

OP



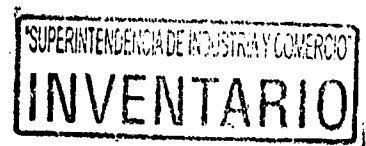
Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

OK
PGT
Organizacion
Digitalizacion CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PGT



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-823916

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-((6,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)
HEXIL)AMINO)-1HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA

COMO AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENERGICO B2

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
ALMIRALL, S.A.

DOMICILIO _____
BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-082396- -00000-0000

Fecha: 2009-08-06 17:28:41

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 64

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda Del general Mitre 151,
E-08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Carlos PUIG DURAN

C/Asturias 93, 2º 2ª,
E-08024 Barcelona,
España

2. Enrique MOYES VALLS

C/Jaume Piquet 4,
E-08017 Barcelona,
España

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/000975

Publicación Internacional No. WO 2008/095720

Fecha: 08 de febrero de 2008

Fecha: 14 de agosto de 2008

6

Título (54)

SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)
HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA COMO
AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β2

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 215/026

8

Prioridad

Si☒ NO☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

ES

09 de febrero de 2007

P200700362

9

Comprobante de pago No.:

09-53.097

Fecha: 21 de julio de 2009

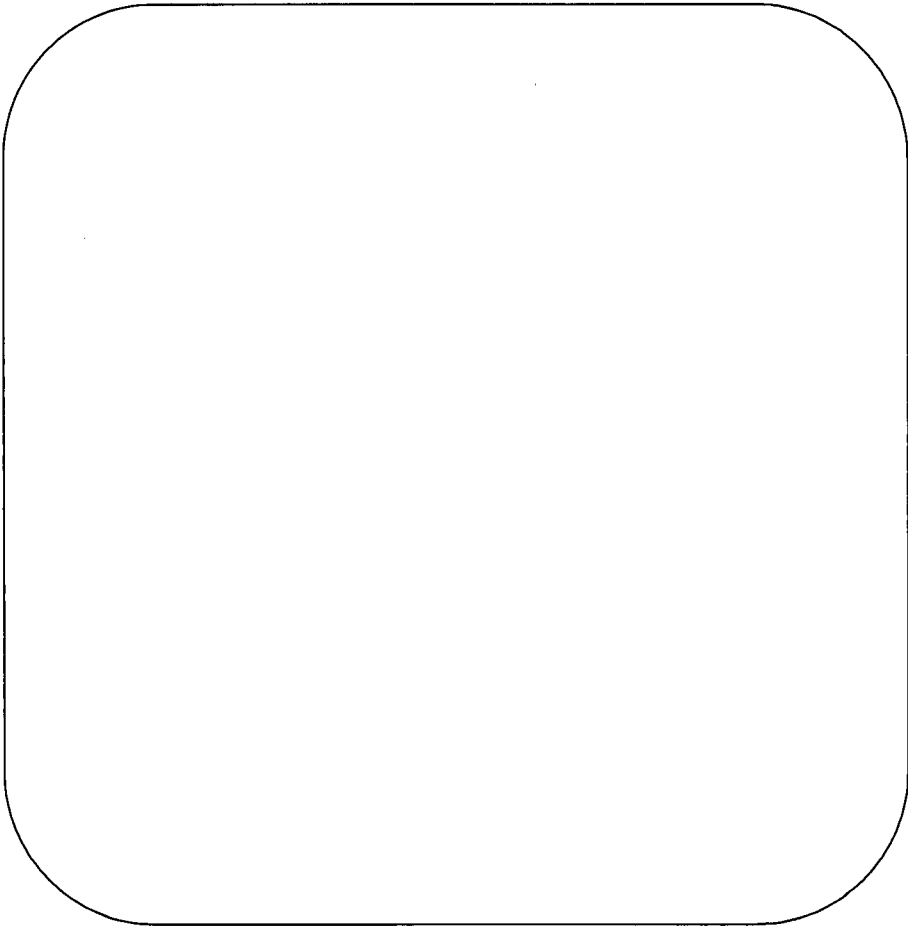
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$100.00.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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 examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/095720 A1

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 17 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

4. ☒ Copia de la carta presentada ante la Oficina Internacional, la cual acredita el cambio de nombre del solicitante **LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.** por **ALMIRALL, S.A.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/095720 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 215/26 (2006.01)

(74) Agent: SRINIVASAN, R., C.; J.A. Kemp & CO., 14
South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/000975

(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.

(22) International Filing Date: 8 February 2008 (08.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P200700362 9 February 2007 (09.02.2007) ES

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

(71) Applicant (for all designated States except US): LABO-
RATORIOS ALMIRALL, S.A. [ES/ES]; Ronda Del gen-
eral Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PUIG DURAN,
Carlos [ES/ES]; C/Asturias 93, 2° 2ª, E-08024 Barcelona
(ES). MOYES VALLS, Enrique [ES/ES]; C/Jaume
Piquet 4, E-08017 Barcelona (ES).

Published:
— with international search report



WO 2008/095720 A1

(54) Title: NAPADISYLATE SALT OF 5-(2-([6-(2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHOXY)HEXYL]AMINO)-1-HYDROX-
YETHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE AS AGONIST OF THE BETA 2 ADRENERGIC RECEPTOR

(57) Abstract: The present invention is directed to crystalline mononapadisylate and/or heminapadisylate salt of 5-(2-([6-(2,2-
difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-8- hydroxyquinolin-2(1H)-one and pharmaceutically acceptable solvates
thereof.

NAPADISYLATE SALT OF 5-(2-{{6-(2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHOXY)
HEXYL}AMINO}-1-HYDROXYETHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1*H*)-ONE AS
AGONIST OF THE β 2 ADRENERGIC RECEPTOR

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to novel crystalline naphthalene-1,5-disulfonic acid salts (napadisylates) of 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, its enantiomers and solvates thereof. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the crystalline salts, methods of using them to treat respiratory diseases associated with β 2 adrenergic receptor activity, and processes and intermediates useful for preparing such salts.

BACKGROUND OF THE INVENTION

β 2 adrenergic receptor agonists are advantageously administered directly into the respiratory tract by inhalation when used for treating pulmonary or respiratory disorders. Several types of pharmaceutical inhalation devices have been developed for administering therapeutic agents by inhalation including dry powder inhalers (DPI), metered-dose inhalers (MDI) and nebulizer inhalers. It is highly desirable to have a crystalline form of the β 2 adrenergic receptor agonists that is neither hygroscopic nor deliquescent and which has a relatively high melting point thereby allowing the material to be micronized without significant decomposition or loss of crystallinity to prepare the pharmaceutical compositions and formulations for use in such devices.

5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one is claimed and described in published patent application WO 2006/122788 A1.

Although the 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one has shown adequate pharmacological behaviour it has proved difficult to obtain it in the form of a salt which is crystalline, not hygroscopic nor deliquescent and which has a relatively high melting point to enable micronization.

So far no crystalline salt of 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one having the desired properties has been reported.

- 5 Accordingly, a need exists for stable, non-deliquescent salt forms of this compound which has acceptable levels of hygroscopicity and relatively high melting points.

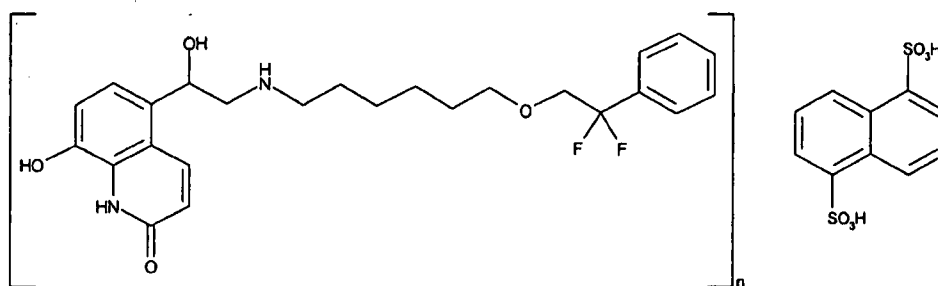
SUMMARY OF THE INVENTION

- 10 It has now been found that naphthalene-1,5-disulfonic acid salts of 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one can be obtained in a crystalline form which is neither hygroscopic nor deliquescent and which has a relatively high melting point thereby allowing the material to be micronized without significant decomposition or loss of crystallinity.

15

The present invention provides a crystalline mononapadisylate and/or heminapadisylate salt of 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

- 20 Typically, the crystalline naphthalene-1,5-disulfonic acid salts of the invention have the formula (I):



(I)

wherein *n* has a value of 1 or 2.

25

The present invention particularly provides the crystalline salt as a mononapadisylate salt or as a heminapadisylate salt and solvates thereof.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a salt of the invention and a pharmaceutically-acceptable carrier. The invention further provides combinations comprising a salt of the invention and one or more other therapeutic agents and pharmaceutical compositions comprising such combinations.

The invention also provides a method of treating a pulmonary disease or condition associated with $\beta 2$ adrenergic receptor activity such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, in a mammal, comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a salt of the invention. The invention further provides a method of treatment comprising administering a therapeutically effective amount of a combination of a salt of the invention together with one or more other therapeutic agents.

The invention further provides synthetic processes and intermediates described herein, which are useful for preparing salts of the invention.

The invention also provides a salt of the invention as described herein for use in medical therapy, as well as the use of a salt of the invention in the manufacture of a formulation or medicament for treating a pulmonary disease or condition associated with $\beta 2$ adrenergic receptor activity such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease in a mammal.

BRIEF DESCRIPTION OF FIGURES

Figure 1 shows the X-Ray Powder Diffraction (XRPD) pattern of 5-(2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate. The figures on the Y axis are intensity (counts). The figures on the X axis show 2 Theta ($^{\circ}$).

Figure 2 shows the DSC pattern of 5-(2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate. The figures on the Y axis are energy (W). The figures on the X axis are temperature ($^{\circ}$ C).

Figure 3 shows the TGA pattern of 5-(2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate. The figures on the Y axis are weight (%). The figures on the X axis are temperature (°C).

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

When describing the salts, compositions and methods of the invention, the following terms have the following meanings, unless otherwise indicated.

10

The term "therapeutically effective amount" refers to an amount sufficient to effect treatment when administered to a patient in need of treatment.

15

The term "treatment" as used herein refers to the treatment of a disease or medical condition in a human patient which includes:

(a) preventing the disease or medical condition from occurring, i.e., prophylactic treatment of a patient;

20

(b) ameliorating the disease or medical condition, i.e., causing regression of the disease or medical condition in a patient;

(c) suppressing the disease or medical condition, i.e., slowing the development of the disease or medical condition in a patient; or

25

(d) alleviating the symptoms of the disease or medical condition in a patient.

The phrase "pulmonary disease or condition associated with β 2 adrenergic receptor activity" includes all pulmonary disease states and/or conditions that are acknowledged now, or that are found in the future, to be associated with β 2 adrenergic receptor activity.

Such disease states include, but are not limited to asthma and chronic obstructive pulmonary disease (including chronic bronchitis and emphysema).

The term "solvate" refers to a complex or aggregate formed by one or more molecules of a solute, i.e. a salt of the invention or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, and one or more molecules of a solvent. Such solvates are typically crystalline solids having a substantially fixed molar ratio of solute and solvent. Representative solvents include by way of example, water, ethanol, isopropanol and the like. When the solvent is water, the solvate formed is a hydrate.

