgánicos se concentraron para dar un material crudo (16.6 g) el cual se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con 1:8, éter dietílico : hexano para dar el compuesto del subtítulo (12.83 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 8.05 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

b) Ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoico

Se disolvió 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoato de *tert*-butilo (6.19 g) en diclorometano (30 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió 1 mL más de ácido trifluoroacético y la solución se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en una solución de hidróxido sódico 2M (30 mL) y se lavó con éter (2 x 20 mL). La capa acuosa se acidificó subsecuentemente (con ácido clorhídrico 1M) y se extrajo con éter (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo (5.66 g) como un aceite transparente.

^1H RMN (CDCl_3) δ 8.05 (s ancho, 1H), 7.85 (s ancho, 1H), 7.74 (s ancho, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 3.84-3.75 (m ancho, 4H), 3.39 (s ancho, 2H), 2.65 (s ancho, 2H).

c) *N*-(2-Dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió cloruro de oxalilo (0.33 g) gota a gota a una solución de ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoico (0.53 g) en diclorometano (10 mL), se añadió dimetilformamida (1 gota) y se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró subsecuentemente, se redisolvió en diclorometano (10 mL) y se añadió gota a gota a una solución de 2-(2-dietilaminoetilamino)etanol (0.35 g) y diisopropiletilamina (0.56 g) en diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó (diclorometano, 50 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo (0.91 g) que se purificó por cromatografía flash en columna (eluyendo con 5-7% metanol en diclorometano) para dar 0.63 g del compuesto del subtítulo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.72-3.70 (m, 1/2H), 3.45-3.35 (m, 6H), 2.79-2.77 (m, 1+1/2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.04-1.01 (m, 6H).

d) *N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (0.097 g) en diclorometano (1 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (0.079 g) en diclorometano (10 mL) a -78°C. La reacción se agitó durante 15 minutos y posteriormente se añadió una solución de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxi-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.22 g) en diclorometano (1 mL+ 1 mL de lavado), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más. Se añadió trietilamina (0.29 g) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en el transcurso de 1 hora, la mezcla se diluyó subsecuentemente (30 mL de diclorometano), los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico (20 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo (0.21 g).

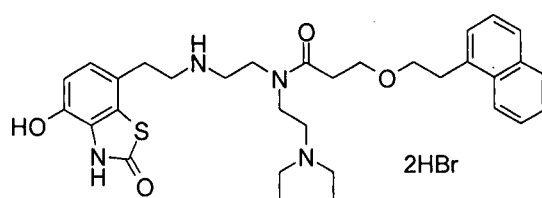
El producto crudo se disolvió en metanol (10 mL) y se añadió clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en Organic Process Research & Development 2004, 8(4), 628-642; 0.131 g) junto con ácido acético (0.1 mL) y agua (0.1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añade cianoborohidruro sódico (0.020 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió amoníaco (7 N en metanol, 1 mL) y la mezcla se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1% de amoníaco; 5%-7% de metanol en diclorometano. El producto crudo se empleó directamente en el paso siguiente.

Al volver a preparar *N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida se obtuvo una muestra la cual se analizó.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.27 (m, 6H), 2.79 - 2.53 (el número de protones no se pudo determinar), 2.44 (m, 4H), 0.92 (m, 6H).

Figura 1: DRXP de la forma amorfa del Compuesto B

e) Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida



Se disolvió *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.052 g) en etanol (1.5 mL) y se trató con ácido bromhídrico al 48 % (21 μ l). La sal dibromhidrato blanca sólida (0.058 g) se recogió por filtración.

MS: APCI (+ve) 579 (M+1)

^1H RMN δ (DMSO) 11.78-11.71 (m, 1H), 10.11-10.06 (m, 1H), 9.51-9.43 (m, 0.33H), 9.21-9.13 (m, 0.66H), 8.75-8.66 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.76 (dd, 1H), 3.78-3.53 (m, 10H), 3.25-3.09 (m, 10H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 6H). RMN indica aproximadamente una mezcla 2:1 de rotámeros a 298K.

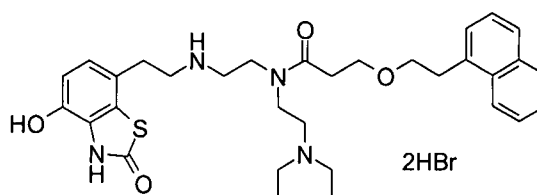
DRXP (Figura 2) 2 θ (espaciado d)		CDB	RMN en estado sólido		Raman		IR	
4.9(17.9)	26.2(3.4)	Inicio a 211°C	232.4	63.7	204.1	1240.8	205	1276
8.9(9.9)	28.0(3.2)		225.8	48.4	233.5	1276.8	236	1379
12.2(7.3)	28.4(3.1)		224.5	44.9	246.5	1374.7	300	1436
13.5(6.6)	31.0(2.9)		190.9	39.8	367.5	1434.7	368	1465
13.9(6.4)	31.6(2.8)		182.7	36.2	394.6	1452.0	395	1577
14.8(6.0)	33.0(2.7)		180.6	33.5	440.1	1577.1	441	1586
15.8(5.6)			164.0	27.9	470.0	1595.9	471	1597
16.2(5.5)			141.2	9.2	488.9	1633.7	490	1633
16.6(5.4)			134.8	6.0	505.3	1689.1	506	1689
17.4(5.1)			132.9		590.3		591	
18.1(4.9)			130.8		642.5		643	
19.3(4.6)			127.5		725.4		726	
20.3(4.4)			123.1		789.5		790	
20.7(4.3)			120.9		807.7		807	

21.4(4.2)			114.2		855.0		855	
22.9(3.9)			91.4		924.0		942	
23.7(3.8)			85.0		1028.7		1029	
24.3(3.7)			75.3		1075.1		1069	
25.6(3.5)			66.6		1143.9		1241	

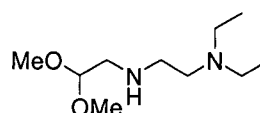
Figura 2: DRXP del Polimorfo A del Compuesto A.

Preparación 2

Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (Compuesto A)



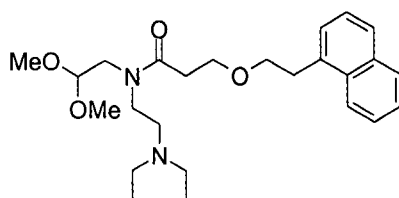
a) *N*-(2,2-Dimetoxietil)-*N,N*-dietiletan-1,2-diamina.



Se trató una solución de *N,N*-dietiletilendiamina (150 g) en metanol (500 mL) rápidamente con dimetilacetal de glioxal (solución al 60% en peso en agua, 225 g) gota a gota a 10-15°C. Una vez finalizada la adición, la solución se calentó hasta 15°C, posteriormente hasta 22°C y se dejó reposar a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con paladio al 5% sobre carbón (pasta Johnson-Matthey tipo 38H, 15 g) y se hidrogenó a 6 bar hasta que se comprobó que la reacción había finalizado mediante GC/MS. Se eliminó el catalizador por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad (azeótropo con tolueno, 2.5 L), para dar 196.2 g del compuesto del subtítulo.

¹H RMN (CDCl₃) δ 4.48 (t, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57-2.48 (m, 6H), 1.01 (ts, 6H).

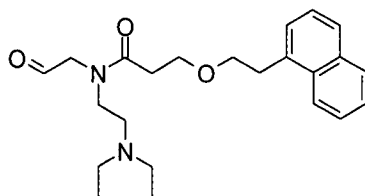
b) *N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.



Se añadió cloruro de oxalilo (151 mL) gota a gota en el transcurso de 45 minutos a una solución de ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoico (389 g) (Ejemplo 7 paso b)) en diclorometano (2.1 L) y DMF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más. La mezcla se concentró, se redisolvió en DCM (1.7 L) y se añadió gota a gota en el transcurso de 1.75 horas a 0°C a una solución de *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N,N*-dietiletan-1,2-diamina (325 g) e isopropildietilamina (551 mL) en DCM (1.7 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5x1 L), agua (1.5 L) y se secó con sulfato sódico y se concentró para dar 650 g del compuesto del subtítulo.

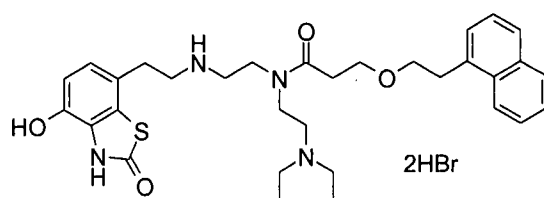
m/e 431 ($M+H^+$, 100%)

c) *N*-[2-(Dietilamino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida.



