



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-005868- -00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:38:11
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 45

SOLICITUD

SV

PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO

SALES DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-3-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO

51. CLASIFICACION

INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE : **ALMIRALL, S.A.**

DOMICILIO:

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D.C.,



No. 16-005868- -00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:38:11 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II								
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)										
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2014/065965	Fecha 24/07/2014								
	Publicación Internacional No.	WO2015/011244 ☐ ☐ A1	Fecha 29/01/2015								
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)										
	SALES DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO										
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)										
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL</th> <th>NOMBRE</th> <th>IDENTIFICACIÓN</th> <th>TIPO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 ALMIRALL, S.A.</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO	1 ALMIRALL, S.A.			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO								
1 ALMIRALL, S.A.											
6	DATOS DEL SOLICITANTE										
	DIRECCIÓN	Ronda del General Mitre 151 E-08022	No. TELÉFONO								
	CIUDAD	BARCELONA	CORREO ELECTRÓNICO								
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN								
	PAÍS DE RESIDENCIA	ESPAÑA	ESPAÑA								
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria										
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD								
	1. JULIA JANE,	Montserrat	ES								
	2. CARRERA CARRERA,	Francesc	ES								
	3. PRAT QUIÑONES,	María	ES								
	4. PUIG DURAN,	Carlos	ES								
	5. PAJUELO LORENZO,	Francesca	ES								
	6. PEREZ ANDRES,	Juan Antonio	ES								
			PAÍS DE RESIDENCIA								
			ESPAÑA								
			ESPAÑA								
			ESPAÑA								
			ESPAÑA								
			ESPAÑA								
			ESPAÑA								
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:										
8	DATOS INVENTOR (ES)										
	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN								
		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat E-08980								
		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat E-08980								
		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat E-08980								
		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat E-08980								
		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat E-08980								
		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat E-08980								
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)										
	☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.										
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO										
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN								
	DELGADO VILLEGAS	JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.								
	DIRECCIÓN	Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO 2444096								
	CIUDAD	BOGOTA D.C.,	CORREO ELECTRÓNICO mde@mde.com								
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PCDER GENERAL								
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO										
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO								
	OFICINA EUROPEA DE PATENTES	EP	13382304.7								
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)								
			25/07/2013								

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 30		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. PROTOCOLO EXP. 15-009.461	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 17		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 7		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SALES DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a sales de adición, cristalinas y farmacéuticamente aceptables, de (i) derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y (ii) un ácido dicarboxílico o un derivado sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales, a métodos para utilizarlas en el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con la actividad dual antagonista de receptores muscarínicos y agonista del receptor β 2 adrenérgico, y a procedimientos y compuestos intermedios útiles para preparar dichas sales.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los documentos WO 2013/068552 y WO 2013/068554 describen compuestos que se sabe que tienen una actividad dual agonista del receptor β 2 adrenérgico y antagonista de receptores muscarínicos. Sin embargo, muchos de estos compuestos no pueden formularse para suministro eficaz por inhalación en forma de polvo seco, lo que constituye un desafío. Ello requiere un control cuidadoso del tamaño de las partículas del polvo que se ha de inhalar, y un control cuidadoso de la distribución del tamaño de las partículas. Además, es importante evitar la aglomeración o agregación de las partículas. Además, cuando se preparan composiciones y formulaciones farmacéuticas para uso en estos dispositivos, es sumamente deseable que tengan una forma cristalina de un agente terapéutico que no sea higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto para permitir que el material sea micronizado sin descomposición o pérdida de cristalinidad significativas.

Aunque los derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona descritos en WO 2013/068552 y en WO2013/068554 han demostrado un comportamiento farmacológico adecuado, ha resultado difícil obtenerlos en forma de una sal que sea

cristalina, no higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto para permitir la micronización.

Hasta ahora no se ha descrito ninguna sal cristalina de ninguno de los compuestos descritos en WO 2013/068552 y WO 2013/068554 con las propiedades deseadas.

Por consiguiente, hay necesidad de formas salinas estables y no deliquescentes de al menos algunos de estos compuestos con niveles aceptables de higroscopia y puntos de fusión relativamente altos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona sales de adición, cristalinas y farmacéuticamente aceptables de (i) derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y ii) un ácido dicarboxílico o un derivado sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona tienen la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

donde:

- R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} ,
- R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado,
- R^5 y R^6 independientemente representan un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo cicloalquilo C_{4-6} ,
- V y W se seleccionan independientemente de -N-, -S- y el grupo -C(O)-,

- n y m independientemente tienen un valor de 0 a 4,

La línea discontinua (----) en la fórmula (I) significa que el enlace puede ser un enlace sencillo o un enlace doble.

5

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 La invención también proporciona una combinación que comprende una sal de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos.

La invención proporciona también el uso de una sal de la invención, una composición farmacéutica de la invención o una combinación de la invención, para uso en el

15 tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada con la doble actividad agonista del receptor $\beta 2$ adrenérgico y antagonista de los receptores muscarínicos.

- La invención proporciona además el uso de una sal de la invención, una composición farmacéutica de la invención o una combinación de la invención, en la fabricación de un
- 20 medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada con la doble actividad agonista del receptor $\beta 2$ adrenérgico y antagonista de los receptores muscarínicos.

- La invención también proporciona un método para tratar a un sujeto afectado con una
- 25 afección patológica o enfermedad asociada con la doble actividad agonista del receptor $\beta 2$ adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico M3, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una sal de la invención, una composición farmacéutica de la invención o una combinación de la invención.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X por el método de polvo (PXRD) para el sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo.

La Figura 2 muestra el espectro $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz MeOD- d_4) para el sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo.

La Figura 3 muestra el análisis termogravimétrico (TG) y el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo.

La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X por el método de polvo (PXRD) para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

La Figura 5 es el espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

La Figura 6 muestra el análisis DSC para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

La Figura 7 muestra el análisis TG para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Cuando se describen las sales, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo indicación en contrario.

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

- 5 El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente humano, lo que incluye:
- (a) evitar la aparición de una enfermedad o afección, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
 - (b) mejorar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la
 - 10 enfermedad o afección en un paciente;
 - (c) suprimir la enfermedad o afección, es decir, lentificar el desarrollo de la enfermedad o afección en un paciente; o
 - (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección en un paciente.
- 15 La frase "enfermedad o afección asociada con la actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico M3" incluye todas las enfermedades y/o afecciones que, ahora o en el futuro, se sabe o se sabrá, que están asociadas con una doble actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico M3. Dichas enfermedades incluyen, aunque sin estar limitados a ellas,
- 20 enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. También se sabe que la actividad del receptor adrenérgico β_2 está asociada al parto prematuro (véase la solicitud de patente internacional número de publicación WO 98/09632), glaucoma y algunos tipos de inflamación (véanse la solicitud de patente
- 25 internacional número de publicación WO 99/30703 y la solicitud de patente número de publicación EP-1078629).

Por otro lado, la actividad del receptor M3 está asociada con trastornos del tracto gastrointestinal tales como el síndrome de intestino irritable (SII) (véase, p.ej.,

30 US5397800), úlceras gastrointestinales (GI), colitis espástica (véase p.ej., US 4556653); trastornos del tracto urinario tales como incontinencia urinaria (véase p.ej., J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606), polaquiuria; mareo y bradicardia sinusal por estimulación vagal.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. La expresión solvato se usa aquí para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable. La expresión hidrato se emplea cuando dicho
5 disolvente es agua. Ejemplos de formas solvato incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, compuestos de la invención en asociación con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o mezclas de los mismos. En la presente invención, está específicamente contemplado que una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de
10 los compuestos de la presente invención, como es el caso de un hidrato.

Además, en la presente invención está específicamente contemplado que más de una molécula de disolvente pueden estar asociadas con una molécula de los compuestos de la presente invención, como es el caso de un dihidrato. Adicionalmente, en la presente
15 invención está específicamente contemplado que menos de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, como es el caso de un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no-solvato de los compuestos.

20

Tal como se usa en esta memoria, el término alquilo C_{1-4} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, y terc-butilo.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión radical cicloalquilo C_4-C_6 abarca radicales carbocíclicos monocíclicos saturados, que tienen 4 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen grupos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente ambos R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno mientras que R_3 representa un grupo metilo.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), V representa un grupo -N- o -S-, y W
35 representa -N- o un grupo -C(O)-.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), n tiene un valor de 0 o 1, y m tiene un valor de 2 o 3. Preferiblemente, n tiene un valor de 0 mientras que m tiene un valor de 3.

