

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda Kra 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdeawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-005868- -00004-0000

Fecha 2016-04-19 16:41:16 Dep. 2020 DIR NUEVASCF
Tra 11 PATENTEYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPULSTARLEQUE Folios 23

34
A.S

REFERENCIA: Expediente No. 16-005.868

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”

SOLICITANTE: ALMIRALL S.A.

TRÁMITE: RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE FORMA OFICIO N°1561

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **ALMIRALL S.A.**, dentro del término legal y luego de haber solicitado prórroga para dar respuesta al oficio de la referencia, presento respuesta a la acción oficial notificada mediante el oficio No. **1561 del 23 de febrero de 2016**, en los siguientes términos:

Poder

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado.

En respuesta a este requerimiento, me permito informar que la sociedad **ALMIRALL S.A.**, me ha otorgado poder amplio y suficiente mediante protocolo N° 15-009.461.

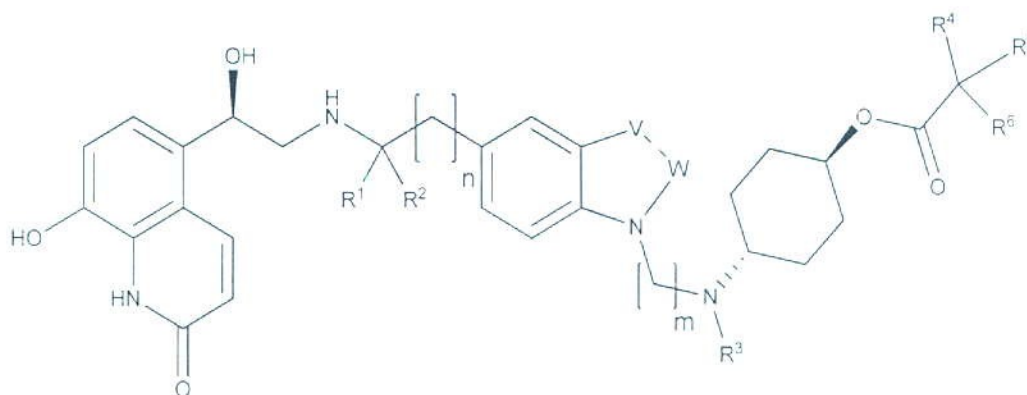
Resumen

- Con respecto al resumen, se debe allegar de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuarse el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto

permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación. Se sugiere modificar el resumen incluyendo las características esenciales de los compuestos reclamados.

El solicitante adjunta el siguiente resumen:

La presente invención se refiere a sales de adición cristalinas de (i) derivados de 8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de formula (I)



(I)

y (ii) un ácido dicarboxílico, un ácido fumárico o una sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas. Las sales de adición de la invención poseen actividad dual antagonista de receptores muscarínicos y agonista del receptor β 2 adrenérgico.”

Descripción:

- La descripción de la invención debe ser clara y completa, de manera tal que una persona versada en la materia pueda ejecutarla... El título de la solicitud indica que los compuestos reclamados presentan actividad agonista del receptor B2 adrenérgico, sin embargo, la descripción de la solicitud se limita a enumerar métodos de obtención del compuesto sin evaluar su actividad.

Frente a estas observaciones, el solicitante indica que en los antecedentes de la invención (ver página 1 y 2 de la descripción) ya se advierte que el problema técnico al cual se enfrenta la invención consiste en encontrar sales cristalinas y estables de los

compuestos descritos en los documentos WO2013068552 y WO2013068554. Los compuestos descritos en estos documentos tienen una actividad dual agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista de receptores muscarínicos.

En este sentido, en la descripción se aporta detalle respecto a la solución del problema técnico que corresponde a la obtención de las sales de adición reivindicada cuya actividad ya era conocida previamente y por tanto no es preciso aclarar en la descripción.

Asimismo, el solicitante desea manifestar que se procedió voluntariamente a la corrección de unos errores que observó en la descripción. A continuación comentamos éstas correcciones:

- En la página 2 se ha sustituido la expresión "del mismo" por "de las mismas"
- En la página 6 se ha añadido el siguiente párrafo que se encuentra en la solicitud PCT tal y como se presentó originalmente y que se omitió en la versión traducida al castellano para entrar en fase nacional en Colombia y que no constituye una ampliación en la materia allí contenida:

"Tal como se usa en esta memoria, el término alquilo C_{1-2} abarca radicales que tienen de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales metilo y etilo."

