

Diana Navarrete

EF

Nal
126F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



CSA674118

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-140840

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO **"NUEVOS COMPUESTOS 892"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 473/22

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

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

72. BOGOTA, D.C. 09 DIC 2009
99/

(FORMA P 10)

T+2m, No. 82.41.14
FN. 13-01-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-140840- -00000-0000
Fecha: 2009-12-09 16:41:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2 ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ASLUND, Bengt, Leonard y EHRL, Robert. Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje y AstraZeneca R & D Södertälje S-181 85 Södertälje. Nacionalidad o Domicilio: Suecia		
4 INVENTOR(ES) (72)			
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2008/050433</u> Fecha: <u>11-06-08</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/152420 A1</u> Fecha: <u>18-12-08</u>			
6 Título (54) "NUEVOS COMPUESTOS 892" (Folios 53)			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 473/22</u> <u>A61P 25/16</u> <u>A61K 31/522</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	13-06-07	60/943,671
9 Comprobante de Pago No. <u>09- 82, 232</u> Fecha: <u>03-11-09</u>			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documentos que acreditan la existencia y representación legal cuando los solicitantes sean personas jurídicas.
- ☒ Documentos de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda Internacional, publicación y notificaciones de cambio de dirección de los inventores ASLUND y EHRL.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 82,232
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-140840- -00000-0000

Fecha: 2009-12-09 16:41:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

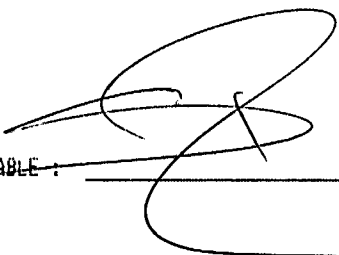
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ELOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463705	03/11/2009	22,511,880.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE ~

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

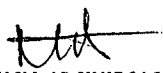
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

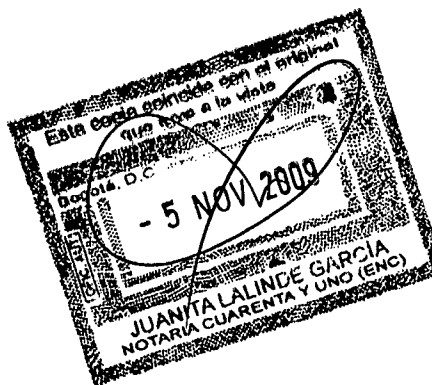
Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

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

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



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

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

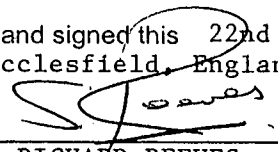
Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

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

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

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

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


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

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

de , AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Público).

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

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

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



J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesham
Wiltshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres

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

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

8. Number/sous No **G479981**

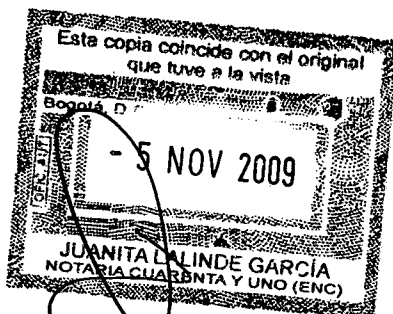
9. Stamp:
timbre:

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



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

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



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 473/22	
(22) Fecha de solicitud: 09-11-09		(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/943,671	13-06-07	US
		(72) Inventor(es): ASLUND, Bengt, Leonard y EHRL, Robert.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-01-2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 18-12-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-06-08		No. publicación: WO 2008/152420 A1	
No. de solicitud: PCT/GB2008/050433			
(54) Titulo:		" NUEVOS COMPUESTOS 892"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

La Forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 09-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 473/22

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

(72) Inventor(es): **ASLUND, Bengt, Leonard y EHRL, Robert.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/943,671

13-06-07

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-01-2010

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 18-12-08

Fecha de presentación de la solicitud: 11-06-08

N° publicación: **WO 2008/152420 A1**

No. de solicitud: **PCT/GB2008/050433**

(54) Título:

"NUEVOS COMPUESTOS 892 "



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 473/22

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

(72) Inventor(es): ASLUND, Bengt, Leonard y EHRL, Robert.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/943,671	13-06-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-01-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11-06-08
No. de solicitud: **PCT/GB2008/050433**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 18-12-08

No. Publicación : **WO 2008/152420 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6X6

(54) Título: **"NUEVOS COMPUESTOS 892 "**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

La Forma A de 3-(2R-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/050433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D473/22 A61K31/522 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/089430 A (ASTRAZENECA AB [SE]; HANSON SVERKER [SE]; NORDVALL GUNNAR [SE]; TIDEN) 30 October 2003 (2003-10-30) cited in the application claim 1; examples 14,21 -----	1-32
A	WO 2005/037835 A (ASTRAZENECA AB [SE]; KETTLE ANTHONY [NZ]; TIDEN ANNA-KARIN [SE]) 28 April 2005 (2005-04-28) cited in the application claim 1 -----	1-32



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2008

Date of mailing of the international search report

09/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050433

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03089430	A	30-10-2003	AU 2003224548 A1	03-11-2003
			BR 0309012 A	01-02-2005
			CA 2480452 A1	30-10-2003
			CN 1646531 A	27-07-2005
			EP 1499613 A1	26-01-2005
			IS 7509 A	15-10-2004
			JP 2005526836 T	08-09-2005
			MX PA04010055 A	13-12-2004
			NZ 535406 A	31-08-2006
			RU 2323219 C2	27-04-2008
			US 2005234036 A1	20-10-2005
WO 2005037835	A	28-04-2005	EP 1678179 A1	12-07-2006
			JP 2007508373 T	05-04-2007
			US 2007032468 A1	08-02-2007

Form PCT/ISA/210 (part of family report) (April 2005)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/152420 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 473/22 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050433

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 11 June 2008 (11.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/943,671 13 June 2007 (13.06.2007) US

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

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

(71) Applicant (*for MG only*): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ASLUND, Bengt,
Leonard [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-181
85 Södertälje (SE). EHRL, Robert [DE/SE]; AstraZeneca
R & D Södertälje, S-181 85 Södertälje (SE).

Published:

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

(54) Title: NEW COMPOUNDS 892

(57) Abstract: The present invention relates to novel crystalline forms of 3-(2R-tetrahydrofuryl-methyl)- 2-thioxanthine. Further the present invention also relates to compositions comprising them and their use in therapy.

