



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-75448

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : "COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA
AGONISTA DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS BETA 2"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/428

71. SOLICITANTE : ASTRAZENECA AB

DOMICILIO: SÖDERTÄLJE, SUECIA

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

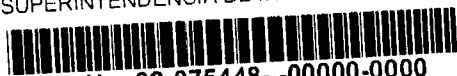
22. BOGOTÁ, D.C. JUL. 2009

(FORMA P 10).

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-075448- -00000-0000

Fecha: 2009-07-21 16:22:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED 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: CADOGAN, Elaine, Bridget; CONNOLLY, Stephen; NICHOLLS, David, John; WILEY, Katherine, Elisabeth y YOUNG, Alan.

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000386

Fecha: 06/02/08

Publicación Internacional No. WO 2008/096111 A1

Fecha: 14/08/08

⑥

TÍTULO (54) "COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA AGONISTA DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS BETA 2"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/428

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

08/02/07

(31) Número de Solicitud

0702456.5

⑨

Comprobante de Pago No. 09-41,721

Fecha: Junio 8 de 2009

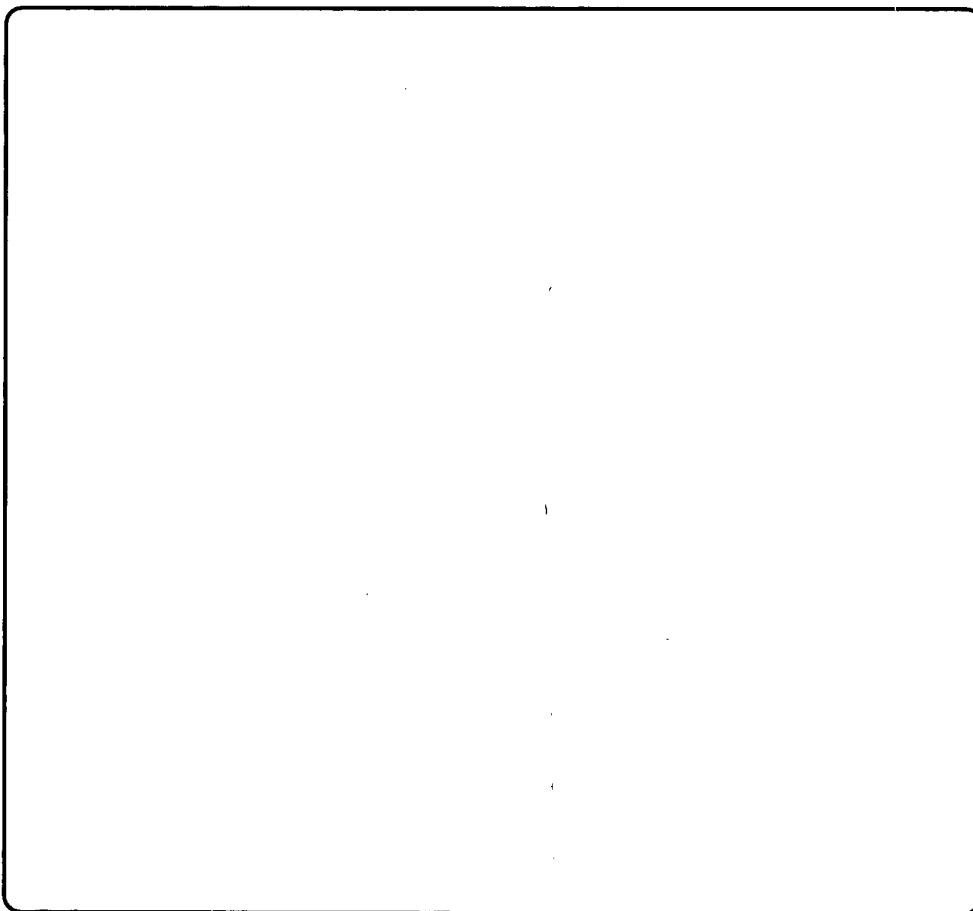
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-075448- -00000-0000

Fecha: 2009-07-21 16:22:18 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 41,721
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

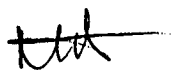
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

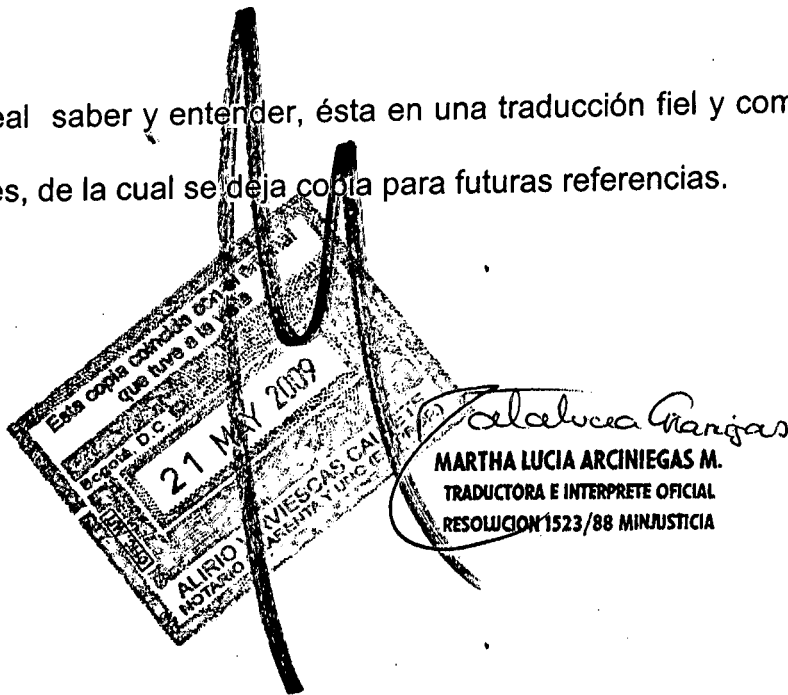
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Certificado

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

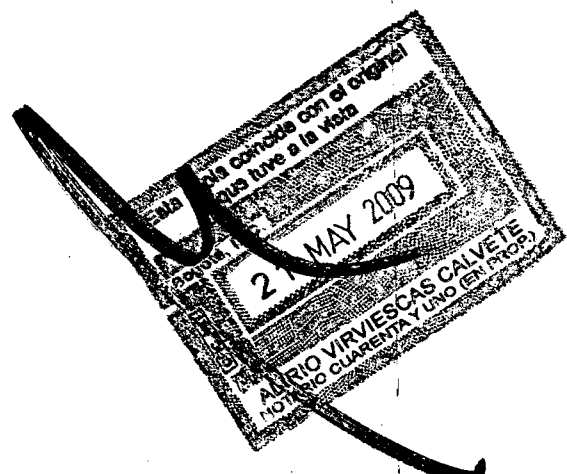
Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



750168

Marta Acamega
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS
750168



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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

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

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

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

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

Notary Public (Notario Público).

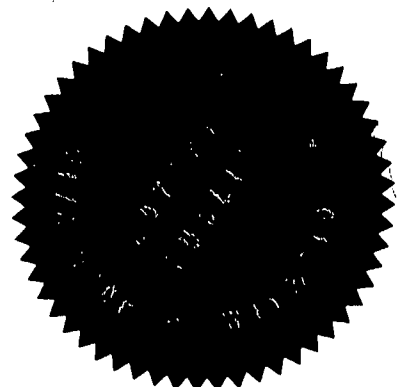
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation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

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

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



J. H. Huse
Notary Public
Wilkes-Barre
Luzerne
County
Pennsylvania



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres

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

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

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

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



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

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



 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: A61K 31/428	
(22) Fecha de solicitud: 21-07-09		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0702456.5	(32) Fecha 08-02-07	(33) País GB
		(72) Inventor(es) CADOGAN, Elaine, Bridget; CONNOLLY, Stephen; NICHOLLS, David, John; WILEY, Katherine, Elisabeth y YOUNG, Alan.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08-09-09		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/08/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 06/02/08		N° publicación: WO 2008/096111 A1	
No. de solicitud PCT/GB2008/000386			
(54) Titulo: "COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA AGONISTA DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS BETA 2"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

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 entre:

- un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);
- un antioxidante;
- un antagonista de CCR1;
- un 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;
- un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonilo)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano;
- un inhibidor de p38;
- un inhibidor de PDE;
- un agonista de PPARγ;
- un inhibidor de proteasas;
- una estatina;
- un antagonista de tromboxanos;
- un vasodilatador; o
- un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio).



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 21-07-09

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/428

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

(72) Inventor(es) CADOGAN, Elaine, Bridget; CONNOLLY, Stephen; NICHOLLS, David, John; WILEY, Katherine, Elisabeth y YOUNG, Alan.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

0702456.5

08-02-07

GB

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

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

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

No. De solicitud **PCT/GB2008/000386**

(87) Publicación internacional

Fecha: **14-08-08**

N° publicación: **WO 2008/096111 A1**

(54) Título: **"COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA AGONISTA DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS BETA 2"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/428

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

(72) Inventor(es) CADOGAN, Elaine, Bridget; CONNOLLY, Stephen; NICHOLLS, David, John; WILEY, Katherine, Elisabeth y YOUNG, Alan.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
0702456.5 08-02-07 GB

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

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

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

No. de solicitud PCT/GB2008/000386

(87) Publicación internacional:

Fecha: 14-08-08

No. Publicación: WO 2008/096111 A1

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: "COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA AGONISTA DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS BETA 2"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(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 entre:

un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);

un antioxidante;

un antagonista de CCR1;

un 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;

un antagonista muscarínico que es bromuro de acilidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano;

un inhibidor de p38;

un inhibidor de PDE;

un agonista de PPARγ;

un inhibidor de proteasas;

una estatina;

un antagonista de tromboxanos;

un vasodilatador; o

un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio).

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/428		
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) A61K		
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, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/018461 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BONNERT ROGER [GB]; FLAHERTY ALICE [IE]; PAIRAUDE) 15 February 2007 (2007-02-15) cited in the application page 42, line 22 - page 49, line 3 -----	1-16
☐ 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.		
G document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 June 2008		Date of mailing of the international search report 19/06/2008
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 Engl, Brigitte

Information on patent family members

PCT/GB2008/000386

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/096111 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/428 (2006.01)

R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). YOUNG, Alan [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000386

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0702456.5 8 February 2007 (08.02.2007) GB

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

(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.

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CADOGAN, Elaine, Bridget [IE/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). CONNOLLY, Stephen [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). NICHOLLS, David, John [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). WILEY, Katherine, Elisabeth [GB/GB]; AstraZeneca

Published:

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

(54) Title: COMBINATIONS OF BETA- 2 -ADRENOCEPTOR AGONISTIC BENZOTHAZOLONE

(57) Abstract: The invention provides a pharmaceutical product comprising a first active ingredient which is N-[2-(Diethylamino)ethyl]-N-(2-([2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-7-yl)ethyl]amino)ethyl)-3-[2-(1-naphthyl)ethoxy]propanamide or a salt thereof, and a second active ingredient selected from: a non-steroidal Glucocorticoid Receptor (GR Receptor) Agonist; an antioxidant; a CCR1 antagonist; a chemokine antagonist (not CCR1); a corticosteroid; a CRTh2 antagonist; a DP1 antagonist; an Histone Deacetylase Inducer; an IKK2 inhibitor; a COX inhibitor; a lipoxigenase inhibitor; a leukotriene receptor antagonist; an MPO inhibitor; a muscarinic antagonist which is Aclidinium bromide, Glycopyrrolate, Oxitropium bromide, Pirenzepine, telenzepine, Tiotropium bromide, 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, 3(R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide or (3R)-3-[(2S)-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetox]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]actane bromide; a p38 inhibitor; a PDE inhibitor; a PPARy agonist; a protease inhibitor; a Statin; a thromboxane antagonist; a vasodilator; or, an ENAC blocker (Epithelial Sodium-channel blocker); and its use in the treatment of respiratory disease.

WO 2008/096111 A1

COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA AGONISTA DE RECEPTORES
ADRENÉRGICOS BETA 2

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención provee un producto farmacéutico que comprende, 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 entre: un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR); un antioxidante; un antagonista de CCR1; un 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; un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; un inhibidor de p38; un inhibidor de PDE; un agonista de PPARy; un inhibidor de proteasas; una estatina; un antagonista de tromboxanos; un vasodilatador; o un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio); y su uso en el tratamiento de enfermedad respiratoria.

25

30

COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA AGONISTA DE RECEPTORES
ADRENÉRGICOS BETA 2

La presente invención se refiere a la combinación de dos o más sustancias
5 farmacéuticamente activas para utilizar en el tratamiento de enfermedades respiratorias
(por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma).

La función esencial de los pulmones requiere una estructura frágil con una gran exposición
al medioambiente, incluidos contaminantes, microbios, alérgenos y carcinógenos. Los
10 factores dependientes del huésped, que resultan de interacciones entre la elección de estilo
de vida y la composición genética, condicionan la respuesta a esta exposición. El daño o la
infección de los pulmones puede ocasionar una gran variedad de enfermedades del aparato
respiratorio (o enfermedades respiratorias). Varias de estas enfermedades son de gran
importancia para la salud pública. Las enfermedades respiratorias incluyen: lesión
15 pulmonar aguda, síndrome de disfunción respiratoria aguda (SDRA), enfermedad
pulmonar ocupacional, cáncer de pulmón, tuberculosis, fibrosis, neumoconiosis, neumonía,
enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

Entre las enfermedades respiratorias más comunes se encuentra el asma. El asma se define
20 generalmente como un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias con síntomas clínicos
debidos a la obstrucción intermitente de las vías respiratorias. Se caracteriza clínicamente
por paroxismos de sibilancia, insuficiencia respiratoria y tos. Es un trastorno discapacitante
crónico que parece ir aumentando en prevalencia y gravedad. Se estima que el 15% de los
niños y el 5% de los adultos de la población de países desarrollados padecen asma. Por lo
25 tanto, la terapia debería dirigirse a controlar los síntomas de modo que sea posible llevar
una vida normal y al mismo tiempo proporcionar la base para el tratamiento de la
inflamación subyacente.

EPOC es un término que se refiere a un gran grupo de enfermedades pulmonares que
30 pueden interferir en la respiración normal. Las pautas clínicas actuales definen EPOC
como una enfermedad caracterizada por la limitación del flujo de aire que no es totalmente
reversible. La limitación del flujo de aire es generalmente progresiva y se asocia con una

repuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas y gases nocivos. La fuente más importante de las que constituyen tales partículas y gases, al menos en el mundo occidental, es el humo del tabaco. Los pacientes con EPOC presentan varios síntomas, incluidas tos, insuficiencia respiratoria y producción excesiva de esputo; estos síntomas se deben a la disfunción de varios compartimentos celulares, incluidas células neutrófilas, macrófagas y epiteliales. Las dos afecciones más importantes incluidas en el concepto de EPOC son la bronquitis crónica y el enfisema.

La bronquitis crónica es una inflamación persistente de los bronquios que causa una mayor producción de mucosidades y otros cambios. Los síntomas de los pacientes son tos y expectoración de esputo. La bronquitis crónica puede provocar infecciones respiratorias más frecuentes y graves, el estrechamiento y bloqueo de los bronquios, dificultad para respirar y discapacidad.

