

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	09-75448
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	5

1 28 26

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Capítulo I ☒ Capítulo II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/GB2008/000386

Fecha de Presentación Internacional 06/02/2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 15 a 70	21/07/2009
Reivindicaciones:	Folios 71 a 76	21/07/2009
	Folios 90 a 93	30/09/2009
Prioridad:	GB 0702456.5	08/02/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Las modificaciones de las Reivindicaciones 1 – 10, folios 90 a 93, son aceptadas porque no corresponden a una ampliación de la materia contenida en la solicitud original.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA AGONISTA DE RECEPTORES ADRENERGICOS BETA 2"

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar combinaciones farmacéuticas que comprenden el agente N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o una de sus sales para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un producto farmacéutico que comprende combinados, un primer principio activo que es N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o una de sus sales y un segundo principio activo seleccionado de entre un listado.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/428

5. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a benzitiazolonas en general, cuando la solicitud trata específicamente del agente N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 3 a 10 reclaman un "producto farmacéutico", por lo cual dichas reivindicaciones carecen de claridad debido a que no se puede determinar con precisión cuál es el objeto de la solicitud, ya que la expresión en cuestión abarca un sinnúmero de productos que pueden utilizarse en farmacia tales como un kit, un estuche una composición farmacéutica, un dispositivo, un empaque etc. En consecuencia, el solicitante debe limitar el preámbulo de la solicitud estableciendo de manera concisa a qué producto se refiere.

Las reivindicaciones 3 a 10 se refieren en el preámbulo a un método, se recuerda al solicitante que los métodos de tratamiento o diagnóstico no son patentables según lo establecido en el Art. 20 Dec. 486, por lo cual se recomienda retirar dichos métodos.

Las reivindicaciones 1 a 10 carecen de concisión debido a que reclaman un ilimitado número de combinaciones ya que el segundo agente farmacológico se selecciona de una amplia lista de compuestos que están definidos por la función farmacológica de los mismos lo cual abarca todos los compuestos presentes y futuros que posean dichas propiedades. Se recomienda al solicitante hacer una generalización racional de la materia reclamada.

Las reivindicaciones 1 a 10 carecen de soporte en la descripción ya que la misma no posee de información que evidencie la manera como todas las combinaciones que implican diferentes grupos farmacológicos son una solución al problema técnico planteado, igualmente, no se presenta una número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habiliten a la persona del oficio junto con sus conocimientos generales, para que pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada sin que se requiera de un esfuerzo inventivo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 8 de febrero de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO 08-8387	Derivados de benzotiazolona novedosos	29/01/2008 Prioridad: 09/08/2005*

*Una solicitud colombiana presentada antes de la fecha de prioridad de la Solicitud examinada, se considera anterioridad, aunque no hubiese sido publicada antes de tal fecha.