It will be appreciated that the term "or solvate or stereoisomer thereof" is intended to include all permutations of solvates and stereoisomers, such as a solvate of a stereoisomer of a salt of formula (I).

The salts of the invention contain a chiral center. Accordingly, the invention includes racemic mixtures, enantiomers, and mixtures enriched in one of the enantiomers. The scope of the invention as described and claimed encompasses the racemic forms of the salts as well as the individual enantiomers and enantiomer-enriched mixtures.

Of particular interest are the salts:

(*R,S*) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, napadisylate

5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1(*R*)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, napadisylate

(*R,S*) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, heminapadisylate

5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1(*R*)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, heminapadisylate

and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

Of outstanding interest are the salts:

(R,S) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, heminapadisylate
5 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1(R)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, heminapadisylate

and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

10 In an embodiment of the present invention in the salt of formula (I) n has the value of 2.

The invention also encompasses pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a salt as hereinabove defined and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 In an embodiment of the present invention the pharmaceutical composition further comprises a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents.

It is also an embodiment of the present invention that the pharmaceutical composition is formulated for administration by inhalation.
20

The salts of the present invention as hereinabove defined may also be combined with one or more other therapeutic agents, in particular one or more drugs selected from the group consisting of corticosteroids, anticholinergic agents and PDE4 inhibitors.

25 The invention is also directed to a method of treating a disease or condition in a mammal associated with $\beta 2$ adrenergic receptor activity, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a $\beta 2$ adrenergic receptor agonist according to the present invention. It is of particular relevance the method applied to the treatment of a disease or condition which is
30 a pulmonary disease, preferably asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

12

The invention is also directed to the use of a salt of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of a pulmonary disease or condition in a mammal. The mammal is preferably a human being. Particularly relevant pulmonary diseases or conditions are asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

5

The invention is also directed to a salt of formula (I) for use in the treatment of a pulmonary disease or condition. The mammal is preferably a human being. Particularly relevant pulmonary diseases or conditions are asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

10

General Synthetic Procedures

15

The salts of the invention can be prepared using the methods and procedures described herein, or using similar methods and procedures. It will be appreciated that where typical or preferred process conditions (i.e., reaction temperatures, times, mole ratios of reactants, solvents, pressures, etc.) are given, other process conditions can also be used unless otherwise stated. Optimum reaction conditions may vary with the particular reactants or solvent used, but such conditions can be determined by one skilled in the art by routine optimization procedures.

20

Processes for preparing salts of the invention are provided as further embodiments of the invention and are illustrated by the procedures below.

25

The crystalline salts of the invention can be synthesized from 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one and from naphthalene-1,5-disulfonic acid (also known as Armstrong's Acid) or from its tetrahydrate which are commercially available from, for example, Aldrich.

30

Suitable inert diluents for this reaction include, but are not limited to, acetone, dimethylformamide, methanol, ethanol, isopropanol, isobutanol, ethyl acetate, acetic acid and the like, and mixtures thereof, optionally containing water. For example, the free base can be contacted with anhydrous naphthalene-1,5-disulfonic acid, dissolved in methanol.

Upon completion of any of the foregoing reactions, the crystalline salts can be isolated from the reaction mixture by any conventional means such as precipitation, concentration, centrifugation and the like.

- 5 It will be appreciated that while specific process conditions (i.e. reaction temperatures, times, mole ratios of reactants, solvents, pressures, etc.) are given, other process conditions can also be used unless otherwise stated.

10 A crystalline mononapadisylate salt of the invention typically contains between about 0.8 and 1.2 molar equivalents of naphthalene-1,5-disulfonic acid per molar equivalent of the free base, more typically about 1.0 molar equivalents of naphthalene-1,5-disulfonic acid per molar equivalent of the free base.

15 A crystalline heminapadisylate salt of the invention typically contains between about 0.35 and 0.65 molar equivalents of naphthalene-1,5-disulfonic acid per molar equivalent of the free base, more typically about 0.5 molar equivalents of naphthalene-1,5-disulfonic acid per molar equivalent of the free base.

20 The molar ratios described in the methods of the invention can be readily determined by various methods available to those skilled in the art. For example, such molar ratios can be readily determined by ¹H NMR. Alternatively, elemental analysis and HPLC methods can be used to determine the molar ratio.

25 To prepare a crystalline heminapadisylate salt, the free base is typically dissolved in a solvent such as acetonitrile, dimethylformamide, methanol, ethanol, isopropanol, isobutanol, ethyl acetate, acetic acid and mixtures thereof, particularly in methanol to form a 0,10-0,12M solution which is heated to approximately 45-55°C. 0,05-0,06 mols of naphthalene-1,5-disulfonic acid tetrahydrate per liter of base solution are added to the heated solution. The mixture is then stirred for 30 minutes at reflux temperature and then
30 cooled down to 20/25°C and stirred at this temperature for 1 additional hour. The precipitate formed is isolated by filtration, washed with an appropriate solvent such as methanol and dried for example in vacuum at 50°C.

EXAMPLES

General. Reagents, starting materials, and solvents were purchased from commercial suppliers and used as received.

Crystallizations test of salts of 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1(*R*)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one with a broad range of pharmaceutically acceptable acids (comprising among others fumaric, succinic, sulphuric, 1-hydroxy-2-naphthoic, L-tartaric, D-tartaric, hydrochloric, methylsulfonic, p-toluensulfonic, naphthalensulfonic, L-mandelic, D,L-mandelic, citric, 1*S*-camphor-10-sulfonic, L-malic, L-aspartic, L-pirotglutamic and 1,5-disulfonic acids) in a range of different pharmaceutically acceptable solvents (including among others acetone, acetonitrile, ethyl acetate, isobutyl acetate, 2-butanol, chloroform, dichloromethane, dioxane, dimethylformamide, ethanol, water, isopropanol, methyl ethyl ketone, methanol, tetrahydrofuran and toluene) have been undertaken.

Only a few of these tests have yielded crystalline salts. From these crystalline salts only the napadisylate salts were neither hygroscopic nor deliquescent and had a relatively high melting point allowing them to be micronized and to have a long term stability.

A particularly good method to prepare a 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1(*R*)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one heminapadisylate salt comprises dissolving 14,4 mmols of free base in 134 ml of methanol to form a 1,075 M solution which is heated to approximately 50°C. Then, 7.74 mmols of naphthalene-1,5-disulfonic acid tetrahydrate are added to the heated solution. The mixture is then stirred for 30 minutes at reflux temperature and then cooled down to 20/25°C and stirred at this temperature for 1 additional hour. The precipitate formed is isolated by filtration, washed with methanol and dried in vacuum at 50°C.

X-Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis was performed on a Panalytical X-ray powder diffractometer, model X'Pert PRO MPD. The method runs from 2 to 50 degrees 2-Theta with a 0.017 degree 2-Theta step size and a 300 second collection time at each step using an X'celerator detector.

Figure 1 shows an XRPD pattern of the salt 5-(-2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate, which confirms the crystallinity of the sample.

5

The differential scanning calorimetry (DSC) analysis was obtained using a DSC-821 Mettler-Toledo, serial number 5117423874. Samples were weighed into an aluminium pan, an aluminium lid placed on top of the sample and compressed with a brass rod. Samples were equilibrated at 30°C and heated at 10°C / min to 300°C. The instrument was calibrated using indium and zinc standards.

10

Figure 2 shows a DSC pattern of the salt 5-(-2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate. The sample exhibits an endotherm with an onset of around 206°C and there are no changes prior to the melting point range. This indicates that the sample does not convert into any other polymorphs and does not suffer any decomposition, confirming thus its high stability

15

The thermogravimetric (TGA) analysis was obtained using a TGA-SDTA-851 Mettler-Toledo, serial number 5118408555. Samples were placed into a tared aluminium pan and then positioned on a platinum crucible. Samples were heated from 30°C at 10°C / min to 350°C. The instrument was calibrated using indium and aluminium standards.

20

Figure 3 shows a TGA pattern of 5-(-2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate. The sample exhibits a weight loss of 3.1% w/w from approximately 200°C to 220°C due to the decomposition of the sample. Prior to 200°C, and in particular at the temperature range of 80-100°C, the sample does not exhibit any change. This indicates that there is no solvent / water release, confirming thus the lack of hygroscopicity of the sample.

25

30 **Pharmaceutical Compositions**

Pharmaceutical compositions according to the present invention comprise a therapeutically effective amount of a napadisylate salt of 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy) hexyl]amino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one or an

enantiomer or pharmaceutically acceptable solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The pharmaceutical formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient(s) into association with the carrier. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

10

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the salt of the invention and a suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred.

15

Each capsule or cartridge may generally contain between 2µg and 150 µg of each therapeutically active ingredient. Alternatively, the active ingredient (s) may be presented without excipients.

20

Packaging of the formulation may be suitable for unit dose or multi-dose delivery. In the case of multi- dose delivery, the formulation can be pre-metered or metered in use. Dry powder inhalers are thus classified into three groups: (a) single dose, (b) multiple unit dose and (c) multi dose devices.

25

Effective doses are normally in the range of 1-2000 µg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day.

30

For inhalers of the first type, single doses have been weighed by the manufacturer into small containers, which are mostly hard gelatine capsules. A capsule has to be taken from a separate box or container and inserted into a receptacle area of the inhaler. Next, the capsule has to be opened or perforated with pins or cutting blades in order to allow part of the inspiratory air stream to pass through the capsule for powder entrainment or to

35

discharge the powder from the capsule through these perforations by means of centrifugal

force during inhalation. After inhalation, the emptied capsule has to be removed from the inhaler again. Mostly, disassembling of the inhaler is necessary for inserting and removing the capsule, which is an operation that can be difficult and burdensome for some patients.

- 5 Other drawbacks related to the use of hard gelatine capsules for inhalation powders are (a) poor protection against moisture uptake from the ambient air, (b) problems with opening or perforation after the capsules have been exposed previously to extreme relative humidity, which causes fragmentation or indenture, and (c) possible inhalation of capsule fragments. Moreover, for a number of capsule inhalers, incomplete expulsion has
10 been reported (e. g. Nielsen et al, 1997).

- Some capsule inhalers have a magazine from which individual capsules can be transferred to a receiving chamber, in which perforation and emptying takes place, as described in WO 92/03175. Other capsule inhalers have revolving magazines with
15 capsule chambers that can be brought in line with the air conduit for dose discharge (e. g. WO91/02558 and GB 2242134). They comprise the type of multiple unit dose inhalers together with blister inhalers, which have a limited number of unit doses in supply on a disk or on a strip.

- 20 Blister inhalers provide better moisture protection of the medicament than capsule inhalers. Access to the powder is obtained by perforating the cover as well as the blister foil, or by peeling off the cover foil. When a blister strip is used instead of a disk, the number of doses can be increased, but it is inconvenient for the patient to replace an empty strip. Therefore, such devices are often disposable with the incorporated dose
25 system, including the technique used to transport the strip and open the blister pockets.