El enfisema es una enfermedad pulmonar crónica que afecta a los alveolos y/o a los extremos de los bronquios más pequeños. El pulmón pierde su elasticidad y, por lo tanto, estas zonas de los pulmones se dilatan. Estas zonas dilatadas retienen aire viciado y no lo intercambian eficazmente por aire fresco. Esto da lugar a dificultades respiratorias y puede dar lugar a que el suministro de oxígeno a la sangre sea insuficiente. El síntoma predominante en pacientes con enfisema es la insuficiencia respiratoria.

Los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de enfermedades respiratorias incluyen corticosteroides. Los corticosteroides (también llamados glucocorticosteroides o glucocorticoides) son agentes antiinflamatorios potentes. Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, el resultado final del tratamiento con corticosteroides es una disminución en el número, la actividad y el movimiento de células inflamatorias en la submucosa bronquial, lo que produce una disminución de reactividad de las vías respiratorias. Los corticosteroides pueden causar también la reducción de la descamación del revestimiento epitelial bronquial, la permeabilidad vascular y la secreción de mucosidades. Aunque el tratamiento con corticosteroides puede generar importantes beneficios, la eficacia de estos agentes no suele ser demasiado satisfactoria, particularmente en EPOC. Es más, a pesar de que el uso de esteroides puede producir

efectos terapéuticos, es recomendable poder emplearlos en dosis bajas para minimizar la incidencia y la gravedad de efectos secundarios no deseados que pueden estar relacionados con la administración habitual. Estudios recientes también han hecho hincapié en el problema del desarrollo de resistencia a esteroides entre los pacientes que padecen enfermedades respiratorias. Por ejemplo, se ha descubierto que los fumadores de tabaco con asma son insensibles a la terapia con corticosteroides inhalados a corto plazo, pero la disparidad de la respuesta entre fumadores y no fumadores parece reducirse con dosis altas de corticosteroides inhalados (Tomlinson *et al.*, Thorax 2005;60:282-287).

Otra clase de agentes terapéuticos empleados en el tratamiento de enfermedades respiratorias son los broncodilatadores. Los broncodilatadores se pueden utilizar para aliviar los síntomas de enfermedades respiratorias mediante la relajación de los músculos lisos bronquiales, la reducción de la obstrucción de las vías respiratorias, de la hiperinflación pulmonar y de la insuficiencia respiratoria. Los tipos de broncodilatadores de uso clínico incluyen agonistas de receptores adrenérgicos β_2 , antagonistas de receptores muscarínicos y metilxantinas. Los broncodilatadores se prescriben fundamentalmente para el alivio sintomático y no se considera que alteren el curso natural de las enfermedades respiratorias.

La *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y sus sales diclorhidrato y dibromhidrato son agonistas de receptores adrenérgicos β_2 y se divulgan en PCT/SE2006/000927 (publicada como WO 2007/018461, véanse los Ejemplos 7, 15 y 16). El compuesto y sus sales presentan una selectividad de agonismo al menos 10 veces mayor para los receptores adrenérgicos β_2 en comparación con las actividades de los receptores adrenérgicos α_1D , de los receptores adrenérgicos β_1 y de los receptores de dopamina D_2 .

Se comercializan productos combinados que comprenden un agonista de receptores adrenérgicos β_2 y un corticoesteroide. Uno de tales productos es una combinación de budesónida y fumarato de formoterol (comercializado por AstraZeneca con el nombre comercial Symbicort®), del cual se ha demostrado su eficacia en el control del asma y de EPOC, y en la mejora de la calidad de vida de muchos pacientes.

En vista de la complejidad de las enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC, es improbable que un mediador pueda tratar satisfactoriamente la enfermedad por sí solo. Es más, aunque los tratamientos combinados con un agonista de receptores adrenérgicos β_2 y un corticosteroide producen beneficios significativos para los pacientes, se siguen
5 requiriendo terapias nuevas contra enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC, en particular para terapias con potencial de modificación de enfermedades.

Por consiguiente, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-
10 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 entre:

- un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);
- un antioxidante;
- un antagonista de CCR1;
- 15 un antagonista de quimiocinas (no CCR1);
- un corticosteroide;
- un antagonista de CRTh2;
- un antagonista de DP1;
- un inductor de histona deacetilasa;
- 20 un inhibidor de IKK2;
- un inhibidor de COX;
- un inhibidor de lipoxigenasa;
- un antagonista de receptores de leucotrienos;
- un inhibidor de MPO;
- 25 un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de R,R-, R,S-, S,R- o S,S-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-
30 hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano;
- un inhibidor de p38;
- un inhibidor de PDE;

- un agonista de PPAR γ ;
- un inhibidor de proteasas;
- una estatina;
- un antagonista de tromboxanos;
- 5 un vasodilatador; o
- un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio).

En un aspecto particular, la presente invención estipula un producto farmacéutico donde el primer y el segundo principio activo están en formas adecuadas para la administración oral
10 (por ejemplo, para el suministro a los pulmones y/o vías respiratorias).

El producto farmacéutico de la presente invención comprende un primer principio activo y un segundo principio activo, y puede comprender un tercer principio activo. El tercer principio activo se puede elegir entre la lista de segundos principios activos pero
15 normalmente tendrá un mecanismo de acción diferente. Así pues, por ejemplo, el segundo principio activo podría ser un antagonista muscarínico y el tercer principio activo podría ser: un agonista no esteroide del receptor de glucocorticosteroides, un corticosteroide, un antagonista de CCR1 o un inhibidor de PDE4.

20 Un sal adecuada de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida es, por ejemplo, un clorhidrato, bromhidrato (tal como dibromhidrato), trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato,
25 malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formiato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilenosulfonato y 2-naftalenosulfonato.

30

En un aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico donde el primer principio activo es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.

5 El primer y el segundo principio activo se pueden administrar simultáneamente (en un único preparado farmacéutico {es decir, los ingredientes activos mezclados} o mediante preparados independientes), o secuencialmente o por separado mediante preparados farmacéuticos independientes.

10 Un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (GR) es, por ejemplo, un compuesto divulgado en WO 2006/046916.

Un antioxidante es, por ejemplo, alopurinol, erdoesteína, manitol, éster de la colina *N*-acetilcisteína, etiléster de *N*-acetilcisteína, *N*-acetilcisteína, *N*-acetilcisteínamida o niacina.

15

Un antagonista de CCR1 es, por ejemplo, un compuesto divulgado en WO2001/062728 o WO2001/098273 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste (tal como sal clorhidrato, trifluoroacetato, sulfato, (hemi)fumarato, benzoato, furoato o succinato); BX471 (monoclorhidrato de (2R)-1-[[2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi]acetil]-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilpiperazina) o CCX634.

20

Además, un antagonista de CCR1 es, por ejemplo, un compuesto divulgado en WO2001/062728 o WO2001/098273 [tal como *N*-(2{(2S)-3{[(3R)-1-[(4-clorofenil)metil]-3-pirrolidinil}amino]-2-hidroxi-propoxi}-4-fluorofenil)acetamida, *N*-(2{(2S)-3{[(3S)-1-[(4-clorofenil)metil]-3-pirrolidinil}amino]-2-hidroxi-propoxi}-4-fluorofenil)acetamida, *N*-(2{(2S)-3-[1-{(4-clorobenzoil)-4-piperidinil}amino]-2-hidroxi-propoxi}-4-hidroxifenil)acetamida, ácido (2-{[(2S)-3-{[(2R,5S)-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{[(2S)-3-{[(3S,4R)-1-(4-clorobencil)-3-metilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{[(2S)-3-{[(3R,4R)-1-(4-clorobencil)-3-metilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{[(2S)-3-{[(2R,4S,5S)-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-

25

30

metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{{(2S)-3-{{(2R,4R,5S)-1-(4-clorobencil)-
 2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido
 (2-{{(2S)-3-{{(2S,4R,5R)-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-
 metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{{(2S)-3-{{(2S,4S,5R)-1-(4-clorobencil)-
 2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, (2-
 5 {{(2S)-3-{{1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil]oxi}-4-
 fluorofenil)propanoato de metilo, N-[2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-
 hidroxipropoxi)-4-clorofenilacetamida, N-[2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-
 piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-hidroxifenil]acetamida, N-[2-({2S}-3-[(1-
 10 [4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-fluorofenil]acetamida, N-
 [5-cloro-[2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-
 hidroxifenil]acetamida, N-[5-cloro-[2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-
 hidroxipropoxi)-4-hidroxifenil]propanamida, ácido (2-{{(2S)-3-{{1-(4-
 clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-
 15 fluorofenil)metanosulfónico, N-5-cloro-(2-{{(2S)-3-[[1-(4-clorobencil)-4-
 piperidinil]amino]-2-hidroxipropoxi}-4-hidroxifenil)-N'-ciclopropilurea, N-(2-{{(2S)-3-[[1-
 {{(4-clorobencil)-4-piperidinil]amino]-2-hidroxipropoxi}fenil)-N'-etilurea, (2S)-1-(2-
 etilfenoxi)-3-[(1-[4-clorobencil]4-piperidinil)amino]propan-2-ol, (2S)-1-[2-(-
 hidroxietil)fenoxi]-2-metil-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]propan-2-ol, 2-({2S}-
 20 3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzaldehído, 2-
 ({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxipropoxi)-N-
 ciclopropilbenzamida, 2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-
 hidroxipropoxi)-4-fluorobenzoato de metilo, N-(2-{{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-
 benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-hidroxifenil)acetamida, N-(2-
 25 {{(2S)-3-(5-cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxolo-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-
 4-hidroxifenil)acetamida, 2-{{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-
 1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-hidroxi-N-metilbenzamida, ácido 2-{{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-
 espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-hidroxibenzoico, N-(2-
 {{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-
 30 hidroxifenil)acetamida;
 2-{{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-
 4-hidroxi-N-metilbenzamida, N-(2-{{(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-

piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxifenil)acetamida, 2- {[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxi-N-metilbenzamida, N-[2-({ (2S)-3-[(2R)-5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxifenil]acetamida, N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxifenil)urea, ácido 4-fluoro-2- {[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoico, N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-fluorofenil)urea, N-(2- {[(2S)-2-amino-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)propil]oxi}-4-hidroxifenil)acetamida, 2- [(2S)-3-(5-cloro-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropoxi]-benzaldehído, (αS)-5-cloro-α-[[2-(2-hidroxietil)fenoxi]metil]espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-1'-etanol, (αS)-5-cloro-α-[[2-(hidroximetil)fenoxi]metil]espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-1'-etanol, N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-5-cloro-4-hidroxifenil)acetamida, ácido 2-cloro-5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}- (4-{acetilamino}fenoxi)acético, ácido 5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}- (4-{acetilamino}fenoxi)acético, ácido {2-cloro-5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-[(metilamino)carbonil]fenoxi}acético, ácido 2-{2-cloro-5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-[(metilamino)carbonil]fenoxi}-2-metilpropanoico, ácido (2-cloro-5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4- {[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)acético, ácido 5-cloro-2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-(cianometoxi)benzoico, ácido 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-5-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)benzoico, ácido 5-cloro-2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico, N-(2-{3-[5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il]propoxi}fenil)acetamida, ácido metil 3-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-fluorofenil)propanoico, N-(2- {[(2S)-3-(espiro[indolo-2,4'-piperidin]-3(1H)-ona]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxifenil)acetamida o ácido (2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-

piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-fluorofenil)metanosulfónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, como las descritas anteriormente; (tales como una sal clorhidrato, trifluoroacetato, sulfato, (hemi)fumarato, benzoato, furoato o succinato)); BX471 (monoclorhidrato de (2R)-1-[[2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi]acetil]-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilpiperazina); o CCX634.

Además, un antagonista de CCR1 es, por ejemplo, *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil}acetamida (véase WO 2003/051839) o ácido 2-{2-cloro-5-[[[(2*S*)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(metilamino)carbonil]fenoxi]-2-metilpropanoico (véase la publicación PCT n.º WO 2008/010765), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo una sal clorhidrato, sulfato, (hemi)fumarato, benzoato, furoato o succinato).

Un antagonista de quimiocinas (que no sea un antagonista de CCR1), por ejemplo, 656933 (N-(2-bromofenil)-N'-(4-ciano-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il)urea), 766994 (4-({[[(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}amino]carbonil]-amino}metil)benzamida), CCX-282, CCX-915, cianovirina N, E-921, INCB-003284, INCB-9471, maraviroc, MLN-3701, MLN-3897, T-487 (N-{1-[3-(4-etoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]etil}-N-(piridin-3-ilmetil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida) o vicriviroc.

Un corticosteroide es, por ejemplo, dipropionato de alclometasona, amelometasona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de butixocort, ciclesónida, propionato de clobetasol, desisobutirilciclesónida, dicloacetato de etiprednol, acetónido de fluocinolona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, etabonato de loteprednol (vía tópica) o furoato de mometasona.

Un antagonista de CRTh2 es, por ejemplo, un compuesto de WO 2004/106302 o WO 2005/018529.

Un antagonista de DP1 es, por ejemplo, L888839 o MK0525.

Un inductor de histona deacetilasa es, por ejemplo, ADC4022, aminofilina, una metilxantina o teofilina.

Un inhibidor de IKK2 es, por ejemplo, ácido 2-{[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indolo-5-carbonil]amino}-3-(fenilpiridin-2-il-amino)propiónico.

Un inhibidor de COX es, por ejemplo, celecoxib, diclofenaco sódico, etodolac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, nimesulida, OC1768, OC2125, OC2184, OC499, OCD9101, parecoxib sódico, piceatanol, piroxicam, rofecoxib o valdecoxib.

10

Un inhibidor de lipoxigenasa es, por ejemplo, ácido ajulémico, darbufelona, mesilato de darbufelona, lisina de dexibuprofeno (monohidrato), etalocib sódico, licofelona, linazolast, lonapaleno, masoprocol, MN-001, tepoxalina, UCB-35440, veliflapón, ZD-2138, ZD-4007 o zileutón ((±)-1-(1-benzo[b]tien-2-iletil)-1-hidroxiurea).

15

Un antagonista de receptores de leucotrienos es, por ejemplo, ablukast, iralukast (CGP 45715A), montelukast, montelukast sódico, ontazolast, pranlukast, hidrato de pranlukast (sal monosódica), verlukast (MK-679) o zafirlukast.

Un antagonista muscarínico es bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de R,R-, R,S-, S,R- o S,S-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (véase WO 01/04118), bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (véase WO 01/041188). En un aspecto de la invención un antagonista muscarínico es bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de R,R-, R,S-, S,R- o S,S-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o bromuro de tiotropio.

30

Un inhibidor de MPO es, por ejemplo, un derivado de ácido hidroxámico (N-(4-cloro-2-metilfenil)-4-fenil-4-[[[(4-propan-2-ilfenil)sulfonilamino]metil]piperidin-1-carboxamida), piceatanol o resveratrol.

- 5 Un inhibidor de p38 es, por ejemplo, un compuesto de WO 2005/042502, 681323, 856553, AMG548 (2-[[[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]amino]-3-metil-5-(2-naftalenil)-6-(4-piridinil)-4(3H)-pirimidinona), array-797, doramapimod, KC-706, PH 797804, R1503, SC-80036, SCIO469, 6-cloro-5-[[[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-piperazinil]carbonil]-N,N,1-trimetil- α -oxo-1H-indol-3-acetamida, VX702 o VX745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-
10 (feniltio)-6H-pirimido[1,6-b]piridazin-6-ona).

