

AS: 113.253

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-121339- -00012-0000

Fecha: 2010-03-05 16:40:50 Dep: 2020 DIR NULVASCH
Lra: 11 PATENTILYII Lve: 379 PASLNACIONALII
Art: 329 CIOINFORMACION Folios: 138

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN
DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:

☐ Conversión.

☒ División.

☐ Fusión.

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80 410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder): _____

4

CONVERSIÓN

Expediente No.: _____

De: _____

A: _____

5

DIVISIÓN

Expediente No.: 04-121339

No. de divisionales: _____

6

FUSIÓN

Expediente No.: _____

Expediente No.: _____

7

Comprobante de pago No. 10-1.268

Fecha 02-03-2010

8

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 554.000

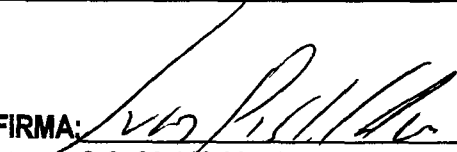
☒ Poderes, si fuere el caso.

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.

☒ Copia de la solicitud divisional.

9

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

PI02-F05 (2009-12-04)

340340 2

AS: 113.253		PETITORIO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación 04-121.339 A	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 – 41, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder). _____			
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Anders MAGNUSSON, Mikael THUNE. Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal S-431 83 Mölndal, SE (respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Suecia.		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2003/00858</u>		Fecha <u>27.05.2003</u>	
Publicación Internacional No <u>WO 2003/101424 A1</u>		Fecha <u>11.12.2003</u>	
6 Título (54): <u>FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA</u>			
7 Clasificación Internacional (51): _____			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SE	31.05.2002	0201659-0
ESTA ES UNA SOLICITUD DIVISIONAL DEL EXPEDIENTE No. 04-121.339			
9 Comprobante de pago No. <u>10-1.268</u>		Fecha <u>02-03-2010</u>	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

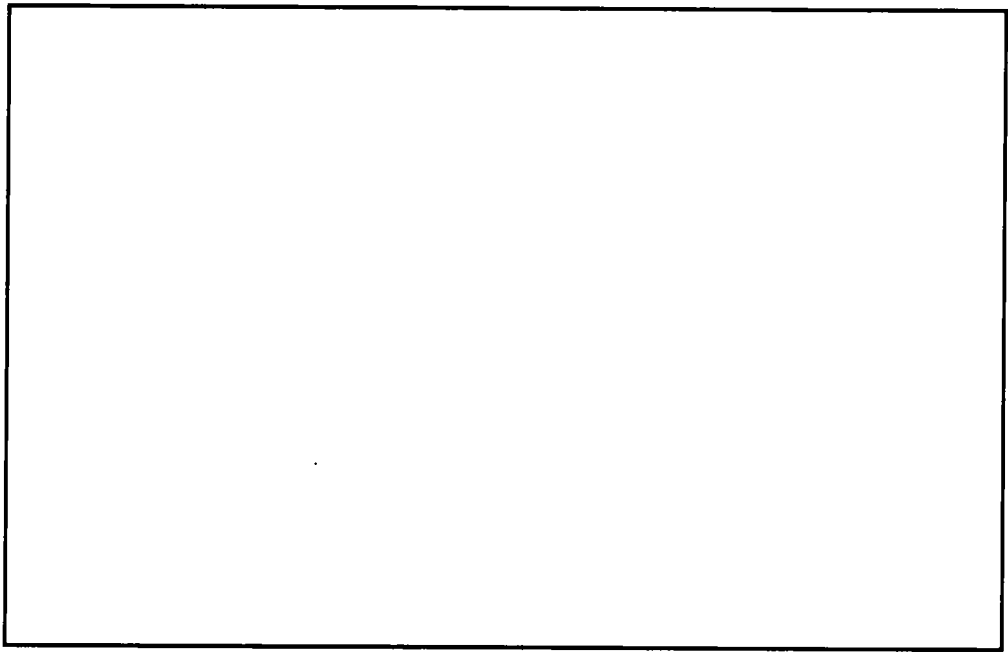
341 341 3

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ 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 de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: _____
C.C. 80.410.337 de Usaqué TP 57492 del C.S.J.

342 4
342 113253

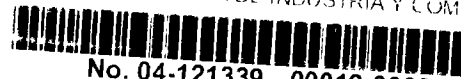
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,268

FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-121339- -00012-0000

Fecha 2010 03-05 16:40:50 Dep: 2020 DIR NULVASOR
Tra 11 PATENTILYII Lve 379 FASLACIONALII
Act 329 CIOINFORMACION Folios 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754787	104946402	06/01/2010	98.466.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICIT DES	98.466.000.00

OTRO: CIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RECEIVED E

RECEIVED DE CASH APLICADO A

343 3435

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101424 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00,
9/22, 9/52, 47/36, 31/397, A61P 9/00

SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE03/00858

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 27 May 2003 (27.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0201659-0 31 May 2002 (31.05.2002) SE

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MAGNUSSON, An-
ders [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE). THUNE, Mikael [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

Published:

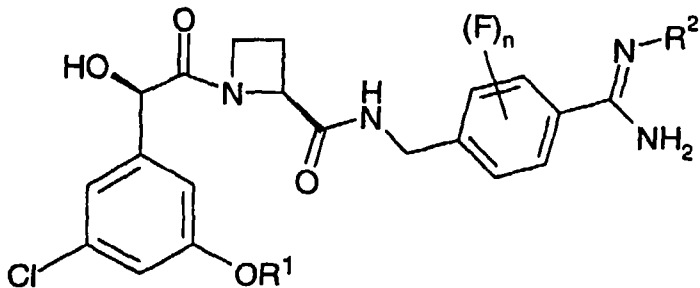
— with international search report

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MODIFIED RELEASE PHARMACEUTICAL FORMULATION

WO 03/101424 A1



(I)

(57) Abstract: A modified re-
lease pharmaceutical composition
comprising, as active ingredient,
a compound of formula (I),
wherein R₁ represents C₇-2#191
alkyl substituted by one or more
fluoro substituents; R₂ represents
hydrogen, hydroxy, methoxy
or ethoxy; and n represents 0,
1 or 2; or a pharmaceutically
acceptable salt thereof; and a
pharmaceutically acceptable
diluent or carrier; provided that
the formulation may only contain

iota-carrageenan and a neutral gelling polymer when the compound of formula (I) is in the form of a salt; such formulations being
of use for the treatment of a cardiovascular disorder.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Diciembre de 2003 (11.12.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/101424 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/00,
9/22, 9/52, 47/36, 31/397, A61P 9/00

SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE03/00858

(22) Fecha de Presentación Internacional:
27 de mayo de 2003 (27.05.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Países designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0201659-0 31 de mayo de 2002 (31.05.2002) SE

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
MAGNUSSON, Anders [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). THUNE, Mikael [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

— en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y que se le conceda una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— de la determinación del inventor / de los inventores (Regla 4.17(iv)) para US únicamente

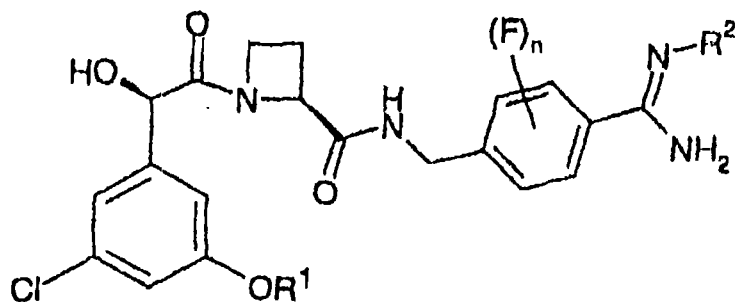
Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

(81) Países designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA



(I)

(57) Extracto: Una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ representa C₁₋₂alquilo sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o etoxi; y n representa 0, 1 ó 2, o su sal farmacéuticamente aceptable; y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables; con la condición que la

formulación sólo puede contener iota-carragenina y un polímero gelinizante neutro cuando el compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal; siendo tales formulaciones útiles para el tratamiento de un trastorno cardiovascular.

WO 03/101424 A1

345 7

~~345~~

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Esta información se refiere a novedosas formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata que posibilitan la administración modificada de sustancias farmacéuticas particulares, a la manufactura de tal formulación, y al uso de tal formulación en el tratamiento o prevención de trombosis.

A menudo es necesario administrar compuestos farmacéuticamente activos con frecuencia durante todo el día, con el fin de mantener un nivel terapéutico deseado de principio activo en el plasma, tejidos del cuerpo y/o tubo digestivo. Éste es particularmente el caso en donde se pretende administrar el medicamento oralmente y proporcionar una respuesta uniforme durante un período ampliado de tiempo.

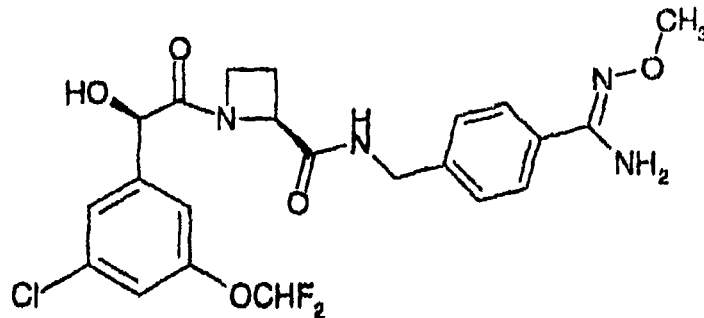
Durante los últimos treinta años más o menos, formas farmacéuticas de liberación modificada se han convertido cada vez más en un método preferido de administrar ciertos medicamentos a pacientes, particularmente *por* la vía oral. Tales formas pueden, por ejemplo, posibilitar la liberación de medicamento durante un período ampliado de tiempo, reduciendo así el número de dosis diarias requeridas, y tiempo durante el cual la velocidad de liberación puede ser sustancialmente uniforme y/o constante, en una parte específica del tubo digestivo, o pulsativa.

Existen numerosas formas farmacéuticas de liberación modificada conocidas en el arte, y éstas se han resumido por, *entre otros*, De Haan y Lerk en *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, **6**, 57 (1984); Banker en "*Medical Applications of Controlled Release*", **Vol II**, eds. Langer and Wise (1984) Boca Raton, Florida, en las páginas 1 a 34; Graffner en *Industrial Aspects of Pharmaceuticals*, ed. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) en las páginas 93 a 104; y Proudfoot "*Dosage Regimens: Their Influence on the Concentration-Time Profile of the Drug in the Body*", en las páginas 191 a 211 de "*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone).

La Solicitud Internacional de Patente No. PCT/SE01/02657 (WO 02/44145, fecha de prioridad más reciente 1 de diciembre de 2000,

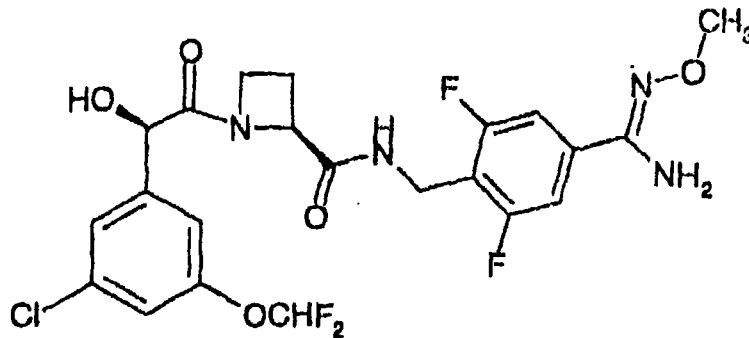
presentada el 30 de noviembre de 2001, publicada el 6 de junio de 2002) divulga un número de compuestos que son, o se metabolizan en compuestos que son, inhibidores competitivos de proteasas tipo tripsina, tales como trombina. Los siguientes tres compuestos se cuentan entre los que se divulgan específicamente:

(a) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)\text{-(S)Aze-Pab(OMe):}$



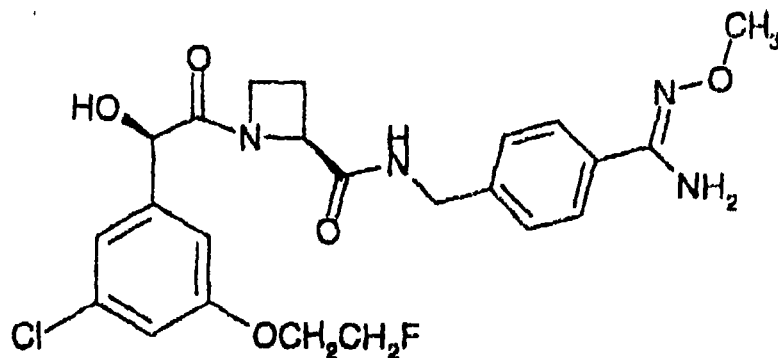
compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto A;

(b) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)\text{-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe):}$



compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto B; y

(c) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)\text{-(S)Aze-Pab(OMe):}$



compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto C.

Los Compuestos de metoxiamidina A, B y C se metabolizan luego de la administración oral y/o parenteral a un mamífero y forman los correspondientes compuestos de la amidina libre, compuestos éstos últimos

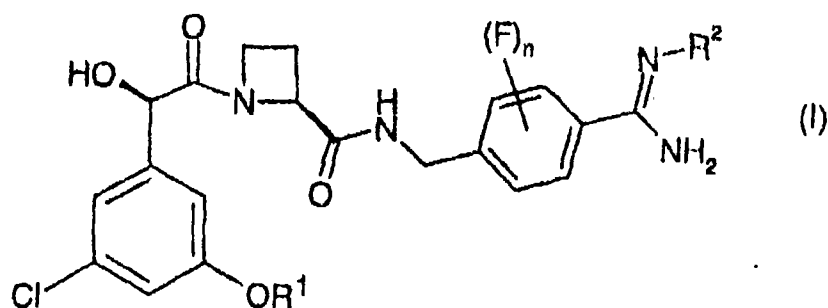
que, según se ha descubierto, son potentes inhibidores de trombina. En consecuencia:

- Compuesto A se metaboliza en $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab}$ (compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto D) por un intermedio profármaco $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OH)}$ (compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto G);
- Compuesto B se metaboliza en $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)}$ (compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto E) por un intermedio profármaco $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OH)}$ (compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto H); y,
- Compuesto C se metaboliza en $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab}$ (compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto F) por un intermedio profármaco $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OH)}$ (compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto J).

Procesos para la síntesis de Compuestos A, B, C, D, E, F, G y J se describen en Ejemplos 12, 40, 22, 3, 39, 21, 2 y 31 (respectivamente) de la solicitud internacional de patente No. PCT/SE01/02657. Una formulación de liberación modificada de estos compuestos, o sus metabolitos tiene que describirse todavía en la literatura.

Ya hemos descubierto que los Compuestos A y C pueden formularse en ciertas formulaciones de iota-carragenina de liberación modificada, y hemos encontrado ahora que los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden formularse en otras formas farmacéuticas de liberación modificada que son fáciles de administrar, por ejemplo mediante administración oral.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se provee una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I):

348 (1)
~~348~~

en donde

R¹ representa C₁₋₂ alquilo sustituido por uno o más fluoro sustituyentes;

R² representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o etoxi, y

n representa 0, 1 ó 2;

o su sal farmacéuticamente aceptable; y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la condición que la formulación pueda contener únicamente iota-carragenina y un polímero gelificante neutro cuando el compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal; formulaciones que se designan en lo sucesivo como "las formulaciones de la invención".

Los compuestos de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, pueden estar en la forma de un solvato, un hidrato, un solvato/hidrato mixto o, preferiblemente, un no solvato, tal como un no hidrato. Los solvatos pueden ser de uno o más disolventes orgánicos, tales como alcoholes (por ejemplo C₁₋₄) alquílicos inferiores (por ejemplo metanol, etanol o *iso*-propanol), cetonas (tales como acetona), ésteres (tales como acetato de etilo) o sus mezclas.

En un aspecto particular de la invención R¹ es CHF₂ ó CH₂CH₂F.

La variable n es preferiblemente 0 ó 2.

Compuestos más preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos en los cuales n representa 0, o aquellos en los cuales n representa 2, proporcionando así dos átomos de fluoro localizados en las posiciones 2 y 6 (es decir, las dos posiciones *orto* relativas al punto de unión del anillo benceno al grupo -NH-CH₂-).

El compuesto de fórmula (I) es especialmente Compuesto A, Compuesto B o Compuesto C.

34911
~~349~~

Un polímero gelificante neutro es un polímero(s) erosionable neutro solo, o una mezcla de más de uno, que tiene propiedades gelificantes y que tiene solubilidad sustancialmente independiente del pH.

Sales preferidas de los compuestos de fórmula (I) son sales de adición de ácido. Sales de adición de ácido incluyen sales inorgánicas de adición de ácido, tales como aquellas de ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos hidrohálicos, tales como ácido bromhídrico y ácido clorhídrico. Sales más preferidas de adición de ácido incluyen aquellas de ácidos orgánicos, tales como aquellas de ácido dimetilfosfórico; ácido sacarínico; ácido ciclohexilsulfámico; aquellas de ácidos carboxílicos (tales como ácido maleico, ácido fumárico, ácido aspártico, ácido succínico, ácido malónico, ácido acético, ácido benzoico, ácido tereftálico, ácido hipúrico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido pamoico, ácido hidroxibenzoico y similares); aquellas de hidroxiaácidos (tales como ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico (incluidos ácido L-(-)-málico y ácido D,L-málico), ácido glucónico (incluido ácido D-glucónico), ácido glicólico, ácido ascórbico, ácido láctico y similares); aquellas de aminoácidos (tales como ácido glutámico (incluidos ácidos D-glutámico, L-glutámico y D,L-glutámico), arginina (incluida L-arginina), lisina (incluidos clorhidrato de L-lisina y L-lisina), glicina y similares); y, particularmente, aquellas de ácidos sulfónicos, (tales como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácidos canforsulfónicos (incluidos ácido 1S-(+)-10-canforsulfónico y ácidos (+/-) canforsulfónicos), ácido etanosulfónico, un ácido propanosulfónico (incluido ácido *n*-propanosulfónico), un ácido butanosulfónico, un ácido pentanosulfónico, un ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-xilenosulfónico, ácido 2-mesitilenosulfónico, ácidos naftalenosulfónicos (incluidos ácido 1,5-naftalenosulfónico y ácido naftalenosulfónico), ácido bencenosulfónico, ácidos hidroxibencenosulfónicos, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 3-hidroxietanosulfónico y similares).

Sales particularmente preferidas incluyen aquellas de ácidos C₁₋₆ (por ejemplo C₁₋₄) alquenosulfónicos, tales como ácido etanosulfónico (esilato) y ácido propanosulfónico (por ejemplo ácido *n*-propanosulfónico) y ácidos

35012
~~350~~

arilsulfónicos sustituidos de manera opcional (por ejemplo con uno o más grupos C_{1-2} alquilo), tales como ácido bencenosulfónico (besilato) y ácido naftalenodisulfónico.

Proporciones estequiométricas de ácido a base libre están en el rango 0.25:1.5 a 3.0:1, tales como 0.45:1.25 a 1.25:1, incluido 0.50:1 a 1:1.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una formulación que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma sustancialmente cristalina.

Aunque hemos descubierto que es posible producir compuestos de la invención en formas que son cristalinas en más de 80%, por "sustancialmente cristalina" incluimos cristalina en más de 20%, preferiblemente en más de 30%, y más preferiblemente en más de 40% (por ejemplo, en más de 50, 60, 70, 80 ó 90%).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee asimismo un compuesto de la invención en forma parcialmente cristalina. Por "parcialmente cristalina" incluimos 5% o entre 5% y 20% cristalina.

El grado (%) de cristalinidad puede determinarse por la persona experta usando difracción de rayos X en polvo (XRPD). También pueden emplearse otras técnicas, tales como NMR de estado sólido, FT-IR, espectroscopia Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría.

Compuestos preferidos de fórmula (I) que pueden prepararse en forma cristalina incluyen sales de ácidos C_{1-6} (por ejemplo C_{2-6} , tales como C_{2-4}) alcanosulfónicos, tales como ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico (por ejemplo ácido *n*-propanosulfónico) y ácidos arilsulfónicos opcionalmente sustituidos, tales como ácido bencenosulfónico y ácido naftalenodisulfónico.

El término composición farmacéutica de "liberación modificada" se entenderá bien por la persona experta como inclusiva de cualquier composición/formulación en la cual la iniciación y/o velocidad de liberación del medicamento se altera por manipulaciones galénicas y, en consecuencia, incluye la definición provista en la *Farmacopea de los*

Estados Unidos (USP XXII) en las páginas xliii y xliv de la parte del prefacio/preámbulo, cuya divulgación relevante en ese documento se incorpora aquí por referencia.

En el presente caso, la liberación modificada puede posibilitarse por medio de un vehículo apropiado farmacéuticamente aceptable, y/o otros medios, vehículo o medios que (según lo apropiado) causen una alteración de la iniciación y/o velocidad de liberación de ingrediente activo. Por lo tanto, el término se entenderá por aquellos expertos en el arte como inclusivo de composiciones que se adaptan (por ejemplo, como se describe aquí) para permitir una liberación de medicamento "sostenida", "prolongada" o "extendida" (en la cual el medicamento se libera a una velocidad suficientemente retardada para producir una respuesta terapéutica sobre un período de tiempo requerido, incluida opcionalmente la provisión de una cantidad inicial de medicamento que se hace disponible en un tiempo predeterminado luego de la administración, para causar una respuesta terapéutica deseada inicial); composiciones que posibilitan una liberación "retardada" de medicamento (en la cual la liberación de medicamento se retarda hasta que se alcanza una zona específica del tubo digestivo, luego de lo cual la liberación del medicamento puede ser pulsátil o modificarse aún más, como se indica más arriba); así como las composiciones denominadas de "acción repetida" (en las cuales una dosis de medicamento se libera inmediatamente o algún tiempo después de la administración, y dosis adicionales se liberan en un tiempo posterior).

Preferimos que las composiciones de la invención permitan una liberación retardada o, más preferiblemente, una liberación de medicamento sostenida (que es prolongada o extendida) durante un período de tiempo. Composiciones más preferidas de la invención pueden adaptarse (por ejemplo como se describe aquí) para proporcionar una dosis suficiente de medicamento durante el intervalo de tiempo (independientemente del número de dosis por unidad de tiempo) para producir un efecto terapéutico deseado. La liberación puede ser uniforme y/o constante durante un período extendido de tiempo, u otra modalidad.

352 14
~~352~~

Las composiciones de la invención, por ejemplo, pueden estar en la forma de las siguientes, todas las cuales son bien conocidas por los expertos en el arte:

- (a) Píldoras recubiertas, tabletas o cápsulas, que pueden diseñarse para liberar por lo menos alguna cantidad del medicamento cuando la formulación en cuestión alcanza una zona particular del tubo digestivo. Por ejemplo, tales tabletas pueden suministrarse con alguna forma de cubierta gastro-resistente, tal como una capa recubridora entérica, que posibilite la liberación de por lo menos parte del medicamento presente en la formulación en una parte específica del tubo digestivo, tal como las zonas intestinales.
- (b) Sistemas de unidad múltiple o multiparticulado, que pueden estar en la forma de micropartículas, microesferas o píldoras que comprenden el medicamento (las cuales unidades múltiples / multiparticulados pueden posibilitar la descarga gradual de la formulación, que contiene el medicamento, del estómago al duodeno y, posteriormente, a través del intestino delgado y grueso, liberando simultáneamente el medicamento a una velocidad pre-determinada).
- (c) Formulaciones que comprenden dispersiones o soluciones sólidas de compuesto activo en una matriz, que pueden estar en la forma de una cera, goma o grasa, o, particularmente, en la forma de un polímero, en el cual la liberación del medicamento tiene lugar mediante erosión superficial gradual de la tableta y/o difusión.
- (d) Sistemas que comprenden una capa bioadhesiva, capa que puede facilitar la retención prolongada de la composición de la invención en una zona particular del tubo digestivo (por ejemplo el estómago). Esto incluye sistemas de flotación o inmersión (que son sistemas de densidad alta y baja, respectivamente), así como sistemas denominados "aumentadores del volumen".
- (e) Dispositivos denominados "pendientes", en los cuales el medicamento se une a una resina de intercambio de iones, que posibilita la liberación gradual del medicamento mediante la

353
383 15

influencia de otros iones presentes en el tubo digestivo, por ejemplo, el entorno ácido del estómago.