Se trató una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (93 g) en DCM (270 mL) a 0°C con ácido trifluoroacético (270 mL) gota a gota en el transcurso de 1.5 horas. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se vertió sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1800 mL, *con precaución*). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (4x400 mL) y los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se empleó directamente en el paso siguiente.

d) Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (Compuesto A)



Se calentó una suspensión de clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (53 g) en NMP seca (216 mL) hasta 60°C y se trató con una solución de NaOH (8.2 g) en metanol (102 mL) añadida de una sola vez. La suspensión naranja claro se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trató con una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida en diclorometano (475 mL) gota a gota en el transcurso de 20 minutos. La reacción se agitó durante 25 minutos. Posteriormente se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (91.5 g) en porciones en el transcurso de 20 minutos y la mezcla se agitó 50 minutos más. La mezcla de reacción se vertió en agua (1.8 L) y la solución ácida (pH5) se lavó con éter *tert*-butil metílico (TBME) (3x500 mL). La fase acuosa se basificó hasta pH8 por adición de carbonato de potasio sólido y se extrajo con diclorometano (3x750 mL); los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para dar un aceite oscuro. Este se disolvió en etanol (200 mL) y se añadió ácido bromhídrico acuoso al 48% (73 mL). La solución se dejó madurar durante 30 minutos y posteriormente se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con etanol (560 mL); el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 50°C. Se suspendió el sólido pegajoso en etanol hirviendo (100 mL) y se filtró cuando aún estaba caliente. El sólido recogido se secó al vacío a 50°C. Este material se recrystalizó en etanol/agua (3:1, 500 mL). Después de reposar durante la noche, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol helado (75 mL). El secado al vacío a 50°C durante 24 h produjo 57 g del compuesto del título.

Preparación 3

N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (Compuesto B)

Se particionó dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (10 g) entre una solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL) y diclorometano (100 mL)

(se añadió un poco de metanol para facilitar la solubilización). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h.

Las fases se separaron posteriormente y la fase acuosa se extrajo con una porción más de diclorometano (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL) y con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), posteriormente se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar el compuesto del título (8.66 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.27 (m, 6H), 2.79 - 2.53 (el número de protones no se pudo determinar), 2.44 (m, 4H), 0.92 (m, 6H).

Preparación 4

Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (Compuesto A)

Se calentó a reflujo una suspensión de dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (preparada, por ejemplo, como en la Preparación 2) (1.88 kg) en 80:20 de isopropanol:agua (20.97 kg). La solución se filtró posteriormente y el filtrado se dejó enfriar hasta 50°C antes de añadir una semilla de dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (1.08 g). La temperatura se mantuvo a 50°C durante 20 min, posteriormente la mezcla de la reacción se enfrió hasta 5°C con una velocidad de 0.1°C/min. La suspensión se mantuvo a 5°C durante 3 días, posteriormente el material precipitado se recogió por filtración. El residuo sólido se lavó con 80:20 de isopropanol:agua (2.91 kg). Posteriormente, el sólido se secó al vacío a 40°C hasta obtener un peso constante para dar el compuesto del título (1.545 kg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.50 - 8.52 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.61 (ancho, 4H), 3.29 (t, 2H), 3.2-3.0 (el número de protones no se pudo determinar), 2.87 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.22 (t, 6H).

Preparación 5

Diclorhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió una solución al 37%p/p de ácido clorhídrico (245.95 µL) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.56 g) en metanol (5.6 mL), lo cual produjo una solución transparente que se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se extrajo una alícuota de 0.5 mL del total de la solución y se trató con éter dietílico para dar un sólido móvil. Esta suspensión se volvió a añadir a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con metanol (1.12 mL) y se secó sobre el filtro (0.46 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.46 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.55 - 7.38 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.74 (m, 8H), 3.28 (t, 2H), 3.2-3.0 (el número de protones no se pudo determinar), 2.92 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.25 (t, 6H).

Calculado para C₃₂H₄₄Cl₂N₄O₄S: C, 58.98; H, 6.81; N, 8.60; S, 4.92. Encontrado: C, 58.89; H, 6.87; N, 8.58; S, 5.24.

DRXP (Figura 3)		CDB	RMN en estado sólido		Raman		IR	
4.9(18.2)	27.9(3.20)	Inicio a 192°C	232.4	66.6	207.8	1379.3	3163	946
7.7(11.5)	28.2(3.16)		225.8	63.7	242.2	1412.2	2981	927
8.9(10.0)	28.5(3.13)		224.5	51.9	310.8	1437.1	2877	868
9.2(9.6)	29.1(3.07)		190.9	48.4	368.2	1451.2	2787	844
12.0(7.4)	30.6(2.92)		184.5	36.2	395.6	1483.5	2428	812
12.5(7.1)	32.1(2.78)		182.7	31.7	470.6	1576.9	1683	797
13.7(6.5)			180.6	27.9	490.5	1599.3	1631	741
14.8(6.0)			164.0	8.6	505.6	1634.7	1514	721
15.9(5.6)			141.2	5.8	594.4	1687.3	1467	644
16.4(5.4)			134.8		642.8		1435	
16.9(5.2)			132.9		694.4		1420	
18.5(4.81)			130.8		726.0		1393	
19.4(4.58)			123.1		807.7		1335	

21.1(4.21)			114.2		854.4		1293	
23.17(3.84)			91.4		926.3		1183	
24.8(3.60)			85.0		1029.8		1144	
25.4(3.50)			83.2		1073.9		1113	
26.0(3.43)			81.1		1185.8		1059	
27.1(3.29)			77.7		1276.8		1019	

Figura 3: DRXP del Polimorfo A de la sal diclorhidrato del Compuesto B.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Citrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió ácido cítrico (248.96 mg) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.5 g) en metanol (5 mL). La solución transparente se volvió inmediatamente opaca y se formó un aceite naranja. Esta mezcla se calentó a una temperatura externa de 60°C, lo cual produjo una solución transparente, que se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con metanol (1 mL) y éter dietílico (1 mL). Posteriormente, el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente durante 4 h para dar el compuesto del título (0.3 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.6-3.3 (el número de protones no se pudo determinar), 3.28 (t, 2H), 3.1-2.4 (el número de protones no se pudo determinar), 0.99 (ancho, 6H).

Figura 4: DRXP del Polimorfo A dihidrato de la sal citrato del Compuesto B.

DRXP (Figura 4)	CDB	RMN en estado	Raman	IR

			sólido					
4.4(20.3)	21.4(4.14)	Inicio a 112°C	228.2	48.1	269.7	1141.6	2979	868
6.2(14.3)	24.2(3.69)		226.2	45.0	295.1	1281.4	2864	838
7.2(12.2)	25.8(3.46)		184.1	43.5	373.7	1371.2	2616	799
7.8(11.3)	27.2(3.28)		181.9	37.3	406.2	1440.8	2459	748
8.6(10.3)	27.9(3.19)		178.5	32.9	434.4	1482.9	1686	695
11.0(8.1)	31.7(2.82)		176.4	25.9	470.6	1515.0	1626	663
12.3(7.2)			171.9	8.7	511.8	1578.9	1561	
12.9(6.9)			170.5	6.5	553.3	1624.6	1514	
13.7(6.5)			141.8	2.8	597.5	1702.0	1455	
14.4(6.1)			134.3		667.5		1416	
14.8(6.0)			128.7		699.3		1371	
15.6(5.7)			126.8		715.4		1324	
16.0(5.5)			125.6		802.3		1280	
16.9(5.2)			124.0		846.9		1231	
17.4(5.1)			122.5		865.1		1182	
18.7(4.75)			120.4		938.9		1108	
19.2(4.63)			109.1		981.7		1058	
20.6(4.32)			77.0		1026.4		934	
21.0(4.22)			70.8		1078.5		900	

Ejemplo 2

Ditosilato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (667.33 mg) de una vez a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (1 g) en metanol (10 mL), lo cual produjo una solución transparente. Esta se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, posteriormente el solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó en éter dietílico (20 mL) a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente el solvente se eliminó y se añadió éter *t*-butil metílico (20 mL). Esta mezcla se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 16 h antes de recoger el sólido resultante por filtración y se lavó con

éter *t*-butil metílico (5 mL). El compuesto del título se secó al vacío a temperatura ambiente durante 16 h para dar el compuesto del título como un sólido amorfo (1.18 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.35 (1H, ancho), 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 7.09 (d, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.64 (ancho, 4H), 3.4-3.0 (el número de protones no se pudo determinar), 2.85 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.22 (t, 6H).

Figura 5: DRXP de la forma amorfa de la sal ditosilato del Compuesto B.

Ejemplo 3

Fosfato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida di-hemihidrato

Se añadió ácido fosfórico (199.19 mg) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (1 g) en metanol (10 mL), lo cual produjo una goma. Esta mezcla se calentó a reflujo y al continuar agitando se obtuvo un sólido móvil. La suspensión se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente, posteriormente se filtró y el residuo sólido se lavó con metanol (2 mL). El compuesto del título (0.93 g) se dejó secar sobre el filtro.

¹H RMN(400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.05 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.31 (m, el número de protones no se pudo determinar), 3.26 (t, 2H), 2.8-2.3 (el número de protones no se pudo determinar), 0.94 (t, 6H).

Figura 6: DRXP del Polimorfo A di-hemihidrato de la sal fosfato del Compuesto B.