- Un inhibidor de PDE: tal como un inhibidor de PDE4, por ejemplo, 256066, arofilina (3-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-1-propil-1H-purina-2,6-diona), AWD 12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidroxi- α -oxo-1H-indol-3-acetamida), BAY19-8004
15 (Bayer), CDC-801 (Calgene), compuesto de Celgene ((β R)- β -(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-propanamida), cilomilast (ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexanocarboxílico), un compuesto en WO2006098353 de Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd. Japón, 2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanona (n.º CAS 185406-34-2)), compuesto de Pfizer
20 (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[(2-hidroxi-5-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-3-piridincarboxamida), compuesto de Pfizer (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[(2-hidroxi-5-(hidroximetil)benzoil)amino]ciclohexil]-3-piridincarboxamida), CT2820, GPD-1116, ibudilast, IC 485, KF 31334, KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), lirimilast ([2-(2,4-diclorobenzoil)-6-[(metilsulfonil)oxi]-3-benzofuranil]urea), compuesto de Merck (N-
25 ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-)-1,8-naftiridin-3-carboxamida), oglemilast (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino])-1-dibenzofurancarboxamida), ONO6126, ORG 20241 (4-(3,4-dimetoxifenil)-N-hidroxi)-2-tiazolcarboximidamida), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), pentoxifilina (3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-)-1H-purina-2,6-diona), compuesto de Pfizer (5-fluoro-N-[4-
30 [(2-hidroxi-4-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-2-(4-ilo)piridin-3-carboxamida), Pfizer Reino Unido 500 001, piclamilast (3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-metoxibenzamida), PLX-369 (WO 2006026754), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-

(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)benzamida), SCH 351591 (N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-8-metoxi-2-(trifluorometil)-5-quinolincarboxamida), SelCID(TM) CC-10004 (Calgene), T-440 (Tanabe), tetomilast (ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2-piridincarboxílico), tofomilast (9-ciclopentil-7-etil-6,9-dihidro-3-(2-tienil)-5H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina), TPI 1100, UCB 101333-3 (N,2-diciclopropil-6-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-5-metil-4-pirimidinamina), V-11294A (Napp), VM554/VM565 (vernalís) o zardaverina (6-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]-3(2H)-piridazinona); o un inhibidor de PDE5, por ejemplo, gamma-glutamyl[s-(2-yodobencil)cisteinil]glicina, tadalafíl, vardenafíl, sildenafil, 4-fenilmetilamino-6-cloro-2-(1-imidazolil)quinazolina, 4-fenilmetilamino-6-cloro-2-(3-piridil)quinazolina, 1,3-dimetil-6-(2-propoxi-5-metanosulfonilamidofenil)-1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona o 1-ciclopentil-3-etil-6-(3-etoxi-4-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

Un agonista de PPAR γ es, por ejemplo, pioglitazona, clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, maleato de rosiglitazona (enantiómero (-), base libre), maleato de rosiglitazona/clorhidrato de metformina o tesaglitazar.

Un inhibidor de proteasas, por ejemplo, alfa1-antitripsina inhibidor de proteinasas, EPI-HNE4, UT-77, ZD-0892 o un compuesto de WO 2006/004532, WO 2005/026123, WO 2002/0744767 o WO 22002/074751; o un inhibidor de TACE (por ejemplo, DPC-333, Sch-709156 o doxiciclina).

Una estatina es, por ejemplo, atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina.

Un antagonista de tromboxanos es, por ejemplo, ramatroban o seratrodist.

Un vasodilatador, por ejemplo, A-306552, ambrisentán, avosentán, BMS-248360, BMS-346567, BMS-465149, BMS-509701, bosentán, BSF-302146 (ambrisentán), péptido relacionado con el gen de la calcitonina, daglutril, darusentán, fandosentán potásico, fasudil, iloprost, KC-12615 (daglutril), KC-12792 2AB (daglutril), treprostín liposomal, PS-433540, sitaxsentán sódico, ferulato sódico, TBC-11241 (sitaxsentán), TBC-3214 (N-

(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[4-cloro-3-metil-5-isoxazolil)amino]sulfonil]-2-tiofencarboxamida), TBC-3711, trapidil, treprostinil dietanolamina o treprostinil sódico.

Un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio) es, por ejemplo,
5 amilorida, benzamil, triamtereno, 552-02, PSA14984, PSA25569, PSA23682 o AER002.

Todos los principios activos anteriores pueden estar en forma de solvato, por ejemplo, un hidrato.

10 En un aspecto particular, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende el primer y el segundo principio activo mezclados. Como alternativa, el producto farmacéutico puede, por ejemplo, ser un kit que comprende un preparado del primer principio activo y un preparado del segundo principio activo y, opcionalmente, instrucciones para la administración simultánea, secuencial o por separado de los
15 preparados a un paciente que lo requiera.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo seleccionado entre:
20 un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);
un antagonista de CCR1;
un antagonista de quimiocinas (no CCR1);
un corticosteroide;
25 un inhibidor de IKK2;
un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de R,R-, R,S-, S,R- o S,S-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
30 un inhibidor de p38; o

un inhibidor de PDE.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (GR), por ejemplo, un compuesto divulgado en WO 2006/046916.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un antagonista de CCR1, por ejemplo, un compuesto divulgado en WO2001/062728 o WO2001/098273, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (tales como una sal clorhidrato, trifluoroacetato, sulfato, (hemi)fumarato, benzoato, furoato o succinato); BX471 (monoclorhidrato de (2*R*)-1-[[2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofeno]acetil]-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilpiperazina) o CCX634.

En otro aspecto más, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un antagonista de CCR1, por ejemplo, un compuesto divulgado en WO2001/062728 o WO2001/098273 [tal como *N*-(2-{(2*S*)-3-{[(3*R*)-1-(4-clorofenil)metil]-3-pirrolidinil}amino]-2-hidroxiopropoxi}-4-fluorofenil)acetamida, *N*-(2-{(2*S*)-3-{[(3*S*)-1-(4-clorofenil)metil]-3-pirrolidinil}amino]-2-hidroxiopropoxi}-4-fluorofenil)acetamida, *N*-(2-{(2*S*)-3-[1-{(4-clorobenzoil)-4-piperidinil}amino]-2-hidroxiopropoxi}-4-hidroxifenil)acetamida, ácido (2-{[(2*S*)-3-{[(2*R*,5*S*)-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{[(2*S*)-3-{[(3*S*,4*R*)-1-(4-clorobencil)-3-metilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{[(2*S*)-3-{[(3*R*,4*R*)-1-(4-clorobencil)-3-

metilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-
{[(2S)-3-{[(2R,4S,5S)-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-
metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{[(2S)-3-{[(2R,4R,5S)-1-(4-clorobencil)-
2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido
5 (2-{[(2S)-3-{[(2S,4R,5R)-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-
metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, ácido (2-{[(2S)-3-{[(2S,4S,5R)-1-(4-clorobencil)-
2,5-dimetilpiperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-fluorofenil)acético, (2-
{[(2S)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil]oxi}-4-
fluorofenil)propanoato de metilo, N-[2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-
10 hidroxipropoxi)-4-clorofenilacetamida, N-[2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-
piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-hidroxifenil]acetamida, N-[2-({2S}-3-[(1-
[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-fluorofenil]acetamida, N-
[5-cloro-2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-
hidroxifenil]acetamida, N-[5-cloro-2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-
15 hidroxipropoxi)-4-hidroxifenil]propanamida, (2-{[(2S)-3-{[1-(4-
clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-4-
fluorofenil)metanosulfónico, N-5-cloro-(2-{(2S)-3-[1-{(4-clorobencil)-4-
piperidinil}amino]-2-hidroxipropoxi}-4-hidroxifenil)-N'-ciclopropilurea, N-(2-{(2S)-3-[1-
{(4-clorobencil)-4-piperidinil}amino]-2-hidroxipropoxi}fenil)-N'-etilurea, (2S)-1-(2-
20 etilfenoxi)-3[(1-[4-clorobencil]4-piperidinil)amino]propan-2-ol, (2S)-1-[2-(
hidroxietil)fenoxi]-2-metil-3[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]propan-2-ol, 2-({2S}-
3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzaldehído, 2-
({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-hidroxipropoxi)-N-
ciclopropilbenzamida, 2-({2S}-3-[(1-[4-clorobencil]-4-piperidinil)amino]-2-
25 hidroxipropoxi)-4-fluorobenzoato de metilo, N-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-
benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-hidroxifenil)acetamida, N-(2-
{[(2S)-3-(5-cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxolo-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-
4-hidroxifenil)acetamida, 2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-
1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-hidroxi-N-metilbenzamida, ácido 2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-
30 espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-hidroxibenzoico, N-(2-
{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-
hidroxifenil)acetamida;

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-
 4-hidroxi-N-metilbenzamida, N-(2- {[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-
 piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxifenil)acetamida, 2- {[(2S)-3-(5-fluoro-
 1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxi-N-
 5 metilbenzamida, N-[2-({ (2S)-3-[(2R)-5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,3'-pirrolidin]-
 1'-il]-2-hidroxiopropil}oxi)-4-hidroxifenil]acetamida, N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-
 espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxifenil)urea, ácido 4-
 fluoro-2- {[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-
 hidroxiopropil]oxi} benzoico, N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-
 10 piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-fluorofenil)urea, N-(2- {[(2S)-2-amino-3-(5-fluoro-
 1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)propil]oxi}-4-hidroxifenil)acetamida, 2-
 [(2S)-3-(5-cloro-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropoxi]-
 benzaldehído, (α S)-5-cloro- α -[[2-(2-hidroxietil)fenoxi]metil]espiro[benzofuran-2(3H),4'-
 piperidina]-1'-etanol, (α S)-5-cloro- α -[[2-(hidroximetil)fenoxi]metil]espiro[benzofuran-
 15 2(3H),4'-piperidina]-1'-etanol, N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-
 piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-5-cloro-4-hidroxifenil)acetamida, ácido 2-cloro-5-
 {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-
 (4-{acetilamino}fenoxi)acético, ácido 5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-
 2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-(4-{acetilamino}fenoxi)acético, ácido {2-cloro-
 20 5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-
 4-[(metilamino)carbonil]fenoxi}acético, ácido 2-{2-cloro-5- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-
 espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-
 [(metilamino)carbonil]fenoxi}-2-metilpropanoico, ácido (2-cloro-5- {[(2S)-3-(5-cloro-
 1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4- {(3S)-3-
 25 hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)acético, ácido 5-cloro-2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-
 espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-(cianometoxi)benzoico,
 ácido 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-
 hidroxiopropil]oxi}-5-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)benzoico, ácido 5-cloro-2- {[(2S)-3-(5-
 cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-(3,3,3-
 30 trifluoropropoxi)benzoico, N-(2-{3-[5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-
 1'-il]propoxi}fenil)acetamida, ácido metil 3-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-
 benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-fluorofenil)propanoico, N-(2-

5 {{{(2S)-3-({espiro[indolo-2-4'-piperidin]-3(1H)-ona}-1'-il)-2-hidroxi-
 hidroxifenil}acetamida o ácido (2-{{{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-
 piperidin]-1'-il)-2-hidroxi-
 hidroxifenil}metanosulfónico, o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, como las descritas anteriormente; (tales como
 una sal clorhidrato, trifluoroacetato, sulfato, (hemi)fumarato, benzoato, furoato o
 succinato))}; BX471 (monoclorhidrato de (2R)-1-[[2-[(aminocarbonil)amino]-4-
 clorofenoxi]acetil]-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilpiperazina); o CCX634.

En otro aspecto, un antagonista de CCR1 es *N*-{2-[[{(2S)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-
 10 il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil}acetamida o ácido 2-{2-cloro-5-
 {{{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi-
 hidroxifenil}metilpropanoico, o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables (por ejemplo, una sal clorhidrato, sulfato, (hemi)fumarato, benzoato, furoato o
 succinato). Por ejemplo, la *N*-{2-[[{(2S)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-
 15 hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxifenil}acetamida como una sal benzoato o el ácido 2-
 {2-cloro-5-{{{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-
 hidroxi-
 hidroxifenil}metilpropanoico como la base libre.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende,
 20 combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-
 (2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-
 naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un antagonista de receptores
 de quimiocinas (no CCR1), por ejemplo, 656933 (*N*-(2-bromofenil)-*N'*-(4-ciano-1H-1,2,3-
 benzotriazol-7-il)urea), 766994 (4-({[({(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-
 25 il]metil}amino)carbonil]-amino}metil)benzamida), CCX-282, CCX-915, cianovirina *N*, *E*-
 921, INCB-003284, INCB-9471, maraviroc, MLN-3701, MLN-3897, T-487 (*N*-{1-[3-(4-
 etoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]etil}-*N*-(piridin-3-ilmetil)-2-[4-
 (trifluorometoxi)fenil]acetamida) o vicriviroc.

30 En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende,
 combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-
 (2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-

naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un corticosteroide, por ejemplo, dipropionato de alclometasona, amelometasona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de butixocort, ciclesónida, propionato de clobetasol, desisobutirilciclesónida, dicloacetato de etiprednol, acetónido de fluocinolona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, etabonato de loteprednol (vía tópica) o furoato de mometasona.

En una realización de la presente invención el corticosteroide se selecciona entre budesónida, propionato de fluticasona, fuorato de fluticasona, fuorato de mometasona, dipropionato de beclometasona o éster propionato de butixocort.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un corticosteroide, por ejemplo, budesónida, furoato de fluticasona o propionato de fluticasona.

En una realización de la presente invención el corticosteroide es budesónida. La budesónida y su preparación se describen, por ejemplo, en *Arzneimittel-Forschung* (1979), 29 (11), 1687-1690, DE 2 323 215 y US 3 929 768. Actualmente, las formulaciones disponibles de budesónida se comercializan con el nombre comercial 'Entocort®'.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un inhibidor de IKK2, por ejemplo, ácido 2-{[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indolo-5-carbonil]-amino}-3-(fenilpiridin-2-il-amino)propiónico.

En otro aspecto más, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-

il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un antagonista muscarínico como bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de R,R-, R,S-, S,R- o S,S-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-
5 fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (véase WO 01/04118), bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (véase WO 01/04118). En un aspecto de la invención un antagonista muscarínico es bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de
10 R,R-, R,S-, S,R- o S,S-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o bromuro de tiotropio.

En otro aspecto más, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-
15 il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un antagonista muscarínico, por ejemplo, bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de R,R-, R,S-, S,R- o S,S-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o bromuro de tiotropio.