- Multi-dose inhalers do not contain pre-measured quantities of the powder formulation. They consist of a relatively large container and a dose measuring principle that has to be operated by the patient. The container bears multiple doses that are isolated individually
30 from the bulk of powder by volumetric displacement. Various dose measuring principles exist, including rotatable membranes (e. g. EP0069715) or disks (e. g. GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 and EP 0674533), rotatable cylinders (e. g. EP 0166294; GB 2165159 and WO 92/09322) and rotatable frustums (e. g. WO 92/00771), all having cavities which have to be filled with powder from the container. Other multi dose devices
35 have measuring plungers with a local or circumferential recess to displace a certain

volume of powder from the container to a delivery chamber or an air conduit (e. g. EP 0505321, WO 92/04068 and WO 92/04928), or measuring slides such as the Novolizer SD2FL (ex. Sofotec) which is described in the following patent applications: WO 97/000703, WO 03/000325 and WO 03/061742.

5

Reproducible dose measuring is one of the major concerns for multi dose inhaler devices. The powder formulation has to exhibit good and stable flow properties, because filling of the dose measuring cups or cavities is mostly under the influence of the force of gravity. For reloaded single dose and multiple unit dose inhalers, the dose measuring accuracy and reproducibility can be guaranteed by the manufacturer. Multi dose inhalers on the other hand, can contain a much higher number of doses, whereas the number of handlings to prime a dose is generally lower.

10

15

Because the inspiratory air stream in multi-dose devices is often straight across the dose measuring cavity, and because the massive and rigid dose measuring systems of multi dose inhalers can not be agitated by this inspiratory air stream, the powder mass is simply entrained from the cavity and little de-agglomeration is obtained during discharge.

20

25

Consequently, separate disintegration means are necessary. However in practice, they are not always part of the inhaler design. Because of the high number of doses in multi-dose devices, powder adhesion onto the inner walls of the air conduits and the de-agglomeration means must be minimized and/or regular cleaning of these parts must be possible, without affecting the residual doses in the device. Some multi dose inhalers have disposable drug containers that can be replaced after the prescribed number of doses has been taken (e. g. WO 97/000703). For such semi-permanent multi dose inhalers with disposable drug containers, the requirements to prevent drug accumulation are even more strict.

30

35

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum particle size for inhalation into the bronchial system is usually 1-10 μ , preferably 2-5 μ . Particles having a size above 20 μ are generally too large when inhaled to reach the small airways. To achieve these particle sizes, the particles of the active ingredient as produced may be size reduced by conventional means eg by micronisation. The desired fraction may be separated out by air classification or sieving. Preferably, the particles will be crystalline.

19

Apart from applications through dry powder inhalers the compositions of the invention can also be administered in aerosols which operate via propellant gases or by means of so-called atomisers, via which solutions of pharmacologically-active substances can be sprayed under high pressure so that a mist of inhalable particles results. Such atomisers are described, for example, in WO 91/14468 and WO 97/12687.

Achieving high dose reproducibility with micronised powders is difficult because of their poor flowability and extreme agglomeration tendency. To improve the efficiency of dry powder compositions, the particles should be large while in the inhaler, but small when discharged into the respiratory tract. Thus, an excipient such as lactose or glucose is generally employed. The particle size of the excipient will usually be much greater than the inhaled medicament within the present invention. When the excipient is lactose it will typically be present as milled lactose, preferably crystalline alpha lactose monohydrate. Pressurized aerosol compositions will generally be filled into canisters fitted with a valve, especially a metering valve. Canisters may optionally be coated with a plastics material e. g. a fluorocarbon polymer as described in W096/32150. Canisters will be fitted into an actuator adapted for buccal delivery.

Each dosage unit contains suitably from 1 μg to 100 μg , and preferably from 5 μg to 50 μg of a β_2 -agonist according to the invention.

The compositions of the invention can optionally comprise a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents which are known to be useful in the treatment of respiratory disorders, such as PDE4 inhibitors, corticosteroids and/or anticholinergics.

The amount of each active which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular active, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated.

The active ingredients may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity. Preferably, the active ingredients are administered once or twice a day, most preferably once a day.

Examples of suitable PDE4 inhibitors that can be combined with β 2-agonists are denbufylline, rolipram, cipamfylline, arofylline, filaminast, piclamilast, mesopram, drotaverine hydrochloride, liramilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, 6-[2-(3,4-diethoxyphenyl)thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylic acid (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide (GSK-842470), 9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-(trifluoromethyl)adenine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide, N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridine-4-carboxamide, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride, 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) and the salts claimed in the PCT patent applications number WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 and WO 2005/123692.

Examples of suitable corticosteroids and glucocorticoids that can be combined with β 2-agonists are prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, dexamethasone cipeclate, naflocort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitoate, tipredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone farnesylate, ciclesonide, butixocort propionate, RPR-106541, deprodone propionate, fluticasone propionate, fluticasone furoate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate.

Examples of suitable M3 antagonists (anticholinergics) that can be combined with β 2-agonists are tiotropium salts, oxitropium salts, flutropium salts, ipratropium salts, glycopyrronium salts, trospium salts, revatropate, espatropate, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts (in particular

acidinium salts, more preferably acridinium bromide), 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-3-carboxylic acid endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester salts (DAU-5884), 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-cyclobutyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-one (NPC-14695), N-[1-
5 (6-Aminopyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-cyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamide (J-104135), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-[4(S)-methylhexyl]piperidin-4-yl]-2-phenylacetamide (J-106366), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-(4-methyl-3-pentenyl)-4-piperidinyl]-2-phenylacetamide (J-104129), 1-[4-(2-Aminoethyl)piperidin-1-yl]-2(R)-[3,3-difluorocyclopent-1(R)-yl]-2-hydroxy-2-phenylethan-1-
10 one (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Cyclohexylmethyl)piperidin-3(R)-ylmethyl]carbamoyl]ethyl]carbamoylmethyl]-3,3,3-triphenylpropionamide (Banyu CPTP), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-butynyl ester (Ranbaxy 364057), UCB-101333, Merck's OrM3, 7-endo-(2-hydroxy-2,2-diphenylacetoxo)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0(2,4)]nonane salts, 7-(2,2-
15 diphenylpropionyloxy)-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane salts, 7-hydroxy-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane 9-methyl-9H-fluorene-9-carboxylic acid ester salts, all of them optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally in the form of their pharmacologically-compatible acid addition salts. Among the salts chlorides, bromides,
20 iodides and methanesulphonates are preferred.

Particularly preferred pharmaceutical composition according to the invention comprise a salt of formula (I) and a therapeutically effective amount of one or more additional therapeutic agents selected from the group consisting of mometasone furoate,
25 ciclesonide, budesonide, fluticasone propionate, fluticasone furoate, tiotropium salts, glycopyrronium salts, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts (in particular acridinium salts, preferably acridinium bromide), 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, rolipram, roflumilast, cilomilast and the compounds claimed in the PCT patent
30 applications number WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 and WO 2005/123692

Thus, in one aspect of the invention, the composition comprises a salt of formula (I) and a corticosteroid. Particularly preferred corticosteroids are those selected from the group

consisting of mometasone furoate, ciclesonide, budesonide, fluticasone furoate and fluticasone propionate.

In another aspect of the invention, the composition comprises a salt of formula (I) and an
5 anticholinergic agent. Particularly preferred anticholinergic agents are those selected from the group consisting of tiotropium salts, glycopyrronium salts, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts and 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts. The composition may further comprise a corticosteroid selected from the group consisting of
10 mometasone furoate, ciclesonide, budesonide, fluticasone furoate and fluticasone propionate.

In a still other aspect of the invention, the composition comprises a salt of formula (I) and
15 a PDE4 inhibitor. Particularly preferred PDE4 inhibitors are those selected from the group consisting of rolipram, roflumilast, cilomilast and the compounds claimed in the PCT patent applications number WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 and WO 2005/123692. The composition may further comprise a corticosteroid selected from the group consisting of mometasone furoate, ciclesonide, budesonide, fluticasone furoate and fluticasone propionate. In addition to the salt of the
20 invention and to the PDE4 inhibitor, the composition may further comprise an anticholinergic agent selected from the group consisting of tiotropium salts, glycopyrronium salts, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts and 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts.

25 In a particularly preferred embodiment of the present invention, the composition comprises a salt of formula (I) and a therapeutically effective amount of a 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts. Optionally, the composition further comprises a corticosteroid and/or a PDE4 inhibitor.

30 In another particularly preferred embodiment of the present invention, the composition comprises a salt of formula (I) and a therapeutically effective amount of mometasone furoate. Optionally, the composition further comprises an anticholinergic and/or a PDE4 inhibitor.

35

In yet another embodiment of the invention, the composition comprises salt of formula (I), a corticosteroid, an anticholinergic agent and a PDE4 inhibitor.

5 The salts of formula (I) and the combinations of the invention may be used in the treatment of respiratory diseases, wherein the use of bronchodilating agents is expected to have a beneficial effect, for example asthma, acute or chronic bronchitis, emphysema, or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

10 The active compounds and the salts in the combination, i.e. the β 2-agonist of the invention and the PDE4 inhibitors, corticosteroids or glucocorticoids and/or anticholinergics may be administered together in the same pharmaceutical composition or in different compositions intended for separate, simultaneous, concomitant or sequential administration by the same or a different route.

15 It is contemplated that all active agents would be administered at the same time, or very close in time. Alternatively, one or two actives could be taken in the morning and the other (s) later in the day. Or in another scenario, one or two actives could be taken twice daily and the other (s) once daily, either at the same time as one of the twice-a-day dosing occurred, or separately. Preferably at least two, and more preferably all, of the actives
20 would be taken together at the same time. Preferably, at least two, and more preferably all actives would be administered as an admixture.

The active substance compositions according to the invention are preferably administered in the form of compositions for inhalation delivered with the help of inhalers, especially dry
25 powder inhalers; however, any other form of topical, parenteral or oral application is possible. Here, the application of inhaled compositions embodies the preferred application form, especially in the therapy of obstructive lung diseases or for the treatment of asthma.

30 Additional suitable carriers for formulations of the active salts of the present invention can be found in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. The following non-limiting examples illustrate representative pharmaceutical compositions of the invention.

The invention further encompasses a method of treating a pulmonary disease or condition, such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease in a mammal associated with β 2 adrenergic receptor activity, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition as described above.

In particular the method of treating a pulmonary disease or condition comprises administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a napadisylate salt of a compound of formula (I) and a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agents, such as a corticosteroid, an anticholinergic agent, or a PDE4 inhibitor.