- 5 Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I), ambos R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno, R_3 representa un grupo metilo, V representa un grupo -N- o -S- y W representa un grupo -N- o -C(O)-, n tiene un valor de 0 y m tiene un valor de 3.

- 10 Típicamente, el ácido dicarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico y ácido oxálico, preferiblemente ácido fumárico.

- 15 Típicamente, el derivado de sulfimida se selecciona del grupo que consiste en sulfimida benzoica (también conocida como sacarina), 1,1-dióxido de tieno[2,3-d]isotiazol-3(2H)-ona y 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona, preferiblemente sulfimida benzoica (sacarina).

En una realización preferida, el ácido dicarboxílico es ácido fumárico y el derivado de sulfimida es sacarina.

- 20 Los compuestos salinos individuales particulares de la invención incluyen:
sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo, y
fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 25

Procedimientos generales de síntesis

- 30 Las sales de la invención se pueden preparar usando los métodos y procedimientos descritos aquí, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que aunque se dan condiciones típicas o preferidas de los procedimientos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones en moles de los agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones operativas salvo indicación en contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o

disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica por procedimientos de optimización habituales.

5 Los procedimientos para preparar sales de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran por los procedimientos que se dan más adelante.

10 Las sales de la invención se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula (I) y de los derivados de ácido dicarboxílico o sulfimida apropiados, que generalmente son obtenibles en el mercado a partir de, por ejemplo, Aldrich.

15 Cualquier químico con experiencia en la técnica puede elegir los disolventes adecuados para llevar a cabo esta reacción en función de la sal específica que se va a formar. Se pueden usar mezclas de disolventes apropiados, y opcionalmente contienen agua. Por ejemplo, los disolventes apropiados se pueden seleccionar de etanol, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

20 Una vez terminada cualquiera de las reacciones anteriores, se puede aislar la sal de la mezcla de reacción por cualquier técnica convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similares.

25 Se apreciará que aunque se dan condiciones específicas de los procedimientos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones en moles de los agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones operativas salvo indicación en contrario.

30 Para preparar las sales de la presente invención, típicamente la base libre se disuelve en un disolvente apropiado que en algunos ejemplos se calienta a aproximadamente 60-80°C. Después, típicamente se añade a la solución caliente una solución del ácido dicarboxílico o una sulfimida apropiados en un disolvente adecuado, preferiblemente en el mismo disolvente que en el que se ha disuelto la base libre. Después se agita la mezcla opcionalmente durante 15-300 minutos a 60-80°C o a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfría típicamente, por ejemplo por debajo de 20-25°C. El precipitado formado se aísla por filtración, se lava con un disolvente apropiado y se seca, por ejemplo a vacío.

35

Composiciones farmacéuticas

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención o un enantiómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Típicamente la composición farmacéutica se formula para administración por inhalación, preferiblemente en forma de un polvo seco.

Típicamente, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el(los) principio(s) activo(s) con el vehículo. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Las composiciones en forma de polvo seco para administración al pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en forma de cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones comprenden generalmente una mezcla en polvo para inhalación de la sal de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. La base en polvo puede incluir componentes adicionales tales como conservantes, estabilizantes, potenciadores de la absorción o modificadores de la aerodinámica.

Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 0,1 μg y 9000 μg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el(los) principio(s) activo(s) pueden no contener excipientes.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para administración en dosis unitaria o multidosis. En el caso de administración multidosis, la formulación puede ser dosificada previamente o en el momento de su uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así

en tres grupos: (a) dispositivos para dosis únicas, (b) dispositivos para unidosis múltiples y (c) dispositivos multidosis.

5 Para inhaladores del primer tipo, las dosis únicas se han pesado por el fabricante en pequeños recipientes, que en la mayoría de los casos son cartuchos o cápsulas de gelatina dura. En el caso de un cartucho, el inhalador de dosis única está compuesto por tanto por un cartucho que contiene el polvo inhalable y que mide las dosis individuales. El polvo para inhalación está permanentemente situado en la parte inferior del cartucho, en un depósito con una guía dosificadora en la base y una tapa en la parte superior. Cuando
10 se utiliza una cápsula como contenedor, la cápsula tiene que ser extraída de una caja o recipiente separado e insertada en una zona receptáculo del inhalador. A continuación, debe abrirse y perforarse la cápsula con agujas o cuchillas cortantes con el fin de dejar que parte de la corriente de aire inspirada pase por la cápsula arrastrando el polvo o descargando el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la
15 fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, debe retirarse de nuevo la cápsula vacía del inhalador. Normalmente, es necesario realizar el desmontaje del inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede resultar difícil y engorrosa para algunos pacientes.

20 Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina duras para inhalación de polvos son: (a) mala protección frente a la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas hayan sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o hendiduras y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula.
25 Además, para algunos inhaladores con cápsula, se ha detectado una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores para cápsulas tienen una recámara desde la que pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara receptora, en la que tiene lugar la perforación y el
30 vaciado, como se ha descrito en la patente internacional WO 92/03175. Otros inhaladores para cápsulas han sustituido las recámaras por cámaras de cápsulas que pueden estar conectadas con el conducto de aire para descarga de la dosis (por ejemplo, los documentos WO 91/02558 y GB 2242134). Comprenden el tipo de inhaladores de unidosis múltiples junto con inhaladores con blísteres, que tienen en un disco o en una
35 tira un número limitado de unidosis para su suministro.

Los inhaladores para blísteres proporcionan al medicamento mejor protección frente a la humedad que los inhaladores para cápsulas. El acceso al polvo se obtiene perforando la cubierta así como la hoja del blíster o despegando la hoja de cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero el inconveniente para el paciente es sustituir las tiras vacías. Por consiguiente, dichos dispositivos son con frecuencia desechables junto con el sistema de dosis, incluyendo el mecanismo usado para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

- 10 Los inhaladores multidosis no contienen cantidades dosificadas previamente de la formulación en polvo. Constan de un envase relativamente grande y un principio de medida de la dosis que puede ser accionado por el paciente. El envase contiene múltiples dosis que se aíslan individualmente de la totalidad del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos elementos para medir la dosis, que incluyen membranas rotatorias (por ejemplo, la patente EP 0069715) o discos (por ejemplo, las patentes GB 2041763; la patente europea EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, las patentes EP 0166294; GB 2165159 y el documento WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que deben ser rellenadas con polvo desde el envase. Otros dispositivos multidosis tienen émbolos de medida con un rebaje local o perimetral para desplazar un cierto volumen de polvo del recipiente a una cámara de administración o un conducto de aire (por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o placas deslizantes de medida como el dispositivo Genuair® (anteriormente conocido como Novolizer SD2FL) que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO2006/008027

Agentes terapéuticos adicionales

- Las sales de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros fármacos que se sabe que son eficaces en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos indicados más arriba. Por ejemplo, las sales de la presente invención se pueden combinar con (a) corticosteroides o glucocorticoides, (b) antihistamínicos, (c) antagonistas de receptores de quimiocinas, tales como maraviroc o enfuvirtida, (e) antagonistas de CRth2, (f) antagonistas de receptores de leucotrienos, (g) inhibidores de JAK tales como tofacitinib o INCB018424, (h) inhibidores de Syk, (i) inhibidores de fosfodiesterasa IV, (j) inhibidores de p38 tales como ARRY-797, (k) inhibidores de PKC

tales como NVP-AEB071, (l) inhibidores de la proteína activante de 5-lipoxigenasa, tales como veliflapon, (m) inhibidores de 5-lipoxigenasa, (n) antagonistas de CYSLTR1, (o) antagonistas de CYSLTR2, (p) antagonistas de BLT1, (q) antagonistas de BLT2, (r) antagonistas de tromboxano A2 tales como ramatrobán, (s) antagonistas del receptor DP1, tales como laropiprant, (t) agonistas del receptor DP1, tales como BW-245C, (u) agonistas del receptor IP, tales como RO-1138452, (v) un anti-IgE, tal como omalizumab, (w) un anticuerpo IL5, tal como mepolizumab, (x) inhibidores de la formación de leucotrienos, (y) descongestivos, tales como efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sinefrina o tetrahidrozolina; (z) mucolíticos tales como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, domiodol, eprazinona, erdoesteína, letosteína, neltexina, sobrerol, estepronina o tiopronina; (aa) antitusivos, tales como dextrometorfano, (bb) analgésicos tales como aspirina, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina o flupirtina; y (cc) expectorantes tales como pentasulfuro de antimonio, guayacolsulfonato, guaifenesina, yoduro de potasio o tiloxapol.

