

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 987**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/26** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2007 E 07819899 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2044025**

54 Título: **Derivados de quinolina y sus composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**30.06.2006 GB 0613156**  
**30.06.2006 GB 0613158**  
**30.06.2006 GB 0613159**  
**30.06.2006 GB 0613160**  
**13.07.2006 EP 06117129**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.03.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**LICHTSTRASSE 35**  
**4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**LOHSE, OLIVIER;**  
**MONNIER, STÉPHANIE y**  
**REBER, JEAN-LOUIS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 396 987 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de quinolina y sus composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a sales cristalinas novedosas, a un procedimiento para su preparación y a su uso en composiciones farmacéuticas.

5 La solicitud de patente internacional WO 00/75114 da a conocer determinados derivados de quinolinona, incluyendo sal de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y su uso como broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

10 La solicitud de patente internacional WO 05/110402 da a conocer medicamentos que comprenden combinaciones de glicopirrolato y determinados derivados de quinolinona y benzotiazolona para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

15 La solicitud de patente internacional WO 02/45703 da a conocer medicamentos que comprenden combinaciones de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en forma libre, de sal y de solvato y corticosteroides en una razón molar de desde 100:1 hasta 1:300 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

La solicitud de patente internacional WO 04/87142 da a conocer determinados derivados de quinolinona y su uso como broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

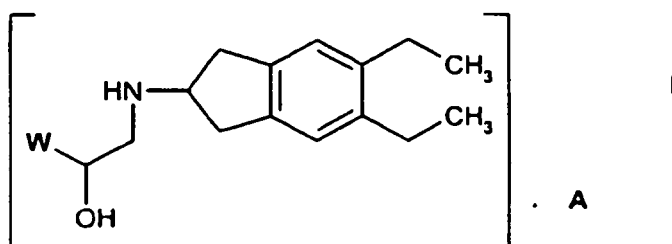
20 Davies *et al.*: "Indacacero", Drugs of the Future, vol. 30, n.º 12, 2005, páginas 1219-1224 dan a conocer (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona y los resultados de determinados ensayos clínicos que implican su uso como broncodilatador.

25 La solicitud de patente internacional WO 06/128674 da a conocer medicamentos que comprenden combinaciones de determinados derivados de quinolinona, incluyendo (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxierhil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y determinados agonistas  $A_{2A}$ , antagonistas  $A_{2B}$ , antihistamínicos, inhibidores de caspasa, inhibidores de ENaC, antagonistas de LTB4, antagonistas de LTD4 e inhibidores de serina proteasa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

La solicitud de patente internacional WO 04/76422 da a conocer un procedimiento para preparar sales de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

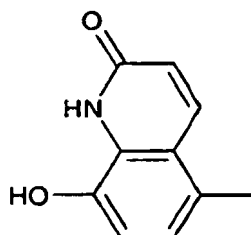
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I

30



en forma de sal cristalina o solvato cristalino,

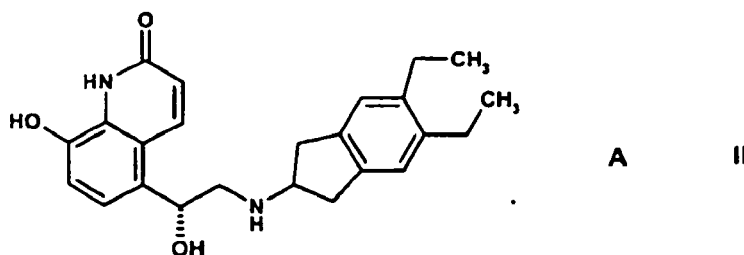
en la que W es un grupo de fórmula



y A es acetato o xinafoato.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que se presentan más adelante, a menos que el contexto requiera lo contrario, debe entenderse que la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas mencionados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Compuestos preferidos de fórmula I, son compuestos de fórmula II



A II

en la que A es acetato o xinafoato, concretamente acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona y xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