- (f) Dispositivos en los cuales el ritmo de liberación del medicamento se controla mediante su potencial químico (por ejemplo, la Bomba Osmótica).
- (g) Sistemas en los cuales el medicamento se libera por difusión a través de membranas, incluidos sistemas multicapa.
- (h) Dispositivos que actúan de acuerdo con una señal externa, para liberar una pequeña cantidad de medicamento.
- (i) Sistemas auto-programados, activos, que pueden contener un elemento sensor, elemento que responde a un entorno biológico particular para modular la administración del medicamento.
- (j) Depósitos silásticos (de silicona-plástico) de liberación controlada, que liberan medicamento como una función de la difusión de agua y/o fluidos gastrointestinales en el dispositivo *por* un puerto de entrada/salida, que resulta en la disolución y liberación subsiguiente de medicamento.

Los principios anteriores se discuten exhaustivamente en referencia del arte previo, inclusive *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 6, 57 (1984); *Medical Applications of Controlled Release*, Vol II, eds. Langer and Wise (1984) Boca Raton, Florida, en las páginas 1 a 34; *Industrial Aspects of Pharmaceuticals*, ed. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) en las páginas 93 a 104; y páginas 191 a 211 de "*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone); así como las referencias citadas en los documentos arriba mencionados, cuyas divulgaciones en todos esos documentos se incorporan aquí por referencia.

En otro aspecto, la presente invención provee una formulación oral de liberación modificada en donde R^2 es hidroxilo o metoxi, (tal como Compuesto A, B, C, G, H o J; R^2 es especialmente metoxi, por ejemplo Compuesto A, B o C) o su sal farmacéuticamente aceptable (especialmente su sal cristalina; tal como una sal de ácido C_{1-6} (por ejemplo C_{2-6} , tal como

354 16

~~354~~

C₂₋₄) alcanosulfónico, o una sal de ácido arilsulfónico opcionalmente sustituido).

La invención incluye formulaciones parenterales de liberación modificada que usan compuestos de fórmula (I). En un aspecto adicional la presente invención provee una formulación parenteral de liberación modificada en donde R² es hidrógeno (tal como Compuesto D, E o F).

En todavía un aspecto más la invención provee una formulación de liberación modificada que comprende una matriz gelificante. La matriz comprende preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), iota-carragenina, dodecilsulfato de sodio (SDS) y/o goma xantana.

Más preferiblemente la matriz comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), iota-carragenina y/o PEO. La HPMC puede ser una o una mezcla de dos o más HPMCs de diferentes viscosidades o pesos moleculares (como se describe en una parte más adelante).

La invención provee igualmente una formulación de liberación modificada que comprende una o más HPMCs y uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que comprende: iota-carragenina, celulosa microcristalina, un lubricante (tal como estearilfumarato de sodio) o manitol.

La invención provee además, en un aspecto adicional, una formulación de liberación modificada que comprende goma xantana; o que comprende iota-carragenina y PEO (como se describe más adelante).

Por consiguiente, formulaciones apropiadas de liberación modificada pueden prepararse de acuerdo con técnicas estándar en farmacia, tal como se describe aquí en los documentos arriba mencionados, y/o que son bien conocidas.

Preferimos que, en las composiciones de la invención, el ingrediente activo se provea junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, preferimos que las composiciones de la invención se presenten en la forma de ingrediente activo en un matriz polimérica.

A este respecto, preferimos que las composiciones de la invención se provean para administración oral en la forma de un sistema de liberación

355 17

355

modificada así llamado de "esponjamiento", o un sistema de liberación modificada de "matriz gelificante", en el cual el ingrediente activo se provee junto con un polímero que se esponja en un medio acuoso (que es un "componente gelificante hidrófilo"). El término "medio acuoso" tiene que entenderse en este contexto como inclusivo de agua, y líquidos que son, o que se aproximan a, aquellos presentes en el tubo digestivo de un mamífero. Tales sistemas poliméricos comprenden típicamente estructuras macromoleculares hidrófilas, las cuales en una forma seca pueden hallarse en estado vítreo, o al menos parcialmente cristalino, y que se esponjan cuando entran en contacto con medios acuosos. La liberación modificada del medicamento se realiza, por lo tanto, por uno o más de los siguientes procesos: transporte del disolvente a la matriz polimérica, esponjamiento del polímero, difusión del medicamento a través del polímero esponjado y/o erosión del polímero, uno o más de los cuales puede servir para liberar el medicamento lentamente de la matriz polimérica al medio acuoso.

Por consiguiente, materiales poliméricos apropiados (que actúan como vehículos), los cuales pueden usarse como el componente gelificante hidrófilo de una composición de liberación modificada de matriz gelificante incluyen aquellos con un peso molecular de más de 5000 g/mol, y que:

- (a) son por lo menos escasamente solubles en; o
 - (b) se esponjan cuando se ponen en contacto con,
- medios acuosos (como se definen más arriba en el texto), de modo que permitan la liberación de medicamento del vehículo.

Polímeros apropiados de matriz gelificante, los cuales pueden ser sintéticos o naturales, incluyen por consiguiente polisacáridos, tales como maltodextrina, xantana, dextrina escleroglucana, almidón, alginatos, pululana, ácido hialurónico, quitina, quitosana y similares; otros polímeros naturales, tales como proteínas (albúmina, gelatina etc.), poli-L-lisina; ácido poli(acrílico) sódico; poli(hidroxiálquilmacratos) (por ejemplo poli(hidroxietilmacrato)); carboxipolimetileno (por ejemplo Carbopol™); carbómero; polivinilpirrolidona; gomas, tales como goma guar, goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma de algarrobo, goma de

356 18
~~356~~

tamarindo, goma de gelana, goma tragacanto, agar, pectina, gluten y similares; alcohol poli(vinílico); alcohol etilen vinílico; poli(óxido de etileno) (PEO); y éteres de celulosa, tales como hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), carboxietilcelulosa (CEC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC), hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC) y carboximetilcelulosa sódica (Na CMC); así como copolímeros y/o mezclas (simples) de cualquiera de los polímeros ya mencionados. Algunos de los polímeros arriba mencionados pueden además enlazarse cruzadamente mediante técnicas estándar.

Para las composiciones de la invención en la forma de sistemas de matriz gelificante, preferimos el polímero de esponjamiento principal que se emplea se HPC, maltodextrina, escleroglucana o carboxipolimetileno, más preferiblemente, PEO o xantana, y, especialmente, HPMC, así como copolímeros y/o mezclas (simples) de cualquiera de estos polímeros. También se prefiere iota-carragenina.

Cuando se emplean PEO, xantana y HPMC en (en decir, como mínimo uno de los polímeros de) el componente gelificante hidrófilo, pesos moleculares preferidos (es decir, pesos moleculares promedio, determinados por técnicas estándar, tales como osmometría, cromatografía de exclusión de tamaño con un detector de refracción (en la cual el peso molecular se determina mediante curvas de calibración estándar), dispersión de luz y/o técnicas ultracentrífugas), para estos polímeros están en el rango 5,000 g/mol hasta 200,000,000 g/mol, tales como hasta 100,000,000 g/mol, preferiblemente hasta 25,000,000 g/mol y más preferiblemente hasta 20,000,000 g/mol. Pueden emplearse mezclas de polímeros PEO, xantana y HPMC con diferentes pesos moleculares en estos rangos.

Polímeros HPMC apropiados incluyen además aquellos que producen soluciones 2% p/p de polímero en agua con viscosidades, medidas por técnicas estándar, tales como las descritas generalmente en la *Farmacopea de los Estados Unidos XXIV* (USP XXIV/NF19) en la página 2002 y

357 19

siguientes, así como, específicamente, en las páginas 843 y 844 (cuyas revelaciones relevantes en ese documento se incorporan aquí por referencia), de entre 3 y 150,000 cps (a 20°C), tales como entre 10 y 120,000 cps, preferiblemente entre 30 y 50,000 cps y, más preferiblemente, entre 50 y 15,000 cps. Pueden emplearse mezclas de polímeros HPMC con diferentes viscosidades entre estos rangos, con el fin, por ejemplo, de obtener mezclas de HPMC que produzcan soluciones como se menciona arriba con viscosidades "promedio" (es decir, una viscosidad de la mezcla) en los rangos preferidos ya mencionados. Análogamente, pueden emplearse mezclas de polímeros HPMC (con viscosidades y/o viscosidades "promedio" en estos rangos) con otros polímeros mencionados arriba. Polímeros HPMC apropiados incluyen aquellos que cumplen los tipos de sustitución estándar de la *Farmacopea de los Estados Unidos* 2208, 2906, 2910 y 1828 (véase USP XXIV/NF19 para mayores detalles). Polímeros HPMC apropiados incluyen, por lo tanto, aquellos que se venden bajo la marca registrada METHOCEL™ (Dow Chemical Corporation) o la marca registrada METOLOSE™ (Shin-Etsu).

Polímeros apropiados de xantana incluyen aquellos que producen soluciones 1% p/p de polímero en agua con viscosidades, medidas por técnicas estándar, tales como las descritas generalmente en la *Farmacopea de los Estados Unidos* XXIV (USP XXIV/NF19) en la página 2002 y siguientes, así como, específicamente, en las páginas 2537 y 2538 (cuyas divulgaciones relevantes en ese documento se incorporan aquí por referencia), de entre 60 y 2,000 cps (a 24°C), por ejemplo entre 600 y 1,800 cps y, preferiblemente, entre 1,200 y 1,600 cps. Pueden emplearse mezclas de polímeros de xantana con diferentes viscosidades en estos rangos, con el fin, por ejemplo, de obtener mezclas de xantana que producen soluciones como se menciona arriba con viscosidades "promedio" (es decir, una viscosidad de la mezcla) en los rangos preferidos mencionados arriba. Análogamente, pueden emplearse mezclas de polímeros de xantana (con viscosidades y/o viscosidades "promedio" en estos rangos) con otros polímeros mencionados arriba. Polímeros apropiados de xantana incluyen

358 20
~~358~~

los vendidos bajo las marcas registradas XANTURAL™ y KELTROL™ (CPKelco), y SATIAXANE™ (Degussa, Texturant Systems).

La elección del polímero se determinará por la naturaleza del ingrediente activo/medicamento que se emplea en la composición de la invención, así como la velocidad deseada de liberación. En particular, se notará por la persona experta, por ejemplo en el caso de HPMC, que un peso molecular más alto proveerá, en general, una velocidad más lenta de liberación de medicamento de la composición. Más aún, en el caso de HPMC, diferentes grados de sustitución de grupos metoxilo y grupos hidroxipropoxilo darán lugar a cambios en la velocidad de liberación de medicamento de la composición. En este aspecto, y como se indicó más arriba, puede ser deseable proporcionar composiciones de la invención en la forma de sistemas de matriz gelificante, en los cuales el vehículo de polímero se provee mediante una combinación de dos o más polímeros de, por ejemplo, diferentes pesos moleculares, por ejemplo, como se describe a partir de ahora, con el fin de producir un perfil particular de liberación requerido o deseado.

Cuando están en la forma de sistemas de matriz gelificante, hemos descubierto igualmente que la velocidad de liberación de medicamento de composiciones de la invención puede regularse controlando la proporción medicamento: polímero en composiciones individuales, y la proporción área superficial: volumen de las mismas, (por ejemplo tabletas) que comprenden el medicamento y el sistema vehículo del polímero.

Composiciones de la invención, en la forma de un sistema de matriz gelificante u otra modalidad, pueden contener uno o más excipientes adicionales (además del sistema vehículo del polímero) para modificar aún más la liberación del medicamento, para mejorar las propiedades físicas y/o químicas de la composición final, y/o para facilitar el proceso de manufactura. Tales excipientes son convencionales en la formulación de composiciones de liberación modificada.

Por ejemplo, composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes diluyentes: fosfato de calcio (fosfato monocalcico,

359 71

fosfato dicálcico y fosfato tricálcico), lactosa, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, dióxido de titanio, silicato de aluminio y similares. Diluyentes preferidos incluyen celulosa microcristalina y también manitol.

Composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes lubricantes: estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y similares.

Composiciones de la invención pueden contener un suavizante, tal como una sílice coloidal.

Composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes aglutinantes: polivinilpirrolidona, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, un polietilen glicol (PEG), una HPMC de un bajo peso molecular, una MC de un bajo peso molecular, una HPC de un bajo peso molecular y similares. Aglutinantes preferidos incluyen celulosa microcristalina.

Composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes agentes controladores de pH: ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico y similares) o sus sales de metal alcalino (por ejemplo sodio), sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo sales de sodio, magnesio o calcio) de ácidos inorgánicos (tales como ácido carbónico o ácido fosfórico), óxidos de magnesio, así como sulfatos, metabisulfatos, propionatos y sorbatos de metal alcalino y metal alcalinotérreos (por ejemplo sodio, calcio, potasio y similares).

Otros excipientes adicionales pueden incluir agentes colorantes, saborizantes, solubilizantes (tales como SDS), agentes de recubrimiento, preservantes, etc.

Pueden emplearse combinaciones de los excipientes adicionales indicados más arriba.

Se observará que algunos de los excipientes arriba mencionados, que pueden estar presentes en la composición final de la invención, pueden tener más de una de las funciones indicadas más arriba. Más aún, excipientes adicionales mencionados arriba pueden funcionar asimismo como parte de un componente gelificante hidrófilo en un sistema de matriz

360 22
360

gelificante.

La cantidad total de excipientes adicionales (no incluyendo, en el caso de sistemas de matriz gelificante, el vehículo(s) del polímero principal) que pueden estar presentes en la composición de la invención dependerá de la naturaleza de la composición, así como de la naturaleza, y cantidades de, los demás constituyentes de esa composición, y pueden ser una cantidad de hasta 85%, por ejemplo entre 0.1 a 75%, tal como 0.2 a 65%, preferiblemente 0.3 a 55%, más preferiblemente 0.5 a 45% y, especialmente 1 a 40%, tal como 2 a 35% p/p. En cualquier caso, la elección, y cantidad, de excipiente (s) pueden determinarse rutinariamente (es decir, sin recurso a un aporte inventivo) por la persona experta.

En sistemas de matriz gelificante, la cantidad de polímero en el sistema debe ser suficiente para garantizar que se proporcione una dosis suficiente de medicamento durante el intervalo de administración, para producir el efecto terapéutico deseado. Por consiguiente, para un sistema de matriz gelificante, preferimos que tome por lo menos 2 horas (preferiblemente por lo menos 4 horas, especialmente por lo menos 6 horas) para que el 80% (especialmente 60%) del contenido inicial del medicamento de la composición se libere a un paciente después de la administración bajo las condiciones de prueba descritas a partir de ahora, y particularmente durante un período de entre 8 y 24 horas. Muy preferiblemente por lo menos 80% del contenido inicial del medicamento de la composición se libera en un tiempo aproximadamente entre 8 y 24 horas. Cantidades apropiadas de polímero que pueden incluirse, las cuales dependerán, *entre otros*, del ingrediente activo que se emplea en la composición, cualesquiera excipientes que puedan estar presentes y la naturaleza del polímero que se emplea, están en el rango 5 a 99.5%, por ejemplo 10 a 95%, preferiblemente 30 a 80% p/p. En cualquier caso, la elección y la cantidad del polímero pueden determinarse rutinariamente por la persona experta.

En otra formulación preferida preferimos que los compuestos de la invención se formulen juntos en una composición de matriz gelificante, que

comprenda iota-carragenina y uno o más polímeros gelificantes neutros.

La iota-carragenina está preferiblemente presente en tal preparación preferida en un nivel de más de 15% en peso. Grados preferidos de iota-carragenina incluyen iota-carragenina de grado farmacéutico (por ejemplo, disponible de FMC Biopolymer), que tiene una viscosidad de no menos de 5 centipoise (cps), preferiblemente en el rango 5-10 cps (para una solución al 1.5% calentada a 82°C, tras lo cual se midió la viscosidad a 75°C con un viscosímetro Brookfield LV equipado con un husillo #1 que giraba a una velocidad de 30 rpm), y iota-carragenina de grado técnico (por ejemplo, disponible de Fluka Biochemica), que tiene preferiblemente una viscosidad de no menos de 14 mPa.s, para una solución acuosa al 0.3 % calentada a 20°C, tras lo cual se midió la viscosidad usando un viscosímetro de esfera, de tipo Haake, usado junto con un termostato Lauda C3 y Hakke Mess-System III, y usando esferas de acero inoxidable recubiertas de oro de densidad 7.8 g/cm³.

El polímero gelinizante neutro puede ser uno solo, o una mezcla de más de uno, polímero(s) neutro que tiene propiedades gelinizantes y que posee solubilidad sustancialmente independiente del pH.

El polímero gelinizante neutro está, preferiblemente, presente en la formulación en un nivel de más de 10%, pero preferiblemente más de 20% en peso.

Polímeros gelinizantes neutros apropiados incluyen óxido de polietileno (PEO), derivados y miembros de la familia PEO (por ejemplo, polietilen glicol (PEG)), que preferiblemente existen el forma natural en el estado sólido, de peso molecular o viscosidad apropiados. Si se usa como un polímero gelinizante neutro único, un PEO tiene preferiblemente un MW (peso molecular) de ≥ 4 millones (4M), correspondiente a un rango de viscosidad de la solución acuosa de 1650-5500 mPa.s (ó 1650-5500 cps; medido para una solución acuosa al 1% a 25°C, usando un viscosímetro Brookfield RVF, con un husillo No. 2, a 2 rpm). Otros ejemplos de PEOs apropiados incluyen un PEO de MW alrededor de 5 millones (5M), correspondiente a un rango de viscosidad de la solución acuosa de 5500-

7500 mPa.s, o un PEO de MW alrededor de 8 millones (8M), correspondiente a un rango de viscosidad de la solución acuosa de 10000-15000 mPa.s. Este rango cubre el valor de la viscosidad de solución típica (en cps) medido a 25°C, citado para polímero, en la USP 24/NF 19, edición 2000, páginas 2285-2286. Si se usa PEG como un polímero gelinizante neutro único, éste tiene preferiblemente un peso molecular elevado, por ejemplo, un MW de alrededor 20000, correspondiente a un rango de viscosidad de 2700-3500 mPa.s (ó 2700-3500 cps), medido usando una solución acuosa al 50% (p/p) a 20°C, usando un viscosímetro capilar (Ubbelohde o equivalente). [Ref: Farmacopea Europea 3ª Ed., 2000, Suplemento, páginas 908-909.]

Otros polímeros gelinizantes neutros apropiados incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con viscosidades adecuadamente altas (por ejemplo "HPMC 50 cps", "HPMC 10000 cps", "HPMC 15000 cps", "HEC tipo HH" ó "HEC tipo H"). Cuando se emplea como un polímero neutro único, los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa como "HPMC 10000 cps" y "HPMC 15000 cps" tienen, respectivamente, viscosidades aparentes de 7500-14000 mPa.s (ó 7500-14000 cps), y 11250-21000 mPa.s (ó 11250-21000 cps), medidas a 20°C con una solución acuosa al 2% (p/p), calculadas con referencia a la sustancia seca, usando un viscosímetro capilar (Ubbelohde o equivalente). Un tipo de polímero de hidroxietilcelulosa, por ejemplo, "Natrosol 250 Pharma, tipo HH", de Hercules Incorporated (Aqualon), muestra típicamente una viscosidad Brookfield de alrededor de 20,000 mPa.s usando un instrumento Brookfield Synchro-Lectric Modelo LVF, en las condiciones concentración de la solución al 1%, husillo No. 4, velocidad del husillo 30 rpm, factor 200, 25°C (Véase Natrosol Physical and Chemical Properties booklet, 33.007-E6 (1993), página 21).

Formulaciones particulares que pueden mencionarse incluyen aquellas en los cuales el compuesto de la invención se formula junto con iota-carragenina y HPMC (10,000 cps) en una proporción 50:50 (% en

363 af
363

peso), o junto con iota-carragenina y HPMC (50 cps) & HPMC (10,000 cps) en una proporción 35:60:5 (% en peso), o junto con iota-carragenina y PEO 4M en una proporción 50:50 (% en peso). Excipientes adicionales preferidos en tales formulaciones incluyen lubricantes, tales como estearilfumarato de sodio.

En un aspecto, la invención provee una formulación no inyectable de la invención, que comprende Compuesto A, B o C o su sal; una HPMC y un lubricante (tal como estearilfumarato de sodio). En un aspecto adicional la formulación puede comprender una mezcla de 2 o más HPMCs de diferentes viscosidades (tales como 10,000cPs y 50 cPs). Además, la formulación puede comprender adicionalmente un agente solubilizante [tal como dodecil sulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de sodio o aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40].

Cantidades apropiadas de ingrediente activo en las composiciones de la invención, en la forma de sistemas de matriz gelificante u otra modalidad, dependen de muchos factores, tales como la naturaleza de ese ingrediente (base libre/sal, etc.), la dosis que se requieren, y la naturaleza, y cantidades, de otros constituyentes de la composición. No obstante, pueden estar en el rango 0.5 a 80%, por ejemplo 1 a 75%, tal como 3 a 70%, preferiblemente 5 a 65%, más preferiblemente 10 a 60% y especialmente 15 a 55% p/p. En cualquier caso, la cantidad de ingrediente activo a incluirse puede determinarse rutinariamente por la persona experta.

Una dosis diaria típica de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, está en el rango 0.001 a 100 mg/kg peso corporal de base libre (es decir, en el caso de una sal, excluyendo cualquier peso resultante de la presencia de un ión contrario), independientemente del número de dosis individuales que se administran durante el curso del día. Una dosis diaria preferida está en el rango 20-500 mg.

Composiciones de la invención, tales como las descritas más arriba en el texto, pueden elaborarse de acuerdo con técnicas bien conocidas, tales como las descritas en las referencias mencionadas más arriba en el texto. Composiciones de la invención que están en la forma de sistemas de matriz

364 26
361

gelificante pueden prepararse por técnicas estándar, y usando equipo estándar, conocidos por la persona experta, incluida granulación húmeda o seca, compresión/compactación directa, secamiento, molienda, mezclado, tableteado y recubrimiento, así como combinaciones de estos procesos, por ejemplo, como se describe a partir de este momento.

Aunque las composiciones de la invención se adaptan preferiblemente para administrarse oralmente, su uso no se limita a ese modo de administración. Composiciones de liberación modificada parenteral de la invención, que pueden incluir sistemas que son bien conocidos por aquellas personas expertas en el arte, tales como las basadas en poloxámeros, micoesferas biodegradables, liposomas, suspensiones en aceites y/o emulsiones, pueden prepararse de acuerdo con técnicas estándar, por ejemplo como se describe por Leung *et al* en "*Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications*" (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences*; vol. 29), 2ª edición, eds. Robinson y Lee, Dekker (1987) en el capítulo 10, página 433, cuya divulgación en este documento se incorpora aquí por referencia.

Las composiciones de la invención pueden administrarse una o más veces al día (preferiblemente una vez, pero no más de dos veces, al día), independientemente del número de unidades individuales (formulaciones/composiciones) que se administran como parte de una "dosis".

Las formulaciones de la invención se administran a pacientes mamíferos (incluidos humanos), y, para compuestos de fórmula (I) en donde R^2 no es hidrógeno, se metabolizan luego en el cuerpo para formar compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es hidrógeno, que son farmacológicamente activos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee por consiguiente una formulación de la invención para uso como un producto farmacéutico.

En particular, los compuestos de fórmula (I) son, o se metabolizan luego de la administración para formar, inhibidores potentes de trombina,

365
27
365

por ejemplo, como puede demostrarse en las pruebas descritas en, *entre otros*, la solicitud internacional de patente No. PCT/SE01/02657, así como las solicitudes internacionales de patente WO 02/14270, WO 01/87879 y WO 00/42059, cuyas divulgaciones relevantes en tales documentos se incorporan aquí por referencia.

Por "profármaco de un inhibidor de trombina", incluimos compuestos que se metabolizan luego de la administración y forman un inhibidor de trombina, en una cantidad detectable experimentalmente, luego de la administración.

Por "ingrediente activo" y "sustancia activa" damos a entender el agente farmacéutico (que cubre inhibidor de trombina y sus profármacos) presente en la formulación.

Por lo tanto, se espera que las formulaciones de la invención sean útiles en aquellas afecciones en donde se requiere la inhibición de trombina, y/o afecciones donde es indicada la terapia anticoagulante, incluidas las siguientes:

El tratamiento y/o profilaxis de trombosis e hipercoagulabilidad en la sangre y/o tejidos de animales, incluido el hombre. Se sabe que la hipercoagulabilidad puede llevar a enfermedades tromboembólicas. Afecciones asociadas con hipercoagulabilidad y enfermedades tromboembólicas, que pueden mencionarse, incluyen resistencia a la proteína C activada, heredada o adquirida, tal como mutación de factor V (factor V Leiden), y deficiencias heredadas o adquiridas en antitrombina III, proteína C, proteína S, cofactor II de heparin. Otras afecciones conocidas por estar asociadas con hipercoagulabilidad y enfermedad tromboembólica incluyen anticuerpos antifosfolípidos en circulación (anticoagulante Lupus), homocisteinemia, trombocitopenia inducida por heparina y defectos en la fibrinólisis, así como síndromes de coagulación (por ejemplo coagulación intravascular diseminada (DIC)) y lesión vascular en general (por ejemplo, debida a cirugía).