WO 2008/152420 A1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 23 January 2009 (23.01.2009)
Applicant's or agent's file reference 102892-1P WO
International application No. PCT/GB2008/050433

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 11 June 2008 (11.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ASLUND, Bengt, Leonard AstraZeneca R & D Södertälje S-181 85 Södertälje Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ASLUND, Bengt, Leonard AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Carrié Christine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Form PCT/IB/306 (July 2008)

1/DXOJRGKA0

104

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2008/050433

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year)

23 January 2009 (23.01.2009)

Applicant's or agent's file reference
102892-1P WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2008/050433International filing date (day/month/year)
11 June 2008 (11.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

EHRL, Robert
AstraZeneca R & D Södertälje
S-181 85 Södertälje
Sweden

State of Nationality

DE

State of Residence

SE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

EHRL, Robert
AstraZeneca R & D Södertälje
S-151 85 Södertälje
Sweden

State of Nationality

DE

State of Residence

SE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Carrié Christine

e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Form PCT/IB/306 (July 2008)

17DXOJSJW10

NUEVOS COMPUESTOS 892**Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención**

5

La presente invención se relaciona con nuevas formas cristalinas de 3-(2R-tetrahidrofuril-
metil)-2-tioxantina. Además, la presente invención se relaciona con composiciones que las
10 comprenden y su uso en terapia.

NUEVOS COMPUESTOS 892

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina. Además, la presente invención se refiere también a composiciones que las
5 comprenden y su uso en terapia.

En la formulación de composiciones de fármacos, es importante para la sustancia del fármaco estar en una forma en la cual éste pueda ser convenientemente manipulado y procesado. Esto es de importancia, no solamente desde el punto de vista de obtener un
10 proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas que comprendan el compuesto activo.

Además, en la fabricación de composiciones orales del fármaco, es importante que un
15 perfil de concentración plasmática confiable, reproducible y constante del fármaco sea proporcionado después de la administración a un paciente.

La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido, y la "vida útil" de los ingredientes activos son también factores muy importantes. La sustancia del fármaco, y las
20 composiciones que lo contienen, deben ser capaces de ser almacenadas de manera efectiva durante períodos de tiempo apreciables, sin mostrar un cambio significativo en las características físico-químicas del componente activo, por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad.

Los materiales amorfos pueden presentar problemas en este sentido. Por ejemplo, estos
25 materiales son típicamente más difíciles de manejar y formular, dan lugar a una solubilidad variable, y frecuentemente resultan ser más inestables.

Así, en la fabricación de composiciones de fármacos farmacéuticamente aceptables y
30 comercialmente viables, es importante, siempre que sea posible, proporcionar el fármaco en una forma estable y sustancialmente cristalina.

La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que contiene hemo, que se encuentra predominantemente en los leucocitos polimorfonucleares (PMNs). La MPO es uno de los
35 miembros de una familia de proteínas diversas de peroxidasas de mamíferos que también incluye la peroxidasa del eosinófilo, la peroxidasa tiroidea, la peroxidasa salival, la lactoperoxidasa, la prostaglandina H sintasa, y otras. La enzima madura es un dímero de mitades idénticas. Cada mitad de la molécula contiene un hemo covalentemente unido que

exhibe propiedades espectrales inusuales responsables del color verde característico de la MPO. La escisión del puente disulfuro que enlaza las dos mitades de la MPO da como resultado la hemienzima que exhibe propiedades catalíticas y espectrales indistinguibles de aquellas de la enzima intacta. La enzima utiliza peróxido de hidrógeno para oxidar el cloruro a ácido hipocloroso. Otros halogenuros y pseudohalogenuros (como el tiocianato) son también sustratos fisiológicos para la MPO.

Los PMNs son de particular importancia para combatir las infecciones. Estas células contienen MPO, con acción microbicida bien documentada. Los PMNs actúan no específicamente mediante fagocitosis para absorber a los microorganismos, incorporándolos en vacuolas, denominadas fagosomas, los cuales se funden con gránulos que contienen mieloperoxidasa para formar los fagolisosomas. En los fagolisosomas, la actividad enzimática de la mieloperoxidasa conduce a la formación de ácido hipocloroso, un potente compuesto bactericida. El ácido hipocloroso es oxidante por sí mismo, y reacciona más ávidamente con los tioles y los tioéteres, pero también convierte las aminas en cloroaminas y clora los aminoácidos aromáticos. Los macrófagos son grandes células fagocíticas, que, al igual que los PMNs, son capaces de fagocitar los microorganismos. Los macrófagos pueden generar peróxido de hidrógeno y luego de la activación también producen mieloperoxidasa. La MPO y el peróxido de hidrógeno pueden también liberarse al exterior de las células, donde la reacción con el cloruro puede inducir daño a los tejidos adyacentes.

La vinculación de la actividad mieloperoxidasa a la enfermedad ha estado implicada en las enfermedades neurológicas con una respuesta neuroinflamatoria incluyendo la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y los accidentes cerebrovasculares, así como otras enfermedades inflamatorias o condiciones como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, arteriosclerosis, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, daño renal glomerular y artritis reumatoide. También se ha sugerido que el cáncer de pulmón está asociado con altos niveles de MPO.

Esclerosis múltiple (MS)

Las células positivas para MPO están inmensamente presentes en la circulación y en los tejidos que sufren inflamación. Más específicamente los macrófagos que contienen MPO y microglia se han documentado en el CNS durante la enfermedad; esclerosis múltiple (Nagra RM, y otros. Journal of Neuroimmunology 1997; 78(1-2):97-107), enfermedad de Parkinson (Choi DK. y otros. J. Neurosci. 2005; 25 (28) :6594-600) y enfermedad de Alzheimer (Green PS. y otros. Journal of Neurochemistry. 2004; 90(3):724-33). Se supone

que algunos aspectos de una inflamación en curso crónica resultan en una destrucción abrumadora donde agentes provenientes de las reacciones de la MPO tienen un papel importante.

5 La enzima es liberada tanto extracelularmente así como dentro de los fagolisosomas en los neutrófilos (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. *Blood* 1998; 92(9): 3007-17). Un prerrequisito para la actividad MPO es la presencia de peróxido de hidrógeno, generado por la NADPH oxidasa y una subsiguiente dismutación del superóxido. La enzima oxidada es capaz de utilizar un gran número de sustratos diferentes de los cuales el cloruro es el
10 más reconocido. A partir de esta reacción, es formado el ácido hipocloroso (HOCl), fuerte oxidante no radical. El HOCl oxida los aminoácidos que contienen azufre como la cisteína y la metionina muy eficientemente (Peskin AV, Winterbourn CC. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 30(5): 572-9). También forma cloraminas con grupos amino, tanto en las proteínas como en otras biomoléculas (Peskin AV. y otros. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37 (10):1622-30). Este clora los fenoles (como tirosina) (Hazen SL. y otros. *Mass Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23(6): 909-16) y los enlaces insaturados en los lípidos (Albert CJ. y otros. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (26): 23733-41), oxida los centros de hierro (Rosen H, Klebanoff SJ. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257(22): 13731-354) y reticula las proteínas (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW.
15 *Biochemistry* 2002; 41(4): 1293-301).