D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il) etil] amino) etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o su sal bromhidrato (Fls. 104 y 105, ejemplos 7, 15 y 16), en combinación con un agente farmacéuticamente activo adicional (Fls. 99 a 103), como es bromuro de tiotropio (Fl. 100-b), antagonistas CCR1 (Fl. 99-b), antagonista de la función de citoquina (Fl. 99), corticosteroide (Fl. 101), modulador PPARs (fl. 101), un inhibidor COX (Fl. 102) y un inhibidor PDE4 (fl. 100), un excipiente farmacéuticamente, donde el agente farmacéuticamente activo puede administrarse de manera concomitante, secuencial o como un preparación combinada (Fl. 99, párrafo 1). El documento D1 también indica que el compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil] amino) etil)-3-[2-(1-naftil) etoxi] propanamida es útil para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio (fl. 99).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un producto farmacéutico que comprende combinados, un primer principio activo que es N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il) - etil]amino) etil)-3-[2-(1-naftil) etoxi] propanamida o una de sus sales y un segundo principio activo seleccionado de entre un listado.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Un producto farmacéutico que comprende combinados, un primer principio activo que es N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o una de sus sales y un segundo principio activo seleccionado de:	Composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (ejemplos 7, 15 y 16, en combinación con un agente farmacéuticamente activo adicional, como es:
agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR). Antioxidante. Antagonista de CCR1. Antagonista de quimiocinas (no CCR1). Un corticosteroide. Un antagonista de CRTh2. Un antagonista de DP1. Un inductor de histona deacetilasa. Un inhibidor de IKK2. Un inhibidor de COX. Un inhibidor de lipoxigenasa Un antagonista de receptores de leucotrienos. Un inhibidor de MPO. Bromuro de aclidinio, glicoirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, etc. Un inhibidor de p38. Un inhibidor de PDE. Un inhibidor de proteasas. Una estatina. Un antagonista de tromboxanos.	bromuro de tiotropio (col. 30, ln. 19), antagonistas CCR1 (col. 29, ln. 12), corticosteroide (col. 30, ln. 50) y un inhibidor PDE4 (col. 29, ln. 54; col. 28, ln. 23 a col. 33, ln. 31), un excipiente farmacéuticamente aceptable (col. 26, ln. 61 a col. 28, ln. 22), donde el agente farmacéuticamente activo puede administrarse de manera concomitante, secuencial o como un preparación combinada (col. 28, ln. 27-34). El documento D1 también indica que el compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida es útil para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio (col. 26, ln. 45-49).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer una combinación del agente N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi - 2-oxo - 2,3-dihidro - 1,3-benzotiazol-7-il) etil] amino} etil) -3-[2-(1-naftil)etoxi] propanamida (Fls. 10 y 105, ejemplos 7, 15 y 16 reivindicaciones 4 a 6) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (Fl. 105), como la sal bromhidrato (ejemplo 15 y 16), en combinación con un agente farmacéuticamente activo adicional (Fls. 99 a 103), como es bromuro de tiotropio (Fl. 100-b), antagonistas CCR1 (Fl. 99-b), antagonista de la función de citoquina (Fl. 99), corticosteroide (Fl. 101), modulador PPARs (fl. 101), un inhibidor COX (Fl. 102) y un inhibidor PDE4 (fl. 100), un excipiente farmacéuticamente, donde el agente farmacéuticamente activo puede administrarse de manera concomitante, secuencial o como un preparación combinada (Fl. 99, párrafo 1). El documento D1 también indica que el compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil] amino} etil)-3-[2-(1-naftil) etoxi] propanamida es útil para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio (fl. 99).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 10 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

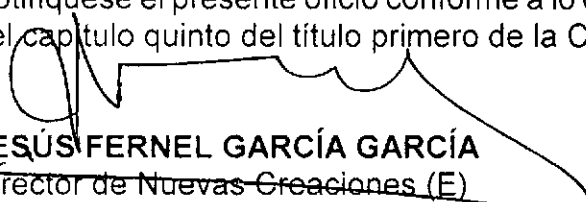
8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 08-8387	1 a 10	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

25 JUL 2012

Elaborado por: Emilce Cano U.
Revisado por: Jacqueline Alfonso.

or et

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008387-00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:48:17 Dep: 2020 NUECHEACI
Tra 11 PATENTE(Y) Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BONNERT, Roger; FLAHERTY, Alice; PAIRAUDEAU, Garry y STOCKS, Michael.**

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough
Leicestershire LE11 5RH; 10 Endsleigh Estate, Carrigaline, Cork.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido e Irlanda.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000927