20

En un aspecto de la invención, el antagonista de receptores muscarínicos es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada, es decir, un antagonista de receptores muscarínicos con una actividad que persiste durante más de 12 horas. Los ejemplos de antagonistas de receptores muscarínicos de acción prolongada incluyen bromuro de
25 tiotropio.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es bromuro de tiotropio.
30

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un inhibidor de p38, por ejemplo, un compuesto de WO 2005/042502, 681323, 856553, AMG548 (2-[[[(2*S*)-2-amino-3-fenilpropil]amino]-3-metil-5-(2-naftalenil)-6-(4-piridinil)-4(3*H*)-pirimidinona], array-797, doramapimod KC-706, PH 797804, R1503, SC-80036, SCIO469, 6-cloro-5-[[[(2*S*,5*R*)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-piperazinil]carbonil]-*N,N*,1-trimetil- α -oxo-1*H*-indol-3-acetamida, VX702 o VX745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-(feniltio)-6*H*-pirimido[1,6-*b*]piridazin-6-ona).

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un inhibidor de PDE: tal como un inhibidor de PDE4 {por ejemplo, 256066, arofilina (3-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-1-propil-1*H*-purina-2,6-diona), AWD 12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidroxi- α -oxo-1*H*-indol-3-acetamida), BAY19-8004 (Bayer), CDC-801 (Calgene), compuesto de Celgene ((β R)- β -(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-1-oxo-2*H*-isoindol-2-propanamida), cilomilast (ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexanocarboxílico), un compuesto en WO2006098353 de Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd. Japón, 2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanona (n.º CAS 185406-34-2)), compuesto de Pfizer (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[(2-hidroxi-5-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-)-3-piridincarboxamida), compuesto de Pfizer (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[[2-hidroxi-5-(hidroximetil)benzoil]amino]ciclohexil]-3-piridincarboxamida), CT2820, GPD-1116, ibudilast, IC 485, KF 31334, KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), lirimilast ([2-(2,4-diclorobenzoil)-6-[(metilsulfonil)oxi]-3-benzofuranil]urea), compuesto de Merck (N-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-)-1,8-naftiridin-3-carboxamida), oglemilast (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida), ONO6126, ORG 20241 (4-(3,4-dimetoxifenil)-N-hidroxi)-2-tiazolcarboximidamida), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), pentoxifilina (3,7-dihidro-

3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1H-purina-2,6-diona), compuesto de Pfizer (5-fluoro-N-[4-
 [(2-hidroxi-4-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-2-(4-tiloxi)piridin-3-carboxamida), Pfizer
 Reino Unido 500 001, piclamilast (3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-
 metoxibenzamida), PLX-369 (WO 2006026754), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-
 5 (3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)benzamida), SCH 351591 (N-(3,5-dicloro-1-
 oxido-4-piridinil)-8-metoxi-2-(trifluorometil)-5-quinolincarboxamida), SelCID(TM) CC-
 10004 (Calgene), T-440 (Tanabe), tetomilast (ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2-
 piridincarboxílico), tofomilast (9-ciclopentil-7-etil-6,9-dihidro-3-(2-tienil)-5H-pirazolo[3,4-
 c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina), TPI 1100, UCB 101333-3 (N,2-diciclopropil-6-
 10 (hexahidro-1H-azepin-1-il)-5-metil-4-pirimidinamina), V-11294A (Napp),
 VM554/VM565 (vernalís) o zardaverina (6-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]-3(2H)-
 piridazinona); o un inhibidor de PDE5, por ejemplo, gamma-glutamyl[s-(2-
 yodobencil)cisteinil]glicina, tadalafil, vardenafil, sildenafil, 4-fenilmetilamino-6-cloro-2-
 (1-imidazolil)quinazolina, 4-fenilmetilamino-6-cloro-2-(3-piridil)quinazolina, 1,3-dimetil-
 15 6-(2-propoxi-5-metanosulfonilamidofenil)-1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona o 1-
 ciclopentil-3-etil-6-(3-etoxi-4-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona}.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende,
 combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-N-
 20 (2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-
 naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un inhibidor de PDE4, por
 ejemplo, 256066, arofilina (3-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-1-propil-1H-purina-2,6-diona),
 AWD 12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidroxi- α -oxo-1H-
 indol-3-acetamida), BAY19-8004 (Bayer), CDC-801 (Calgene), compuesto de Celgene
 25 ((β R)- β -(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-propanamida), cilomilast
 (ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexanocarboxílico), un
 compuesto en WO2006098353 de Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd. Japón, 2-(3,5-dicloro-4-
 piridinil)-1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanona (n.º CAS
 185406-34-2)), compuesto de Pfizer (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[(2-hidroxi-
 30 5-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-3-piridincarboxamida), compuesto de Pfizer (2-(3,4-
 difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[[2-hidroxi-5-(hidroximetil)benzoil]amino]ciclohexil]-3-
 piridincarboxamida), CT2820, GPD-1116, ibudilast, IC 485, KF 31334, KW-4490

(Kyowa Hakko Kogyo), lirimilast ([2-(2,4-diclorobenzoil)-6-[(metilsulfonil)oxi]-3-benzofuranil])urea), compuesto de Merck (N-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-)-1,8-naftiridin-3-carboxamida), oglemilast (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino])-1-dibenzofurancarboxamida),
5 ONO6126, ORG 20241 (4-(3,4-dimetoxifenil)-N-hidroxi)-2-tiazolcarboximidamida), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), pentoxifilina (3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1H-purina-2,6-diona), compuesto de Pfizer (5-fluoro-N-[4-[(2-hidroxi-4-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-2-(tian-4-iloxi)piridin-3-carboxamida), Pfizer Reino Unido 500 001, piclamilast (3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-metoxibenzamida),
10 PLX-369 (WO 2006026754), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)benzamida), SCH 351591 (N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-8-metoxi-2-(trifluorometil)-5-quinolincarboxamida), SelCID(TM) CC-10004 (Calgene), T-440 (Tanabe), tetomilast (ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2-piridincarboxílico), tofomilast (9-ciclopentil-7-etil-6,9-dihidro-3-(2-tienil)-5H-pirazolo[3,4-
15 c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina), TPI 1100, UCB 101333-3 (N,2-diciclopropil-6-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-5-metil-4-pirimidinamina), V-11294A (Napp), VM554/VM565 (vernalís) o zardaverina (6-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]-3(2H)-piridazinona).

20 En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es un inhibidor de PDE4, por ejemplo, AWD 12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidroxi- α -
25 oxo-1H-indol-3-acetamida) o roflumilast.

En otro aspecto, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo que es roflumilast.
30

El primer principio activo y el segundo principio activo del producto farmacéutico de la presente invención se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado para tratar enfermedades respiratorias. “Simultáneamente” quiere decir que los principios activos están mezclados o pueden estar en compartimentos diferentes del mismo inhalador. “Secuencialmente” quiere decir que los principios activos se administran, en cualquier orden, uno inmediatamente después del otro. Conservan el efecto deseado aunque se administren por separado pero, cuando se administran de esta forma, se administran generalmente con menos de 4 horas de diferencia, convenientemente con menos de dos horas de diferencia, más convenientemente con menos de 30 minutos de diferencia y muy convenientemente con menos de 10 minutos de diferencia, por ejemplo, menos de 10 minutos pero no uno inmediatamente después del otro.

Los principios activos de la presente invención se pueden administrar por administración oral o parenteral (p. ej., intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraarticular) utilizando formas de dosificación sistemática convencionales, tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables. Los principios activos se pueden suministrar a los pulmones y/o vías respiratorias por administración oral en forma de una solución, suspensión, aerosol o formulación en polvo seco. Estas formas de dosificación incluirán normalmente uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre un adyuvante, portador, aglutinante, lubricante, diluyente, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, surfactante, conservante, saborizante o colorante. Como comprenderán los expertos en la materia, el método más apropiado para administrar los ingredientes activos dependerá de varios factores.

En otra realización, el primer y el segundo principio activo se administran a través de una única composición farmacéutica (es decir, el primer y el segundo principio activo están mezclados). Por lo tanto, la presente invención estipula además una composición farmacéutica que comprende, mezclados, un primer principio activo que es dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida y un segundo principio activo como se

definió anteriormente. La composición farmacéutica además puede comprender de forma opcional un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mezclando
5 el primer principio activo con el segundo principio activo y con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, se estipula un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar el primer y el segundo ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 Se sobreentenderá que la dosis terapéutica de cada principio activo administrada de acuerdo con la presente invención variará dependiendo del principio activo particular empleado, el modo en que se administre el principio activo y la afección o el trastorno a tratar.

15 En una realización de la presente invención, el primer principio activo se administra por inhalación. Cuando se administra por inhalación, la dosis del primer principio activo estará generalmente en el intervalo de 0.1 microgramos (μg) a 5000 μg , de 0.1 a 1000 μg , de 0.1 a 500 μg , de 0.1 a 100 μg , de 0.1 a 50 μg , de 0.1 a 5 μg , de 5 a 5000 μg , de 5 a 1000 μg ,
20 de 5 a 500 μg , de 5 a 100 μg , de 5 a 50 μg , de 5 a 10 μg , de 10 a 5000 μg , de 10 a 1000 μg , de 10 a 500 μg , de 10 a 100 μg , de 10 a 50 μg , de 20 a 5000 μg , de 20 a 1000 μg , de 20 a 500 μg , de 20 a 100 μg , de 20 a 50 μg , de 50 a 5000 μg , de 50 a 1000 μg , de 50 a 500 μg , de 50 a 100 μg , de 100 a 5000 μg , de 100 a 1000 μg o de 100 a 500 μg . La dosis se administrará generalmente de 1 a 4 veces al día, convenientemente una o dos veces al día y
25 muy convenientemente una vez al día.

En una realización de la presente invención, el segundo principio activo se administra por inhalación. Cuando se administra por inhalación, la dosis del segundo principio activo estará generalmente en el intervalo de 0.1 microgramos (μg) a 5000 μg , de 0.1 a 1000 μg ,
30 de 0.1 a 500 μg , de 0.1 a 100 μg , de 0.1 a 50 μg , de 0.1 a 5 μg , de 5 a 5000 μg , de 5 a 1000 μg , de 5 a 500 μg , de 5 a 100 μg , de 5 a 50 μg , de 5 a 10 μg , de 10 a 5000 μg , de 10 a 1000 μg , de 10 a 500 μg , de 10 a 100 μg , de 10 a 50 μg , de 20 a 5000 μg , de 20 a 1000 μg ,

de 20 a 500 µg, de 20 a 100 µg, de 20 a 50 µg, de 50 a 5000 µg, de 50 a 1000 µg, de 50 a 500 µg, de 50 a 100 µg, de 100 a 5000 µg, de 100 a 1000 µg o de 100 a 500 µg. La dosis se administrará generalmente de 1 a 4 veces al día, convenientemente una o dos veces al día y muy convenientemente una vez al día.

5

En otra realización, la presente invención estipula un producto farmacéutico donde la proporción del primer principio activo respecto al segundo principio activo es de 1:1000 a 1000:1, tal como de 1:100 a 100:1, por ejemplo, de 1:50 a 50:1, por ejemplo, de 1:20 a 20:1.

10

En una realización, la presente invención estipula un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo como se definió anteriormente y un segundo principio activo como se definió anteriormente, donde cada principio activo se formula para la administración por inhalación. En un aspecto adicional de esta invención, el producto farmacéutico está en forma de una composición farmacéutica que comprende el primer y el segundo principio activo mezclados, y dicha composición está formulada para la administración por inhalación.

15

Los principios activos de la presente invención se suministran convenientemente mediante administración por inhalación vía oral a los pulmones y/o vías respiratorias en forma de una solución, suspensión, aerosol o formulación en polvo seco (tal como un aglomerado o una mezcla ordenada). Por ejemplo, se puede utilizar un dispositivo inhalador de dosis controlada para administrar los principios activos, dispersados en un propelente adecuado y con o sin un excipiente adicional, tal como etanol, un surfactante, lubricante o agente estabilizante. Entre los propelentes adecuados se encuentra un propelente hidrocarburo, clorofluorocarburo o hidrofluoroalcano (p. ej., heptafluoroalcano), o una mezcla de cualquiera de tales propelentes, por ejemplo, en un inhalador presurizado de dosis controlada (pMDI, por sus siglas en inglés). Los propelentes preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales se puede utilizar solo o combinado con otro propelente y/o surfactante y/u otro excipiente. También se puede emplear una suspensión acuosa nebulizada o, preferentemente, una solución con o sin un pH adecuado y/o ajuste de la

20

25

30

tonicidad, como una dosis unitaria o formulaciones de dosis múltiples. El Turbuhaler® es un dispositivo adecuado para suministrar un polvo seco.

El producto farmacéutico de la presente invención puede, por ejemplo, administrarse:
5 mediante un inhalador que contiene el primer y el segundo principio activo en compartimentos diferentes del inhalador de forma que durante la administración los principios activos se mezclan en la boquilla del inhalador o en la boca de un paciente o en ambas (para uso simultáneo); o, cuando el primer y el segundo principio activo están en inhaladores separados, mediante inhaladores separados (para uso separado o secuencial); o
10 el primer y el segundo principio activo están mezclados en un inhalador cuando se suministra el inhalador a un paciente (para uso simultáneo).

Los inhaladores de polvo seco pueden utilizarse para administrar los principios activos, solos o combinados con un portador farmacéuticamente aceptable (tal como lactosa), en
15 este último caso bien como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo seco puede ser de dosis individuales o de dosis múltiples y puede contener un polvo seco o una cápsula que contiene polvo.

Los dispositivos: inhalador de dosis regulada, nebulizador e inhalador de polvo seco son de
20 uso común y se comercializan varios de estos dispositivos.

El producto farmacéutico de la presente invención se puede utilizar para tratar enfermedades del trato respiratorio, tales como enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluidas: Asma, incluidas la bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca,
25 inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por la aspirina y por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)) y el asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todo tipo de intensidad, y otros causantes de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluidas la bronquitis infecciosa y eosinofílica, y la bronquitis crónica;
30 enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonía por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas la alveolitis criptogénica fibrosa, neumonía idiopática intersticial, complicaciones debidas

al tratamiento antineoplásico de fibrosis e infección crónica, incluidas la tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones después de un trasplante de pulmón; vasculitis y trastornos trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluidos el tratamiento de la tos crónica asociada a
5 afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y la tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluidas la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluidos el resfriado común y la infección debida al virus sinticial respiratorio, influenza, coronavirus (incluido el síndrome respiratorio agudo grave
10 (SRAG)) y adenovirus;

Por consiguiente, la presente invención estipula además un producto farmacéutico de acuerdo con la invención para uso simultáneo, secuencial o por separado en terapia.

15 Además, la presente invención estipula el uso de un producto farmacéutico de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, rinitis, enfisema o bronquitis (tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma; por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

20

La presente invención estipula además un método para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que comprende administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado:

(a) una dosis terapéuticamente eficaz de un primer principio activo como se definió anteriormente; y

25 (b) una dosis terapéuticamente eficaz de un segundo principio activo como se definió anteriormente;

a un paciente que lo requiera.

En un aspecto adicional, la presente invención estipula el uso de un producto farmacéutico,
30 de un kit o de una composición como se describió en la presente anteriormente para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en particular enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, asma, rinitis, enfisema o bronquitis (tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma; por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" incluye también "profilaxis", a no ser que se especifique lo contrario. Los términos "terapéuticamente" y "terapéutico" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante en el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de la enfermedad o afección en cuestión, o que se considera que corren un mayor riesgo de contraerla. Las personas que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellos que han sido identificados como particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección mediante pruebas genéticas o cribado.