La forma libre de los compuestos de fórmula I, puede prepararse utilizando los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 2000/075114, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia. Los compuestos de fórmula I, se preparan haciendo reaccionar la base libre con el ácido relevante, o de manera análoga tal como se describe en los ejemplos, utilizando procedimientos conocidos en la técnica para formar sales de adición de ácido a partir de aminas secundarias. Cuando A es acetato, las sales de acetato de la invención se preparan haciendo reaccionar la base libre con ácido acético, o de manera análoga tal como se describe en los ejemplos, utilizando procedimientos conocidos en la técnica para formar sales de adición de ácido acético a partir de aminas secundarias. Cuando A es xinafoato, las sales de xinafoato de la invención se preparan haciendo reaccionar la base libre con ácido 1-hidroxi-2-naftoico, o de manera análoga tal como se describe en los Ejemplos, utilizando procedimientos conocidos en la técnica para formar sales de adición de ácido 1-hidroxi-2-naftoico a partir de aminas secundarias.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. De preferencia, la composición está en forma inhalable.

En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar la base libre con el ácido relevante.

Por consiguiente, el procedimiento de la presente invención comprende:

(i) para la preparación de compuestos de fórmula I en la que A es acetato, hacer reaccionar la base libre con ácido acético; o

(ii) para la preparación de compuestos de fórmula I en la que A es xinafoato, hacer reaccionar la base libre con ácido 1-hidroxi-2-naftoico.

Los compuestos de fórmula I, denominados a continuación en el presente documento “agentes de la invención”, tienen buena actividad agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , y son útiles como agentes farmacéuticos. La actividad agonista  $\beta_2$ , el establecimiento de la acción y la duración de la acción de los agentes de la invención, pueden someterse a prueba utilizando el ensayo de tira traqueal de cobaya *in vitro*, según el procedimiento de R. A. Coleman y A. T. Nials, J. Pharmacol. Methods (1989), 21(1), 71-86. La potencia de unión y selectividad por el receptor adrenérgico  $\beta_2$  con respecto al receptor adrenérgico  $\beta_1$ , pueden medirse mediante un ensayo de unión de filtración clásico, según el procedimiento de Current Protocols in Pharmacology (S. J. Enna (editor jefe) *et al.*, John Wiley & Son, Inc, 1998), o por determinación de AMPc en células que expresan receptor adrenérgico  $\beta_2$  o  $\beta_1$ , según el procedimiento de B. January *et al.*, British J. Pharmacol. 123: 701-711 (1998).

Los agentes de la invención comúnmente tienen un establecimiento rápido de acción y tienen una acción estimulante prolongada sobre el receptor adrenérgico  $\beta_2$ . Éstos tienen normalmente valores de  $K_i$  ( $\beta_2$ ) del orden de 0,1 a 1000 nM, duraciones de acción del orden de 1 a más de 12 horas, o incluso 24 horas, y tienen selectividades de unión por el receptor adrenérgico  $\beta_2$  con respecto al receptor adrenérgico  $\beta_1$ , de 1,5 a 500.

5 Con respecto a su actividad agonista  $\beta_2$ , los agentes de la invención son adecuados para su uso en el tratamiento de cualquier estado que se previene o alivia mediante la activación del receptor adrenérgico  $\beta_2$ . A la vista de su actividad agonista  $\beta_2$  selectiva de acción prolonga, los agentes de la invención son útiles en el relajamiento del músculo liso bronquial y el alivio de la broncoconstricción. El alivio de la broncoconstricción puede medirse en modelos tales como los modelos de pletismografía *in vivo* de Chong *et al.*, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163-168, Hammelmann *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766-775 y modelos análogos. Por tanto, los  
10 agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. A la vista de su duración de acción prolongada, es posible administrar los agentes de la invención una vez al día en el tratamiento de tales enfermedades. En otro aspecto, los agentes de la invención muestran comúnmente características que indican una baja incidencia de efectos secundarios comúnmente encontrados con  
15 los agonistas  $\beta_2$ , tales como taquicardia, temblor y nerviosismo, siendo por consiguiente tales agentes adecuados para usarse en el tratamiento a demanda (de rescate), así como tratamiento profiláctico de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

