

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 209**

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: **15.12.2009 E 09793472 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2367796**

54 Título: **Sal mesilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona como agonista del receptor  $\beta_2$  adrenérgico**

30 Prioridad:

**22.12.2008 EP 08382082**

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

**05.03.2013**

73 Titular/es:

**ALMIRALL, S.A. (100.0%)  
Ronda General Mitre 151  
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CARRERA CARRERA, FRANCESC;  
PUIG DURAN, CARLOS;  
MARCHUETA HEREU, IOLANDA y  
MOYES VALLS, ENRIQUE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 397 209 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**

Sal mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi) hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona como agonista del receptor  $\beta$ 2 adrenérgico.

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a nuevas sales de ácido metanosulfónico (mesilatos) solubles en agua de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, sus enantiómeros y solvatos de los mismos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales, a métodos de uso de las mismas para tratar enfermedades respiratorias susceptibles de ser aliviadas por actividad en el receptor  $\beta$ 2 adrenérgico, y a los procedimientos e intermedios útiles para preparar dichas sales.

**10 Antecedentes de la invención**

- Ventajosamente, los agonistas de los receptores  $\beta$ 2 adrenérgicos se administran directamente al tracto respiratorio por inhalación cuando se usan para tratamiento de trastornos pulmonares o respiratorios. Se han desarrollado varios tipos de dispositivos inhaladores farmacéuticos para administrar agentes terapéuticos por inhalación, entre los que se incluyen los inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés), los inhaladores de dosis fija (MDI, por sus siglas en inglés) y los inhaladores nebulizadores.

- 15 Las formulaciones líquidas, en particular las formulaciones acuosas, son fáciles de administrar ya que se inhalan durante la respiración normal a través de una boquilla o una mascarilla. Son particularmente adecuadas para jóvenes y ancianos que suelen ser los pacientes que más necesidad presentan de esta terapia y que experimentan dificultades usando otros dispositivos.

- 20 La 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona se describe y reivindica en la solicitud de patente publicada WO 2006/122788 A1. Las sales napadisilato de las misma están descritas en WO 2008/09570.

- Aunque la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona ha presentado un comportamiento farmacológico adecuado, ha sido difícil obtenerla en forma de sal que sea soluble en agua y especialmente muy estable cuando esté en disolución acuosa.

- 25 Hasta ahora no se ha descrito ninguna sal soluble en agua de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona con las propiedades deseadas.

- Por consiguiente, existe necesidad de una sal estable y soluble en agua de este compuesto, que se pueda usar en la preparación de soluciones acuosas, particularmente adecuadas para ciertos pacientes tales como niños y ancianos.

**30 Compendio de la invención**

- Ahora se ha encontrado que las sales de ácido metanosulfónico de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona se pueden obtener en forma de un polvo que es muy soluble y que tiene una estabilidad muy alta en formulaciones acuosas, así que proporciona un periodo de validez adecuado para su almacenamiento y distribución comercial.

- 35 La presente invención proporciona una sal de mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

- La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además combinaciones que comprenden una sal de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

- 40 Además, la invención proporciona procedimientos e intermedios de síntesis, descritos en la presente memoria, que son útiles para preparar sales de la invención.

- 45 La invención proporciona también una sal, composición farmacéutica o combinación de la invención como se ha descrito aquí para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar susceptible de ser aliviada por actividad del receptor  $\beta$ 2 adrenérgico, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero. La invención también proporciona el uso de la sal, composición farmacéutica o combinación de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades.

**Breve descripción de las figuras**

- 50 La Figura 1 muestra el modelo de DSC de mesilato de 5-(2-(6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1(R)-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

**Descripción detallada de la invención**

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

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término "tratamiento" como se usa aquí, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano, lo que incluye:

(a) evitar que ocurra la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;

10 (b) aliviar la enfermedad o afección médica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;

(b) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, hacer más lento el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

15 La frase "enfermedad o afección pulmonar vinculada a la actividad del receptor  $\beta$ 2 adrenérgico" incluye todos los estados de enfermedad y/o afecciones pulmonares cuya vinculación con la actividad del receptor  $\beta$ 2 adrenérgico es conocida en la actualidad o se conocerá en el futuro. Tales estados de enfermedad incluyen, pero sin limitarse a ellos, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema).

