



No. 11-070977-00000-0000

Fecha: 2011-06-08 15:35:57

Tra. 11 PATENTE IYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 90

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUDSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO**PATENTE DE INVENCION****11-70977**

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO 3-CARBOXIPROPIL
-AMINOTETRALINA.51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 231/2471. SOLICITANTE THERAVANCE, INC.DOMICILIO San Francisco, California, Estados Unidos74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-070977- -00000-0000

Fecha: 2011-06-08 15:35:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 90

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: THERAVANCE, INC.

Dirección: 901 Gateway Boulevard, South
San Francisco, California 94080, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: San Francisco,
California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/067271

Fecha 09 de diciembre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/068649 A1

Fecha 17 de junio de 2010

6 **TÍTULO (54)** FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO 3-CARBOXIPROPIL-AMINOTETRALINA.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07C 231/24

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

10 de diciembre de 2008

(31) Número de Solicitud

61/121,254

9 **Comprobante de pago No.** 11-48206 // 11-48236 // 11- 36379 **Fecha** 19 de mayo de 2011

10

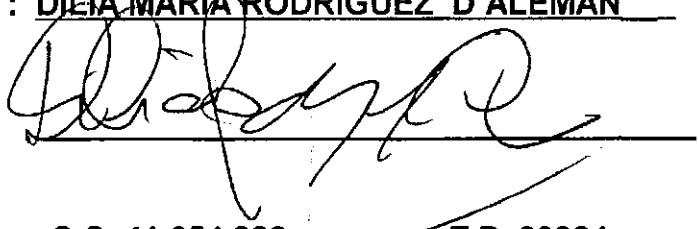
ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

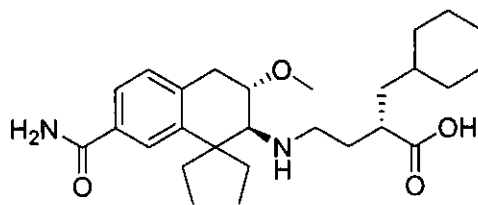
T.P. 20824

FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO 3-CARBOXIPROPIL-AMINOTETRALINA**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la invención

La invención se refiere a formas cristalinas de un compuesto 3-carboxipropil-aminotetralina que son útiles como antagonistas de receptores opioides μ . La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos cristalinos, a métodos para usar dichos compuestos para tratar o mejorar condiciones médicas mediadas por la actividad de los receptores opioides μ , y a procesos útiles para preparar dichos compuestos.

Estado del arte

Se espera que los antagonistas de receptores opioides μ sean útiles para tratar o mejorar condiciones médicas mediadas por la actividad de los receptores opioides μ . En particular, se espera que los antagonistas de receptores opioides μ periféricamente selectivos sean útiles para tratar condiciones tales como disfunción intestinal inducida por agentes opioides e íleo posoperatorio. Las solicitudes provisionales estadounidenses cedidas en común No. 61/007.220, presentada el 11 de diciembre de 2007 y No. 61/049.219, presentada el 30 de abril de 2008, y la solicitud estadounidense No. 12/331.659, presentada el 10 de diciembre de 2008, revelan compuestos 3-carboxipropil-aminotetralina. En particular, el compuesto ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (compuesto **1**):



1

es revelado específicamente en estas solicitudes y demuestra actividad como antagonista de receptores opioides μ .

A fin de utilizar de manera efectiva este compuesto como agente terapéutico, sería deseable obtener una forma en estado sólido que pueda ser fácilmente preparada y que tenga estabilidad física y química aceptable. Por ejemplo, sería altamente deseable obtener una forma física que sea térmicamente estable, por ejemplo, a temperaturas que excedan aproximadamente 160 °C o aproximadamente 180 °C, y que no sea delicuescente, facilitando de esta manera el procesamiento y almacenamiento del material. Por lo general, se prefieren los sólidos cristalinos por sobre las formas amorfas, para reforzar la pureza y estabilidad del producto elaborado.

No se han informado formas cristalinas del compuesto **1** en el pasado. Por consiguiente, es necesaria una forma cristalina estable del compuesto **1** que no sea delicuescente y que exhiba estabilidad térmica favorable.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención provee dos formas sólidas cristalinas distintas de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (**1**) y una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**.

En forma sorprendente, se ha encontrado que una forma del compuesto cristalino **1** no exhibe eventos térmicos significativos por debajo de una temperatura de aproximadamente 162 °C, y exhibe

un cambio de peso menor a aproximadamente 2,5% cuando se expone a un rango de humedad relativa que oscila entre aproximadamente 2% y aproximadamente 90% a temperatura ambiente. Asimismo, ni el compuesto cristalino **1** ni la sal clorhidrato cristalina del compuesto **1** son deliquescentes cuando se exponen a hasta aproximadamente 90% de humedad relativa a temperatura ambiente.

Entre otros usos, se espera que las formas sólidas cristalinas de la invención sean útiles para preparar composiciones farmacéuticas para tratar o mejorar condiciones médicas mediadas por la actividad de los receptores opioides μ . Por consiguiente, en otro de sus aspectos de la composición, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino o la presente sal clorhidrato cristalina.

La invención también provee un método para tratar o mejorar una enfermedad o condición mejorada mediante el tratamiento con un antagonista de los receptores opioides μ , por ej. un trastorno de movilidad reducida del tracto gastrointestinal, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (**1**) o una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**.

La invención además provee un método para tratar disfunción intestinal inducida por agentes opioides o íleo posoperatorio, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-

14

ciclohexilmetil-butírico cristalino (1) o una sal clorhidrato cristalina del compuesto 1.

En otro aspecto del método, la invención provee un proceso para preparar un compuesto cristalino 1 en Forma I, en donde el proceso comprende: dispersar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (1) en un diluyente polar que comprende entre aproximadamente 3% y aproximadamente 20% de agua para formar una mezcla para proceso de cristalización; mantener la mezcla del proceso durante al menos aproximadamente 12 horas; y aislar los cristales resultantes de la mezcla del proceso.

En incluso otro aspecto del método, la invención provee un proceso para preparar el compuesto cristalino 1 en Forma I, en donde el proceso comprende desproteger el intermediario protegido, éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico, mediante hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% de agua para formar el compuesto cristalino 1.

En los aspectos relacionados con la composición, la invención provee el éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico y el aducto de bisulfito, sodio, (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato, que es útil para la preparación del precursor protegido anterior para el compuesto 1.

La invención también provee las formas sólidas cristalinas de la invención tal como se describen en la presente, para uso en

terapia o como un medicamento, así como también el uso de una forma sólida cristalina de la invención en la fabricación de un medicamento, especialmente para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno asociado con actividad de los receptores opioides mu en un mamífero.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Varios aspectos de la presente invención se ilustran por referencia a los dibujos adjuntos.

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD, del inglés *X-Ray Powder Diffraction*) de la forma cristalina I del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

La Figura 2 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido (DSC, del inglés *Differential Scanning Calorimetry*) (eje vertical del lado derecho) y un trazado de análisis térmico gravimétrico (TGA, del inglés *Thermal Gravimetric Analysis*) (eje vertical del lado izquierdo) de la forma cristalina I del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

La Figura 3 muestra un trazado de sorción de humedad dinámica (DMS, del inglés *Dynamic Moisture Sorption*) de la forma cristalina I del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina II del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

16

La Figura 5 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina II del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de una sal clorhidrato cristalina del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

La Figura 7 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (eje vertical del lado derecho) y un trazado de análisis térmico gravimétrico (TGA) (eje vertical del lado izquierdo) de una sal clorhidrato cristalina del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

La Figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de una sal clorhidrato cristalina del éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

La Figura 9 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una sal clorhidrato cristalina del éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención provee formas sólidas cristalinas de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-

17

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

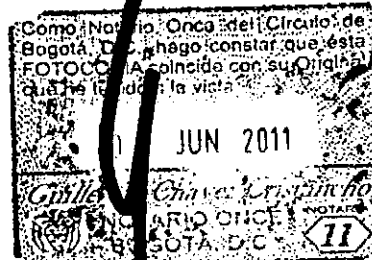
1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Maria Chuakay*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Maria Chuakay, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 20th day of November 2008*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 612157*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*



ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo

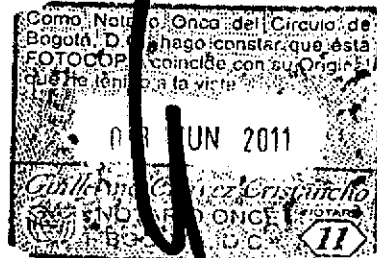
On 13 November 2008 before me, Maria Chuakay, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jeffrey Hagenah
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~
subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in
~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the
person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing
paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Maria Chuakay (Seal)



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 612157 de 20 DE NOVIEMBRE DE 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de poder en inglés y español (razón por la cual no se hace traducción adicional), otorgado por la sociedad THERAVANCE, INC, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, el 13 de noviembre de 2008, firmado por Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Vicepresidente & Consejero Principal de Patentes.

RECONOCIMIENTO

Estado De California
Condado de San Mateo

El 13 de noviembre de 2008 ante mí, MARIA CHUAKAY, Notario Público,

Nombre y Título del Oficial

personalmente compareció Jeffrey A. Hagenah

Quien probó ante mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) inscritos en el instrumento anexo y me reconoció que él/ella/ellos ejecutaron el mismo en su capacidad autorizada y que por su(s) firma(s) en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de la cual dicha(s) persona(s) actuó(aron), ejecutó el instrumento.

Certifico bajo LA PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO, pongo mi firma y sello oficial

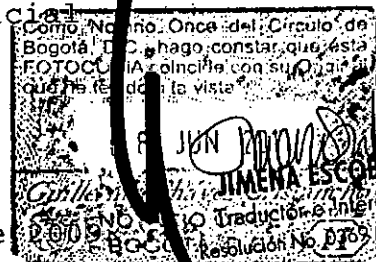
Firma y sello: Sello: María Chuakay

Comisión # 1632136

Notario Público-California

Condado de San Mateo

Mi comisión termina el 20 de diciembre de



JUN 2008
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (1)

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento.

El término "tratamiento" tal como se usa en la presente hace referencia al tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una condición médica en un paciente, tal como un mamífero (en particular, un humano) que incluye una o más de las siguientes actividades:

- (a) evitar que aparezca la enfermedad, el trastorno o la condición médica; es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad, el trastorno o la condición médica; es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad, el trastorno o la condición médica en un paciente, inclusive contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;
- (c) suprimir la enfermedad, el trastorno o la condición médica; es decir, ralentizar o arrestar el desarrollo de la enfermedad, el trastorno o la condición médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, el trastorno o la condición médica en un paciente.

Ha de destacarse que, tal como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" pueden incluir sus referencias 18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036379

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR.UNDITARIO	VR.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				<u>\$1.000.00</u>
				=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-070977- -00000-0000

Fecha: 2011-06-08 15:35:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

S

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

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

Abril 15 de 2011 - 18:06:40

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Jeffrey A. Hagenah

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
THERAVANCE, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Jeffrey A. Hagenah

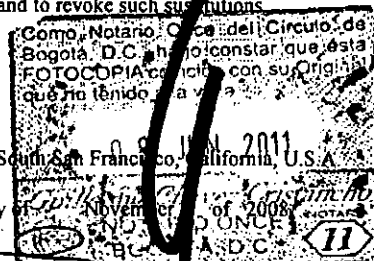
legal representative(s) of
THERAVANCE, INC.

an organization existing under the laws of
State of Delaware, U.S.A.

and in present execution of its business activity, domiciled at
901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



Granted and signed at South San Francisco, California, U.S.A.

on this 13th day

Jeffrey A. Hagenah, Ph.D.
Vice President & Chief Patent Counsel
Firma / signature

(See attached Acknowledgment.)

en plural, a menos que el contenido claramente dicte lo contrario.

Convenciones para las denominaciones

El compuesto **1** se designa "ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico" de acuerdo con las convenciones de la IUPAC tal como se implementan en el programa informático AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania). El grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino bicíclico es conocido alternativamente por su nombre común: "aminotetralina".

Formas cristalinas de la invención

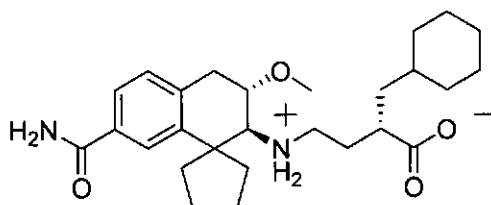
En un aspecto, la invención provee ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (**1**) en dos formas distintas.

En un aspecto, el compuesto cristalino **1** de Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene picos de difracción a valores 2θ de $6,92 \pm 0,20$ y $15,34 \pm 0,20$, y dos o más picos de difracción, inclusive tres o más, y cuatro o más, picos de difracción, a valores 2θ que se seleccionan entre: $10,24 \pm 0,20$, $11,48 \pm 0,20$, $12,32 \pm 0,20$, $13,46 \pm 0,20$, $14,04 \pm 0,20$, $17,30 \pm 0,20$, $18,06 \pm 0,20$, $20,30 \pm 0,20$, $21,42 \pm 0,20$, $23,48 \pm 0,20$, $25,54 \pm 0,20$, $26,96 \pm 0,20$, $29,30 \pm 0,20$ y $30,72 \pm 0,20$. En particular, en este aspecto, la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene tres o más picos de difracción, inclusive cuatro o más picos de difracción, a valores 2θ que se seleccionan entre: $6,92 \pm 0,20$, $10,24 \pm 0,20$, $13,46 \pm 0,20$, $15,34 \pm 0,20$, $18,06 \pm 0,20$ y $21,42 \pm 0,20$. La Forma cristalina I además se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de ¹⁹

difracción a valores 2θ de $6,92 \pm 0,20$, $10,24 \pm 0,20$, $13,46 \pm 0,20$, $15,34 \pm 0,20$, $18,06 \pm 0,20$ y $21,42 \pm 0,20$.

Como es ampliamente conocido en el campo de la difracción de rayos X de polvo, las posiciones de los picos de los espectros de XRPD son relativamente menos sensibles a los detalles experimentales, tales como detalles de preparación de la muestra y geometría de los instrumentos, que las alturas de los picos relativas. Por ende, en un aspecto, la Forma I del compuesto cristalino **1** se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo en el cual las posiciones de los picos concuerdan sustancialmente con las ilustradas en la Figura 1.

La estructura de la forma cristalina I ha sido caracterizada adicionalmente por un análisis de difracción de rayos X de cristales únicos, el cual arrojó los siguientes parámetros reticulares: la celda unitaria es rómbica con dimensiones $a = 7,546 \text{ \AA}$, $b = 17,003 \text{ \AA}$, $c = 20,628 \text{ \AA}$, volumen de celda (V) de $2646,7 \text{ \AA}^3$; la densidad calculada es $1,151 \text{ g/cm}^3$; el grupo espacial es $P2_12_12_1$. La estructura molecular resultante confirma que la celda unitaria asimétrica no contiene agua u otras moléculas de solvente, y es consistente con la estereoquímica tal como se mostró con anterioridad. Las distancias del enlace C-O del grupo carboxílico, así como también las longitudes del enlace y ángulos del enlace alrededor del nitrógeno de la amina, son consistente con el compuesto **1** en la forma cristalina I, siendo una molécula zwitteriónica en la cual un protón ha sido transferido del ácido carboxílico al nitrógeno de la amina tal como se representa esquemáticamente a continuación:



Los picos de difracción de rayos X de polvo predichos de las posiciones atómicas derivadas concuerdan de manera excelente con el patrón de XRPD observado.