El tratamiento de afecciones en donde hay un exceso indeseado de trombina sin signos de hipercoagulabilidad, por ejemplo, en enfermedades

366 28
366

neurodegenerativas tales como el mal de Alzheimer.

Estados patológicos particulares que pueden mencionarse incluyen el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trombosis venosa (por ejemplo DVT) y embolismo pulmonar, trombosis arterial (por ejemplo, en infarto del miocardio, angina inestable, apoplejía basada en trombosis y trombosis arterial periférica), y embolismo sistémico usualmente de la aurícula durante la fibrilación auricular (por ejemplo fibrilación auricular no valvular) o del ventrículo izquierdo luego del infarto del miocardio transmural, o causada por deficiencia cardíaca congestiva; profilaxis de re-oclusión (es decir, trombosis) luego de la trombólisis, angioplastia transluminal percutánea (PTA) y operaciones de derivación coronaria; la prevención de re-trombosis luego de la microcirugía y cirugía vascular en general.

Otras indicaciones incluyen el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de coagulación intravascular diseminada causada por bacterias, trauma múltiple, intoxicación o cualquier otro mecanismo; tratamiento anticoagulante cuando la sangre está en contacto con superficies ajenas en el cuerpo, tales como injertos vasculares, endoprótesis vasculares (*stents*), catéteres vasculares, válvulas protésicas mecánicas y biológicas o cualquier dispositivo médico; y tratamiento anticoagulante cuando la sangre está en contacto con dispositivos médicos fuera del cuerpo tales como durante la cirugía cardiovascular usando una máquina cardio-pulmonar o en hemodiálisis; el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del síndrome disneico agudo del adulto e idiopático, fibrosis pulmonar luego del tratamiento con radiación o quimioterapia, choque septicémico, septicemia, respuestas inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a, edema, aterosclerosis aguda o crónica tales como enfermedad arterial coronaria y la formación de placas ateroscleróticas, enfermedad arterial cerebral, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, enfermedad arterial periférica, isquemia, angina (incluida angina inestable), lesión por reperfusión, restenosis luego de angioplastia trans-luminal percutánea (PTA) y cirugía de derivación de arteria coronaria.

367 29
367

La formulación de la presente invención puede comprender igualmente cualquier agente (s) antitrombótico con un mecanismo diferente de acción al de los compuestos de fórmula (I), tales como uno o más de los siguientes: los agentes antiplaquetarios ácido acetilsalicílico, ticlopidina y clopidogrel; receptor de tromboxano y/o inhibidores de sintetasa; antagonistas de receptor de fibrinógeno; miméticos de prostaciclina; inhibidores de fosfodiesterasa; antagonistas de receptor (P_2T) - ADP; e inhibidores de carboxipeptidasa U (CPU).

Compuestos de fórmula (I) que inhiben tripsina y/o trombina pueden ser asimismo útiles en el tratamiento de pancreatitis.

Por consiguiente, las formulaciones de la invención son indicadas en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de estas afecciones.

Las formulaciones de la invención son útiles en la administración de un compuesto de fórmula (I) o su sal a un paciente. Como los compuestos de fórmula (I), y sus sales, son útiles en la profilaxis y el tratamiento de trombosis, las formulaciones de la invención son igualmente útiles en el tratamiento de tal trastorno.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de tratamiento de trombosis, método que comprende la administración de una formulación de la invención a una persona que sufre de, o susceptible a, dicha afección.

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee una formulación de la invención en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de trombosis.

Para evitar dudas, por "tratamiento" incluimos el tratamiento terapéutico, así como la profilaxis, de una afección.

Las composiciones de la invención poseen la ventaja de que proveen una liberación modificada de los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, con el fin de obtener un efecto más uniforme y/o prolongado contra trombosis, y pueden, por lo tanto, proveer una dosificación más eficiente de ingrediente activo, preferiblemente no más de una o dos veces al día.

368 30
368

Composiciones de la invención pueden tener igualmente la ventaja de que pueden prepararse usando métodos establecidos de procesamiento farmacéutico y emplear materiales que están aprobados para uso en alimentos o productos farmacéuticos o de estado regulatorio similar.

Compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando los siguientes procedimientos.

Procedimientos Generales

Se realizó TLC en gel de sílice. El análisis HPLC quiral se llevó a cabo usando una columna 46 mm X 250 mm Chiralcel OD con una columna de guarda de 5 cm. La temperatura de la columna se mantuvo a 35°C. Se usó un caudal de 1.0 mL/min. Se utilizó un detector Gilson 115 UV a 228 nm. La fase móvil constaba de hexanos, etanol y ácido trifluoroacético y las proporciones apropiadas se listan para cada compuesto. Típicamente, el producto se disolvió en una cantidad mínima de etanol y ésta se diluyó con la fase móvil.

En las Preparaciones A – I más adelante, se realizó LC-MS/MS usando un instrumento HP-1100 equipado con un inyector CTC-PAL y una columna 5 Tm, 4x100 mm ThermoQuest, Hypersil BDS-C18. Se empleó un detector API-3000 (Sciex) MS. El caudal era de 1.2 mL/min y la fase móvil (gradiente) constaba de 10-90% acetonitrilo con 90-10% de 4 mM acetato de amonio acuoso, conteniendo ambos 0.2% ácido fórmico. De otro modo, se registraron espectros de masa de baja resolución (LRMS) usando un espectrómetro Micromass ZQ en modo iónico de cambio posneg ESI (rango de masa m/z 100-800); y espectros de masa de alta resolución (HRMS) se registraron usando un espectrómetro Micromass LTC en modo de ionización negativa ES (rango de masa m/z 100-1000) con Leucina Encefalina (C₂₈H₃₇N₅O₇) como estándar de masa interno.

Los espectros ¹H NMR se registraron usando tetrametilsilano como

369
51
369

estándar interno.

Procesos para la síntesis de compuestos de fórmula (I) están contenidos en la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/SE01/02657 (WO 02/44145, fecha de prioridad más reciente 1 de diciembre de 2000, presentada el 30 de noviembre de 2001, publicada el 6 de junio de 2002)), cuya información relevante se incorpora aquí por referencia.

Preparación A: Preparación de Compuesto A

(i) 3-Cloro-5-metoxibenzaldehído

3,5-Dicloroanisol (74.0 g, 419 mmol) en THF (200 mL) se agregó gota a gota a metal magnesio (14.2 g, 585 mmol, pre-lavado con 0.5 N HCl) en THF (100 mL) a 25°C. Luego de la adición, se agregó gota a gota 1,2-dibromoetano (3.9 g, 20.8 mmol). La mezcla marrón oscura resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0°C, y se agregó *N,N*-dimetilformamida (60 mL) en una porción. La mezcla se dividió en porciones con éter dietílico (3 x 400 mL) y 6N HCl (500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir un aceite. Cromatografía de destello (2x) en gel de sílice eluyendo con Hex:EtOAc (4:1) produjo el compuesto del subtítulo (38.9 g, 54%) como un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

(ii) 3-Cloro-5-hidroxibenzaldehído

Una solución de 3-cloro-5-metoxibenzaldehído (22.8 g, 134 mmol; véase paso (i) más arriba) en CH₂Cl₂ (250 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota tribromuro de boro (15.8 mL, 167 mmol) durante 15 min. Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 h, se agregó lentamente H₂O (50 mL). La solución se extrajo entonces con Et₂O (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se

370
320

concentraron *in vacuo*. Cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con Hex:EtOAc (4:1) produjo el compuesto del subtítulo (5.2 g, 25%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.68 (s, 1H)

(iii) 3-Cloro-5-difluorometoxibenzaldehído

Una solución de 3-cloro-5-hidroxibenzaldehído (7.5g, 48 mmol; véase paso (ii) más arriba) en 2-propanol (250 mL) y 30% KOH (100 mL) se calentó a reflujo. Mientras se agitaba, se hizo burbujear CHClF_2 en la mezcla de reacción durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con 1N HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con Hex:EtOAc (4:1) produjo el compuesto del subtítulo (4.6 g, 46%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.60 (t, $J_{\text{H-F}} = 71.1$ Hz, 1H)

(iv) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R,S)CH(OTMS)CN}$

Una solución de 3-cloro-5-difluorometoxibenzaldehído (4.6 g, 22.3 mmol; véase paso (iii) más arriba) en CH_2Cl_2 (200 mL) se enfrió a 0°C . Se agregaron ZnI_2 (1.8 g, 5.6 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2.8 g, 27.9 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 15 h. La mezcla se concentró parcialmente *in vacuo* proporcionando el compuesto del subtítulo como un líquido, el cual se usó directamente en el paso (v) más adelante, sin más purificación o caracterización.

(v) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R,S)CH(OH)C(NH)OEt}$

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R,S)CH(OTMS)CN}$ (6.82 g, asumir 22.3 mmol; véase paso (iv) más arriba) se agregó gota a gota a HCl/EtOH (500 mL). La

371-53
371

mezcla de reacción se agitó 15 h, se concentró luego parcialmente *in vacuo* proporcionando el compuesto del subtítulo como un líquido, el cual se usó en el paso (vi) sin más purificación o caracterización.

(vi) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OEt

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(NH)OEt (6.24 g. asumir 22.3 mmol; véase paso (v) más arriba) se disolvió en THF (250 mL), se agregó 0.5M H₂SO₄ (400 mL) y la reacción se agitó a 40°C durante 65 h, se enfrió y luego se concentró parcialmente *in vacuo* para retirar la mayor parte del THF. La mezcla de reacción se extrajo entonces con Et₂O (3 x 100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido, el cual se usó en el paso (vii) sin más purificación o caracterización.

(vii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OH

Una solución de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OEt (6.25 g, asumir 22.3 mmol; véase paso (vi) más arriba) en 2-propanol (175 mL) y 20% KOH (350 mL) se agitó a temperatura de la sala 15 h. La reacción se concentró entonces parcialmente *in vacuo* para retirar la mayor parte del 2-propanol. La mezcla restante se acidificó con 1M H₂SO₄, se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para producir un sólido. Cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con CHCl₃:MeOH:NH₄OH concentrado (6:3:1) produjo la sal de amonio del compuesto del subtítulo. La sal de amonio se disolvió entonces en una mezcla de EtOAc (75 mL) y H₂O (75 mL) y se acidificó con 2N HCl. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del subtítulo (32 g, 57% de los pasos (iv) a (vii)).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (t, *J*_{H-F} = 71.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H).

372 374

372

(viii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (a) y Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(S)CH(OAc)C(O)OH

Una mezcla de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (3.2 g, 12.7 mmol; véase paso (vii) más arriba) y Lipasa PS "Amano" (~2.0 g) en acetato de vinilo (125 mL) y MTBE (125 mL) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de Celita® y el depósito de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró *in vacuo* y se sometió a cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con CHCl₃:MeOH: NH₄OH concentrado (6:3:1) proporcionando las sales de amonio de los compuestos del subtítulo (a) y (b). Compuesto (a) como una sal se disolvió en H₂O, se acidificó con 2N HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂O₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del subtítulo (a) (1.2 g, 37%).

Para el compuesto del subtítulo (a)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (t, *J*_{H-F} = 71.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H)

(ix) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

A una solución de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (1.1 g, 4.4 mmol; véase paso (viii) más arriba) y H-Aze-Pab(Teoc) (véase solicitud internacional de patente WO 00/42059, 2.6 g, 5.7 mmol) en DMF (50 mL) a 0°C se agregó PyBOP (2.8 g, 5.3 mmol) y colidina (13 g, 10.6 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h, y luego a temperatura de la sala durante 15 horas más. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* se sometió a cromatografía de destello en gel de sílice (3 x), eluyendo primero con CHCl₃:EtOH (9:1), luego con EtOAc:EtOH (20:1) y eluyendo finalmente con CH₂Cl₂:CH₃OH (95:5) para proporcionar el compuesto del subtítulo (1.0 g, 37%) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, mezcla de rotámeros) δ 7.79-7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.48 (m, 5H), 6.89 y 6.91 (t, *J*_{H-F} = 71.1 Hz, 1H), 5.12 y 5.20

(s, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 3.97-4.55 (m, 6H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 2H). 0.09 (s, 9H)
MS (m/z) 611 (M + 1)⁺

(x) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe, Teoc)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (0.40 g, 0.65 mmol; véase paso (ix) más arriba), se disolvió en 20 mL de acetonitrilo y se agregó 0.50 g (6.0 mmol) de clorhidrato de O-metil hidroxilamina. La mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 0.41 g (91%).

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.83 (bt, 1H), 7.37 (bs, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.4-4.2 (b, 1H), 4.17-4.1 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

(xi) Compuesto A

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe, Teoc) (0.40 g, 0.62 mmol; véase paso (x) más arriba), se disolvió en 5 mL de TFA y se dejó reaccionar durante 30 min. TFA se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y NaHCO₃ (aq.). La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El producto se secó por congelamiento de agua/acetonitrilo. No fue necesaria purificación. Rendimiento: 0.28 g (85%).

¹H-NMR (600 MHz; CDCl₃): δ 7.89 (bt, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.51 (t, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.80 (bs, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (s,

374
374

3H), 3.68 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40 (m, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz; CDCl_3): (carbonilo y/o carbonos de amidina, rotámeros) δ 172.9, 170.8, 152.7, 152.6

HRMS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ (M-H) $^-$ 495.1242, hallada 495.1247

Preparación B: Preparación de Compuesto B

(i) 2,6-Difluoro-4[(metilsulfinil)(metiltio)metil]benzonitrilo

(Metilsulfinil)(metiltio)metano (7.26g, 0.0584 mol) se disolvió en 100 mL de THF seco bajo argón y se enfrió a -78°C . Se agregó gota a gota butil litio en hexano (16 mL 1.6M, 0.0256 mol) agitando simultáneamente. La mezcla se agitó durante 15 min. Mientras tanto, una solución de 3,4,5-trifluorobenzonitrilo (4.0 g, 0.025 mmol) en 100 mL de THF seco se enfrió a -78°C bajo argón, y la primera solución se agregó a través de una cánula a la última solución durante un período de 35 min. Luego de 30 min., el baño de enfriamiento se retiró y, cuando la reacción había alcanzado la temperatura de la sala, se vertió en 400 mL de agua. El THF se evaporó y la capa acuosa restante se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase éter combinada se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Rendimiento: 2.0 g (30%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.25 (m, 2H), 5.01 (s, 1H, diastereómero), 4.91 (s, 1H, diastereómero), 2.88 (s, 3H, diastereómero), 2.52 (s, 3H, diastereómero), 2.49 (s, 3H, diastereómero), 2.34 (s, 3H, diastereómero), 1.72 (amplio, 1H)

(ii) 2,6-Difluoro-4-formilbenzonitrilo

2,6-Difluoro-4[(metilsulfinil)(metiltio)metil]benzonitrilo (2.17 g, 8.32 mmol; véase paso (i) más arriba) se disolvió en 90 mL de THF y se agregó 3.5 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se dejó a temperatura de la sala durante 3 días y, subsiguientemente, se vertió en 450 mL de agua. Siguió extracción tres veces con EtOAc y la fase éter combinada se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso y con salmuera, se secó

(Na₂SO₄) y se evaporó. Rendimiento: 1.36 g (98%). Se estableció la posición del grupo formilo mediante ¹³C NMR. La señal de los carbonos fluorinados a 162.7 ppm exhibió el patrón de acoplamiento esperado con dos constantes de acoplamiento en el orden de 260 Hz y 6.3 Hz, respectivamente, correspondientes a un acoplamiento *ipso* y a uno *meta* de los átomos de flúor.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 7.33 (m, 2H)

(iii) 2,6-Difluoro-4-hidroximetilbenzonitrilo

2,6-Difluoro-4-formilbenzonitrilo (1.36 g, 8.13 mmol; véase paso (ii) más arriba) se disolvió en 25 mL de metanol y se enfrió en baño helado. Se agregó borohidruro de sodio (0.307 g, 8.12 mmol) en porciones agitando simultáneamente, y la reacción se dejó durante 65 min. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre éter dietílico y bicarbonato de sodio acuoso. La capa de éter se lavó con más bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto crudo cristalizó prontamente y pudo usarse sin más purificación. Rendimiento: 1.24 g (90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.10 (amplio, 1H)

(iv) 4-Ciano-2,6-difluorobencil metanosulfonato

A una solución helada de 2,6-difluoro-4-hidroximetilbenzonitrilo (1.24 g, 7.32 mmol; véase paso (iii) más arriba) y cloruro de metanosulfonilo (0.93 g, 8.1 mmol) en 60 mL de cloruro de metileno se agregó trietilamina (0.81 g, 8.1 mmol) agitando simultáneamente. Tras 3 h a 0°C, la mezcla se lavó dos veces con 1M HCl y una vez con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto pudo usarse sin más purificación. Rendimiento: 1.61 g (89%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)

376 38
376(v) 4-Azidometil-2,6-difluorobenzonitrilo

Una mezcla de 4-ciano-2,6-difluorobencil metanosulfonato (1.61 g, 6.51 mmol; véase paso (iv) más arriba) y azida de sodio (0.72 g, 0.0111 mol) en 10 mL de agua y 20 mL de DMF se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. El resultante se vertió seguidamente en 200 mL de agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase éter combinada se lavó cinco veces con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Una pequeña muestra se evaporó para fines de NMR y el producto cristalizó. El resto se evaporó cuidadosamente, mas no hasta sequedad completa. Se asumió que el rendimiento (teóricamente 1.26 g) era casi cuantitativo, basado en NMR y HPLC analítica.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H), 4.46 (s, 2H)

(vi) 4-Aminometil-2,6-difluorobenzonitrilo

Esta reacción se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Chem. Res. (M)* (1992) 3128. A una suspensión de 520 mg de 10% Pd/C (50% humedad) en 20 mL de agua se agregó una solución de borohidruro de sodio (0.834 g, 0.0221 mol) en 20 mL de agua. Se presentó alguna evolución de gas. 4-Azidometil-2,6-difluorobenzonitrilo (1.26 g, 6.49 mmol; véase paso (v) más arriba) se disolvió en 50 mL de THF y se agregó a la mezcla acuosa en baño helado durante 15 min. La mezcla se agitó durante 4 h, tras lo cual se agregaron 20 mL de 2M HCl y la mezcla se filtró a través de Celita. La Celita se enjuagó con más agua y la fase acuosa combinada se lavó con EtOAc y, seguidamente, se hizo alcalina con 2M NaOH. Siguió extracción tres veces con cloruro de metileno y la fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Rendimiento: 0.87 g (80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.51 (amplio, 2H)

(vii) 2,6-Difluoro-4-tert-butoxicarbonilaminometilbenzonitrilo

377
377

Una solución de 4-aminometil-2,6-difluorobenzonitrilo (0.876 g, 5.21 mmol; véase paso (vi) más arriba) se disolvió en 50 mL de THF y se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (1.14 g, 5.22 mmol) en 10 mL de THF. La mezcla se agitó durante 3.5 h. El THF se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con 0.5 M HCl y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto pudo usarse sin más purificación. Rendimiento: 138 g (99%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (m, 2H), 4.95 (amplio, 1H), 4.43 (amplio, 2H), 1.52 (s, 9H)

(viii) Boc-Pab(2,6-diF)(OH)

Una mezcla de 2,6-difluoro-4-*tert*-butoxicarbonilaminometilbenzonitrilo (138 g, 5.16 mmol; véase paso (vii) más arriba), clorhidrato de hidroxilamina (1.08 g, 0.0155 mol) y trietilamina (1.57 g, 0.0155 mol) en 20 mL de etanol se agitó a temperatura de la sala durante 36 h. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto pudo usarse sin más purificación. Rendimiento: 1.43 g (92%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.14 (m, 2H), 4.97 (amplio, 1H), 4.84 (amplio, 2H), 4.40 (amplio, 2H), 1.43 (s, 9H)

(ix) Boc-Pab(2,6-diF) x HOAc

Esta reacción se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por Judkins *et al*, *Synth. Comm.* (1998) 4351. Boc-Pab(2,6-diF)(OH) (1.32 g, 437 mmol; véase paso (viii) más arriba), anhídrido acético (0.477 g, 4.68 mmol) y 442 mg de 10% Pd/C (50% humedad) en 100 mL de ácido acético se hidrogenó a 5 atm de presión durante 3.5 h. La mezcla se filtró a través de Celita, se enjuagó con etanol y se evaporó. El residuo se secó por congelamiento de acetonitrilo y agua y unas cuantas gotas de etanol. El

37840
378

producto del subtítulo pudo usarse sin más purificación. Rendimiento: 1.49 g (99%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

(x) Boc-Pab(2,6-diF)(Teoc)

A una solución de Boc-Pab(2,6-diF) x HOAc (1.56 g, 5.49 mmol; véase paso (ix) más arriba) en 100 mL de THF y 1 mL de agua se agregó 2-(trimetilsilil)etil p-nitrofenil carbonato (1.67 g, 5.89 mmol). Una solución de carbonato de potasio (1.57 g, 0.0114 mol) en 20 mL de agua se agregó gota a gota durante 5 min. La mezcla se agitó de un día para otro. El THF se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre agua y cloruro de metileno. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica combinada se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Cromatografía de destello en gel de sílice con heptano/EtOAc = 2/1 produjo 1.71 g (73%) de compuesto puro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (m, 2H), 4.97 (amplio, 1H), 4.41 (amplio, 2H), 4.24 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.11 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)

(xi) Boc-Aze-Pab(2,6-diF)(Teoc)

Boc-Pab(2,6-diF)(Teoc) (1.009 g, 235 mmol; véase paso (x) más arriba) se disolvió en 50 mL de EtOAc saturado con HCl(g) . La mezcla se dejó durante 10 min., se evaporó y se disolvió en 18 mL de DMF, y luego se enfrió en baño helado. Se agregaron Boc-Aze-OH (0.450 g, 2.24 mmol), PyBOP (1.24 g, 2.35 mmol) y, finalmente, diisopropiletil amina (1.158 g, 8.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se vertió en 350 mL de agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Cromatografía de destello en gel de sílice con heptano:EtOAc (1:3) produjo 1.097 g (96%) del compuesto deseado.

37941

379

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (m, 2H), 4.65-4.5 (m, 3H), 4.23 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.45-2.3 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.05 (s, 9H)

(xii) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,6\text{-diF})(\text{Teoc})$

Boc-Aze-Pab(2,6-diF)(Teoc) (0.256 g, 0.500 mmol; véase paso (xi) más arriba) se disolvió en 20 mL de EtOAc saturado con HCl(g) . La mezcla se dejó durante 10 min., y se evaporó y se disolvió en 5 mL de DMF. Se agregaron $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)OH}$ (0.120 g, 0.475 mmol; véase Preparación A(viii) más arriba), PyBOP (0.263 g, 0.498 mmol) y, finalmente, diisopropiletil amina (0.245 g, 1.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se vertió en 350 mL de agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Cromatografía de destello en gel de sílice con EtOAc produjo 0.184 g (60%) del compuesto deseado del subtítulo.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , mezcla de rotámeros) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 1H, rotámero mayor), 7.27 (m, 1H, rotámero menor), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.90 (t, 1H, rotámero mayor), 6.86 (t, 1H, rotámero menor), 5.15 (s, 1H, rotámero mayor), 5.12 (m, 1H, rotámero menor), 5.06 (s, 1H, rotámero menor), 4.72 (m, 1H, rotámero mayor), 4.6-4.45 (m, 2H), 4.30 (m, 1H, rotámero mayor), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 1H, rotámero mayor), 4.04 (m, 1H, rotámero menor), 3.95 (m, 1H, rotámero menor), 2.62 (m, 1H, rotámero menor), 2.48 (m, 1H, rotámero mayor), 2.22 (m, 1H, rotámero mayor), 2.10 (m, 1H, rotámero menor), 1.07 (m, 2H), 0.07 (m, 9H)

(xiii) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,6\text{-diF})(\text{OMe}, \text{Teoc})$

Una mezcla de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,6\text{-diF})(\text{Teoc})$ (64 mg, 0.099 mmol; véase paso (xii) más arriba) y clorhidrato de O-metil hidroxilamina (50 mg, 0.60 mmol) en 4 mL de acetonitrilo se

380 42

380

calentó a 70°C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto pudo usarse sin más purificación. Rendimiento: 58 mg (87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (bt, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25-6.95 (m, 5H), 6.51 (t, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.6-4.5 (m, 2H), 4.4-3.9 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.87 (amplio, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.01(s, 9H)

(xiv) Compuesto B

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,6\text{-diF})(\text{OMe}, \text{Teoc})$ (58 mg, 0.086 mmol; véase paso (xiii) más arriba) se disolvió en 3 mL de TFA, se enfrió en baño helado y se dejó reaccionar durante 2 h. El TFA se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con carbonato de sodio acuoso y agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se secó por congelamiento de agua y acetonitrilo para producir 42 mg (92%) del compuesto del título.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (bt, 1H), 7.2-7.1 (m, 4H), 6.99 (m, 1H), 6.52 (t, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.6-4.45 (m, 2H), 4.29 (amplio, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.85 (amplio, 1H) ^{13}C -NMR (100 MHz; CDCl_3): (carbonilo y/o carbonos de amidina) δ 172.1, 169.8, 151.9

APCI-MS: ($M + 1$) = 533/535 m/z

Preparación C: Preparación de Compuesto C

(i) (2-Monofluoroetil) metanosulfonato

A una solución agitada magnéticamente de 2-fluoroetanol (5.0 g, 78.0 mmol) en CH_2Cl_2 (90 mL) bajo nitrógeno a 0°C se agregó trietilamina (23.7 g, 234 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (10.7 g, 93.7 mmol). La mezcla

381/43

381

se agitó a 0°C durante 1.5 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con 2N HCl (100 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del subtítulo (9.7 g, 88%) como un aceite amarillo, que se usó sin más purificación.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H).