La sal maleato correspondiente del compuesto de fórmula II, a saber maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, se ha sometido a prueba de manera favorable en la clínica para el  
20 tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se han investigado sales alternativas para abordar problemas observados en la formulación del compuesto para administrarse por inhalación, o al menos proporcionar una alternativa útil a las sales de maleato. Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan una buena cristalinidad y que  
25 retienen una mínima cantidad de disolvente residual. Éstos tienen baja solubilidad en etanol, lo cual es especialmente ventajoso en productos para inhalación que contienen etanol. Los agentes de la invención pueden prevenir o minimizar la tos que ciertos pacientes han mostrado durante la administración, particularmente la primera administración, de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Se ha encontrado que las sales de acetato de fórmula I, incluyendo acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, presentan buena cristalinidad y retienen una cantidad mínima de disolvente  
30 residual. Son sustancialmente no higroscópicas, y tienen un pico de fusión claro a 140-250°C. Son especialmente estables, antes y después de la micronización, con o sin excipientes, y con y sin humedad. Tienen baja solubilidad en etanol, lo cual es especialmente ventajoso en productos de inhalación que contienen etanol. También tienen buen inicio de fusión, sin presencia de disolvente residual, y sin cambio de forma cristalina después de la equilibración durante 1 día a 25°C en agua, etanol e isopropanol. Se ha encontrado que las sales xinafoato de fórmula I,  
35 incluyendo xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, presentan buena cristalinidad y retienen una cantidad mínima de disolvente residual. Son sustancialmente no higroscópicas y tienen un pico de fusión claro a 140-250°C. Son especialmente estables, antes y después de la micronización, con o sin excipientes, y con y sin humedad. Tienen baja solubilidad en etanol, lo cual es especialmente ventajoso en productos de inhalación que contienen etanol. También tienen buen inicio de fusión, sin presencia de disolvente  
40 residual, y sin cambio de forma cristalina, después de una equilibración durante 1 día a 25°C en agua, etanol e isopropanol.

Dada su actividad antiinflamatoria, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios, particularmente enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

45 Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, a las cuales puede aplicarse la presente invención, incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que muestran  
50 síntomas de respiración sibilante y diagnosticados o diagnosticables como "niños con respiración sibilante", una categoría de paciente establecida de interés médico principal y con frecuencia identificada actualmente como asma incipiente o de fase temprana (por conveniencia, este estado asmático particular se denomina "síndrome de niño respiración sibilante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se demostrará por la reducción de la frecuencia o gravedad de  
55 ataques sintomáticos, por ejemplo de ataques agudos asmáticos o broncoconstrictores, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Adicionalmente puede demostrarse mediante una reducción del requisito de otra terapia sintomática, es decir terapia para o que pretende restringir o eliminar el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo un agente antiinflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o

5 broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma, puede ser evidente en particular en sujetos propensos a "ahogamiento matutino". El término "ahogamiento matutino", es un síndrome asmático reconocido, común en un porcentaje sustancial de pacientes asmáticos y caracterizado por ataques de asma, entre aproximadamente las 4 y las 6 a.m., es decir en un momento que normalmente está sustancialmente distante de cualquier terapia sintomática de asma administrada previamente.

10 Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, y estados a los cuales puede aplicarse la presente invención, incluyen lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (SDRA), enfermedad del pulmón, de las vías respiratorias o pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia farmacológica, en particular otra terapia farmacológica inhalados. La invención también puede aplicarse al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo por ejemplo bronquitis aguda, araquidónica, catarral, pseudomembranosa, crónica o fitoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales puede aplicarse la presente invención incluyen

15 neumoonosis (una enfermedad inflamatoria comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos), de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

20 Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos (por ejemplo que suponen infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares), incluyendo hipereosinofilia ya que afecta a las vías respiratorias y/o pulmones, así como, por ejemplo, trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos consecuentes o concomitantes al síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación de parásitos (en particular metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nudosa, (incluyendo

25 síndrome de Churg-Strauss, granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos, que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos.

30 Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angeitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bullosa adquirida y otros estados inflamatorios de la piel.

35 Los agentes de la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de otras enfermedades o estados, en particular enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo el tratamiento de enfermedades y estados de los ojos, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, enfermedades de las articulaciones, tales como artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Además, los agentes de la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de la fibrosis quística, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.