Métodos preparativos generales

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

En los siguientes ensayos:

el Compuesto X es *N*-{2-[(*2S*)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil}acetamida como una sal benzoato; y
el Compuesto W es ácido 2-{2-cloro-5-[(*2S*)-3-(5-cloro-1^H,3^H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi}-4-[(metilamino)carbonil]fenoxi}-2-metilpropanoico como el ácido libre.

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

materiales de partida se adquirieron de proveedores. Todos los solventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se emplearon tal como se recibieron.

Se utilizó el siguiente método para el análisis LC/MS:

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

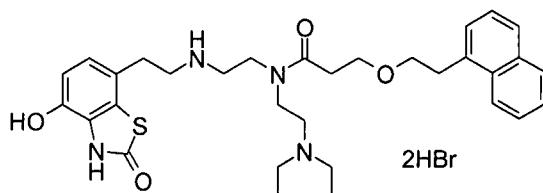
- 10 La cromatografía analítica se realizó en una columna C₁₈ Symmetry, 2.1 x 30 mm con un tamaño de partícula de 3.5 µm, con acetonitrilo/agua/0.1% de ácido trifluoroacético como fase móvil en un gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo durante 8 minutos con un flujo de 0.7 ml/min.

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

- 15 SCX: Extracción en fase sólida con un absorbente de ácido sulfónico
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento
DMF: *N,N*-Dimetilformamida

Preparación 1

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



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

- 25 Se trató 1-naftalenetanol (10 g) con hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton B[®]; 0.9 mL de una solución al 40% en metanol) y la mezcla resultante se agitó al vacío durante 30 minutos. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 0°C y se trató con acrilato de *tert*-butilo (8.19 g). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla cruda se absorbió subsecuentemente sobre óxido de aluminio (30 g) y se eluyó con dietiléter (200 mL). Los extractos orgánicos se

concentraron para dar un material crudo (16.6 g) el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con 1:8, dietiléter : hexano para dar el compuesto del subtítulo (12.83 g).

¹H RMN (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]propanoico

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

¹H RMN (CDCl₃) δ 8.05 (s ancho, 1H), 7.85 (s ancho, 1H), 7.74 (s ancho, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 3.84-3.75 (m ancho, 4H), 3.39 (s ancho, 2H), 2.65 (s ancho, 2H).

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

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

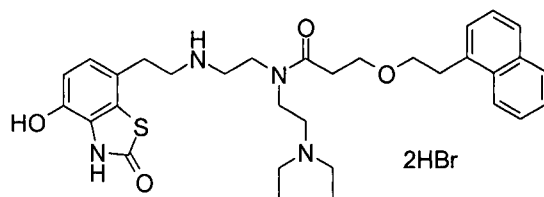
¹H RMN (CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.72-3.70 (m, 1/2H), 3.45-3.35 (m, 6H), 2.79-2.77 (m, 1+1/2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.04-1.01 (m, 6H).

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

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

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

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



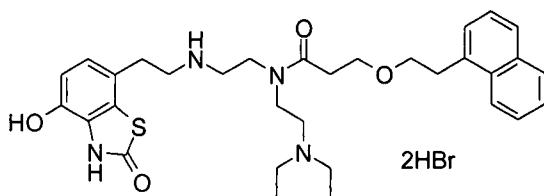
Se disolvió *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.052 g) en etanol (1.5 mL) y se trató con ácido bromhídrico al 48 % (21 µl). La sal dibromhidrato blanca sólida (0.058 g) se recogió por filtración.

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

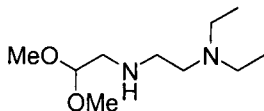
¹H RMN (DMSO) δ 11.78-11.71 (m, 1H), 10.11-10.06 (m, 1H), 9.51-9.43 (m, 0.33H), 9.21-9.13 (m, 0.66H), 8.75-8.66 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.76 (dd, 1H), 3.78-3.53 (m, 10H), 3.25-3.09 (m, 10H), 2.91-2.80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

Preparación 2

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



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



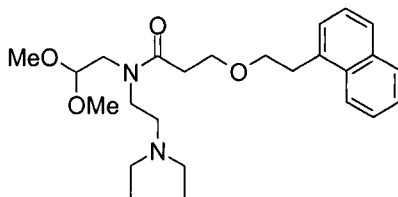
Se trató una solución de *N,N*-dietiletilendiamina (150 g) en metanol (500 mL) rápidamente con dimetilacetal de glioxal (solución al 60% en peso en agua, 225 g) gota a gota a 10-15°C. Cuando se finalizó la adición, la solución se calentó hasta 15°C, posteriormente hasta 22°C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con paladio al 5% sobre carbón (Johnson-Matthey pasta tipo 38H, 15 g) y se hidrogenó a 6 bar hasta que se observó el final de la reacción mediante GC/MS. Se eliminó el catalizador por

filtración y el filtrado se evaporó a sequedad (azeótropo con tolueno, 2.5 L), para dar 196.2 g del compuesto del subtítulo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 4.48 (t, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57-2.48 (m, 6H), 1.01 (ts, 6H).

5

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

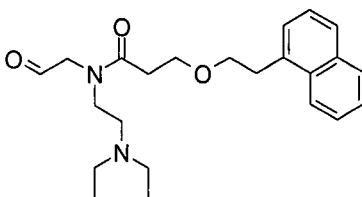


Se añadió cloruro de oxalilo (151 mL) gota a gota en el transcurso de 45 minutos a una solución de ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoico (389 g) (Ejemplo 7 paso b)) en diclorometano (2.1 L) y DMF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más. La mezcla se concentró posteriormente, se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

15

m/e 431 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

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



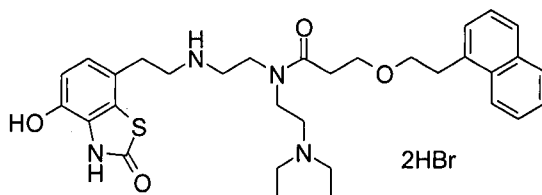
20

Se trató una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (93 g) en DCM (270 mL) a 0°C con ácido trifluoroacético gota a gota (270 mL) en el transcurso de 1.5 horas. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio

25

(1800 mL, *con precaución*). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (4x400 mL) y los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se empleó directamente en el paso siguiente.

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



Las sales de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida se pueden preparar mezclando un ácido adecuado con *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida en un solvente. Se
5 presentan ejemplos a continuación.

Preparación 3

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

10 Se añadió ácido cítrico (248.96 mg) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.5 g) en metanol (5 mL). La solución transparente se transformó inmediatamente en opaca y sedimentó un aceite naranja. Esta mezcla se calentó a una temperatura externa de 60°C, lo cual produjo una solución transparente, que se dejó
15 enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con metanol (1 mL) y dietiléter (1 mL). Posteriormente, el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente durante 4 h para dar el compuesto del título (0.3 g).
¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.6-3.3 (el número
20 de protones no se pudo determinar), 3.28 (t, 2H), 3.1-2.4 (el número de protones no se pudo determinar), 0.99 (señal ancha, 6H).

Preparación 4

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

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

durante 16 h antes de recoger el sólido resultante por filtración y se lavó con metil-*t*-butiléter (5 mL). El compuesto del título se secó al vacío a temperatura ambiente durante 16 h para dar el compuesto del título como un sólido (1.18 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.35 (1H, señal ancha), 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H),
5 7.76 (d, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 7.09 (d, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.77 (t,
2H), 3.72 (t, 2H), 3.64 (señal ancha, 4H), 3.4-3.0 (el número de protones no se pudo
determinar), 2.85 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.22 (t, 6H).

Preparación 5

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

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

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

Preparación 6

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

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

metanol (1 mL) y se secó al vacío con metanol a temperatura ambiente durante 1 h (0.47 g).

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

Preparación 7

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

Se suspendieron 20 mg de A polimorfo di-hidrato (Preparación 6) en agua (0.5 ml) durante una semana. La suspensión resultante se centrifugó y el sobrenadante se separó del material sólido, y se dejó que éste último secar al aire en una campana extractora.

Preparación 8

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

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

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

Preparación 9

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

Se añadió ácido benzoico (52.75 mg) de una vez a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.25 g) en metanol (2.5 mL), lo cual produjo una solución transparente. Ésta se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, posteriormente el solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente el solvente se eliminó y se añadió metil *t*-butiléter (10 mL).
Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de recoger el compuesto del título por filtración. El compuesto del título se aisló como un sólido.
¹H RMN (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 8.04 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 7H), 6.84 - 6.68 (m, 2H), 3.80 - 3.54 (m, 6H), 3.30 (m, no se pudo determinar debido a su solapamiento con agua), 2.78 - 2.37 (m, el número de protones no se pudo determinar), 0.91 (m, 6H).

Preparación 10

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

Se disolvieron 20 mg de la sal monobenzoato sólida de la Preparación 9 en 1 ml de propan-2-ol. La solución resultante se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente en una campana extractora, se obtuvo de esta forma un sólido blanquecino.

Preparación 11

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

Se añadió ácido fumárico (168.31 mg) a una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.84 g) en metanol (2 mL), lo cual produjo una mezcla opaca. La mezcla se calentó a una temperatura externa de 60°C, posteriormente se dejó enfriar hasta

temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El compuesto del título se obtuvo como una espuma tras evaporar a sequedad.

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

Preparación 12

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

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

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

Producción de AMPc mediada por β_2 adrenérgico

Preparación celular

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

Método experimental

Se eliminaron las células H292 adherentes de los recipientes para el cultivo tisular por tratamiento con solución de desprendimiento celular AccutaseTM durante 15 minutos. Los recipientes se incubaron durante 15 minutos en una incubadora humidificada a 37°C, CO₂ al 5%. Las células desprendidas se resuspendieron en medio RPMI (que contenía FBS al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM) con una densidad de 0.05 x 10⁶ células por mL. Se

añadieron 5000 células en 100 μL a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada para el cultivo tisular y las células se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C, CO_2 al 5%. Se eliminó el medio de cultivo y las células se lavaron dos veces con 100 μL de tampón de ensayo y se reemplazaron por 50 μL de tampón de ensayo (solución de HBSS que contenía HEPES 10mM pH7.4 y glucosa 5 mM). Las células se dejaron
5 reposar a temperatura ambiente 20 minutos y, después de ese tiempo, se añadieron 25 μL de rolipram (1.2 mM preparado en el tampón de ensayo que contenía 2.4% (v/v) de dimetilsulfóxido) Las células se incubaron con rolipram durante 10 minutos, después de ese tiempo, se añadió el Compuesto A y las células se incubaron durante 60 minutos a
10 temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo fue 300 μM y la concentración final del vehículo fue 1.6% (v/v) de dimetilsulfóxido. La reacción se detuvo eliminando el sobrenadante, lavando con 100 μL de tampón de ensayo y sustituyéndolo por 50 μL de tampón de lisis. La monocapa celular se congeló a -80°C durante 30 minutos (o durante la noche).

15

Detección de AMPc con AlphaScreen™

La concentración de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) en el lisado celular se determinó empleando la metodología AlphaScreen™. La placa celular congelada se descongeló durante 20 minutos en un agitador de placas y posteriormente se transfirieron
20 10 μL del lisado celular a una placa de 96 pocillos blanca. Se añadieron 40 μL de microesferas de detección AlphaScreen™ preincubadas con AMPc biotinilado a cada pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 horas en ausencia de luz. La señal de AlphaScreen™ se midió con un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con los ajustes recomendados por el fabricante. Las concentraciones de AMPc se
25 determinaron por referencia a una curva de calibrado determinada en el mismo experimento utilizando concentraciones estándar de AMPc. Se creó una curva concentración-respuesta para el Compuesto A y los datos se ajustaron a un ecuación logística de cuatro parámetros para determinar tanto pCE_{50} como la actividad intrínseca. La actividad intrínseca se expresa como una fracción relativa de la actividad máxima
30 determinada para el formoterol en cada experimento. En la Tabla 1 se muestra un resultado para el Compuesto A.

Ensayos de selectividad

α_1 D adrenérgico

5 Preparación de las membranas

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

Método experimental

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

30

La unión específica total (B_0) se determinó por sustracción de la media de NBS de la media de la unión máxima. Los valores de NSB se sustrajeron también de los valores de todos

los demás pocillos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas de concentración del compuesto-efecto (inhibición de la unión de [^3H]-prazosin) se determinaron utilizando diluciones en serie normalmente en el intervalo de 0.1 nM a 10 μM . Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pCI_{50} (logaritmo negativo de la concentración molar que induce el 50% de inhibición de la unión de [^3H]-prazosin). El resultado se muestra a continuación en la Tabla 1.

β_1 adrenérgico

10

Preparación de las membranas

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

15

Método experimental

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de polipropileno con fondo en forma de U. Se añadieron 10 μL de [^{125}I]-yodocianopindolol (concentración final 0.036 nM) y 10 μL de Compuesto A (10x concentración final) a cada pocillo de ensayo. Para cada placa de ensayo se realizaron 8 repeticiones para la unión de [^{125}I]-yodocianopindolol en presencia de 10 μL de vehículo (10% (v/v) de DMSO en tampón de ensayo; lo cual definió la unión máxima) o 10 μL de propanol (concentración final 10 μM ; lo cual definió la unión no específica (NSB)). Posteriormente se añadieron las membranas para alcanzar un volumen final de 100 μL . Las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtraron en placas con filtros GF/B recubiertos de PEI, previamente empapadas durante 1 hora en tampón de ensayo, utilizando un cosechador celular Tomtec para placas de 96 pocillos. Se realizaron cinco lavados con 250 μL de tampón de lavado (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, pH 7.4) a 4°C para eliminar la radioactividad que del ligando no unido. Las placas se secaron, después se

20

25

30

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

5

La unión específica total (B_0) se determinó por sustracción de la media de NBS de la media de la unión máxima. Los valores de NSB se sustrajeron también de los valores de todos los demás pocillos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas concentración del compuesto-efecto (inhibición de la unión de [^{125} I]-yodocianopindolol) se determinaron utilizando diluciones en serie normalmente en el intervalo de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pCI_{50} (logaritmo negativo de la concentración molar que induce el 50% de inhibición de la unión de [^{125} I]-yodocianopindolol). Se muestra un resultado a continuación en la Tabla 1.

15

Dopamina D₂

Preparación de las membranas

Se obtuvieron membranas que contenían receptores de dopamina subtipo D_{2s} recombinantes humanos de Perkin Elmer. Éstas se diluyeron en el tampón de ensayo (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120mM gelatina al 0.1%, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que proporcionó un claro espectro entre la unión específica máxima y mínima.

25

Método experimental

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de polipropileno con fondo en forma de U. Se añadieron 30 μ L de [^{3} H]-espiperona (concentración final 0.16 nM) y 30 μ L de Compuesto A (10x concentración final) a cada pocillo de ensayo. Para cada placa de ensayo se realizaron 8 repeticiones para la unión de [^{3} H]-espiperona en presencia de 30 μ L de vehículo (10% (v/v) de DMSO en tampón de ensayo; lo cual definió la unión máxima) o 30 μ L de haloperidol (concentración final 10 μ M; lo cual definió la unión no específica (NSB)). Posteriormente se añadieron las membranas para alcanzar un volumen final de

30

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

La unión específica total (B_0) se determinó por sustracción de la media de NBS de la media de la unión máxima. Los valores de NSB se sustrajeron también de los valores de todos los demás pocillos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas concentración del compuesto-efecto (inhibición de la unión de [^{3} H]-espiperona) se determinaron utilizando diluciones en serie normalmente en el intervalo de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pCI_{50} (logaritmo negativo de la concentración molar que induce el 50% de inhibición de la unión de [^{3} H]-espiperona). En la Tabla 1 se muestra un resultado para el Compuesto A.