Formulation Example 1 (Gelatin cartridge for inhalation)

Ingredient	Amount
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, napadisylate (micronized)	0,2 mg
Lactose	25 mg

Formulation Example 2 (Formulation for inhalation with a DPI)

Ingredient	Amount
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(R)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, napadisylate (micronized)	15 mg
Lactose	3000 mg

Formulation Example 3 (Formulation for inhalation with a DPI)

Ingredient	Amount
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(R)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, napadisylate (micronized)	15 mg
3(R)-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100 mg
Lactose	3000 mg

Formulation Example 4 (Formulation for inhalation with a DPI)

5

Ingredient	Amount
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(R)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, napadisylate (micronized)	15 mg
Mometasone furoate	400 mg
Lactose	3000 mg

Formulation Example 5 (Formulation for inhalation with a DPI)

Ingredient	Amount
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(R)-	15 mg

hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1 <i>H</i>)-one, napadisylate (micronized)	
3(R)-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxyl)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100 mg
Mometasone furoate	400 mg
Lactose	3000 mg

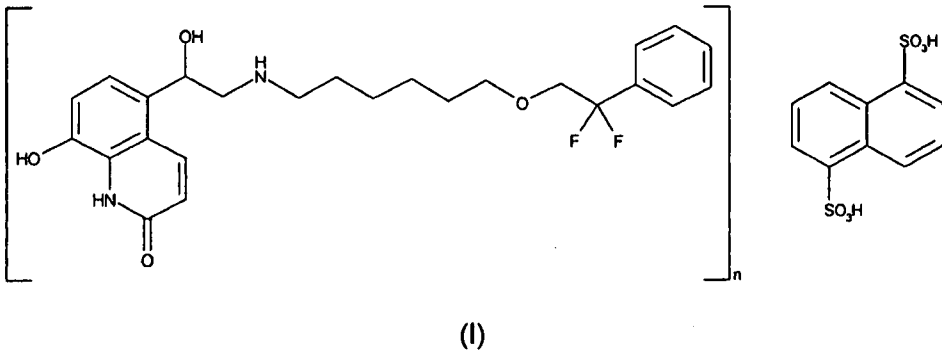
Formulation Example 6 (Formulation for a MDI)

Ingredient	Amount
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1(R)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1 <i>H</i>)-one, napadisylate (micronized)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane	q.s. to 200 ml

CLAIMS

1. A crystalline mononapadisylate and/or heminapadisylate salt of 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one and
5 pharmaceutically acceptable solvates thereof.

2. A salt according to claim 1, which has the formula (I):



10 wherein n has a value of 1 or 2

and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

3. A salt according to claim 2 wherein n has a value of 2.

15

4. A salt according to claim 1 selected from the group consisting of:

- (*R, S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, napadisylate
- 20 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(*R*)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, napadisylate
- (*R, S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, heminapadisylate, and
- 25 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(*R*)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one, heminapadisylate

and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

5. A salt according to claim 4 selected from the group consisting of

(R,S) 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, heminapadisylate
 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino)-1(R)-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, heminapadisylate

and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a salt according to any one of claims 1 to 5 and a pharmaceutically acceptable carrier.
7. The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the composition is formulated for administration by inhalation.
8. The pharmaceutical composition of claim 6 or 7, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agent.
9. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid, an anticholinergic agent, and/or a PDE4 inhibitor.
10. The pharmaceutical composition of claim 8 or 9 wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid selected from the group consisting of prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, dexamethasone cipeclate, naflocort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitoate, tipredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone farnesylate, ciclesonide, butixocort propionate, RPR-106541, deprodone propionate, fluticasone propionate, fluticasone furoate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate.

11. The pharmaceutical composition of claim 8 or 9 wherein the other therapeutic agent is an anticholinergic agent selected from the group consisting of tiotropium salts, oxitropium salts, flutropium salts, ipratropium salts, glycopyrronium salts, trospium salts, revatropate, espatropate, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-
 5 azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-3-carboxylic acid endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester salts (DAU-5884), 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-cyclobutyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-one (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-cyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamide
 10 (J-104135), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-[4(S)-methylhexyl]piperidin-4-yl]-2-phenylacetamide (J-106366), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-(4-methyl-3-pentenyl)-4-piperidinyl]-2-phenylacetamide (J-104129), 1-[4-(2-Aminoethyl)piperidin-1-yl]-2(R)-[3,3-difluorocyclopent-1(R)-yl]-2-hydroxy-2-phenylethan-1-one (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Cyclohexylmethyl)piperidin-3(R)-ylmethyl]carbamoyl]ethyl]carbamoylmethyl]-3,3,3-
 15 triphenylpropionamide (Banyu CPTP), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-butynyl ester (Ranbaxy 364057), UCB-101333, Merck's OrM3, 7-endo-(2-hydroxy-2,2-diphenylacetoxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0(2,4)]nonane salts, 7-(2,2-diphenylpropionyloxy)-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane salts, 7-hydroxy-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-
 20 azoniatriacyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane 9-methyl-9H-fluorene-9-carboxylic acid ester salts, all of them optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally in the form of their pharmacologically-compatible acid addition salts.
- 25 12. The pharmaceutical composition of claim 8 or 9 wherein the other therapeutic agent is a PDE4 inhibitor selected from the group consisting of denbufylline, rolipram, cipamfylline, arofylline, filaminast, piclamilast, mesopram, drotaverine hydrochloride, liramilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, 6-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylic acid (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-
 30 methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide (GSK-842470), 9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-(trifluoromethyl)adenine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide, N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridine-4-carboxamide, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-
 35 isopropyl-3H-purine hydrochloride, 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-

yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) and the compounds claimed in the PCT patent applications number WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 and WO 2005/123692.

13. The pharmaceutical composition according to any one of claims 8 to 12 wherein the other therapeutic agent is selected from the group consisting of mometasone furoate, ciclesonide, budesonide, fluticasone propionate, fluticasone furoate, tiotropium salts, glycopyrronium salts, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, rolipram, roflumilast, cilomilast and the compounds claimed in the PCT patent applications number WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 and WO 2005/123692

14. A combination comprising a salt as defined in any one of claims 1 to 5 and one or more other therapeutic agent, as defined in any one of claims 8 to 13.

15. A method of treating a pulmonary disease or condition in a mammal associated with β_2 adrenergic receptor activity, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition as defined in any one of claims 6 to 13.

16. The method of claim 15 wherein the pulmonary disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

17. The method according to claim 15 or 16, which method further comprises administering a therapeutically effective amount of one or more other therapeutic agent, as defined in any one of claims 8 to 13.

18. Use of a salt according to any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutical composition according to any one of claims 6 to 13, in the manufacture of a medicament for the treatment of a pulmonary disease or condition, as defined in claim 15 or 16, in a mammal.

19. A salt according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutical composition according to any one of claims 6 to 13, for use in the treatment of a pulmonary disease or condition, as defined in claim 15 or 16.

Figure 1: X-Ray Powder Diffraction (XRPD) pattern of 5-(-2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate.

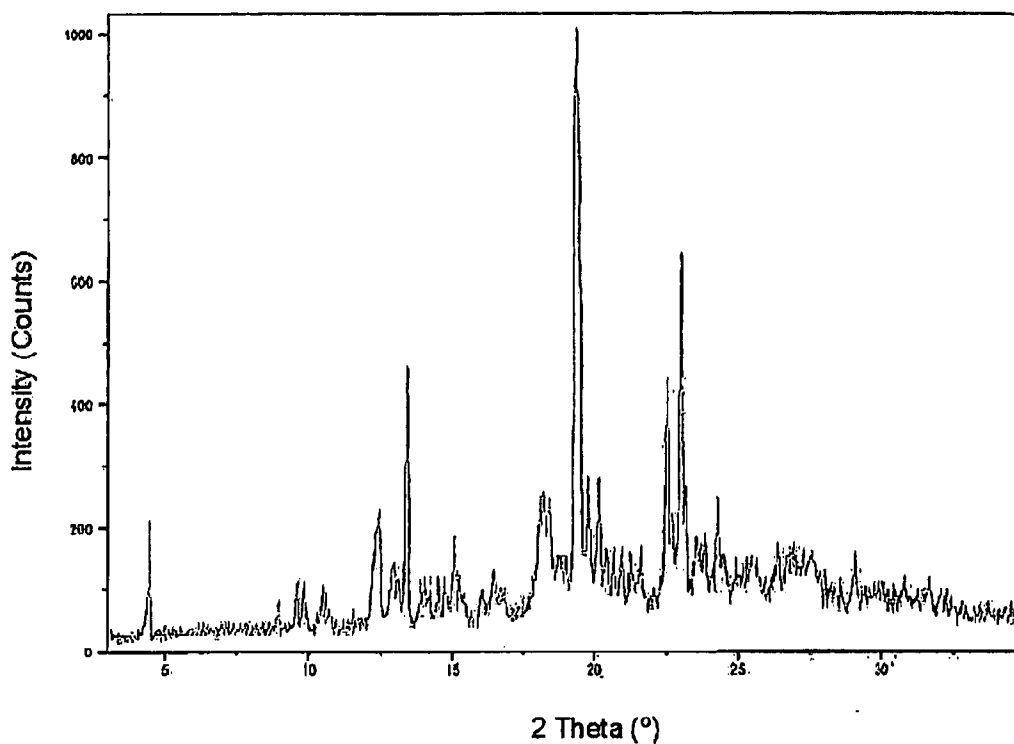


Figure 2: DSC pattern of 5-(-2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy) hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one. heminapadisylate.