Las cascadas proteolíticas participan tanto en la infiltración celular a través de BBB así como en la destrucción de la BBB, la mielina y las células nerviosas (Cuzner ML, Opdenakker G. *Journal of Neuroimmunology* 1999; 94 (1-2): 1-14; Yong VW. y otros.
25 *Nature Reviews Neuroscience* 2001; 2 (7): 502-11.). La activación de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) puede lograrse a través de la acción de proteasas corriente arriba en una cascada, así como a través de la oxidación de un puente disulfuro (Fu X. y otros. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (44): 41279-87; Gu Z. y otros. *Science* 2002; 297 (5584): 1186-90). Esta oxidación puede ser ya bien una nitrosilación o una oxidación
30 mediada por HOCl. Ambas reacciones pueden ser una consecuencia de la actividad MPO. Varios reportes han sugerido un papel de las MMPs en general y de la MMP-9 en particular como que influyen en la infiltración celular, así como en el daño tisular (desmielinización y desintegración de la BBB), tanto en MS y EAE (para revisión véase Yong VW. y otros, supra). La importancia de estos tipos específicos de mecanismos en la
35 MS proviene de estudios donde el aumento de la actividad y la presencia de proteasas se han identificado en tejido cerebral en MS y CSF. Datos de apoyo también se han generado mediante estudios en EAE con ratones deficientes en algunas de las proteasas implicadas que participan en la patología de la MS, o mediante el uso de enfoques farmacológicos.

La desmielinización se supone que es dependiente de las células T citotóxicas y de los productos tóxicos generados por los fagocitos activados (Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74 (6): 695-7). La pérdida axonal es por lo tanto, influenciada por las proteasas y el oxígeno reactivo y los intermediarios del nitrógeno. Cuando la MPO está presente, obviamente tendrá la capacidad tanto de activar las proteasas (directamente, así como a través de la desinhibición mediante influencia sobre los inhibidores de proteasas) como de generar especies reactivas.

10 *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)*

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es un estado de enfermedad caracterizado por la limitación del flujo aéreo que no es totalmente reversible. La limitación del flujo aéreo es usualmente tanto progresiva como asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o gases. La COPD es un importante problema de salud pública. Es la cuarta causa principal de morbilidad crónica y mortalidad en los Estados Unidos y se proyecta que clasifique quinta en el 2020 como una carga en todo el mundo de la enfermedad. En el Reino Unido la prevalencia de COPD es de 1.7% en hombres y 1.4% en las mujeres. La COPD abarca un amplio rango de severidad, desde leve a muy severa, con el costo del tratamiento que se incrementa rápidamente según la severidad se incrementa.

Los niveles de MPO en el esputo y en BAL son mucho mayores en pacientes con COPD que en los controles no fumadores normales (Keatings V.M., Barnes P.J. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:449-453; Pesci, A. y otros. Eur Respir J 1998, 12:380-386). Los niveles de MPO son además elevados durante las exacerbaciones de la enfermedad (Fiorini G. y otros. Biomedicine y Pharmacotherapy 2000; 54:274-278; Crooks S.W. y otros. European Respiratory Journal. 15 (2): 274-80, 2000). El papel de la MPO es probable que sea más importante en las exacerbaciones de la COPD (Sharon S.D. y otros. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 349-355).

30

Además de la capacidad destructiva de la MPO, existe un fuerte vínculo clínico con las enfermedades vasculares (Baldus S. y otros. Circulation 2003; 108: 1440-5). Los polimorfismos de la MPO disfuncionales están asociados con un menor riesgo de mortalidad por enfermedad arterial coronaria (Nikpoor B. y otros. Am Heart J 2001; 142: 336), y los pacientes con niveles séricos elevados de MPO tienen mayor riesgo de síndrome coronario agudo. Los efectos de la MPO en la enfermedad vascular pueden extenderse a la COPD, ya que existe fuerte evidencia de que la vasculatura pulmonar es uno de los primeros sitios de implicación en el pulmón de los fumadores. Cambios

35

notables en la íntima de las arterias pulmonares se han descrito, los cuales muestran una relación de dosis con el consumo de tabaco (Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. Am Rev Resp Dis 1980; 122: 273-8). La función fisiológica de la MPO se asocia con la defensa del hospedero innata. Este papel, sin embargo, no es crítico, ya que la mayoría de los casos de pacientes deficientes en MPO tienen síntomas benignos relativamente (Parry M.F. y otros. Ann Int Med. 1981; 95: 293-301, Yang, K.D., Hill, H.R. Pediatr Infect Dis J. 2001, 20: 889-900). En resumen, existe considerable evidencia de que los niveles elevados de MPO en la COPD pueden contribuir a la enfermedad a través de varios mecanismos. Un inhibidor selectivo de MPO, por lo tanto, se esperaría que aliviara los aspectos inflamatorios, tanto agudos como crónicos de la COPD, y podrían reducir el desarrollo del enfisema.

Aterosclerosis

Un inhibidor de MPO debería reducir la carga aterosclerótica y/o la vulnerabilidad de las lesiones ateroscleróticas existentes y, por ende, disminuir el riesgo de infarto del miocardio agudo, angina inestable o accidente cerebrovascular, y reducir la lesión isquémica/reperfusión durante el síndrome coronario agudo y los eventos cerebrovasculares isquémicos. Varias líneas de datos apoyan el papel de la MPO en la aterosclerosis. La MPO es expresada en las regiones del hombro y el núcleo necrótico de las lesiones ateroscleróticas humanas, y la enzima activa ha sido aislada a partir de la autopsia de especímenes de lesiones humanas (Daugherty, A. y otros. (1994) J Clin Invest 94 (1): 437-44). En lesiones humanas erosionadas y reventadas, en comparación con las estrías de grasas, se han demostrado un número mayor de macrófagos que expresan MPO, lo que sugiere un papel especial para la MPO en síndromes coronarios agudos (Sugiyama, S. y otros. (2001) Am J Pathol 158 (3): 879-91). Los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias establecida tienen mayores niveles de MPO en los leucocitos y en el plasma que los controles sanos (Zhang, R. y otros. (2001) Jama 286 (17): 2136-42). Además, en dos grandes estudios prospectivos los niveles plasmáticos de MPO predijeron el riesgo de futuros eventos coronarios o de revascularización (Baldus, S. y otros. (2003) Circulation 108 (12): 1440-5; Brennan, M. y otros. (2003) N Engl J Med 349 (17): 1595-604). La deficiencia total de MPO en el ser humano tiene una prevalencia de 1 en 2000-4000 individuos. Estos individuos parecen principalmente sanos, pero unos pocos casos de infección severa por *Candida* se han reportado. Curiosamente, los seres humanos con deficiencia en la MPO se ven menos afectados por enfermedades cardiovasculares que los controles con niveles normales de MPO (Kutter, D. y otros. (2000) Acta Haematol 104 (1)). Un polimorfismo en el promotor de la MPO afecta la expresión, conduciendo a individuos que expresan alta y baja MPO. En tres estudios diferentes, el genotipo de alta expresión se ha asociado con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular

(Nikpoor, B. y otros. (2001) *Am Heart J* 142 (2): 336-9; Makela, R., P.J. Karhunen, y otros. (2003) *Lab Invest* 83 (7): 919-25; Asselbergs, F.W., y otros. (2004) *Am J Med* 116 (6): 429-30). Los datos acumulados durante los últimos diez años indican que las acciones proaterogénicas de la MPO incluyen la oxidación de las lipoproteínas, la inducción de la disfunción endotelial a través del consumo de óxido nítrico y la desestabilización de las lesiones ateroscleróticas mediante la activación de las proteasas (Nicholls, S.J. y S.L. Hazen (2005) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (6): 1102-11). Recientemente, varios estudios se han centrado en las modificaciones sobre la nitrotirosina y la clorotirosina de las lipoproteínas LDL y HDL. Puesto que las modificaciones de la clorotirosina in vivo solamente pueden ser generadas por el ácido hipocloroso producido por la MPO, estas modificaciones se consideran como marcadores específicos de la actividad MPO (Hazen, S.L. y Heinecke J.W. (1997) *J Clin Invest* 99 (9): 2075-81). Las partículas de LDL expuestas a la MPO in vitro se convierten en agregados, conduciendo a la incorporación facilitada a través de los receptores carroñeros de los macrófagos y la formación de células espumosas (Hazell, L.J. y R. Stocker (1993) *Biochem J* 290 (Pt 1): 165-72). La modificación de la clorotirosina de la apoA1, la principal apolipoproteína del colesterol HDL, resulta en la función aceptora deficiente del colesterol (Bergt, C., S. y otros. (2004) *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*; Zheng, L. y otros. (2004) *J Clin Invest* 114 (4): 529-41). Estudios sistemáticos de esos mecanismos han demostrado que la MPO se une a y viaja con la apoA1 en el plasma. Además, la MPO se dirige específicamente a aquellos residuos de tirosina de la apoA1 que interactúan físicamente con el casete transportador ABCA1 de los macrófagos durante el eflujo del colesterol proveniente de los macrófagos (Bergt, C. y otros. (2004) *J Biol Chem* 279 (9): 7856-66; Shao, B. y otros. (2005) *J Biol Chem* 280 (7): 5983-93; Zheng y otros. (2005) *J Biol Chem* 280 (1): 38-47). Por lo tanto, la MPO parece tener un doble papel agravante en las lesiones ateroscleróticas, es decir, incrementando la acumulación de lípidos a través de la agregación de las partículas de LDL y disminuyendo el transporte reverso del colesterol mediante el ataque a la proteína apoA1 del HDL.

La presente invención divulga nuevas tioxantinas que sorprendentemente muestran propiedades útiles como inhibidores de la enzima MPO. Adicionalmente, los nuevos compuestos de la presente invención muestran una o más una de las siguientes propiedades: (i) selectividad mejorada hacia la MPO, (ii) actividad inhibitoria inesperadamente alta hacia la MPO, (iii) permeabilidad cerebral mejorada, (iv) solubilidad mejorada y/o (v) vida media mejorada, en comparación con las tioxantinas conocidas. Tales tioxantinas son divulgadas por ejemplo en WO 03/089430 y WO 05/037835.

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo de la forma A de 3-(2*R*-Tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina.

La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo de la forma B de 3-(2*R*-Tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina.

Se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina puede existir en más de una forma cristalina. Los compuestos son referidos en lo sucesivo como las formas A o B de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina. La notación A o B se refiere al orden en el tiempo en el cual las formas fueron creadas, no a su estabilidad termodinámica relativa.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar formas cristalinas de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina con propiedades ventajosas.

Uno de los aspectos de la presente invención proporciona la forma A de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina.

La forma A de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo, como en la Figura 1, que exhibe sustancialmente los siguientes ángulos, valores de *d* e intensidades;

Tabla 1.

Ángulo (°2theta)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa
7.11	12.42	mf
13.61	6.50	m
14.24	6.22	d
15.43	5.74	d
17.58	5.04	m
18.09	4.90	m
18.61	4.76	m
19.87	4.47	m
20.71	4.29	m
21.42	4.15	f
23.16	3.84	m
24.46	3.64	m

25.29	3.52	m
26.37	3.38	m
26.80	3.32	m
27.53	3.24	m
27.92	3.19	d
28.26	3.16	m
28.43	3.14	m
29.53	3.02	d
30.41	2.94	d
30.92	2.89	d
31.67	2.82	d
33.16	2.70	d
36.06	2.49	m
36.45	2.46	d
38.50	2.34	d

Los picos, identificados con los valores de d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, han sido extraídos a partir del difractograma de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina. Las intensidades relativas son menos confiables y en
5 lugar de valores numéricos se usaron las siguientes definiciones;

% de Intensidad Relativa*	Definición
25-100	mf (muy fuerte)
4-25	f (fuerte)
0.5-4	m (mediano)
0-0.4	d (débil)

* Las intensidades relativas son derivadas a partir de los difractogramas medidos con rejillas variables.

10

La forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina es una forma cristalina que exhibe propiedades ventajosas, tales como conveniente manipulación, así como estabilidad química y en estado sólido.

15

Otro aspecto de la presente invención proporciona la forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina.

La forma B de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo, como en la Figura 2, que exhibe sustancialmente los siguientes ángulos, valores de d e intensidades;

5

Tabla 2.

Ángulo (°2theta)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa
7.08	12.47	mf
13.62	6.50	d
14.06	6.29	m
14.54	6.09	m
15.35	5.77	d
16.56	5.35	m
18.32	4.84	m
19.05	4.66	d
19.34	4.59	m

19.64	4.52	m
20.57	4.31	d
21.30	4.17	f
21.85	4.06	m
22.97	3.87	d
24.86	3.58	m
25.36	3.51	d
25.78	3.45	m
26.30	3.39	m
26.52	3.36	m
27.70	3.22	m
28.02	3.18	m
28.14	3.17	m
29.07	3.07	m
30.13	2.96	d
31.31	2.85	d
31.68	2.82	d
33.47	2.68	d
35.86	2.50	m

Definiciones usadas:

% de Intensidad relativa*	Definición
25-100	mf (muy fuerte)
5-25	f (fuerte)
0.6-5	m (mediano)
0-0.5	d (débil)

* Las intensidades relativas son derivadas a partir de los difractogramas medidos con rejillas variables.

5

La forma B de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina es una forma cristalina que exhibe propiedades ventajosas, tales como conveniente manipulación, así como estabilidad química y en estado sólido.

- 10 La forma A de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina es más estable a temperatura ambiente, mientras que la forma B de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina es más estable a temperaturas superiores a + 65°C.

Es posible cristalizar 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, es decir, los compuestos de la presente invención en un único solvente o en una mezcla de solventes. Un ejemplo de un solvente apropiado es el DMSO.