En otro aspecto, la forma cristalina I se caracteriza por su comportamiento cuando se expone a alta temperatura. Como se demuestra en la Figura 2, el trazado de calorimetría diferencial por barrido (DSC) exhibe un pico en flujo de calor endotérmico, identificado como una transición de fusión, en el rango de aproximadamente 162 °C hasta aproximadamente 170 °C, inclusive de aproximadamente 164 °C hasta aproximadamente 168 °C. El trazado de análisis térmico gravimétrico (TGA) no muestra una pérdida de peso significativa a temperaturas por debajo del punto de fusión y un perfil de paso consistente con una pérdida de un mol de agua por mol de compuesto 1 a una temperatura aproximada al punto de fusión. La liberación del agua se puede atribuir a una reacción de degradación química.

Se ha demostrado que la forma cristalina I tiene un perfil de sorción/desorción reversible con leve propensión a higroscopicidad. La Forma I mostró una ganancia en peso de menos de aproximadamente 2,5% en el rango de humedad comprendido entre 2% y 90% de humedad relativa a temperatura ambiente, como se ilustra en la Figura 3. En particular, la Forma I mostró una ganancia en peso de menos de aproximadamente 1% en el rango comprendido entre 40% y 75% de humedad relativa, el rango de humedad en el cual las formulaciones orales por lo general se fabrican.

En otro aspecto, la invención provee el compuesto 1 en la forma cristalina II. La forma cristalina II es identificada mediante el patrón de XRPD de la Figura 4 y el perfil de DSC de la Figura 5. En un aspecto, la forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene picos de difracción a valores 2θ de $9,05\pm 0,20$ y $16,52\pm 0,20$, y que tiene dos o más picos de difracción, inclusive tres o más y cuatro o más picos de difracción, a valores 2θ que se seleccionan entre: $9,80\pm 0,20$, $12,44\pm 0,20$, $12,92\pm 0,20$, $14,21\pm 0,20$, $15,62\pm 0,20$, $17,27\pm 0,20$, $19,04\pm 0,20$, $19,85\pm 0,20$, $21,29\pm 0,20$, $22,43\pm 0,20$, $23,48\pm 0,20$, $23,99\pm 0,20$ y $26,09\pm 0,20$. En particular, en este aspecto, la Forma II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene dos o más picos de difracción, inclusive tres o más, y cuatro o más picos de difracción, a valores 2θ que se seleccionan entre: $9,05\pm 0,20$, $9,80\pm 0,20$, $12,44\pm 0,20$, $12,92\pm 0,20$, $16,52\pm 0,20$, $23,99\pm 0,20$ y $26,09\pm 0,20$. La Forma II se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción a $9,05\pm 0,20$, $9,80\pm 0,20$, $12,44\pm 0,20$, $12,92\pm 0,20$, $16,52\pm 0,20$, $23,99\pm 0,20$ y $26,09\pm 0,20$. En otro aspecto más, la forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo en el cual las posiciones del pico concuerdan sustancialmente con las ilustradas en la Figura 4.

El comportamiento térmico exhibido en la Figura 5 es consistente con la identificación de la forma cristalina II como forma metaestable que se somete a transformación a una temperatura que oscila entre aproximadamente $114\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ y tiene un punto de fusión acompañado por degradación química a una temperatura de aproximadamente $157\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En otro aspecto más, la invención provee una sal clorhidrato

22

cristalina del compuesto 1.

En un aspecto, una sal clorhidrato cristalina de la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene dos o más picos de difracción, inclusive tres o más y cuatro o más picos de difracción, a valores 2θ que se seleccionan entre: $6,80 \pm 0,20$, $9,80 \pm 0,20$, $12,71 \pm 0,20$, $13,31 \pm 0,20$, $15,14 \pm 0,20$, $19,97 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $22,64 \pm 0,20$, $23,27 \pm 0,20$, $24,44 \pm 0,20$ y $25,37 \pm 0,20$. En otro aspecto, una sal clorhidrato cristalina del compuesto 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo en el cual las posiciones de los picos concuerdan sustancialmente con las ilustradas en la Figura 6.

La sal clorhidrato cristalina también se caracteriza por su trazado de calorimetría diferencial por barrido que exhibe un primer pico en flujo de calor endotérmico en el rango de aproximadamente $185\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $193\text{ }^{\circ}\text{C}$, identificado como transición de fusión, y un segundo pico en el rango de aproximadamente $220\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta aproximadamente $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ que se entiende conforme a un evento de degradación, como se ilustra en la Figura 7. Las muestras de la sal clorhidrato cristalina preparada en los Ejemplos 8, 9 y 10, retuvieron su apariencia y capacidad de flujo cuando se expusieron a humedad relativa en el rango de aproximadamente 2% de humedad relativa hasta aproximadamente 90% de humedad relativa, a temperatura ambiente.

Estas propiedades de las formas cristalinas de esta invención se ilustran adicionalmente en los Ejemplos que siguen.

Procedimientos sintéticos e intermediarios

El compuesto 1, ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ylamino)-2-cyclohexylmethylbutyric, se puede preparar a partir de materiales de inicio

fácilmente disponibles en forma amorfa sólida usando los procedimientos descritos en los Ejemplos que siguen, o usando los procedimientos descritos en las solicitudes estadounidenses cedidas en común que se enuncian en la sección de los Antecedentes de esta solicitud.

En un método de preparación, la forma cristalina I de la invención se prepara al disolver el compuesto **1** amorfo en un diluyente polar para formar una mezcla para proceso de cristalización, y mantener la mezcla del proceso durante un período que oscila entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 4 días. Típicamente, el proceso de cristalización se realiza aproximadamente a temperatura ambiente. Los diluyentes adecuados incluyen metanol, isopropanol, 1-propanol y acetonitrilo, y las mezclas de uno o más de ellos con agua. Los sistemas diluyentes de ejemplo incluyen una mezcla de acetonitrilo, metanol y agua; por ejemplo, aproximadamente 69% de acetonitrilo, aproximadamente 21% de metanol y aproximadamente 10% de agua; una mezcla de 1-propanol, acetonitrilo y agua, en particular, entre aproximadamente 95% y aproximadamente 97% (2:1 1-propanol:acetonitrilo) y entre aproximadamente 5% y aproximadamente 3% de agua; una mezcla de metanol y agua, por ejemplo, entre aproximadamente 90% de metanol y aproximadamente 10% de agua; y una mezcla de acetonitrilo y agua, por ejemplo entre aproximadamente 84% de acetonitrilo y aproximadamente 16% de agua. El Compuesto **1** está típicamente presente en la mezcla del proceso a una concentración que oscila entre aproximadamente 150 mg/mL y aproximadamente 700 mg/mL.

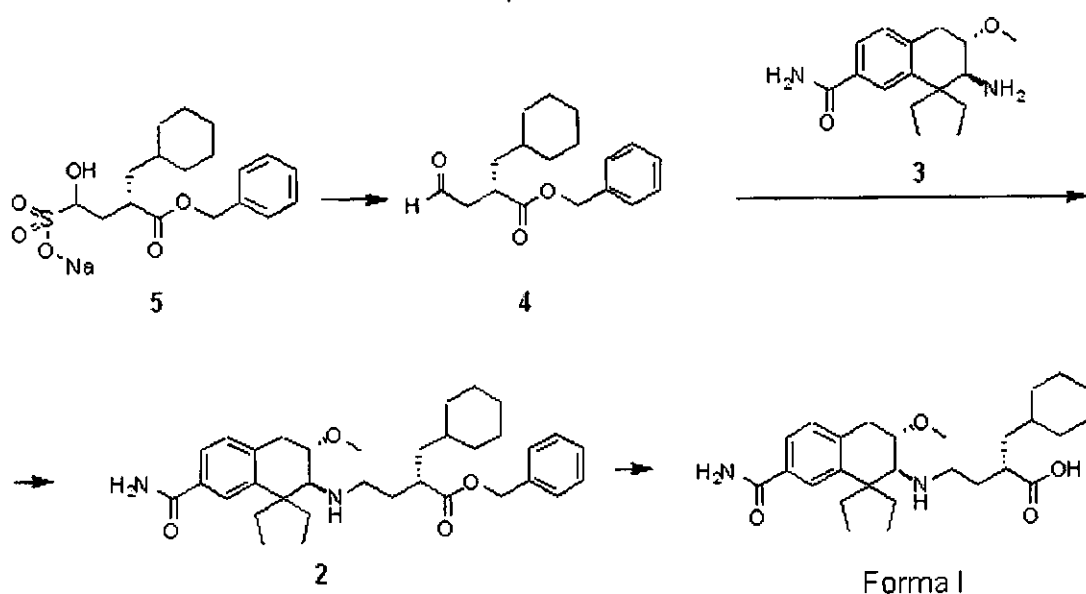
Cuando el agua no está presente en el sistema diluyente, es útil mantener la mezcla del proceso durante un período de tiempo en el extremo superior del rango establecido. (Ver el Ejemplo 4 ²⁵

más adelante, donde se permite que la cristalización siga su curso durante 4 días.) Por ende, un proceso útil para preparar la forma cristalina I comprende disolver el compuesto **1** en un diluyente que comprende un diluyente polar y entre aproximadamente 3% y aproximadamente 20% de agua para formar una mezcla del proceso; mantener la mezcla del proceso durante al menos aproximadamente 12 horas; y recuperar los cristales resultantes.

Una vez finalizada la reacción, la forma cristalina I se aísla de la mezcla del proceso a través de cualquier medio convencional, tal como filtración, concentración, centrifugación, y similares.

En otro método de preparación, la forma cristalina I se prepara de manera ventajosa directamente a partir de un precursor protegido **2** del compuesto **1**, de acuerdo con el siguiente proceso:

Esquema A



Como se resume en el Esquema A, se hace reaccionar el aldehído protegido con bencilo **4** con el intermediario aminotetralina **3** para formar un precursor protegido con bencilo **2**, que es desprotegido para formar el compuesto **1** en la forma cristalina I. El reactivo aldehído **4** se prepara de manera

25

conveniente *in situ* a partir del correspondiente aducto de bisulfito **5**.

En un proceso típico, se forma una solución que comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 equivalentes del aldehído **4** en un diluyente inerte al tratar el aducto de bisulfito **5** con un número igual de equivalentes de hidróxido de sodio. El aldehído **4** luego entra en contacto con la aminotetralina **3** y entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La aminotetralina **3** puede proporcionarse como una sal de ácido, típicamente una sal clorhidrato. Por lo general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C durante un período que abarca desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 24 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El intermediario protegido **2** es aislado de manera conveniente en forma sólida como sal clorhidrato cristalina.

Por último, el intermediario **2** es desbencilado mediante hidrogenólisis catalítica, típicamente usando un catalizador de metal de transición, por ejemplo, paladio o platino, para obtener la forma cristalina I. Cuando el intermediario **2** se provee en forma de sal, la forma neutra del intermediario primero se genera *in situ* mediante tratamiento con base. La reacción se lleva a cabo en un diluyente elegido por ser tanto compatible con hidrogenólisis como conducente a cristalización. Las mezclas que comprenden agua y otro diluyente polar, tal como metanol, isopropanol, 1-propanol, acetonitrilo y/o dimetilformamida, son adecuadas para esta reacción. Las mezclas que comprenden entre

aproximadamente 10% y aproximadamente 20% de agua -por ejemplo, una mezcla de acetonitrilo- y entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% de agua, se usan en forma ventajosa en la reacción de desbencilación. El producto de reacción, la forma cristalina I, se puede aislar a través de cualquier medio convencional, tal como filtración.

Por consiguiente, en un aspecto del método, entre otros procesos, la invención provee un proceso para preparar la forma cristalina I del compuesto **1**, en donde el proceso comprende: desproteger el intermediario protegido con bencilo **2** mediante hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% de agua para obtener la forma cristalina I.

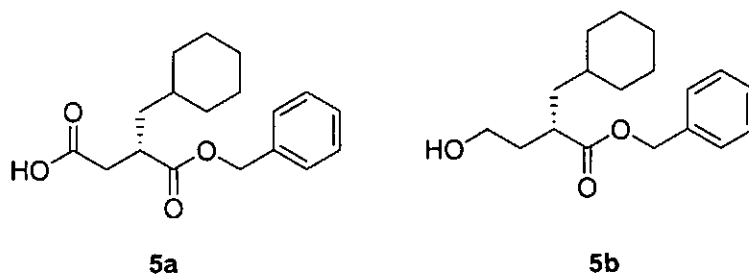
En un aspecto adicional del método, la invención provee un proceso para preparar la forma cristalina I del compuesto **1**, en donde el proceso comprende: (a) hacer reaccionar el aldehído protegido **4** con la aminotetralina **3** para formar el intermediario protegido **2**, y (b) desproteger el intermediario protegido con bencilo **2** mediante hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% de agua para obtener la forma cristalina I.

La desprotección del intermediario **2** en un diluyente que es compatible con hidrogenólisis pero que no promueve la cristalización, tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, o metil-tetrahidrofurano, genera la preparación del compuesto **1**, mas no necesariamente en forma cristalina. En otro aspecto más del método, la invención provee un proceso para preparar el compuesto **1**, en donde el proceso comprende: (a) hacer reaccionar el aldehído protegido **4** con la aminotetralina **3** para formar el

27

intermediario protegido **2**, y (b) desproteger el intermediario protegido con bencilo **2** mediante hidrogenólisis catalítica para formar el compuesto **1**.

Además, en un aspecto de la composición, la invención provee el aldehído protegido con bencilo **4**, éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico, y el aducto de bisulfito **5**, (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato de sodio, útil para preparar el compuesto **1**. Tal como se describe en la Preparación 8, el aducto de bisulfito protegido con bencilo **5** se puede preparar a partir del correspondiente éster metílico de bisulfito, (S)-4-ciclohexil-1-hidroxi-3-metoxycarbonil-butano-1-sulfonato de sodio, cuya síntesis se describe en la Preparación 7. En forma alternativa, el aducto de bisulfito **5** se podría preparar mediante procesos análogos a los de la Preparación 7 a través de los intermediarios análogos de ácido carboxílico (**5a**) y alcohol (**5b**) protegidos con bencilo



En otro aspecto más de la composición, la invención provee el precursor protegido con bencilo **2**, éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico, y la sal clorhidrato del mismo. La sal clorhidrato cristalina del compuesto **2** se caracteriza por el patrón de XRPD de la Figura 8 y el perfil de DSC de la Figura 9 que exhibe un pico en el flujo de calor endotérmico, consistente con un punto de fusión, a una temperatura que oscila entre aproximadamente 205 °C y

aproximadamente 210 °C. Los intermediarios farmacéuticos en forma cristalina son deseables tanto debido a la purificación típica generada por la cristalización como a la estabilidad superior esperada bajo almacenamiento en comparación con el material no cristalino.