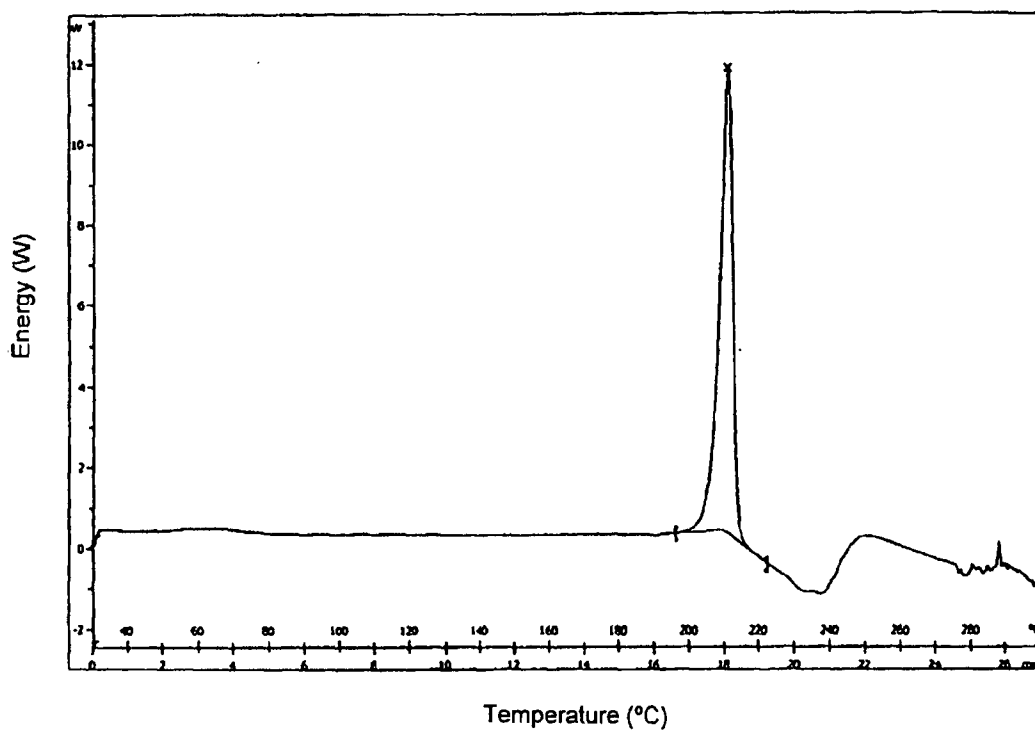
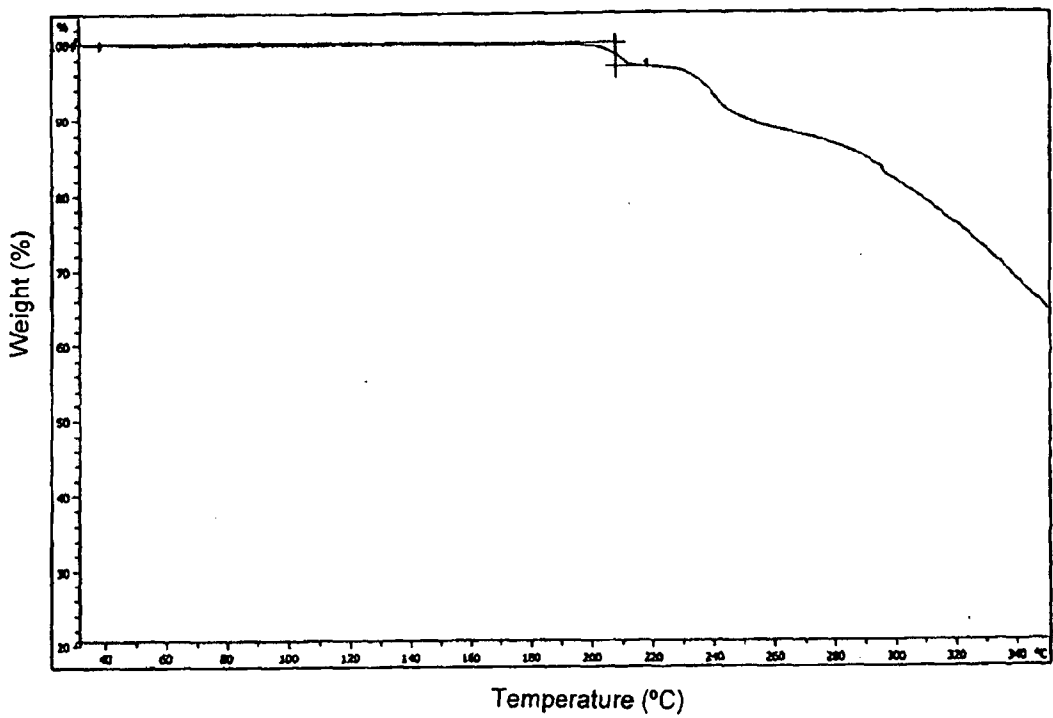


Figure 3: TGA pattern of 5-(-2-(6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexylamino)-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one heminapadisylate.



SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-([6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO)-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β 2

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a sales cristalinas novedosas del ácido naftalen-1,5-disulfónico (napadisilatos) de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, sus enantiómeros y sus solvatos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales cristalinas, procedimientos de su uso para tratar enfermedades respiratorias asociadas a la actividad de los receptores adrenérgicos β 2, y procedimientos e intermedios útiles para preparar tales sales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β 2 se administran de forma ventajosa directamente al aparato respiratorio por inhalación cuando se utilizan para el tratamiento de trastornos pulmonares o respiratorios. Se han desarrollado varios tipos de dispositivos farmacéuticos de inhalación para administrar los agentes terapéuticos por inhalación que incluyen los inhaladores de polvo seco (DPI), inhaladores dosificadores (MDI) e inhaladores nebulizadores. Es muy deseable contar con una forma cristalina de los agonistas de los receptores adrenérgicos β 2 que no sea ni higroscópica ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto que permita así micronizar el material sin descomposición o pérdida significativa de la cristalinidad para la preparación de las composiciones y formulaciones farmacéuticas para su uso en tales dispositivos.

El compuesto 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona se reivindica y se describe en la solicitud de patente publicada WO 2006/122788 A1.

Aunque la 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona ha demostrado un comportamiento farmacológico adecuado, se ha demostrado que es difícil obtenerla en forma de una sal que sea cristalina, no higroscópica ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto que permita su micronización.

Hasta la fecha no se ha descrito ninguna sal cristalina de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona que tenga las propiedades deseadas.

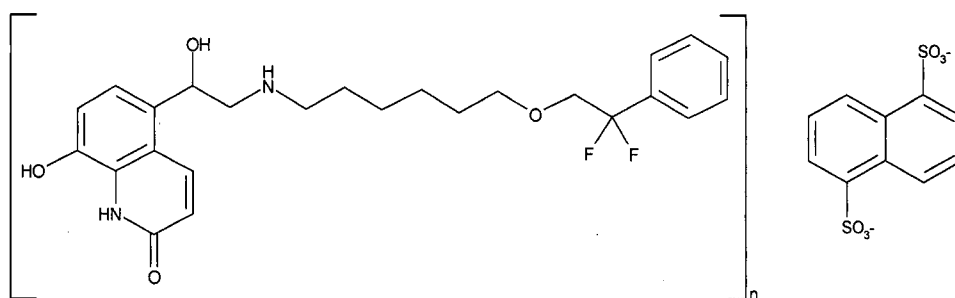
En consecuencia, existe la necesidad de formas salinas estables, no delicuescentes de este compuesto que tenga niveles aceptables de higroscopicidad y puntos de fusión relativamente altos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado que se pueden obtener sales del ácido naftalen-1,5-disulfónico de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en una forma cristalina que no es ni higroscópica ni deliquescente y que tiene un punto de fusión relativamente alto permitiendo así micronizar el material sin descomposición o pérdida significativa de cristalinidad.

La presente invención da a conocer una sal cristalina de mononapadisilato y/o heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Típicamente, las sales cristalinas del ácido naftalen-1,5-disulfónico de la invención tienen la fórmula (I):



en la que n tiene un valor de 1 o 2

La presente invención proporciona de forma particular la sal cristalina en forma de una sal mononapadisilato o en forma de una sal heminapadisilato y sus solvatos.

La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además combinaciones que comprenden una sal de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

La invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar asociada a la actividad de los receptores adrenérgicos β_2 tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en un mamífero, que comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención. La invención proporciona además un procedimiento de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de una sal de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La invención proporciona además procedimientos de síntesis e intermedios que se describen en la presente memoria, que son útiles para preparar sales de la invención.

La invención proporciona también una sal de la invención tal como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento médico, así como el uso de una sal de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para tratar una enfermedad o afección pulmonar asociada a la actividad de los receptores adrenérgicos β_2 tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS.

La figura 1 muestra el difractograma XRPD de la sal heminapadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. El eje Y representan intensidad (cuentas). El eje X representa 2 Theta ($^{\circ}$).

La figura 2 muestra el termograma DSC de la sal heminapadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. El eje Y representa energía (W). El eje X representa temperatura ($^{\circ}$ C).

La figura 3 muestra el termograma TGA de la sal heminapadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. El eje Y representa peso (%). El eje X representa temperatura ($^{\circ}$ C).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Cuando se describen las sales, composiciones y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

El término "tratamiento" tal como se usa en la presente memoria se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

(a) prevenir que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;

(c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

La frase "enfermedad o afección pulmonar asociada a la actividad de los receptores adrenérgicos β_2 " incluye todos los estados de enfermedad y/o afecciones pulmonares que se conocen hasta ahora, o que se encuentren en el futuro, que están asociados a la actividad de los receptores adrenérgicos β_2 . Tales estados de enfermedad incluyen, pero sin limitación

a los mismos, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema).

5 El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir una sal de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más disolventes. Tales solvatos son habitualmente sólidos cristalinos que tienen una proporción molar entre el soluto y el disolvente sustancialmente fija. Los disolventes representativos incluyen a modo de ejemplo, agua, etanol, isopropanol y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato que se forma es un hidrato.

10 Se apreciará que en la expresión "o solvato o estereoisómero del mismo" se pretende incluir todas las permutaciones de solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de un estereoisómero de una sal de fórmula (I).

15 Las sales de la invención contienen un centro quiral. Por consiguiente, la invención incluye mezclas racémicas, enantiómeros y mezclas enriquecidas en uno de los enantiómeros. El alcance de la invención, tal como se describe y se reivindica, abarca las formas racémicas de las sales así como los enantiómeros individuales y mezclas enriquecidas en los enantiómeros.

De interés particular son las sales:

- 20 Napadisilato de (R,S) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 25 Napadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- Heminapadisilato de (R,S) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- Heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

De interés especialmente remarcable son las sales:

- 30 Heminapadisilato de (R,S) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- Heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 En una realización de la presente invención en la sal de formula (I) n tiene el valor de 2.

La invención engloba también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal tal como se define anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También en una realización de la presente invención, la composición farmacéutica se fórmula para su administración por inhalación.

10 Las sales de la presente invención tal como se definen anteriormente también pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE4.

15 La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero asociada a la actividad de los receptores adrenérgicos β_2 , comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acuerdo con la presente invención. De relevancia particular es el procedimiento aplicado al tratamiento de una enfermedad o afección que es una enfermedad pulmonar, preferiblemente asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20

La invención se refiere también al uso de una sal de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar en un mamífero. El mamífero es preferiblemente un ser humano. Las enfermedades o afecciones pulmonares particularmente relevantes son asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25

La invención se refiere también a una sal de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar en un mamífero. El mamífero es preferiblemente un ser humano. Las enfermedades o afecciones pulmonares particularmente relevantes son asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Las sales de la invención pueden prepararse utilizando los métodos y procedimientos que se describen en la presente memoria, o utilizando métodos y procedimientos similares.

35 Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de los procedimientos habituales o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares entre los reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones del procedimiento, a no ser que se indique lo contrario. Las concisiones de reacción óptimas

40

pueden variar dependiendo de los reactivos o disolvente particulares que se usen, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

5 Los procedimientos para preparar las sales de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los procedimientos siguientes.

10 Las sales cristalinas de la invención se pueden sintetizar a partir de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y a partir de ácido naftalen-1,5-disulfónico (también conocido como ácido de Armstrong) o a partir de su tetrahidrato, que están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Aldrich.

15 Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación a los mismos, acetona, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etilo, ácido acético y similar, y sus mezclas, que opcionalmente contienen agua. Por ejemplo, la base libre puede ponerse en contacto con ácido naftalen-1,5-disulfónico anhidro, disuelto en metanol.

Al completar cualquiera de las reacciones anteriores, las sales cristalinas pueden aislarse de la mezcla de reacción mediante cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similar.

20 Se apreciará que, aunque se proporcionan condiciones específicas de los procedimientos (es decir temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares entre los reactivos, disolventes, presiones, etc.) también se pueden utilizar otras condiciones del procedimiento a no ser que se indique lo contrario.

25 Una sal cristalina de mononapadisilato de la invención contiene típicamente entre aproximadamente 0,8 y 1,2 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente aproximadamente 1,0 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la sal de la base libre.

30 Una sal heminapadisilato cristalina de la invención contiene típicamente entre aproximadamente 0,35 y 0,65 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente aproximadamente 0,5 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre.

35 Las relaciones molares que se describen en los procedimientos de la invención pueden determinarse fácilmente mediante diversos procedimientos disponibles para un experto en la materia. Por ejemplo, tales relaciones molares pueden determinarse fácilmente mediante RMN de ¹H. De forma alternativa, se pueden utilizar métodos de análisis elemental y HPLC para determinar la relación molar.