5

La cristalización de los compuestos de la presente invención a partir de un sistema de solventes apropiado, que contiene al menos un solvente, puede llevarse a cabo logrando la sobresaturación en un sistema de solventes por evaporación de los solventes, mediante disminución de la temperatura, y/o a través de la adición de un antisolvente (es decir, un solvente en el cual los compuestos de la invención son escasamente solubles). Un ejemplo de un antisolvente apropiado es una mezcla de agua y etanol.

10

La cristalización puede también ser iniciada y/o efectuada con o sin siembra con los cristales del compuesto cristalino apropiado de la invención.

15

La cristalización de los compuestos de la presente invención puede lograrse partiendo de cualquier forma pura de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o de las mezclas de cualquier forma.

20

Si el anhidrato o el solvato cristalizan, está relacionado con la cinética y las condiciones de equilibrio de las respectivas formas en las condiciones específicas. De este modo, como puede ser apreciado por la persona experta, la forma cristalina que se obtiene depende tanto de la cinética como de la termodinámica del proceso de cristalización. Bajo ciertas condiciones termodinámicas (sistema de solvente, temperatura, presión y concentración del compuesto de la invención), una forma cristalina puede ser más estable que otra (o de hecho que cualquier otra). Sin embargo, las formas cristalinas que tienen una estabilidad termodinámica relativamente baja pueden ser cinéticamente favorecidas. Así pues, adicionalmente, factores cinéticos, tales como el tiempo, perfil de impurezas, agitación, presencia o ausencia de semillas, etc., también pueden influir en cual forma es la que cristaliza.

25

30

Otro aspecto de la presente invención proporciona los procesos para la preparación de las formas A o B de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina.

35

La forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina es obtenida luego de la cristalización a partir de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina cruda a temperaturas aproximadamente de +60°C o por debajo, por ejemplo, a temperatura ambiente, mediante por ejemplo, la adición de un antisolvente. La forma obtenida es estable.

27

La forma B 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina es obtenida luego de la cristalización a partir de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina a temperaturas alrededor de +60 °C o por encima mediante, por ejemplo, la adición de un antisolvente.

5

Los compuestos de la invención pueden ser administrados y utilizados según lo descrito en WO 03/089430.

Los compuestos de la invención pueden ser procesados adicionalmente antes de la formulación en una formulación farmacéutica apropiada. Por ejemplo, la forma cristalina puede ser molida o pulverizada en partículas más pequeñas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en mezcla con al menos un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una mezcla de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina y la forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratamiento de una condición donde 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina es requerida o deseada, cuyo el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que necesita ese tratamiento.

25

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.

30

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos neuroinflamatorios, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y trastornos respiratorios tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis eosinofílica e infecciosa; enfisema; bronquiectasia o fibrosis quística.

35

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la esclerosis múltiple.

5 El tratamiento puede incluir retardar la progresión de la enfermedad.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de
10 Parkinson. El tratamiento puede incluir retardar la progresión de la enfermedad.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis
15 mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones ateroscleróticas o placas y/o mediante la prevención o retardación de la progresión de las lesiones y las placas existentes.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis
20 mediante el cambio de la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de la placa y los eventos aterotrombóticos.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos
25 respiratorios, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El tratamiento puede incluir retardar la progresión de la enfermedad.

30

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa, el cual comprende administrar a una persona que padece de o en riesgo de dicha
35 enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, trastornos neuroinflamatorios, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, o

enfermedad arterial periférica, o insuficiencia cardíaca o trastornos respiratorios, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), en una persona que padece de o en riesgo de dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Según una
5 realización de la presente invención dicha COPD es bronquitis, incluyendo bronquitis eosinofílica e infecciosa; enfisema; bronquiectasia o fibrosis quística

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo
10 de esclerosis múltiple en una persona que padece de o en riesgo de dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo
15 de la enfermedad de Parkinson en una persona que padece de o en riesgo de dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo
20 de aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o mediante la prevención o retardación de la progresión de las lesiones y placas existentes en una persona que padece de o en riesgo de dicha enfermedad
25 o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo
30 de aterosclerosis mediante el cambio de la composición de las placas a fin de reducir el riesgo de ruptura de la placa y los eventos aterotrombóticos en una persona que padece de o en riesgo de dicha enfermedad o condición, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que
35 comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en mezcla con un

adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las cuales la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos neuroinflamatorios.

10

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la esclerosis múltiple, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y trastornos respiratorios, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis mediante la prevención y reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o mediante la prevención o retardación de la progresión de las lesiones y placas existentes.

20

25

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis mediante el cambio de la composición de las placas a fin de reducir el riesgo de ruptura de la placa y los eventos aterotrombóticos.

30

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de una mezcla de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina y de la forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, como ingredientes activos en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.

35

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una
 5 mezcla de la forma A de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina y de la forma B de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina, a un paciente que las padece.

La presente invención se refiere además a terapias para el tratamiento de:
 Trastorno(s) Neurodegenerativo(s), incluyendo pero no limitado a la Enfermedad de
 10 Alzheimer (AD), Demencia, Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad (AAMI), Declive Cognitivo Asociado a la Edad (ARCD), Deterioro Cognitivo no Demencial (CIND), Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefalítico, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de la
 15 neurona motora (MND), Atrofia Sistémica Múltiple (MSA), Degeneración Corticobasal, Parálisis Supranuclear Progresiva, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), y Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP). La demencia incluye, pero no se limita a, síndrome de Down, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia del VIH, demencia frontotemporal de tipo Parkinson (FTDP), Enfermedad de Pick,
 20 Enfermedad de Niemann-Pick, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas.

La presente invención se refiere además a terapias para el tratamiento de:
 Trastorno(s) Neurodegenerativo(s), incluyendo pero no limitado a Esclerosis Múltiple
 25 (MS), enfermedad de Parkinson, Atrofia Sistémica Múltiple (MSA), Degeneración Corticobasal, Parálisis Supranuclear Progresiva, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP). La esclerosis múltiple (MS) incluye Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante (RRMS), Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (SPMS), y Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (PPMS).

30 La presente invención se refiere además a terapias para el tratamiento de:
 Trastorno(s) Cognitivo(s), incluyendo pero no limitado a
 a) Demencia, incluyendo pero no limitado a la enfermedad de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demencia vascular, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo
 35 postencefalítico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia del VIH, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de la neurona motora (MND), demencia frontotemporal de tipo Parkinson (FTDP), Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, degeneración

corticobasal, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas.

b) Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS);

c) Deterioro Cognitivo Leve (MCI);

5 d) Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad (AAMI);

e) Declive Cognitivo Asociado a la Edad (ARCD);

f) Deterioro Cognitivo no Demencial (CIND).