Con el fin de superar la objeción indicada por el Examinador, se adjunta nuevamente la descripción de la solicitud.

Reivindicaciones de uso

- El uso de las reivindicaciones 14 a 16 no es patentable.

Mediante el juego de reivindicaciones adjunto se consideran superadas estas objeciones ya que las reivindicaciones 9 y 14-17 han sido eliminadas. En cuanto a la reivindicación 8 se ha modificado mediante la eliminación de la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" y por tanto, ya no contiene ninguna característica que haga referencia a la administración a un paciente.

Reivindicaciones

- Las reivindicaciones 1 a 5 no son concisas porque las definiciones de R¹ a R⁶ son géneros funcionales y no permite determinar el alcance del objeto que se busca proteger. Se sugiere a la solicitante restringir el alcance a una razonable generalización de los compuestos que han sido sintetizados y probados en la descripción.
- Las reivindicaciones 10 a 12 no son claras puesto que hace referencia a composiciones que comprenden 2 activos pero no definen el segundo activo y solamente hacen referencia a grupos farmacológicos de moléculas, adicionalmente tampoco tienen sustento puesto que la descripción de la solicitud no demuestra que la solicitante haya obtenido y probado composiciones que comprenden más de un activo.

Con el fin de superar las objeciones planteadas por ese Despacho y siguiendo las sugerencias del examinador, el solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 3 reivindicaciones y en el cual se han efectuado las siguientes modificaciones:

- La **reivindicación 1 ha sido modificada** la cual fue limitada como se explicó anteriormente, en donde los sustituyentes ahora corresponden a:
 - R¹ y R² son un átomo de hidrógeno
 - R³ representa un grupo metil
 - 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
 - R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil, un grupo hidroximetil o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
 - R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo cicloalquilo C₄₋₆
 - El ácido dicarboxílico es ácido fumárico o el derivado de sulfimida es sacarina.
- La **reivindicación 7** fue modificada y reenumerada; ahora corresponde a la **reivindicación 2** y se refiere a una sal que es una de:

- 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,
 - **Reivindicación 8:** corresponde a la **reivindicación 3** y se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Respetuosamente se hace un llamado al examinador sobre el hecho que un término con un significado amplio no quiere decir que dicho término no se claro. Cualquier persona versada en la materia está en la capacidad de establecer si un
- **Reivindicaciones 10-12:** como se aclaró anteriormente, dichas reivindicaciones fueron eliminadas del pliego reivindicatorio.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el resumen, la descripción y las reivindicaciones, así como la argumentación indicada en el presente escrito, se ruega sean reconsideradas y retiradas las objeciones emitidas por el Examinador.

En vista de las modificaciones efectuadas es evidente que los cambios efectuados cumplen con los lineamientos establecidos en el artículo 34 de la Decisión 486.

ANEXO

- Nuevo capítulo reivindicatorio modificado conforme a las precisiones indicadas en este memorial.
- Nueva descripción modificada
- Nuevo resumen

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra 24 Park Way No. 37 - 31
Of. 202
Tels (571) 2444096 - 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

PETICIÓN

Basándonos en los argumentos expuestos, consideramos que la totalidad de las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, y que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de claridad, así como la descripción. En consecuencia, solicito a esa Superintendencia proceder a estudiar la patentabilidad de la invención según el capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial.

Atentamente,



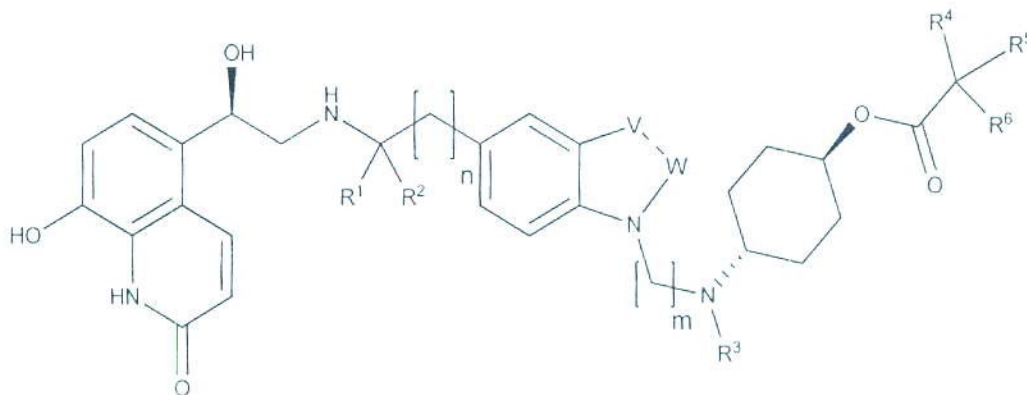
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