(ii) 3-Cloro-5-monofluoroetoxibenzaldehído

A una solución de 3-cloro-5-hidroxibenzaldehído (8.2 g, 52.5 mmol; véase Preparación A(ii) más arriba) y carbonato de potasio (9.4 g, 68.2 mmol) en DMF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó una solución de (2-monofluoroetil) metanosulfonato (9.7 g, 68.2 mmol; véase paso (i) más arriba) en DMF (120 mL) gota a gota a temperatura de la sala. La mezcla se calentó a 100°C durante 5 h y luego se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. La reacción se enfrió a 0°C, se vertió en 2N HCl helado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El aceite marrón se cromatografió en gel de sílice eluyendo con Hex:EtOAc (4:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo (7.6 g, 71%) como un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.87 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 3 Hz, 1H).

(iii) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R,S)CH(OTMS)CN

A una solución de 3-cloro-5-monofluoroetoxibenzaldehído (7.6 g, 37.3 mmol; véase paso (ii) más arriba) y yoduro de zinc (3.0 g, 938 mmol) en CH₂Cl₂ (310 mL) se agregó cianuro de trimetilsililo (7.4 g, 75.0 mmol) gota

382
44

382

a gota a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h y a temperatura de la sala de un día para otro. La reacción se diluyó con H₂O (300 mL), la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del subtítulo (10.6 g, 94%) como un aceite marrón, que se usó sin purificación o caracterización previa.

(iv) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R,S)CH(OH)C(O)OH

Ácido clorhídrico concentrado (100 mL) se agregó a Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R,S)CH(OTMS)CN (10.6 g, 5.8 mmol; véase paso (iii) más arriba) y la solución se agitó a 100°C durante 3 h. Luego de enfriar a temperatura de la sala, la reacción se enfrió aún más a 0°C, se basificó lentamente con 3N NaOH (~300 mL) y se lavó con Et₂O (3 x 200 mL). La capa acuosa se acidificó con 2N HCl (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del subtítulo (8.6 g, 98%) como un sólido amarillo pálido, que se usó sin más purificación.

R_f = 0.28 (90:8:2 CHCl₃:MeOH: NH₄OH concentrado)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H).

(v) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(S)CH(OAc)C(O)OH (a) y Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)OH (b)

Una solución de Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (8.6 g, 34.5 mmol; véase paso (iv) más arriba) y Lipasa PS "Amano" (4.0 g) en acetato de vinilo (250 mL) y MTBE (250 mL) se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura de la sala y la enzima se retiró por filtración a través de Celita®. El depósito de filtrado se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró *in vacuo*. Cromatografía en gel

383 245

383

de sílice eluyendo con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$ (90:8:2) produjo la sal trietilamina del compuesto del subtítulo (a) como un aceite amarillo. Adicionalmente, se obtuvo la sal trietilamina del compuesto del subtítulo (b) (4.0 g). La sal del compuesto del subtítulo (b) se disolvió en H_2O (250 mL), se acidificó con 2N HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del subtítulo (b) (2.8 g, 32%) como un aceite amarillo.

Datos para el Compuesto del subtítulo (b):

$R_f = 0.28$ (90:8:2 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H).

(vi) Compuesto C

A una solución de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)OH}$ (818 mg, 3.29 mmol; véase paso (v) más arriba) en DMF (30 mL) bajo nitrógeno a 0°C se agregaron HAZE-Pab(OMe) $\cdot$ 2HCl (1.43 g, 4.27 mmol, véase solicitud internacional de patente WO 00/42059), PyBOP (1.89 g, 3.68 mmol) e IPEA (1.06 g, 8.23 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h y, luego, a temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se cromatografió dos veces en gel de sílice, eluyendo primero con $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$ (15:1) y, en segundo lugar, con EtOAc:EtOH (20:1) para proporcionar el compuesto del título (880 mg, 54%).

$R_f = 0.60$ (10:1 $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , mezcla compleja de rotámeros) δ 7.58-7.60 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.99-4.51 (m, 7H), 3.82 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H).

384 46
384

^{13}C -NMR (150 MHz; CD_3OD): (carbonilo y/o carbonos de amidina) δ 173.3, 170.8, 152.5.

APCI-MS: $(M + 1) = 493 \text{ m/z}$.

Preparación de Compuesto D (Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab)

Compuesto D

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (0.045 g, 0.074 mmol; véase Preparación A (ix) más arriba), se disolvió en 3 mL de TFA y se dejó reaccionar durante 1 h. TFA se evaporó y el residuo se secó por congelamiento de agua/acetonitrilo para proporcionar 0.043 g (100%) del compuesto del subtítulo como su sal TFA.

^1H -NMR (400 MHz; CD_3OD) rotámeros: δ 7.8-7.75 (m, 2H), 7.55-7.5 (m, 2H), 7.35 (m, 1H, rotámero mayor), 7.31 (m, 1H, rotámero menor), 7.19 (m, 1H, rotámero mayor), 7.15 (m, 1H), 7.12 (m, 1H, rotámero menor), 6.89 (t, 1H, rotámero mayor), 6.87 (t, 1H, rotámero menor), 5.22 (m, 1H, rotámero menor), 5.20 (s, 1H, rotámero mayor), 5.13 (s, 1H, rotámero menor), 4.80 (m, 1H, rotámero mayor), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.37 (m, 1H, rotámero mayor), 4.19 (m, 1H, rotámero mayor), 4.07 (m, 1H, rotámero menor), 3.98 (m, 1H, rotámero menor), 2.70 (m, 1H, rotámero menor), 2.55 (m, 1H, rotámero mayor), 2.29 (m, 1H, rotámero mayor), 2.15 (m, 1H, rotámero menor)

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (carbonilo y/o carbonos de amidina, rotámeros) δ 172.6, 172.5, 172.0, 171.7, 167.0

MS (m/z) 465 ($M-1$)⁻, 467 ($M+1$)⁺

Preparación de Compuesto E (Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-diF))

Compuesto E

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-diF)(Teoc) (81 mg, 0.127 mmol; véase Preparación B (xii) más arriba) se disolvió en 0.5 mL de

385 49
385

cloruro de metileno y se enfrió en baño helado. Se agregó TFA (3 mL) y la reacción se dejó durante 75 min. El TFA se evaporó y el residuo se secó por congelamiento de agua y acetonitrilo. El producto crudo se purificó por RPLC preparativa con CH₃CN:0.1M NH₄OAc (35:65) para obtener 39 mg (55%) del compuesto del título como su sal HOAC. Pureza: 99%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD mezcla de rotámeros) δ 7.5-7.4 (m, 2H), 7.32 (m, 1H, rotámero mayor), 7.28 (m, 1H, rotámero menor), 7.2-7.1 (m, 3H) 6.90 (t, 1H, rotámero mayor), 6.86 (t, rotámero menor), 5.15 (s, 1H, rotámero mayor), 5.14 (m, 1H, rotámero menor), 5.07 (s, 1H, rotámero menor), 4.72 (m, 1H, rotámero mayor), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.30 (m, 1H, rotámero mayor), 4.16 (m, 1H, rotámero mayor), 4.03 (m, 1H, rotámero menor), 3.95 (m, 1H, rotámero menor), 2.63 (m, 1H, rotámero menor), 2.48 (m, 1H, rotámero mayor), 2.21 (m, 1H, rotámero mayor), 2.07 (m, 1H, rotámero menor), 1.89 (s, 3H)

¹³C-NMR (75 MHz; CD₃OD): (carbonilo y/o carbonos de amidina, mezcla de rotámeros) δ 171.9, 171.2, 165.0, 162.8, 160.4

APCI-MS: (M + 1) = 503/505 m/z.

Preparación de Compuesto F (Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA)

(i) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

A una solución de Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)OH (940 mg, 3.78 mmol; véase Preparación C (v) más arriba) en DMF (30 mL) bajo nitrógeno a 0°C se agregaron HAze-Pab(Teoc)•HCl (2.21 g, 4.91 mmol), PyBOP (2.16 g, 4.15 mmol) y DIPEA (1.22 g, 9.45 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h y, luego, a temperatura de la sala durante 4 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se cromatografió dos veces en gel de sílice, eluyendo primero con CHCl₃:EtOH (15:1) y, en segundo lugar, con EtOAc:EtOH (20:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo (450 mg, 20%) una espuma blanca triturable.

386 18

386

Mp: 80-88°C

$R_f = 0.60$ (10:1 CHCl_3 :EtOH)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , mezcla compleja de rotámeros) δ 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 4.75-4.80 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.95-4.55 (m, 8H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

APCI-MS: $(M + 1) = 607$ m/z.

(ii) Compuesto F

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)}$ (0.357 g, 0.589 mmol; véase paso (i) más arriba), se disolvió en 10 mL de TFA y se dejó reaccionar durante 40 min. TFA se evaporó y el residuo se secó por congelamiento de agua/acetonitrilo para proporcionar 0.33 g (93%) del compuesto del título como su sal TFA.

^1H -NMR (600 MHz; CD_3OD) rotámeros: δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.08 (s, 1H, rotámero mayor), 7.04 (s, 1H, rotámero menor), 6.99 (s, 1H, rotámero mayor), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H, rotámero menor), 5.18 (m, 1H, rotámero menor), 5.14 (s, 1H, rotámero mayor), 5.08 (s, 1H, rotámero menor), 4.80 (m, 1H, rotámero mayor), 4.73 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.35 (m, 1H, rotámero mayor), 4.21 (doblete de multipletes, 2H), 4.12 (m, 1H, rotámero mayor), 4.06 (m, 1H, rotámero menor), 3.99 (m, 1H, rotámero menor), 2.69 (m, 1H, rotámero menor), 2.53 (m, 1H, rotámero mayor), 2.29 (m, 1H, rotámero mayor), 2.14 (m, 1H, rotámero menor).

^{13}C -NMR (150 MHz; CD_3OD): (carbonilo y/o carbonos de amidina) δ 172.8, 172.1, 167.4.

ESI-MS+: $(M+1) = 463$ (m/z)

Preparación de Compuesto G ($\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-pab(OH)}$)

(i) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH, Teoc)}$

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)}$ (0.148 g, 0.24 mmol;

387 49
387

véase Preparación A paso (ix) más arriba), se disolvió en 9 mL de acetonitrilo y se agregó 0.101 g (1.45 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se calentó a 70°C durante 2.5 h, se filtró a través de Celita® y se evaporó. El producto crudo (0.145 g; 75% puro) se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

(ii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-pab(OH))

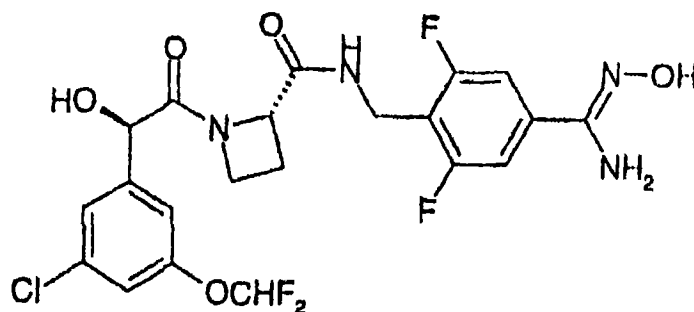
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-pab(OH, Teoc) (0.145 g, 0.23 mmol; véase paso (i) más arriba), se disolvió en 0.5 mL de CH₂Cl₂ y 9 mL de TFA. La reacción se dejó avanzar durante 60 minutos. TFA se evaporó y el residuo se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones de interés se agruparon y se secaron por congelamiento (2x), proporcionando 72 mg (rendimiento de los dos pasos 62%) del compuesto del título.

MS (m/z) 482 (M - 1)⁻; 484 (M + 1)⁺

¹H-NMR(400 MHz; CD₃OD): δ 7.58 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.89 (t, 1H rotámero mayor), 6.86 (t, 1H rotámero menor), 5.18 (s, 1H rotámero mayor, y m, 1H rotámero menor), 5.12 (s, 1H rotámero menor), 4.77 (m, 1H rotámero mayor), 4.42 (m, 2H), 4.34 (m, 1H rotámero mayor), 4.14 (m, 1H rotámero mayor), 4.06 (m, 1H rotámero menor), 3.95 (m, 1H rotámero menor), 2.66 (m, 1H rotámero menor), 2.50 (m, 1H rotámero mayor), 2.27 (m, 1H rotámero mayor), 2.14 (m, 1H rotámero menor)

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (carbonilo y/o carbonos de amidina, rotámeros) δ 172.4, 172.3, 172.0, 171.4, 152.3, 152.1

Preparación de Compuesto H: Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-
(S)Aze-pab(2,6-diF)(OH)



(i) Boc-(S)Aze-NHCH₂-Ph(2,6-diF, 4-CN)

Boc-(S)Aze-OH (1.14 g, 5.6 mmol) se disolvió en 45 mL de DMF. Se agregaron 4-aminometil-2,6-difluorobenzonitrilo (1.00 g, 5.95 mol, véase Ejemplo 1(xiv) más arriba), PyBOP (3.10 g, 5.95 mmol) y DIPEA (3.95 mL, 22.7 mmol) y la solución se agitó a temperatura de la sala durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre H₂O y EtOAc (75 mL cada uno). La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 mL EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Cromatografía de destello (SiO₂, EtOAc/heptano (3/1)) produjo el compuesto del subtítulo (1.52 g, 77%) como un aceite, el cual cristalizó en el refrigerador.

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.19 (m, 2H), 4.65-4.5 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.45-2.3 (m, 2H), 139 (s, 9H)

(ii) H-(S)Aze-NHCH₂-Ph(2,6-diF, 4-CN) x HCl

Boc-(S)Aze-NHCH₂-Ph(2,6-diF, 4-CN) (0.707 g, 2.01 mmol, véase paso (i) más arriba) se disolvió en 60 mL de EtOAc saturado con HCl(g). Después de agitar a temperatura de la sala durante 15 minutos, el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₃CN/H₂O (1/1) se secó por congelamiento para producir el compuesto del subtítulo (0.567 g, 98%) como un polvo amorfo blancuzco.

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.49 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.47 (m, 1H)

389 81
~~389~~MS (m/z) 252.0 (M+1)⁺

(iii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-NHCH₂-Ph(2,6-diF, 4-CN)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (0.40 g, 1.42 mmol, véase Ejemplo 1(viii) más arriba) se disolvió en 10 mL de DMF y se agregaron H-(S)Aze-NHCH₂-Ph(2,6-diF, 4-CN) x HCl (0.43 g, 1.50 mmol, véase paso (ii) más arriba) y PyBOP (0.779 g, 1.50 mmol), seguidos por DIPEA (1.0 mL, 5.7 mmol). Después de agitar a temperatura de la sala durante 2 h, el disolvente se evaporó. El residuo se dividió en porciones entre H₂O (200 mL) y EtOAc (75 mL). La fase acuosa se extrajo con 2 x 75 mL EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Cromatografía de destello (SiO₂ EtOAc/heptano (4/1)) produjo el compuesto del subtítulo (0.56 g, 81 %) como un aceite.

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) rotámetros: δ 7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 1H, rotámetro mayor), 7.26 (m, 1H, rotámetro menor), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.90 (t, 1H, rotámetro mayor), 6.86 (t, 1H, rotámetro menor), 5.14 (s, 1H, rotámetro mayor), 5.11 (m, 1H, rotámetro menor), 5.04 (s, 1H, rotámetro menor), 4.71 (m, 1H, rotámetro mayor), 4.6-4.45 (m, 2H), 4.30 (m, 1H, rotámetro mayor), 4.2-3.9 (m, 1H; y 1H, rotámetro menor), 2.62 (m, 1H, rotámetro menor), 2.48 (m, 1H, rotámetro mayor), 2.21 (m, 1H, rotámetro mayor), 2.09 (m, 1H, rotámetro menor)

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (carbonos carbonilo) δ 171.9, 171.8

MS (m/z) 484.0, 485.9 (M - 1)⁻, 486.0, 487.9 (M + 1)⁺

(iv) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OH)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-NHCH₂-Ph(2,6-diF, 4-CN) (0.555 g, 1.14 mmol, del paso (iii) más arriba) se disolvió en 10 mL de EtOH (95%). A esta solución se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0.238 g, 3.42 mmol) y Et₃N (0.48 mL, 3.44 mmol). Después de agitar a temperatura de la sala durante 14 h, el disolvente se retiró y el residuo se

390 ft
390

disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purificó por RPLC preparativa con CH₃CN:0.1 M NH₄OAc como eluyente, proporcionando el compuesto del título como un polvo amorfo (0.429 g, 72%) después de secamiento por congelamiento.

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) rotámetros: δ 7.35-7.1 (m, 5H), 6.90 (t, 1H, rotámero mayor), 6.85 (t, 1H, rotámero menor), 5.15 (s, 1H, rotámero mayor), 5.12 (m, 1H, rotámero menor), 5.08 (s, 1H, rotámero menor), 4.72 (m, 1H, rotámero mayor), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.30 (m, 1H, rotámero mayor), 4.12 (m, 1H, rotámero mayor), 4.04 (m, 1H, rotámero menor), 3.94 (m, 1H, rotámero menor), 2.62 (m, 1H, rotámero menor), 2.48 (m, 1H, rotámero mayor), 2.22 (m, 1H, rotámero mayor), 2.10 (m, 1H, rotámero menor)

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (carbonilo y carbonos de amidina, rotámetros) δ 172.4, 171.9, 171.0, 152.3, 151.5

MS (m/z) 517.1, 519.0 (M - 1)⁻, 519.1, 521.0 (M + 1)⁺

Preparación de Compuesto J (Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH))

(i) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Z)

Boc-Aze-Pab(Z) (véase solicitud internacional de patente WO 97/02284, 92 mg, 0.197 mmol) se disolvió en 10 mL de EtOAc saturado con HCl(g) y se dejó reaccionar durante 10 min. El disolvente se evaporó y el residuo se mezcló con Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (50 mg, 0.188 mmol; véase Preparación C (v) más arriba), PyBOP (109 mg, 0.209 mmol) y, finalmente, diisopropiletil amina (96 mg, 0.75 mmol) en 2 mL de DMF. La mezcla se agitó durante 2 h y luego se vertió en 50 mL de agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto crudo se sometió a cromatografía de destello en gel de sílice con EtOAc:MeOH (9:1). Rendimiento: 100 mg (87%).

391 53

391

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD . mezcla de rotámeros) δ 7.85-7.75 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 7H), 7.11 (m, 1H, rotámero mayor), 7.08 (m, 1H, rotámero menor), 7.05-6.9 (m, 2H), 6.13 (bt, 1H), 5.25-5.05 (m, 3H), 4.77 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal CD_3OH), 4.5-3.9 (m, 7H), 2.64 (m, 1H, rotámero menor), 2.47 (m, 1H, rotámero mayor), 2.25 (m, 1H, rotámero mayor), 2.13 (m, 1H, rotámero menor)

(ii) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$

Clorhidrato de hidroxilamina (65 mg, 0.94 mmol) y trietilamina (0.319 g, 3.16 mmol) se mezclaron en 8 mL de THF y se sonicaron durante 1 h a 40°C . $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Z)}$ (96 mg, 0.156 mmol; véase paso (i) más arriba) se agregó con 8 mL más de THF. La mezcla se agitó a 40°C durante 4.5 días. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por RPLC preparativa con CH_3CN :0.1M NH_4OAC (40:60). Rendimiento: 30 mg (38%). Pureza: 99%.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD . mezcla de rotámeros) δ 7.6-7.55 (m, 2H), 7.35-7.3 (m, 2H), 7.12 (m, 1H, rotámero mayor), 7.09 (m, 1H, rotámero menor), 7.05-6.9 (m, 2H), 6.15 (triplete de multipletes, 1H), 5.15 (m, 1H, rotámero menor), 5.13 (s, 1H, rotámero mayor), 5.08 (s, 1H, rotámero menor), 4.77 (m, 1H, rotámero mayor), 4.5-4.2 (m, 5H), 4.08 (m, 1H, rotámero mayor), 3.97 (m, 1H, rotámero menor), 2.66 (m, 1H, rotámero menor), 2.50 (m, 1H rotámero mayor), 2.27 (m, 1H, rotámero mayor), 2.14 (m, 1H, rotámero menor).

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (carbonilo y/o carbonos de amidina, mezcla de rotámeros) δ 172.8, 172.2, 171.4, 159.1, 158.9, 154.2.

APCI-MS: $(\text{M} + 1) = 497/499 \text{ m/z}$

Métodos 1 y 2: Preparación de Sales de Compuesto A

Método 1: Método General para Preparación de Sal

El siguiente método genérico se empleó para preparar sales de Compuesto A: 200 mg de Compuesto A (véase Preparación A más arriba) se

disolvieron en 5 mL de MeOH. A esta solución se agregó una solución del ácido relevante (1.0 equivalente molar) disuelto en 5 mL de MeOH. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura de la sala, el disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio. El material sólido restante se re-disolvió en 8 mL de acetonitrilo:H₂O (1:1). El secamiento por congelamiento produjo un material amorfo incoloro en cada caso.

Ácidos empleados:

- (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico
- málico
- ciclohexilsulfámico
- fosfórico
- dimetilfosfórico
- p-toluenosulfónico
- L-lisina
- clorhidrato de L-lisina
- sacarínico
- metanosulfónico
- clorhídrico

Los datos característicos apropiados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Sal	Mw ácido	Mw sal	LRMS	δ ppm (MeOD) H18, H19, H24 (véase estructura al final del Método 9 más adelante).
(1S)-(+)-10- canforsulfonato	232.20	729.20	230.9 495.1 497.0 727.3	7.57, 7.68, 3.97
maleato	116.07	612.97	114.8 495.1	7.45, 7.64, 3.89

39355
303

			497.0	
ciclohexilsulfamato	179.24	676.14	177.9 495.1 496.9 674.3 676.1	7.44, 7.64, 3.89
fosfato	97.99	594.89	495.1 497.0 593.1	7.37, 7.61, 3.84
dimetilfosfato	126.05	622.95	124.9 495.1 497.0 621.2 623.0	7.50, 7.66, 3.92
<i>p</i> -toluenosulfonato	172.20	669.10	170.9 495.1 497.0	7.54, 7.71, 3.95
L-lisina	146.19	643.09	145.0 495.1 497.0	7.36, 7.60, 3.83
clorhidrato de L-lisina	182.65	679.55	495.1 497.0 531.1 (HCl)	7.36, 7.60, 3.83
sacarinato	183.19	680.09	181.9 495.1 497.0	7.44, 7.64, 3.89
metanosulfonato	96.11	593.01	495.1 497.0 591.2 593.1	7.57, 7.68, 3.97
clorhidrato	36.46	533.36	495.1 496.9 531.1 532.5 535.2	7.55, 7.67, 3.95

Todas las sales formadas en este Método fueron amorfas.