DRXP (Figura 6)		CDB	RMN en estado sólido		Raman		IR	
5.5(16.1)	22.8(3.90)	Inicio a 94°C	223.1	80.3	372.7	1199.5	2987	
8.4(10.5)	23.4(3.79)		193.1	72.5	403.0	1278.7	2877	
9.04(9.8)	24.3(3.65)		183.6	65.4	736.0	1300.5	2392	
9.7(9.1)	25.1(3.54)		182.0	49.3	472.2	1372.3	1686	
10.5(8.4)	26.0(3.43)		176.8	45.8	513.1	1440.3	1630	
11.8(7.5)	27.0(3.30)		173.2	33.7	536.5	1517.3	1513	
12.9(6.9)	28.5(3.13)		170.4	28.5	565.2	1580.2	1443	
13.6(6.5)			167.7	9.4	598.7	1622.8	1397	
15.0(5.9)			161.7	9.1	668.4	1699.9	1291	
15.8(5.6)			143.3		696.5		1200	
16.3(5.4)			133.9		711.8		1141	
16.8(5.3)			127.0		779.6		1100	
17.8(5.0)			124.5		854.4		1019	

18.3(4.85)			121.6		941.3		868	
19.3(4.60)			119.3		989.0		842	
19.3(4.59)			117.9		1022.4		791	
19.8(4.47)			112.0		1062.0		695	
20.6(4.30)			84.1		1104.4		670	
21.9(4.06)			82.6		1143.9			

Ejemplo 4A

Dixinafoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida dihidrato

Se añadió una suspensión de ácido 1-hidroxi-2-naftoico (328.42 mg) en metanol (3 mL) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.5 g) en metanol (3 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo, posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El compuesto del título se filtró, se lavó con metanol (1 mL) y se secó al vacío a temperatura ambiente durante 1 h (0.47 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.24 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 5H), 7.50 (m, 4H), 7.40 (m, 4H), 7.11 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.6-3.3 (m, 4H), 3.26 (t, 2H), 2.6-3.1 (el número de protones no se pudo determinar), 2.59 (t, 2H), 1.05 (ancho, 6H).

DRXP (Figura 7)		CDB	RMN en estado sólido		Raman		IR	
4.8(18.4)	24.9(3.58)	Inicio a 92°C	226.9	50.1	232.8	1159.1	3162	741
7.7(11.5)	26.0(3.43)		210.0	49.0	287.2	1201.4	2983	723
9.1(9.8)	26.4(3.38)		187.3	43.2	326.9	1256.5	2878	696
9.5(9.3)	27.5(3.24)		185.7	33.1	360.7	1371.5	2429	651
10.8(8.2)	30.3(2.95)		164.8	29.3	405.6	1398.8	1683	
12.2(7.3)			161.9	26.2	424.8	1432.0	1631	
12.8(6.9)			160.2	25.7	475.6	1467.1	1513	
15.4(5.7)			159.6	7.8	492.0	1579.4	1435	

16.1(5.5)			142.4	3.7	514.7	1626.4	1420	
17.2(5.2)			137.5		532.4		1400	
18.6(4.76)			136.0		556.4		1293	
19.1(4.64)			133.9		591.2		1203	
19.9(4.46)			131.5		623.6		1184	
20.5(4.33)			126.8		656.7		1142	
21.3(4.17)			125.0		693.5		1113	
22.8(3.90)			75.3		726.0		1020	
23.3(3.82)			71.5		787.1		868	
23.6(3.77)			68.0		1020.6		843	
24.3(3.66)			51.2		1095.3		799	

Figura 7: DRXP del Polimorfo A dihidrato de la sal dixinafoato del Compuesto B.

Ejemplo 4B

Dixinafoato de N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida di-hemihidrato

Se suspendieron 20 mg del Polimorfo A dihidrato (Ejemplo 4A) en agua (0.5ml) durante una semana. La suspensión resultante se centrifugó y el sobrenadante se separó del material sólido, y este último se dejó secar al aire en una campana extractora durante la noche.

DRXP (Figura 8)		CDB
4.8(18.58)	21.4(4.15)	Inicio por debajo de 90°C
7.5(11.9)	22.4(3.98)	
7.8(11.4)	24.7(3.60)	
8.5(10.4)	25.2(3.53)	
8.8(10.0)	25.6(3.48)	
9.4(9.4)	26.1(3.41)	
10.6(8.3)		
11.6(7.7)		
11.9(7.5)		
12.3(7.2)		

12.7(7.0)		
13.4(6.6)		
15.3(5.8)		
15.6(5.7)		
16.6(5.33)		
17.7(5.0)		
18.4(4.83)		
18.7(4.76)		
18.8(4.71)		

Figura 8: DRXP del Polimorfo A di-hemihidrato de la sal dixinafoato del Compuesto B.

Ejemplo 5

Sulfato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (23.98 µL) gota a gota a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.25 g) en metanol (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, posteriormente se calentó a una temperatura externa de 60°C y después se dejó enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente. Posteriormente se añadió éter *t*-butil metílico (0.5 mL) y la mezcla se calentó a una temperatura externa de 60°C y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a otro matraz utilizando metanol para disolver la mezcla y posteriormente el solvente se eliminó al vacío. Se añadió éter *t*-butil metílico (10 mL) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El compuesto del título se recogió por filtración y se secó sobre el filtro (0.24 g). El sólido resultó ser amorfo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.58 - 3.40 (m, el número de protones no se pudo determinar), 3.28 (t, 2H), 3.03 - 2.73 (m, el número de protones no se pudo determinar), 2.60 (t, 2H), 1.09 (s, 6H).

Figura 9: DRXP de la forma amorfa de la sal sulfato del Compuesto B.

Ejemplo 6

Monobenzoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió ácido benzoico (52.75 mg) de una vez a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.25 g) en metanol (2.5 mL), lo cual produjo una solución transparente. Esta se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, posteriormente el solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente el solvente se eliminó y se añadió éter *t*-butil metílico (10 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de recoger el compuesto del título por filtración. El compuesto del título se aisló como un sólido amorfo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.04 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 7H), 6.84 - 6.68 (m, 2H), 3.80 - 3.54 (m, 6H), 3.30 (m, no se pudo determinar debido a su solapamiento con la señal del agua), 2.78 - 2.37 (m, el número de protones no se pudo determinar), 0.91 (m, 6H).

Figura 10: DRXP de la forma amorfa de monobenzoato del Compuesto B.

Ejemplo 6A

Monobenzoato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida como una forma cristalina

Se disolvieron 20 mg de la forma amorfa de la sal monobenzoato (Ejemplo 6) en 1 ml de propan-2-ol. La solución resultante se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente en una campana extractora, de esta forma se obtuvo un sólido blanquecino.

DRXP (Figura 11)	
5.6(15.8)	22.5(3.96)
7.8(11.3)	24.1(3.69)
8.3(10.6)	24.3(3.66)
9.5(9.3)	25.8(3.45)

12.0(7.4)	26.2(3.41)
13.7(6.4)	28.1(3.17)
14.8(6.0)	28.6(3.12)
15.5(5.7)	
16.0(5.5)	
16.6(5.3)	
16.8(5.3)	
17.4(5.1)	
20.1(4.42)	
20.9(4.25)	
22.1(4.03)	

Figura 11: DRXP de la forma cristalina de monobenzoato del Compuesto B

Ejemplo 7

Monofumarato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió ácido fumárico (168.31 mg) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.84 g) en metanol (2 mL), lo cual produjo una mezcla opaca. La mezcla se calentó a una temperatura externa de 60°C, posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El compuesto del título se obtuvo como una espuma amorfa al evaporar a sequedad.

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.05 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.78 - 3.53 (m, 6H), 3.36 - 3.19 (m, el número de protones no se pudo determinar), 2.82 - 2.40 (m, el número de protones no se pudo determinar), 0.96 - 0.86 (m, 6H).

Figura 12: DRXP de la forma amorfa de la sal monofumarato del Compuesto B.

Ejemplo 8

Monobesilato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se añadió ácido bencenosulfónico (158.51 mg) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.58 g) en metanol (5.8 mL), lo cual produjo una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo al evaporar a sequedad.

^1H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.77 - 3.35 (m, el número de protones no se pudo determinar), 3.28 (t, 2H), 3.01 - 2.47 (m, el número de protones no se pudo determinar), 1.05 (ancho, 6H).

Figura 13: DRXP de la forma amorfa de monobesilato del Compuesto B.

Ensayos Biológicos

Producción de AMPc mediada por el receptor adrenérgico β_2

Preparación de las células

Se cultivaron células H292 en una incubadora de recipientes de 225 cm² a 37°C, CO₂ al 5% en medio RPMI que contenía FBS (suero fetal bovino) al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM.