C.C. No. 19.270.955 Bogotá

T.P. No. 43.308 C.S.J.

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 de la misma, en donde los derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona tienen la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

donde:

- 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,
- 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} ,
- el ácido dicarboxílico es ácido fumárico o el derivado de sulfimida es sacarina.

2. Una sal según la reivindicación 1, que es una de:

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,

o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Una composición farmacéutica que comprende de una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

30

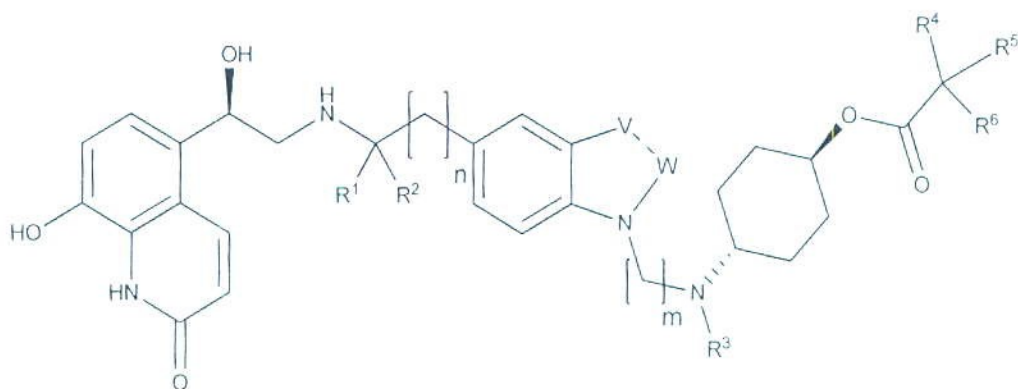
cristalina, no higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto para permitir la micronización.

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 de las mismas, en donde los derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona tienen la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

donde:

- R¹, R² y R³ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂,
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo cicloalquilo C₄₋₆,
- 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 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.

20

La invención también proporciona un método para tratar a un sujeto afectado con una 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.

25

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-(((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 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-(((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 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-(((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.

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-(((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.

La Figura 6 muestra el análisis DSC para el 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.

La Figura 7 muestra el análisis TG para el 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.

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 cardiacos. 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 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 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 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.

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.

Tal como se usa en esta memoria, el término alquilo C_{1-2} abarca radicales que tienen de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales metilo y etilo.

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.

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 representa -N- o un grupo -C(O)-.

- 5 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.

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
10 representa un grupo -N- o -C(O)-, n tiene un valor de 0 y m tiene un valor de 3.

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).

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

Los compuestos salinos individuales particulares de la invención incluyen:

25 sacrinato 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,

30

Procedimientos generales de síntesis

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
35 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.

- 35 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.

Composiciones farmacéuticas

- 5 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.

10

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

- 15 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
- 20 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
- 25 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.

30

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 dosis múltiples y (c) dispositivos multidosis.

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 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 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.

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. 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 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 tira un número limitado de unidosis para su suministro.

- 5 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 blister 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
- 10 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.

- Los inhaladores multidosis no contienen cantidades dosificadas previamente de la formulación en polvo. Constan de un envase relativamente grande y un principio de
- 15 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
 - 20 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
 - 25 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

30 **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
- 35 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 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, (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, erdoseína, 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.

- 5 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.

- 10 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.

- 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, tofomilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, hidrocloreto 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), hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), hidrocloreto 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).

- 30 Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con compuestos salinos de la presente invención son prednisona, metilprednisona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona, acetónido, fluocinolona acetónido, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de
- 35

metilprednisonolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisonolona, mometasona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisonolona, ciclesonida, propionato de Butixocort, RPR-106541, propionato de deprodonal, 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-pregnen-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisonolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de prednisonolona y propionato de clobetasol.