Para preparar una sal cristalina de heminapadisilato, la base libre se disuelve habitualmente en un disolvente tal como acetonitrilo, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etilo, ácido acético y mezcla de los mismos, en particular

metanol, formando una solución 0,10-0,12M que se calienta a 45-55 °C aproximadamente. Luego, se añaden 0,05-0,06 moles de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidratado por litro de solución base a la solución calentada. Se agita la mezcla durante 30 minutos a temperatura de reflujo y después se enfría a 20/25 °C y se agita a esta temperatura durante 1 hora más. El precipitado formado se aísla mediante filtración, se lava con un disolvente apropiado tal como metanol y se seca, por ejemplo, al vacío a 50 °C.

EJEMPLOS

General. Los reactivos, materiales de partida y disolventes se compraron de suministradores comerciales y se utilizaron tal como se recibieron.

Se han realizado pruebas de cristalización de las sales de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona con un amplio abanico de ácidos farmacéuticamente aceptables (que comprenden entre otros los ácidos fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftoico, L-tartárico, D-tartárico, clorhídrico, metilsulfónico, p-toluenosulfónico, naftalenosulfónico, L-mandélico, D,L-mandélico, cítrico, 1S-alcanfor-10-sulfónico, L-málico, L-aspartico, L-piroglutámico y 1,5-disulfónico) en un abanico de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen, entre otros acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato isobutílico, 2-butanol, cloroformo, diclorometano, dioxano, dimetilformamida, etanol, agua, isopropanol, metiletilcetona, metanol, tetrahidrofurano y tolueno).

Sólo algunas de estas pruebas han proporcionado sales cristalinas. De estas sales cristalinas, sólo las sales de napadisilato no eran ni higroscópicas ni delicuescentes y tenían un punto de fusión relativamente alto que permitía su micronización y que tuviera una estabilidad a largo término.

Un procedimiento particularmente bueno para preparar una sal heminaapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona comprende disolver 14,4 mmoles de la base libre en 134 ml de metanol formando una solución 1,075 M que se calienta a 50 °C aproximadamente. Después, se añaden 7,74 mmoles de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidratado a la solución calentada. La mezcla se agita después durante 30 minutos a la temperatura de reflujo y luego se enfría a 20/25 °C y se agita a esta temperatura durante 1 hora más. El precipitado formado se aísla mediante filtración, se lava con metanol y se seca al vacío a 50 °C.

El análisis de difracción en polvo de rayos X (XRPD) se ha realizado en un difractómetro de polvo X-Ray Panalytical, modelo X'Pert PRO MPD. El método utiliza un paso de 2 a 50 grados en 2 theta con una etapa de 0.017 grados en 2 theta y un tiempo de recogida de 300 segundos en cada etapa utilizando un detector tipo X'celerator.

Figura 1 muestra un difractograma XRPD correspondiente a la sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, lo que confirma la cristanilidad de la muestra.

5 El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se ha realizado utilizando un instrumento Mettler-Toledo DSC-821, No. de serie 5117423874. Las muestras han sido pesadas en una bandeja de aluminio, una tapa de aluminio se deposita encima de la muestra y se comprime con una vara metálica. Las muestras se equilibran a 30°C y se calientan a 10°C/min hasta 300°C. El instrumento se calibra utilizando indio y cinc estándares.

10 Figura 2 presenta un termograma DSC de la sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona. La muestra exhibe un endoterma con un inicio de alrededor de 206°C y no se aprecia ningún cambio por debajo del rango de la temperatura de fusión. Esto indica que la muestra no se convierte en
15 ningún polimorfismo ni sufre ninguna descomposición indicando por ello su alta estabilidad.

El análisis termogravimétrico TGA se ha realizado utilizando un instrumento Mettler-Toledo TGA-SDTA-851, No. de serie 5118408555, las muestras se han puesto en una bandeja tarada de aluminio y se han puesto sobre un crisol de platino. Las muestras se han
20 calentado desde 30°C a 10°C/min hasta 350°C. El instrumento se calibró utilizando indio y aluminio estándares.

La figura 3 muestra un termograma TGA de la sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona. La muestra exhibe una pérdida de peso del 3,1% en peso a partir de 200°C-220°C aproximadamente
25 debido a la descomposición de la muestra. Por debajo de 200°C, y particularmente en el intervalo de temperaturas de 80-100°C, la muestra no exhibe ningún cambio. Esto indica la ausencia de liberación del disolvente/agua confirmando por ello la no higroscopicidad de la muestra.

30 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal napadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona o un enantiómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos notorios en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el/los ingrediente(s) activo(s) con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando

de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente fraccionados o ambos y después, si fuera necesario, dar al producto la forma de la formulación deseada.

Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla en polvo para la inhalación de la sal de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia de vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

Cada cápsula o cartucho puede generalmente contener entre 2 μg y 150 μg de cada ingrediente terapéuticamente activo. De forma alternativa, el/los ingrediente(s) activo(s) pueden presentarse sin excipientes.

El acondicionamiento de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la formulación puede estar dosificada previamente o dosificarse durante el uso. Así, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dosis múltiples.

Las dosificaciones eficaces están normalmente en el intervalo de 1-2000 μg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, al día.

Para los inhaladores del primer tipo, las dosis únicas han sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, que son principalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula debe tomarse de una caja o recipiente separado e insertarse en una zona receptáculo del inhalador. Después, la cápsula debe abrirse o perforarse con agujas o cuchillas para permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o para descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vaciada tiene que retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, lo cual es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes.

Otras desventajas relacionadas con el uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) protección deficiente contra la captación de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido previamente expuestas a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o formación de abolladuras, y (c) posible inhalación de fragmentos de las cápsulas. Además, para numerosos inhaladores de cápsula, se ha descrito la expulsión incompleta (por ejemplo Nielsen y cols., 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito desde el cual se pueden transferir cápsulas individuales a una cámara receptora en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, tal como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de

cápsula tienen carruseles con cámaras para las cápsulas que se pueden alinear con el conducto del aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, ver los documentos WO 91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples junto con inhaladores de blister, que tienen un número limitado de dosis unitarias

5 suministradas en un disco o una tira.

Los inhaladores de blister proporcionan mejor protección del medicamento contra la humedad que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta así como la lámina del blister o desprendiendo la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira blister en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero resulta

10 incómodo para el paciente sustituir la tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son a menudo desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las cavidades del blister.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades previamente medidas de la formulación en polvo. Consisten en un contenedor relativamente grande y un principio de medición de dosis que debe ser manejado por el paciente. El contenedor lleva dosis múltiples que se aíslan de forma individual del resto de polvo mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, que incluyen membranas giratorias (por ejemplo el documento EP0069715) o discos (por ejemplo los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo los documentos EP

15 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo el documento WO 92/00771), presentando todos cavidades que deben llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen émbolos de medida con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de entrega o a un conducto de aire (por ejemplo los documentos

20 EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o resbalones de medición tales como los de Novolizer SD2FL (de Sofotec) que se describen en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

La medición reproducible de dosis es una de las preocupaciones principales para los dispositivos inhaladores de dosis múltiples. La formulación de polvo debe tener unas

30 propiedades de flujo buenas y estables, porque la carga de las cucharillas o cavidades de medición de dosis se realiza mayoritariamente por influencia de la fuerza de gravedad. Para los inhaladores recargables de dosis única y de dosis unitarias múltiples, la exactitud y la reproducibilidad de la medición de dosis pueden ser garantizadas por el fabricante. Por otra parte, los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un número de dosis mucho mayor,

35 mientras que el número de operaciones para cargar una dosis es generalmente menor.

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos de dosis múltiples está a menudo dirigida directamente a través de la cavidad de medición de la dosis, y debido a que los sistemas de medición de dosis masivos y rígidos de los inhaladores de dosis múltiples no pueden ser agitados por esta corriente de aire de inspiración, la masa de

polvo es simplemente arrastrada desde la cavidad y se produce poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios distintos de desintegración. Sin embargo, en la práctica, no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al gran número de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, la adhesión del polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración deben minimizarse y/o debe ser posible realizar una limpieza regular de estas piezas, sin afectar a las dosis restantes en el dispositivo. Algunos de los inhaladores de dosis múltiples tienen contenedores de fármaco desechables que pueden sustituirse después de haber tomado el número de dosis prescrito (por ejemplo el documento WO 97/000703). Para tales inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con contenedores de fármaco desechables, los requisitos para evitar la acumulación del fármaco son incluso más estrictos.

Los medicamentos para la administración por inhalación de forma deseable tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo que puede ser inhalado al sistema bronquial es habitualmente de 1-10 μm , preferiblemente de 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 μm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partículas, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo que se producen por medios convencionales por ejemplo mediante micronización. Se puede separar la fracción deseada puede separarse por clasificación mediante aire o por tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

Además de las aplicaciones a través de los inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden también administrar en aerosoles que se activan mediante gases propelentes o por medio de los denominados atomizadores, mediante los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a presión elevada de forma que se produzca una neblina de partículas inhalables. Dichos atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 91/14468 y WO 97/12687.

Es difícil conseguir una reproducibilidad de dosis elevada con los polvos micronizados debido a su deficiente fluencia y su extremada tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deberían ser grandes cuando están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan a las vías respiratorias. Por ello, se emplea generalmente un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente será generalmente mucho mayor que el del medicamento inhalado en la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, habitualmente estará presente en forma de lactosa molida, preferiblemente lactosa α cristalina monohidratada. Las composiciones presurizadas en aerosol se cargarán generalmente en cartuchos provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los cartuchos pueden opcionalmente estar recubiertos de un material plástico, por ejemplo un polímero de fluorocarbono tal como se describe en el documento WO 96/32150. Los cartuchos se introducirán en un actuador adaptado para la administración bucal.

Cada dosis unitaria contiene de forma adecuada de 1 µg a 100 µg, y preferiblemente de 5 µg a 50 µg de un agonista β₂ de acuerdo con la invención.

Las composiciones de la invención pueden opcionalmente comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son conocidos por ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, corticosteroides y/o anticolinérgicos.

La cantidad de cada sustancia activa necesaria para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará dependiendo de la sustancia activa particular, la vía de administración, el sujeto que se esté tratando y el trastorno o enfermedad particular que se debe tratar.

Los ingredientes activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para que muestre la actividad deseada. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día, siendo más preferiblemente una vez al día.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con agonistas de β₂ son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-Dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico (Tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (Supl. 45): Resumen 2557) y las sales reivindicadas en las solicitudes de patente PCT números WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden combinarse con agonistas de β₂ son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetona de triamcinolona, acetona de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de betametasona butirato, flunisolid, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que pueden combinarse con agonistas de $\beta 2$ son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano (en particular sales de aclidinio, más preferiblemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-Feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilílico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonato, sales de éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfanatos.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención particularmente preferida comprende una sal de la fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en furato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano (en particular, sales de aclidinio, más preferiblemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-Feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un corticosteroide. Los corticosteroides particularmente preferentes son aquellos seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un agente anticolinérgico. Los agentes anticolinérgicos particularmente preferentes son aquellos seleccionados del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano y sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. La composición puede comprender adicionalmente un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

En todavía otro aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un inhibidor PDE4. Los inhibidores PDE4 particularmente preferentes son aquellos seleccionados del grupo que consiste en rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692. La composición puede comprender adicionalmente un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona. En adición a la sal de la invención y al inhibidor PDE4, la composición puede comprender adicionalmente un agente anticolinérgico seleccionado del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano y sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano. Opcionalmente, la composición comprende además un corticosteroide y/o un inhibidor PDE4.