Método experimental

Se eliminaron las células H292 adherentes de los recipientes de cultivo para tejidos por tratamiento con solución de desprendimiento celular AccutaseTM durante 15 minutos. Los recipientes se incubaron durante 15 minutos en una incubadora humidificada a 37°C, CO₂ al 5%. Las células desprendidas se resuspendieron en medio RPMI (que contenía FBS al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM) con una densidad de 0.05×10^6 células por mL. Se añadieron 5000 células en 100 μL a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada para el cultivo tisular y las células se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C, CO₂ al 5%. Se eliminó el medio de cultivo y las células se lavaron dos veces con 100 μL de tampón de ensayo y se reemplazaron por 50 μL de tampón de ensayo (solución de HBSS que contenía HEPES 10mM pH7.4 y

glucosa 5 mM). Las células se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos y, después de ese tiempo, se añadieron 25 μL de rolipram (1.2 mM preparado en el tampón de ensayo que contenía sulfóxido de dimetilo al 2.4% (v/v)). Las células se incubaron con rolipram durante 10 minutos, después de ese tiempo, se añadieron los compuestos de ensayo y las células se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo fue 300 μM y la concentración final del vehículo fue 1.6% (v/v) de sulfóxido de dimetilo. La reacción se detuvo eliminando el sobrenadante, lavando una vez con 100 μL de tampón de ensayo y sustituyéndolo por 50 μL de tampón de lisis. La monocapa celular se congeló a -80°C durante 30 minutos (o durante la noche).

Detección de AMPc con AlphaScreen™

La concentración de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) en el lisado celular se determinó empleando la metodología AlphaScreen™. La placa celular congelada se descongeló durante 20 minutos en un agitador de placas y posteriormente se transfirieron 10 μL del lisado celular a una placa de 96 pocillos blanca. Se añadieron 40 μL de microesferas variadas de detección AlphaScreen™ preincubadas con AMPc biotinilado a cada pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 horas en ausencia de luz. La señal de AlphaScreen™ se midió con un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con los ajustes recomendados por el fabricante. Las concentraciones de AMPc se determinaron por referencia a una curva de calibrado determinada en el mismo experimento utilizando concentraciones estándar de AMPc. Se crearon curvas concentración-respuesta para los agonistas y los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar tanto pCE_{50} como la actividad intrínseca. La actividad intrínseca se expresa como una fracción relativa de la actividad máxima determinada para el formoterol en cada experimento.

Ensayos de selectividad

Receptor adrenérgico $\alpha_1\text{D}$

Preparación de las membranas

Las membranas se prepararon a partir de células embrionarias renales humanas 293 (HEK293) que expresaban el receptor α_1 recombinante humano. Estas se diluyeron en el tampón de ensayo (HEPES 50mM, EDTA 1mM, gelatina al 0.1%, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que proporcionó un margen claro entre la unión específica máxima y mínima.

Método experimental

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de polipropileno con fondo en forma de U. Se añadieron 10 μ L de [^{3} H]-prazosin (concentración final 0.3 nM) y 10 μ L del compuesto de ensayo (10x concentración final) a cada pocillo de ensayo. Para cada placa de ensayo se realizaron 8 repeticiones para determinar la unión de [^{3} H]-prazosin en presencia de 10 μ L de vehículo (10% (v/v) de DMSO en tampón de ensayo; lo cual definió la unión máxima) o 10 μ L de BMY7378 (concentración final 10 μ M; lo cual definió la unión no específica (NSB, por sus siglas en inglés)). Posteriormente se añadieron las membranas para alcanzar un volumen final de 100 μ L. Las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtraron en placas con filtros GF/B recubiertos de PEI, previamente empapadas durante 1 hora en tampón de ensayo, utilizando un cosechador celular Tomtec para placas de 96 pocillos. Se realizaron cinco lavados con 250 μ L de tampón de lavado (HEPES 50mM, EDTA 1mM, pH 7.4) a 4°C para eliminar la radioactividad no debida a la unión. Las placas se secaron, después se selló su parte inferior utilizando selladores de placas Packard y se añadió MicroScint-O (50 μ L) a cada pocillo. Las placas se sellaron (TopSeal A) y se midió la radioactividad debida a la unión al filtro con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) empleando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó por sustracción de la media de NSB de la media de la unión máxima. Los valores de NSB también se sustrajeron de los valores de todos los demás pocillos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas concentración del compuesto-efecto (inhibición de la unión de [^{3} H]-prazosin) se determinaron utilizando diluciones en serie normalmente en el intervalo de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pCI50 (logaritmo

negativo de la concentración molar que induce el 50% de inhibición de la unión de [^3H]-prazosin).

Receptor adrenérgico β_1

Preparación de las membranas

Se obtuvieron membranas que contenían receptores adrenérgicos beta 1 recombinantes humanos de Euroscreen. Estas se diluyeron en el tampón de ensayo (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, gelatina al 0.1%, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que proporcionó un margen claro entre la unión específica máxima y mínima.

Método experimental

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de polipropileno con fondo en forma de U. Se añadieron 10 μL de [^{125}I]-yodocianopindolol (concentración final 0.036 nM) y 10 μL del compuesto de ensayo (10x concentración final) a cada pocillo de ensayo. Para cada placa de ensayo se realizaron 8 repeticiones para determinar la unión de [^{125}I]-yodocianopindolol en presencia de 10 μL de vehículo (10% (v/v) de DMSO en tampón de ensayo; lo cual definió la unión máxima) o 10 μL de propranolol (concentración final 10 μM ; lo cual definió la unión no específica (NSB)).

Posteriormente se añadieron las membranas para alcanzar un volumen final de 100 μL . Las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtraron en placas con filtros GF/B recubiertos de PEI, previamente empapadas durante 1 hora en tampón de ensayo, utilizando un cosechador celular Tomtec para placas de 96 pocillos. Se realizaron cinco lavados con 250 μL de tampón de lavado (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, pH 7.4) a 4°C para eliminar la radioactividad no debida a la unión. Las placas se secaron, después se selló su parte inferior utilizando selladores de placas Packard y se añadió MicroScint-O (50 μL) a cada pocillo. Las placas se sellaron (TopSeal A) y se midió la radioactividad debida a la unión al filtro con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) empleando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó por sustracción de la media de NSB de la media de la unión máxima. Los valores de NSB también se sustrajeron de los valores de todos los demás pocillos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas concentración del compuesto-efecto (inhibición de la unión de [^{125} I]-yodocianopindolol) se determinaron utilizando diluciones en serie normalmente en el intervalo de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pCI50 (logaritmo negativo de la concentración molar que induce el 50% de inhibición de la unión de [^{125} I]-yodocianopindolol).

Receptor D2 de dopamina

Preparación de las membranas

Se obtuvieron membranas que contenían receptores de dopamina subtipo D2s recombinantes humanos de Perkin Elmer. Estas se diluyeron en el tampón de ensayo (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, gelatina al 0.1%, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que proporcionó un margen claro entre la unión específica máxima y mínima.

Método experimental

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de polipropileno con fondo en forma de U. Se añadieron 30 μ L de [^{3} H]-espiperona (concentración final 0.16 nM) y 30 μ L del compuesto de ensayo (10x concentración final) a cada pocillo de ensayo. Para cada placa de ensayo se realizaron 8 repeticiones para determinar la unión de [^{3} H]-espiperona en presencia de 30 μ L de vehículo (10% (v/v) de DMSO en tampón de ensayo; lo cual definió la unión máxima) o 30 μ L de haloperidol (concentración final 10 μ M; lo cual definió la unión no específica (NSB)). Posteriormente se añadieron las membranas para alcanzar un volumen final de 300 μ L. Las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtraron en placas con filtros GF/B recubiertos de PEI, previamente empapadas durante 1 hora en tampón de ensayo, utilizando un cosechador celular Tomtec para placas de 96 pocillos. Se realizaron cinco lavados con 250 μ L de tampón de lavado (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, pH 7.4) a 4°C para eliminar la radioactividad no debida a la unión. Las placas se

secaron, después se selló su parte inferior utilizando selladores de placas Packard y se añadió MicroScint-O (50 μ L) a cada pocillo. Las placas se sellaron (TopSeal A) y se midió la radioactividad debida a la unión al filtro con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) empleando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó por sustracción de la media de NSB de la media de la unión máxima. Los valores de NSB también se sustrajeron de los valores de todos los demás pocillos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas concentración del compuesto-efecto (inhibición de la unión de [^{3} H]-espiperona) se determinaron utilizando diluciones en serie normalmente en el intervalo de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pCI50 (logaritmo negativo de la concentración molar que induce el 50% de inhibición de la unión de [^{3} H]-espiperona).

Ensayo del inicio

Se emplearon cobayas Dunkin–Hartley (de 200 g a 300 g al recibirlos) suministradas por un establecimiento de cría designado. Las cobayas se sacrificaron por dislocación cervical y se extirparon sus tráqueas. Se retiró el tejido conjuntivo adherente y cada tráquea se dividió en cuatro anillos. Posteriormente, los anillos tisulares se acoplaron a un transductor isométrico. Los tejidos se lavaron y se aplicó una fuerza de 1 g a cada tejido. En todos los experimentos se utilizó un diseño de curva pareada. Se aplicó una dosis preparatoria de metacolina 1 μ M a los tejidos. Los tejidos se lavaron posteriormente (tres veces, dejando pasar un minuto entre los lavados), la tensión en reposo de 1g se aplicó de nuevo y los tejidos se dejaron reposar durante 1 hora para que se equilibraran. Posteriormente, los tejidos se concentraron con metacolina 1 μ M y, cuando se obtuvo una respuesta estable, se construyó una curva concentración-respuesta acumulativa a la isoprenalina (10^{-9} M – 10^{-5} M). Los tejidos se lavaron posteriormente (tres veces, dejando pasar un minuto entre los lavados) y se dejaron reposar durante una hora. Al final del periodo de reposo los tejidos se concentraron con metacolina 1 μ M y se añadió una concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de ensayo. Una vez que el tejido alcanzó la relajación máxima, se añadió una concentración $30 \times p[A]_{50}$ del compuesto

de ensayo. Cuando la respuesta tisular alcanzó una meseta de estabilización, se añadió sotalol 10 μM al baño para confirmar que la relajación estaba mediada por β_2 .