20 El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, una sal de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

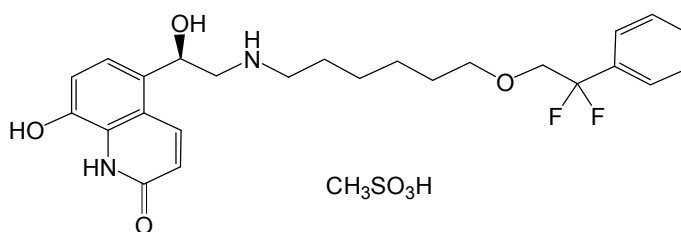
Se apreciará que la frase "o solvato o estereoisómero del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de un estereoisómero de una sal de fórmula (I).

25 Las sales de la invención contienen un centro quiral. Por consiguiente, la invención incluye mezclas racémicas, enantiómeros y mezclas enriquecidas en uno de los enantiómeros. El alcance de la invención descrita y reivindicada abarca las formas racémicas de las sales así como los enantiómeros individuales y las mezclas enriquecidas en un enantiómero.

Tienen especial interés las sales:

30 mesilato de (*R,S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1*H*)-ona, mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1*H*)-ona, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Lo más preferiblemente, la sal es mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1*H*)-ona, de fórmula (I):



35 (I)

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se ha definido aquí anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos.

También, en una realización de la presente invención la composición farmacéutica se formula para administración oral o intravenosa.

5 Las sales de la presente invención definidas aquí anteriormente también se pueden combinar con uno o más de otros agentes terapéuticos, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE4. La invención también se refiere a una combinación que comprende la sal de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE4.

10 La invención también se refiere a una sal de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad pulmonar susceptible de ser aliviada por un receptor  $\beta 2$  adrenérgico, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15 La invención también se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o condición en un mamífero, susceptible de ser aliviada por un receptor  $\beta 2$  adrenérgico, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un agonista de un receptor  $\beta 2$  adrenérgico de acuerdo con la presente invención. Es de particular relevancia que el método se aplique al tratamiento de una enfermedad o afección que sea una enfermedad pulmonar, preferiblemente asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20 La invención también se refiere al uso de una sal de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar en un mamífero. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. Las enfermedades o afecciones pulmonares particularmente relevantes son asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25 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 a ellos. Se apreciará que allí donde se dan condiciones de tratamiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones molares de agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de tratamiento, salvo indicación específica en contrario. Las condiciones óptimas de reacción variarán con los agentes reaccionantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica por procedimientos rutinarios de optimización.

30 Los procedimientos para preparar sales de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran por los procedimientos siguientes.

Las sales de la invención se pueden sintetizar a partir de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y de ácido metanosulfónico, que es obtenible en el mercado, por ejemplo, a partir de Aldrich.

35 Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetato de etilo, dimetilformamida, cloroformo, metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol y similares, y sus mezclas, opcionalmente conteniendo agua. Por ejemplo, la base libre se puede poner en contacto con ácido metanosulfónico, disuelta en 2-butanol.

Al completarse cualquiera de las reacciones anteriores, la sal se puede aislar de la mezcla de reacción por cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similares.

40 Se apreciará que si bien se dan condiciones específicas para los procesos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones molares de agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones para los procesos, salvo indicación específica en contrario.

45 Una sal de mesilato soluble en agua de la invención típicamente contiene entre aproximadamente 0,85 y 1,15 equivalentes molares de ácido metanosulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente aproximadamente 1 equivalente molar de ácido metanosulfónico por equivalente molar de la base libre.

Las relaciones molares descritas en los métodos de la invención se pueden determinar fácilmente por diversos métodos disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, tales relaciones molares se pueden determinar fácilmente por  $^1\text{H}$  NMR. Alternativamente, se pueden usar métodos de análisis elemental y HPLC para determinar la relación molar.