Tabla 1

Compuesto	β_2 pCE50	β_2 Act. Int.	pCI_{50} de la unión a $\alpha 1$	pCI_{50} de la unión a β_1	pCI_{50} de la unión a D2
A	8.2	0.8	6.6	<5	6.1

A continuación, se explicará la presente invención además por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. Ciertos de los ejemplos hacen referencia a las siguientes figuras:

Figura 1. Neutrofilia intraalveolar inducida por LPS en ratas CRL:CD después de exponerlas a LPS (10 μ g/kg). Se suministró a las ratas una dosis con vehículo, Compuesto A (0.2 μ g/kg), budesónida (0.1 μ g/kg) o una combinación de

Compuesto A (0.2 $\mu\text{g/kg}$) y budesónida (0.1 $\mu\text{g/kg}$) 30 min antes de exponerlas a LPS.

Figura 2. Neutrofilia intraalveolar inducida por LPS en ratas CRL:CD después de exponerlas a LPS (10 $\mu\text{g/kg}$). Se suministró a las ratas una dosis con vehículo, Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$), Compuesto X (30 $\mu\text{g/kg}$) o una combinación de Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$) y Compuesto X (30 $\mu\text{g/kg}$) 30 min antes de exponerlas a LPS.

Figura 3. Neutrofilia intraalveolar inducida por LPS en ratas CRL:CD después de exponerlas a LPS (10 $\mu\text{g/kg}$). Se suministró a las ratas una dosis con vehículo, Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$), Compuesto W (3 ng/kg) o una combinación de Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$) y Compuesto W (3 ng/kg) 30 min antes de exponerlas a LPS.

Figura 4. Broncoconstricción inducida por histamina en cobayas. Se suministró a las cobayas una dosis con vehículo, 1 $\mu\text{g/kg}$ y 27 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A, 1 mg/kg de roflumilast o una combinación de 1 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A y 1 mg/kg de roflumilast 2 horas antes de exponerlas a histamina.

Figura 5. Broncoconstricción inducida por metacolina en cobayas. Se suministró a las cobayas una dosis con vehículo, 1 $\mu\text{g/kg}$ y 27 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A, 0.03 $\mu\text{g/kg}$ de bromuro de tiotropio o una combinación de 1 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A y 0.03 $\mu\text{g/kg}$ de bromuro de tiotropio 2 horas antes de exponerlas a metacolina.

Figura 6. Tiempos de inicio de la acción para roflumilast (1 μM), Compuesto A (3 nM) y Compuesto A (3 nM) en presencia de roflumilast (1 μM) en la tráquea de cobayas *in vitro*.

Figura 7. Inhibición máxima de la producción de $\text{TNF}\alpha$ inducida por LPS en PBMC por parte de roflumilast (30 nM) en presencia de concentraciones crecientes del Compuesto A.

Ejemplo 1

Evaluación de la actividad del compuesto en la migración neutrófila intraalveolar después de la exposición intratraqueal a lipopolisacárido (LPS) en ratas CRL:CD.

La exposición a LPS en ratas CRL:CD produce una afluencia de neutrófilos en los pulmones. Se suministraron dosis a ratas bajo los efectos de una anestesia gaseosa

recuperable (isoflourano al 5% en oxígeno) por vía intratraqueal con vehículo (fosfato 0.05M, 0.1% de Tween 80, 0.6% de solución salina, pH 6) o con compuesto 30 min antes de exponerlas a una dosis intratraqueal de 10 $\mu\text{g/kg}$ de LPS.

- 5 Las ratas (250-400g) se sacrificaron 4 horas después de exponerlas a LPS con 1 mL de pentobarbitona sódica. Se realizó una traqueotomía y se insertó una cánula. Las vías respiratorias se lavaron con 3 mL de Isoton a temperatura ambiente. El Isoton (BeckmanCoulter, High Wycombe, Reino Unido) permaneció en las vías respiratorias durante 10 segundos antes de ser eliminado. El fluido de lavado bronquioalveolar (BAL)
- 10 que contenía células inflamatorias se introdujo en un tubo de centrifugación de 15 mL y se conservó helado. Este proceso se repitió tres veces. Se tomó una alícuota del fluido BAL y se realizó un conteo de las células inflamatorias en Sysmex (Sysmex Reino Unido, Milton Keynes). Los neutrófilos se expresaron en millones/animal (media $\pm$ d.e. de la media).

15

Combinación del Compuesto A y budesónida:

- Se suministró a las ratas una dosis con vehículo, Compuesto A (0.2 $\mu\text{g/kg}$), budesónida (0.1 $\mu\text{g/kg}$) o una combinación de Compuesto A (0.2 $\mu\text{g/kg}$) y budesónida (0.1 $\mu\text{g/kg}$). El nivel de neutrófilos en el grupo compuesto-vehículo/solución salina fue 0.61 ± 0.11
- 20 millones/animal ($n=8$) y 14 ± 1.6 millones/animal ($n=20$) en el grupo compuesto-vehículo/exposición a LPS. La administración intratraqueal del Compuesto A con una concentración de 0.2 $\mu\text{g/kg}$, 30 minutos antes de la exposición a LPS, produjo el 45% de inhibición de la neutrofilia (7.8 ± 0.71 millones/animal, $n=20$). La budesónida (0.1 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 51% de inhibición (7.1 ± 0.77 millones/animal, $n=19$) y la combinación del
- 25 Compuesto A (0.2 $\mu\text{g/kg}$) y budesónida (0.1 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 55% de inhibición de la neutrofilia inducida por LPS (6.6 ± 0.63 millones/animal, $n=19$) (Figura 1).

Combinación del Compuesto A y Compuesto X:

- Se suministró a las ratas una dosis con vehículo, 0.1 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A, 30 $\mu\text{g/kg}$ de
- 30 Compuesto X o una combinación de Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$) y Compuesto X (30 $\mu\text{g/kg}$). El nivel de neutrófilos en el grupo compuesto-vehículo/solución salina fue 0.35 ± 0.08 millones/animal ($n=4$) y 12 ± 1.7 millones/animal ($n=10$) en el grupo compuesto-

vehículo/exposición a LPS. La administración intratraqueal del Compuesto A con una concentración de 0.1 $\mu\text{g/kg}$, 30 minutos antes de la exposición a LPS, produjo el 26% de inhibición de la neutrofilia (9.1 ± 1.1 millones/animal, $n=10$). El Compuesto X (30 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 30% de inhibición (8.5 ± 0.75 millones/animal, $n=10$) y la combinación del
5 Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$) y Compuesto X (30 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 36% de inhibición de la neutrofilia inducida por LPS (7.9 ± 0.97 millones/animal, $n=10$) (Figura 2).

Combinación del Compuesto A y Compuesto W:

Se suministró a las ratas una dosis con vehículo, 0.1 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A, 3 ng/kg de
10 Compuesto W o una combinación de Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$) y Compuesto W (3 ng/kg). El nivel de neutrófilos en el grupo compuesto-vehículo/solución salina fue 0.68 ± 0.12 millones/animal ($n=4$) y 11 ± 1.8 millones/animal ($n=10$) en el grupo compuesto-vehículo/exposición a LPS. La administración intratraqueal del Compuesto A con una concentración de 0.1 $\mu\text{g/kg}$, 30 minutos antes de la exposición a LPS, produjo el 43% de
15 inhibición de la neutrofilia (5.0 ± 0.70 millones/animal, $n=10$). El Compuesto W (30 ng/kg) produjo el 56% de inhibición (6.3 ± 1.1 millones/animal, $n=10$) y la combinación del Compuesto A (0.1 $\mu\text{g/kg}$) y Compuesto W (3 ng/kg) produjo el 70% de inhibición de la neutrofilia inducida por LPS (3.6 ± 0.55 millones/animal, $n=10$) (Figura 3).

20

Ejemplo 2

Evaluación de la actividad del compuesto en la migración neutrófila intraalveolar después de la exposición a un aerosol con lipopolisacárido (LPS) en cobayas.

Se introducen cobayas Dunkin-Hartley macho (300-600g) en conos para la sujeción de cobayas accesibles por la parte frontal unidos de forma aleatoria a una cámara cilíndrica
25 para la administración de aerosoles. Las cobayas se mantienen en los conos de exposición y se exponen a un aerosol de vehículo o LPS en concentraciones de 0.1-30 $\mu\text{g/ml}$ en solución salina al 0.9% por grupo. Los aerosoles se generan utilizando 2 nebulizadores a chorro por columna con una velocidad de flujo de 12 L/m. Se introducen 10 mL del agente de exposición en cada nebulizador. Como alternativa, los animales reciben una dosis
30 intratraqueal de 0.1-10 $\mu\text{g/kg}$. Esto se repite 8 veces de acuerdo con el protocolo experimental.

Se suministran a las cobayas dosis con vehículo, compuesto estándar o compuesto de ensayo por la vía y con la frecuencia apropiadas en puntos de tiempo determinados antes y después de la exposición según el protocolo experimental. Los grupos del compuesto de ensayo pueden haber sido suministrados con el mismo compuesto en diferentes dosis o en 5 dosis únicas de diferentes compuestos, o una combinación de ambas. Los compuestos de ensayo se suministran mediante la administración por inyección intraperitoneal, intravenosa o subcutánea. Las cobayas expuestas se sacrifican con una sobredosis de anestesia (0.5 ml de Euthetal i.p.) 4h-24h tras la exposición. Posteriormente, se lavan los pulmones. Después de exponer la traquea y de introducir una cánula utilizando una cánula 10 tipo luer adecuada (naranja =tamaño 8FG), los pulmones se lavan 3 veces con 5 ml alícuotas de solución salina tamponada de Hank (HBSS, sin EDTA). El lavado se lleva a cabo con un cuidadoso masaje del pecho para asegurarse de que los fluidos de los pulmones se agiten apropiadamente. Los lavados se cosechan en un tubo de centrifugación cónico de polipropileno de 15 mL, se toma una alícuota de fluido BAL y se realiza el 15 conteo en Sysmex (Sysmex Reino Unido, Milton Keynes). Se preparan portaobjetos de citocentrifugación por adición de una alícuota de 100 µl de fluido BAL en embudos de citocentrifugación en un citocentrifugador Shandon Cytospin 3 que funcione a 700 rpm durante 5 min. Los portaobjetos se tiñen con un teñidor automático de portaobjetos Hema-Tek-2000, utilizando un tinte Wright-Giemsa. y normalmente se realiza un conteo de 200 20 células en un microscopio. Las células se clasifican como eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares (células mononucleares incluidos monocitos, macrófagos y linfocitos) y se expresan como un porcentaje del conteo total.

Ejemplo 3

25 **Evaluación de la actividad del compuesto en la migración neutrófila intraalveolar después de la exposición a aerosol con lipopolisacárido (LPS) en cobayas.**

Se introducen ratones macho C57BL/6/J o BALB/C (20-35g) en compartimentos de exposición de plexiglás en grupos de hasta 20 y se exponen a un aerosol de 0.3 mg/ml LPS o solución salina al 0.9% p/v. El LPS (Sigma, E.Coli, Ref L-3755, Serotipo 026:B6, Lote 30 n.º 111k4078) se sintetiza en solución salina al 0.9% p/v. Se genera un aerosol utilizando dos nebulizadores a chorro que funcionen a una velocidad de flujo de 12 L/min (6 L/min

para cada nebulizador) durante 15 min. Como alternativa, los animales reciben una dosis intratraqueal de 0.1-10 $\mu\text{g/kg}$. Esto se puede repetir hasta 8 veces.

Se suministran a los ratones dosis con vehículo, compuesto estándar o compuesto de ensayo por la vía y con la frecuencia apropiadas en puntos de tiempo determinados antes y después de la exposición según el protocolo experimental. Los grupos del compuesto de ensayo pueden haber sido suministrados con el mismo compuesto en diferentes dosis o en dosis únicas de diferentes compuestos, o una combinación de ambas. Los compuestos de ensayo se suministran mediante la administración por inyección intraperitoneal, intravenosa o subcutánea.

Los ratones se sacrifican con una sobredosis de Euthatal i.p 30 minutos, 1–24h después de la exposición a LPS. Cuando la circulación haya cesado, se inserta una cánula en la tráquea (cánula Portex intravenosa) y las vías respiratorias se lavan 3 veces con 3 x 0.3ml de Isoton II (Beckman Coulter Ref. 8448011 Lote n.º 25775). Para las citocentrifugaciones, se añaden 100 μl de BALF a un embudo de citocentrifugación y se centrifuga, utilizando un citocentrifugador ThermoShandon Cytospin modelo 3 ó 4, a 700 rpm durante 5 min. Las células en el portaobjetos se tiñen en el teñidor automático de portaobjetos Hema-Tek-2000, utilizando el tinte Wright-Giemsa y se llevan a cabo los conteos celulares diferenciales para eosinófilos, neutrófilos y células linfomononucleares (incluidos monocitos, macrófagos y linfocitos). Normalmente, se realiza un conteo de 200 células por portaobjetos y cada tipo de célula se expresa como un porcentaje del conteo total. El conteo de glóbulos blancos BALF total se realiza utilizando un Sysmex (Sysmex Reino Unido, Milton Keynes).

Ejemplo 4

Evaluación de la función pulmonar en cobayas anestesiadas.

Se pesaron cobayas Dunkin-Hartley (300-600 g) y se les suministró una dosis con vehículo (fosfato 0.05M, Tween 80 al 0.1%, solución salina al 0.6%, pH 6) o un compuesto por vía intratraqueal bajos los efectos de una anestesia gaseosa recuperable (halotano al 5% en oxígeno). Se suministró una dosis a los animales con compuesto o con vehículo dos horas antes de la administración de histamina o metacolina.

Las cobayas fueron anestesiadas con pentobarbitona (1 mL/kg de una solución de 60 mg/mL *i.p.*) aproximadamente 30 minutos antes de la primera administración de broncoconstrictor. Se introdujo una cánula en la tráquea y el animal se sometió a ventilación mecánica utilizando una bomba respiratoria de volumen constante (respirador para roedores Harvard Rodent modelo 683) a una velocidad de 60 respiraciones/min y un volumen de ventilación pulmonar de 5 ml/kg. Se introdujo una cánula en la vena yugular para la administración de histamina, metacolina o para mantener el suministro de anestésico (0.1 mL de solución de pentobarbitona, 60 mg/mL, según se requiera).