Fecha: 03/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/018461 A1

Fecha: 15/02/07

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 277/68 y A61K 31/428

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SE
SE
SE

09-08-05
30-08-05
08-03-06

0501793-4
0501914-6
0600515-1

⑨

Comprobante de Pago No. 08-5.657

Fecha: Enero 22 de 2008

N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloksi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloksi-*N*-fenilpropanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)-3-[2-(1-naftil)etoksi]propanamida;
N-(3-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]propil)-3-(2-feniletoksi)-*N*-(2-feniletil)propanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloksi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida;
3-[2-(4-bromofenil)etoksi]-*N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetilpropanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil]-3-fenetiloksi-*N*-piperidin-4-il propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)-3-(2-feniletoksi)propanamida;
4-hidroxi-7-[2-({2-([3-(2-feniletoksi)propil)(2-feniletil)amino]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona;
N-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)-3-(2-feniletoksi)propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etoksi]propanamida;
3-[2-(3-clorofenil)etoksi]-*N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)-3-[2-(4-hidroksifenil)etoksi]propanamida;
3-[2-(2,3-diclorofenil)etoksi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)propanamida;
3-[2-(2-bromo-5-metoksifenil)etoksi]-*N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)propanamida;

compuesto de la invención, es administrado concurrentemente o secuencialmente como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como (pero sin restringirse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), soriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los siguientes agentes: agentes anti-inflamatorios no-esteroidales (de aquí en adelante NSAIDs) incluyendo inhibidores de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 no selectivos ya sea aplicados tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores de COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donores de óxido nítrico que inhiben ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (ya sea administrados mediante rutas tópicas, orales, intramusculares, intravenosas, o intra-articulares); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las rutas de señalización de citoquina tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta-, y gamma-interferonas; factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1); interleucinas

(IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α) tales como anticuerpos anti-TNF monoclonales (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Adicionalmente la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que marca Linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R) o linfocitos T (tal como CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMPs), p.e., las estromelisinases, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenileuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofen-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-ter-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno piridinil-sustituido tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4, seleccionado del grupo que consiste de las fenotiazin-3-*i*1s tal como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de la isoenzima PDE selectivo incluyendo un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina,

astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicado oralmente, tópicamente o parenteralmente.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de bomba de protón (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, seudodefdrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico incluyendo antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como [flunisolida, triamcinolona-acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona].

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPARs.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de transcriptasa reversa nucleósida tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor 2 de angiotensina; un agente de disminución de lípido tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de célula sanguínea tal como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de agregación de plaqueta.

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

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa centralmente o periféricamente (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes anti-depresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideal *inhibidor cox.*

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado parenteralmente o tópicamente (incluyendo inhalado) tal como lignocaína o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor activador de plaqueta (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de molécula de adhesión incluyendo antagonista de VLA-4; (vi) una catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de quinina-B.sub1. - o B.sub2. -;

- un modulador de la función del receptor de quimioquina (tal como un antagonista del receptor CCR1); o,
- un inhibidor de la función p38 quinasa.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede usarse en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación del mismo, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan o una nitrosoúrea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumor (por ejemplo un antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotero); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilolotoxina como etoposida, teniposida, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citoestático tal como un antioestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprona, lin o buserelin), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa

(vii) un agente usado en terapia en contra sentido, por ejemplo uno dirigido a los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

(viii) un agente usado en criterio de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; y

(ix) un agente usado en un criterio de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citoquinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas celulares de tumor transfectadas con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

La presente invención sera ahora explicada mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Métodos Generales

Los datos de RMN ^1H fueron registrados en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo- d (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) o

(por ejemplo un anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de célula de cáncer (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento hepatocito;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular, un compuesto revelado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) o un compuesto que trabaja mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como Combretastatina A4 o un compuesto revelado en WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 o WO02/08213;

de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.07 g) como un aceite viscoso.

m/e 312.5 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 10H), 4.40 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.43 (t, 2H).

c) N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-N-fenil-propanamida

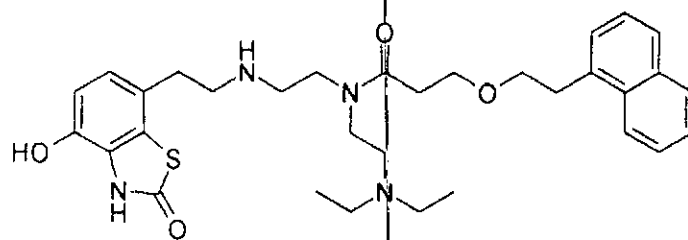
Se disolvió *N*-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-*N*-fenil-propanamida (Ejemplo 6b), 0.06 g) en metanol (3 mL) y se trató con bromhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0.047 g), cianoborohidruro de sodio (0.005 g), ácido acético (3 gotas) y agua (15 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agregó amoniaco (7N en metanol, 5 gotas) y la mezcla fue concentrada. El residuo recolectado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (elución de gradiente de 0.2% de amoniaco:acetonitrilo 95:05 en una columna "Xterra" (marca comercial)) para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido.