La presente invención se refiere además a terapias para el tratamiento de:

10 - Trastorno(s) del Comportamiento Disruptivo y Déficit de la Atención, incluyendo pero no limitado a trastorno del déficit de la atención (ADD), trastorno de hiperactividad y déficit de la atención (ADHD) y trastornos afectivos.

La presente invención se refiere también al tratamiento de las enfermedades y condiciones
15 siguientes las cuales pueden ser tratadas con los compuestos de la presente invención:
vías respiratorias: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por aspirina y por NSAID) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de la
20 hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis eosinofílica e infecciosa; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; enfermedades del pulmón del agricultor y relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia
25 antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis crónica y aguda, incluyendo
30 rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal, infección viral aguda incluyendo el resfriado común e infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus; huesos y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria para, por ejemplo,
35 displasia de cadera congénita; espondilitis lumbar y cervical, y dolor lumbar y cervical; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionados con infección y trastornos

óseos, tales como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal crónica y aguda incluyendo la gota por urato, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática, artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar; fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre de Hibernia Familiar, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendonitis, y miopatías.

15

La invención se refiere además a terapias de combinación donde la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica o formulación que comprende la forma A de 3-(2R-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina se administra concurrentemente o secuencialmente con una terapia y/o un agente para el tratamiento de alguno de los trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y de la enfermedad arterial periférica.

20

La forma A de 3-(2R-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser administrada en asociación con compuestos de uno o varios de los siguientes grupos:

25

1) agentes antiinflamatorios, por ejemplo

30

a) NSAIDs (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina);

b) inhibidores de la síntesis de leucotrienos (inhibidores 5-LO por ejemplo

AZD4407, zileuton, licofelone, CJ13610, CJ13454; inhibidores de FLAP por ejemplo, BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886, A81834; inhibidores de LTA4 hidrolasa por ejemplo, SC56938, SC57461A);

c) antagonistas del receptor de leucotrienos (por ejemplo CP195543, amelubant, LY293111, accolate, MK571);

35

2) agentes antihipertensivos, por ejemplo

a) betabloqueadores (por ejemplo metoprolol, atenolol, sotalol);

b) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, (por ejemplo captopril, ramipril, quinapril, enalapril);

- c) bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo verapamil, diltiazem, felodipina, amlodipina);
- d) antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo irbesartán, candesartán, telemisartán, losartán);
- 5 3) anticoagulantes, por ejemplo
 - a) inhibidores de la trombina (por ejemplo ximelagatran), heparinas, inhibidores del factor Xa;
 - b) inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo clopidogrel, ticlopidina, prasugel, AZ4160);
- 10 4) moduladores del metabolismo de los lípidos, por ejemplo
 - a) sensibilizadores de insulina, tales como los agonistas de PPAR (por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona, Galida, muraglitazaar, gefemrozil, fenofibrato);
 - b) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas (por ejemplo simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina);
 - 15 c) inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo ezetimibe);
 - d) inhibidores de IBAT (por ejemplo, AZD-7806);
 - e) agonistas de LXR (por ejemplo, GW-683965A, T-0901317);
 - f) moduladores del receptor FXR;
 - g) inhibidores de fosfolipasa;
- 20 5) agentes antianginales, por ejemplo, nitratos y nitritos;
- 6) moduladores del estrés oxidativo, por ejemplo, antioxidantes (por ejemplo, probucol, AG1067).

25 La forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina también podría ser usada para los aspectos antes mencionados de la presente invención.

A fin de evitar dudas, "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico, así como la profilaxis, de una condición.

30 La forma A y la forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina representan el enantiómero (-)- de 3-(2-metil-tetrahydrofuryl)-2-tioxantina.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que están en una forma que proporcionan facilidad de manipulación mejorada. Además, los compuestos de la
 35 invención tienen la ventaja de que pueden ser producidos en formas que tienen estabilidades química y del estado sólido mejoradas, así como menor higroscopicidad. De este modo, los compuestos pueden ser estables cuando se almacenan durante períodos prolongados.

La invención es ilustrada, pero de ninguna manera limitada, mediante los siguientes ejemplos. Será apreciado por la persona experta, que las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden ser preparadas por analogía con los procesos descritos aquí y/o de acuerdo con los Ejemplos siguientes, y puede mostrar esencialmente los mismos patrones de difracción XRPD como los divulgados en este documento. Por "esencialmente los mismos" patrones de difracción XRPD incluimos aquellos casos cuando está claro a partir de los patrones relevantes (permitiendo el error experimental) que esencialmente la misma forma cristalina ha sido formada. Cuando son proporcionados, los valores de los ángulos 2-theta del XRPD pueden variar en el rango de $\pm 0.05^\circ 2\theta$. Será apreciado por la persona experta que las intensidades del XRPD pueden variar cuando son medidas esencialmente para la misma forma cristalina por una variedad de razones incluyendo, por ejemplo, la orientación preferida.

15 *Método de síntesis*

Los cristales de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina pueden ser formados a partir de una solución de solventes mediante la adición de un antisolvente o disminución del pH a partir de una solución básica. El dimetilsulfóxido (DMSO) es un ejemplo de un buen solvente, mientras que los alcoholes y/o el agua pueden ser utilizados como antisolventes. Alcoholes tales como el etanol son apropiados, en combinación con el agua a un pH básico. En este caso, un ácido puede ser utilizado para disminuir el pH y precipitar la sustancia, preferiblemente el ácido clorhídrico. La cantidad total de solvente puede variar entre 1 (v/p) a 100 (v/p) partes por volumen por peso del material de partida, preferiblemente entre 5 (v/p) a 50 (v/p). La temperatura de la reacción/cristalización puede estar entre 0 y 100°C. Dos polimorfos han sido descubiertos. El polimorfo A es formado preferiblemente a y por debajo de 60°C y el polimorfo B, a y por encima de 60°C.

Al agitar la sustancia del polimorfo A en una solución a aproximadamente o por encima de 60°C, éste se transforma en el polimorfo B, mientras al agitar la sustancia del polimorfo B en soluciones a aproximadamente o por debajo de 60°C, éste se transforma en el polimorfo A. Al llevar a cabo la cristalización a o cerca de 60°C o al iniciar la cristalización por encima/por debajo de 60°C y luego, al disminuir o aumentar la temperatura por debajo o por encima de 60°C, puede resultar en una mezcla de los dos polimorfos.

35 Los siguientes ejemplos describirán, pero no limitarán, la invención.

Forma A-Alternativa 1

La 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina cruda (Forma A + B) (10.0 gramos) fue disuelta en una solución de etanol (240 ml), agua (100 ml) y solución de hidróxido de

sodio (1 M, 80 mL) a un pH por encima de 12 y a una temperatura aproximadamente igual a la temperatura ambiente. La solución fue filtrada con filtro de pantalla a un reactor de vidrio pequeño.