Método 2

Otras sales amorfas de Compuesto A se prepararon usando técnicas análogas a las descritas en Método 1 de más arriba, a partir de los siguientes ácidos:

ácido bromhídrico (sal 1:1)

ácido clorhídrico (sal 1:1)

ácido sulfúrico (sal 1:0.5)

ácido 1,2-etanodisulfónico (sal 1:0.5)

ácido 1S-alcanforsulfónico (sal 1:1)

ácido (+/-)-alcanforsulfónico (sal 1:1)

ácido etanosulfónico (sal 1:1)

ácido nítrico (sal 1:1)

ácido toluenosulfónico (sal 1:1)

ácido metanosulfónico (sal 1:1)

ácido p-xilenosulfónico (sal 1:1)

ácido 2-mesitilenosulfónico (sal 1:1)

ácido 1,5-naftalenosulfónico (sal 1:0.5)

ácido naftalenosulfónico (sal 1:1)

ácido bencenosulfónico (sal 1:1)

ácido sacarínico (sal 1:1)

ácido maleico (sal 1:1),

ácido fosfórico (sal 1:1)

ácido D-glutámico (sal 1:1)

ácido L-glutámico (sal 1:1)

ácido D,L-glutámico (sal 1:1)

L-arginina (sal 1:1)

L-lisina (sal 1:1)

clorhidrato de L-lisina (sal 1:1)

glicina (sal 1:1)

ácido salicílico (sal 1:1)

395

395

ácido tartárico (sal 1:1)

ácido fumárico (sal 1:1)

ácido cítrico (sal 1:1)

ácido L-(-)-málico (sal 1:1)

ácido D,L-málico (sal 1:1)

ácido D-glucónico (sal 1:1)

Método 3: Preparación de Compuesto Amorfo A, sal de ácido etanosulfónico

Compuesto A (203 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en etanol (3 mL) y se agregó ácido etanosulfónico (1 eq., 95%, 35 μ L) a la solución. La mezcla se agitó durante unos cuantos minutos, y luego el disolvente se evaporó. El aceite resultante se suspendió en *iso*-octano y se evaporó a sequedad hasta que se obtuvo un material sólido. Finalmente, la sustancia se volvió a suspender en *iso*-octano y el disolvente se evaporó nuevamente, resultando en un sólido amorfo, seco, blanco. La sustancia se secó al vacío a 40°C de un día para otro.

Métodos 4 a 9: Preparación de Compuesto A Cristalino, sal de ácido etanosulfónico

Método 4: Cristalización de Material Amorfo

Compuesto Amorfo A, sal de ácido etanosulfónico (17.8 mg; véase Método 3 más arriba) se suspendió en metil *iso*-butil cetona (600 μ L). Luego de 1 semana, se observaron agujas cristalinas, las cuales se extrajeron por filtración y se secaron por aire.

Métodos 5 a 7: Cristalizaciones de Reacción (sin Anti-disolvente)

Método 5

Compuesto A (277 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en metil *iso*-butil cetona (3.1 mL). Se agregó ácido etanosulfónico (1 eq., 95%, 48 μ L). La precipitación de sal etanosulfonato amorfo ocurrió inmediatamente. Se agregó más metil *iso*-butil cetona (6 mL) y la lechada

396 88
396

se trató con ultrasonido. Finalmente, se agregó una tercera porción de metil *iso*-butil cetona (3.6 mL) y, a continuación, la lechada se dejó de un día para otro agitando simultáneamente (agitador magnético). Al día siguiente, la sustancia se había transformado en agujas cristalinas. La lechada se extrajo por filtración, se lavó con metil *iso*-butil cetona (0.5 mL) y se secó por aire.

Método 6

Compuesto A (236 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió a temperatura de la sala en metil *iso*-butil cetona (7 mL). Ácido etanosulfónico (1 eq., 41 μ L) se mezcló con 2 mL de metil *iso*-butil cetona en un frasco. La solución de Compuesto A se sembró con Compuesto cristalino A, sal de ácido etanosulfónico (véase Métodos 4 y 5 más arriba). Luego, se agregaron 250 μ L la solución metil *iso*-butil cetona de ácido etanosulfónico en porciones durante 45 minutos. La solución se sembró nuevamente, y se aumentó la temperatura a 30°C. Luego, se agregaron 500 μ L de la solución metil *iso*-butil cetona durante aproximadamente 1 hora. La lechada resultante se dejó de un día para otro antes de agregar una cantidad final de la solución metil *iso*-butil cetona/ácido durante 20 minutos. El frasco se enjuagó con 1.5 mL de metil *iso*-butil cetona, la cual se agregó a la lechada. Después de 6 horas más, los cristales se extrajeron por filtración, se lavaron con metil *iso*-butil cetona (2 mL) y se secaron bajo presión reducida a 40°C. Se obtuvo un total de 258 mg de sal cristalina, lo cual corresponde a un rendimiento de aproximadamente 87%.

Método 7

Compuesto A (2.36 g; véase Preparación A más arriba) se disolvió en metil *iso*-butil cetona (90 mL). Cristales semilla (10 mg) de Compuesto A, sal de ácido etanosulfónico (véase Métodos 4 a 6 más arriba) se agregaron a la solución, y luego se agregó ácido etanosulfónico (40 TL) en dos porciones. A continuación se agregaron otros cristales semilla (12 mg) y dos porciones de ácido etanosulfónico (2 x 20 μ L). La lechada se diluyó con metil *iso*-

39789
397

butil cetona (15 mL) antes de continuar la adición de ácido etanosulfónico. Se agregó una cantidad total de 330 µL ácido etanosulfónico, en porciones, durante 1 hora. Se agregó una pequeña cantidad de cristales semilla y, finalmente, la lechada se dejó de un día para otro agitando simultáneamente. Al día siguiente los cristales se extrajeron por filtración, se lavaron con metil *iso*-butil cetona (2 x 6 mL) y se secaron bajo presión reducida a 40°C. Después de secar, se obtuvo un total de 2.57 g de producto cristalino blanco, correspondiente a un rendimiento de 89%.

Métodos 8 y 9: Cristalizaciones de Reacción (con Anti-disolvente)

Método 8

Compuesto A (163 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en *iso*-propanol (1.2 mL). La solución se calentó a 35°C. Se agregó ácido etanosulfónico (28 µL). Luego, se agregó acetato de etilo (4.8 mL) y la solución se ensemilló con Compuesto cristalino A, sal de ácido etanosulfónico (véase Métodos 4 a 7 más arriba). La cristalización se inició casi inmediatamente. La lechada se dejó durante alrededor de 80 minutos a 35°C antes de que se le permitiera enfriar a temperatura ambiente (21°C). Dos horas más tarde, los cristales se extrajeron por filtración, se lavaron tres veces con acetato de etilo (3 x 0.4 mL), y se secaron bajo presión reducida a 40°C. Se obtuvo un total de 170 mg producto cristalino del título, lo cual corresponde a un rendimiento de aproximadamente 82%.

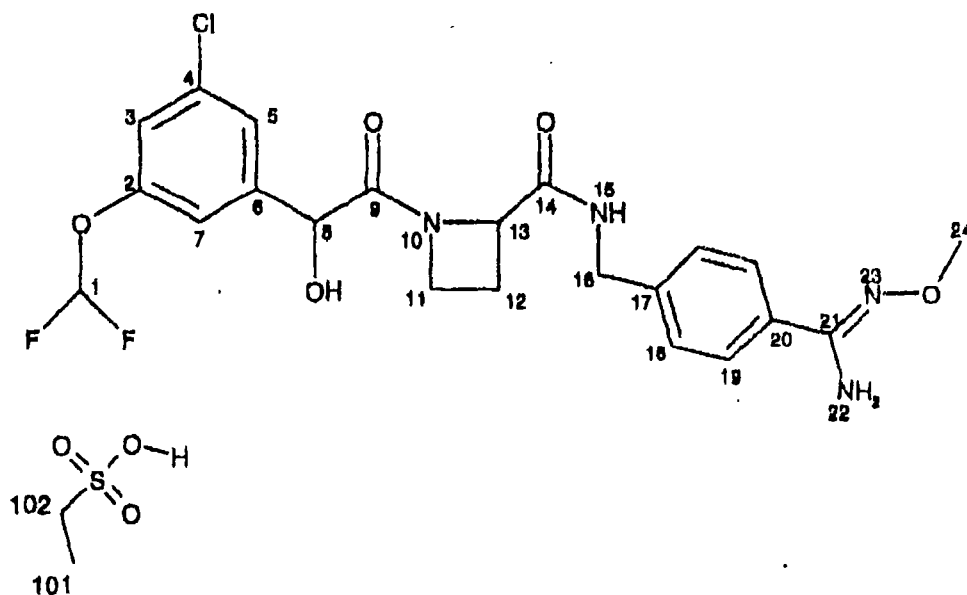
Método 9

Compuesto A (20.0 g; véase Preparación A más arriba) se disolvió en *iso*-propanol (146.6 mL) a 40°C y se agregó ácido etanosulfónico (3.46 mL, 95%, 1 eq.) a la solución. A la solución clara resultante se agregaron cristales semilla de Compuesto A, sal de ácido etanosulfónico (50 mg; véase Métodos 4 a 8 más arriba). Seguidamente, se agregó acetato de etilo (234 mL) durante 10 minutos. La solución resultante, levemente opaca se ensemilló una vez más (70 mg) y se dejó durante una hora a 40°C agitando simultáneamente para permitir que se iniciara la cristalización. Luego de

398/60
398

esto, se agregó un total de 352 mL de acetato de etilo a una velocidad constante durante una hora. Cuando se hubo agregado la totalidad del acetato de etilo, la lechada se dejó durante 1 hora, antes de enfriarse a 21°C durante 2 horas. Se dejó continuar la cristalización durante 1 hora a 21°C antes de extraer los cristales por filtración, se lavó dos veces con acetato de etilo (50 mL + 60 mL) y, finalmente, se secó bajo presión reducida a 40°C de un día para otro. Se obtuvo un total de 21.6 g de una sal cristalina blanca, correspondiente a un rendimiento de aproximadamente 90%.

Compuesto A, sal de ácido etanosulfónico se caracterizó por NMR en la siguiente forma: 23 mg de la sal se disolvió en metanol deuterado (0.7 mL). Se usó una combinación de experimentos NMR 1D (^1H , ^{13}C y NOE selectiva) y 2D (gCOSY, gHSQC y gHMBC). Todos los datos estaban en excelente concordancia con la estructura teórica de la sal, indicada más adelante. La molécula existe en dos conformaciones en metanol. Basado en la integral del pico asignado a H5 (conformador dominante) y el pico asignado a H5' (otro conformador), se encontró que la proporción entre los dos conformadores era 70:30. No pudo observarse H22 puesto que estos protones estaban en intercambio rápido con el disolvente CD_3OD .



Tanto la resonancia de protones como la de carbono correspondiente a la posición 1 se fraccionan debido al acoplamiento de espines con los dos

399/61
399

núcleos de flúor en esa posición. Las constantes de acoplamiento son $^2J_{HF}=73$ Hz y $^1J_{CF}=263$ Hz.

La asignación de desplazamiento químico 1H y ^{13}C NMR y las correlaciones protón-protón se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Átomo No.	Tipo	Desplazamiento ^{13}C / ppm ^a	Desplazamiento 1H /ppm ^b y	$J_{HH'}$ /Hz
1	CH	117.5 ^e	6.90 (t)	73 ($^2J_{HF}$)
1'		117.5 ^e	6.88 (t)	
2	C	153.5		
2'		153.5		
3	CH	120.0	7.15 (s)	
3'		119.7	7.13 (s)	
4	C	136.2		
4'		135.9		
5	CH	125.0	7.36 (s)	
5'		124.9	7.31 (s)	
6	C	144.5		
6'		145.3		
7	CH	117.3	7.20 (s)	
7'		117.2	7.15 (s)	
8	CH	72.0	5.20 (s)	
8'		74.0	5.12 (s)	
9	CO	173.1		
9'		173.8		
11	CH ₂	51.6	a:4.38 (m) b:4.21 (m)	
11'		49.0	a:4.06 (m) b:3.99 (m)	

12	CH ₂	21.7	a:2.55 (m)	
12'		23.2	b:2.29 (m) a:2.70 (m) b:2.15 (m)	
13	CH	63.1	4.80 (m)	
13'		66.2	5.22 (m)	
14	CO	172.9		
14'		173.6		
15	NH		8.76 (t, br)	5.2
15'			8.79 (t, br)	5.2
16	CH ₂	43.5	4.59 (Patrón AB)	15.9
16'		43.6	4.46 (Patrón AB) 4.53 (Patrón AB) 4.49 (Patrón AB)	15.9 15.9 15.9
17	C	146.9		
17'		147.0		
18	CH	129.1	7.56 (d)	7.8
18'		129.1	7.57 (d)	7.8
19	CH	129.2	7.67 (d)	7.8
19'		129.4	7.70 (d)	7.8
20	C	124.9		
20'		124.9		
21	C	162.4		
21'		162.3		
22	NH ₂		No observado	
24	CH ₃	64.8	3.96 (s)	
101	CH ₃		1.28 (t)	7.4
102	CH ₂		2.77 (m)	7.4

^aRelativo a la resonancia del disolvente a 49.0 ppm.

^bRelativo a la resonancia del disolvente a 3.30 ppm.

401
63
401

^cs=singlete, t=tripleto, m=multiplete, br=amplio, d=dobleto

^dObtenido en el experimento gCOSY.

^eLa resonancia es un tripleto debido al acoplamiento con los dos núcleos de flúor. ¹J_{CF}=263 Hz.

HRMS calculada para C₂₄H₂₉ClF₂N₄O₈S (M-H)⁻ 605.1284, hallada 605.1296.

Cristales de Compuesto A, sal de ácido etanosulfónico (obtenida mediante uno o más de los Ejemplos 4 a 9 más arriba) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación (Tabla 3) y se muestran en Figura 1.

Tabla 3

valor d (Å)	Intensidad (%)	Intensidad
16.5	10	m
12.2	74	vs
11.0	4	w
9.0	33	s
8.3	3	vw
7.6	6	w
6.4	4	w
6.2	12	m
6.0	7	m
5.9	10	m
5.5	15	m
5.4	100	vs
5.1	7	m
4.66	29	s
4.60	36	s
4.31	57	s
4.25	18	m
4.19	20	m
4.13	12	m
4.00	12	m

40214
~~402~~

3.87	13	m
3.83	6	w
3.76	7	m
3.72	6	w
3.57	9	m
3.51	7	m
3.47	5	w
3.39	3	vw
3.31	11	m
3.26	10	m
3.21	8	m
3.16	4	w
3.03	8	m
2.78	4	w
2.74	5	w
2.67	3	vw
2.56	5	w
2.50	5	w
2.46	7	m
2.34	4	w
2.21	5	w
2.00	3	vw
1.98	3	vw

DSC mostró una endoterma con una temperatura extrapolada de iniciación de la fusión de *ca.* 131°C. TGA mostró una disminución en masa de *ca.* 0.2% (p/p) alrededor del análisis DSC del punto de fusión repetido con una muestra de contenido más bajo de disolvente, mostrado a una temperatura de iniciación de fusión de *ca.* 144°C.

Método 10:

Preparación de Compuesto Amorfo A, sal de ácido bencenosulfónico

Compuesto A (199 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en etanol (2 mL). Ácido bencenosulfónico (1 eq. 90%, 70mg) se disolvió en etanol (1 mL) en un frasco. La solución de etanol del ácido se agregó a la

403 68
403

solución de Compuesto A y el frasco se enjuagó con 1 mL de etanol, el cual se agregó luego a la mezcla. La mezcla se agitó durante unos cuantos minutos y luego el etanol se evaporó hasta que se formó un aceite. Se agregó acetato de etilo (3 mL) y el disolvente se evaporó nuevamente a sequedad. Se formó un sólido amorfo.

Métodos 11 a 13: Preparación de Compuesto Cristalino A, sal de ácido bencenosulfónico

Método 11: Cristalización de Material Amorfo

Compuesto Amorfo A sal de ácido bencenosulfónico (20.7 mg; véase Método 10 más arriba) se suspendió en acetato de etilo (600 TL). Después de 5 días, se observaron agujas cristalinas en la lechada.

Métodos 12 y 13: Cristalizaciones de Reacción

Método 12

Compuesto A (128 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en acetato de etilo (3 mL). La solución se ensemilló con la lechada de Método 11 más arriba. A continuación se agregó ácido bencenosulfónico (1 eq., 90%, 45 mg). La precipitación de sal de ácido bencenosulfónico ocurrió inmediatamente. Se agregó *iso*-propanol a la lechada (0.8 mL) y la mezcla se ensemilló de nuevo. Dos días después, la sustancia se había transformado en agujas cristalinas. La lechada se extrajo por filtración, se lavó con acetato de etilo (3 x 0.2 mL) y se secó durante un corto tiempo bajo vacío a 40°C. Se obtuvo un total de aproximadamente 140 mg de sólido blanco.

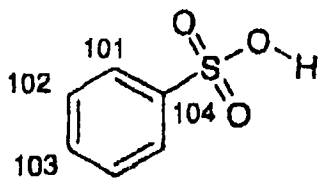
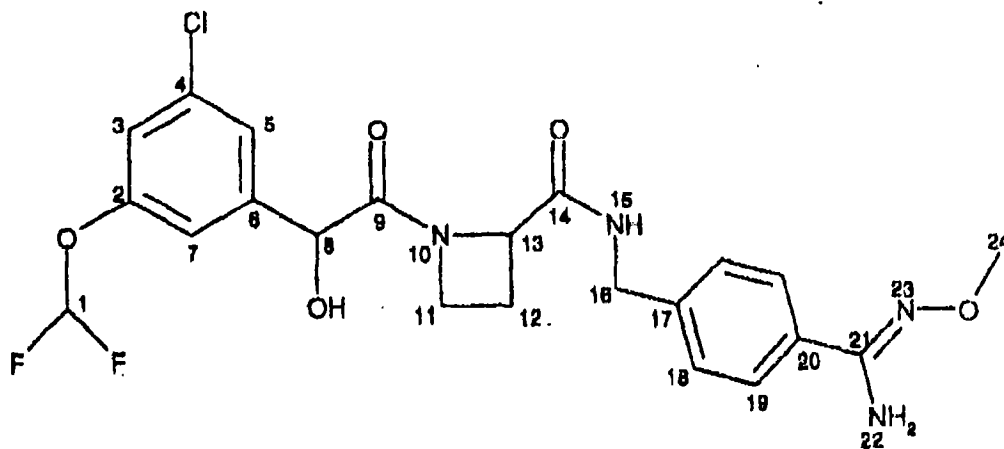
Método 13

Compuesto A (246 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en *iso*-propanol (1.52 mL). Se agregó ácido bencenosulfónico (88 mg, 90%). A la solución clara, se agregó acetato de etilo (3 mL), y luego la mezcla se ensemilló para iniciar la cristalización. Después de 1 hora, se agregó más acetato de etilo (2.77 mL). Finalmente, la lechada se dejó cristalizar de un

404
404

día para otro antes de extraer los cristales por filtración, se lavó con acetato de etilo (3 x 0.3 mL) y se secó a 40°C bajo vacío. Se obtuvo un total de 279 mg de sal, lo cual corresponde a un rendimiento de aproximadamente 86%.

Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico se caracterizó por NMR en la siguiente forma: 20 mg de la sal se disolvieron en metanol deuterado (0.7 mL). Se usó una combinación de experimentos NMR 1D (^1H , ^{13}C y NOE selectiva) y 2D (gCOSY, gHSQC y gHMBC). Todos los datos estaban en excelente concordancia con la estructura teórica de la sal, indicada más adelante. La molécula existe en dos conformaciones en metanol. Basado en la integral del pico asignado a H12 (conformador dominante) y el pico asignado a H12' (otro conformador), se encontró que la proporción entre los dos conformadores era 70:30. No pudo observarse H22 puesto que estos protones estaban en intercambio rápido con el disolvente CD_3OD .



Tanto la resonancia de protones como la de carbono correspondiente a la posición 1 se fraccionan debido al acoplamiento de espines con los dos núcleos de flúor en esa posición. Las constantes de acoplamiento son $^2J_{\text{HF}}=74 \text{ Hz}$ y $^1J_{\text{CF}}=260 \text{ Hz}$.

La asignación de desplazamiento químico ^1H y ^{13}C NMR y las

405
67
405

correlaciones protón-protón se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Átomo No.	Tipo	Desplazamiento ^{13}C / ppm ^a	Desplazamiento ^1H / ppm ^b	$J_{\text{HH'}}$ /Hz
1	CH	117.5 ^e	6.89 (t)	74 ($^2J_{\text{HH'}}$)
1'		117.5 ^e	6.87 (t)	
2	C	153.5		
2'		153.5		
3	CH	120.1	7.15 (s)	
3'		119.7	7.12 (s)	
4	C	136.2		
4'		135.9		
5	CH	125.1	7.35 (s)	
5'		124.9	7.31 (s)	
6	C	144.5		
6'		145.3		
7	CH	117.3	7.20 (s)	
7'		117.2	7.14 (s)	
8	CH	72.8	5.20 (s)	
8'		74.0	5.12 (s)	
9	CO	173.1		
9'		173.8		
11	CH ₂	51.6	a:4.37 (m) b:4.20 (m)	
11'		49.0	a:4.05 (m) b:3.98 (m)	
12	CH ₂	21.7	a:2.53 (m) b:2.28 (m)	
12'		23.2	a:2.69 (m) b:2.14(m)	

13	CH	63.1	4.79 (m)	
13'		66.2	5.22 (m)	
14	CO	172.9		
14'		173.6		
15	NH		8.75 (t, br)	5.3
15'			8.78 (t, br)	5.3
16	CH ₂	43.5	4.59 (AB-pattem)	16.0 y 5.2
			4.44 (Patrón AB)	16.0 y 4.8
16'		43.6	4.51 (Patrón AB)	16.0
			4.46 (Patrón AB)	16.0
17	C	146.9		
17'		147.0		
18	CH	129.2	7.54 (d)	8.3
18'		129.2	7.56 (d)	8.3
19	CH	129.3	7.66 (d)	8.3
19'		129.4	7.69 (d)	8.3
20	C	124.9	-	
20'		124.9		
21	C	162.4		
21'		162.4		
22	NH ₂		No observado	
24	CH ₃	64.8	3.95 (s)	
101	CH	126.9	7.81 (m)	
102	CH	129.1	7.41 (m)	
103	CH	131.2	7.42 (m)	
104	C	146.4		

^aRelativo a la resonancia del disolvente a 49.0 ppm.

^bRelativo a la resonancia del disolvente a 3.30 ppm.

^cs=singlete, t=tripleto, m=multiplete, br=amplio, d=doblete

^dObtenido en el experimento gCOSY.

^eLa resonancia es un tripleto debido al acoplamiento con los dos núcleos de flúor. ¹J_{CF}=2603 Hz.

^fConectividad difícil de determinar debido al traslapamiento entre

407 69

407

resonancia 102 y 103

HRMS calculada para C₂₈H₂₉ClF₂N₄O₈S (M-H)⁻ 653.1284, hallada 653.1312.

Cristales de Compuesto A, sal de ácido etanosulfónico (obtenida mediante uno o más de los Ejemplos 11 a 13 más arriba) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación (Tabla 5) y se muestran en Figura 2.

Tabla 5

valor d (Å)	Intensidad (%)	Intensidad
14.2	12	m
12.6	55	s
10.2	49	s
7.5	8	m
6.4	5	w
6.3	30	s
6.1	5	w
5.9	100	vs
5.7	20	m
5.4	9	m
5.3	11	m
5.1	10	m
4.96	3	vw
4.83	27	s
4.73	72	vs
4.54	23	s
4.50	10	m
4.35	28	s
4.30	38	s
4.24	24	s
4.17	28	s
4.09	60	vs
4.08	61	vs

403 20
408

3.96	29	s
3.91	15	m
3.77	22	s
3.62	11	m
3.52	20	m
3.31	44	s
3.19	8	m
3.15	11	m
3.09	8	m
3.00	7	m
2.89	3	vw
2.86	4	w
2.79	7	m
2.76	6	w
2.72	5	w
2.59	6	w
2.56	9	m
2.54	9	m
2.49	7	m
2.38	8	m
2.16	4	w
2.03	3	vw

DSC mostró una endoterma con una temperatura extrapolada de iniciación de la fusión de *ca.* 152°C. TGA mostró una disminución en masa de *ca.* 0.1% (p/p) alrededor del punto de fusión.

Método 14:

Preparación de Compuesto Amorfo A, sal de ácido *n*-propanosulfónico
Compuesto A (186 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en *iso*-propanol (1.39 mL) y se agregó ácido *n*-propanosulfónico (1 eq., 95%, 39 TL). Se agregó acetato de etilo (5.6 mL) y el disolvente se evaporó hasta que se formó un sólido amorfo seco.

Métodos 15 y 16: Preparación de Compuesto Cristalino A, sal de ácido *n*-

409 71

409

propanosulfónicoMétodo 15: Cristalización de Material Amorfo

Compuesto Amorfo A, sal de ácido *n*-propanosulfónico (20 mg; véase Método 14 más arriba) se disolvió en *iso*-propanol (60 TL) y se agregó *iso*-propil acetato (180 TL). Después de tres días se observaron agujas cristalinas.