Tal como se describe en los Ejemplos más adelante, la forma cristalina II se prepara al disolver el compuesto amorfo 1 en un diluyente polar que comprende alcohol, por ejemplo, isopropanol, o isopropanol y acetonitrilo a una concentración que oscila entre aproximadamente 150 mg/mL y aproximadamente 700 mg/mL para formar una mezcla para proceso de cristalización, y mantener la mezcla del proceso por menos de aproximadamente un día. En forma opcional, se puede agregar un antisolvente, por ejemplo 1:1 acetonitrilo:acetato de etilo, a la mezcla del proceso antes del período de mantenimiento para promover la cristalización de la solución.

La sal clorhidrato cristalina de la presente invención se prepara de manera ventajosa a partir de la sal clorhidrato amorfa del compuesto 1. La sal amorfa del compuesto 1 se dispersa en un solvente moderadamente polar tal como acetato de etilo o éter dimetílico de dietilenglicol, a una concentración que oscila entre aproximadamente 20 mg/mL y aproximadamente 350 mg/mL, opcionalmente con calentamiento seguido de enfriamiento lento, y luego se mantiene durante un período de aproximadamente 3 días a aproximadamente 12 días. Los cristales resultantes se pueden aislar de manera convencional.

Composiciones farmacéuticas

Las formas sólidas cristalinas de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas se

29

pueden administrar al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable que incluye, mas no se limita a: modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (inclusive transdérmica) y parenteral.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos de las composiciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma sólida cristalina de compuesto **1** o una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**. En forma opcional, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o agentes de formulación, si se desea. Cuando se describen las composiciones, se entiende que el término "forma sólida de la invención" incluye las formas cristalinas I y II del compuesto **1** así como también una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo. Las personas versadas en el arte reconocerán, no obstante, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, composiciones volumétricas, o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales designadas para administración múltiple, a fin de alcanzar una cantidad terapéuticamente efectiva.

Por lo general, dichas composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 95% en peso del agente activo; preferentemente, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 70% en peso; y más preferentemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 60% en peso del agente

30

activo.

Cualquier portador o excipiente convencional se puede usar en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un portador o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se está usando para tratar un paciente o tipo de condición médica o estado de enfermedad particulares. Al respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración está ampliamente comprendida dentro del alcance de las personas versadas en las artes farmacéuticas. Asimismo, los portadores o excipientes usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención están disponibles a nivel comercial. A modo de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^{ma} Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y colaboradores, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7^{ma} Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, mas no se limitan, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol

y polietilenglicol; ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente al mezclar o combinar exhaustiva e íntimamente el agente activo con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla combinada de manera uniforme resultante puede entonces ser moldeada o cargada en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan preferentemente en una forma de dosis unitaria. La expresión "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la dosificación a un paciente; es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea en forma individual o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosis unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares, o paquetes de unidades adecuados para administración parenteral.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, obleas, grageas, polvos, gránulos; o como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como emulsión líquida agua en aceite o aceite en agua; o como elixir o jarabe;

y similares; cada uno con una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo.

Cuando se destinan a administración oral en forma de dosis sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente comprenden el agente activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. En forma opcional o alternativa, dichas formas de dosis sólidas también pueden comprender: rellenos o agentes de extensión, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; agentes aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sucrosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato de sodio; agentes retardadores de solución, tales como parafina; agentes aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes de humedecimiento, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; agentes absorbentes, tal como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tampón.

Los agentes de liberación, agentes de humedecimiento, agentes de revestimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido

ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio, y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes de revestimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los usados para revestimientos entéricos, tales como ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico y éster del ácido metacrílico, trimelitato acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, succinato acetato de hidroxipropil metil celulosa, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden formularse para proveer la liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en diversas proporciones, u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener, opcionalmente, agentes opacificantes y pueden estar formuladas de tal manera que liberan solamente el ingrediente activo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los excipientes descritos con anterioridad.

Las formas de dosis líquidas adecuadas para administración

34

oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosis líquidas típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (esp., aceite de semilla de algodón, nuez moscada, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo: alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formas sólidas de esta invención también se pueden administrar en forma parenteral (por ej. mediante inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para la administración parenteral, el agente activo típicamente se mezcla con un vehículo adecuado para administración parenteral que incluye, a modo de ejemplo: soluciones acuosas estériles, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más antioxidantes, agentes solubilizantes, estabilizadores, conservantes, agentes de humedecimiento, emulsionantes o agentes dispersantes. Estas formulaciones se pueden tornar estériles

mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, filtración, irradiación, o calor.

En forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por inhalación típicamente se encuentran en forma de aerosol o polvo. Dichas composiciones por lo general se administran usando dispositivos de suministro ampliamente conocidos, tales como un inhalador de dosis medidas, un inhalador de polvo seco, un nebulizador, o un dispositivo de suministro similar.

Cuando se administran por inhalación usando un recipiente presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente comprenden el ingrediente activo y un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En forma adicional, la composición farmacéutica puede estar en la forma de una cápsula o cartucho (hechos de, por ejemplo, gelatina) que comprende un compuesto de la invención y un polvo adecuado para uso en un inhalador de polvo. Las bases de polvos adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

Las formas sólidas de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica usando excipientes y sistemas de suministro transdérmico conocidos. Por ejemplo, el agente activo se puede mezclar con agentes reforzadores de la permeación, tales como propilenglicol, polietilenglicol monolaurato, azacicloalcan-2-onas, y similares, e incorporarse en un parche o sistema de suministro similar. Los excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, se pueden usar en dichas composiciones transdérmicas, si se desea.

De ser deseado, las formas sólidas de esta invención se

pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En esta forma de realización, una forma sólida de esta invención es mezclada físicamente con otro agente terapéutico para formar una composición que contiene ambos agentes; o bien cada agente está presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente en forma simultánea o secuencial.

Por ejemplo, una forma sólida de la invención se puede combinar con un segundo agente terapéutico usando procedimientos y equipos convencionales para formar una composición que comprende un compuesto 1 y un segundo agente terapéutico. En forma adicional, los agentes terapéuticos se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende una sal de la invención, un segundo agente terapéutico y un portador farmacéuticamente aceptable. En esta forma de realización, los componentes de la composición se mezclan o combinan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física luego se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva usando cualesquiera de las vías descritas en la presente. En forma alternativa, los agentes terapéuticos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta forma de realización, los agentes no se mezclan juntos físicamente antes de la administración sino que se administran en forma simultánea o en momentos separados como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un kit. Los dos agentes terapéuticos en el kit se pueden administrar por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración.

Cualquier agente terapéutico compatible con el presente

37

agente activo se puede usar como el segundo agente terapéutico. En particular, los agentes procinéticos que actúan mediante mecanismos distintos al antagonismo de los receptores opioides mu se pueden usar en combinación con los presentes compuestos. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores 5-HT₄, tales como tegaserod, renzaprida, mosaprida, prucaloprida, {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico, o éster metílico del ácido 4-(4-[[2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil)amino]metil]-piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico se pueden usar como el segundo agente terapéutico.

Los agentes procinéticos adicionales útiles incluyen, mas no se limitan a: antagonistas de los receptores 5-HT₃ (por ej. pumasetrag), antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} (por ej. AGI 001), ligandos alfa-2-delta (por ej. PD-217014), agentes de apertura de los canales de cloruro (por ej. lubiprostona), antagonistas de dopamina (por ej. itoprida, metaclopramida, domperidona), agonistas de GABA-B (por ej. baclofeno, AGI 006), agonistas opioides kappa (por ej. asimadolina), antagonistas muscarínicos M₁ y M₂ (por ej. acotiamida), agonistas de motilina (por ej. mitemcinal), activadores de guanilato ciclase (por ej. MD-1100) y agonistas de grelina (por ej. Tzp 101, RC 1139).

Asimismo, las formas sólidas de la invención se pueden combinar con agentes terapéuticos opioides. Dichos agentes opioides incluyen, mas no se limitan a: morfina, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxicodona, hidrocodona, sufentanilo, fentanilo, remifentanilo, buprenorfina, metadona y

heroína.

Numerosos ejemplos adicionales de dichos agentes terapéuticos son conocidos en el arte y cualesquiera de dichos agentes terapéuticos conocidos se pueden emplear en combinación con los compuestos de esta invención. El(los) agente(s) secundario(s), cuando se incluye(n), está(n) presente(s) en una cantidad terapéuticamente efectiva; es decir, en cualquier cantidad que produzca un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se co-administra con un compuesto de la invención. Las dosis adecuadas para los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención típicamente se encuentran en el rango que abarca desde aproximadamente 0,05 µg/día hasta aproximadamente 100 mg/día.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente incluyen un segundo agente terapéutico tal como se describió con anterioridad.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Ejemplo de formulación A: Cápsulas de gelatina dura para administración oral

Se combinan completamente una forma sólida de la invención (50 g), lactosa secada por aspersión (200 g) y estearato de magnesio (10 g). La composición resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación B: Cápsulas de gelatina dura para administración oral

Se combinan completamente una forma sólida de la invención (20 mg), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg) y luego se filtran a través de un tamiz U.S. malla No. 45. La composición resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C: Cápsulas de gelatina para administración oral

Se combinan completamente una forma sólida de la invención (10 mg), monooleato de polioxietilén sorbitán (50 mg), y almidón en polvo (250 mg) y luego se cargan en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D: Comprimidos para administración oral

Se filtran una forma sólida de la invención (5 mg), almidón (50 mg), y celulosa microcristalina (35 mg) a través de un tamiz U.S. malla No. 45 y se mezclan completamente. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (10% en peso en agua, 4 mg) con los polvos resultantes, y esta mezcla luego se filtra en un tamiz U.S. malla No. 14. Los gránulos producidos de esta manera se secan a una temperatura que oscila entre 50 y 60 °C y se filtran en un tamiz U.S. malla No. 18. Luego se agregan a los gránulos carboximetil almidón de sodio (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), previamente filtrados en un tamiz U.S. malla No. 60. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina para formar comprimidos para obtener un comprimido que pesa 100 mg.

Ejemplo de formulación E: Comprimidos para administración oral

Se combinan completamente una forma sólida de la invención (25 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio uo

pirogénico (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) y luego se comprimen para formar comprimidos (440 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación F: Comprimidos de ranura única para administración oral

Se combinan completamente una forma sólida de la invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg) y luego se comprimen para formar un comprimido de ranura única (215 mg de composiciones por comprimido).

Ejemplo de formulación G: Suspensión para administración oral

Se mezclan completamente los siguientes ingredientes para formar una suspensión para administración oral que contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 mL de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Forma sólida de la invención	0,1 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (70% solución)	12,85 g
Veegum® K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 mL
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. a 100 mL

Ejemplo de formulación H: Composición en polvo seco

Se combina una forma sólida micronizada de la invención (1 mg) con lactosa (25 mg) y luego se carga en un cartucho para inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se

41

administran usando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación J: Formulación inyectable

Se combina una forma sólida de la invención (0,1 g) con solución tampón de citrato de sodio 0,1 M (15 mL). El pH de la solución resultante es ajustado a un pH de 6 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N ó hidróxido de sodio acuoso 1 N. Luego se agrega solución salina normal estéril en tampón de citrato para obtener un volumen total de 20 mL.

Ha de entenderse que cualquier forma sólida de la invención, (es decir, forma cristalina I ó II, o sal clorhidrato cristalina) que sea adecuada para el modo particular de administración, se puede usar en las composiciones farmacéuticas descritas con anterioridad.

Utilidad

El presente agente activo, ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ylamino)-2-cyclohexylmethyl-butirico, es un antagonista del receptor opioide μ y, por ende, se espera que las formas sólidas cristalinas de la invención sean útiles para tratar condiciones médicas mediadas para los receptores opioides μ o asociadas con la actividad de los receptores opioides μ ; es decir, condiciones médicas que son mejoradas mediante el tratamiento con un antagonista de los receptores opioides μ . En particular, se espera que las formas sólidas de la invención sean útiles para tratar efectos adversos asociados con el uso de analgésicos opioides; es decir, síntomas tales como constipación, vaciado gástrico reducido, dolor abdominal, hinchazón, náuseas y reflujo gastroesofágico, que en su conjunto reciben el nombre de "disfunción intestinal inducida por agentes opioides". También se espera que las presentes formas sólidas sean útiles para tratar íleo posoperatorio, un trastorno

u2

de movilidad reducida del tracto gastrointestinal que aparece después de la cirugía abdominal, u otro. Además, se ha sugerido que los compuestos antagonistas de los receptores opioides mu, tales como el compuesto 1, se pueden usar para revertir las náuseas y vómitos inducidos por agentes opioides.

Como se ha demostrado que el compuesto 1 incrementa la movilidad del tracto gastrointestinal (GI) en modelos animales, se espera que las formas sólidas de la invención sean útiles para tratar trastornos del tracto GI causados por la movilidad reducida en los mamíferos, con inclusión de humanos. Dichos trastornos de movilidad del GI incluyen, a modo de ilustración: constipación crónica, síndrome del colon irritable con constipación predominante (C-IBS, del inglés *Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome*), gastroparesis diabética e idiopática, y dispepsia funcional.

En un aspecto, por lo tanto, la invención provee un método para incrementar la movilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero; el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una forma sólida de la invención.

Cuando se usan para tratar trastornos de movilidad reducida del tracto GI u otras condiciones mediadas por los receptores opioides mu, las formas sólidas de la invención típicamente se administran por vía oral en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día, si bien se pueden utilizar otras formas de administración. Por ejemplo, particularmente cuando se usan para tratar íleo posoperatorio, las forma sólidas de la invención se pueden administrar por vía parenteral. La cantidad de agente activo administrada por dosis, o la cantidad total administrada

u3

por día, típicamente es determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen: la condición a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Las dosis adecuadas para tratar trastornos de movilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por los receptores opioides comprenden desde aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, inclusive desde aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 1,4 mg/kg/día. Para un humano de 70 kg de peso promedio, ésta sería una cantidad que abarca desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día de agente activo.

En un aspecto de la invención, las formas sólidas de la invención se usan para tratar disfunción intestinal inducida por agentes opioides. Cuando se usan para tratar disfunción intestinal inducida por agentes opioides, las formas sólidas de la invención típicamente se administran por vía oral en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día. Preferentemente, la dosis para tratar disfunción intestinal inducida por agentes opioides abarca desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día.

En otro aspecto de la invención, las formas sólidas de la invención se usan para tratar íleo posoperatorio. Cuando se usan para tratar íleo posoperatorio, las formas sólidas de la invención típicamente se administran por vía oral o intravenosa en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día. Preferentemente, la dosis para tratar íleo posoperatorio abarca desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día. 

La invención también provee un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con actividad de los receptores opioides μ ; el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma sólida de la invención o de una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de la invención.