40 Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos, para usarse junto con otras sustancias farmacológicas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas/antialérgicas o antitusivas, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosis requerida o los posibles efectos secundarios de tales fármacos. Los agentes de la invención pueden mezclarse con uno, dos, tres o más de otros fármacos en una composición

45 farmacéutica fija, o pueden administrarse por separado, antes, de manera simultánea con o después de otro(s) fármaco(s).

50 Tales fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, furoato de mometasona y triamcinolona, pero también los compuestos descritos en los documentos WO 02/00679, WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879 o WO 02/00679, especialmente los de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101 (incluyendo sales o derivados de los mismos, tales como sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos, y, cuando sea posible, hidratos) y agonistas esteroides no esteroideos, tales como los descritos en los documentos WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; agonistas de la

55 dopamina, tales como bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, talipexol, tergurid y viozan (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico); antagonistas de LTB4

- tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, etanolamida LTB4, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y los descritos en el documento US 5451700 y el documento WO 04/108720; antagonistas de LTD4 tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, acolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas del receptor de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)-propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (siendo la sal de clorhidrato Viozan<sup>®</sup> de AstraZeneca); inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo<sup>®</sup> de GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258 (Merck), WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/012252, WO 05/012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345 (incluyendo sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, tales como sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico); agonistas A2a tales como los descritos en los documentos EP 409595 A2, EP 1052264, EP 1241176; WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; y antagonistas de A2b, tales como los descritos en los documentos WO 02/42298 y WO 03/042214.
- 25 Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi) y SVT-40776, pero también los descritos en los documentos EP 424021; US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091; WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 y WO 06/48225.
- 30 Los broncodilatadores adecuados también incluyen agonistas del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol y especialmente formoterol, carmoterol, TA-2005, GSK159797 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y también compuestos de los documentos EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501; JP 05025045, JP 2005187357; US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530; WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/16601, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 o WO 06/8173.
- 45 Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen el agonista receptor adrenérgico  $\beta_2$ /antagonistas muscarínicos duales, tales como los descritos en los documentos US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933; WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 y WO 06/23475.
- 50 Las sustancias farmacológicas antihistamínicas/antialérgicas adecuadas, incluyen acetaminofén, activastina, astemizol, azelastina, bamipina, clorhidrato de cetirizina, cexclorfeniramina, clorfenoxamina, fumarato de clemastina, desloratidina, dimenhidrinato, dimetindeno, difenhidramina, doxilamina, ebastina, emedastina, epinastina, clorhidrato de fexofenadina, ketotifeno, levocetiricina, levocabastina, loratidina, meclizina, mizolastina, feniramina, prometazina y tefenadina, así como los dados a conocer en los documentos JP 2004107299; WO 03/099807 y WO 04/026841 (incluyendo cualquier sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable de los mismos que pueda existir).
- 55 Combinaciones de los agentes de la invención y esteroides, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD4, son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento del asma. Mientras que combinaciones de los agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTB4, son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de EPOC.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de

un trastorno inflamatorio, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, que necesite del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente en el presente documento. La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de la rinitis alérgica; por vía tópica a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o por vía rectal, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de fórmula I, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo, un compuesto de fórmula I, y una, dos, tres o más sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas/antialérgicas o antitusivas, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para las mismas. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales, y técnicas conocidas en la técnica galénica.

Pueden obtenerse comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Por consiguiente pueden prepararse comprimidos recubiertos recubriendo núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente utilizadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De manera similar, el recubrimiento de comprimido puede consistir en varias capas, para lograr la liberación retardada, posiblemente utilizando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas según la invención, pueden contener además un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, y un potenciador del sabor, por ejemplo un aromatizante, tal como vanilina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes tales como por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservadores tales como p-hidroxibenzoatos.

Pueden prepararse cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas, por ejemplo mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbitol, y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Pueden fabricarse supositorios adecuados por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados del mismo.