Los datos se recogieron usando el programa chart4forwindows de ADInstruments, el cual midió la tensión máxima generada con cada concentración del agonista.

Para cada concentración de la curva de concentración acumulativa de isoprenalina, la respuesta se calculó como el % de relajación de la contracción inducida por metacolina. Se representó una curva del $\log_{10}[\text{agonista}]$ (M) frente al porcentaje de inhibición de la contracción inducida por metacolina. Estos datos se ajustaron posteriormente a un ajuste de curva de regresión no lineal. Para cada experimento, los datos de la curva $E/[A]$ se ajustaron utilizando una función logística de 4 parámetros de la forma:

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

E y $[A]$ son el efecto farmacológico (el % de relajación) y la concentración de agonista respectivamente; α , β , $[A]_{50}$ y m son los parámetros de asíntota, línea de base, posición y pendiente, respectivamente. El $p[A]_{50}$ y la AI de cada curva de isoprenalina se determinaron a partir de este ajuste, para determinar si el tejido era viable para generar un tiempo de inicio para los compuestos de ensayo.

Para cada concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de ensayo, la respuesta se calculó como el % de relajación de la contracción inducida por metacolina. Los resultados se representaron como el % de relajación frente al tiempo, y se calculó y registró el tiempo transcurrido hasta alcanzar un valor de relajación del 90%.

La adición de una concentración de $30 \times p[A]_{50}$ facilitó la determinación del efecto máximo del compuesto sobre el tejido individual. Por consiguiente, se calculó y registró el % del efecto máximo del compuesto para la concentración $p[A]_{50}$.

Farmacocinética en ratas

Se preparó una dosis del compuesto de ensayo utilizando un vehículo para la dosis adecuado. La concentración del compuesto en la solución de dosis se ensayó diluyendo una alícuota hasta una concentración nominal de $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ y calibrando frente a inyecciones de una solución estándar y un estándar de QC (control de calidad) con esta concentración por duplicado. Los compuestos se administraron intravenosamente como un bolo en una vena caudal en grupos de tres ratas de 250-350 g (aproximadamente de $1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$). Para la dosis oral, se administró una dosis a un grupo separado de 2 ó 3 animales a través de una sonda gástrica oral ($3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$). Se evaluaron las dosis recibidas por la pérdida de peso. Normalmente no se retiró la alimentación a los animales antes de administrar la dosis, aunque este efecto se puede investigar si se requiere.

Se extrajeron muestras de sangre (0.25 mL) en jeringas de 1 ml de la vena caudal, se transfirieron a tubos con EDTA y se preparó el plasma por centrifugación (5 min a 13 000 rpm) poco después de la extracción, antes de conservarlas a -20°C . Los tiempos de muestreo típicos fueron 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (min) o hasta que se describió el $t_{1/2}$ terminal con precisión.

La concentración del o de los analito se determinó cuantitativamente en plasma por espectrometría de masas. Se prepararon soluciones de patrones estándares y de control de calidad con una concentración de 1mg/ml en metanol. Se añadió un intervalo de patrones estándares y de QC (control de calidad) preparados mediante dilución en serie a plasma de rata de control. El intervalo de concentraciones cubría el intervalo de niveles de analito presente en las muestras de ratas. Los patrones estándares, de control de calidad y las muestras se sometieron a una extracción líquido-líquido utilizando 50 μL de un solvente orgánico y 100 μL de un solvente orgánico que contenía un patrón interno, seleccionado de forma que fuera muy semejante al analito. Las muestras se mezclaron posteriormente invirtiéndolas repetidamente, se conservaron a -20°C durante al menos 1 h, y se centrifugaron a 3500 rpm en un centrifugador durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas (120 μL) de cada muestra para el análisis por LC/MS. Se esperaba que las muestras estándares y de control de calidad que cubrían el intervalo de concentraciones detectado en las muestras de análisis entraran dentro del 25 % de la concentración nominal.

El análisis de datos farmacocinéticos se realizó utilizando un WinNonlin. Se utilizó un análisis estándar no compartimental para evaluar parámetros tales como Tmax, Cmax, Lambda_z, t1/2_Lambda_z, AUCall, AUCinf (observada), Cl (observada), Vss (observado).

REIVINDICACIONES

1. Una sal farmacéuticamente aceptable de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida siempre que no sea la sal dibromhidrato o diclorhidrato.
2. Una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación donde la sal es un trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, D-mandelato o L-mandelato.
3. Una sal farmacéuticamente aceptable de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida siendo dicha sal una sal citrato, ditosilato, fosfato, dixinafoato, sulfato, monobenzoato, fumarato o besilato.
4. Un proceso para preparar una sal como se reivindica en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso reaccionar un ácido adecuado con *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida en un solvente adecuado, opcionalmente a temperatura elevada.
5. Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1 asociada con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

6. Una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1 pasa usar en terapia.
7. El uso de una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del receptor adrenérgico β_2 es beneficiosa.
8. El uso de una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.
9. Una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
10. Una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1 para el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.
11. Un método para tratar, o reducir el riesgo de padecer, una enfermedad o afección en la cual la modulación de la actividad del receptor adrenérgico β_2 es beneficiosa que comprende administrar a un paciente que lo requiera una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1.
12. Un método para tratar, o reducir el riesgo de padecer, una enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar a un paciente que lo requiera una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, donde la enfermedad o afección es el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA), enfisema pulmonar, bronquitis, broncoestasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.

FIGURAS

Figura 1: DRXP de la forma amorfa del Compuesto B

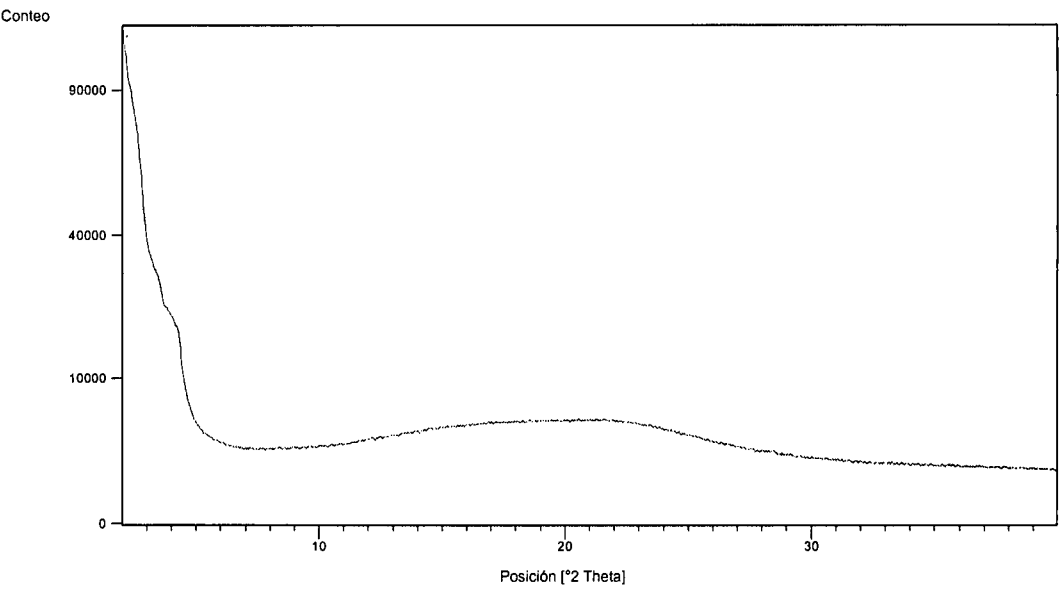


Figura 2: DRXP del Polimorfo A del Compuesto A

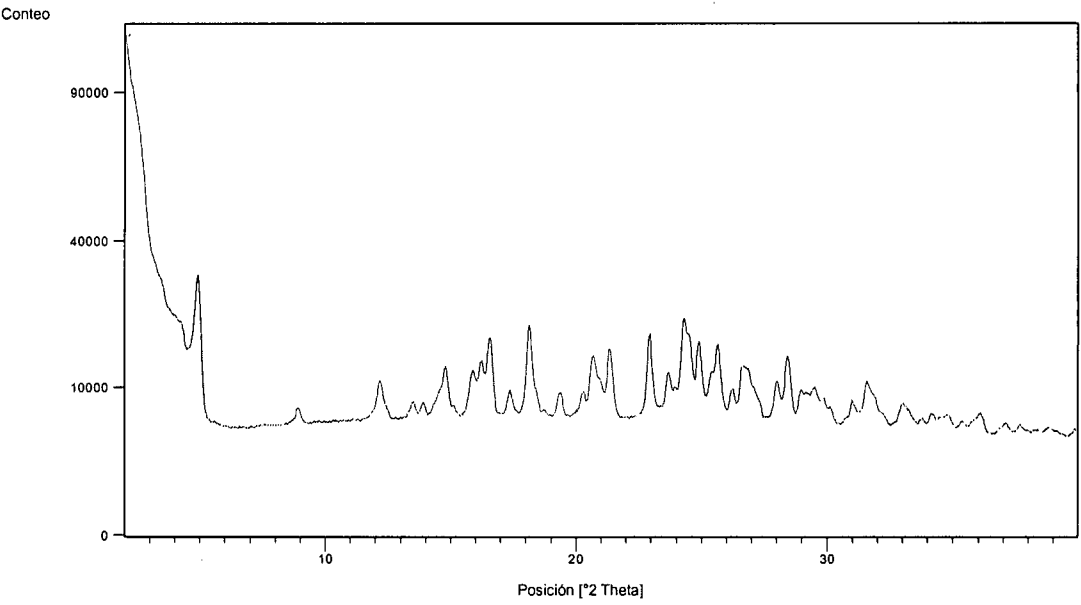


Figura 3: DRXP del Polimorfo A de la sal diclorhidrato del Compuesto B.