El presente agente activo se administra opcionalmente en combinación con otro agente o agentes terapéuticos, en particular, en combinación con agentes procinéticos que actúan mediante mecanismos distintos de los receptores opioides μ . Por consiguiente, en otro aspecto, los métodos y las composiciones de la invención además comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

Tal como se describió con anterioridad, las formas sólidas de la invención son antagonistas de los receptores opioides μ . La invención además provee, por ende, un método para antagonizar un receptor opioide μ en un mamífero; el método comprende administrar una forma sólida de la invención al mamífero.

Entre otras propiedades, se encontró que el presente agente activo exhibió potente unión a los receptores opioides μ y poco o nada de agonismo en los ensayos funcionales de los receptores μ . Por ende, las formas sólidas de la invención son potentes antagonistas de los receptores opioides μ . Además, el agente activo ha demostrado actividad predominantemente periférica en comparación con la actividad del sistema nervioso central en modelos animales. Por ende, se puede esperar las formas sólidas de la invención reviertan las reducciones inducidas por agentes opioides en la movilidad del tracto GI sin interferir con los efectos centrales beneficiosos de la analgesia. Estas propiedades, así como también la utilidad de los compuestos de la

45

invención, se pueden demostrar usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* ampliamente conocidos por las personas versadas en el arte. Los ensayos representativos se describen en mayor detalle en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Las siguientes Ejemplos sintéticos y biológicos se brindar para ilustrar la invención y no han de considerarse de ninguna manera como límites al alcance de la invención. En los ejemplos que siguen, los siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen sus significados generalmente aceptados.

DCM	=	diclorometano
DMF	=	N,N-dimetilformamida
MeOH	=	metanol
MeTHF	=	2-metiltetrahydrofurano
MTBE	=	éter ter-butil metílico
psi	=	libras por pulgada cuadrada (<i>pounds per square inch</i>)
TA	=	temperatura ambiente

Los reactivos y los solventes fueron adquiridos a través de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.), y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las mezclas de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC, del inglés *Thin Layer Chromatography*), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC del inglés, *High Performance Liquid Chromatography*), y espectrometría de masa. Las mezclas de reacción se conformaron tal como se describe específicamente en cada reacción; por lo

46

general, se purificaron mediante extracción u otros métodos de purificación tales como precipitación dependiente de temperatura y dependiente de solvente. La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo en forma rutinaria mediante espectrometría de masa y ^1H -NMR. Para la medición de NMR, las muestras se disolvieron en solvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$), y los espectros de ^1H -NMR se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) bajo condiciones de observación estándares. La identificación por espectrometría de masa de los compuestos se realizó mediante un método de ionización por electropulverización (ESMS, del inglés *Electrospray Ionization Method*) con un instrumento EX modelo API 150 de Applied Biosystems (Foster City, CA) o un instrumento de LC/MSD modelo 1200 de Agilent (Palo Alto, CA). El contenido de agua se determinó mediante titulación Karl-Fischer usando un coulombímetro Karl Fischer Modelo 813 Metrohm Brinkmann (Westbury, NY). La pureza se determinó mediante HPLC usando las siguientes condiciones:

Columna: Zorbax SB-Aq, 5 μm , 4,6 x 250 mm

Temperatura de la columna: 40 $^{\circ}\text{C}$

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Fase móviles: A = Agua/ACN (98:2) + 0,1% de TFA

B = Agua/ACN (10:90) + 0,1% de TFA,

Volumen de inyección: 10 μL

Longitud de onda del detector: 214 nm

Los compuestos se disolvieron en Agua/ACN (50:50) a aproximadamente 1 mg/mL y se analizaron usando el siguiente gradiente en 20 minutos (tiempo (min)/ % B): 0/10, 2,5/20, 9/75, 15/90, 17/90, 18/10, 20/10.

Preparación 1: éster ter-butílico del ácido 7,7-dietil-5-

47

hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxílico

a. Bromhidrato de 7-amino-6-bromo-8,8-dietil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

A un matraz se agregó 7,7-dietil-5-metoxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1H-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno (268 g, 1,16 mol) y bromuro de hidrógeno (1,97 L, 17,38 mol), seguido de bromuro de tetra-N-butilamonio (38 g, 0,12 mol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C toda la noche con agitación, se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en acetato de etilo agitado (2,5 L). El producto se aisló mediante filtración, la torta filtrada se lavó con acetato de etilo (2 x 200 mL) y se secó para formar el producto crudo (370 g) como sólido purpúreo. El producto crudo se suspendió en etanol (1,50 L) y luego se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente en 1 hora, y se filtró. El matraz y la torta filtrada se lavaron con etanol (2 x 100 mL) y luego con acetato de etilo (100 mL) y se secaron toda la noche para formar el compuesto base (275 g, ~96% de pureza).

b. Éster ter-butílico del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxílico

A una mezcla de bromhidrato de 7-amino-6-bromo-8,8-dietil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (20,0 g, 52,8 mmol) y acetato de etilo (200 mL) se agregó hidróxido de sodio 1,0 M en agua (106 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas, se agregó di-ter-butildicarbonato (15 g, 68 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la extracción de dos tercios del acetato de etilo (135 mL), se agregó heptano (135 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en 30 minutos y

luego a 5 °C toda la noche. La mezcla se filtró, y la torta filtrada se enjuagó con agua (100 mL), se enjuagó con heptano (50 mL), y se secó bajo vacío para formar el compuesto base (14,3 g).

Preparación 2: éster ter-butílico del ácido *trans*-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico*

a. Éster ter-butílico del ácido *trans*-(1,1-Dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-carbámico

A una mezcla de éster ter-butílico del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxílico (170,0 g, 535,6 mmol) y metanol (1700 mL) se agregó *p*-toluenosulfonato de piridinio (13,4 g, 53,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 horas. El volumen se redujo mediante evaporación rotatoria a ~300 mL, lo que generó una mezcla blanca espesa. El producto se aisló mediante filtración; la torta filtrada se lavó con metanol frío (50 mL) y se secó al aire durante 3 horas para formar el compuesto base (150 g). El producto filtrado se redujo a ~50 mL y se agitó a 0 °C durante 2 horas, se filtró y se secó para formar el producto adicional (25 g).

b. 7-ter-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster del ácido *trans*-trifluorometansulfónico

Una mezcla de éster ter-butílico del ácido *trans*-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (195,0 g, 0,558 mol), trietilamina (160 mL, 1,1 mol) y acetato de etilo (2000 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se enfrió a 0 °C seguido de la adición lenta de cloruro de trifluoro-metanosulfonilo (150 g, 0,89 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 4 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregó trietilamina 49

adicional (16 mL) seguido de cloruro de trifluorometanosulfonilo adicional (15,0 g) manteniendo lentamente una temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora adicional. Se agregó salmuera diluida (1,0 L) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ diluido (1,0 L) y luego se concentró a ~350 mL mediante evaporación rotatoria a 28 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó heptano (700 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a 4 °C y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con heptano, y luego se secaron bajo vacío para formar el compuesto base (193,0 g, >97 % de pureza). El producto filtrado se concentró, formó una mezcla con acetato de isopropilo y heptano (1:3, 60 mL) en 30 minutos, se filtró y se secó para formar producto adicional (45,0 g, >97% de pureza).

c. Éster ter-butilico del ácido trans-(7-Ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-carbámico

Se disolvieron 7-ter-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il éster del ácido trifluoro-metansulfónico (236,6 g, 0,49 mol) en *N,N*-dimetilformamida (851 mL, 10,99 mol) y agua (23,8 mL, 1,32 mol) a temperatura ambiente. La solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, y luego se expuso a vacío durante 5 minutos. La purga con nitrógeno y la exposición a vacío se repitieron dos veces. A la mezcla de reacción se agregó cianuro de zinc (34,2 g, 0,29 mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4,4 g, 4,8 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,4 g, 9,7 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, se calentó bajo nitrógeno a 110 °C durante 1 hora, se

Estado de California
Secretario de Estado

Requerido para uso en Colombia.

No para uso en los Estados Unidos de América.

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del oficial que firma el documento, la capacidad en la cual el oficial que firma el documento ha actuado y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido firmado por Maria Chuakay

3. Actuando en su calidad de Notario Público, Estado de California

4. Lleva el sello/estampilla de Maria Chuakay, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. En Sacramento, California

6. El día 20 de noviembre de 2007

7. Por Secretario de Estado Diputado, Estado de California

8. NO. 612157

9. Sello/Estampilla

10. Firma

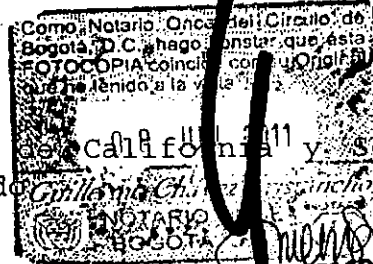
(fdo) firma ilegible
Secretario de Estado

Por (firma ilegible)
Sello: Gran Sello del Estado de California y Sello de la
Oficina del Secretario de Estado

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 DIC - 4 A 9:52
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

849936
CUMPLE CON LAS
CONDICIONES DE LA
LEY 1080 DE 2008
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS



JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

10

enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de celite. La mezcla de reacción filtrada se agregó lentamente al agua (3 L), se enfrió a 0 °C con agitación, se agitó durante 30 minutos a 0 °C, y luego se filtró. La torta filtrada se lavó con agua (500 mL) y se secó al aire durante 2 horas, se mezcló en etanol (1 L) con agitación en 1 hora, y luego se filtró para formar el compuesto base (165,0 g, >96% de pureza). El producto filtrado se secó (21,6 g) y se disolvió en etanol (110 mL) con agitación en 1 hora, y la mezcla resultante se filtró y se secó bajo vacío para formar producto adicional (10,2 g, >98% de pureza).

* En este y en los siguientes ejemplos, el prefijo *trans* se refiere a una mezcla del diastereómero (2*S*), (2*S*) y el diastereómero (2*R*), (2*R*).

Preparación 3: Éster *ter*-butílico del ácido *trans*-(7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-carbámico

Se calentó una mezcla del producto de Preparación 2 (160,0 g, 446,3 mmol) y metanol (3,3 L) a 55 °C durante 15 minutos, se agregó perborato de sodio monohidratado (280 g, 2800 mmol) y agua (330 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C toda la noche. Se agregó el perborato de sodio monohidratado adicional (90 g) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos inorgánicos se filtraron. El producto filtrado se transfirió a un matraz de 5 L y se extrajo la mayor parte del solvente mediante evaporación rotatoria. A la mezcla resultante se agregó agua (1,1 L) y acetato de etilo (450 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (200 mL) y luego

acetato de etilo (200 mL) y se secó para formar el compuesto base (123 g, ~95% de pureza). El producto filtrado se concentró hasta secarse y se secó bajo vacío para formar el producto adicional (18 g, 65 % de pureza).

Preparación 4: amida del ácido *trans*-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

Se agregó cloruro de acetilo (278,8 mL, 3920 mmol) a gotas a etanol (382 mL, 6530 mmol) a -5 °C en 2 horas, manteniendo la temperatura interna debajo de 20 °C. La solución resultante se agregó en porciones en 15 minutos, manteniendo la temperatura interna debajo de 30 °C, a una mezcla de éster *ter*-butilico del ácido *trans*-(7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (123,0 g, 327 mmol) y etanol (500 mL) que se había enfriado a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró a ~200 mL mediante evaporación rotatoria. Se agregó acetato de etilo (200 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se filtró y se secó para formar la sal clorhidrato del compuesto base (102 g, >98% de pureza) como sólido blanco.

Preparación 5: (R)-1-fenil-etil éster 4-nitro-fenil éster del ácido carbónico

Se enfrió una mezcla de (R)-1-fenil-etanol (60,6 g, 0,496 mol), piridina (42,5 mL, 0,526 mol) y 2-metil-tetrahidrofurano (600 mL) a 0 °C y se agregó *p*-nitrofenil cloroformato (100 g, 0,496 mol) en 15 minutos, manteniendo la temperatura interna debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó HCl 1,0 M en agua (300 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1N (300 mL) y salmuera (300 mL), se

52

filtró, se concentró hasta secarse mediante evaporación rotatoria, y se secó bajo vacío para formar el compuesto base (140 g) como aceite amarillo claro.

Preparación 6: amida del ácido (6*S*,7*S*)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

a. (R)-1-fenil-etil éster del ácido ((2*S*,3*S*)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Una mezcla de (R)-1-fenil-etil éster 4-nitro-fenil éster del ácido carbónico (102 g, 357 mmol), *N,N*-dimetilformamida (200 mL) y trietilamina (32,7 mL, 235 mmol) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla de reacción se agregó clorhidrato de amida del ácido *trans*-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (100 g, 320 mmol), *N,N*-dimetilformamida (320 mL) y trietilamina (98,0 mL, 703 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Aproximadamente el 90% del DMF se extrajo por destilación a 70 °C y el aceite espeso resultante se enfrió a temperatura ambiente y luego se dividió entre acetato de etilo (1,5 L) y salmuera diluida (500 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH 1M (3 x 500 mL) y se secó con Na₂SO₄. Se extrajo la mayor parte del solvente mediante evaporación rotatoria, se agregaron 3 volúmenes de acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró y se secó para formar el compuesto base (48 g, >99% de pureza química y óptica).

El producto filtrado se lavó con NaOH 1M (200 mL) y luego con salmuera diluida (2 x 200 mL). La mayor parte del solvente se extrajo mediante evaporación rotatoria, lo que formó un aceite espeso al cual se agregó acetato de etilo (100 mL). Se agregó una mínima parte del compuesto base y la mezcla de reacción se

refrigeró a 0 °C después de agitarse durante ~30 minutos. La mezcla fina resultante se agitó durante 5 minutos y se filtró; se lavaron el matraz y la torta filtrada con acetato de etilo (2 x 15 mL) para formar compuesto base adicional (4,1 g, 97% de pureza química y >99% de pureza óptica, 38% de rendimiento combinado).

b. Amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico

Se agregó cloruro de acetilo (193 mL, 2710 mmol) a gotas a etanol (260 mL, 4500 mmol) a -5 °C en 40 minutos, manteniendo la temperatura interna debajo de 30 °C. Se agregó la solución resultante en 5 minutos, a 10 °C, a una mezcla de (R)-1-fenil-etil éster del ácido ((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (49,0 g, 115 mmol) y etanol (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y se concentró a ~100 mL mediante evaporación rotatoria. Se agregó acetato de etilo (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se filtró. La torta filtrada se lavó con acetato de etilo y se secó para formar la sal clorhidrato del compuesto base (30 g, >99 % de pureza). El volumen del producto filtrado se redujo casi hasta secarse. Se agregó alcohol isopropílico (20 mL) y la mezcla espesa resultante se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta filtrada se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL) y se secó bajo vacío toda la noche para formar compuesto base adicional (5,5 g, >97% de pureza). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0,49 (t, 3H), 0,63 (t, 3H), 1,62 (q, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (dd, 1H), 3,82 (q, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (br, 1H), 8,15 (br, 3H).