La 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina (Forma A) fue cristalizada por una adición lenta de de 3 M de HCl (26 mL) a temperatura ambiente y en buenas condiciones de agitación. Cuando los cristales aparecieron, la adición fue detenida por cinco minutos. Finalmente, cuando todo el HCl había sido añadido, la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Entonces la suspensión fue filtrada y lavada con etanol y agua y secada al vacío a 40°C. El rendimiento fue de 9.02 g, 90% y la pureza de al menos el 99%. Identidad por ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6)

δ (ppm) 13.82 (br s, 1H), 12.45(s, 1H), 8.15(s, 1H), 4.58(m, 1H), 4.55/4.41(m, 2H), 3.81/3.60(m, 2H), 1.94/1.80(m, 2H), 1.88/1.74(m, 2H)

Forma A-Alternativa 2

La 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina cruda (4.0 gramos) fue disuelta en una solución de dimetil sulfóxido (21 ml), a 65°C.

La cristalización fue iniciada a 65°C por adición del antisolvente, una mezcla de etanol y agua. En el punto donde los cristales fueron observados en la solución, la adición fue detenida. Entonces la solución fue enfriada por 2 hrs. a temperatura ambiente y luego la adición del antisolvente fue tomada de nuevo a una velocidad lenta. La suspensión fue filtrada y lavada. El lavado se realizó en 6 pasos con DMSO/etanol/agua, con etanol/agua y con etanol. Luego fue secada al vacío a 40°C. El rendimiento fue de 3.3 g, 83% y la pureza de al menos el 98%. La 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina fue obtenida en la forma cristalina A. Identidad por ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6)

δ (ppm) 13.82 (br s, 1H), 12.45(s, 1H), 8.15(s, 1H), 4.58(m, 1H), 4.55/4.41(m, 2H), 3.81/3.60(m, 2H), 1.94/1.8 (m, 2H), 1.88/1.74(m, 2H).

Identidad por difracción de rayos X de muestras en polvo utilizando radiación CuKα (1.5406 Å):

Tabla 3.

Ángulo (°2theta)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa
7.11	12.42	mf
13.61	6.50	m
14.24	6.22	d
15.43	5.74	d

17.58	5.04	m
18.09	4.90	m
18.61	4.76	m
19.87	4.47	m
20.71	4.29	m
21.42	4.15	f
23.16	3.84	m
24.46	3.64	m
25.29	3.52	m
26.37	3.38	m
26.80	3.32	m
27.53	3.24	m
27.92	3.19	d
28.26	3.16	m
28.43	3.14	m
29.53	3.02	d
30.41	2.94	d
30.92	2.89	d
31.67	2.82	d
33.16	2.70	d
36.06	2.49	m
36.45	2.46	d
38.50	2.34	d

Definiciones usadas:

% de Intensidad relativa*	Definición
25-100	mf (muy fuerte)
4-25	f (fuerte)
0.5-4	m (medio)
0-0.4	d (débil)

*Las intensidades relativas son derivada a partir de los difractogramas medidos con rejillas variables.

5

Forma B

0.5 gramos de 3-(2*R*-tetrahidrofuril-metil)-2-tioxantina, que contiene una mezcla de las formas A y B, fue agitada a 90°C en una mezcla de 6 ml de etanol y 2 ml de agua. Después de 10 días la transformación a la Forma B fue completa. La muestra (aproximadamente 0.2

gr.) fue filtrada, lavada con etanol y secada al aire. Identidad por ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6)

δ (ppm) 13.82 (br s, 1H), 12.45(s, 1H), 8.15(s, 1H), 4.58(m, 1H), 4.55/4.41(m, 2H), 3.81/3.60(m, 2H), 1.94/1.80(m, 2H), 1.88/1.74(m, 2H).

- 5 Identidad por Difracción de Rayos X de muestras en polvo utilizando radiación CuKα (1.5406 Å):

Tabla 4.

Ángulo (°2theta)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa
7.08	12.47	mf
13.62	6.50	d
14.06	6.29	m
14.54	6.09	m
15.35	5.77	d
16.56	5.35	m
18.32	4.84	m
19.05	4.66	d
19.34	4.59	m
19.64	4.52	m
20.57	4.31	d
21.30	4.17	f
21.85	4.06	m
22.97	3.87	d
24.86	3.58	m
25.36	3.51	d
25.78	3.45	m
26.30	3.39	m
26.52	3.36	m
27.70	3.22	m
28.02	3.18	m
28.14	3.17	m
29.07	3.07	m
30.13	2.96	d
31.31	2.85	d
31.68	2.82	d
33.47	2.68	d

35.86 2.50 m

Definiciones usadas:

% Intensidad relativa*	Definición
25-100	mf (muy fuerte)
5-25	f (fuerte)
0.6-5	m (medio)
0-0.5	d (débil)

*Las intensidades relativas son derivadas a partir de los difractogramas medidos con rejillas variables.

5

REIVINDICACIONES

1. La Forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina.
- 10 2. La Forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, caracterizada por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que exhibe sustancialmente los siguientes valores de d:

Forma A		Forma A	
Valor de d (Å)	Intensidad relativa	Valor de d (Å)	Intensidad relativa
12.42	mf	3.38	m
6.50	m	3.32	m
6.22	d	3.24	m
5.74	d	3.19	d
5.04	m	3.16	m
4.90	m	3.14	m
4.76	m	3.02	d
4.47	m	2.94	d
4.29	m	2.89	d
4.15	f	2.82	d
3.84	m	2.70	d
3.64	m	2.49	m
3.52	m	2.46	d
		2.34	d

600

3. La forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, caracterizada por valores $^{\circ}2\theta$ de difracción de rayos X de muestras en polvo de 23.16 $^{\circ}2\theta$.
4. La forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según la reivindicación 3,
5 caracterizada por valores $^{\circ}2\theta$ de difracción de rayos X de muestras en polvo de 23.16, 24.46 y 26.80 $^{\circ}2\theta$.
5. La forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según la reivindicación 3,
caracterizada por valores $^{\circ}2\theta$ de difracción de rayos X de muestras en polvo de 18.61,
10 19.87, 23.16, 24.46 y 26.80 $^{\circ}2\theta$.
6. Un proceso para la preparación de la forma A de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende los pasos de:
a) disolver o suspender cualquier forma de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, o una
15 mezcla de cualquier forma en un solvente apropiado;
b) permitir a la solución cristalizar;
c) aislar la 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina así obtenida.
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde el paso a) es realizado a
20 temperaturas de 60°C o por debajo.
8. Un procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, donde el paso b) es realizado a temperatura de 60°C o por debajo.
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde el paso a) es
25 realizado durante un período de tiempo prolongado.
10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde el paso b) es realizado durante un período de tiempo prolongado.
- 30 11. La forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina.
12. La forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina, caracterizada por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que exhibe sustancialmente los
35 siguientes valores de d:

481

Forma B		Forma B	
Valor de d (Å)	Intensidad relativa	Valor de d (Å)	Intensidad relativa
12.47	mf	3.45	m
6.50	d	3.39	m
6.29	m	3.36	m
6.09	m	3.22	m
5.77	d	3.18	m
5.35	m	3.17	m
4.84	m	3.07	m
4.66	d	2.96	d
4.59	m	2.85	d
4.52	m	2.82	d
4.31	d	2.68	d
4.17	f	2.50	m
4.06	m		
3.87	d		

13. La forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, caracterizada por valores $^{\circ}2\theta$ de difracción de rayos X de muestras en polvo de 16.56 $^{\circ}2\theta$.