Por consiguiente, otra realización de la invención es un producto de combinación que comprende (i) al menos un compuesto salino como se ha definido anteriormente, y (ii) uno o más principios activos como se han descrito más arriba, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Una realización preferida de la invención es un producto de combinación como se ha definido antes para el tratamiento o la prevención de afecciones, enfermedades y trastornos asociados con ambas actividades de receptor β_2 adrenérgico y antagonista muscarínico, en particular en donde la afección o enfermedad se selecciona de asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), preferiblemente asma y EPOC, así como un método para tratar a un sujeto que padece una afección o enfermedad asociada con ambas actividades de receptor β_2 adrenérgico y antagonista muscarínico, en particular en donde la afección o enfermedad es como se ha descrito más arriba; que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un producto de combinación como se ha definido anteriormente.

Como se ha descrito más arriba, las sales de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con otro agente terapéuticamente activo como se ha definido más arriba.

La cantidad de cada principio activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del principio activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

5

Los principios activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para conseguir la actividad deseada. Preferiblemente, los principios activos se administran una o dos veces al día.

- 10 Ejemplos de inhibidores adecuados de PDE4 que se pueden combinar con compuestos salinos de la presente invención son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tielukast, tofimidast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, hidroclicloruro de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida (D-4418), hidroclicloruro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), hidroclicloruro de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolona-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropanocarboxílico, MK-0873, CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, CDC-801 y 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903).
- 15
- 20
- 25

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con compuestos salinos de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona,

- 30 dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónido, fluocinolona acetónido, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato
- 35 de metilprednisolona, mometasona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de

prednisolona, ciclesonida, propionato de Butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregнено-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona y propionato de clobetasol.

10

Ejemplos de anti-histamínicos adecuados que se pueden combinar con las sales de la invención son metapirileno, mequitazina, hidrocloreuro de azelastina, acrivastina, difumarato de emedastina, fumarato de emedastina, loratadina, hidrocloreuro de ciproheptadina, hidrocloreuro de difenhidramina, hidrocloreuro de doxepina, hidrocloreuro de prometazina, hidrocloreuro de levocabastina, desloratadina, cinnarizina, hidrocloreuro de setastina, mizolastina, ebastina, hidrocloreuro de cetirizina, hidrocloreuro de epinastina, hidrocloreuro de olopatadina, besilato de bepotastina, hidrocloreuro de triprolidina, fumarato de rupatadina, hidrocloreuro de fexofenadina, dihidrocloreuro de levocetirizina, cetotifeno, maleato de azatadina, maleato de dimetindeno, fumarato de clemastina, alcaftadina, bilastina, hidrocloreuro de vapitadina, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 o SUN-1334H.

20

Ejemplos de antagonistas adecuados de leucotrienos que se pueden combinar con las sales de la presente invención son antagonistas de CYSLTR1, tales como montelukast, pranlukast o zafirlukast; o antagonistas de CYSLTR2, tales como pranlukast, zafirlukast o tipilukast.

25

Ejemplos de antagonistas adecuados de CRTH₂ que se pueden combinar con las sales de la presente invención son ramatroban, AMG-009, OC-000459).

30

Ejemplos de inhibidores adecuados de Syk quinasa que se pueden combinar con las sales de la presente invención son fosfamatatinib (de Rigel), R-348 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-112 (de Rigel), piceatannol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino]pirimidina-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-

35

pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (R-406 de Rigel), 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, N-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-N-metilacetamida (QAB-205 de Novartis), CI-1002 (de Pfizer), VRT-750018 (de Vertex), PRT-062607, dihidrocloruro de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-carboxamida (BAY-61-3606 de Bayer) y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

Tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas con la doble actividad de receptor β 2 adrenérgico y antagonista muscarínico

Las sales de la invención, las composiciones farmacéuticas y combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de alteraciones patológicas o enfermedades asociadas con la doble actividad de receptor β 2 adrenérgico y antagonista muscarínico, típicamente enfermedades respiratorias. La enfermedad respiratoria preferiblemente es una en la que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son más preferidas.

Los compuestos activos en la combinación y el segundo agente terapéutico definido más arriba se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en composiciones diferentes destinadas a administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma ruta o por una ruta diferente.

Se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o en momentos muy cercanos. Alternativamente, se tomarán por la mañana uno o dos principios activos y el(los) otro(s) a lo largo del día. O, en otro escenario, uno o dos principios activos se podrían tomar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente todos, los principios activos se tomarán al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los principios activos se administrarán como una mezcla.

Las composiciones del principio activo de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación suministradas por inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, también es posible cualquier otra forma, como aplicación oral o parenteral. En la presente invención, la

aplicación de composiciones inhaladas expresa la aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento del asma .

Las formulaciones del compuesto o de los compuestos activos contienen generalmente
5 un vehículo adecuado que puede ser, o bien un propelente para administración MDI, o agua para administración a través de un nebulizador. La formulación puede comprender componentes adicionales tales como conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, sorbato de potasio, alcohol bencílico); estabilizadores del pH (por ejemplo, agentes
10 ácidos, agentes alcalinos, sistemas tampón); estabilizadores isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio); agentes tensioactivo y humectantes (por ejemplo, polisorbatos, ésteres de sorbitán); y/o intensificadores de la absorción (por ejemplo, quitosán, ácido hialurónico, tensioactivos). La formulación también puede contener aditivos para mejorar la solubilidad de otros compuestos activos cuando se mezclan con la sal de la invención. Los intensificadores de la solubilidad pueden comprender componentes tales como
15 ciclodextrinas, liposomas o co-disolventes tales como etanol, glicerol y propilenglicol.

Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales para formulaciones de las sales activas de la presente invención en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000.

20 El vehículo para una composición farmacéutica en forma de un polvo seco se elige típicamente de almidón o un azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa o glucosa. La cantidad de ingrediente activo respecto del vehículo generalmente variará de 0,001% a 99%.

25 La invención también abarca un método de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la doble actividad del receptor β_2 adrenérgico y antagonista muscarínico, típicamente enfermedades respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en un mamífero, donde dicho método comprende administrar al
30 mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, composición farmacéutica o combinación de la invención. El mamífero es preferiblemente un ser humano.

EJEMPLOS

Los reactivos, materiales de partida y disolventes fueron adquiridos a proveedores
35 comerciales y usados tal cual.

Se han llevado a cabo ensayos de cristalización de sales de compuestos de fórmula (I) con una amplia gama de ácidos farmacéuticamente aceptables (que comprenden, entre otros, ácido fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftoico, L-tartárico, bromhídrico, clorhídrico, oxálico, trifenilacético, metanosulfónico, p-toluensulfónico, naftaleno-2-sulfónico, sacarina, mandélico, L-mandélico, maleico, 1S-canfor-10-sulfónico, L-málico, L-pirolglutámico y naftaleno-1,5-disulfónico) en una gama de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen, entre otros, acetona, acetato de etilo, isopropanol, 2-butanol, etanol, cloroformo, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de ellos).

10

Las sales de los ácidos metanosulfónico, p-toluenosulfónico y naftaleno-2-sulfónico se obtuvieron en estado sólido pero con muy baja cristalinidad. Las sales obtenidas a partir de ácido mandélico y ácido L-mandélico o son aceites o son sólidos amorfos. Por otro lado, las sales de ácido clorhídrico y bromhídrico eran inestables.

15

Sólo las sales de la invención eran cristalinas. Además, estas sales cristalinas no eran higroscópicas ni delicuescentes y tenían un punto de fusión relativamente alto, lo que ha permitido micronizarlas y que tengan estabilidad a largo plazo.

20 En los siguientes ejemplos se ilustran métodos particularmente buenos para preparar las sales de adición de la invención.