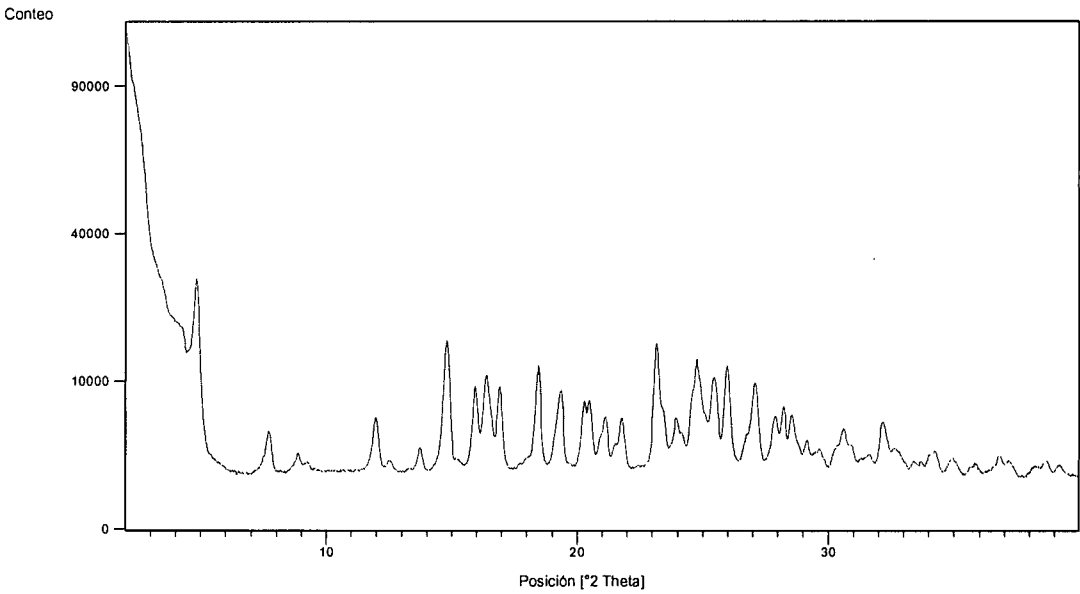
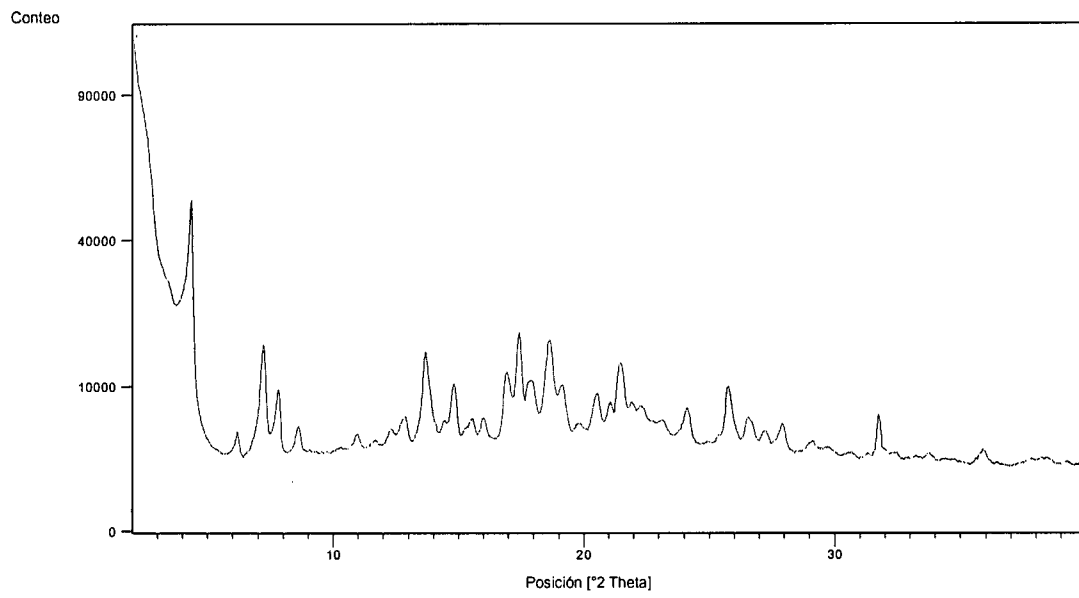


Figura 4: DRXP del Polimorfo A dihidrato de la sal citrato del Compuesto B.



5

HOJA DE REEMPLAZO
(REGLA 26)

Figura 5: DRXP de la forma amorfa de la sal ditosilato del Compuesto B

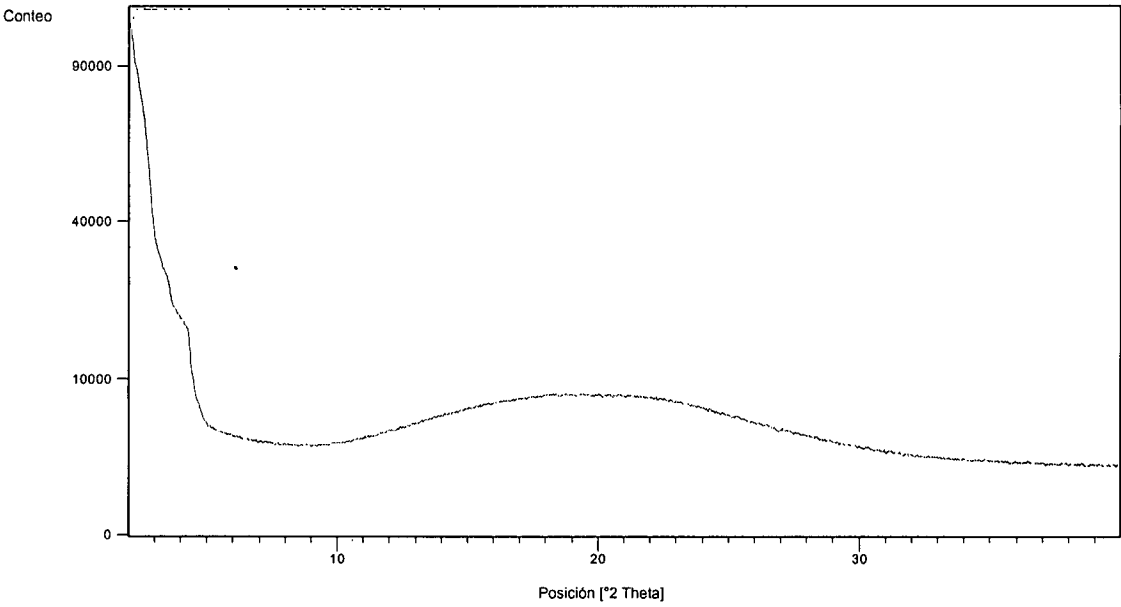


Figura 6: DRXP del Polimorfo A di-hemihidrato de la sal fosfato del Compuesto B.