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

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.

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

Ejemplos de inhibidores adecuados de Syk quinasa que se pueden combinar con las sales de la presente invención son fosfamatnib (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-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).

10 ***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 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 ácidos, agentes alcalinos, sistemas tampón); estabilizadores isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio); agentes tensioactivo y humectantes (por ejemplo, polisorbato, 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 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.

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%.

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 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 comerciales y usados tal cual.

5

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-pirolutámico 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

15 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.

20

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

25

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

30

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 Perking 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.

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 μ L 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 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 SDTA851e. Se pesaron muestras de 1-3 mg (usando una microbalanza Mettler MX5) en crisoles de aluminio de 40 μ L 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.

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 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 $\text{CuK}\alpha 1$ (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.

Los patrones de difracción del polvo se obtuvieron también en un difractómetro de rayos X por el método de polvo Brucker 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 detector Lynxeye.

Ejemplo 1 - Preparación de 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

1.1 - Preparación de la base libre 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 a partir de su sal hidrofuro.

0,92 g de dihidrofluoruro 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 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 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.

1.2 - Preparación de la forma amorfa del 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.

El 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 (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 %).

2.3 - Preparación de la sal cristalina de 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 a partir de la forma amorfa.

5 La sal no cristalina 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 (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
10 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-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.

20 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
25 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

30 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
35 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.

5 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.

10

¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) (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).

15

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 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

1,1 Preparación de la base libre 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 a partir de su sal hidrofluoruro.

A una suspensión de 125 mg (0,153 mmol) de dihidrofluoruro 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 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.

- 5 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 µm para eliminar una turbidez muy ligera. A una parte alícuota de 0,7 ml
- 10 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
- 15 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

20 resumen de los ángulos en el XRPD y las intensidades relativas se dan en la **Tabla 2**.

Tabla 2.

Ángulo de difracción (°2θ)	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 ¹H-NMR de la sal fumarato. Claramente indica una

25 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.

¹H-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-tienilacetato 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)	15 mg
Lactosa	3000 mg

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

Ingrediente	Cantidad
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 (micronizado),	15 mg
Lactosa	3000 mg

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

Ingrediente	Cantidad
sacarinato de hidroxi(di-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-benzotiazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexilo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s. para 200 ml

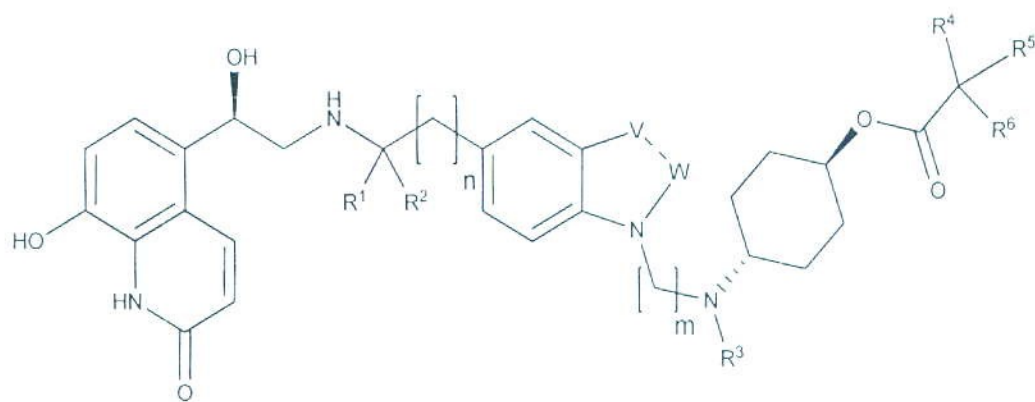
5 Ejemplo de formulación 4 (formulación para un inhalador de dosis determinada, abreviadamente IDP)

Ingrediente	Cantidad
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 (micronizado),	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s. para 200 ml

273
34

RESUMEN

La presente invención se refiere a sales de adición cristalinas de (i) derivados de 8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de formula (I)



5

Fórmula (I)

Y (ii) un Ácido dicarboxílico es ácido fumárico o el derivado de sulfimida o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

10