50 Para preparar la sal mesilato de la presente invención, típicamente la base libre se disuelve en un disolvente tal como acetona, acetato de etilo, dimetilformamida, cloroformo, metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol y sus mezclas, particularmente 2-butanol para formar una solución 0,20-0,25 M que después se calienta a aproximadamente 60-70°C. Después se añade gota a gota una solución 0,45-0,50 M de ácido metanosulfónico en un disolvente adecuado a la solución caliente. Después la mezcla se agita durante 60 minutos a 70-75°C y después se enfría a 20/25°C y se agita suavemente durante una noche. El precipitado formado se aísla por filtración, se lava con un disolvente apropiado y se seca, por ejemplo al vacío a 50°C.

## Ejemplos

**General.** Los reactivos, materiales de partida y disolventes se compraron a proveedores comerciales y se utilizaron tal como se recibieron.

5 Un disolvente particularmente bueno usado para preparar una sal mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]-amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona fue el 2-butanol. La reacción comprendió disolver 11,4 g (24,8 mmoles) de base libre en 104 ml de 2-butanol para formar una solución 0,24 M que se calentó a 75°C aproximadamente. Después, se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de 2,37 g (24,6 mmoles) de ácido metilsulfónico en 52 ml de 2-butanol a la solución caliente. Una vez terminada la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a 70-75°C y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó suavemente a esta temperatura durante una noche. El precipitado formado se aisló por filtración, se lavó con 2-butanol (15 ml) y se secó al vacío a 50°C. 10,93 g (rendimiento: 79%) de un sólido blanco con una pureza de 97,5% por HPLC.

15 El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) se obtuvo usando un DSC-821 Mettler-Toledo, número de serie 5117423874. Las muestras se pesaron en una cápsula de aluminio, se puso una tapa de aluminio cubriendo la muestra y se comprimió con una varilla de bronce. Las muestras se equilibraron a 30°C y se calentó a 10°C / min hasta 300°C. El instrumento se calibró utilizando patrones de indio y zinc.

20 La Figura 1 muestra un modelo de DSC de la sal mesilato de 5-(2-(6-(2,2-Difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. La muestra presenta una endotermia ancha y pequeña con un inicio a 62 °C aproximadamente, y una endotermia alta característica con un inicio a 183,04 °C que corresponde a un punto de fusión o descomposición de la sal. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo y no experimenta descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

Ensayo de solubilidad en agua:

La solubilidad de las diferentes sales de 5-(2-(6-(2,2-Difluoro-2-feniletotoxi)hexil-amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en agua a temperatura ambiente se determinó junto con la solubilidad de fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol. Los resultados se indican en la Tabla 1 siguiente.

25

Producto	Solubilidad en agua @ 25°C. (mg/ml como Base)
Fumarato de Formoterol	1,81
Xinafoato de Salmeterol	0,032
<b>napadisilato</b> de 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,	0,018
<b>hidrogenosulfato</b> de 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,	1,19
<b>mesilato</b> de 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,	16,3

30 Como se puede ver en la tabla, la sal mesilato de la presente invención presenta mayor solubilidad que la correspondiente sal hidrogenosulfato o napadisilato. Además, el mesilato de la presente invención presenta mayor solubilidad que el fumarato de formoterol y que el xinafoato de salmeterol, ambos agonistas de  $\beta_2$  de acción prolongada disponibles en el mercado.

Ensayo de estabilidad:

La estabilidad de la sal mesilato de la presente invención se evaluó en condiciones aceleradas. Aproximadamente 5 mg de la sal mesilato de la presente invención se introdujeron en viales individuales de vidrio ámbar de 10 ml. Estos viales se guardaron a 40°C durante 30 días y a 80°C durante 15 y 30 días, respectivamente. Tras las condiciones de

estrés forzado, las muestras se disolvieron en 5 ml del disolvente apropiado. El aumento de impurezas se determinó usando análisis HPLC y calculando las áreas relativas. Los resultados se dan en la Tabla 2.