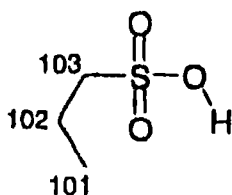
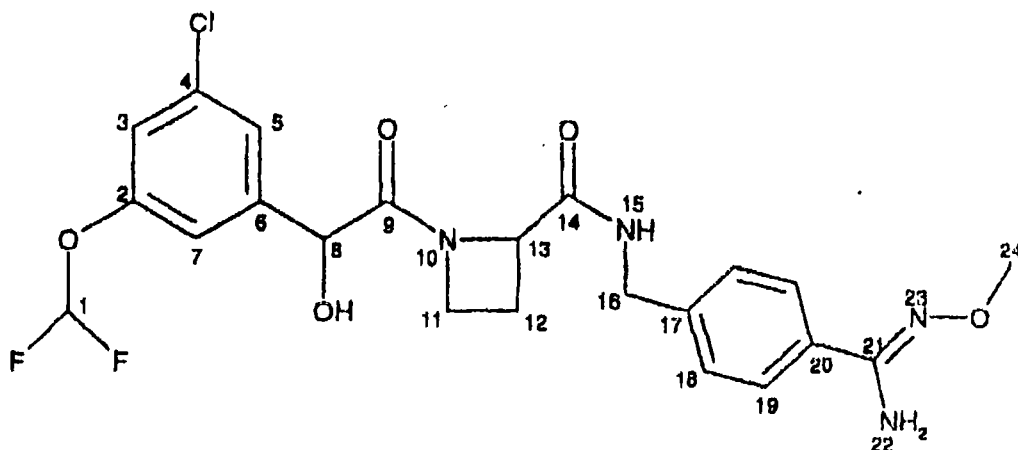
Método 16: Cristalización de Reacción

Compuesto A (229 mg; véase Preparación A más arriba) se disolvió en *iso*-propanol (1.43 mL). Se agregó ácido *n*-propanosulfónico (1 eq., 95%, 48 TL). Se agregó acetato de etilo (2 mL), y seguidamente la solución se ensemilló con sal cristalina de Método 15 más arriba. Se agregó más acetato de etilo (5 mL) y la lechada se dejó cristalizar de un día para otro. Los cristales se extrajeron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (3 x 0.3 mL) y se secaron bajo vacío a 40°C.

Compuesto A, sal de ácido *n*-propanosulfónico se caracterizó por NMR en la siguiente forma: 13 mg de la sal se disolvieron en metanol deuterado (0.7 mL). Se usó una combinación de experimentos NMR 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (gCOSY). Todos los datos estaban en excelente concordancia con la estructura teórica de la sal, indicada más adelante. La molécula existe en dos conformaciones en metanol. Basado en la integral del pico asignado a H12 (conformador dominante) y el pico asignado a H12' (otro conformador), se encontró que la proporción entre los dos conformadores era 65:35. No pudo observarse H22 puesto que estos protones estaban en intercambio rápido con el disolvente CD_3OD .

41022

440



Tanto la resonancia de protones como la de carbono correspondiente a la posición 1 se fraccionan debido al acoplamiento de espines con los dos núcleos de flúor en esa posición. Las constantes de acoplamiento son $^2J_{HF}=74$ Hz y $^1J_{CF}=260$ Hz.

La asignación de desplazamiento químico 1H y ^{13}C NMR y las correlaciones protón-protón se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Átomo No.	Tipo	Desplazamiento ^{13}C / ppm ^a	Desplazamiento 1H /ppm ^b y	J_{HH}/Hz
1	CH	117.5 ^e	6.89 (t)	74 ($^2J_{HF}$)
1'		117.5 ^e	6.88 (t)	
2	C	153.5		
2'		153.5		
3	CH	120.0	7.16 (s)	
3'		119.7	7.13 (s)	
4	C	136.2		
4'		135.9		

41123
411

5	CH	125.1	7.36 (s)	
5'		124.9	7.31 (s)	
6	C	144.5		
6'		145.3		
7	CH	117.3	7.20 (s)	
7'		117.2	7.16 (s)	
8	CH	72.9	5.20 (s)	
8'		74.1	5.12 (s)	
9	CO	173.1		
9'		173.8		
11	CH ₂	51.6	a:4.37 (m) b:4.20 (m)	
11'		49.0	a:4.06 (m) b:3.98 (m)	
12	CH ₂	21.7	a:2.53 (m) b:2.29 (m)	
12'		23.2	a:2.69 (m) b:2.15 (m)	
13	CH	63.1	4.80 (m)	
13'		66.2	5.22 (m)	
14	CO	172.9		
14'		173.8		
15	NH		8.75 (t, br)	5.5
15'			8.79 (t, br)	5.5
16	CH ₂	43.5	4.59 (Patrón AB) 4.45 (Patrón AB)	16.0 y 6.6 16.0 y 5.3
16'		43.6	4.51 4.50	
17	C	146.9		
17'		147.0		

412

412

18	CH	129.1	7.54 (d)	8.5
18'		129.2	7.57 (d)	8.5
19	CH	129.2	7.67 (d)	8.5
19'		129.4	7.69 (d)	8.5
20	C	124.9	-	
20'		124.9		
21	C	162.4		
21'		162.4		
22	NH ₂		No observado	
24	CH ₃	64.7	3.96 (s)	
101	CH	13.7	1.0 (t)	
102	CH	19.6	1.78 (m)	
103	CH	54.6	2.75 (m)	

^aRelativo a la resonancia del disolvente a 49.0 ppm.

^bRelativo a la resonancia del disolvente a 3.30 ppm.

^cs=singlete, t=triplete, m=multiplete, br=amplio, d=doblete

^dObtenido en el experimento gCOSY.

^eLa resonancia es un triplete debido al acoplamiento con los dos núcleos de flúor. ¹J_{CF}=260 Hz.

HRMS calculada para C₂₅H₃₁ClF₂N₄O₈S (M-H)⁻ 619.1441, hallada 619.1436.

Cristales de Compuesto A, sal de ácido *n*-propanosulfónico (obtenida mediante uno o más de los Ejemplos 15 y 16 más arriba) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación (Tabla 7) y se muestran en Figura 3.

413.75

413

Tabla 7

valor d (Å)	Intensidad (%)	Intensidad
14.0	4	w
12.4	87	vs
10.0	30	s
8.0	3	vw
7.5	7	m
7.0	0.6	vw
6.7	1	vw
6.4	1	vw
6.2	12	m
6.1	3	vw
5.8	100	vs
5.7	11	m
5.5	3	vw
5.4	5	w
5.3	5	w
5.2	2	vw
5.1	3	vw
4.94	3	vw
4.78	21	s
4.68	42	s
4.51	10	m
4.49	7	m
4.40	5	w
4.32	10	m
4.29	10	m
4.25	22	s
4.19	14	m
4.14	15	m
4.07	23	s
4.04	20	m
3.94	16	m
3.88	10	m
3.73	15	m
3.65	2	vw
3.59	3	vw

414/6
414

3.48	18	m
3.28	23	m
3.12	4	w
3.06	3	vw
2.97	6	w
2.84	2	vw
2.81	3	vw
2.76	2	vw
2.73	3	vw
2.70	2	vw
2.57	2	vw
2.54	6	w
2.51	6	w
2.46	8	m
2.42	2	vw
2.39	3	vw
2.36	3	vw
2.32	2	vw
2.14	3	vw
2.01	2	vw

DSC mostró una endoterma con una temperatura extrapolada de iniciación de la fusión de *ca.* 135°C. TGA no mostró disminución en masa alrededor del punto de fusión.

Método 17

Método 17-A: Preparación de Compuesto Amorfo A sal de ácido n-butanosulfónico

Compuesto Amorfo A (277 mg) se disolvió en IPA (1.77 ml) y se agregó ácido butanosulfónico (aprox. 1 eq. 70 µL). Se agregó acetato de etilo (6 ml) y el disolvente se evaporó hasta que se formó un sólido amorfo seco.

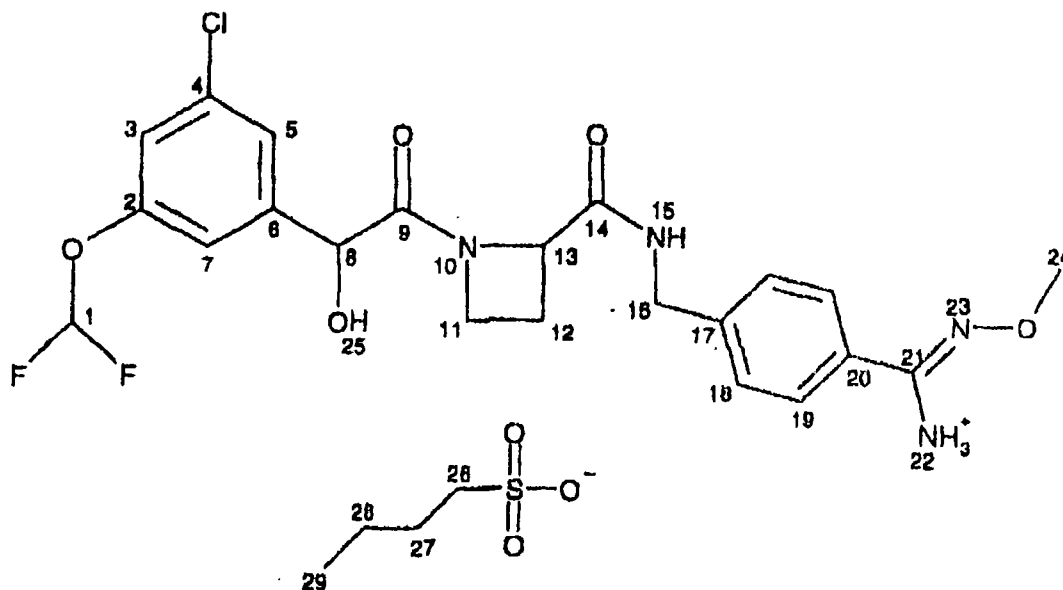
Método 17-B: Preparación de Compuesto Cristalino A sal de ácido

415
415butanosulfónico

Compuesto Amorfo A sal de ácido butanosulfónico (71.5 mg; véase Preparación más arriba) se suspendió en acetato de etilo (500 μ l) de un día para otro. Los cristales se extrajeron por filtración y se secaron por aire.

Compuesto A, sal de ácido butanosulfónico se caracterizó por NMR en la siguiente forma: 21.6 mg de la sal se disolvieron en dimetilsulfóxido deuterado (0.7 ml) y se investigaron con espectroscopia ^1H y ^{13}C NMR.

Los espectros son muy similares a otras sales del mismo compuesto y están en excelente concordancia con la estructura mostrada a continuación. La mayoría de las resonancias en los espectros están presentes como conjuntos de dos picos, debido a la lenta rotación alrededor del enlace C9-N10, lo cual resulta en dos atropisómeros que existen simultáneamente en la solución. Esto se muestra para otras sales del mismo compuesto.



Los dos núcleos de flúor en la posición 1 dan lugar a resonancias fraccionadas para el protón y el carbono en esa posición. Las constantes de acoplamiento son $^2J_{\text{HFF}}=73$ Hz y $^1J_{\text{CF}}=258$ Hz.

Los desplazamientos químicos para los protones y carbonos se presentan en Tabla 1. Los protones en la posición 22 y 24 no se detectan debido al

416

intercambio químico. Existe un promontorio muy amplio entre 8 y 9 ppm en el espectro de protones correspondiente a estos protones.

416

Tabla 8

Asignación del desplazamiento químico ¹H y ¹³C NMR de Compuesto A sal n-butanosulfonato en dimetilsulfóxido deuterado a 25°C

Átomo No.	Tipo	Desplazamiento ¹³ C / ppm ^a	Desplazamiento ¹ H /ppm ^b y multiplicidad ^c	J _{HH'} /Hz
1	CHF	116.3 ^d	7.29 (t)	73(² J _{HH'})
1'	2	116.3 ^d	7.28 (t)	73(² J _{HH'})
2	C	151.5	na	na
2'		151.3	na	na
3	CH	118.0	7.25 (t) ^e	nd
3'		117.6	7.21 (t) ^e	nd
4	C	133.8	na	na
4'		133.4	na	na
5	CH	123.8	7.34 (t) ^e	nd
5'		123.6	7.25 (t) ^e	nd
6	C	144.5	na	na
6'		145.2	na	na
7	CH	116.3	7.19 (t) ^e	nd
7'		116.1	7.12 (t) ^e	nd
8	CH	70.9	5.13 (s)	na
8'		71.2	4.99 (s)	na
9	CO	170.6	na	na
9'		171.1	na	na
11	CH ₂	50.0	a:4.24 (m) b:4.12 (m)	nd
11'		46.9	3.85 (m)	nd
12	CH ₂	20.5	a:2.41 (m) b:2.10 (m)	nd
12'		21.7	a:2.60 (m) b:2.02 (m)	nd
13	CH	61.2	4.65 (dd)	5.6 y 8.9
13'		63.9	5.12 (m)	nd
14	CO	170.2	na	Na
14'		171.0	na	na

417 79
417

16	CH ₂	41.8	438 (m)	nd
16'		42.0	438 (m)	nd
17	C	144.7	na	na
18	CH	127.5	7.44 (d)	8.2
		127.6	7.44	nd
19	CH	127.8	7.66 (d)	8.2
20	C	125.1	na	na
21	C	157.9	Na	na
24	CH ₃	63.3	3.83 (s)	na
24'		63.3	3.82 (s)	na
26	CH ₂	51.4	2.41 (m)	nd
27	CH ₂	27.3	1.52 (m)	nd
28	CH ₂	21.7	1.30 (m)	nd
29	CH ₃	14.0	0.83 (t)	7.3

^aRelativo a la resonancia del disolvente a 49.0 ppm.

^bRelativo a la resonancia del disolvente a 3.30 ppm.

^cs=singlete, t=triplete, m=multiplete, br=amplio, d=doblete

^dLa resonancia es un triplete debido al acoplamiento con los dos núcleos de flúor F1. ¹J_{CF}=258 Hz.

^eEl acoplamiento ⁴J_{HH} con los *meta*-protones no está completamente resuelto.

na=no aplicable, nd=no determinado

HRMS calculada para C₂₆H₃₂ClF₂N₄O₈S (M-H)⁻ 633.1597, hallada 633.1600

Cristales de Compuesto A, sal de ácido n-butanesulfónico (obtenida como se describe más arriba en Método 17-B) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación (Tabla 9) y se muestran en Figura 4.

Tabla 9

valor d (Å)	Intensidad (%)	Intensidad
143	8	m

418 80

448

12.8	81	vs
10.3	44	s
8.2	4	w
7.7	13	m
6.7	2	vw
6.4	8	m
6.2	18	m
6.0	100	vs
5.8	29	s
5.6	4	w
5.4	11	m
5.3	16	m
5.1	15	m
4.98	6.5	w
4.91	34	s
4.76	56	s
4.57	20	m
4.42	13	m
4.36	19	m
4.30	45	s
4.18	42	s
4.13	88	vs
4.01	34	s
3.92	28	s
3.82	18	m
3.64	6.6	w
3.58	16	m
3.47	5	w
3.44	6	w
3.38	12	m
3.35	32	s
3.32	22	s
3.29	12	m
3.20	8	m
3.17	9	m
3.02	12	m
2.90	6	w

419 81
419

2.81	3.9	vw
2.75	3	vw
2.64	3.5	vw
2.59	10	m
2.57	8	m
2.50	4	w
2.45	5	w
2.40	6	w
2.31	3	vw

DSC mostró una endoterma con una temperatura extrapolada de iniciación de la fusión de *ca.* 118°C y TGA mostró una pérdida de peso de 0.04 %.

Método 18: Preparación de sales de Compuesto B

Método 18-A: Método General para la Preparación de la Sal

El siguiente método genérico se empleó para preparar sales de Compuesto B: 200 mg de compuesto B (véase Preparación B más arriba) se disolvió en 5 mL de MIBK (metil isobutil cetona). A esta solución se agregó una solución del ácido relevante (1.0 ó 0.5 equivalente molar, como se indica en Tabla 10) se disolvió en 1.0 mL de MIBK. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura de la sala, se retiró el disolvente mediante un evaporador rotatorio. El material sólido restante se re-disolvió en alrededor de 8 mL de acetonitrilo:H₂O (1:1). El secamiento por congelamiento produjo un material amorfo incoloro en cada caso.

Ácido empleado:

Esilato (ácido etanosulfónico)

Besilato (ácido bencenosulfónico)

Ciclohexilsulfamato

Sulfato

Bromuro

p-Toluenosulfonato

2-Naftalenosulfonato

PCT/SE03/00858 *420* *82*
420

Hemisulfato
Metanosulfonato
Nitrato
Clorhidrato

Datos característicos apropiados se muestran en Tabla 10

Tabla 10

Sal	Mw ácido	Mw sal	MS ES-
Esilato	110.13	643.01	108.8
			531.1
			641.0
Besilato	158.18	691.06	156.8
			531.1
			689.2
Ciclohexil-sulfamato	179.24	712.12	177.9
			531.2
			710.4
Sulfato	98.08	630.96	531.1
Bromuro	80.91	613.79	531.2
			613.1
p-Toluenosulfonato	172.20	705.08	170.9
			531.1
			703.1
2-Naftalenosulfonato	208.24	741.12	206.9
			531.1
			739.3

421 87

421

Hemisulfato	98.07	1163.8	531.1
		(1:2)	631.0
		630.85	
		(1:1)	
Metanosulfonato	96.11	628.99	531.1
			627.1
Nitrato	63.01	595.89	531.0
			594.0
Clorhidrato	36.46	569.34	531.0
			569.0

Todas las sales formadas en este Ejemplo eran amorfas.

Método 18-B

Otras sales amorfas de Compuesto B se elaboraron usando técnicas análogas a las descritas en Método 18-A más arriba para los siguientes ácidos:

1,2-etanodisulfónico (0.5 sal)

1S-alcanforsulfónico

(+/-)-alcanforsulfónico

p-xilenosulfónico

2-mesitilenosulfónico

sacarina

maleico

fosfórico

D-glutámico

L-arginina

L-lisina

L-lisina * HCl

Método 18-C: Preparación de Compuesto Amorfo B, sal de ácido hemi-1,5-

422
84
422naftalenodisulfónico

Compuesto Amorfo B (110.9 mg) se disolvió en 2.5 mL 2-propanol y se agregó 0.5 equivalente de tetrahidrato de ácido 1,5-naftaleno-disulfónico (disuelto en 1mL 2-propanol). La muestra se agitó de un día para otro. Sólo se observaron pequeñas partículas (amorfas) o gotas de aceite por el microscopio. La muestra se evaporó a sequedad.

Método 18-D: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico

El experimento de cristalización se llevó a cabo a temperatura ambiente. Compuesto Amorfo B (0.4 gramo) se disolvió en etanol (1.5 mL) y se agregó 0.5 eq de tetrahidrato de ácido 1,5-naftaleno-disulfónico (135 gramos, 10 % en etanol). A continuación se agregó heptano (0.7 mL) hasta que la solución se volvió levemente nubosa. Después de alrededor de 15 minutos la solución se volvió turbia. Luego de alrededor de 30 minutos se obtuvo una lechada de consistencia delgada y se agregó más heptano (1.3 mL). La lechada se dejó entonces de un día para otro para maduración. Para diluir la lechada espesa, se agregó una mezcla de etanol y heptano (1.5 mL y 1.0 mL respectivamente). Luego de alrededor de 1 hora se filtró la lechada y los cristales se lavaron con una mezcla de etanol y heptano (1.5:1) y, finalmente, con heptano puro. Los cristales se secaron a temperatura ambiente en 1 día. Los cristales secos pesaron 0.395 g.

Método 18-E: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico

Compuesto Amorfo B (1.009 gr) se disolvió en 20 mL 2-propanol + 20 mL acetato de etilo. Se agregaron 351.7 mg de tetrahidrato de ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, disuelto en 20 mL 2-propanol, gota a gota. Ocurrió precipitación en alrededor de 5 minutos. La lechada se agitó de un día para otro y luego se filtró.

Método 18-F: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-

423
851,5- naftalenodisulfónico

423

430.7 mg de la sal de ácido 1,5-naftaleno-disulfónico se disolvió en 30 mL 1-propanol. La solución se calentó a ebullición con el fin de disolver la sustancia. La solución se dejó de un día para otro a temperatura ambiente para cristalización y luego los cristales se extrajeron por filtración.

Método 18-G: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-1,5- naftalenodisulfónico

El líquido madre de Método 18-F se evaporó y el resto sólido (61.2 mg) se disolvió en 6 mL acetonitrilo/1-propanol, proporción 2:1. La solución se dejó cristalizar de un día para otro a temperatura ambiente y luego los cristales se extrajeron por filtración.

Método 18-H: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico

La muestra de Método 18-C se disolvió en alrededor de 2 mL metanol. Etanol (alrededor de 3 mL) se agregó como anti-disolvente a temperatura ambiente y se agregaron semillas. No ocurrió cristalización, de modo que se evaporaron los disolventes (cerca de la mitad de la cantidad) y se agregó una nueva porción de etanol (alrededor de 2 mL) y semillas. Se formaron partículas cristalinas, cuando se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Método 18-I: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-1,5- naftalenodisulfónico

Compuesto Amorfo B (104.1 mg) se disolvió en 2-propanol y se agregó 1 equivalente de tetrahidrato de ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, disuelto en 2-propanol. En total, la cantidad de 2-propanol era de alrededor de 2.5 mL. La solución se agitó a 44°C durante alrededor de 80 minutos y se formó un precipitado. Las partículas eran cristalinas de acuerdo con microscopía de luz polarizada. La muestra se filtró.

424
424

Método 18-J: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico

Compuesto B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico (56.4 mg) se disolvió en 1.5 mL metanol. Se agregó metil etil cetona (3 mL). Se agregaron semillas a la solución y se inició la cristalización. Los cristales se extrajeron por filtración, se lavaron con metil etil cetona y se secaron por aire.

Método 18-K: Preparación de Compuesto Cristalino B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico

Compuesto Amorfo B (161,0 mg) se disolvió en 3.5 mL 1-butanol y la solución se calentó a 40°C. En otro vaso de pico se disolvieron 57.4 mg de tetrahidrato de ácido naftaleno-disulfónico en 3 mL 1-butanol. Se agregaron un par de gotas de la solución ácida a la solución de compuesto B. Luego se agregaron semillas a la solución y después de 2 horas se agregó el resto de la solución ácida (a 40°C) lentamente. A continuación la temperatura se disminuyó lentamente a temperatura de la sala y el experimento se dejó bajo agitación de un día para otro. La lechada se filtró, se lavó con 1-butanol y se secó bajo vacío a 44°C durante 2 horas. El rendimiento fue del 83%.

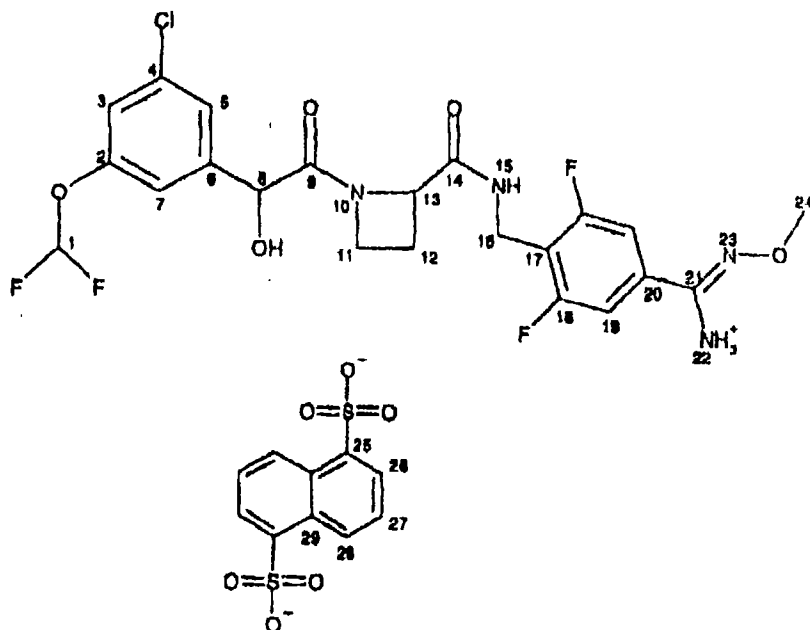
Caracterización

Cristales de Compuesto B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico, obtenidos mediante el Método 18-D más arriba, se caracterizaron por NMR en la siguiente forma: 21.3 mg de la sal se disolvieron en metanol deuterado, 0.7 ml se investigó con espectroscopía NMR. Se usó una combinación de experimentos NMR 1D (^1H , ^{13}C y NOE selectiva) y 2D (gCOSY, gHSQC y gHMBC).