Los espectros FTIR se registraron, bien usando un espectrómetro Bruker Alpha, equipado con un accesorio ATR de reflexión individual Bruker Diamond, una fuente de infrarrojo medio como fuente de excitación y un detector DTGS, o bien usando un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum, equipado con un accesorio ATR de reflexión individual Bruker Diamond, una fuente de infrarrojo medio como fuente de excitación y un detector DTGS. Los espectros fueron adquiridos en 32 escaneos a una resolución de 4 cm^{-1} en el intervalo de 4000-400 cm^{-1} .

30

Los análisis DSC se registraron, bien usando un módulo Mettler Toledo DSC822e, o bien usando un módulo Mettler-Toledo DSC-821, número de serie 5117423874. En el caso del módulo Mettler Toledo DSC822e, se pesaron muestras de 1-3 mg (usando una microbalanza Mettler MX5) en crisoles de aluminio de 40 μL con tapa perforada, y se

calentaron, en una corriente de nitrógeno (50 mL/min), de 30 a 300°C a un ritmo de calentamiento de 10°C/min. La recogida y evaluación de los datos se hizo con software STARe. En el caso de un módulo Mettler-Toledo DSC-821, número de serie 5117423874, las muestras se pesaron en un crisol de aluminio, con una tapa perforada de aluminio
5 puesta encima de la muestra y comprimida con una barra de bronce. Las muestras se equilibraron a 25°C y se calentaron a un ritmo de 10°C / min hasta 300°C. El instrumento se calibró usando patrones de indio y de zinc.

Los análisis termogravimétricos se registraron con un instrumento Mettler Toledo
10 SDTA851e. Se pesaron muestras de 1-3 mg (usando una microbalanza Mettler MX5) en crisoles de aluminio de 40 µL con tapa perforada, y se calentaron a 10 °C/min entre 30 y 300°C, en una corriente de nitrógeno (50 mL/min.). La recogida y evaluación de los datos se hizo con software STARe.

15 Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón se realizaron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 500 Ultrashield, un Varian VNMRs 600 MHz con sonda fría y un Varian Mercury-plus 400 MHz disolviendo 8–10 mg de muestra en 0,5 mL de disolvente deuterado.

Con el fin de adquirir un modelo de difracción en polvo del sólido obtenido, se prepararon
20 aproximadamente 20 mg de las muestras no manipuladas en portamuestras clásicos usando hojas de poliacetato.

Los patrones de difracción por el método de polvo se adquirieron en un sistema de difracción por el método de polvo Bruker D8 Advance Serie 2theta/theta usando radiación
25 CuK α 1 (1,54060 Å) en geometría de transmisión. El sistema está equipado con un PSD de recuento de fotones individual VANTEC-1, un monocromador de Germanio, una mesa de muestras con cambiador automático de hasta noventa posiciones, rendijas divergentes fijas y Soller radial. Programas usados: Recogida de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2,4.1 y evaluación con EVA V.12.0.

30 Los patrones de difracción del polvo se obtuvieron también en un difractómetro de rayos X por el método de polvo Bruker X, modelo D2 Phaser con una fuente de rayos X de Cu. El método se ejecuta desde 5 a 40 grados 2-Theta con un tamaño de paso de 0,01 grados 2-Theta y un tiempo de captura de 0,4 segundos en cada paso usando un
35 detector Lynxeye.

Ejemplo 1 - Preparación de sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo

5
1.1 - Preparación de la base libre de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo a partir de su sal hidrofluoruro.

10
0,92 g de dihidrofluoruro de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo se suspendieron en 10 ml de una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Se añadieron 40 ml de THF y la mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante 10 minutos. Los disolventes se separaron a vacío (temperatura del baño: 40°C) y el residuo se trató con 50 ml de THF. Después de añadir una cucharadita de Celite® y secar con sulfato de sodio, los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró para dar 0,9 g de la base libre.

20
1.2 - Preparación de la forma amorfa del sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo.

25
El hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo (100 mg) se disolvió en isopropanol (6 mL) a 60°C. Se añadió sacarina (50 mg) directamente a la solución. La suspensión obtenida se agitó durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se separó por filtración a vacío. Se obtuvo un sólido amorfo amarillento. Rendimiento 86 mg (70 %).

30
2.3 - Preparación de la sal cristalina de sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo a partir de la forma amorfa.

La sal no cristalina sacarinato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino]metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo (60 mg, 0,081 mmol) se suspendió en etanol (1 mL) y se agitó a 70 °C durante 2 horas. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el polvo blanquecino obtenido se separó por filtración y se secó durante una noche a vacío a 60 °C. Rendimiento: 50 mg (85%).

2.4 - Preparación directa de la sal cristalina del sacarinato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino]metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo.

2.4.1 Usando etanol absoluto como disolvente.

Una solución de 15,64 mg de sacarina disuelta en 0,544 mL de etanol absoluto se añadió a una mezcla caliente de 60,42 mg de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((3-(5-((2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propil)(metil)-amino)ciclohexilo en 0,302 mL de etanol absoluto. La mezcla se calentó a 65°C durante 4 h. Una vez formada la sal, la mezcla se dejó enfriar, se filtró, lavó y secó a vacío. Se obtuvieron 56,4 mg (74,8% de rendimiento) del producto del título. También se puede utilizar etanol del 96% como disolvente.

2.4.2 Usando EtOH/acetato de etilo como disolvente

Una solución de 110 mg de sacarina disuelta en 2 mL de una mezcla de etanol del 96%-acetato de etilo (3:1) se añadió a una mezcla caliente de 410 mg de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((3-(5-((2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propil)(metil)-amino)ciclohexilo en 6,5 mL de etanol del 96%. La mezcla se calentó a 65°C durante 3,5 h. Una vez formada la sal, la mezcla se dejó enfriar, se filtró, lavó y secó a vacío. 367 mg (71,9 % de rendimiento).

La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo (PXRD) para la sal sacarinato. Se observaron numerosos picos lo que confirmó la cristalinidad de la sal. El resumen de los ángulos en el XRPD y las intensidades relativas se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo de difracción (°2θ)	valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
8,77	10,08	40,3
12,35	7,16	49,9
12,92	6,85	37,8
13,35	6,63	33,8
13,85	3,39	30,5
15,43	5,74	33,2
17,68	5,01	52,4
18,17	4,88	74,3
18,86	4,70	35
20,36	4,36	42,8
21,12	4,20	56,7
21,79	4,07	52,6
21,97	4,04	47,6
22,23	4,00	54,7
22,63	3,93	34,3
24,04	3,70	30,5
24,79	3,59	59,2

La Figura 2 corresponde al espectro ¹H-NMR de la sal sacarinato. Claramente indica una relación estequiométrica 1:1 de base libre / sacarina, como se deduce de la comparación entre los valores de la integral de los protones correspondientes al anillo aromático de la molécula de sacarina y el de un solo protón del radical hidroxilo de la estructura parental.

¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) (δ (ppm): 1,3 – 1,6 (m), 1,95 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,35 – 2,45 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,78 - 2,93 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,87 (t, 2H), 5,42 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

La Figura 3 muestra el análisis termogravimétrico (TG) con ningún cambio significativo hasta aproximadamente 130-140 °C (pendiente y pérdida de masa significativas). Antes de 140°C, y en particular en el intervalo de temperatura de 80-100°C, la muestra no

presenta ningún cambio. Esto indica que no hay desprendimiento de agua / disolvente, lo que confirma la falta de higroscopia de la muestra.

Por otro lado, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) sólo presenta una curva endotérmica intensa con comienzo a aproximadamente 170 °C, que indica una posible descomposición de la sal. Esto indica que por debajo de 170°C, la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

Ejemplo 2 - Preparación de fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

1,1 Preparación de la base libre de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo a partir de su sal hidrofluoruro.

A una suspensión de 125 mg (0,153 mmol) de dihidrofluoruro de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo en 7 ml de CHCl₃, se añadieron 17 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante cinco minutos. El sólido se convirtió en aceite y se añadió lentamente una solución de CHCl₃/MeOH (10:1) hasta que se observó disolución (se añadió un volumen total de 28 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo nuevamente con solución de CHCl₃/MeOH (10:1) (20 ml, 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se concentraron a presión reducida para obtener 121 mg de la base libre como una espuma seca amarilla.