Preparación 7: (S)-4-ciclohexil-1-hidroxi-3-metoxycarbonil-

54

butano-1-sulfonato de sodio

a: Éster metílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-hidroxi-butírico

Se agitó una mezcla de 1-metil éster del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-succínico (60,0 g, 263 mmol) y tetrahidrofurano (600 mL) a temperatura ambiente y luego se enfrió a -5 °C en 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó borano 1,0 M en tetrahidrofurano (520 mL) a gotas en 45 minutos, manteniendo la temperatura interna debajo de 0 °C. A la mezcla de reacción se agregó MeOH (100 mL) a gotas para templar la reacción. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 100 mL mediante evaporación rotatoria. Se agregó (trifluorometil)benceno (200 mL) y el volumen se redujo a 25 mL mediante evaporación rotatoria. Se agregó (trifluorometil)benceno (100 mL) al aceite espeso resultante y el volumen se redujo a ~25 mL para formar el producto base crudo (56,3 g).

b. (S)-4-Ciclohexil-1-hidroxi-3-metoxicarbonil-butano-1-sulfonato de sodio

Se enfrió una mezcla de éster metílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-hidroxi-butírico (44,8 g, 209 mmol) y DCM (310 mL) a 5 °C con agitación. A la mezcla de reacción se agregó una solución de bromuro de potasio (2,5 g, 21 mmol) y bicarbonato de sodio (2,4 g, 29 mmol) en agua destilada (130 mL), y luego 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (0,33 g, 2,1 mmol), seguido de la adición de hipoclorito de sodio (140 mL, 210 mmol) a una velocidad de 130 mL/h manteniendo la temperatura interna en el rango de 6 a 8 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se agregó DCM (200 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (200 mL), y se secó con Na₂SO₄.

55

A la capa orgánica se agregó EtOAc (40 mL) seguido de la adición de bisulfito de sodio (21,8 g, 209 mmol). La solución de reacción se concentró para retirar la mitad del DCM (~175 mL) mediante evaporación rotatoria. Se agregó agua (2 mL) a la solución de reacción, que se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla resultante se filtró; la torta filtrada se secó bajo vacío toda la noche para formar el compuesto base (61,9 g). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0,78 (m, 2H), 0,95-1,20 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,40-1,95 (m, 5H), 2,45-2,65 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 1H), 5,18 (d, 1H).

Preparación 8: (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato de sodio

a. Éster metílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4,4-dimetoxi-butírico

A una mezcla de (S)-4-ciclohexil-1-hidroxi-3-metoxycarbonil-butano-1-sulfonato de sodio (400,0 g, 1,26 mol) y metanol (2 L) se agregó HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (400 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se agregó trimetoximetano (340 mL, 3,11 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C toda la noche, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos blancos se filtraron y se descartaron. Se retiró la mayor parte del solvente del producto filtrado mediante evaporación rotatoria. Se agregó acetato de etilo (800 mL) lo que generó más precipitación. El producto precipitado blanco se extrajo mediante filtración. Se retiró el solvente del producto filtrado mediante evaporación rotatoria y luego bajo alto vacío a temperatura ambiente toda la noche para formar el compuesto base (211 g) como aceite espeso. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 4,25 (t, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,18 (s, 6H), 2,43 (m, 1H), 1,55-1,81 (m, 2H), 1,50-1,72 (m, 5H), 1,20-1,48 (m, 2H), 1,05-1,21 (m, 4H), 56

0,71-0,92 (m, 2H).

b. (S)-2-ciclohexilmetil-4,4-dimetoxi-butirato de potasio

Se agregó hidróxido de potasio (289,6 g, 2322 mmol) a una solución del producto del paso anterior (200,0 g, 0,77 mol) en metanol (700 mL) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. Se agregó cloruro de hidrógeno (130 mL, 1,5 mol) lentamente hasta que la mezcla de reacción alcanzó un pH de ~8 (cambio de color de verdoso a naranja) lo que generó la precipitación de los sólidos finos. Los sólidos se retiraron mediante filtración. Se extrajo el solvente del producto filtrado. Se agregó acetonitrilo (1 L) al producto crudo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla espesa se filtró, la torta filtrada se lavó con acetonitrilo (50 mL) y se secó para formar una primera cosecha del compuesto base (133 g) como sólido blancuzco. Se extrajo el solvente del producto filtrado que luego se secó bajo vacío para formar aproximadamente 100 g de un sólido pastoso. Se agregó MTBE (500 mL) y los sólidos se agitaron a TA toda la noche, lo que generó una mezcla espesa que se filtró y se secó bajo alto vacío para formar una segunda cosecha del compuesto base (82 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 4,28 (dd, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 6H), 1,22-1,39 (m, 2H), 1,05-1,20 (m, 4H), 0,85-0,93 (m, 1H), 0,65-0,81 (m, 2H).

c: Éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4,4-dimetoxi-butírico

Se agregó bromuro de bencilo (50,54 mL, 424,9 mmol) a una mezcla del producto del paso anterior (150,0 g, 531,1 mmol) en acetonitrilo (2,0 L) en una porción y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó bromuro de bencilo adicional (5,05 mL, 42,49 mmol) y la

57

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los sólidos se extrajeron mediante filtración. El producto filtrado se secó mediante evaporación rotatoria y luego bajo alto vacío toda la noche, lo que formó el compuesto base (162 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm), 7,22-7,40 (m, 5H), 5,0-5,15 (q, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,45-1,61 (m, 6H), 1,20-1,43 (m, 2H), 1,0-1,15 (m, 4H), 0,70-0,83 (m, 2H).

d. (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato de sodio

A una mezcla del producto del paso anterior (160,0 g, 478,4 mmol) y acetonitrilo (1,0 L) se agregó HCl 1,0 M en agua (1,2 L) y la mezcla de reacción se calentó a 35-40 °C durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo (1,2 L), las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 L). Se agregó bisulfito de sodio (74,7 g, 718 mmol) a la capa orgánica húmeda y la mezcla de reacción se agitó a TA toda la noche. Se extrajo la mayor parte del solvente mediante evaporación rotatoria y se agregó acetonitrilo (1 L) y la mezcla resultante se agitó a TA toda la noche. La mezcla blanca espesa resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con acetonitrilo (2 x 100 mL) y se secó bajo vacío para formar el compuesto base (200 g, >98% de pureza) como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm), 7,23-7,41 (m, 5H), 5,30 (d, 1H), 4,98-5,18 (q, 2H), 3,75-3,88 (m, 1H), 3,60-3,79 (m, 1H), 2,05 (m, 0,5H), 1,45-1,82 (m, 2,5H), 1,45-1,60 (m, 5H), 1,20-1,42 (m, 2H), 1,0-1,17 (m, 4H), 0,69-0,82 (m, 2H).

Ejemplo 1: ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

a. Éster metílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-

dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-
ciclohexilmetil-butírico

A una mezcla de (S)-4-ciclohexil-1-hidroxil-3-metoxicarbonil-butano-1-sulfonato de sodio (25,8 g, 81,5 mmol) y 2-metil-tetrahidro-furano (300 mL) se agregó NaOH 1,0 M en agua (76,1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a TA. A la mezcla de reacción se agregó clorhidrato de amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (17,0 g, 54,3 mmol); la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a TA, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (46,1 g, 217 mmol) en 4 porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA toda la noche después de las dos primeras porciones. Se agregó agua (200 mL) y MeTHF (100 mL); las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (2 x 200 mL), salmuera diluida (200 mL) secada con Na₂SO₄ y se extrajo el solvente para formar el intermediario base crudo (22 g) como sólido amarillo vidrioso.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando una columna Microsorb 100-10 BDS de 4 pulgadas. El producto crudo se disolvió en una mezcla solvente de 1:1 acetonitrilo:HCl ac. 1 M (150 mL) y se eluyó con fase móvil de agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo (10-40% gradiente). Las fracciones puras (>98%) se combinaron, se extrajo la mayor parte del acetonitrilo mediante evaporación rotatoria, se ajustó el pH a un pH de ~12 con Na₂CO₃ sólido y se extrajo el producto purificado con MeTHF (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se extrajo el solvente para formar el compuesto base (16,5 g)

b. Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

A una solución de éster metílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (12,0 g, 25,4 mmol) en metanol se agregó NaOH 5,0 M (25 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 8 horas y luego a 25 °C toda la noche. La mayor parte del metanol se extrajo del solvente mediante evaporación rotatoria a 25 °C, agua (100 mL) y se agregó acetato de isopropilo (100 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Las dos capas inferiores entre las tres capas se extrajeron con acetato de isopropilo (100 mL). Las capas inferiores se enfriaron a -5 °C y se agregó MeTHF (200 mL) y luego se agregó HCl concentrado (~15 mL) en porciones hasta alcanzar un pH de ~2. Las fases se separaron, la capa de agua se lavó con MeTHF (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. La mayor parte orgánica se extrajo del solvente mediante evaporación rotatoria, se agregó acetato de etilo (200 mL) y el volumen se redujo a 50 mL. Se agregó acetato de etilo (200 mL) y la mezcla resultante se agitó/trituró a TA durante 3 horas. El producto se filtró bajo nitrógeno y se secó bajo vacío durante 48 horas para formar la sal clorhidrato del compuesto base (11 g, 98,2% de pureza) como sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 0,54 (t, 3H), 0,63 (t, 3H), 0,82 (m, 2H), 1,05-1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 1H), 1,55-2,0 (m, 10H), 2,40 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,95 (br, 2H), 9,26 (br, 1H).

Ejemplo 2: ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-

60

metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

Se disolvió clorhidrato de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (2,18 g, 4,40 mmol) en metanol (30 mL) y agua (30 mL) y se agregó NaOH 1,0 M (4,65 mL). Se extrajo metanol mediante evaporación rotatoria, lo que generó la precipitación y se agregó HCl 1,0 M (0,045 mL) lo que generó precipitación adicional. Los sólidos se extrajeron con DCM:alcohol isopropílico (4:1, 3 x 40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Se agregó agua (30 mL) y los productos orgánicos se extrajeron mediante evaporación rotatoria, lo que formó un producto precipitado gomoso en agua. Se agregó acetonitrilo (25 mL) y la mezcla de reacción se sometió a liofilización para formar el compuesto base como sólido amorfo. (1,99 g).

Ejemplo 3: Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino

a. Clorhidrato del éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

A una suspensión de (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato de sodio (160 g, 400 mmol), se agregó el producto de la Preparación 8, en MeTHF (2,0 L) y agua (600 mL) NaOH 1,0 M en agua (400 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Las fases se separaron y la solución se concentró a un volumen de ~300 mL.

La solución concentrada resultante se agregó a una mezcla de clorhidrato de amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-

metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (100,0 g, 319,7 mmol) en DMF (1 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (169 g, 799 mmol) en 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA toda la noche, se enfrió a 10 °C y luego se agregó NaOH 1,0 M en agua (3 L) y acetato de etilo (5 L). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera diluida (1:1, 2 L). A la capa orgánica se agregó HCl 1,0 M en agua (520 mL, 520 mmol) y se extrajo la mayor parte del acetato de etilo mediante evaporación rotatoria. Se agregaron agua (500 mL) y etanol (1 L) y el volumen se redujo lentamente mediante evaporación rotatoria a ~1 L. La mezcla de flujo libre blancuzca resultante se agitó a TA toda la noche. El producto se aisló mediante filtración, el matraz y la torta filtrada se lavaron con agua (2 x 200 mL) y luego se secaron para formar el compuesto base (175 g) como sólido blanco (~99% de pureza, 90% de rendimiento sobre la base del reactivo aminotetralina). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,33 (br, 1H), 8,09 (br, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 5,10 (q, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,61-1,82 (m, 3H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,24-1,32 (m, 1H), 0,98-1,18 (m, 4H), 0,71-0,89 (m, 2H), 0,63 (t, 3H), 0,52 (t, 3H)

b. Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino

El producto del paso anterior (175,0 g, 299 mmol) se dividió entre acetato de etilo (2,5 L), agua (1 L) y NaOH 1,0 M en agua

62

(300 mL, 299 mmol). Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera diluida (1:1, 250 mL), y se secó con sulfato de sodio. Se extrajo el solvente mediante evaporación rotatoria y el producto resultante se secó toda la noche bajo alto vacío para formar el intermediario de base libre, éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (~160 g), como sólido pegajoso.

El intermediario de base libre se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (1,6 L) y agua (300 mL). A mitad de la solución (1 L) se agregó 10% de paladio (10 g, 9 mmol) sobre carbono (húmedo). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego con hidrógeno durante 2 minutos y luego se expuso a 10-15 psi H₂ durante 3 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el matraz y la torta filtrada se lavaron con acetonitrilo (50 mL). El producto filtrado amarillento se agitó con sílice modificado con tiol (10 g) a TA durante 2 horas y luego se filtró a través de celite. Se extrajo la mayor parte del solvente mediante evaporación rotatoria a 25 °C. Se agregó acetonitrilo (500 mL) y se extrajo la mayor parte del solvente mediante evaporación rotatoria. Se agregó acetonitrilo adicional (500 mL), lo que generó la rápida precipitación de los sólidos pegajosos. La mezcla de reacción se agitó en forma vigorosa a temperatura ambiente toda la noche, lo que generó una mezcla blancuzca de flujo libre. El producto se aisló mediante filtración; la torta filtrada se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL) y luego se secó bajo vacío para formar el compuesto base cristalino (56 g, 98,8% de pureza). Contenido de agua de 0,49 % (p/p). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,89 (br, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,22 (br, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,55 (m, 1H),

3,38 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,49 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 5H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,05-1,25 (m, 4H), 0,72-0,90 (m, 2H), 0,45 (t, 3H), 0,57 (t, 3H).

Nota: En el texto de los siguientes ejemplos, se hace referencia al ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico como el "compuesto 1".

Ejemplo 4: Cristalización del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma I)

El compuesto amorfo 1 (100 mg, 0,22 mmol) se disolvió en isopropanol (0,83 mL). Después de cuatro días, se observaron cristales en la solución. El licor madre se decantó, y se agregó 1:1 acetonitrilo:acetato de etilo (0,2 mL y luego 0,3 mL adicionales) para formar una mezcla del compuesto base.

Ejemplo 5: Cristalización del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma I)

El compuesto amorfo 1 (33 mg, 0,072 mmol) se disolvió en una solución premezclada de acetonitrilo (0,04 mL), 1-propanol (0,0605 mL) y agua (0,0035 mL) y la mezcla del proceso se agitó a TA toda la noche. Se empezó a formar un producto precipitado en menos de aproximadamente 1 h. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con 3:2 acetonitrilo:isopropanol (2 mL) y se secaron bajo vacío para formar el compuesto base.

Ejemplo 6: Cristalización de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma I)

El compuesto amorfo 1 (84,2 mg, 0. 18 mmol) se disolvió en

64

una mezcla de agua (0,003 mL) y metanol (0,027 mL) y luego se agregó una mezcla de agua (0,013 mL) y acetonitrilo (0,090 mL). Se observaron cristales dentro de 2 minutos. La mezcla del proceso se mantuvo durante 3 días a TA sin agitación. El licor madre se decantó, y los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío y se lavaron con acetonitrilo para formar el compuesto base (54 mg, 64% de rendimiento).