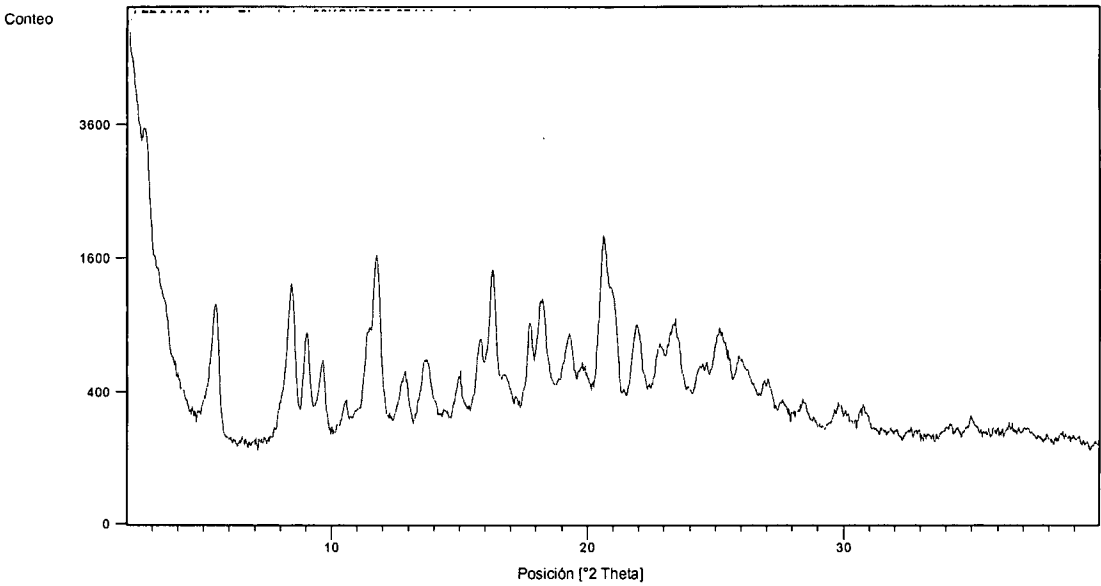


Figura 7: DRXP del Polimorfo A dihidrato de la sal dixinafoato del Compuesto B.

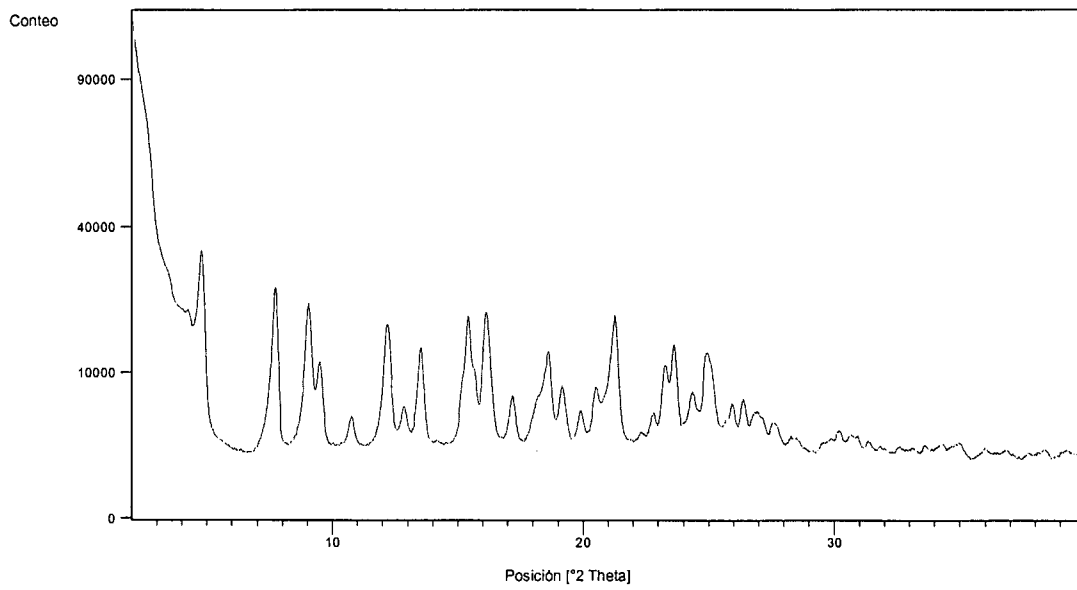
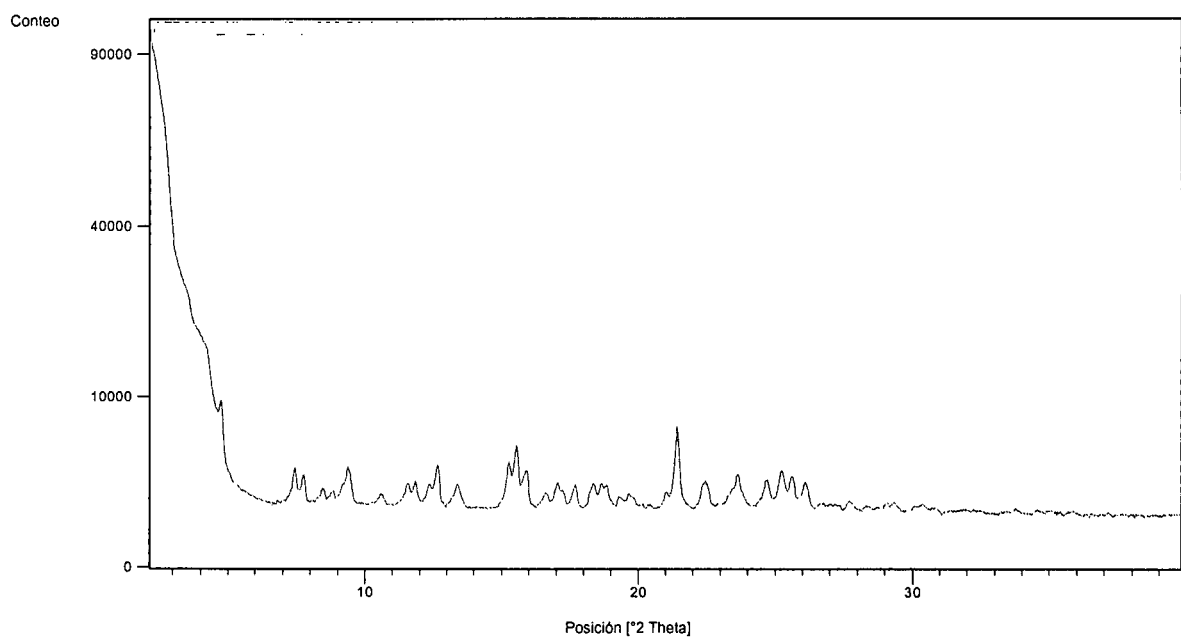


Figura 8: DRXP del Polimorfo A di-hemihidrato de la sal dixinafoato del Compuesto B.



HOJA DE REEMPLAZO
(REGLA 26)