1,2 Preparación directa de fumarato cristalino de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo.

Se disolvieron 108 mg de la base libre de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-

benzotiazol-3(2H)-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo (0,14 mmol) en 4,5 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 2,5 ml de etanol. La solución se filtró a través de un filtro jeringa de 0,45 μ m para eliminar una turbidez muy ligera. A una parte alícuota de 0,7 ml del filtrado (0,014 mmol de la base libre), se añadió gota a gota una solución de 1,8 mg de ácido fumárico (0,0155 mmol, 1,11 eq) en 0,37 ml de EtOH sacudiendo ocasionalmente. Después de la adición de las primeras gotas de la solución ácida empezó a formarse una turbidez blanca y después fue aumentando gradualmente el precipitado. La mezcla se dejó estar durante 96 horas a temperatura ambiente. El sólido blanco, se filtró, se lavó con solución de etanol/dietil éter (1:1) y después con dietil éter para dar, después de secar a presión de nitrógeno, 7,5 mg de la sal del título. (60,1%).

La Figura 4 muestra el difractograma de rayos X en polvo (PXRD) para la sal fumarato. Se observaron algunos picos muy intensos, lo que confirmó la cristalinidad de la sal. El resumen de los ángulos en el XRPD y las intensidades relativas se dan en la **Tabla 2**.

Tabla 2.

Ángulo de difracción (°2 θ)	valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
19,65	4,51	7,1
21,71	4,09	97,6
24,10	3,69	29,2

La Figura 5 corresponde al espectro $^1\text{H-NMR}$ de la sal fumarato. Claramente indica una relación estequiométrica **1:1** de base libre / ácido fumárico, como se deduce de la comparación entre los valores integrales de los protones correspondientes a la molécula de ácido fumárico y el de un solo protón del radical dihidroquinolilo de la estructura parental.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 - 1,41 (m, 4 H), 1,67 - 1,78 (m, 4 H), 1,88 - 1,94 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,42 - 2,47 (m, 2 H), 2,54 - 2,59 (m, 1 H), 2,74 - 2,80 (m, 2 H), 3,91 - 3,94 (m, 4 H), 3,98 - 4,13 (m, 2 H), 4,64 - 4,72 (m, 1 H), 5,17 (t, 1 H), 6,46 (d, $J=10,2$ Hz, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 6,90 - 6,95 (m, 2 H), 6,95 - 6,99 (m, 2 H), 7,03 - 7,09 (m, 3 H), 7,25 (s ancho, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 8,11 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H), 10,36 (s ancho, 1 H).

La Figura 6 muestra el análisis DSC para la sal fumarato que muestra sólo una curva endotérmica intensa con un máximo a 134 °C, lo que indica una posible fusión / descomposición de la sal. Esto indica que por debajo de 134°C, la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

La Figura 7 muestra el análisis TG para la sal fumarato. No se observó ningún cambio significativo hasta aproximadamente 140 °C, en que la sal se descompone.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de composiciones (formulaciones):

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Ejemplo de formulación 1 (formulación para inhalación con un inhalador de polvo seco, abreviadamente IPS)

Ingrediente	Cantidad
sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 2 (formulación para inhalación con un inhalador de polvo seco, abreviadamente IPS)

Ingrediente	Cantidad
fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (micronizado),	15 mg
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 3 (formulación para un inhalador de dosis predeterminada, abreviadamente IDP)

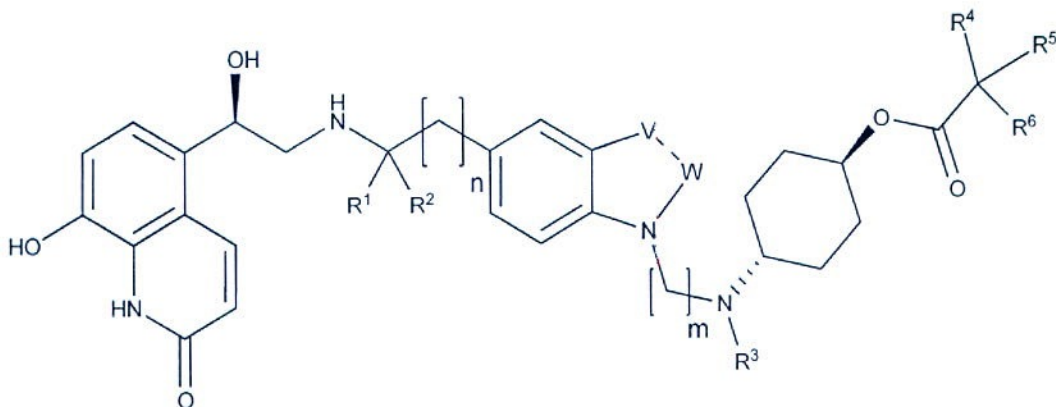
Ingrediente	Cantidad
sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-[[3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino] ciclohexilo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s. para 200 ml

- 5 Ejemplo de formulación 4 (formulación para un inhalador de dosis predeterminada, abreviadamente IDP)

Ingrediente	Cantidad
fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-[[3-[6-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo (micronizado),	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s. para 200 ml

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición, cristalina y farmacéuticamente aceptable de (i) derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y ii) un ácido dicarboxílico o un derivado sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona tienen la fórmula (I) siguiente:



donde:

- R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} ,
- R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado,
- R^5 y R^6 independientemente representan un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo cicloalquilo C_{4-6} ,
- V y W se seleccionan independientemente de -N-, -S- y el grupo -C(O)-,
- n y m independientemente tienen un valor de 0 a 4,

2. Una sal según la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente ambos R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno mientras que R^3 representa un grupo metilo.

3. Una sal según la reivindicación 1 o 2, en donde V representa un grupo -N- o -S- y W representa -N- o un grupo -C(O)-.

4. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n tiene un valor de 0 o 1 y m tiene un valor de 2 o 3. Preferiblemente, n tiene un valor de 0 mientras que m tiene un valor de 3.

5. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde ambos R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno, R_3 representa un grupo metilo, V representa un grupo -N- o -S- y W representa un grupo -N- o -C(O)-, n tiene un valor de 0 y m tiene un valor de 3.
- 5 6. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido dicarboxílico es ácido fumárico o el derivado de sulfimida es sacarina.
7. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una de:
- 10 sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo, y
- fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 15 o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un
- 20 vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que se formula para administración por inhalación en forma de un polvo seco.
- 25 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8 o 9, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos.
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, donde el otro agente terapéutico se selecciona de:
- 30 (a) corticosteroides, o glucocorticoides,
- (b) antihistaminas,
- (c) antagonistas de receptores de quimiocinas, tales como maraviroc o enfuvirtide,
- (e) antagonistas de CRth2,
- (f) antagonistas de receptores de leucotrienos,
- 35 (g) inhibidores de JAK tales como tofacitinib o INCB018424,

- (h) inhibidores de Syk tales como R-343,
 (i) inhibidores de fosfodiesterasa IV,
 (j) inhibidores de p38 tales como ARRY-797,
 (k) inhibidores de PKC tales como NVP-AEB071,
 5 (l) inhibidores de la proteína activante de 5-lipoxigenasa, tales como veliflapon,
 (m) inhibidores de 5-lipoxigenasa,
 (n) antagonistas de CYSLTR1,
 (o) antagonistas de CYSLTR2,
 (p) antagonistas de BLT1,
 10 (q) antagonistas de BLT2,
 (r) antagonistas de tromboxano A2 tales como ramatroban,
 (s) antagonistas del receptor DP1, tales como laropiprant,
 (t) agonistas del receptor DP1, tales como BW-245C,
 (u) agonistas del receptor IP, tales como RO-1138452,
 15 (v) anti-IgE, tales como omalizumab;
 (w) anticuerpo IL5, tal como mepolizumab,
 (x) inhibidores de la formación de leucotrienos,
 (y) descongestivos, tales como efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina,
 oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina,
 20 sinefrina o tetrahidrozolina;
 (z) mucolíticos tales como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína,
 domiodol, eprazinona, erdoseína, letosteína, neltexina, sobrerol, estepronina o
 tiopronina;
 (aa) Antitusivos, tales como dextrometorfano,
 25 (bb) analgésicos tales como aspirina, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morfina,
 codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina o flupirtina; y
 (cc) expectorantes tales como pentasulfuro de antimonio, guayacolsulfonato,
 guaifenesina, yoduro de potasio o tiloxapol.
- 30 12. Una combinación que comprende una sal como se ha definido en una cualquiera de
 las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más de otros agentes terapéuticos, como se han
 definido en la reivindicación 11.
13. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una composición
 35 farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 o una combinación

según la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada con la doble actividad de receptor β_2 adrenérgico y antagonista muscarínica.