Los excipientes que pueden usarse, incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de cacahuete o aceite de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerol), vehículos tales como por ejemplo polvos minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido salicílico altamente disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo lignina, aguas madres de sulfito gastadas, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propelente de hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA 134a o HFA227 o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-disolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20% en peso) y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitano, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, contiene preferiblemente, por ejemplo, un agente de la invención que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro de rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio,

normalmente estearato de magnesio al 0,05-2,0%. Cuando la composición comprende una formulación de nebulización, contiene preferiblemente, por ejemplo, un agente de la invención ya sea disuelto o suspendido en un vehículo que contiene agua, un co-disolvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un tensoactivo.

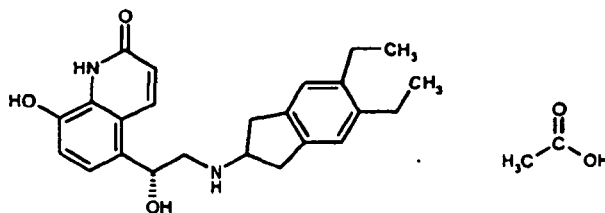
- 5 La invención incluye (A) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable, (C) un producto farmacéutico que comprende un agente de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo para inhalación; y (D) un dispositivo para inhalación que contiene un agente de la invención en forma inhalable.
- 10 Un dispositivo adecuado para liberación de polvo seco en forma encapsulada se describe en los documentos US 3.991.761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER™) o WO 05/113042, mientras que los dispositivos inhaladores de polvo seco de dosis múltiple (MDDPI) adecuados incluyen los descritos en los documentos WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™) y WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER™).
- 15 Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención variarán evidentemente dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, el efecto deseado y la vía de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0,005 a 10 mg, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05 a 100 mg.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

## 20 Ejemplos

### Ejemplo 1

Preparación del acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona



- 25 Se disuelven 2,168 g de base de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (5,523 mmoles) y 1,17 g de ácido acético (19,48 mmoles) en 60 mL de isopropanol a 80°C. Se deja enfriar lentamente la disolución transparente. La cristalización tiene lugar de manera espontánea a 35°C. Se agita la suspensión durante 17 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtró. Se lava la torta de filtrado con 10 mL de isopropanol y se seca a 60°C / aprox. 10 mbar durante 20 horas. Rendimiento: 2,123 g de cristales de color blanco (84,9%).

Análisis elemental:

- 30 Calc.: 69,01% de C; 7,13% de H; 6,19% de N; 17,68% de O.

Encontrado: 68,92% de C; 6,98% de H; 6,12% de N; 17,67% de O.

### Ejemplo 2

Caracterización de la sal por difracción de rayos X

- 35 El patrón de difracción de rayos X del acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, preparado según el ejemplo 1, se mide utilizando un difractómetro de rayos X SCINTAG™ con una fuente de radiación alfa de CuK. El patrón de difracción de rayos X así determinado se muestra en la figura 1 y se representa en la tabla I a continuación, por las líneas de reflexión y las intensidades de las líneas más importantes.



TABLA I

Líneas e intensidades de difracción de rayos X para la sal de acetato		
2 $\theta$ (°)	separaciones de (Å)	Intensidad relativa
4,3	20,36	S
8,4	10,48	M
11,4	7,78	M
15,1	5,88	S
17,0	5,21	L
18,6	4,76	L
19,1	4,64	L
19,7	4,49	L
20,5	4,32	L
22,9	3,87	L
23,3	3,82	L
23,5	3,78	M
24,6	3,61	L
25,6	3,48	L
28,9	3,09	L
30,5	2,93	L

El PDRX muestra un fuerte pico de difracción a 4,3°.

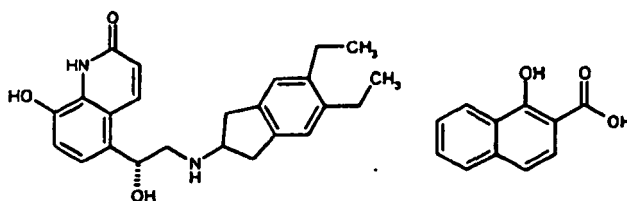
### Ejemplo 3

#### 5 Caracterización de la sal por espectroscopía de IR

El espectro de IT-IR del acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, preparado según el ejemplo 1, se mide utilizando la técnica de transmisión con pastilla de KBr (en un disco de KBr con aprox. 1,1/300 mg) y un espectrómetro BRUKER OPTICS IFS-55™ de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR). El espectro de IT-IR así determinado se muestra en la figura 2. Se registran las bandas de IR principales. Bandas de IR principales: 3409; 2964; 1663; 1613; 1546; 1491; 1417; 1396; 1293; 1231; 1165; 1029; 873; 838; 816; 663 cm<sup>-1</sup>.