Figura 9: DRXP de la forma amorfa de la sal sulfato del Compuesto B

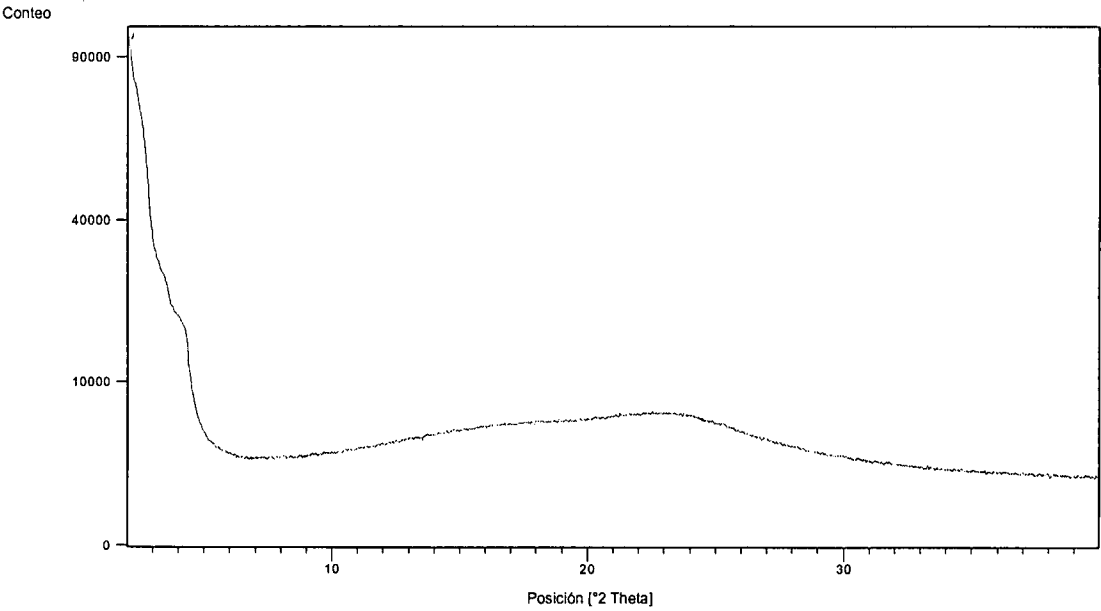


Figura 10: DRXP de la forma amorfa del monobenzoato del Compuesto B

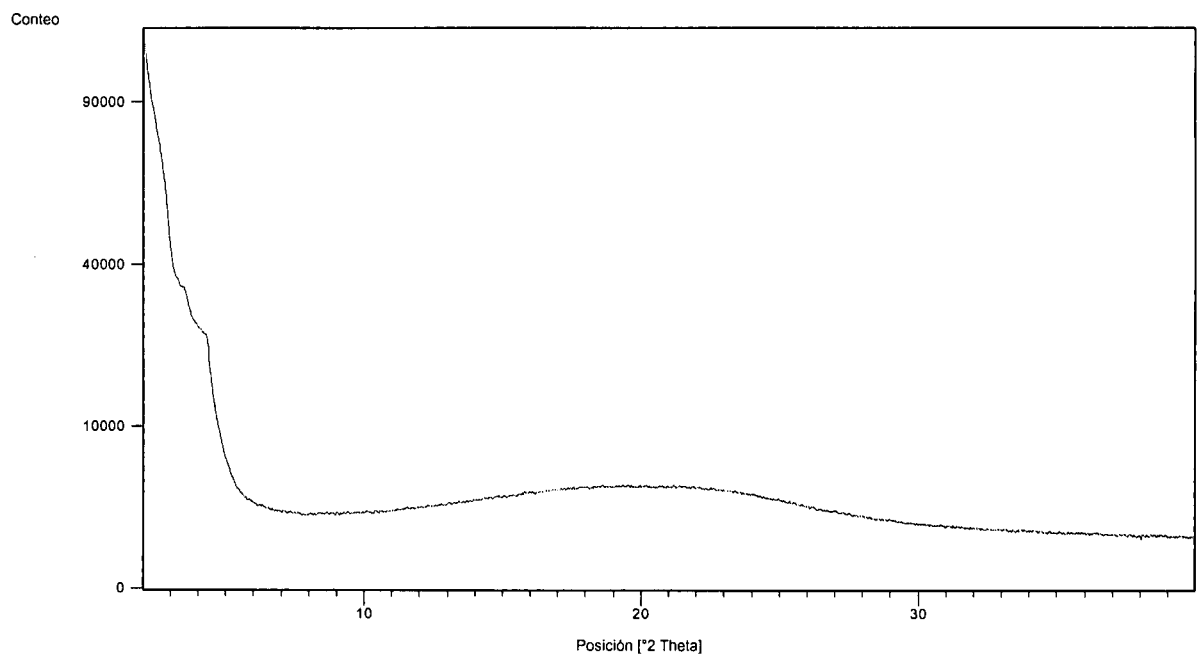


Figura 11: DRXP de la forma cristalina de monobenzoato del Compuesto B

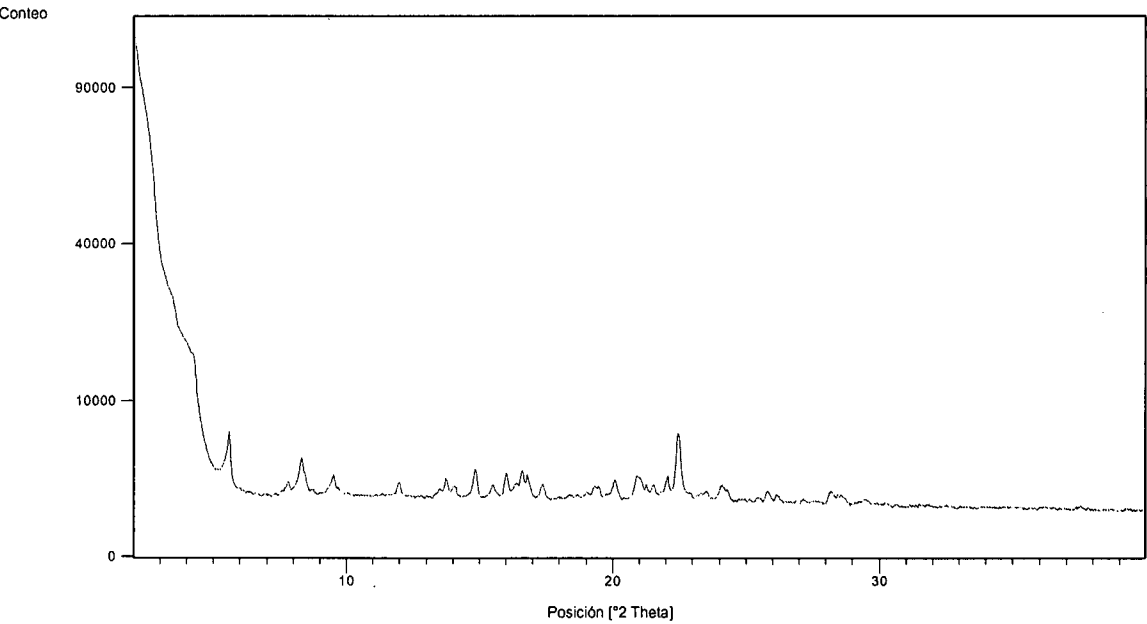


Figura 12: DRXP de la forma amorfa de la sal monofumarato del Compuesto B

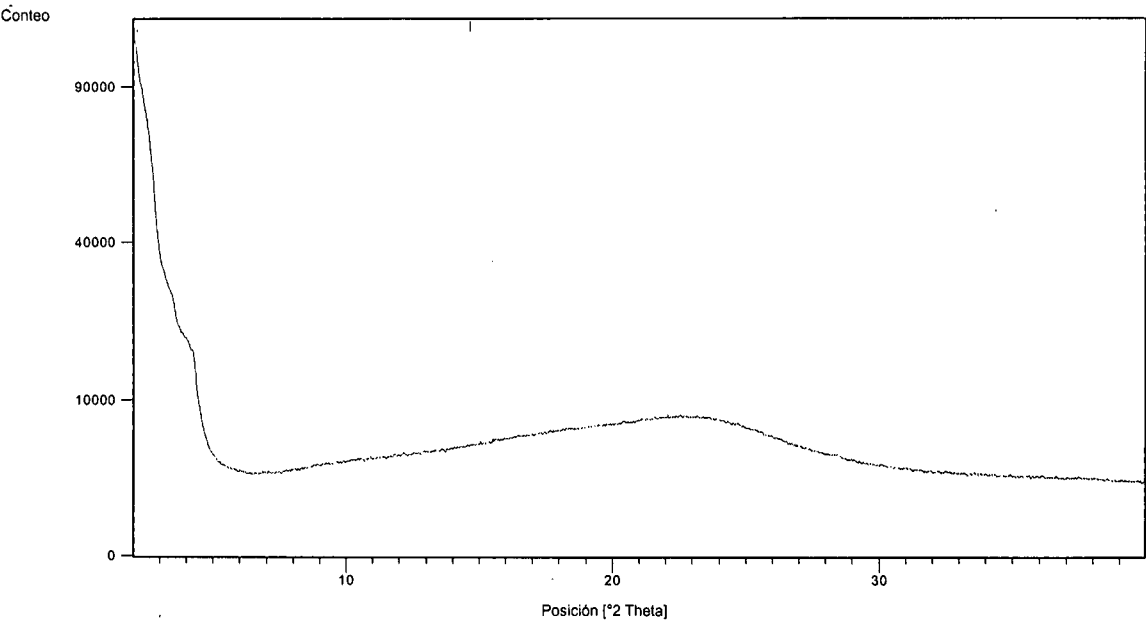
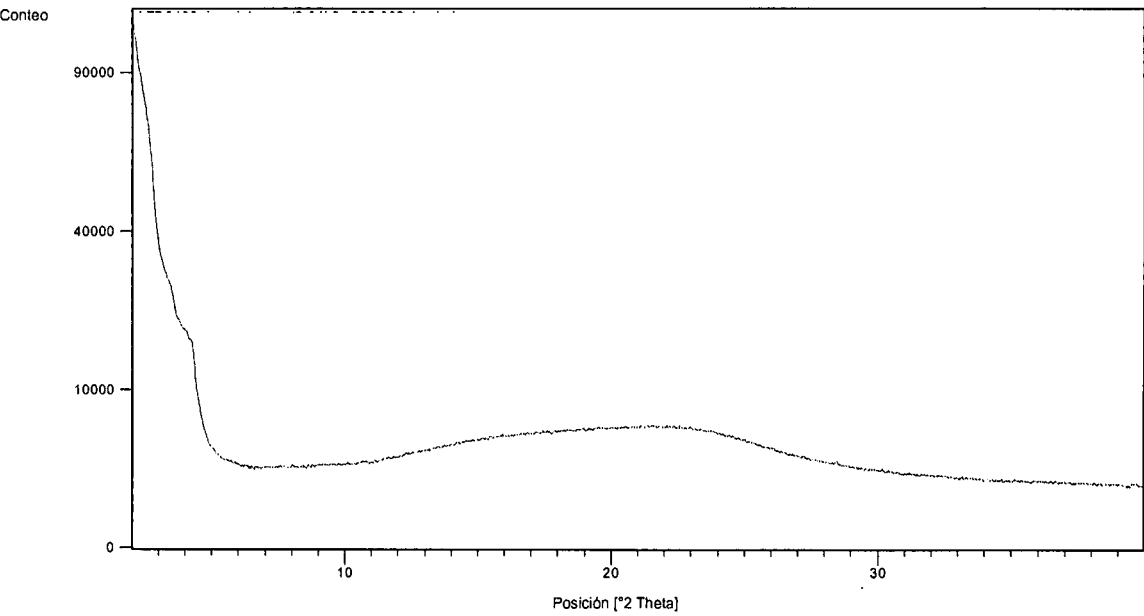


Figura 13: DRXP de la forma amorfa de monobesilato del Compuesto B



5

**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] 15
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 65
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078486- -00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17:08:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	09 78486
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000387
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11065

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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

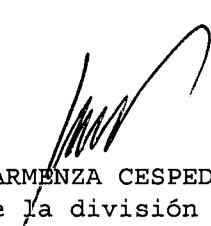
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 78486



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 OCT. 2009
adpall