Tabla 2:

Datos	Impurezas por HPLC (% del área)
Estabilidad @ 80°C 15 días	3,10%
Estabilidad @ 80°C 30 días	3,8%
Estabilidad @ 40°C 30 días	2,4%

- 5 La estabilidad durante 15 días a 80°C indica un equivalente de más de 1 año a 30°C. La estabilidad durante 30 días a 80°C indica un equivalente de más de 1 año a 40°C. El porcentaje de impurezas observado en todas las condiciones forzadas es menor que 5%, lo que indica que no ha habido degradación significativa de la sal.

### Composiciones farmacéuticas

- 10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona o un enantiómero o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 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 o los ingredientes activos con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

- 20 Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones comprenden por lo general una mezcla de polvo para inhalación de la sal de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. La base de polvo puede incluir componentes adicionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, mejoradores de la absorción o modificadores aerodinámicos.

Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 0,1 µg y 150 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el o los ingredientes activos se pueden presentar sin excipientes.

- 25 La forma de presentación de la formulación puede ser adecuada para suministro de dosis unitarias o de dosis múltiples. En el caso de suministro de dosis múltiples, la formulación haberse medido previamente o medirse en uso. Así pues, los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: dispositivos de (a) dosis individuales, (b) múltiples dosis unitarias y (c) dosis múltiples.

- 30 Para inhaladores del primer tipo, las dosis individuales han sido pesadas por el fabricante en pequeños contenedores, que en la mayoría de los casos son cápsulas de gelatina dura. Hay que sacar una cápsula de una caja o contenedor aparte e insertarla en la zona de recepción del inhalador. A continuación la cápsula tiene que abrirse o perforarse con alfileres o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de la inspiración atraviese la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, hay que retirar de nuevo la cápsula vacía del inhalador. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser dificultosa y laboriosa para algunos pacientes.

- 35 Otros inconvenientes relacionados con el uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos inhalables son (a) protección deficiente contra la captación de la humedad ambiental (b) problemas con la apertura o perforación si las cápsulas se han expuesto previamente a una humedad relativa extrema, que causa fragmentación o hendidura, y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para varios inhaladores que usan cápsulas, se ha descrito la expulsión incompleta (v.g. Nielsen et al, 1997).

- 40 Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito desde el cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen depósitos giratorios con cámaras para cápsula que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de múltiples dosis unitarias junto con inhaladores que acogen blísteres, que tienen un número limitado de dosis unitarias disponibles en un disco o en una tira.

Los inhaladores que acogen blísteres proporcionan una mejor protección frente a la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina del blíster, o separando la lámina de cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, puede aumentar el número de dosis, pero resulta inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El recipiente tiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo documento EP0069715) o discos (por ejemplo documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que llenarse con el polvo del recipiente. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen émbolos de medida con un rebaje local o perimetral para desplazar un cierto volumen de polvo del recipiente a una cámara de administración o un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928, o placas deslizantes de medida como el dispositivo Genuair® (antes conocido como Novolizer SD2FL) que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

Una realización preferida de la presente invención es el uso de una formulación líquida que comprende la sal de la invención en un dispositivo o sistema adecuado para administración de aerosol, tal como los nebulizadores o inhaladores de dosis fijas (MDI, por sus siglas en inglés). Los aerosoles se pueden generar vía gases propelentes, impulsores accionados por motor o por medio de los llamados atomizadores, a través de los cuales se pueden pulverizar las sustancias farmacológicamente activas a alta presión de manera que se produce una niebla de partículas inhalables. Un atomizador adecuado puede ser, por ejemplo, Respimat® que está descrito, por ejemplo, en WO 91/14468 y WO 97/12687. En el caso de los nebulizadores, se pueden usar toberas especiales para nebulizar la solución, tal como se describe, por ejemplo, en WO 94/07607. Los nebulizadores típicamente usan aire comprimido, ondas ultrasónicas, o una malla vibradora para crear una niebla de gotitas y también pueden tener un deflector para separar gotitas más grandes de la niebla por impacto. Se pueden usar diversos nebulizadores para este propósito, tales como nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de chorro y nebulizadores accionados por la respiración.

Las composiciones de la invención pueden comprender opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos que se sabe que son útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, corticosteroides y/o anticolinérgicos.