5 14. La forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina según la reivindicación 13, caracterizada por valores $^{\circ}2\theta$ de difracción de rayos X de muestras en polvo de 16.56, 24.86 y 29.07 $^{\circ}2\theta$.

10 15. La forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina según la reivindicación 13, caracterizada por valores $^{\circ}2\theta$ de difracción de rayos X de muestras en polvo de 14.54, 16.56, 21.85, 24.86 y 29.07 $^{\circ}2\theta$.

16. Un proceso para la preparación de la forma B de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 que comprende los pasos de
15 a) disolver o suspender cualquier forma de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina, o una mezcla de cualquier forma en un solvente apropiado;
b) permitir a la solución cristalizar;
c) aislar la 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina así obtenida.

20 17. Un procedimiento según la reivindicación 16, donde el paso a) es realizado a una temperatura de 60°C o por encima.

482

18. Un procedimiento según la reivindicación 16 o la reivindicación 17, donde el paso b) es realizado a una temperatura de 60°C o por encima.
- 5 19. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, donde el paso a) es realizado durante un período de tiempo prolongado.
20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde el paso b) es realizado durante un período de tiempo prolongado.
- 10 21. 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina preparada según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, ó 16 a 20.
22. Una formulación farmacéutica que comprende 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina
15 según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 11-15 en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
23. Una formulación farmacéutica que comprende una mezcla de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y de 3-(2*R*-
20 tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones de 11-15 en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
24. 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 11-15 para su uso en terapia.
- 25 25. El uso de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 11-15 como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.
- 30 26. El uso de una mezcla de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y de 3-(2*R*-tetrahydrofuryl-metil)-2-tioxantina según cualquiera de las reivindicaciones 11-15 como ingredientes activos en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la
35 inhibición de la enzima MPO es beneficiosa.
27. El uso según la reivindicación 25 ó 26, donde dichas enfermedades o condiciones son trastornos neuroinflamatorios, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y

enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y trastornos respiratorios como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis eosinofílica e infecciosa, enfisema; bronquiectasia o fibrosis quística.

- 5 28. El uso según la reivindicación 25 ó 26, donde dicha enfermedad o condición es esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson.

29. Un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en el que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa, que comprende la administración de una
10 cantidad terapéuticamente eficaz de 3-(2*R*-tetrahydrofurilmetil)-2-tioxantina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 11-15, a un paciente que sufre de estas.

30. Un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en el que la inhibición de la enzima MPO es beneficiosa, que comprende la administración de una
15 cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 3-(2*R*-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-15, a un paciente que sufre de estas.

- 20 31. El método de acuerdo con la reivindicación 29 ó 30, en el que dichas enfermedades o afecciones son trastornos neuroinflamatorios, trastornos cardio- y cerebrovasculares ateroscleróticos y enfermedad de las arterias periféricas, insuficiencia cardíaca y trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias o fibrosis quística.

25

32. El método de acuerdo con la reivindicación 29 ó 30, en el que dicha enfermedad o afección es la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson.

Fig. 1

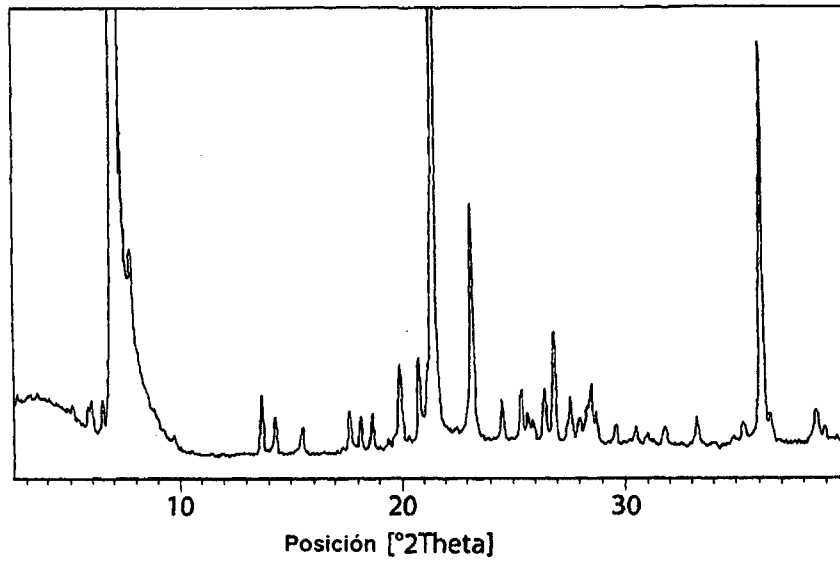
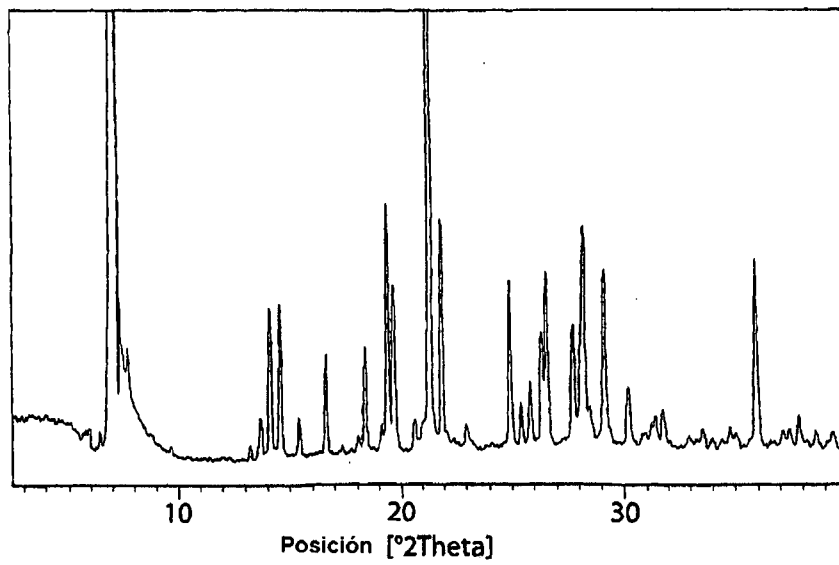


Fig. 2





No. 09-140840- -00000-0000

Fecha: 2009-12-09 16:41:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☒

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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