Todos los datos estaban en excelente concordancia con la estructura propuesta, indicada más adelante. Todos los carbonos y los protones unidos a los carbonos están asignados. Los protones unidos a heteroátomos se intercambiaron por deuterio del disolvente y no se detectan. La mayoría de

425
87
425

las resonancias en los espectros 1D ^1H y ^{13}C NMR están presentes como conjuntos de dos picos. La razón de esto es una lenta rotación alrededor del enlace C9-N10, que resulta en dos atropisómeros que existen simultáneamente en la solución. El experimento 1D NOE es una prueba de ello. Cuando se irradia una resonancia de un atropisómero, la saturación se transfiere al pico correspondiente del otro atropisómero. Las resonancias correspondientes al ión contrario de 1,5-naftalenodisulfonato no muestran atropisomerismo.



Hay dos átomos de flúor en la molécula. Éstos dan lugar a resonancias fraccionadas para algunos protones y carbonos. Las resonancia de protones y carbonos correspondiente a la posición 1 están fraccionadas debido al acoplamiento de espines con los dos núcleos de flúor en esa posición. Las constantes de acoplamiento son $^2J_{\text{HF}}=73$ Hz y $^1J_{\text{CF}}=263$ Hz. Además, la resonancia de protones correspondiente a H19 es un doblete distorsionado con $^3J_{\text{HF}}=6.9$ Hz debido al acoplamiento de espines con los núcleos de flúor en la posición 18. Las resonancias de los carbonos correspondientes a C17, C18, C19 y C20 exhiben también acoplamientos con estos núcleos de flúor. Las resonancias C17 y C20 son tripletes con $^2J_{\text{CF}}=19$ Hz y $^3J_{\text{CF}}=11$ Hz, respectivamente. La resonancia C18 es un doblete de dobletes con constantes de acoplamiento $^1J_{\text{CF}}=251$ Hz y $^3J_{\text{CF}}=8$ Hz. La resonancia C19 es un multiplete.

4248
426

Comparando las magnitudes de las integrales para las resonancias correspondientes al ión contrario del 1,5-naftalenodisulfonato y el compuesto madre produce la relación estequiométrica de un solo ión contrario del 1,5-naftalenodisulfonato cristalizado con dos moléculas del compuesto madre.

La asignación del desplazamiento químico ¹H y ¹³C NMR y las correlaciones protón-protón se muestran en Tabla 11.

Tabla 11

Átomo No.	Tipo	Desplaz. ¹³ C/ ppm ^a	Desplaz. ¹ H/ppm ^b y multiplicidad ^c	J _{HH} /Hz	Correlación ^a a través del enlace a ¹ H ^d
1	CHF	117.5 ^e	6.91 (t)	73 (² J _{HF})	nd
1'	²	117.5 ^e	6.87 (t)	73 (² J _{HF})	nd
2	C	153.5	na	na	na
2'		153.3	na	na	na
3	CH	120.0	7.14 (t) ⁿ	nd	5, 7
3'		119.6	7.11 (t) ⁿ	nd	5', 7'
4	C	136.1	na	na	na
4'		135.8	na	na	na
5	CH	125.0	7.31 (t) ⁿ	nd	3, 7
5'		124.9	7.28 (t) ⁿ	nd	3', 7'
6	C	144.4	na	na	na
6'		145.3	na	na	na
7	CH	117.2	7.16 (t) ⁿ	nd	3, 5
7'		117.1	7.12 (t) ⁿ	nd	3', 5'
8	CH	72.9	5.15 (s)	na	nd
8'		73.6	5.07 (s)	na	nd
9	CO	173.0	na	na	na
9'		173.5	na	na	na

427 89
427

11	CH ₂	51.5	a:4.29 (m) b:4.13	nd	12, 13
11'		48.6	(m) a:4.01 (m) b:3.93 (m)	nd	12', 13'
12	CH ₂	21.7	a:2.46(m) b:2.17	nd	11, 13
12'		22.8	(m) a:2.61 (m) b:2.03 (m)	nd	11', 13'
13	CH	62.8	4.70 (dd)	6.0 y	12
13'		65.8	5.14 (dd)	9.4 5.6 y 9.1	12'
14	CO	172.4	na	na	na
14'		173.2	na	na	na
16	CH ₂	32.3	4.51 (m)	nd	nd
16'		32.5	4.51 (m)	nd	nd
17	C	121.0 ^f	na	na	na
18	CF	162.8 ^g	na	na	na
19	CH	112.7 ⁱ	7.35 (d)	6.9 (³ J _{HF})	nd
20	C	127.9 ^k	na	na	na
21	C	160.0	na	na	na
21'		159.9	na	na	na
24	CH ₃	64.8	3.93 (s)	na	nd
24'		64.8	3.92 (s)	na	nd
25	C	142.4	na	na	na
26	CH	126.8	8.16 (d)	7.2	27, 28
27	CH	125.9	7.54 (dd)	8.6 y 7.2	26, 28
28	CH	131.0	8.97 (d)	8.6	26, 27
29	C	131.1	na	na	na

^aRelativo a la resonancia del disolvente a 49.0 ppm.

^bRelativo a la resonancia del disolvente a 3.30 ppm.

^cs=singlete, t=tripleto, m=multiplete, br=amplio, d=doblete

428 90
428

- ^dObtenido en el experimento gCOSY.
- ^eLa resonancia es un triplete debido al acoplamiento con los dos núcleos de flúor. F1 ¹J_{CF}=263 Hz.
- ^fLa resonancia es un triplete debido al acoplamiento con los dos núcleos de flúor. F18. ²J_{CF}=19 Hz.
- ^gLa resonancia es un doblete de dobletes debido al acoplamiento de los dos núcleos de flúor F18.
- ^h¹J_{CF}=251 Hz y ³J_{CF}=8 Hz.
- ⁱLa resonancia es un multiplete debido al acoplamiento con los dos núcleos de flúor F18.
- ^kLa resonancia es un triplete debido al acoplamiento con los núcleos de flúor F18. ³J_{CF}=11 Hz.
- ⁿEl acoplamiento ⁴J_{HH} con los meta-protones no está completamente resuelto.
- na=no aplicable, nd=no determinado

Cristales de Compuesto B, sal de ácido hemi-1,5-naftalenodisulfónico (obtenidos mediante el Método 18-I más arriba, se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan más adelante (Tabla 12) y se muestran en Figura 5.

Tabla 12

valor d (Å)	Intensidad (%)	Intensidad
18.3	99	vs
12.5	22	s
9.9	22	s
9.1	67	vs
8.0	18	m
7.5	17	m
6.8	37	s
6.7	59	s
6.1	39	s

429₉₁

429

6.0	21	s
5.6	66	vs
5.5	98	vs
4.94	48	s
4.56	59	s
4.39	35	s
4.27	33	s
4.13	81	vs
4.02	87	vs
3.86	88	vs
3.69	69	vs
3.63	100	vs
3.57	49	s
3.48	53	s
3.23	35	s
3.19	43	s
3.16	38	s

DSC mostró una endoterma con una temperatura extrapolada de iniciación de fusión de *ca.* 183 °C y TGA mostró una pérdida de peso de 0.3 % entre 25-110 °C.

Abreviaturas

- Ac = acetilo
- APCI = ionización química a presión atmosférica (en relación con MS)
- API = ionización a presión atmosférica (en relación con MS)
- aq. = Acuoso
- Aze(&(S)-Aze) = (S)-azetidina-2-carboxilato (a menos que se especifique lo contrario)
- Boc = *tert*-butiloxicarbonilo
- br = amplio (en relación con NMR)
- CI = Ionización química (en relación con MS)
- d = día(s)
- d = doblete (en relación con NMR)
- DCC = diciclohexil carbodiimida

43092
~~430~~

dd	= doblete de dobletes (en relación con NMR)
DIBAL-H	= Hidruro de di-isobutilaluminio
DIPEA	= diisopropiletilamina
DMAP	= 4-(<i>N,N</i> -dimetil amino) piridina
DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
DSC	= calorimetría de barrido diferencial
DVT	= trombosis de vena profunda
EDC	= clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
eq.	= equivalentes
ES	= electrospray (electroaspersión)
ESI	= interfaz de electroaspersión
Et	= Etilo
éter	= éter dietílico
EtOAc	= acetato de etilo
EtOH	= etanol
Et ₂ O	= éter dietílico
HATU	= hexafluorofosfato de <i>O</i> -(azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU	= [hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -benzotriazol-1-il)uronio]
HCl	= ácido clorhídrico, gas de cloruro de hidrógeno o sal clorhidrato (dependiendo del contexto)
Hex	= hexanos
HOAc	= ácido acético
HPLC	= cromatografía en líquido de alto rendimiento
LC	= Cromatografía en líquido
m	= multiplete (en relación con NMR)
Me	= metilo
MeOH	= metanol
min.	= minuto(s)
MS	= espectroscopía de masa
MTBE	= metil <i>tert</i> -butil éter
NMR	= resonancia magnética nuclear
OAc	= acetato
Pab	= <i>para</i> -amidinobencilamino

431 93
~~431~~

H-Pab	= <i>para</i> -amidinobencilamina
Pd/C	= paladio sobre carbón
Ph	= fenilo
PyBOP	= hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
q	= cuartete (en relación con NMR)
QF	= fluoruro de tetrabutylammonio
rt/RT	= temperatura de la sala
s	= singlete (en relación con NMR)
t	= triplete (en relación con NMR)
TBTU	= [tetrafluoroborato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)uronio]
TEA	= trietilamina
Teoc	= 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo
TEMPO	= 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinoloxi o radical libre
TFA	= ácido trifluoroacético
TGA	= análisis termogravimétrico
THF	= tetrahidrofurano
TLC	= cromatografía de capa delgada
UV	= ultravioleta

Prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *tert*- tienen sus significados usuales: normal, secundario, *iso*, y terciario.

La invención se ilustra pero en ninguna forma se limita, por los siguientes Ejemplos. A menos que se especifique lo contrario, los polímeros HPMC se obtienen de Shin-Etsu (marca registrada METOLOSE™). Para iota-carragenina el proveedor era Fluka para todos los Ejemplos excepto los Ejemplos 11 y 12 (cuando el proveedor era CP-Kelco). Grados específicos y sus equivalentes USP se indican a continuación (una vez solamente, en la primera ocasión en que se divulgan).

Método General de Prueba

Se probaron tres tabletas individuales para liberación del

432 94
432

medicamento en 900ml de medio usando un aparato de disolución USP 2(paleta +cesta¹) a 50 rpm y 37°C. El medio de disolución usado era 0.1 M ácido clorhídrico (pH 1) y 0.1 M solución amortiguadora de fosfato de sodio (pH 6.8). La cuantificación en línea se realizó usando el sistema de fibra óptica C Technologies con 220 nm como la longitud de onda analítica cuando 0.1 M HCl se utilizó como el medio de disolución y con 260 nm como la longitud de onda analítica cuando la solución amortiguadora de fosfato pH 6.8 se usó como el medio de disolución. Como longitud de onda de referencia se utilizó 350 nm con ambos medios. Durante las dos primeras horas del análisis, el valor de liberación se midió cada 15 minutos, y luego cada hora para el resto del análisis.

[¹ Una cesta cuadrangular, hecha a la medida, de malla de alambre, soldada en una de sus caras superiores angostas al extremo de una varilla de acero. La varilla se pasa a través de la tapa del recipiente de disolución y se fija mediante dos tuercas de teflón, 3.2cm del centro del recipiente. El borde inferior del fondo de la cesta se ajusta para que esté 1cm más arriba de la paleta. La cesta se orienta a lo largo de la corriente de flujo, con la tableta bajo prueba en posición vertical sobre su borde].

Ejemplo 1

Compresión directa Compuesto A con HPMC 10000 cPs y HPMC 50 cPs, proporción 50: 50.

La sustancia activa y los materiales excipientes se mezclaron en una tina vibratoria. El granulado se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimó en tabletas usando una prensa excéntrica.

	Peso	Cantidad
Compuesto A	50.5 mg	20.0 %
HPMC 10 000 cPs	100.0 mg	39.5%
HPMC 50 cPs	100.0 mg	39.5 %

433
433

Estearilfumarato de sodio	2.5 mg	1.0%
---------------------------	--------	------

Datos de Liberación

Tiempo (min)	% liberado en solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
15	7	1
30	11	2
45	14	3
60	17	4
120	27	7
180	35	10
240	42	13
360	55	18
480	65	23
600	74	28
720	81	33
840	86	38
960	93	43
1080	99	47
1200	105	52

EJEMPLO 2

Granulación y compresión de Compuesto A con HPMC, agente solubilizante y rellenos (cargas).

La sustancia activa, el antioxidante y el solubilizante se disolvieron en etanol y redistribuyeron en los excipientes. La mezcla se granuló entonces con HPC disuelta en etanol. A continuación los gránulos se secaron en un horno de secamiento. El granulado se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

434 *He*
434

	Peso	Cantidad
Compuesto A	10 mg	4.7%
Aceite de ricino hidrogenado con Polioxil 40	10 mg	4.7%
Galato de propilo	0.06 mg	0.03%
HPC LF	10 mg	4.7%
HPMC 50 cPs	70 mg	33%
HPMC 10 000 cPs	30 mg	14%
Silicato de aluminio sódico	47 mg	22%
Lactosa, anhidra	28 mg	13%
Celulosa microcristalina	3 mg	1.4%
Estearilfumarato de sodio	4 mg	2.0%

Datos de Liberación

Tiempo (min)	% liberado en solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
15	10	8
30	15	10
45	20	13
60	24	16
120	39	26
180	52	36
240	64	45
360	83	65
480	98	84
600	108	98
720	111	114
840	113	123
960	114	129
1080	117	132
1200	120	132

435 97
435

Los resultados no se han corregido con respecto a la absorción de fondo significativa de la matriz de la tableta; por lo tanto, los valores de liberación de 120% y 132% se observan en 0.1 M HCl y 0.1 M de solución amortiguadora de fosfato de sodio pH 6.8, respectivamente.

EJEMPLO 3

Granulación y compresión de Compuesto A con HPMC, SDS y rellenos (cargas).

La sustancia activa y los materiales excipientes se mezclaron en una tina vibratoria. El granulado se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

	Peso	Cantidad
Compuesto A	50 mg	23%
HPCLF	13 mg	6%
HPMC 50 cPs	100 mg	47%
Mannitol	50 mg	23%
Laurilsulfato de sodio	20 mg	9%
Dihidrato fosfatado dihidrogenado de sodio	75 mg	35%
Estearilfumarato de sodio	3mg	1%

EJEMPLO 4: Un Ejemplo de una formulación que comprende la sal esilato del Compuesto A, HPMC y SDS

	Peso	Cantidad
Sal esilato de Compuesto A	50 mg	23%
HPC LF	13 mg	6%

	Peso	Cantidad
HPMC 50 cPs	100 mg	47%
Mannitol	50 mg	23%

Laurilsulfato de sodio	20 mg	9%
Dihidrato fosfatado dihidrogenado de sodio	75 mg	35%
Estearilfumarato de sodio	3mg	1%

La formulación se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 3.

EJEMPLO 5: Un Ejemplo de una formulación con sal esilato de Compuesto A y Goma Xantana

	Peso	Cantidad
Sal esilato de Compuesto A	50 mg	19%
Goma Xantana	200 mg	80%
Estearilfumarato de sodio	2.5 mg	1 %

La formulación se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 3.

EJEMPLO 6: Ejemplo de una formulación de la sal esilato de Compuesto A con HPMC y Iota-Carregenina

	Peso	Cantidad
Sal esilato de Compuesto A	500 mg	50%
HPMC 10 000 cPs	245 mg	25%
Iota-Carragenina	245 mg	25%
Estearilfumarato de sodio	10 mg	1%

La formulación se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 3.

EJEMPLO 7: Ejemplo de una formulación de la sal de ácido *n*-propil sulfónico de Compuesto A con HPMC y Iota-Carragenina

	Peso	Cantidad
--	------	----------

437 99

437

Sal de ácido <i>n</i> -propil sulfónico de Compuesto A	100 mg	20%
HPMC 10 000 cPs	150 mg	30%
Iota-Carragenina	250 mg	50%
Estearilfumarato de sodio	5mg	1%

La formulación se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 3.

**EJEMPLO 8: Ejemplo de una formulación de la sal besilato de
Compuesto A con HPMC y Iota-Carragenina**

	Peso	Cantidad
Sal besilato de Compuesto A	20 mg	16%
HPMC 10 000 cPs	50 mg	41%
Iota-Carragenina	50 mg	41%
Estearilfumarato de sodio	2mg	2%

La formulación se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 3.

EJEMPLO 9

La compresión directa de la sal esilato de Compuesto A con HPMC 10 000 cPs y HPMC 50 cPs, proporción 50:50.

	Peso	Cantidad
Sal esilato de Compuesto A	50.5 mg	20.0 %
HPMC 10 000 cPs	100.0 mg	39.5 %
HPMC 50 cPs	100.0 mg	39.5 %
Estearilfumarato de sodio	2.5 mg	1.0%

La sustancia activa y los materiales excipientes se mezclaron en una tina vibratoria. El granulado se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

438 100
~~438~~

Datos de Liberación

Tiempo (min)	% liberado en solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
15	6	2
30	10	4
45	13	5
60	15	6
120	23	9
180	30	12
240	37	15
360	48	20
480	57	25
600	65	30
720	72	34
840	78	38
960	83	42
1080	87	46
1200	90	49

EJEMPLO 10

La compresión directa de la sal esilato de Compuesto A con HPMC 10 000 cPs y iota-carragenina, proporción 50:50.

La sustancia activa y los materiales excipientes se mezclaron en una tina vibratoria. El granulado se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

	Peso	Cantidad
Sal esilato de Compuesto A	50.5 mg	20.0 %
HPMC 10 000 cPs	100.0 mg	39.5%
Iota-carragenina (Fluka)	100.0 mg	39.5 %
Estearilfumarato de sodio	2.5 mg	1.0%

439 ~~101~~
439

Datos de Liberación

Tiempo (min)	% liberado en solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
15	3	2
30	5	3
45	6	5
60	8	6
120	15	13
180	22	21
240	29	30
360	43	51
480	57	72
600	70	91
720	81	104
840	88	106
960	94	106
1080	96	106
1200	96	106

EJEMPLO 11

La sal besilato de Compuesto Ay los materiales excipientes se granularon en un granulador de alta cizalladura. El granulado se secó y se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

	Peso	Cantidad
Sal besilato de Compuesto A	230 mg	57 %
HPMC 10 000 cPs	17 mg	4 %
HPMC 50 cPs	12 mg	3 %
Iota-Carragenina	141 mg	35 %

440
102

Estearilfumarato de sodio	4 mg	1 %
---------------------------	------	-----

440

Datos de Liberación

Tiempo (horas)	% liberado en solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
0.5	6	5
1	10	12
1.5	14	20
2	19	28
3	27	45
4	35	61
5	42	76
6	-	87
7	-	95
8	-	98
9	-	98
10	-	98
12	-	98

EJEMPLO 12

La sal besilato de Compuesto A y los materiales excipientes se granularon en un granulador de alta cizalladura. El granulado se secó y se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

	Peso	Cantidad
Bsal esilato de Compuesto A	230 mg	45%
HPMC 10 000 cPs	14 mg	3%
HPMC 50 cPs	163 mg	32%
Iota-Carragenina	94 mg	19%

441/103
441

Estearilfumarato de sodio	5mg	1 %
---------------------------	-----	-----

Datos de Liberación

Tiempo (horas)	% liberado en una solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en una solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
0.5	5	4
1	10	8
1.5	16	12
2	21	16
3	32	24
4	43	32
5	54	39
6	-	46
7	-	53
8	-	60
9	-	66
10	-	71
12	-	81
14	-	88
16	-	94
18	-	98
20	-	100

EJEMPLO 13

La sal besilato de Compuesto A y los materiales excipientes se comprimieron directamente.

	Peso	Cantidad
Sal besilato de Compuesto A	263 mg	65%
HPMC 50 cPs	137 mg	34%
Estearilfumarato de sodio	4mg	1%

442 109
442

Datos de Liberación

Tiempo (horas)	% liberado en una solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en una solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
15	3	4
30	8	7
45	13	10
60	18	14
75	23	17
90	27	20
105	32	23
120	36	26
150	44	32
180	51	37
210	59	42
240	66	47
270	72	52
300	78	56
330	-	60
360	-	64
390	-	67
420	-	70
450	-	74
480	-	76
510	-	79
540	-	82
570	-	84
600	-	86

EJEMPLO 14

Ejemplos de formulaciones que comprenden la sal besilato de Compuesto A. Ejemplos 14-A y 14-B se preparan de acuerdo con el método general de Ejemplo 3 ó 11.

443
443

EJEMPLO 14-A

	Peso	Cantidad
Sal besilato de Compuesto A	50 mg	23%
HPC LF	13 mg	6%
HPMC 50 cPs	100 mg	47%
Mannitol	50 mg	23%
Laurilsulfato de sodio	20 mg	9%
Dihidrato fosfatado dihidrogenado de sodio	75 mg	35%
Estearilfumarato de sodio	3mg	1%

EJEMPLO 14-B

	Peso	Cantidad
Sal besilato de Compuesto A	150 mg	35%
Polietilenóxido WSR N-60K	200 mg	47%
Celulosa microcristalina	60	14%
Polivinil pirrolidona K30	10 mg	2%
Estearilfumarato de sodio	3 mg	1%

EJEMPLO 14-C

	Peso	Cantidad
Sal besilato de Compuesto A	132 mg	30%
Polietilenóxido WSR N-60K	200 mg	69%
Estearilfumarato de sodio	4 mg	1%

La formulación se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 3.

Datos de Liberación para Ejemplo 14-C

Tiempo (horas)	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0
0.5	3
1	5
1.5	7

444 *[initials]*
444 *[initials]*

2	9
2.5	11
3	13
4	18
5	23
6	28
7	33
8	38
9	44
10	49
11	54
12	60
13	65
14	70
15	74
16	78
17	82
18	86
19	89
20	92
21	95
22	97
23	99
24	100

EJEMPLO 15

Ejemplos de formulaciones que comprenden la sal de ácido hemi-naftaleno 1,5-disulfónico de Compuesto B. Todas las formulaciones se preparan de acuerdo con el método general de Ejemplo 11.

EJEMPLO 15-A

	Peso	Cantidad
--	------	----------

445 107
445

Sal de ácido hemi-naftaleno 1,5-disulfónico de Compuesto B	20 mg	16%
HPMC 10 000 cPs	50 mg	41%
Iota-Carragenina	50 mg	41%
Estearilfumarato de sodio	2mg	2%

EJEMPLO 15-B

	Peso	Cantidad
Sal de ácido hemi-naftaleno 1,5-disulfónico de Compuesto Compuesto B	200 mg	44%
Polietilenóxido WSR N-60K	250 mg	55%
Estearilfumarato de sodio	4mg	1%

EJEMPLO 15-C

	Peso	Cantidad
Sal de ácido hemi-naftaleno 1,5-disulfónico de Compuesto B	200 mg	40%
HPMC 10 000 cPs	120 mg	24%
HPMC 50 cPs	180mg	36%
Estearilfumarato de sodio	5 mg	1 %

Otros Ejemplos pueden prepararse como se indica más arriba, en los cuales HPMC se sustituye por, o se mezcla con, PEO. En el caso de una mezcla, la proporción de PEO: HPMC puede variar de 90:10 a 10:90 %. Una mezcla particular es PEO: HPMC 80%: 20%, ó 75% : 25%.

EJEMPLO 16

Granulación y compresión de Compuesto A con HPMC, SDS y rellenos (cargas). La sustancia activa y los materiales excipientes se mezclaron en una tina vibratoria. El granulado se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

446 128
446

	Peso	Cantidad
Compuesto A	48 mg	18%
HPCLF	13 mg	5%
HPMC 50 cPs	60 mg	22%
Mannitol	50 mg	19%
Laurilsulfato de sodio	20 mg	7%
Dihidrato fosfatado dihidrogenado de sodio	75 mg	28%
Estearilfumarato de sodio	3mg	1%

Datos de Liberación

Tiempo (min)	% liberado en solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
15	9	9
30	19	24
45	28	43
60	37	63
120	70	109
180	92	114
240	103	115
360	106	116
480	106	116
600	102	116
720	100	116
840	100	116
960	99	116
1080	99	116
1200	99	116

447/09
447

EJEMPLO 17

La compresión directa de Compuesto A con Goma Santana y Iota-Carragenina, proporción 50:50.