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

Los ingredientes activos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, lo suficiente para presentar la actividad deseada. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces a día, lo más preferiblemente una vez al día.

Ejemplos de inhibidores adecuados de PDE4 que se pueden combinar con agonistas- $\beta$ 2 son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofomilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, hidrocloreto de drotaverina, liramilast, 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-metoxiquinolin-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-metilquinolin-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, 5(S)-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y las sales reivindicadas en las solicitudes de patente PCT número WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con agonistas- $\beta$ 2 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de depropodona, 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-11 beta-hidroxi-17 alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregнено-3,20-diona, Desisobutiriciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de Prednisolona y propionato de clobetasol.

Ejemplos de antagonistas adecuados de M3 (anticolinérgicos) que se pueden combinar con agonistas-β2 son sales de sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, zamifenacina, revatropato, espatropato, NPC-14695, BEA-2108, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (en particular sales de acildinio, más preferiblemente bromuro de acildinio), sales de 1-(2-Feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ílico de ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4(S)-metilhexil)piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butinílico de ácido 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-[2-oxo-2-(3-tienil)etil]pirrolidinio, trifluoroacetato de N-[1-(3-hidroxibencil)-1-metilpiperidin-3(S)-il]-N-[N-[4-(isopropoxycarbonil)fenil]carbamoil]-L-tirosinamida, UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-feniletíl)pirrolidinio, bromuro de trans-4-[2-[hidroxi-2,2-(ditién-2-il)acetoxi]-1-metil-1-(2-fenoxietil)piperidinio de Novartis (412682), sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, sales de éster 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílico de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, todos los cuales pueden estar opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Composiciones farmacéuticas particularmente preferidas de acuerdo con la invención comprenden una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (en particular sales de acildinio, preferiblemente bromuro de acildinio), sales de 1-(2-Feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patentes PCT números WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Composiciones farmacéuticas aún particularmente preferidas de acuerdo con la invención comprenden una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (en particular sales de acildinio, preferiblemente bromuro de acildinio), sales de 1-(2-Feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast y cilomilast.

Así, en un aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un corticosteroide. Los corticosteroides particularmente preferidos son los seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un agente anticolinérgico. Los agentes anticolinérgicos particularmente preferidos son los seleccionados del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y sales de 1-(2-feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano. La composición puede comprender además un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.

En otro aspecto más de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un inhibidor de PDE4. Inhibidores de PDE4 particularmente preferidos son aquellos seleccionados del grupo que consiste en rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692. La composición puede comprender además un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona. Además de la sal de la invención y del inhibidor de PDE4, la composición puede comprender también un agente anticolinérgico seleccionado del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y sales de 1-(feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-



azoniabicyclo[2.2.2]octano. Opcionalmente la composición también comprende un corticosteroide y/o un inhibidor de PDE4.

5 En otra realización particularmente preferida de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de furoato de mometasona. Opcionalmente la composición también comprende un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE4.

Todavía en otra realización de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I), un corticosteroide, un agente anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

10 Las sales de fórmula (I) y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias, cuando 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 (COPD).

Los compuestos activos y la sal en la combinación, es decir, el  $\beta$ 2-agonista de la invención y los inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides y/o anticolinérgicos se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

15 Se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o en momentos muy cercanos. Alternativamente, uno o dos ingredientes activos se pueden tomar por la mañana y el o los demás el mismo día más tarde. O, en otro escenario, uno o dos ingredientes 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 ingredientes activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los ingredientes activos se administrarían como una mezcla.

20 Las composiciones de las sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación descargadas con ayuda de inhaladores, especialmente nebulizadores e inhaladores de dosis fija; sin embargo, es posible cualquier otra forma de aplicación tópica, parenteral u oral. Aquí, la aplicación de composiciones inhaladas realiza la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.