En otra realización particularmente preferente de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de furoato de mometasona. Opcionalmente, la composición comprende además un agente anticolinérgico y/o un inhibidor PDE4.

En todavía otra realización de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I), un corticosteroide, un agente anticolinérgico y un inhibidor PDE4.

Las sales de fórmula (I) y las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en las que se espere que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Los compuestos activos y las sales de la combinación, es decir el agonista de $\beta 2$ de la invención y los inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides y/o anticolinérgicos pueden administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en composiciones diferentes preparadas para su administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o una vía diferente.

Se contempla que todos los agentes activos se administrarían al mismo tiempo, o en intervalos de tiempo muy próximos. De forma alternativa, deberían tomarse uno o dos agentes activos por la mañana y el/los otro(s) más tarde durante el día. O en otro escenario, deberían tomarse uno o dos agentes activos dos veces al día y el/los otro(s) una vez al día, bien al mismo tiempo que una de las dos administraciones diarias, o de forma separada. Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente todos, los agentes activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente todos, los agentes activos se administrarían en forma de una mezcla.

Las composiciones de sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones inhalables que se administran con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma de aplicación, tópica, parenteral u oral. En la presente invención, la aplicación de composiciones inhaladas es la forma preferida de aplicación, especialmente en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.

Los vehículos adecuados adicionales para las formulaciones de las sales activas de la presente invención pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

La invención engloba además un procedimiento de tratar una enfermedad o afección pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero asociada a la actividad de los receptores adrenérgicos $\beta 2$, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se describe anteriormente.

En particular, el procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de napadisilato de un compuesto de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como un corticosteroide, un agente anticolinérgico, o un inhibidor de PDE4.

Ejemplo de formulación 1 (Cartucho de gelatina inhalable)

Ingrediente	Cantidad
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-	0,2 mg

8-hidroxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, napadisilato (micronizada)	
Lactosa	25 mg

Ejemplo de formulación 2 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 3 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg
Bromuro de (R)-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano	
Lactosa	3000 mg

5

Ejemplo de formulación 4 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg
Furoato de mometasona	
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 5 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg
Bromuro de 3(R)-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano	100 mg
Furoato de mometasona	400 mg
Lactosa	3000 mg

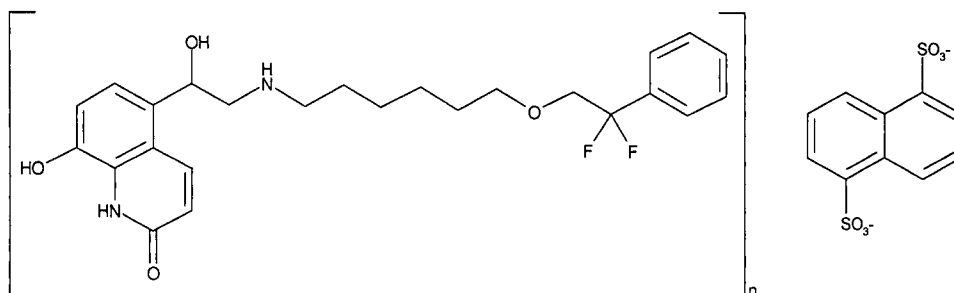
Ejemplo de formulación 6 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	Cantidad
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, napadisilato (micronizada)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s. hasta 200 ml

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de mononapadisilato y/o heminapadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Una sal, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I):



en la que n tiene un valor de 1 o 2

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 2 en la que n tiene el valor de 2.
4. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:
- Napadisilato de (*R,S*) 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- Napadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- Heminapadisilato de (*R,S*) 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- Heminapadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4 que se selecciona del grupo que consiste en:
- Heminapadisilato de (*R,S*) 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- Heminapadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

53

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la composición se fórmula para su administración por inhalación.
- 10 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 15 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE4.
- 20 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide que se selecciona del grupo que consiste en prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetona de triamcinolona, acetona de flucinolona, flucinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de betametasona butirato, flunisolido, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.
- 35 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en la que el otro agente terapéutico es un agente anticolinérgico que se selecciona del grupo constituido por sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales de
40 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-
ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-
Bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-
(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-
2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-
metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-
[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-
Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-
ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-
ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP),
éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilílico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-
2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-
(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano,
sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-
azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-
azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonato, sales de éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-
carboxílico, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus
enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma
de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en la que el
otro agente terapéutico es un inhibidor de PDE4 que se selecciona del grupo
constituido por denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast,
mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast,
apremilast, ácido 6-[2-(3,4-Dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico (tetomilast),
(R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-Dicloro-4-
piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-
842470) 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil) adenina, N-(3,5-Dicloro-4-
piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-
tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida,
clorhidrato de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-
purina, 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-
2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-
difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-
difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (Supl. 45):
Resumen 2557) y las sales que se reivindican en las solicitudes de patente PCT
números WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO
2005/123693 y WO 2005/123692.

- 5 13. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 en la que el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirrolío, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692
- 10 14. Una combinación que comprende una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más agente terapéutico adicional, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13.
- 15 15. Un método de tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar en un mamífero asociada a la actividad de los receptores adrenérgicos β_2 , comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica, tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13.
- 20 16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad pulmonar es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 25 17. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13.
- 30 18. Uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar, tal como se ha definido en la reivindicación 15 ó 16, en un mamífero.
- 35 19. Una sal, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar, tal como se ha definido en la reivindicación 15 ó 16.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una sal cristalina de mononapadisilato y/o heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-
5 hidroxi-quinolin-2(1*H*)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Figura 1: Difractograma XRPD de la sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.

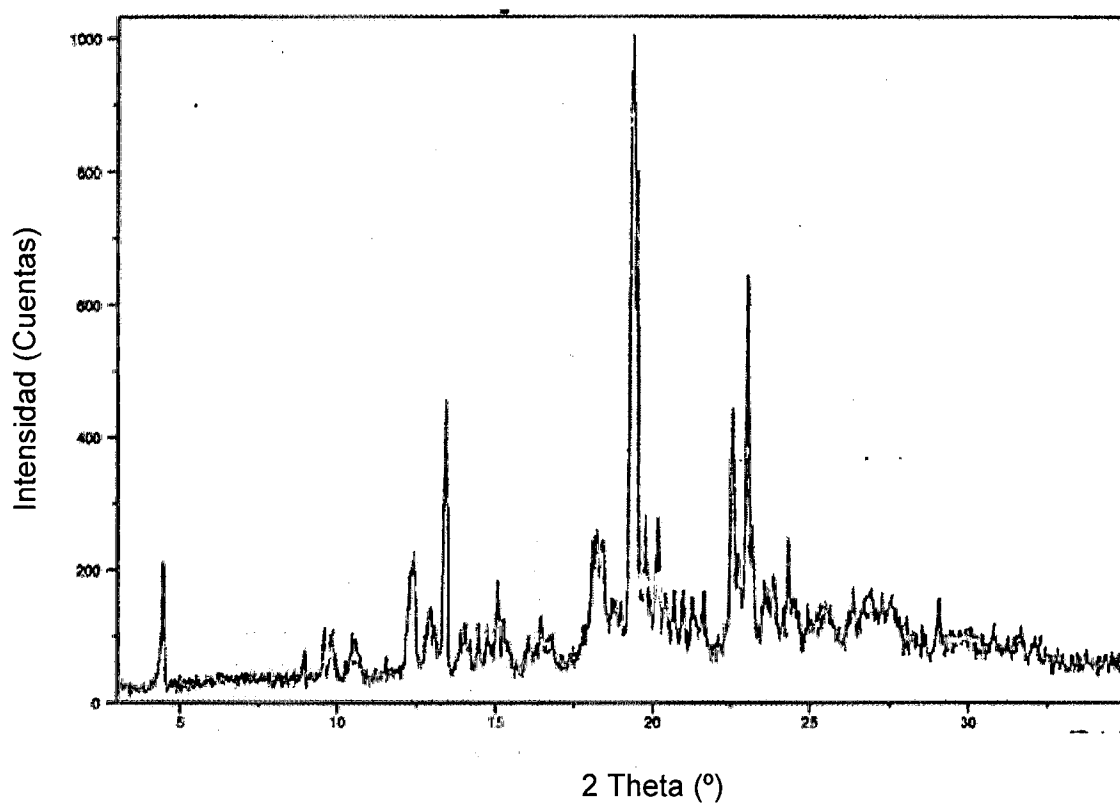


Figura 2: Termograma DSC de la sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.