Ejemplo 7: Cristalización de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma II)

El compuesto amorfo **1** (70 mg, 0,15 mmol) se disolvió en una solución premezclada de acetonitrilo (0,136 mL) e isopropanol (0,090 mL) y la mezcla del proceso se agitó a TA toda la noche. Un producto precipitado comenzó a formarse en menos de aproximadamente 1 hora. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con 3:2 acetonitrilo:isopropanol (2 mL) y se secaron bajo vacío para formar el compuesto base (64 mg).

Ejemplo 8: Cristalización de clorhidrato de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

Se dispersó sal clorhidrato del compuesto amorfo **1** (56,7 mg, 0,12 mmol) en dietilenglicol dimetiléter (DEGDME) (0,50 mL), se calentó a 50 °C durante 20 minutos, y se enfrió lentamente toda la noche. La mezcla del proceso permaneció a temperatura ambiente durante 11 días. Los cristales resultantes se aislaron y se lavaron con DEGDME (~0,1 mL) para formar el compuesto base.

Ejemplo 9: Cristalización de clorhidrato de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

Se dispersó sal clorhidrato del compuesto amorfo **1** (72,2 mg, 0,15 mmol) en acetato de etilo (1,0 mL), se sometió a sonicación durante menos de 1 minuto, se calentó a 50 °C y se enfrió lentamente. La mezcla del proceso permaneció a temperatura ambiente durante 3 días. Los cristales resultantes se aislaron para formar el compuesto base.

Ejemplo 10: Cristalización de clorhidrato de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

Se dispersó sal clorhidrato del compuesto amorfo **1** (50 mg, 0,11 mmol) en acetato de etilo (0,5 mL) y se agitó a TA durante 4 días. Los cristales resultantes se aislaron para formar el compuesto base (30 mg).

Ejemplos 11-15: Propiedades de las formas sólidas de la invención

Las muestras de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (compuesto **1**) preparadas en los Ejemplos 3 y 7 y de la sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**, preparada en el Ejemplo 9, así como también una muestra del clorhidrato del éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino, (sal clorhidrato del compuesto **2**), preparado tal como se explicó en el Ejemplo 3a, se analizaron mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría diferencial por barrido (DSC), y análisis

termogravimétrico (TGA).

Ejemplo 11: Difracción de rayos X de polvo

Se obtuvieron los patrones de difracción de rayos X de polvo de las Figuras 1, 4, y 6 con un difractómetro Rigaku usando radiación Cu K α (30,0 kV, 15,0 mA). El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo de barrido continuo de 2° por min (Figura 1) ó 3° por min (Figuras 4, 6 y 8) con un tamaño de paso de 0,03° en un rango comprendido entre 2 y 40°. Las muestras se prepararon en porta-especímenes de cuarzo como capa fina de material en polvo. El instrumento se calibró con un estándar de silicio. La Figura 8 se obtuvo con un difractómetro modelo ARL Thermo XTRA con barrido a 1,22° por minuto y un tamaño de paso de 0,03° en un rango comprendido entre 2 y 40°.

Ejemplo 12: Análisis térmico

La calorimetría diferencial por barrido (DSC) se realizó usando un módulo Modelo Q-100 de TA Instruments. Los datos se recopilaron y se analizaron usando Thermal Advantage de TA Instruments para el programa informático Q Series™. Una muestra de aproximadamente 1-10 mg se pesó con precisión en un platillo de aluminio con tapa. La muestra se evaluó usando una rampa de calentamiento lineal de 10 °C/min a una temperatura comprendida entre 5 °C y, típicamente, 265 °C. La celda de DSC se purgó con nitrógeno seco durante el uso. Los trazados de DSC representativos para las muestras de la Forma cristalina I y Forma II, de la sal clorhidrato cristalina del compuesto 1, así como también la sal clorhidrato cristalina del compuesto 2, se ilustran en las Figuras 2, 5, 7 y 9 respectivamente.

El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó usando un módulo Modelo Q-500 de TA Instruments. Los datos se recopilaron y

se analizaron usando Thermal Advantage de TA Instruments para el programa informático Q Series™. Se colocó una muestra con un peso de entre aproximadamente 1 y 5 mg en un platillo de aluminio sobre una base de platino y se escaneó a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 300 °C con una velocidad de calentamiento lineal de 10 °C/min. La balanza y las cámaras del horno se purgaron con nitrógeno durante el uso. Los trazados de TGA representativos para las muestras de la forma cristalina I y de una sal clorhidrato cristalina del compuesto 1 también se ilustran en las Figuras 2 y 7, respectivamente.

Ejemplo 13: Evaluación de sorción de humedad dinámica

La evaluación de sorción de humedad dinámica (DMS) se realizó a 25 °C usando una microbalanza atmosférica VTI, SGA-100 System (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se usó un tamaño de muestra de aproximadamente 5 a 10 mg, y la humedad se fijó al valor ambiental al inicio del análisis. Un análisis de DMS típico consistió en tres o cuatro barridos: entre ambiente y 2% de humedad relativa (HR), entre 2% de HR y 90% de HR, entre 90% de HR y 5% de HR, a una velocidad de barrido de 5% de HR/paso y, en algunos casos, una segunda adsorción de 2% de HR a 90% de HR. La masa se midió cada dos minutos y la HR se cambió al valor siguiente ($\pm 5\%$ HR) cuando la masa de la muestra se estabilizó a un valor dentro del 0,02% para 5 puntos consecutivos. Un trazado de DMS representativo para una muestra de la forma cristalina I preparada en el Ejemplo 3 se ilustra en la Figura 3.

Ejemplo 14: Análisis de estructura de cristal por difracción de rayos X

Se analizó un cristal en forma de aguja de la forma cristalina I con dimensiones de 0,20 x 0,10 x 0,06 mm, preparado

68

en el Ejemplo 6. Se obtuvieron los datos de la estructura del cristal mediante difracción de rayos X usando un difractómetro Nonius Kappa-CCD con radiación Mo K_{α} . Los datos de la esfera completa se recolectaron hasta $\theta = 27,5$ grados a una temperatura de 120 °K y se analizaron usando el programa informático SHELX-97. Se obtuvieron los siguientes parámetros reticulares: la celda unitaria es rómbica con dimensiones $a = 7,546 \text{ \AA}$, $b = 17,003 \text{ \AA}$, $c = 20,628 \text{ \AA}$, volumen de celda (V) de $2646,7 \text{ \AA}^3$; la densidad calculada es $1,151 \text{ g/cm}^3$; el grupo espacial es $P2_12_12_1$. Se consideró que los picos de difracción de rayos X de polvo predichos a partir de las posiciones atómicas derivadas evaluados mediante inspección visual concordaban de manera excelente con las posiciones de los picos determinadas a nivel experimental.

Ensayo 1: ensayo de unión de radioligando sobre receptores opioides mu humanos, delta humanos y kappa de conejillo de Indias

a. Preparación de membrana

Se cultivaron células de ovario de hámster chino CHO-K1 (del inglés *Chinese Hamster Ovary*) transfectadas establemente con ADNc de receptores kappa de conejillo de Indias o con receptores opioides mu humanos en un medio formado por medio F12 de Ham complementado con 10% de FBS, 100 unidades/ml de penicilina - 100 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomicina y 800 $\mu\text{g/mL}$ de Geneticina en una incubadora húmeda de CO_2 al 5% a 37 °C. Los niveles de expresión de los receptores (B_{max} $\sim 2,0$ y $\sim 0,414 \text{ pmol/mg}$ de proteína, respectivamente) se determinaron usando [^3H]-Diprenorfina (actividad específica $\sim 50\text{-}55 \text{ Ci/mmol}$) en un ensayo de unión de radioligando en membrana.

Las células se cultivaron a 80-95% de confluencia (< 25 pasajes subcultivo). Para el pasaje de las líneas celulares, se incubó una monocapa celular durante 5 minutos a temperatura

ambiente y se cosechó mediante agitación mecánica en 10 mL de PBS complementado con 5 mM de EDTA. Después de la resuspensión, las células se transfirieron a 40 mL de medio de cultivo fresco para la centrifugación durante 5 minutos a 1000 rpm y se resuspendieron en medio de cultivo fresco en relación de división apropiada.

Para la preparación de la membrana, las células se cosecharon mediante agitación mecánica suave con 5 mM de EDTA en PBS seguido de centrifugación (2500 g durante 5 minutos). Los sedimentos se resuspendieron en tampón de ensayo (50 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etansulfónico o ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-etansulfónico) (HEPES)), pH 7,4, y se homogeneizaron con un disruptor Polytron sobre hielo. Los productos homogeneizados resultantes se centrifugaron (1200 g durante 5 minutos), los sedimentos se descartaron, y el sobrenadante se centrifugó (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos se lavaron una vez mediante resuspensión en tampón de ensayo, seguido de centrifugación adicional (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos finales se resuspendieron en tampón de ensayo (equivalente 1 T-225 matraz/1 mL tampón de ensayo). La concentración de proteínas se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bradford de Bio-Rad y las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a -80 °C, hasta necesitarse.

Las membranas de receptores opioides delta humanos (hDOP, del inglés *human Delta Opioid Receptor*) se adquirieron a través de Perkin Elmer. Los valores K_d y B_{max} informados para estas membranas determinados mediante análisis de saturación en ensayos de unión de radioligando con [3H]-Natrindol fueron de 0,14 nM ($pK_d = 9,85$) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteínas se determinó usando un kit de ensayo

70

Bradford de Bio-Rad. Las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a -80°C , hasta necesitarse.

b. Ensayos de unión de radioligandos

Los ensayos de unión de radioligandos se llevaron a cabo en una placa de ensayo de polipropileno de 96 cavidades con una profundidad de 1,1 mL Axygen en un volumen de ensayo total de 200 μL con cantidad apropiada de proteína en membrana (~ 3 , ~ 2 y ~ 20 μg para μ , δ y κ , respectivamente) en tampón de ensayo, complementado con 0,025% de albúmina de suero bovino (BSA, del inglés *Bovine Serum Albumin*). Los ensayos de unión por saturación para la determinación de los valores K_d del radioligando se realizaron usando [^3H]-Diprenorfina a 8-12 concentraciones diferentes que oscilaban entre 0,001 nM y 5 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores pK_i de los compuestos se realizaron con [^3H]-Diprenorfina a 0,5, 1,2 y 0,7 nM para μ , δ y κ , respectivamente, y 11 concentraciones del compuesto que oscilaban entre 10 pM y 100 μM .

Los datos de unión se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de programas informáticos GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para competencia de un sitio. El mínimo de la curva se fijó al valor en cuanto a la unión no específica, según se determinó en presencia de 10 μM de naloxona. Se calcularon valores K_i para los compuestos de evaluación, en Prism, a partir de los valores IC_{50} de mejor ajuste, y el valor K_d del radioligando, usando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + ([L]/K_d))$) donde $[L]$ = la concentración de [^3H]-Diprenorfina. Los resultados se expresan como el logaritmo decádico negativo de los valores K_i , pK_i .

Los compuestos de evaluación que tienen un valor pK_i 21

superior en estos ensayos tienen una afinidad de unión superior por el receptor opioide μ , delta o kappa. El compuesto **1** exhibió un valor pK_i de 9,4 en el receptor opioide μ humano.

Ensayo 2: Activación mediada por agonistas del receptor opioide μ en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide μ humano

En este ensayo, se determinaron los valores de actividad intrínseca y potencia de los compuestos de evaluación al medir la cantidad de GTP-Eu unido presente después de la activación del receptor en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide μ humano.

a. Preparación de membranas que expresan receptores opioides μ :

Las membranas que expresan receptores opioides μ humanos (hMOP) se prepararon tal como se describió con anterioridad, o se adquirieron a través de Perkin Elmer. Los valores pK_d y B_{max} informados para las membranas adquiridas determinados mediante análisis de saturación en un ensayo de unión de radioligando con [3H]-Diprenorfina fueron 10,06 y 2,4 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteínas se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bradford de Bio-Rad. Las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, hasta necesitarse. Se diluyeron GTP-Eu y GDP liofilizados a 10 μM y 2 mM, respectivamente, en H_2O destilada doble, luego se mezclaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la transferencia a muestras de alícuotas individuales para almacenamiento a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

b. Ensayo de intercambio de nucleótidos GTP-Eu μ humanos

Se realizaron ensayos de intercambio de nucleótidos GTP-Eu usando el kit de unión a GTP DELFIA (Perkin/Elmer) en placas de

72

filtro de 96 cavidades AcroWell 96 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Las membranas se prepararon tal como se describió con anterioridad, y antes del inicio del ensayo, se diluyeron alícuotas a una concentración de 200 µg/mL en tampón de ensayo (50mM HEPES, pH 7,4 a 25 °C), luego se homogeneizaron durante 10 segundos usando un homogeneizador Polytron. Los compuestos de evaluación se recibieron como soluciones madre de 10 mM en DMSO, diluidas a 400 µM en tampón de ensayo que contenía 0,1% de BSA; luego se realizaron diluciones seriales (1:5) para generar diez concentraciones del compuesto que oscilaban entre 40 pM - 80 µM; se diluyeron GDP y GTP-Eu a 4 µM y 40 nM, respectivamente, en el tampón de ensayo. El ensayo se realizó en un volumen total de 100 µL que contenía 5 µg de proteína de membrana, en donde el compuesto de evaluación abarcaba desde 10 pM - 20µM), 1 µM de GDP, y 10 nM de GTP-Eu diluidos en 10 mM de MgCl₂, 50 mM de NaCl, y 0,0125% de BSA, (concentraciones de ensayo final). Se incluyó una curva concentración-respuesta de DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Gly-ol) (que oscilaba entre 12,8 pM y 1 µM) en cada placa.

Se prepararon las placas de ensayo inmediatamente antes del ensayo, seguido de la adición de 25 µL de tampón de ensayo, 25 µL de compuesto de evaluación, y 25 µL de GDP y GTP-Eu. El ensayo se inició mediante la adición de 25 µL de proteína de membrana y se dejó incubar durante 30 minutos. Las placas de ensayo luego se filtraron con un colector de vacío Waters conectado al regulador a 10-12 pulgadas de Hg y se lavaron con solución de lavado GTP (2 x 300 mL) a temperatura ambiente. Los fondos de las placas se ~~secaron~~ para remover el exceso de líquido. Luego las placas se leyeron inmediatamente para determinar la cantidad de GTP-Eu unido al medir la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF, del

73

inglés *Time Resolved Fluorescence*) en un lector de placas de Packard (Fusion Plate ReaderVehicle): el DMSO no excedió 1% de la concentración de ensayo final.

La cantidad de GTP-Eu unido es proporcional al grado de activación de los receptores opioides mu por el compuesto de evaluación. La actividad intrínseca (AI), expresada como porcentaje, se determinó como la relación de la cantidad de GTP-Eu unido observado para la activación por el compuesto de evaluación con respecto a la cantidad observada para la activación por DAMGO, que se presume es un agonista completo (AI=100). El compuesto 1 demostró una actividad intrínseca de -8 en este ensayo. Por ende, se ha demostrado que el presente agente activo es un antagonista.