- 5 14. Una sal, composición farmacéutica o combinación para uso como se define en la reivindicación 13, en donde la alteración patológica o enfermedad es una enfermedad respiratoria, preferiblemente, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 10 15. Una sal, composición farmacéutica o combinación para uso según la reivindicación 14, en donde la condición patológica o enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 15 16. Uso de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 o una combinación según la reivindicación 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad definida en una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15.
- 20 17. Un método para tratar a un sujeto que padece una afección patológica o enfermedad definida en una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una composición farmacéutica como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, o una composición farmacéutica como se ha
- 25 definido en la reivindicación 12.

RESUMEN

La presente invención se refiere a sales de adición cristalinas de (i) derivados de 8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y (ii) un ácido dicarboxílico, un ácido sulfónico o una sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Figura 1

Patrón de difracción de rayos X por el método de polvo (PXRD) para el sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo.

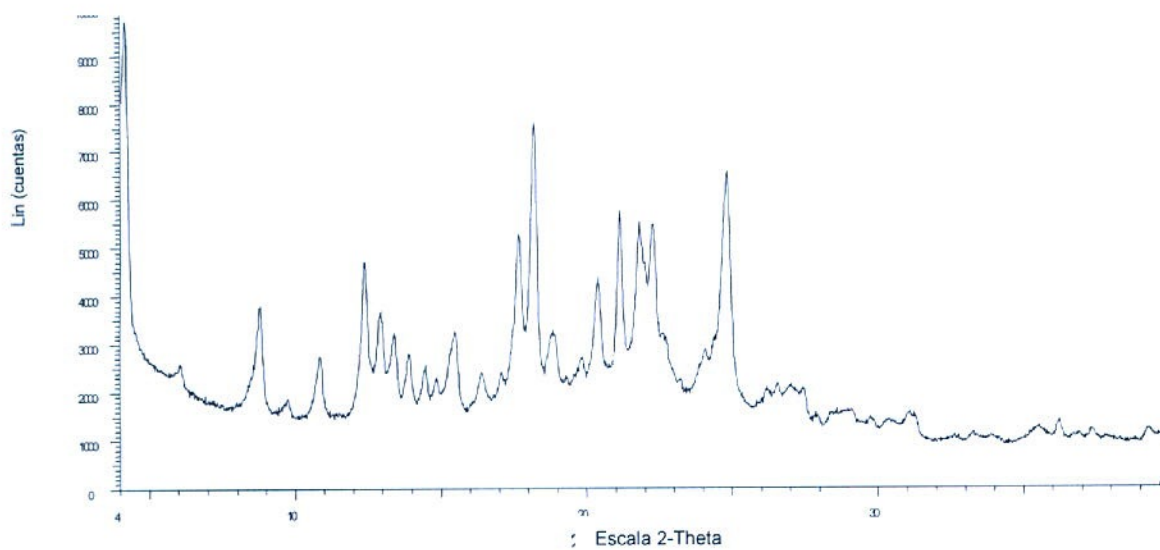


Figura 2

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz MeOD- d_4) para el sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo.

5

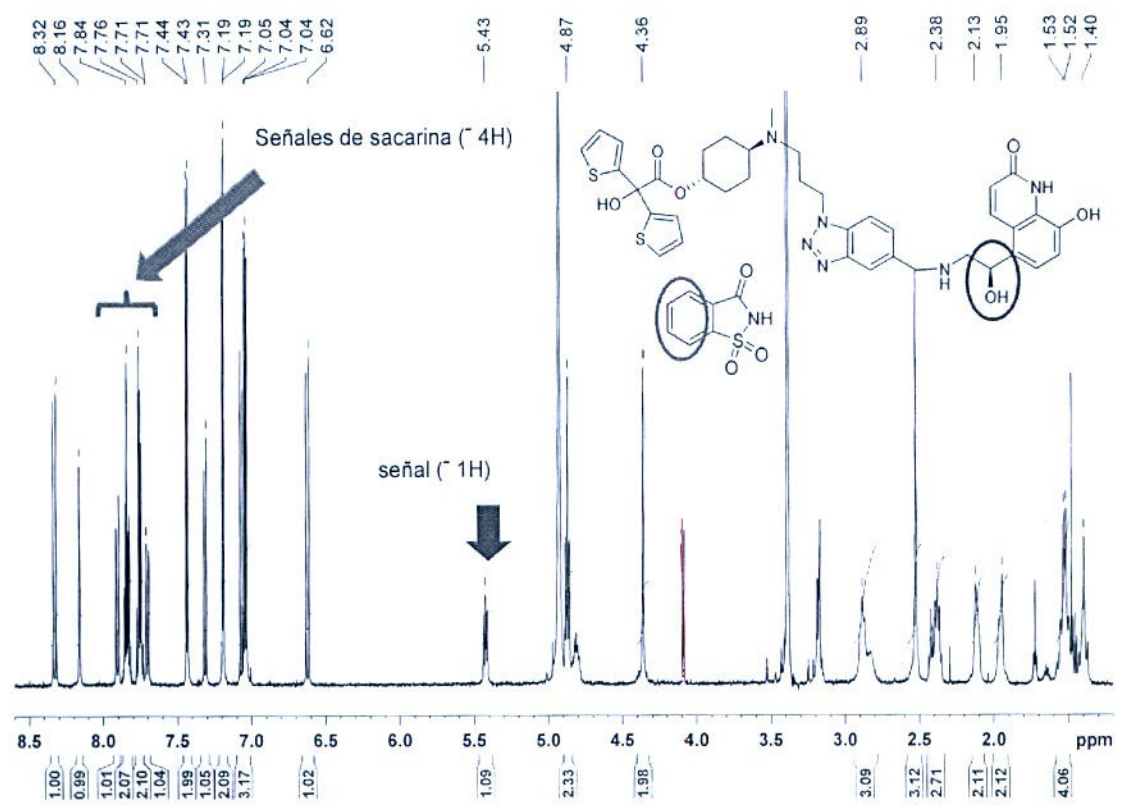


Figura 3

Análisis termogravimétrico (TG) y análisis de calorimetría diferencial de barrido del
 sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-
 oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]
 5 ciclohexilo.