m/e 506.5 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.07 (m, 7H), 6.81(d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 4H), 2.72 – 2.69 (m, 4H), 2.22 (t, 2H).

Ejemplo 7

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



a) 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoato de ter-butilo

Se trató 1-naftalen etanol (10g) con hidróxido de benciltrimetilammonio (Triton B[®], 0.9 mL de una solución al 40% en metanol) y la mezcla resultante se agitó *al vacío* por 30 minutos. La mezcla fue entonces enfriada hasta 0°C y se trató con ter-butyl acrilato (8.19g). La mezcla resultante se tibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla cruda fue posteriormente absorbida sobre óxido de aluminio (30 g) y eluida con dietiléter (200 mL). Los orgánicos fueron concentrados para dar un material crudo (16.6 g) que fue purificado mediante cromatografía flash de sílice eluyendo con dietiléter:hexano 1:8, para dar el compuesto del subtítulo (12.83 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

b) ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanóico

Se recuperó 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoato de ter-butilo (Ejemplo 7a), 6.19 g) en diclorometano (30 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y se agregó un adicional de 1 mL de ácido trifluoroacético y la solución se agitó durante la noche. La mezcla fue concentrada, recuperada en solución de hidróxido de sodio 2M (30 mL) y lavada con éter (2 x 20mL). La capa acuosa fue posteriormente acidificada (usando ácido clorhídrico 1M) y se extrajo con éter

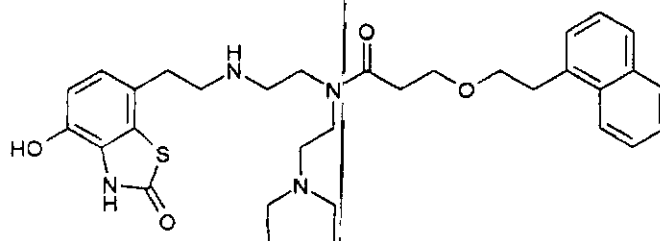
Una solución de sulfóxido de dimetilo (0.037 g) en diclorometano (1 mL) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (0.030 g) en diclorometano (10 mL) a -78°C . La reacción se agitó por 15 minutos y luego se adicionó una solución de *N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 14a), 0.067 g) en diclorometano (lavado 1 mL + 1mL) y la reacción se agitó por un adicional de 15 minutos. Se añadió trietilamina (0.11 g) y la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante un período de 1 hora. La mezcla fue posteriormente diluida (diclorometano, 30 mL), los orgánicos lavados con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL) y luego con salmuera (20mL), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados *al vacio* para dar un producto de aldehído crudo que se usó inmediatamente. El producto crudo se disolvió en metanol (10 mL) y se agregó clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (0.054 g) junto con ácido acético (0.1 mL) y agua (0.1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.014 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó amoníaco (7N en metanol, 1 mL) y la mezcla fue concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash de columna de sílice eluyendo con 1% de amoníaco; 5%-7% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.012 g).

m/e 501 (M+H)⁺

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.18 (m, 5H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.25 (d, 6H).

Ejemplo 15

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



Se disolvió *N*-[2-(diethylamino)etil]-*N*-(2-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida, preparada como se describe en el Ejemplo 7 (52mg), en etanol (1.5 ml) y se trató con 48 % de ácido bromhídrico (21 μ l). La sal de dibromhidrato blanca fue recolectada por filtración. Rendimiento 58mg.

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

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

Ejemplo 16

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