### Ejemplo 4

Preparación del xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona



- 5 Se disuelven 5,0 g de base de (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-yl-amino)-1-hydroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (12,738 mmoles) y 2,40 g de ácido 1-hidroxi-2-naftoico (12,626 mmoles) en 60 mL de n-butanol a 100°C. Se deja enfriar la disolución. Se añaden algunas simientes a 25°C, y la cristalización tiene lugar lentamente. Se agita la suspensión durante 17 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtra. Se lavan los cristales con 10 mL de n-butanol y se secan a 70°C y aprox. 10 mbar durante 20 horas. Rendimiento: 5,57 g de polvo de color beige (76%).

Análisis elemental:

Calc.: 72,40% de C; 6,25% de H; 4,82% de N; 16,53% de O

Encontrado: 72,16% de C; 6,18% de H; 4,81% de N; 16,47% de O

## 10 Ejemplo 5

### Caracterización de la sal por difracción de rayos X

- 15 El patrón de difracción de rayos X del xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-yl-amino)-1-hydroxietil]-8- hidroxi-1H-quinolin-2-ona, preparado según el ejemplo 4, se midió utilizando un difractómetro de rayos X SCINTAG™ con una fuente de radiación alfa de CuK. El patrón de difracción de rayos X así determinado se muestra en la figura 3 y se representa en la tabla I a continuación, por las líneas de reflexión y las intensidades de las líneas más importantes.

TABLA II

Líneas e intensidades de difracción de rayos X para la sal de xinafoato		
2 θ (°)	separaciones de (Å)	Intensidad relativa
4,1	21,72	S
10,0	8,87	M
12,2	7,25	M
12,9	6,85	M
18,2	4,86	L
20,9	4,25	L
25,9	3,43	L

El PDRX muestra un pico de difracción fuerte a 4,1°.

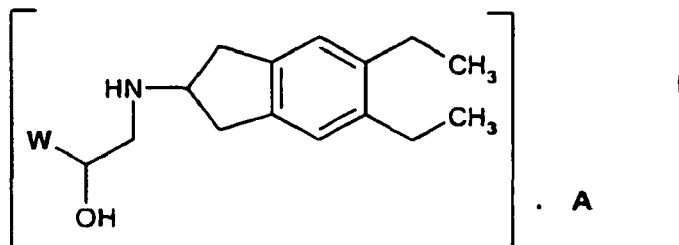
## Ejemplo 6

### 20 Caracterización de la sal por espectroscopía de IR

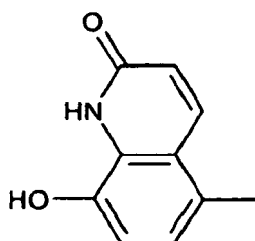
- 25 El espectro de IT-IR del xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-yl-amino)-1-hydroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, preparado según el ejemplo 4, se mide utilizando la técnica de transmisión con pastilla de KBr (en un disco de KBr con aprox. 1,2/305 mg) y un espectrómetro BRUKER OPTICS IFS-55™ de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR). El espectro de IT-IR así determinado se muestra en la figura 4. Bandas de IR principales: 2964; 1661; 1611; 1582; 1467; 1435; 1404; 1303; 1255; 1172; 1079; 1054; 829; 795; 773; 624; 537 cm<sup>-1</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en forma de sal cristalina o solvato cristalino, en la que W es un grupo de fórmula



5

y A es acetato o xinafoato.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

3. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene un fuerte pico de difracción ( $2\theta$ ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo a  $4,3^\circ$ .

4. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene las siguientes líneas de difracción características ( $2\theta$ ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo:  $4,3^\circ$ ,  $8,4^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,  $15,1^\circ$ ,  $17,0^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $19,1^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,5^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $23,5^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $28,9^\circ$  y  $30,5^\circ$ .