Ensayo 3: modelo de rata de eficacia in vivo

En este ensayo se evaluó la eficacia de los compuestos de evaluación en un modelo de tránsito gastrointestinal, que evalúa la actividad periférica. Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional para Uso y Cuidado de Animales (Institutional Animal Care and Use Comité) en Theravance, Inc. y cumplió con la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*) publicada por la Academia Nacional de Ciencias (©1996).

a. Ensayo de vaciado gástrico en ratas

Se evaluaron los compuestos de evaluación en el ensayo de vaciado gástrico en ratas para determinar su habilidad para revertir el vaciado gástrico retardado inducido por loperamida. Las ratas se sometieron a ayuno toda la noche antes de la administración del vehículo o compuestos de evaluación por vía de administración intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral en dosis que abarcaban desde 0,001 hasta aproximadamente

74

30 miligramos/kilogramo (mg/kg). La administración del compuesto de evaluación fue seguida de la administración subcutánea de loperamida a una dosis de 1 mg/kg o vehículo. Cinco minutos después de la administración de loperamida o vehículo, se administró una comida de carbón vegetal no absorbible, no nutritiva mediante sonda nasogástrica, y se permitió que los animales tuvieran libre acceso a agua durante los sesenta minutos del experimento. Los animales luego se eutanizaron mediante asfixia por dióxido de carbono, seguido de toracotomía, y se extirpó el estómago con cuidado. El estómago se ligó en el esfínter esofágico inferior y el esfínter pilórico para prevenir el vaciado adicional durante la extracción del tejido. El peso gástrico se determinó luego después de la extracción de las ligaduras.

b. Análisis de datos y resultados

Los datos se analizaron usando el paquete de programas informáticos GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). El porcentaje de las curvas de reversión se obtuvo mediante análisis de regresión no lineal usando el modelo de curva de dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) y se calcularon los valores ID_{50} de mejor ajuste. Se fijaron los máximos y mínimos de la curva respecto de los valores de control de la loperamida (que indicaban 0% de reversión) y los valores de control del vehículo (que indicaban 100% reversión), respectivamente. Los resultados se expresan como ID_{50} , la dosis requerida para el 50% de reversión de los efectos de la loperamida, en miligramos por kilogramo. El compuesto 1, administrado por vía oral, exhibió un valor ID_{50} de 0,09 mg/kg en el modelo de vaciado gástrico.

Si bien la presente invención ha sido descrita con

75

referencia a las formas de realización específicas de la misma, las personas versadas en el arte deberían comprender que se pueden realizar varios cambios y que los equivalentes se pueden sustituir sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Asimismo, se pueden llevar a cabo muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición, proceso, paso o pasos del proceso particulares al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas dichas modificaciones están destinadas a ser comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a esta descripción. En forma adicional, todas las publicaciones, las patentes y los documentos patentes citados con anterioridad en las páginas anteriores se incorporan por referencia en la presente en su totalidad, como si hubieran sido incorporados por referencia en forma individual.

76

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida cristalina de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico o una sal clorhidrato cristalina de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.

2. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la forma sólida cristalina es ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino.

3. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción a valores 2θ de $6,92 \pm 0,20$ y $15,34 \pm 0,20$, y que tiene dos o más picos de difracción a valores 2θ que se seleccionan entre: $10,24 \pm 0,20$, $11,48 \pm 0,20$, $12,32 \pm 0,20$, $13,46 \pm 0,20$, $14,04 \pm 0,20$, $17,30 \pm 0,20$, $18,06 \pm 0,20$, $20,30 \pm 0,20$, $21,42 \pm 0,20$, $23,48 \pm 0,20$, $25,54 \pm 0,20$, $26,96 \pm 0,20$, $29,30 \pm 0,20$ y $30,72 \pm 0,20$.

4. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADA porque el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende tres o más picos de difracción a valores 2θ que se seleccionan entre: $6,92 \pm 0,20$, $10,24 \pm 0,20$, $13,46 \pm 0,20$, $15,34 \pm 0,20$, $18,06 \pm 0,20$ y $21,42 \pm 0,20$.

77

5. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA un patrón de difracción de rayos X de polvo en el cual las posiciones de los picos concuerdan sustancialmente con las posiciones de los picos del patrón ilustrado en la Figura 1.

6. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA por un trazado de calorimetría diferencial por barrido registrado a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto, que muestra un máximo en flujo de calor endotérmico a una temperatura que oscila entre aproximadamente 162 °C y aproximadamente 170 °C.

7. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA por un trazado de calorimetría diferencial por barrido que concuerda sustancialmente con el ilustrado en la Figura 2.

8. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción a valores 2θ de $9,05 \pm 0,20$ y $16,52 \pm 0,20$, y que tiene dos o más picos de difracción a valores 2θ que se seleccionan entre: $9,80 \pm 0,20$, $12,44 \pm 0,20$, $12,92 \pm 0,20$, $14,21 \pm 0,20$, $15,62 \pm 0,20$, $17,27 \pm 0,20$, $19,04 \pm 0,20$, $19,85 \pm 0,20$, $21,29 \pm 0,20$, $22,43 \pm 0,20$, $23,48 \pm 0,20$, $23,99 \pm 0,20$ y $26,09 \pm 0,20$.

9. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende dos o más picos de difracción a

valores 2θ que se seleccionan entre: $9,05 \pm 0,20$, $9,80 \pm 0,20$, $12,44 \pm 0,20$, $12,92 \pm 0,20$, $16,52 \pm 0,20$, $23,99 \pm 0,20$ y $26,09 \pm 0,20$.

10. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la forma sólida cristalina es la sal clorhidrato cristalina del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.

11. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene dos o más picos de difracción a valores 2θ que se seleccionan entre $6,80 \pm 0,20$, $9,80 \pm 0,20$, $12,71 \pm 0,20$, $13,31 \pm 0,20$, $15,14 \pm 0,20$, $19,97 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $22,64 \pm 0,20$, $23,27 \pm 0,20$, $24,44 \pm 0,20$ y $25,37 \pm 0,20$.

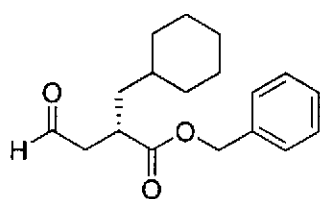
12. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y la forma sólida cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Un proceso CARACTERIZADO porque es para preparar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (compuesto 1), en donde dicho proceso comprende desproteger éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico mediante hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% de agua para formar el

compuesto cristalino 1.

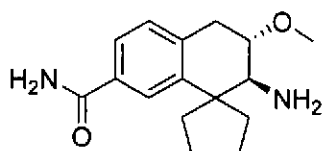
14. Un proceso para preparar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (compuesto 1), dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) hacer reaccionar éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico (4)



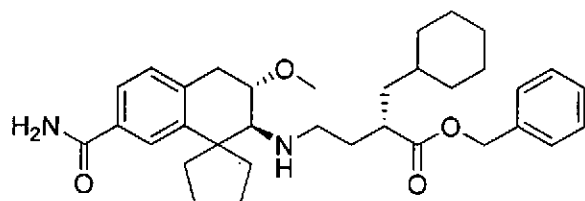
4

con amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-diethyl-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (3)



3

para formar éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (2)



2

y

(b) desproteger el compuesto de fórmula 2 mediante hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% agua para formar el compuesto cristalino 1.

80

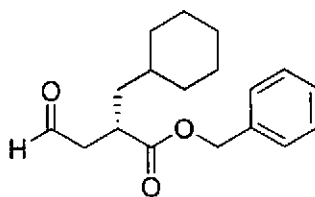
15. Un proceso para preparar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino, dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) dispersar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico en un diluyente polar que comprende entre aproximadamente 3% y aproximadamente 20% de agua para formar una mezcla;

(b) mantener la mezcla durante al menos aproximadamente 12 horas; y

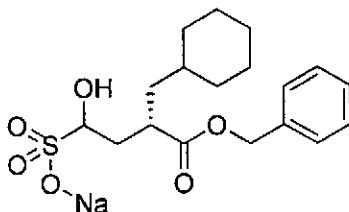
(c) aislar el ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino de la mezcla.

16. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de fórmula 4



4

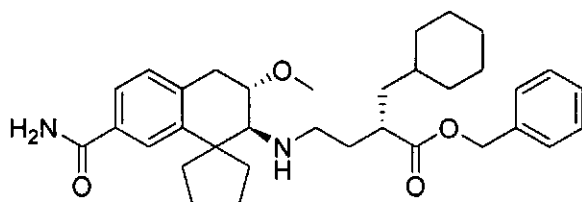
denotado por el nombre químico éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico; o un aducto de bisulfito del mismo de fórmula 5



5

denotado por el nombre químico (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato de sodio.

17. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de fórmula 2



2

denotado por el nombre químico éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico o una sal clorhidrato del mismo.

18. Una sal clorhidrato cristalina de éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.

19. Un proceso para preparar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico, dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) hacer reaccionar éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico (4) con amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (3) para formar éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (2); y

(b) desproteger el compuesto 2 mediante hidrogenólisis catalítica para formar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-

82

dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.

20. Una forma sólida cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque es para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición médica en un mamífero, mejorada mediante tratamiento con un antagonista de receptores opioides μ .

21. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADA porque la enfermedad o condición es disfunción intestinal inducida por agentes opioides o íleo posoperatorio.

22. La forma sólida cristalina de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADA porque la enfermedad o condición es un trastorno de movilidad reducida del tracto gastrointestinal.

23. Una forma sólida cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque es para uso en la reducción o prevención de un efecto colateral asociado con el uso de un agente opioide en un mamífero.

24. Un método CARACTERIZADO porque es para tratar un mamífero que tiene una condición médica mejorada mediante tratamiento con un antagonista de receptores opioides μ , en donde dicho método comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y la forma sólida cristalina de

acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque la condición médica es disfunción intestinal inducida por agentes opioides o íleo posoperatorio.

26. Un método para reducir o prevenir un efecto colateral asociado con el uso de un agente opioide en un mamífero, dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar al mamífero un agente opioide y la forma sólida cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

27. Un método para mejorar la movilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y la forma sólida cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

28. Un método para antagonizar un receptor opioide en un mamífero, dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y la forma sólida cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