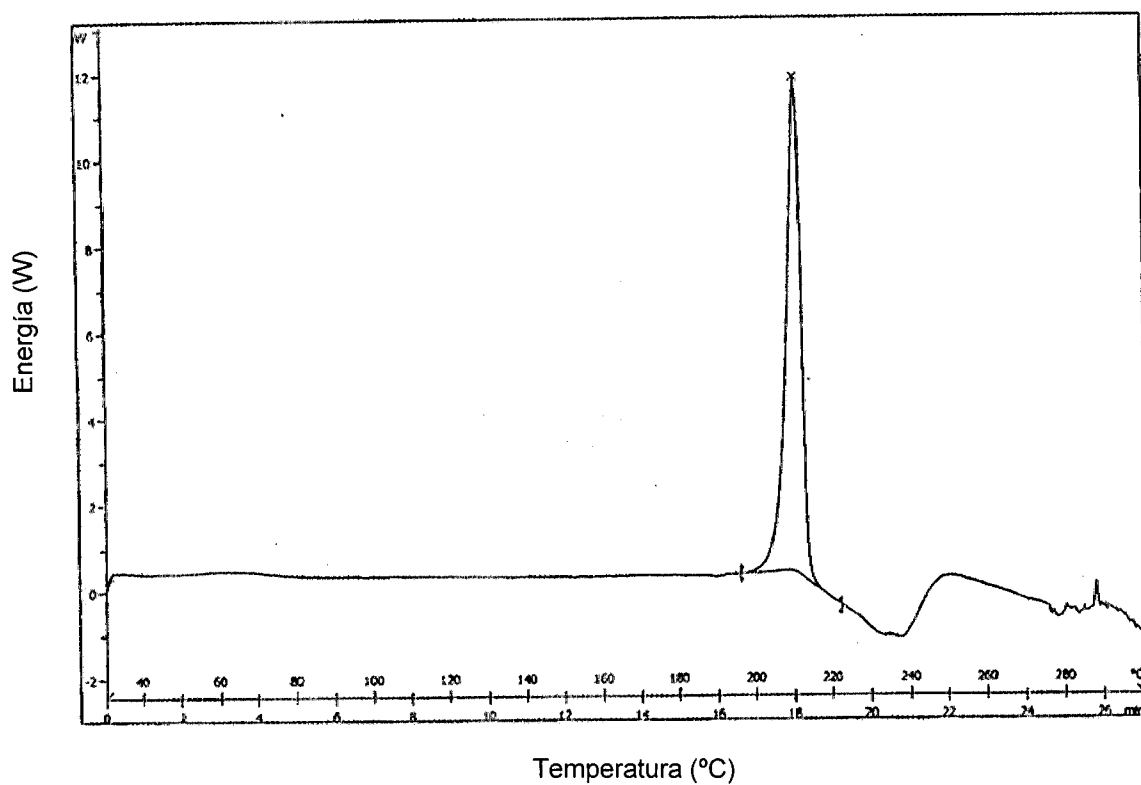
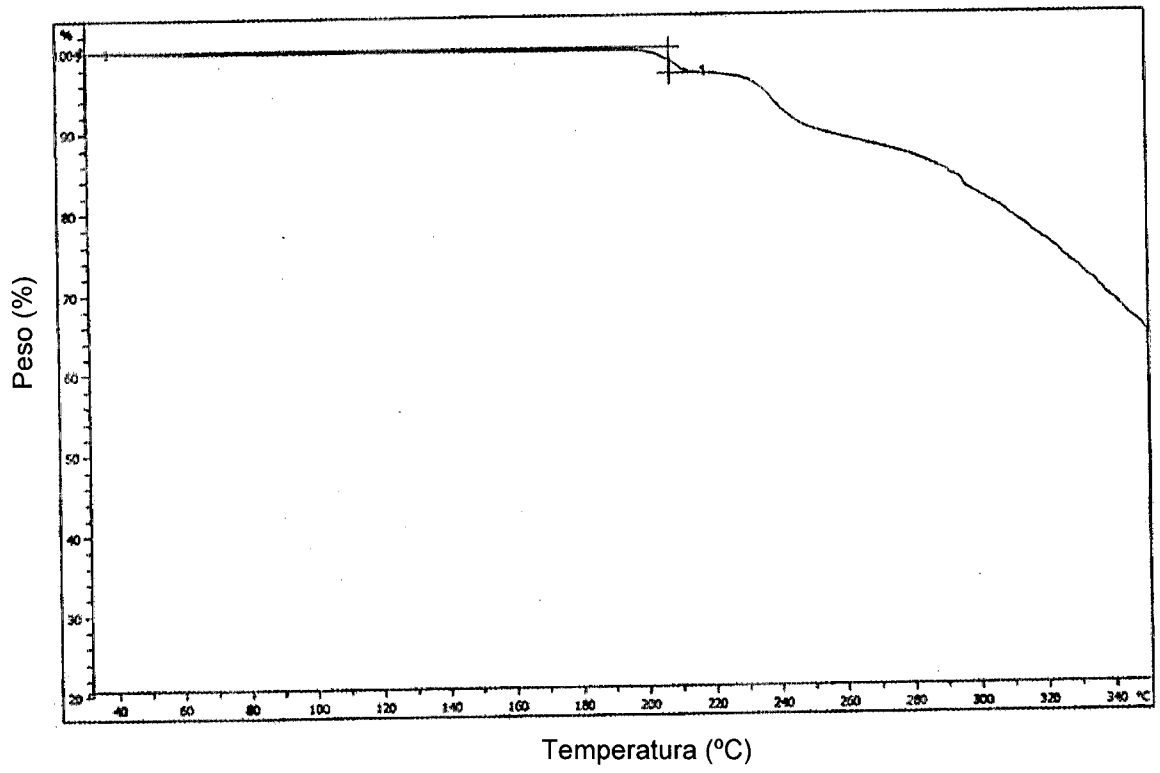


Figura 3: Termograma TGA de la sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/000975

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/26

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages.	Relevant to claim No.
A	WO 2006/122788 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA [ES]; PUIG DURAN CARLOS [ES]; CRESPO CRESPO MA) 23 November 2006 (2006-11-23) cited in the application page 4, line 25 - line 30; claim 1; examples 5,14	1-19
A	BASTIN R J ET AL: "Salt Selection and Optimisation for Pharmaceutical New Chemical Entities" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 4, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 427-435, XP002228592 page 428; table 1	1-5



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.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 2008

Date of mailing of the international search report

28/05/2008

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

Moriggi, J

61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/000975

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006122788 A	23-11-2006	AR 058005 A1	23-01-2008
		AU 2006249146 A1	23-11-2006
		CA 2608493 A1	23-11-2006
		EP 1885684 A1	13-02-2008
		ES 2265276 A1	01-02-2007
		KR 20080008371 A	23-01-2008
		NO 20076498 B	20-02-2008
		UY 29534 A1	31-07-2006

J.A.KEMP & CO.

14 SOUTH SQUARE, GRAY'S INN
LONDON WC1R 5JJ

WIPO,
34 chemin des Colombettes,
1211 Genève 20,
Switzerland.

TELEPHONE: + 44 20 7405 3292
FACSIMILE: + 44 20 7242 8932
E-MAIL: mail@jakemp.com
WEBSITE: www.jakemp.com

8 July 2009

Dear Sirs,

- Re : (1) PCT Application PCT/EP08/000782
(2) PCT Application PCT/EP08/000975
(3) PCT Application PCT/EP08/001616
(4) PCT Application PCT/EP08/003357
(5) PCT Application PCT/EP08/006573
(6) PCT Application PCT/EP08/009469

Change of Company Name from
Laboratorios Almirall, S.A. to Almirall, S.A.

Our Ref : H.3596 /PAC

We enclose a copy of a Notarial Declaration verifying the change of company name to Laboratorios Almirall, S.A. to **ALMIRALL, S.A.**

Please amend your records and notify the national offices of the relevant designated states in good time so that the applications enter the national phase in all the designated states in the new name of the company.

5 further copies of this letter and enclosure are attached hereto for each of the official files.

Kindly acknowledge receipt of this letter by signing and returning the attached copy.

Yours faithfully,

J.A. KEMP & CO.

OXFORD OFFICE · MAGDALEN CENTRE · THE OXFORD SCIENCE PARK · OXFORD OX4 4GA
TELEPHONE: + 44 1865 784760 · FACSIMILE: + 44 1865 784775

MUNICH OFFICE · BAYER KARREE · HAYERSTRASSE 83 · D-80335 MÜNCHEN · GERMANY
TELEPHONE: + 49 89 24 22 97 340 · FACSIMILE: + 49 89 24 22 97 350

M L S AYERS, BSc, EPA, CPA.
G C WOODS, MA, EPA, CPA.
M A MARSHALL, BSc, EPA, CPA.*^Δ
A J WEBB, MA, EPA, CPA.
M J NICHOLLS, MA, EPA, CPA.*^Δ
N J K PRICE, BSc, EPA, CPA.*^Δ
C M KEEN, MA, EPA, CPA.
J G LEBMING, MA, EPA, CPA.
S L SMITH, MA, EPA, CPA.
J E BENSON, BSc, EPA, CPA.
DR. T J DUCKWORTH, EPA, CPA.
S M WRIGHT, BSc, EPA, CPA.*^Δ
P J H CAMPBELL, MA, EPA, CPA.

C H MERRYWEATHER, BA, EPA, CPA.
S E ROQUES, MA, EPA, CPA.*^Δ
A BENTHAM, MA, EPA, CPA.
R C SRINIVASAN, MA, EPA, CPA.
J A FISH, LLB, LL.M. *^Δ
J H SEXTON, BSc, EPA, CPA.*^Δ
G W MCCLUSKIE, BSc, EPA, CPA.*^Δ
DR. R E TYSON, EPA, CPA.
DR. S ALI, EPA, CPA.
M P ROBERTS, MEng, EPA, CPA.
A L SIMONS, MChem, EPA, CPA.
DR. P M TUXWORTH, EPA, CPA.
DR. M P JACKSON, EPA, CPA.

DR. D POWER, EPA, CPA.
T J B HOPKIN, MA, MEng, EPA, CPA.
DR. H FORD, EPA, CPA.

ASSOCIATES :-
S A CURRAN, MA, EPA, CPA.
DR. S A RAYNOR, EPA, CPA.
S P A STANES, LLB.*^Δ
L J GARLICK, MA, MScI, EPA, CPA.
DR. L P CHAPMAN, EPA, CPA.
C V DERHAM, MScI, EPA, CPA.
DR. P J SILCOCK, EPA, CPA.
DR. J A TURNER, EPA, CPA.
K J GREHAN, MChem, EPA, CPA.

DR. D FORSYTHE, EPA, CPA.
DR. J F PERKINS, LLB, EPA, CPA.
C STIRLING, MA.*^Δ
DR. D P O'BRIEN, EPA, CPA.
R S MILLER, LLB.*^Δ

K M FITCHETT, LLB.
DR. S TURNERVILLE, EPA.
DR. J N MILES, EPA.
CONSULTANT :-
A M SENIOR, MA, EPA, CPA.

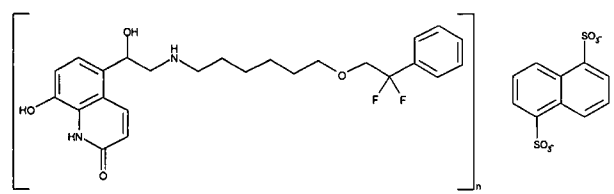
* M/TMA
Δ European Trade Mark Representative

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 215/026	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ALMIRALL, S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad P200700362	(32) Fecha 09/02/2007	(33) País ES
		(72) Inventor(es) CARLOS PUIG DURAN ENRIQUE MOYES VALLS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/09/2009	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 14/08/2008		
Fecha de presentación de la solicitud: 08/02/2008	N° publicación: WO 2008/095720 A1		
No. de solicitud PCT/EP2008/000975			
(54) Titulo: SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO]-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGINICO B2			

Reivindicación(es):

1. Una sal cristalina de mononapadisilato y/o heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Una sal, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I):



en la que n tiene un valor de 1 o 2
y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 2 en la que n tiene el valor de 2.

4. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:
Napadisilato de (R,S) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
Napadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
Heminapadisilato de (R,S) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
Heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4 que se selecciona del grupo que consiste en:
Heminapadisilato de (R,S) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
Heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la composición se fórmula para su administración por inhalación.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE4.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide que se selecciona del grupo que consiste en prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidroclortisona, acetonida de triamcinolona, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidroclortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de betametasona butirato, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidroclortisona, succinato sódico de hidroclortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidroclortisona

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 53,097
FECHA : JULIO 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-082396- -00000-0000

Fecha: 2009-08-06 17:28:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19805542	21/07/2009	22,635,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
		TOTAL :	643,000.00

SON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

006 17153-841-001-9



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha_



No. 09-082396- -00000-0000

Fecha: 2009-08-06 17:28:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Carretera 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)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 82396
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/000975
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10803

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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. Debe aclarar el nombre del solicitante, esto es establecer si, en el petitotio fase nacional, estara ALMIRALL S.A., o LABORATORIOS ALMIRALL S.A.

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

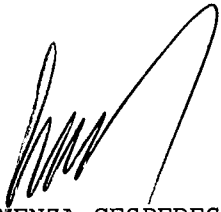
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 82396



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 SET. 2009
adpall