5. Compuesto según la reivindicación 1, que es xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

6. Compuesto según la reivindicación 5, que tiene un fuerte pico de difracción ( $2\theta$ ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo a  $4,1^\circ$ .

7. Compuesto según la reivindicación 5, que tiene las siguientes líneas de difracción características ( $2\theta$ ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo:  $4,1^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $12,2^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $18,2^\circ$ ,  $20,9^\circ$  y  $25,9^\circ$ .

8. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en el que el principio activo es acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino o xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 ó 9, que se presenta en forma inhalable.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende además como principio activo una, dos, tres o más sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas/antialérgicas o antitusivas.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además como principio activo uno o ambos de furoato de mometasona y glicopirrolato.

13. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.
14. Acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino para su uso en el tratamiento del asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 5 15. Xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino para su uso en el tratamiento del asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
16. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:
- (i) para la preparación de compuestos de fórmula I en la que A es acetato, hacer reaccionar la base libre con ácido acético; o
- 10 (ii) para la preparación de compuestos de fórmula I en la que A es xinafoato, hacer reaccionar la base libre con ácido 1-hidroxi-2-naftoico.

FIG 1

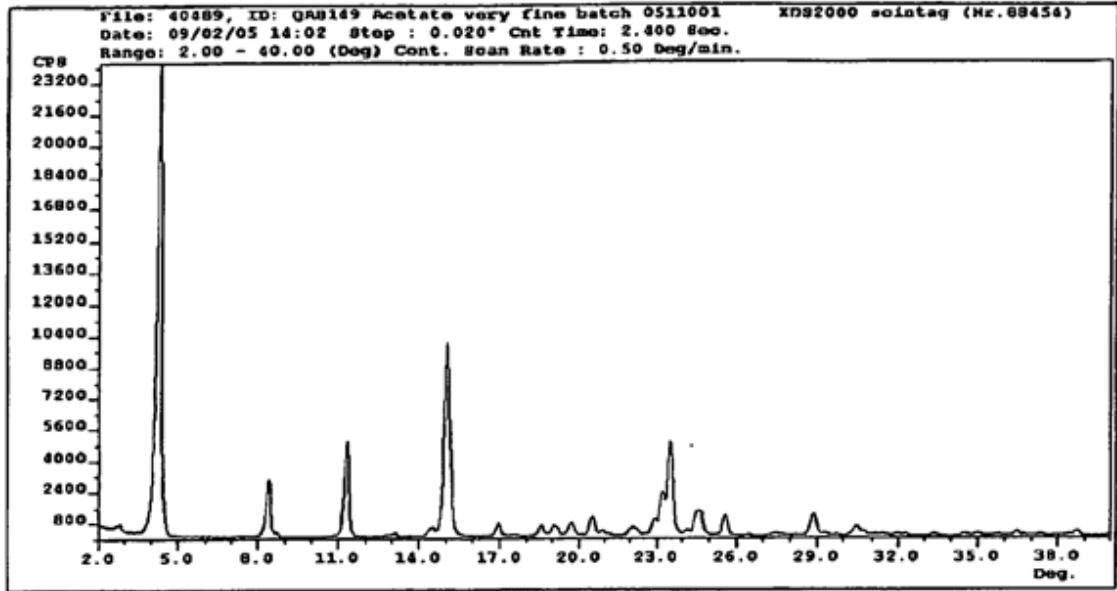


FIG 2

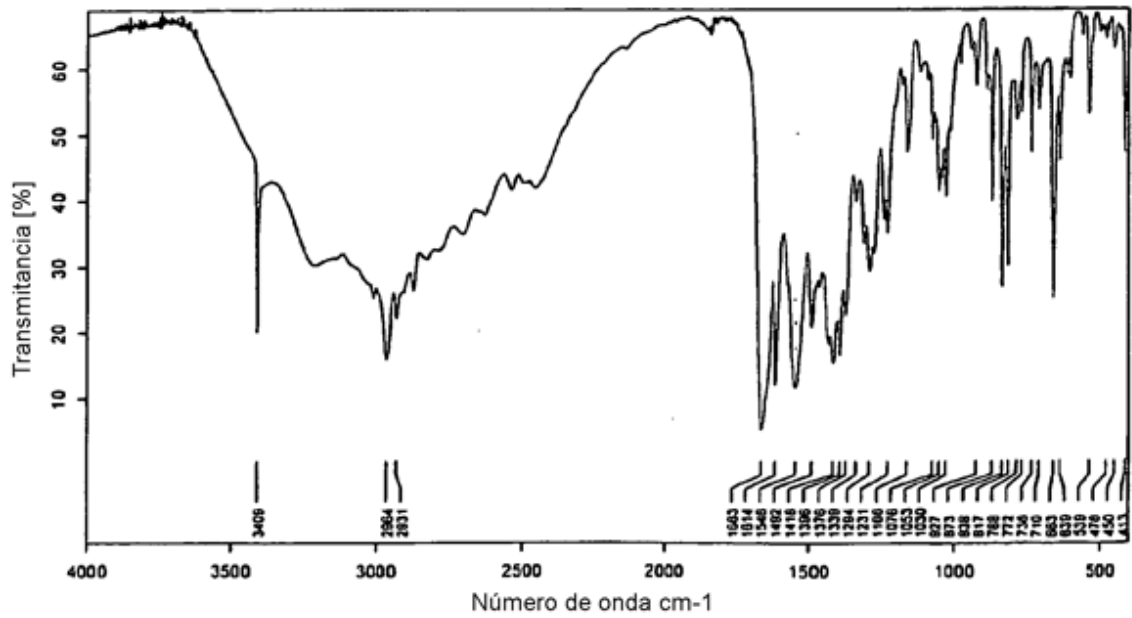


FIG 3

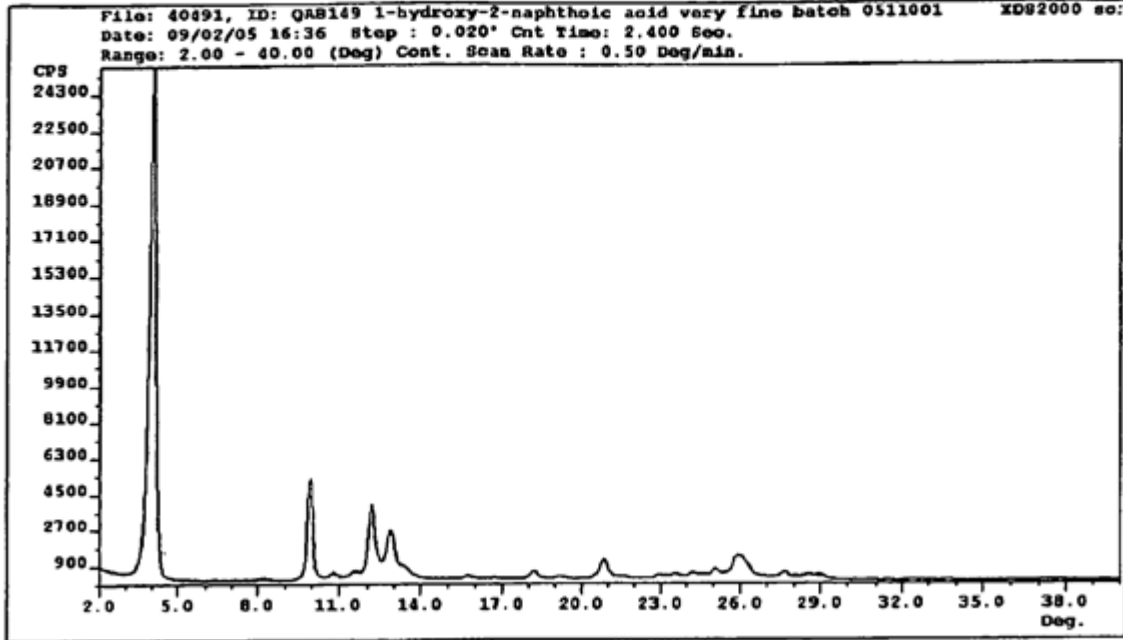


FIG 4