Los animales se transfirieron a un sistema Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canadá) para medir la resistencia de sus vías respiratorias. Los animales se sometieron a ventilación mecánica (patrón de ventilación cuasi sinusoidal) con una velocidad de 60 respiraciones/min y un volumen de respiración pulmonar de 5 ml/kg. Se aplicó una presión expiratoria final positiva de 2–3 cmH₂O. La resistencia respiratoria se midió utilizando el sistema Flexivent “instantáneo” (1 segundo de duración, 1 Hz de frecuencia). Cuando se estabilizó la línea basal, se suministró a los animales histamina o metacolina en dosis crecientes (0.5, 1, 2, 3 y 5 µg/kg, *i.v.*) en intervalos de aproximadamente 4 minutos a través del cateter yugular. Después de cada administración de broncoconstrictor, se registró el valor de los picos de resistencia. Las cobayas se sacrificaron con aproximadamente 1.0 mL de pentobarbitona sódica (Euthatal) intravenosa tras finalizar las medidas de la función pulmonar.

El porcentaje de broncoprotección producido por un compuesto se calculó para cada dosis de broncoconstrictor como se indica a continuación:

$$\% \text{ de broncoprotección} = \frac{\% \text{ de cambio de } R_{\text{veh}} - \% \text{ de cambio de } R_{\text{comp}}}{\% \text{ de cambio de } R_{\text{veh}}}$$

donde % de cambio de R_{veh} es la media del porcentaje de cambio máximo en la resistencia de las vías respiratorias en el grupo tratado con vehículo. Los resultados presentados se midieron después de administrar 5 µg/kg de histamina o metacolina y se expresaron como porcentaje de broncoprotección (media ± d.e. de la media).

Combinación del Compuesto A y roflumilast:

Se suministró a cobayas una dosis con vehículo, 1 y 27 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A, 1mg/kg de roflumilast o una combinación de 1 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A y 1mg/kg de roflumilast por vía intratraqueal. La administración de dosis intravenosas crecientes de histamina (0.5, 1, 2, 3 y 5 $\mu\text{g/kg}$) provocó la broncoconstricción asociada a la dosis en los animales tratados con vehículo que varió entre $140\pm 36\%$ para 0.5 $\mu\text{g/kg}$ a $1100\pm 161\%$ para 5 $\mu\text{g/kg}$ dos horas después de la administración de vehículo (n=9). La administración intratraqueal de roflumilast en una concentración de 1mg/kg produjo el 35% de inhibición de la broncoconstricción inducida por histamina ($695\pm 177\%$ de aumento en la broncoconstricción; n=8). La administración intratraqueal de Compuesto A (1 y 27 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 49 y el 87% de inhibición de la broncoconstricción inducida por histamina (544 ± 60 y $140\pm 36\%$ de aumento en la broncoconstricción, respectivamente; n=8 y 6, respectivamente). La combinación de roflumilast (1mg/kg) y de Compuesto A (1 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 55% de inhibición de la broncoconstricción inducida por histamina ($480\pm 128\%$ de aumento en la broncoconstricción; n=8) (Figura 4).

Combinación del Compuesto A y bromuro de tiotropio:

Se suministró a cobayas una dosis con vehículo, 1 y 27 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A, 0.03 $\mu\text{g/kg}$ de bromuro de tiotropio o una combinación de 1 $\mu\text{g/kg}$ de Compuesto A y 0.03 $\mu\text{g/kg}$ de bromuro de tiotropio por vía intratraqueal. La administración de dosis intravenosas crecientes de metacolina (0.5, 1, 2, 3 y 5 $\mu\text{g/kg}$) provocó la broncoconstricción asociada a la dosis en los animales tratados con vehículo que varió entre $7.8\pm 4.1\%$ para 0.5 $\mu\text{g/kg}$ a $1898\pm 211\%$ para 5 $\mu\text{g/kg}$ dos horas después de la administración de vehículo (n=9). La administración intratraqueal de bromuro de tiotropio en una concentración de 0.03 $\mu\text{g/kg}$ produjo el 13% de inhibición de la broncoconstricción inducida por metacolina ($1656\pm 269\%$ de aumento en la resistencia, n = 8). La administración intratraqueal de Compuesto A (1 y 27 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 15 y el 82% de inhibición de la broncoconstricción inducida por metacolina (1619 ± 235 y $347\pm 71\%$ de aumento en la resistencia, respectivamente; n=8 y 6, respectivamente). La combinación de bromuro de tiotropio (0.03 $\mu\text{g/kg}$) y Compuesto A (1 $\mu\text{g/kg}$) produjo el 43% de inhibición de broncoconstricción de metacolina ($1087\pm 123\%$ de aumento en la resistencia; n=8) (Figura 5).

Ejemplo 5**Evaluación de compuestos en eosinofilia inducida por antígenos en ratas Brown Norway sensibilizadas a ovalbúmina.**

El día 0 del estudio se administró a ratas Brown Norway una inyección subcutánea de 500
5 µg de ovalbúmina adsorbida a 100 mg de hidróxido de aluminio en 0.4 mL de solución
salina en dos sitios diferentes, aproximadamente 0.2 mL por sitio. Los días 14 y 15 tras la
sensibilización de las ratas, éstas se exponen a un aerosol que contiene ovalbúmina durante
15 minutos. Las ratas se colocan en grupos de 10 en una caja acrílica (dimensiones
internas: 320mm de anchura x 320mm de profundidad x 195 mm de altura, 20L de
10 volumen). Se introducen 8mL de ovalbúmina 10 mg/mL en solución salina al 0.9% o
únicamente solución salina al 0.9% en dos nebulizadores a chorro (Sidestream®, Profile
Respiratory Systems Ltd.). Se hacen pasar 6 L/min de aire comprimido por cada
nebulizador y el producto de los nebulizadores se hace pasar por las cajas que contienen las
ratas.

15 Se suministran a las ratas dosis con vehículo, compuesto estándar o compuesto de ensayo
por la vía apropiada en puntos de tiempo determinados antes y después de la exposición
según el protocolo experimental. Las ratas se sacrifican con 0.5 mL de pentobarbitona
sódica (Euthatal) intraperitoneal en momentos diferentes después de la exposición. Se
20 realiza una traqueotomía y se inserta una cánula en la tráquea. Las vías respiratorias se
lavarón con 3 mL de Isoton a temperatura ambiente. El PBS se mantuvo en las vías
respiratorias 10 segundos antes de retirarlo. El PBS que contenía las células se introduce
en un tubo de centrifugación de 15 mL sobre hielo. Este proceso se repite tres veces. Se
registra el volumen final recuperado. Se tomó una alícuota del fluido BAL y se realizó un
25 conteo utilizando un Sysmex (Sysmex Reino Unido, Milton Keynes).

Se preparan portaobjetos de citocentrifugación por adición de una alícuota de 100 µl de
fluido BAL en embudos de citocentrifugación en un citocentrifugador Shandon Cytospin 3
que funcione a 700 rpm durante 5 min. Los portaobjetos se tiñen con un teñidor
30 automático de portaobjetos Hema-Tek-2000, utilizando un tinte Wright-Giemsa y
normalmente se realiza un conteo de 200 células en un microscopio. Las células se

clasifican como eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares. Las células mononucleares incluían monocitos, macrófagos y linfocitos.

Ejemplo 6

5 **Evaluación de compuestos en eosinofilia inducida por antígenos en ratas Brown Norway sensibilizadas a ovalbúmina.**

Se sensibilizaron ratones BALB/c 20-25g macho a ovalbúmina por administración i.p de 100 μ g de ovalbúmina de grado V (Sigma) adsorbidos sobre 1mg de una mezcla de gel de hidróxido de aluminio (Fisher Scientific Reino Unido) en 0.3 ml de solución salina. Se
10 suministra una dosis previa a grupos de ratones, si se requiere, un mínimo de dos semanas después de la sensibilización. Posteriormente se les suministra una dosis diaria durante 1-8 días según especifique el protocolo del estudio, con compuesto de ensayo o 0.25 ml de vehículo.

15 Cada día de los 1-8 días, 1 hora después de la recibir la dosis, los ratones se introducen en cámaras plexiglás (20x11x11cm, 10 ratones máx./cámara) y se administra un aerosol de exposición de 20mg ml^{-1} de ovalbúmina durante 36 min (8 ml durante 18 min seguidos de otros 8 ml durante 18 min). El suministro de aerosol se consigue utilizando un nebulizador a chorro DeVilbiss con una velocidad de flujo de 6l min^{-1} . Los ratones son sacrificados
20 24h después de la última dosis con 0.2 ml de Euthatal i.p. y se extraen muestras de sangre (en tubos con EDTA) para el análisis de conteo celular diferencial. Se inserta una cánula en la tráquea utilizando una cánula Portex tipo luer rosa para hacer una incisión de 1cm y los pulmones se lavan con 3 lavados de 1ml de Isoton II. Para las citocentrifugaciones, se añaden 100 μ l de BALF a un embudo de citocentrifugación y se centrifuga, utilizando un
25 citocentrifugador ThermoShandon Cytospin modelo 3 ó 4, a 700 rpm durante 5 min. Las células en el portaobjetos se tiñen en el teñidor automático de portaobjetos Hema-Tek-2000, utilizando el tinte Wright-Giemsa y se llevan a cabo los conteos celulares diferenciales para eosinófilos, neutrófilos y células linfomononucleares (incluidos monocitos, macrófagos y linfocitos). Normalmente, se realiza un conteo de 200 células
30 por portaobjetos y cada tipo de célula se expresa como un porcentaje del conteo total. El conteo de glóbulos blancos BALF total se realiza utilizando un Sysmex (Sysmex Reino Unido, Milton Keynes).

Ejemplo 7**Evaluación del efecto del compuesto en la función pulmonar y de la neutrofilia en el BAL después de una prolongada exposición a humo en ratones**

- Se someten ratones BALB/c o C57BL6/J a una exposición de cuerpo entero a humo de corriente principal (50 min/12 cigarrillos) y a aire fresco una o dos veces al día durante 1-9 días. Se suministran a los ratones dosis con vehículo, compuesto estándar o compuesto de ensayo por la vía apropiada en puntos de tiempo determinados antes y después de la exposición según el protocolo experimental. El último día del experimento, los ratones se sacrifican con 0.2 ml de Euthatal i.p. y se extrae fluido de lavado bronquioaveolar para el análisis de infiltración de glóbulos blancos (como se describió anteriormente) o se evalúa la función pulmonar utilizando un sistema Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canadá). Como alternativa, se mide la mecánica pulmonar utilizando un sistema de maniobra forzada (EMMS).
- Los ratones se anestesian con pentobarbitona (dilución 1/10 con un volumen de dosis de 1 mL/kg intraperitoneal). Se introduce una cánula en la tráquea y los animales se transfieren al sistema Flexivent donde se someten a ventilación mecánica (patrón de ventilación cuasi sinusoidal) a una velocidad de 150 respiraciones/min y un volumen de ventilación pulmonar de 10 ml/kg para medir la resistencia de las vías respiratorias.
- La resistencia respiratoria se mide utilizando el sistema Flexivent “instantáneo” (1 segundo de duración, 1 Hz de frecuencia). Los ratones se sacrificaron con aproximadamente 0.5 mL de pentobarbitona sódica (Euthatal) intravenosa tras finalizar las medidas de la función pulmonar.

Ejemplo 8

Evaluación de la actividad del broncodilatador en la preparación del anillo traqueal aislado de cobayas: medidas del inicio.

Se sacrificaron cobayas (300-500g) por dislocación cervical y se asiló la tráquea. La
5 tráquea se dividió en segmentos de 2-3 anillos cartilaginoso de anchura y se suspendieron
en 10 ml de baño de órganos en solución de Krebs modificada (mM; NaCl, 90; NaHCO₃,
45; KCl, 5; MgSO₄·7H₂O, 0.5; Na₂HPO₄·2H₂O, 1; CaCl₂, 2.25; glucosa, 10; pH 7.4)
gasificada con CO₂ al 5%, O₂ de 95% a 37°C). Los anillos traqueales se enlazaron a un
transductor de fuerza isométrica para medir la tensión isométrica. Los tejidos se lavaron y
10 se aplicó una fuerza de 1g a cada tejido. Los anillos se contractaron con metacolina (1
μM). Cuando la contracción alcanzó una meseta de estabilización, se añadió el vehículo
(0.01% de DMSO en agua destilada H₂O), Compuesto A (3 nM), roflumilast (1 μM) o una
combinación de Compuesto A (3 nM) y roflumilast (1 μM) y el tejido se dejó reposar hasta
que la respuesta alcanzó una meseta de estabilización. Los datos se recogieron utilizando
15 el software Chart 4 (ADInstruments, Charnigrove, Reino Unido). Se midió el tiempo
requerido para alcanzar el 90% del efecto máximo del broncodilatador (tiempo de inicio) y
se expresó en min (media ± d.e. de la media).

El tiempo de inicio para el Compuesto A en una concentración 3 nM fue 16±3.0 min. En
20 presencia de roflumilast (1 μM), el tiempo de inicio para el Compuesto A (3 nM) fue
5.7±1.0 min y el tiempo de inicio para roflumilast fue 26±1.4 min (n = 4; Figura 6).

Ejemplo 9

Inhibición de la producción TNFα inducida por lipopolisacárido (LPS) en células 25 sanguíneas mononucleares periféricas humanas.

Se determinó la inhibición de la producción de TNFα estimulada por LPS por
preincubación de células sanguíneas mononucleares periféricas humanas (PBMC, por sus
siglas en inglés) aisladas con roflumilast (30 nM) únicamente y en presencia del
30 Compuesto A (3 pM-300 nM) durante 20 horas a 37°C. Posteriormente, las células se
incubaron con LPS (1 μg/mL) durante 4 horas a 37°C para inducir la producción de TNFα.
Al finalizar el periodo de incubación, las placas se centrifugaron (300 g, 10 minutos) y se

analizaron 100 μ L del sobrenadante del cultivo para cuantificar el TNF α liberado utilizando un kit para el ensayo de inmunoabsorbancia ligada a fluorescencia (FLISA) (R&D Systems). Los niveles de fluorescencia se leyeron en un lector de placas FMAT. Se ajustaron las curvas de inhibición utilizando una ecuación logística de 4 parámetros en un
5 ajuste habitual de curva no lineal y la actividad se expresó como pCI₅₀ (media $\pm$ d.e. de la media).

Roflumilast (30 nM) produjo el 70 $\pm$ 4.1 % de inhibición de la producción de TNF α inducida por LPS. En presencia de concentraciones de 3, 30 y 300 nM de Compuesto A, la
10 inhibición máxima de la producción de TNF α fue 82 $\pm$ 2.3%, 92 $\pm$ 0.40% y 92 $\pm$ 2.1%, respectivamente (n=3) (Figura 7).

REIVINDICACIONES

1. 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 entre:
- 5 un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);
un antioxidante;
un antagonista de CCR1;
10 un antagonista de quimiocinas (no CCR1);
un corticosteroide;
un antagonista de CRTh2;
un antagonista de DP1;
un inductor de histona deacetilasa;
15 un inhibidor de IKK2;
un inhibidor de COX;
un inhibidor de lipoxigenasa;
un antagonista de receptores de leucotrienos;
un inhibidor de MPO;
20 un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
25 un inhibidor de p38;
un inhibidor de PDE;
un agonista de PPAR γ ;
un inhibidor de proteasas;
30 una estatina;
un antagonista de tromboxanos;
un vasodilatador; o

un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio).