25 Las formulaciones del o de los compuestos activos generalmente contienen un vehículo adecuado que puede ser o bien un propelente para administración con el 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); estabilizantes del pH (por ejemplo, agentes ácidos, agentes alcalinos, sistemas tamponadores); estabilizantes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio); tensioactivos y agentes humectantes (por ejemplo, polisorbatos, ésteres de sorbitán); y/o intensificadores de la absorción (por ejemplo, quitosán, ácido hialurónico, tensioactivos). La formulación también puede contener aditivos para mejorar la solubilidad de otros compuestos activos cuando se mezclan con la sal de la invención. Los intensificadores de la solubilidad pueden comprender componentes tales como ciclodextrinas, liposomas o codisolventes tales como etanol, glicerol y propilenglicol.

30 Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales para formulaciones de las sales activas de la presente invención en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

La invención abarca también un método de tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero asociada con actividad del receptor  $\beta$ 2 adrenérgico, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

45 En particular, el método de tratar una enfermedad o afección pulmonar comprende administrar al mamífero, preferiblemente ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mesilato de un compuesto de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos, tales como un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.

Ejemplo 1 de formulación (Formulación para un nebulizador).

Ingrediente	Cantidad
5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, mesilato (micronizado)	0,05 $\mu$ g/ml (equivalente a 1 $\mu$ g por dosis)

## ES 2 397 209 T3

Cloruro de sodio (9 mg/ml)	c.s. para completar 20 ml
----------------------------	---------------------------

Ejemplo 2 de formulación (Formulación para un nebulizador).

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, mesilato (micronizado)	5 µg/ml (equivalente a 100 µg por dosis)
Cloruro de sodio (9 mg/ml)	c.s. para completar 20 ml

Ejemplo 3 de formulación (Formulación para un MDI).

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, mesilato (micronizado)	0,12 mg (equivalente a 1 µg por dosis)
1,1,1,2-tetrafluoroetano	c.s. para completar 10 g

5

Ejemplo 4 de formulación (Formulación para un MDI).

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, mesilato (micronizado)	60 µg (equivalente a 0,5 µg por dosis)
1,1,1,2-tetrafluoroetano	c.s. para completar 10 g

## REIVINDICACIONES

1. Una sal mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
2. Una sal según la reivindicación 1 seleccionada del grupo que consiste en:
  - 5 mesilato de (*R,S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde la composición se formula para administración por inhalación.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 ó 4, donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos.
- 15 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, donde el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE4.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 ó 6, donde el otro agente terapéutico es un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de flucinolona, flucinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregнено-3,20-diona, Desisobutirilciclesonida, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de Prednisolona y propionato de clobetasol..
- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 ó 6 donde el otro agente terapéutico es un agente anticolinérgico seleccionado del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, zamifenacina, revatropato, espatropato, NPC-14695, BEA-2108, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-Feniletel)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico de ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilínico de ácido 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-[2-oxo-2-(3-tienil)etil]pirrolidinio, trifluoroacetato de N-[1-(3-hidroxi-bencil)-1-metilpiperidinio-3(S)-il]-N-[N-[4-(isopropoxi-carbonil)fenil]carbamoil]-L-tirosinamida, UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-feniletel)pirrolidinio, bromuro de trans-4-[2-[hidroxi-2,2-(ditien-2-il)acetoxi]-1-metil-1-(2-fenoxietil)piperidinio de Novartis (412682), sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, sales de éster 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílico de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, todos los cuales pueden estar opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.
- 30 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 ó 6, donde el otro agente terapéutico es un inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo que consiste en dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofimidast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, hidrocloruro de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletel]piridina (CDP-840), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida (D-4418), N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidrocloruro de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-
- 45 50 55

- 8-isopropil-3H-purina (V-11294A), hidrocloreto de 6-[3-(N,N-Dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolin-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroxiometil)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-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-4-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, CDC-801, 5(S)-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT número WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.
- 5
10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, donde el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirrolio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast y cilomilast.
- 10
11. Una combinación que comprende una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 y uno o más de otros agentes terapéuticos como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10.
- 15
12. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10 o una combinación según la reivindicación 11, para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada con actividad en el receptor  $\beta_2$  adrenérgico.
- 20
13. Una sal según la reivindicación 12, donde la afección patológica o enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
14. Uso de una sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, o una combinación según la reivindicación 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad como se define en la reivindicación 12 o 13.

Figura 1