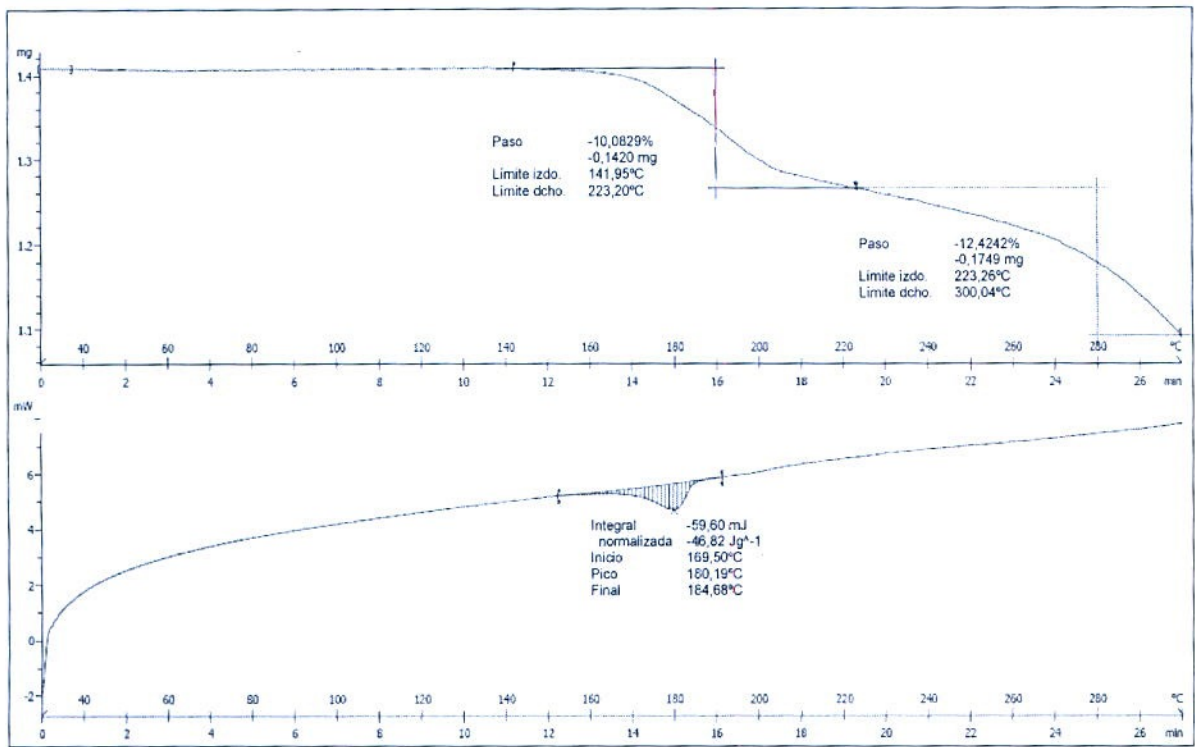


Figura 4

Patrón de difracción de rayos X por el método de polvo (PXRD) para el fumarato de hidroxí(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo.

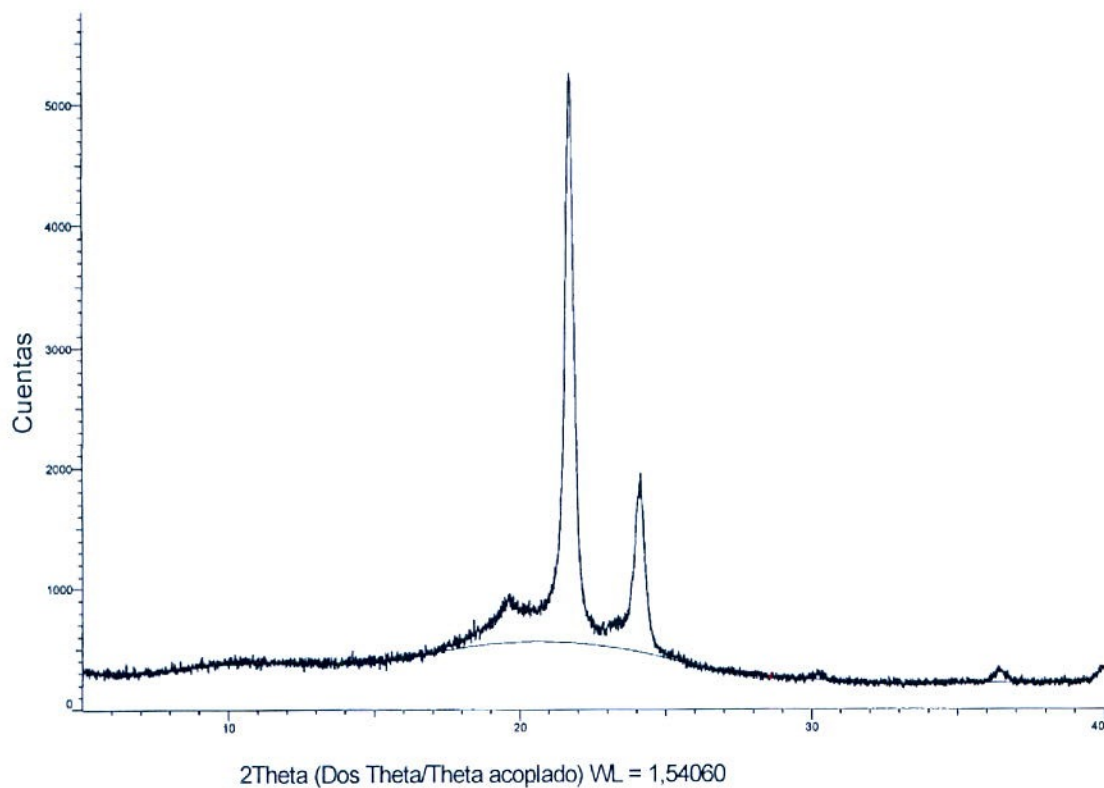


Figura 5

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-({[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil}(metil)-amino]ciclohexilo.