2. Un kit que comprende:

un preparado de 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,

un preparado de un segundo principio activo que se selecciona entre: un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR); un antioxidante; un antagonista de CCR1; un 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;

un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; un inhibidor de p38;

un inhibidor de PDE; un agonista de PPAR γ ; un inhibidor de proteasas; una

estatina; un antagonista de tromboxanos; un vasodilatador; o un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio) y opcionalmente

instrucciones para la administración simultánea, secuencial o por separado de los preparados a un paciente que lo requiera.

3. Una composición farmacéutica que comprende, mezclados:

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;

un segundo principio activo que se selecciona entre: un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR); un antioxidante; un antagonista de

CCR1; un antagonista 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; un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;

un inhibidor de p38; un inhibidor de PDE; un agonista de PPAR γ ; un inhibidor de proteasas; una estatina; un antagonista de tromboxanos; un vasodilatador; o un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio); y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

4. Un método para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, que comprende la administración simultánea, secuencial o por separado:

(a) una dosis terapéuticamente eficaz de 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

(b) una dosis terapéuticamente eficaz de un segundo principio activo que se selecciona entre: un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR); un antioxidante; un antagonista de CCR1; un 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; un antagonista muscarínico que es bromuro de

aclidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;

un inhibidor de p38; un inhibidor de PDE; un agonista de PPAR γ ; un inhibidor de proteasas; una estatina; un antagonista de tromboxanos; un vasodilatador; o un bloqueador de ENaC (bloqueador de canales epiteliales de sodio);
a un paciente que lo requiera.

5

5. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 donde el segundo principio activo se selecciona entre:

un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides (receptor GR);

un antagonista de CCR1;

10

un antagonista de quimiocinas (no CCR1);

un corticosteroide;

un inhibidor de IKK2;

un antagonista muscarínico que es bromuro de aclidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-

15

hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,

bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;

un inhibidor de p38; o

20

un inhibidor de PDE.

6. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 donde el primer principio activo está en forma de una sal que es un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato,

25

fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato,

metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato,

malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formiato,

glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-

furoato, 3-furoato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido

30

sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido

sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilenosulfonato o

2-naftalenosulfonato.

7. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el primer principio activo está en forma de una sal la cual es un bromhidrato.
- 5
8. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el segundo principio activo es un antagonista muscarínico el cual es un antagonista muscarínico que es bromuro de acilidinio, glicopirrolato, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, 10 bromuro de tiotropio, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano o bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.
- 15
9. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el segundo principio activo es bromuro de tiotropio.
- 20
10. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el segundo principio activo es un antagonista de CCR1.
- 25
11. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el segundo principio activo es corticosteroide.
- 30
12. Un producto farmacéutico, kit, composición o método como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el segundo principio activo es un inhibidor de PDE4.

13. El uso de un producto farmacéutico, kit o composición como se reivindicó en las reivindicaciones 1-3 ó 5-12 en terapia.
- 5 14. El uso de un producto farmacéutico, kit o composición como se reivindicó en las reivindicaciones 1-3 ó 5-12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
15. El uso de un producto farmacéutico, kit o composición como se reivindicó en las reivindicaciones 1-3 ó 5-12 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
- 10 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, donde la enfermedad respiratoria es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, rinitis, enfisema o bronquitis.

FIGURA 1

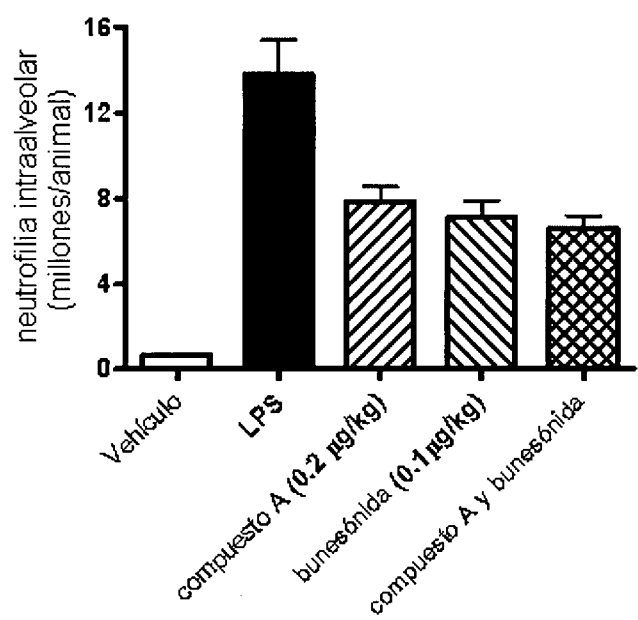


FIGURA 2

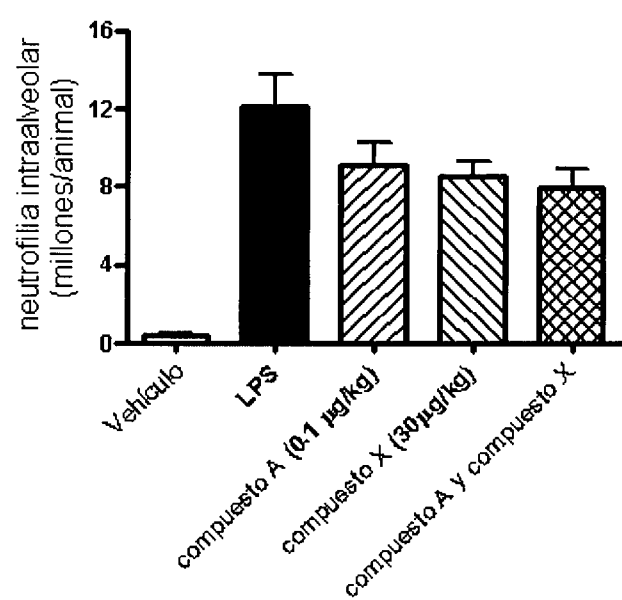


FIGURA 3

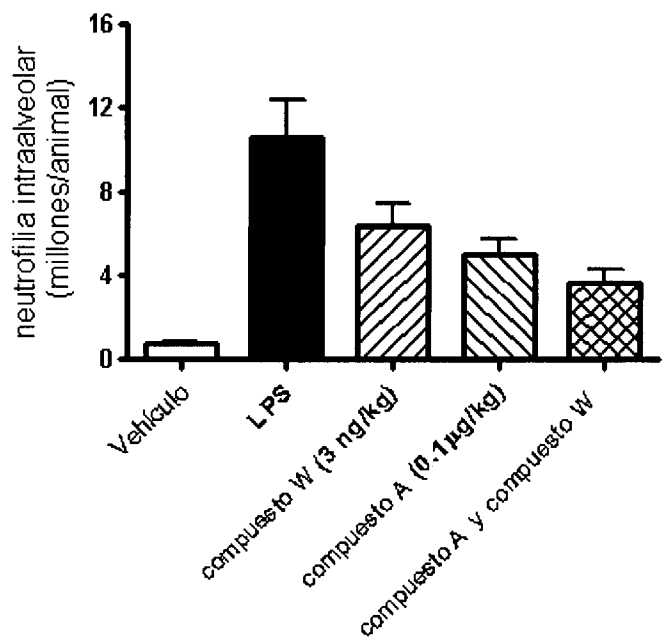


FIGURA 4

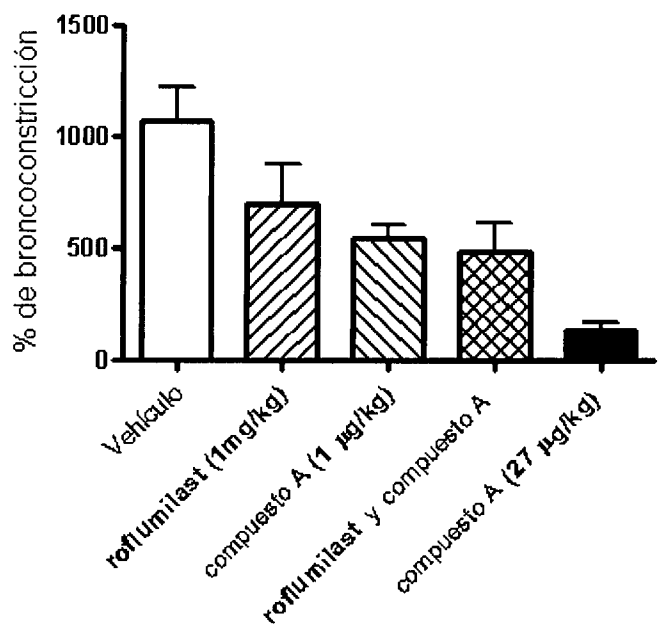


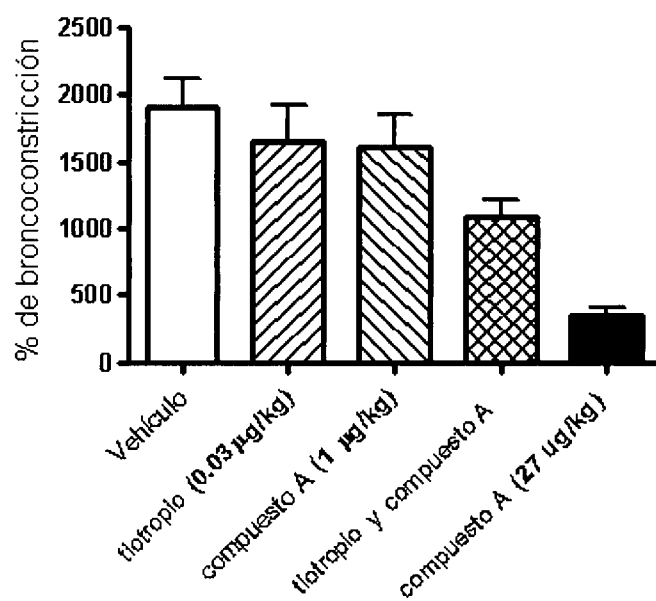
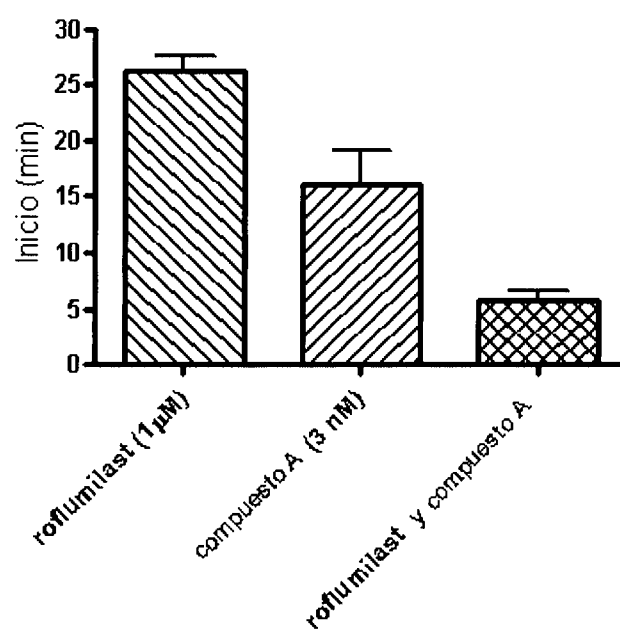
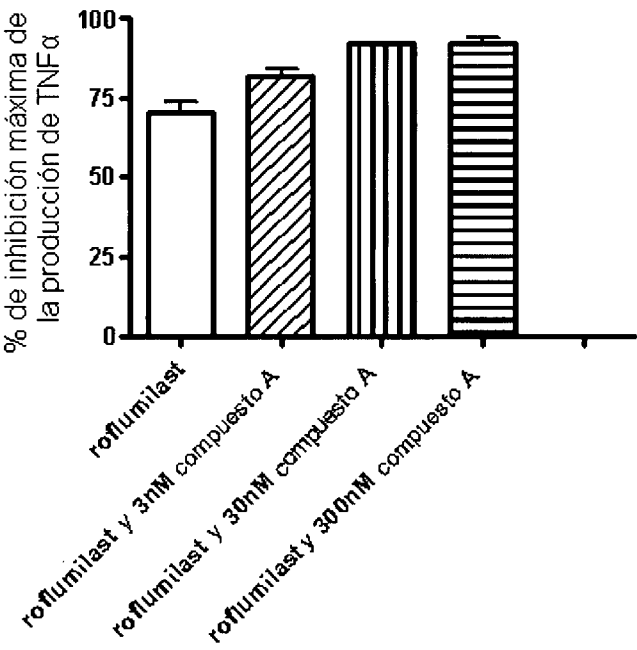
FIGURA 5**FIGURA 6**

FIGURA 7



TRADUCCION OFICIAL No. 2009-07-13-413
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA
AGONISTA DE RECEPTORES ADRENERGICOS BETA-2, documento escrito en
inglés y en español.

ANTHONY J.N. HOLT
Notario Público
49 London Road, Oadby
Leicester, LE2 5DN
Tel/Fax: 0116 2108731
Cel: 0777 624 0257

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado Anthony James Nicholas Holt
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

Certificado

5. en Londres
6. el 24 de junio de 2009
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: I189259
9. Sello/Estampilla:
Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
R. Bawden
Por el Secretario de Estado

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

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de julio de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

The undersigned,

Elaine Bridget CADOGAN, Stephen CONNOLLY,
David John NICHOLLS, Katherine Elisabeth WILEY,
Alan YOUNG

domiciled in
AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, United
Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

COMBINATIONS OF BETA-2-ADRENOCEPTOR AGONISTIC BENZOTHIAZOLONE AGONISTA DE

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

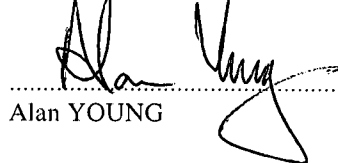
domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


Elaine Bridget CADOGAN


David John NICHOLLS


Alan YOUNG

TRASPASO

abajo firmado

Elaine Bridget CADOGAN, Stephen CONNOLLY,
David John NICHOLLS, Katherine Elisabeth
WILEY, ALAN YOUNG

domiciliado en
AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH,
Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de COMBINACIONES DE BENZOTIAZOLONA

AGONISTA DE
RECEPTORES ADRENERGICOS BETA-2

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

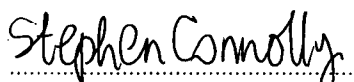
AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


Stephen CONNOLLY


Katherine Elisabeth WILEY

ANTHONY J.N. HOLT
Notary Public
49 London Road, Oadby
Leicester, LE2 5DN
Tel/Fax: 0116 2108731
Mob: 0777 624 0257

2004/3525.i

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Anthony James Nicholas Holt**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **24 June 2009**

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

8. Number/sous No **I189259**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bayden**



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

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

84

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 1 y
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 3
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

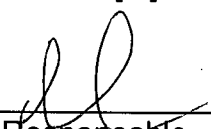
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecel SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-075448- -00000-0000

Fecha: 2009-07-21 16:22:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

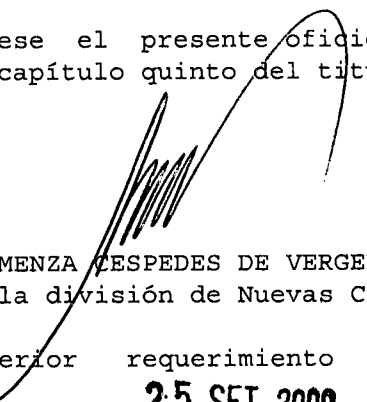
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 75448
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000386
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10782

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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


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

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