84

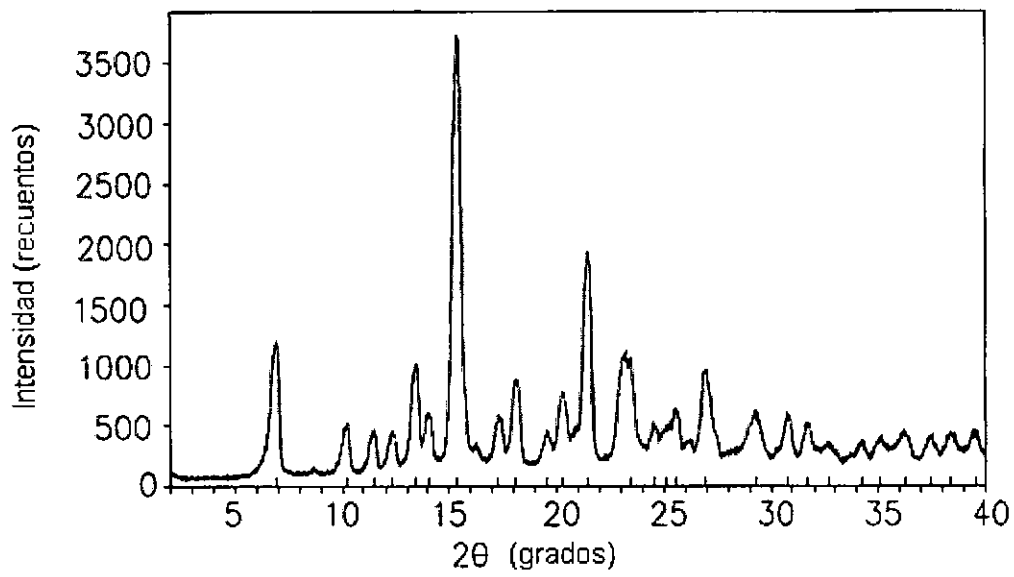


FIG. 1

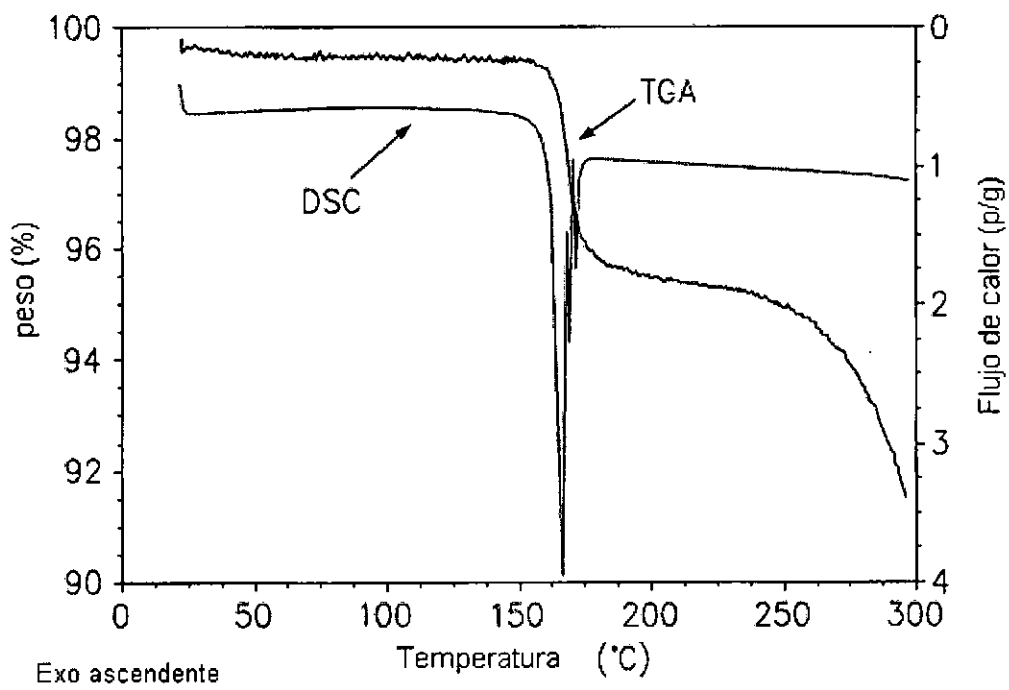


FIG. 2

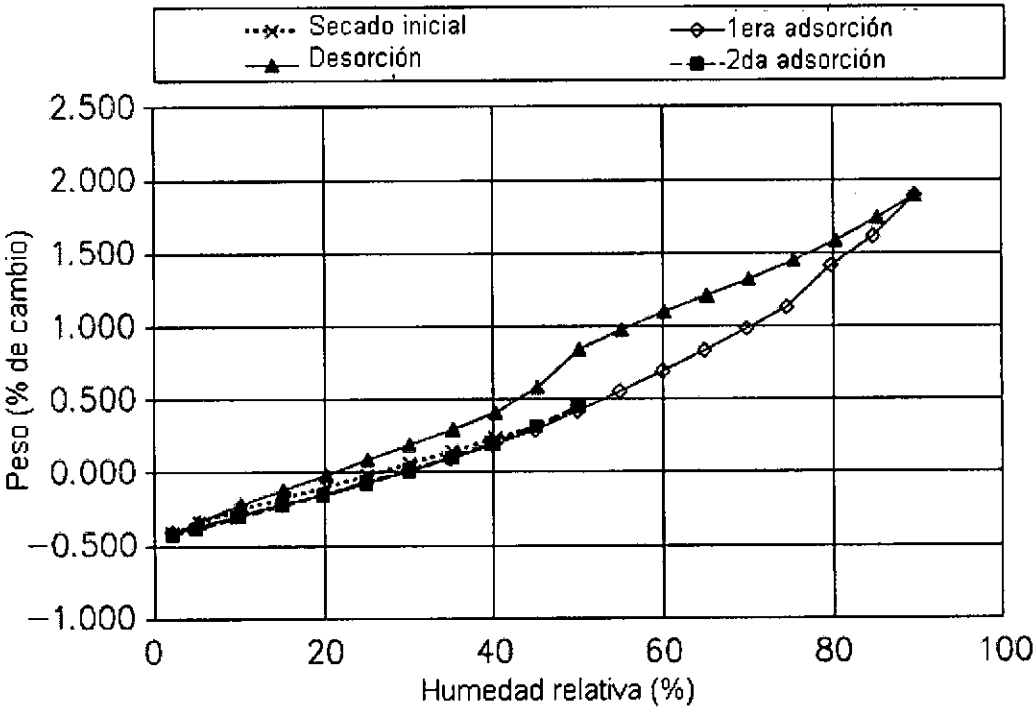


FIG. 3

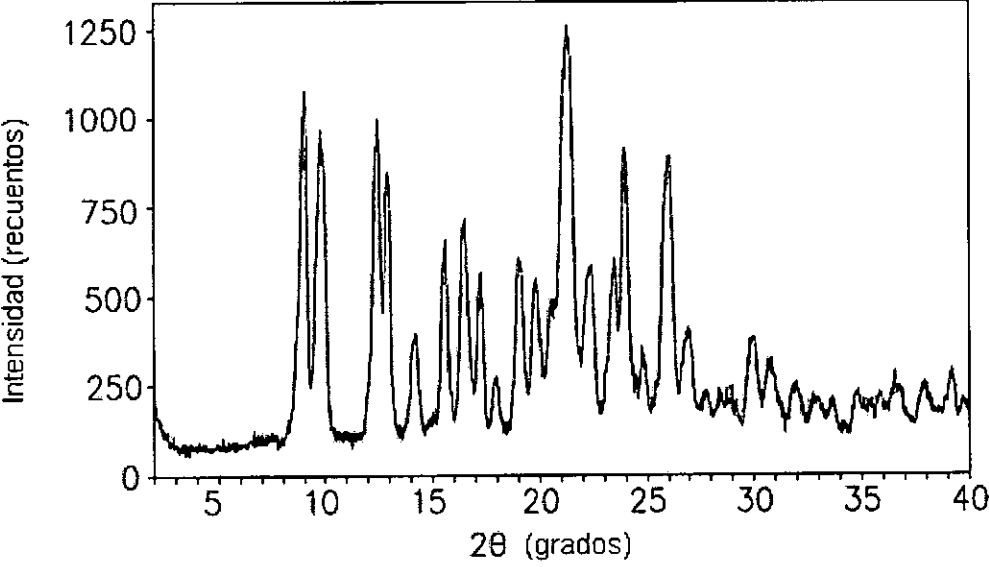


FIG. 4

86

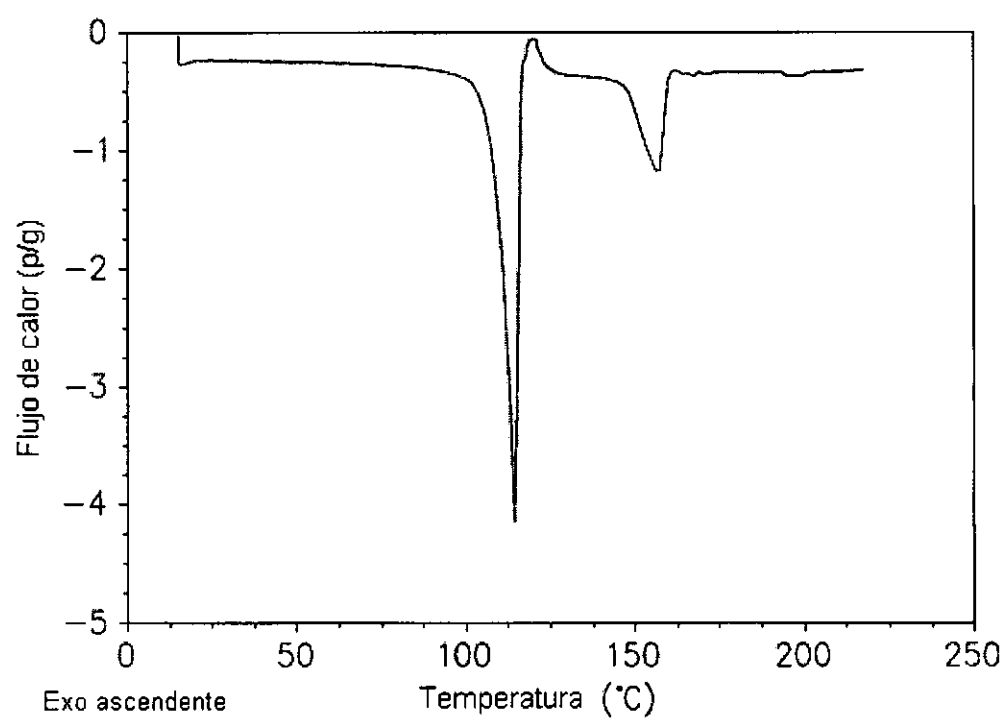


FIG. 5

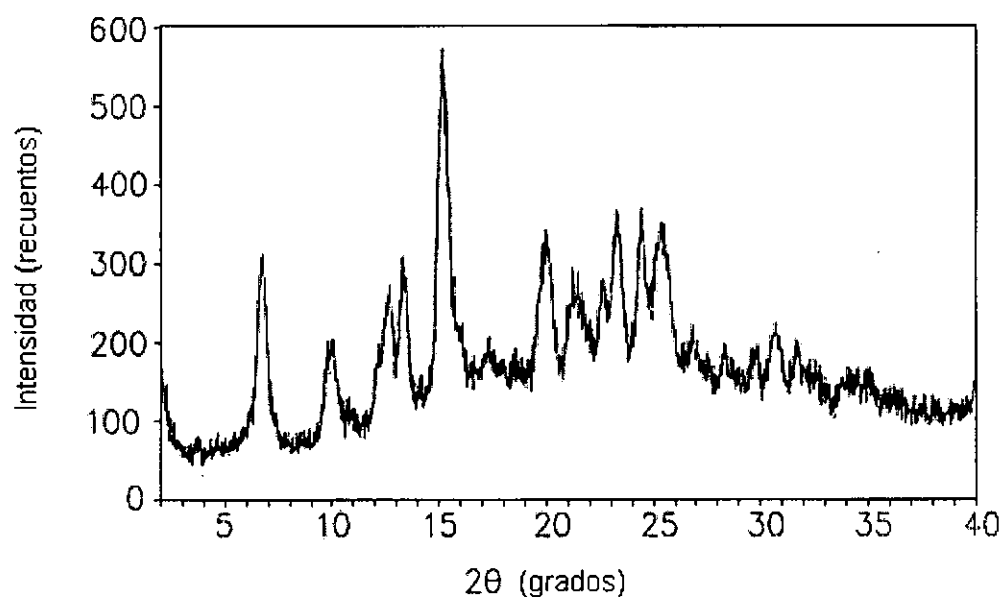


FIG. 6

87

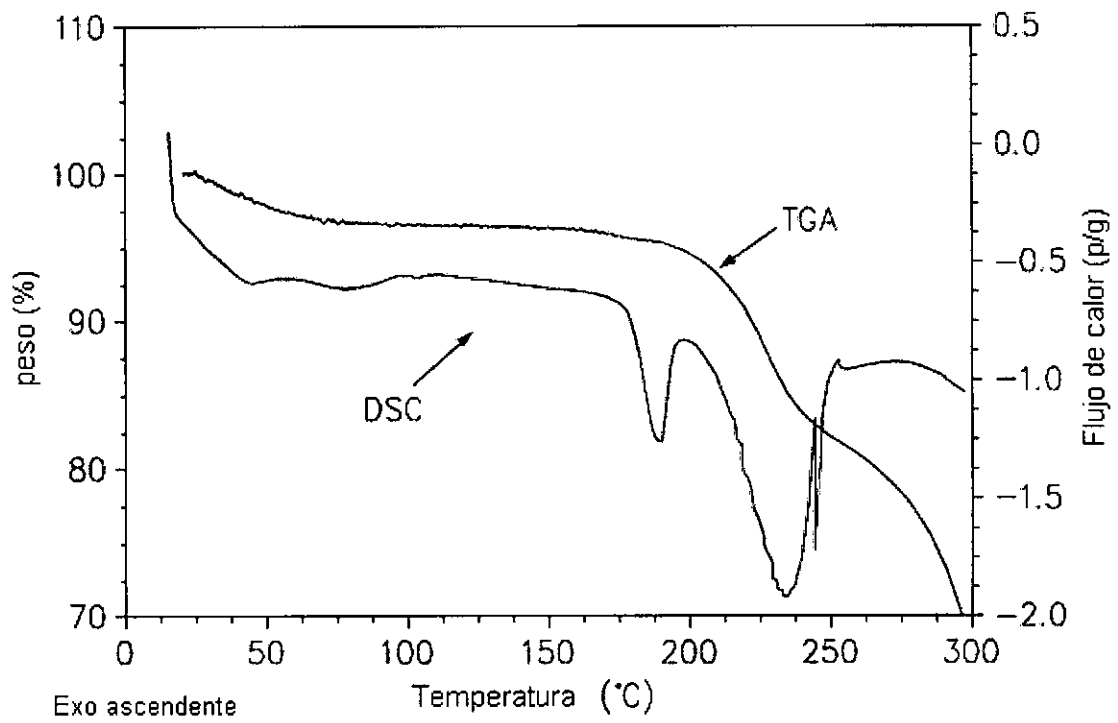


FIG. 7

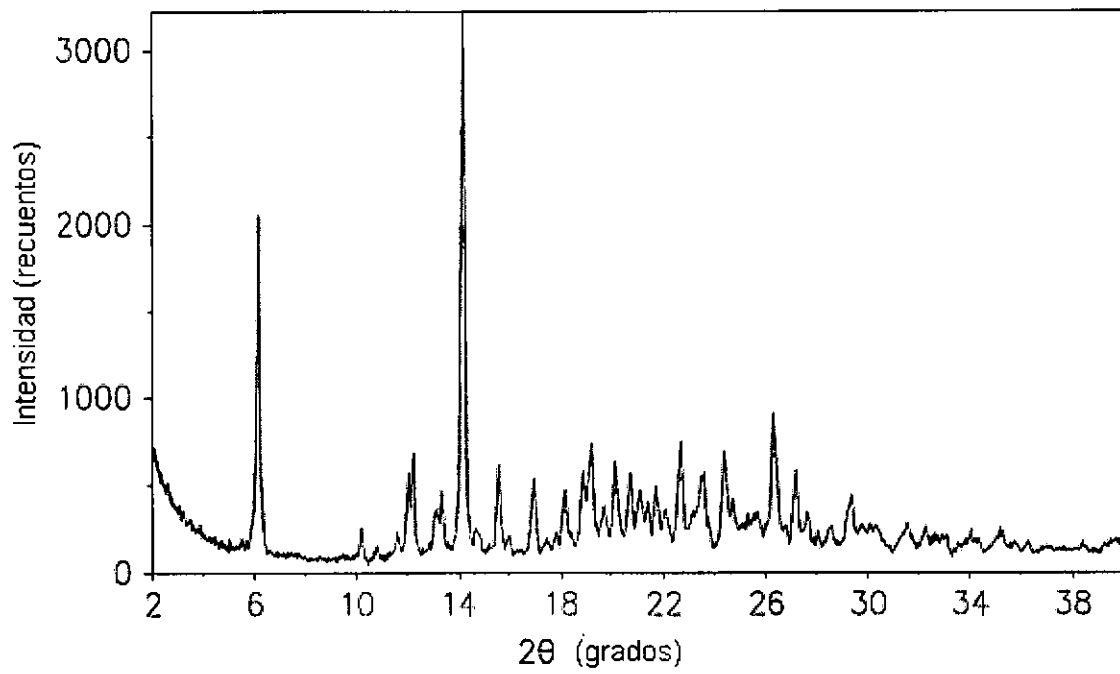


FIG. 8



- (51) International Patent Classification:
C07C 231/24 (2006.01) C07C 237/48 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/067271
- (22) International Filing Date:
9 December 2009 (09.12.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/121,254 10 December 2008 (10.12.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **THER-²AVANCE, INC.** [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DALZIEL, Sean** [AU/US]; 400 Beale Street #1901, San Francisco, California 94105 (US). **RAPTA, Miroslav** [SK/US]; 411 E. Duane Avenue, Sunnyvale, California 94085 (US).
- (74) Agents: **HAGENAH, Jeffrey, A. et al.**; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).
- (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF A 3-CARBOXYPROPYL-AMINOTETRALIN COMPOUND

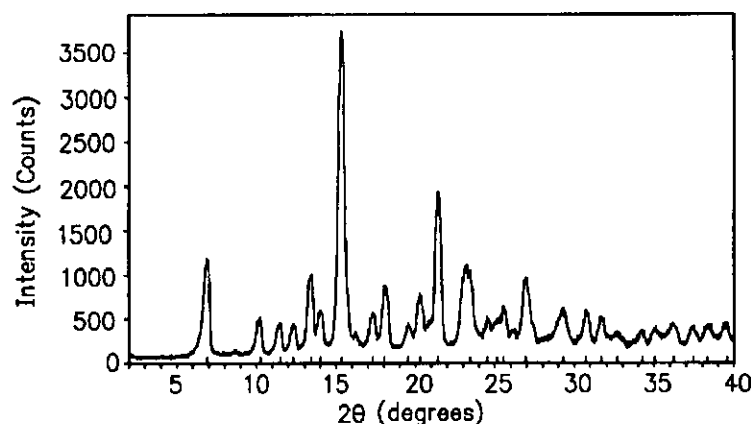


FIG. 1

(57) Abstract: The invention provides crystalline solid forms of (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-diethyl-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ylamino)-2-cyclohexylmethyl-butyrac acid. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such crystalline solid forms, methods of using such crystalline solid forms to treat diseases associated with mu opioid receptor activity, and processes useful for preparing such crystalline solid forms.



No. 11-070977- -00000-0000

Fecha: 2011-06-08 15:35:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

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 ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
THERAVANCE, INC.

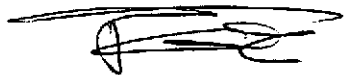
REFERENCIA	Radicación No.	11 070977
	Solicitud internacional	PCT/US2009/067271
	Fecha inicio fase nacional	10/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1 2 4 3 5

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (e)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **17 AGO 2011**
adpa11