5

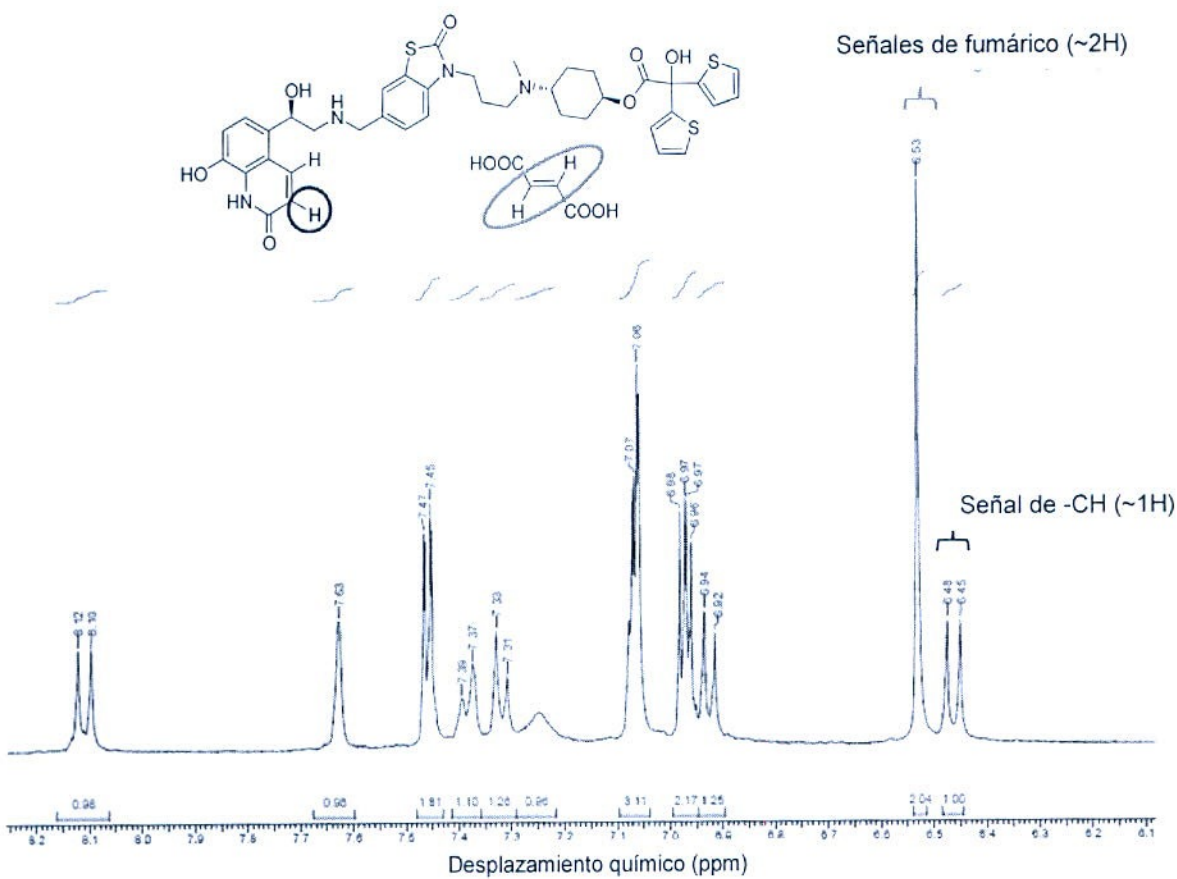


Figura 6

Análisis DSC para fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo,

5

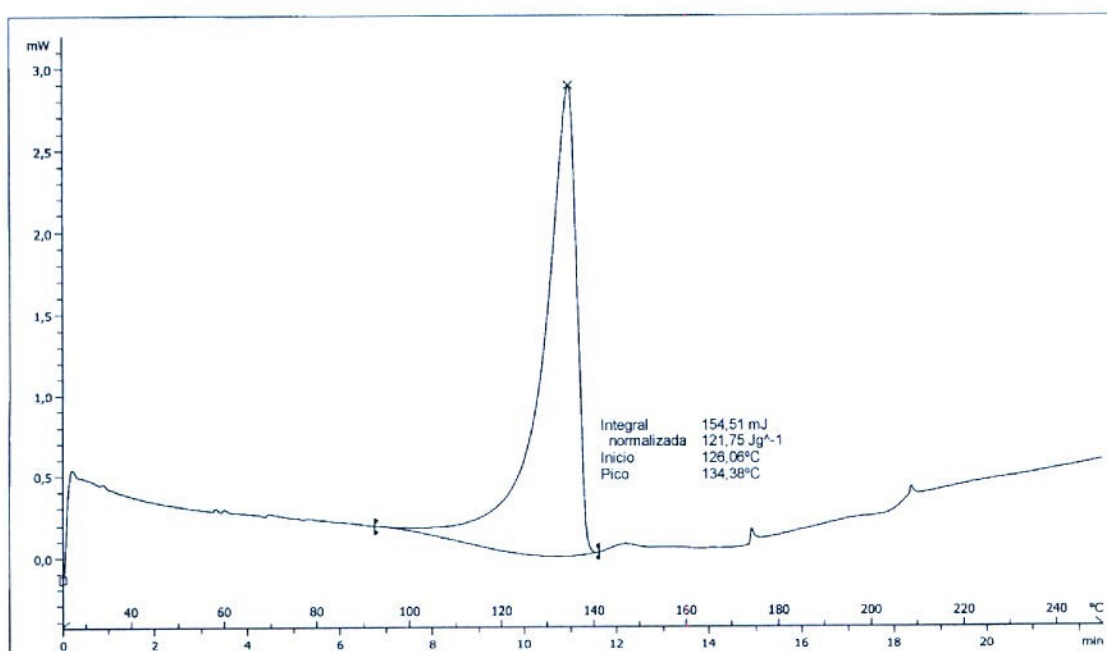
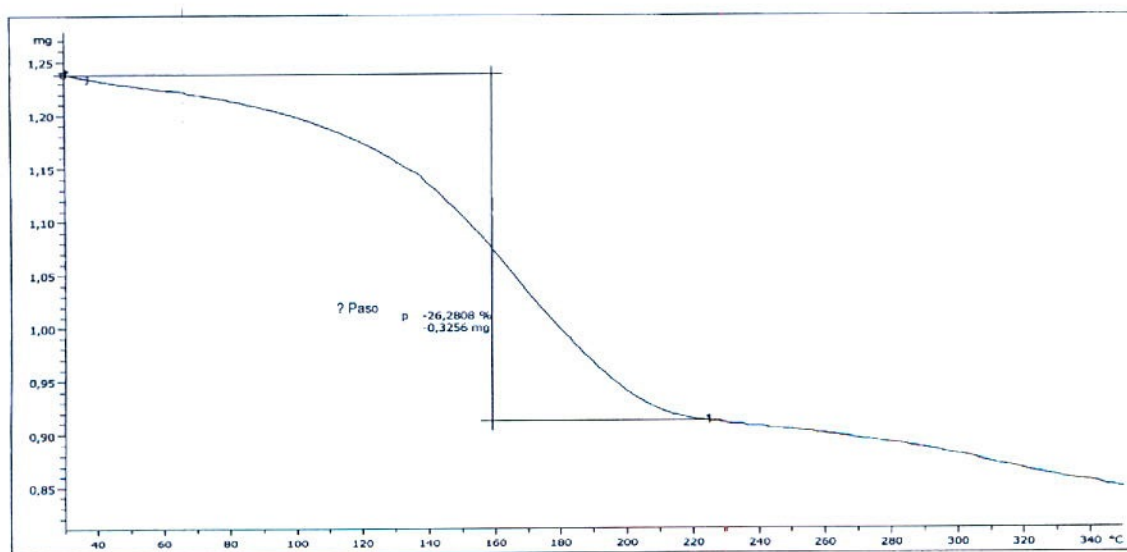


Figura 7

Análisis TG para fumarato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil]}(metil)amino]ciclohexilo,



10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ALMIRALL, S.A.**

(72) Inventor(es): **JULIA JANE, Montserrat; CARRERA CARRERA, Francesc;
PRAT QUIÑONES, Maria; PUIG DURAN, Carlos; PAJUELO LORENZO,
Francesca; PEREZ ANDRES, Juan Antonio**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		13382304.7		25/07/2013		EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **25/02/2016**

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

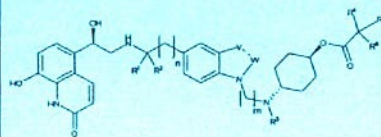
Fecha de presentación de la solicitud: **24/07/2014**

No. de solicitud **PCT/EP2014/065965**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **29/01/2015**

No. Publicación: **WO2015/011244 A1**



(54) Título: **SALES DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA
QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO
ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO**

(57) Resumen: Sales de adición cristalinas de (i) derivados de 8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y (ii) un ácido dicarboxílico, un ácido sulfónico o una sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas

CONTINUA AL RESPALDO

41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **ALMIRALL, S.A.**(72) Inventor(es) **JULIA JANE, Montserrat; CARRERA CARRERA, Francesc; PRAT QUIÑONES, María; PUIG DURAN, Carlos; PAJUELO LORENZO, Francesca; PEREZ ANDRES, Juan Antonio**(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		13382304.7		25/07/2013		EP

(85) Fecha inicio fase nacional: **25/02/2016**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **24/07/2014**No. de solicitud **PCT/EP2014/065965**

(87) Publicación internacional

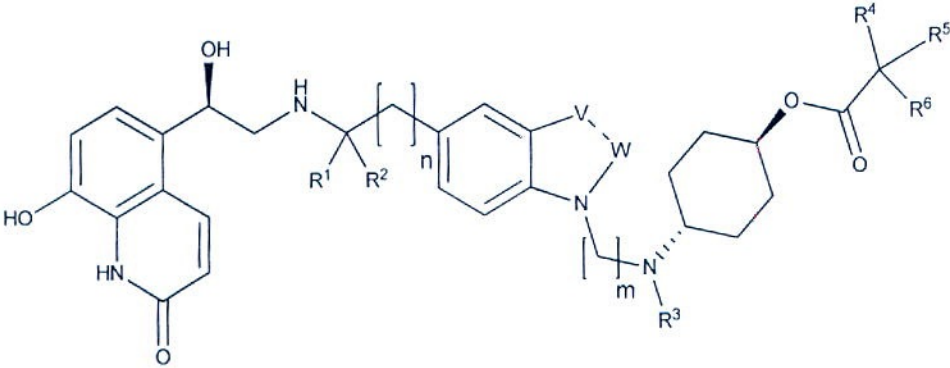
Fecha: **29/01/2015** Fecha (dd/mm/aa)N° publicación: **WO2015/011244 A1**(54) Título: **SALES DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO**

42

 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: 22) Fecha de solicitud: (30) (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País Prioridad 13382304.7 25/07/2013 EP		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) ALMIRALL, S.A. (72) Inventor(es) JULIA JANE, Montserrat CARRERA CARRERA, Francesc PRAT QUIÑONES, María PUIG DURAN, Carlos PAJUELO LORENZO, Francesca PEREZ ANDRES, Juan Antonio (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 25/07/2016 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/07/2014 No. de solicitud PCT/EP2014/065965		(87) Publicación Internacional Fecha (dd/mm/aa) 31 / 01/2015 N° publicación: WO2015/011244 A1	
(54) Titulo: SALES DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β2 ADRENÉRGICO			

Resumen:

Sales de adición cristalinas de (i) derivados de 8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y (ii) un ácido dicarboxílico, un ácido sulfónico o una sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 001684

Bogotá D.C., Enero 12 de 2016 - 11:44:59

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	142240	30/12/2015	286.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	142245	30/12/2015	286.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	80.000.00	80.000.00
			<u>\$80.000.00</u>

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pc1/EP2014/065965

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-005868- -00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:38:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2016 - 11:45:01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 001687

Bogotá D.C., Enero 12 de 2016 - 11:44:59

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	142240	30/12/2015	286.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	142245	30/12/2015	286.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
7 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	40.000.00	280.000.00
			\$280.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pc1 / EP2014 / 065965

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-005868- -00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:38:11
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 45

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2016 - 11:45:01



No. 16-005868- -00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:38:11
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios: 45

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIÓN

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