La sustancia activa y los materiales excipientes se mezclaron en una tina vibratoria. El granulado se lubricó con estearilfumarato de sodio y se comprimió en tabletas usando una prensa excéntrica.

	Peso	Cantidad
Compuesto A	50.5 mg	20.0 %
i-Carragenina	100.0 mg	39.5%
Goma Xantana	100.0 mg	39.5%
Estearilfumarato de sodio	2.5 mg	1.0%

Datos de Liberación

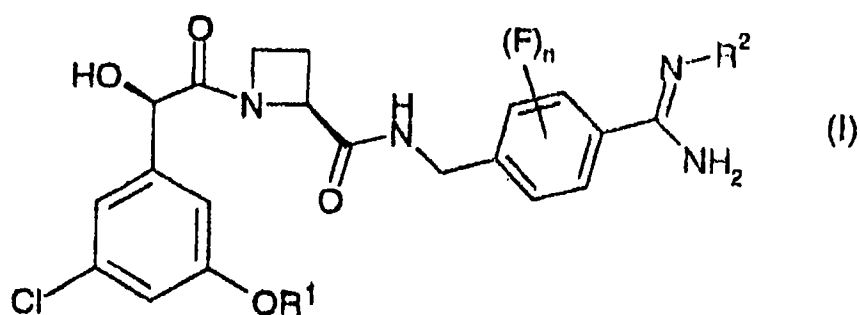
Tiempo (min)	% liberado en solución amortiguadora pH 1.1	% liberado en solución amortiguadora pH 6.8
0	0	0
15	2	1
30	4	1
45	5	2
60	7	3
120	12	6
180	16	11
240	21	17
360	30	31
480	39	45
600	48	60
720	56	75
840	63	88
960	70	97
1080	75	100

1200	79	100
------	----	-----

Cualquier Ejemplo más arriba, que utilice la base libre o una sal distinta de la sal besilato de Compuesto A, puede repetirse usando la sal besilato de Compuesto A.

Aspectos particulares de la invención se proveen en la siguiente forma:-

1. Una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I):



en donde

R¹ representa C₁₋₂ alquilo sustituido por uno o más sustituyentes fluoro;

R² representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o etoxi; y

n representa 0, 1 ó 2;

o su sal farmacéuticamente aceptable; y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables; con la condición que la formulación puede contener únicamente iota-carragenina y un polímero gelinizante neutro cuando el compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal.

2. Una composición como se describe en aspecto 1 en donde el ingrediente activo es una sal de:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) (Compuesto A)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe) (Compuesto B) o,

449

449

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)
(Compuesto C)

3. Una composición como se describe en aspecto 1 ó 2 en donde el ingrediente activo es una sal cristalina de:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) (Compuesto A)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe)
(Compuesto B) o,

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)
(Compuesto C)

4. Una composición como se describe en aspecto 1, 2 ó 3 en donde la composición comprende una matriz gelinizante.

5. Una composición como se describe en aspecto 4 en donde la matriz comprende HPMC.

6. Una composición como se describe en aspecto 4 ó 5 en donde la matriz comprende iota-carragenina.

7. Una composición como se describe en aspecto 4 en donde la matriz comprende SDS.

8. Una composición como se describe en aspecto 2 y 5 ó 2 y 6 en donde la matriz comprende adicionalmente goma xantana.

9. El uso de una formulación como se describe en aspecto 1 como un medicamento.

10. El uso de una formulación como se describe en aspecto 1 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno

450/12

450

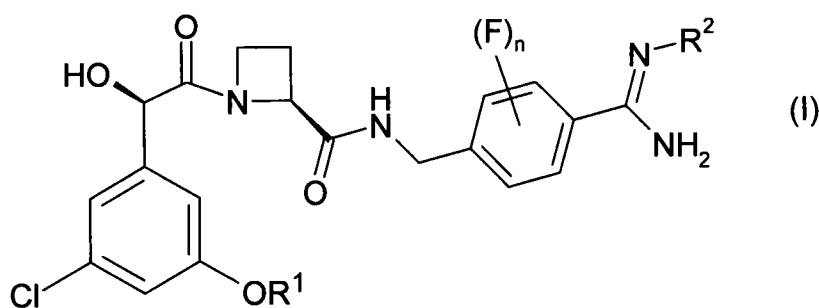
cardiovascular.

11. Un método de tratar un trastorno cardiovascular en un paciente que sufre o en riesgo de dicho trastorno, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica como se describe en aspecto 1.
12. Un proceso para elaborar una formulación de liberación inmediata como se describe en aspecto 1.

Igualmente se provee una composición obtenible por cualquiera de los Métodos y/o Ejemplos descritos aquí.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I):



En donde:

R¹ representa C₁₋₂ alquilo sustituido por uno o más fluoro sustituyentes;

R² representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o etoxi; y

n representa 0, 1 o 2;

y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; dado que la formulación no contiene iota-carrageenan y un polímero gelificante neutral.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe);

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe); o

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe).

3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición comprende una matriz gelificante.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la matriz comprende HPMC.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la matriz comprende SDS.

PATENT COOPERATION TREATY

4521613 114

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

452

To: Global Intellectual AstraZeneca AB 151 85 Södertälje		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Property</td> <td style="width: 33%;">DATE</td> <td style="width: 33%;">NTD</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	Property	DATE	NTD				NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 71.1)		
Property	DATE	NTD									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">ANKOM 28 SEP 2004</td> <td style="width: 40%;">GIPS</td> </tr> <tr> <td>DATA</td> <td>Date of mailing (day/month/year)</td> </tr> <tr> <td>ENTERED</td> <td>27-09-2004</td> </tr> </table>		ANKOM 28 SEP 2004	GIPS	DATA	Date of mailing (day/month/year)	ENTERED	27-09-2004	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"> Applicant's or agent's file reference 100707-1 WO </td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> IMPORTANT NOTIFICATION </td> </tr> </table>		Applicant's or agent's file reference 100707-1 WO	IMPORTANT NOTIFICATION
ANKOM 28 SEP 2004	GIPS										
DATA	Date of mailing (day/month/year)										
ENTERED	27-09-2004										
Applicant's or agent's file reference 100707-1 WO	IMPORTANT NOTIFICATION										
International application No. PCT/SE2003/000858	International filing date (day/month/year) 27-05-2003	Priority date (day/month/year) 31-05-2002									
Applicant AstraZeneca AB et al		29 SEP 2004									

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see Also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/ Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-687 72 88	Telex 17978 PATOREG-S	Authorized officer Christina Wall Telephone No. 08-782 25 00
---	-----------------------------	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

ANKOM P SEP 2004 (IP)

DATA

INTERNET

FHA

HEIN

Applicant's or agent's file reference 100707-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/SE 2003/000858	International filing date (day/month/year) 27.05.2003	Priority date (day/month/year) 31.05.2002	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00, A61K 9/22, A61K 9/52, A61K 47/36, A61K 31/397, A61P 9/00			
Applicant AstraZeneca AB et al			

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11.12.2003	Date of completion of this report 24.09.2004
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Eva Johansson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000858

454 116

454

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

☒ the international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000858

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000858

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-12</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-12</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-12</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents were cited in the International Search Report:

D1: WO 0219990 A1

D2: WO 9816252 A1

D3: WO 9739770 A1

D4: Bonferoni M C et al; "On the Employment of λ -carrageenan in a Matrix System. II. λ -Carrageenan and Hydroxypropylmethylcellulose Mixtures"; Journal of Controlled Release; 30 (1994) 175-182

D5: Park H-Y et al; "Effect of pH on Drug Release From Polysaccharide Tablets"; Drug Delivery; 5 (1998) 13-18

D6: Talukdar M.M. et al; "In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation"; International Journal of Pharmaceutics; 169 (1998) 105-113

The problem the present application aims to solve is to provide a modified release pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) as defined in the application.

The scope of the present invention is very broad and comprises, with some exceptions, every imaginable modified release formulation comprising the compounds of formula (I). Claims 1-6 do not explain how such modified release formulations may be achieved.

.../...

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: BOX V

Further, according to claim 7 the composition shall comprise a "gelling matrix". It is not clear what this expression includes.

However, in order to be inventive, the claims should clearly define the formulation by its actual composition and the claims should be limited to formulations for which support in the description is to be found.

Documents D1-D3 disclose formulations which comprise or may comprise active agents which are structurally similar to the active ingredient of the present invention. The formulations of D1 are matrices of a modified water soluble polysaccharide, especially hydroxyethyl cellulose. D2 relates to extended release formulations comprising a co-polymer and D3 describes extended release formulations with cyclodextrin. It is considered to be obvious to a person skilled in the art to substitute the active ingredients of D1-D3 for a structurally similar compound such as compound of formula (I) to provide a modified release formulation according to the present invention. The invention according to claims 1-6 and 11-12 is therefore not considered to be inventive.

D1 describes the use of hydroxyethyl cellulose, which in the present application is mentioned as a gelling polymer, in a matrix formulation for modified release of a compound that is structurally similar to the compounds of the invention. Modified release compositions comprising a matrix of a polymer such as HPMC, iota-carrageenan and xanthan gum are well known in the art for example from D4-D6. Sodium dodecyl sulphate is a common ingredient in pharmaceutical formulations. It is considered to be within the skills of a person skilled in the art to use known formulations and known excipients for preparing a formulation of a novel pharmaceutically active agent. As the claims are very general and the application does not show that there is any unexpected technical effect of the formulations according to the invention the invention according to claims 8-10 is considered to lack inventive step.

.../...

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V

Compounds structurally similar to the active compounds of the invention are known from for example D2 and D3 for use in the treatment of disorders characterised by hypercoagulation. It is therefore considered to be obvious to a person skilled in the art to use the compounds of formula (I) in the treatment of cardiovascular disorders. Claims 11-12 are therefore considered to lack inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000858

459 221
459

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 0244145 A1	06.06.2002	30.11.2001	01.12.2000

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The scope of the present invention is very broad and comprises, with some exceptions, every imaginable modified release formulation comprising the compounds of formula (I). Claims 1-6 do not explain how such modified release formulations may be achieved. The formulation is defined by a desirable characteristic, namely that it should give modified release of the active ingredient, and not by its actual composition. These claims actually formulate the problem, which the present invention aims to solve, rather than a solution to this problem. Claims 1-6 relate to practically any modified release formulation of a compound of formula (I) while the description provides support only for formulations comprising a gelling matrix.

According to claim 7, the composition shall comprise a "gelling matrix". It is not clear what this expression includes. Claims 1-7 and 11-12 are therefore not considered to fulfil the demands of clarity and support as stated in Article 6 PCT. This Statement relates to modified formulations comprising a compound of formula (I) in general but has been focused on formulations comprising a gelling matrix. However, in order to be inventive, the claims should clearly define the formulation by its actual composition and the claims should be limited to formulations for which support in the description is to be found.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

461 123
461

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

(Capítulo II del tratado de Cooperación en Materia de
Patentes)
(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

27-09-2004

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

100707-1 WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT/SE2003/000858

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

27-05-2003

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

31.05.2002

Solicitante

AstraZeneca AB et al

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301)

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional de Suecia IPEA/SE

Patent- och registreringsverket
Box 5055
S-102 42 ESTOCOLMO

Telex
17978
PATOREG-S

Fax No. 08-667 72 88

Empleado Autorizado

Christina Wall

Teléfono No. 08 782 25 00

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Capítulo II del tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

462 124
462

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100707-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase formulario PCT/IPEA/416	
No. Solicitud Internacional PCT/SE2003/000858	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 27.05.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 31.05.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K 9/00, A61K 9/22, A61K 9/52, A61K 47/36, A61K 31/397, A61P 9/00		
Solicitante AstraZeneca AB et al.		

- El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo Artículo 35 y transmitido a solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
- El presente INFORME comprende un total de 8 hojas, inclusive esta portada
- Este importe se acompaña igualmente por ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y constituyen la base de el presente informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Oficina considera que contienen una corrección que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, como se indica en el ítem 4 de Casilla No. I y la Casilla Adicional.
 - ☐ (enviado a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de medios electrónicos) _____, que contiene un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con este asunto, en formato de lectura por computador únicamente, como se indica en la Casilla Adicional Relativa al Listado de Secuencias (véase Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

- El presente informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:
 - ☒ Casilla No. I Base del Informe
 - ☐ Casilla No. II Prioridad
 - ☒ Casilla No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
 - ☐ Casilla No. IV Uniformidad deficiente de la invención
 - ☒ Casilla No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
 - ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos enumerados
 - ☐ Casilla No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional
 - ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 11.12.2003	Fecha de la preparación de el presente informe 24.09.2004
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional de Suecia IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 ESTOCOLMO Fax No. +46 8 667 72 88	Empleado Autorizado Eva Johansson/EÖ Teléfono No. +46 8 782 25 00

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/000858

Cuadro No. I Base del Informe

1. En lo concerniente al **idioma**, el presente informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en que se presentó, a menos que se indique lo contrario en este ítem.
- ☐ El presente informe se basa en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para efectos de:
- ☐ Búsqueda internacional (según la regla 12.3 y 23.1(b)).
- ☐ Publicación de la solicitud internacional (según la regla 12.4).
- ☐ Examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).
2. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional, el presente informe se basa en (*hojas intercambiables que se han suministrado por la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se designan en el presente informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a el presente informe*):
- ☒ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☐ la descripción:
- páginas _____, como se radicaron originalmente
- páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Las reivindicaciones:
- páginas _____, como se radicaron originalmente
- páginas * _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
- páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Los dibujos:
- páginas _____, como se radicaron originalmente
- páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Un listado de secuencias y/o cualquiera tabla(s) relacionada(s) – véase Casilla Adicional Relativa al Listado de Secuencias.
3. ☐ Las modificaciones han acarreado la anulación de:
- ☐ de la descripción, páginas _____.
- ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____.
- ☐ de los dibujos, hojas/figs _____.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*): _____.
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias (*especificar*) _____.
4. ☐ El presente informe se preparó como si (algunas de) las modificaciones anexas al presente informe y listadas a continuación no se hubieran hecho, puesto que se considera que van más allá de la divulgación tal como se radicó, como se indica a continuación en la Casilla Adicional (regla 70.2 (c)).
- ☐ de la descripción, páginas _____.
- ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____.
- ☐ de los dibujos, hojas/figs _____.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*): _____.
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias (*especificar*) _____.

* Si se aplica el ítem 4, algunas de estas hojas pueden marcarse "reemplazadas."

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/000858

Cuadro No. III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación industrial no se han examinado con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad,
☒ reivindicaciones, Nos. 13

porque:

- ☒ la solicitud internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 13
se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional
(especificar):

Véase PCT Regla 67.1. (iv).: Métodos para tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como métodos diagnósticos.

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares más adelante*) o las reivindicaciones citadas Nos. _____ todas en parte son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (*especificar*):

- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas Nos. _____ están tan inadecuadamente fundamentadas por la descripción que no pudo formarse un concepto significativo.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las citadas reivindicaciones Nos. _____

- ☐ El listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple el estándar contemplado en Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

el formulario escrito

- ☐ no se ha suministrado

- ☐ no cumple con el estándar

el formulario de lectura en computador

- ☐ no se ha suministrado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ Las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si en formato de lectura en computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos contemplados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Véase Casilla Adicional para más detalles.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2003/000858

Cuadro No. V Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-12	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Los siguientes documentos se citaron en el Informe de Búsqueda Internacional:

- D1: WO 0219990 A1
- D2: WO 9816252 A1
- D3: WO 9739770 A1
- D4: Bonferoni M C et al; "Sobre el Empleo de una A-Carragenina en un Sistema de Matriz. II. Mezclas de A-Carragenina e Hidroxipropilmetilcelulosa"; Diario de la Liberación Continuada; 30 (1994) 175-182
- D5: Park H-Y et al; "Efecto del pH sobre la Liberación de Medicamento de Tabletas de Polisacárido"; Administración de Medicamentos; 5 (1998) 13-18
- D6: Talukdar M.M. et al; "Evaluación in vivo de goma xantana como excipiente potencial para una formulación oral de tableta de matriz de liberación controlada"; Diario Internacional de Productos Farmacéuticos; 169 (1998) 105-113

El problema que la presente solicitud apunta a resolver es proveer una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la solicitud.

El ámbito de la presente invención es muy amplio y comprende, con algunas excepciones, toda formulación imaginable de liberación modificada, que comprende los compuestos de fórmula (I). Las reivindicaciones 1-6 no explican cómo pueden obtenerse tales formulaciones de liberación modificada.

.../...

Cuadro Suplementario

En caso de que el espacio en cualquiera de los cuadros precedentes sea insuficiente.

Continuación de: CUADRO V

Además, de acuerdo con la reivindicación 7, la composición comprenderá una "matriz gelinizante". No es claro qué incluye esta expresión.

No obstante, con el fin de ser inventivas, las reivindicaciones deben definir claramente la formulación mediante su composición actual, y las reivindicaciones deben limitarse a formulaciones para las cuales tiene que hallarse fundamento en la descripción.

Documentos D1-D3 divulgan formulaciones que comprenden o pueden comprender agentes activos que son estructuralmente similares al ingrediente activo de la presente invención. Las formulaciones de D1 son matrices de un polisacárido hidrosoluble modificado, especialmente hidroxietilcelulosa. D2 se refiere a formulaciones de liberación extendida, que comprenden un co-polímero, y D3 describe formulaciones de liberación extendida con ciclodextrina. Se considera que es obvio para una persona experta en el arte sustituir los ingredientes activos de D1-D3 por un compuesto estructuralmente similar, tal como un compuesto de fórmula (I), para proveer una formulación de liberación modificada de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, no se considera que la invención de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y 11-12 sea inventiva.

D1 describe el uso de hidroxietilcelulosa, que en la presente solicitud se menciona como un polímero gelinizante, en una formulación de matriz para liberación modificada de un compuesto que es estructuralmente similar a los compuestos de la invención. Composiciones de liberación modificada, que comprenden una matriz de un polímero tal como HPMC, iota-carragenina y goma Santana, son bien conocidos en el arte, por ejemplo, de D4-D6. El dodecilsulfato de sodio es un ingrediente común en formulaciones farmacéuticas. Se considera que está dentro de las habilidades de una persona experta en el arte usar formulaciones conocidas y excipientes conocidos para preparar una formulación de un agente novedoso farmacéuticamente activo. Como las reivindicaciones son muy generales y la solicitud no muestra que haya un efecto técnico inesperado de las formulaciones de acuerdo con la invención, se considera que la invención de acuerdo con las reivindicaciones 8-10 carece de actividad inventiva.

.../...

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/000858

467 129
467

Cuadro Suplementario

En caso de que el espacio en cualquiera de los cuadros precedentes sea insuficiente.
Continuación de: CUADRO V

Compuestos estructuralmente similares a los compuestos activos de la invención son conocidos, por ejemplo, de D2 y D3 para uso en el tratamiento de trastornos caracterizados por hipercoagulación. Por lo tanto, se considera que es obvio para una persona experta en el arte utilizar los compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Por consiguiente, se considera que las reivindicaciones 11-12 carecen de actividad inventiva.

.../...

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2003/000858

VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 0244145 A1	06.06.2002	30.11.2001	01.12.2000

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Clase de divulgación no escrita	Fecha de divulgación no escrita (día/mes/año)	Fecha de divulgación escrita referente a una divulgación no escrita (día/mes/año)

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2003/000858

469/131
469

Cuadro No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o la cuestión de si las reivindicaciones están completamente sustentadas por la descripción:

El ámbito de la presente invención es muy amplio y comprende, con algunas excepciones, toda formulación imaginable de liberación modificada, que comprende los compuestos de fórmula (I). Las reivindicaciones 1-6 no explican cómo pueden obtenerse tales formulaciones de liberación modificada. La formulación se define por una característica deseable, a saber, que debe proporcionar liberación modificada del ingrediente activo, y no sólo por su composición actual. Estas reivindicaciones formulan actualmente el problema, que la presente invención apunta a resolver, más que una solución a este problema. Las reivindicaciones 1-6 se refieren a prácticamente cualquier formulación de liberación modificada de un compuesto de fórmula (I), mientras que la descripción brinda sustento únicamente para formulaciones que comprenden una matriz gelinizante.

De acuerdo con la reivindicación 7, la composición deberá comprender una "matriz gelinizante". No es claro qué incluye esta expresión. Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-7 y 11-12 no satisfacen las demandas de claridad y fundamento, como se establece en el Artículo 6 PCT. Esta declaración se refiere a formulaciones modificadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) en general, pero se ha centrado en formulaciones que comprenden una matriz gelinizante. No obstante, con el fin de ser inventivas, las reivindicaciones deben definir claramente la formulación por su composición actual, y las reivindicaciones deben limitarse a formulaciones para las cuales hay que hallar sustento en la descripción.

470 132
~~470~~

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Publico

4. y lleva el timbre/sello de Notario Publico en Estocolmo

Atestado

5. en Estocolmo

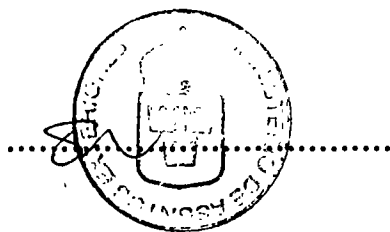
6. el 15 de Diciembre de 2004

7. de Ministerio de Asuntos Exteriores

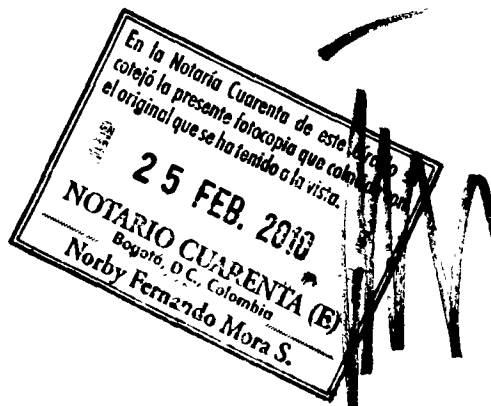
8. N° 8960

9. Timbre/Sello

10. Firma



Rolf Brovall
.....
Rolf Brovall



ASSIGNMENT

The undersigned,

Anders MAGNUSSON

Mikael THUNE

domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal
Pepparedsleden 1
431 83 Mölndal
Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

MODIFIED RELEASE PHARMACEUTICAL FORMULATION

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

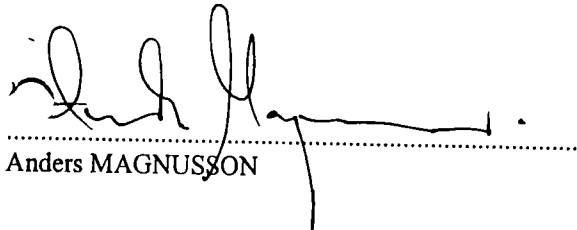
AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


Anders MAGNUSSON

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

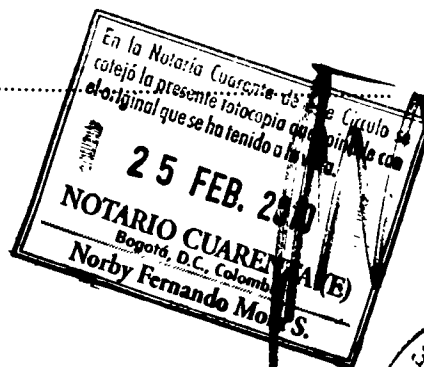
Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


Mikael THUNE



100707-1 CO

471/133

471

472/24
472

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los 13 días del mes de Diciembre
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

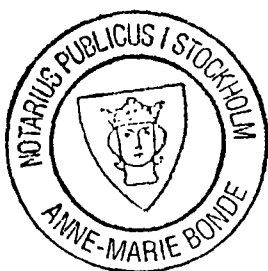
On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

Anders MAGNUSSON
Mikael THUNE

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Publico)
Anne-Marie Bonde



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

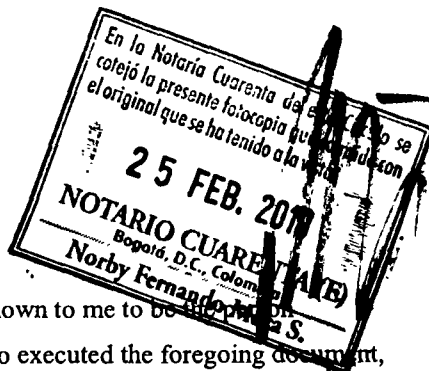
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.



473 135
473

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR LOS INVENTORES: ANDERS MAGNUSSON Y MIKAEL THUNE, A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE

NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO



Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.**

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

Cargo

I (We) **ASTRAZENECA AB**

domiciled in **SE-I51-Sodertalje, Sweden**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire, England
18th day of July 2003

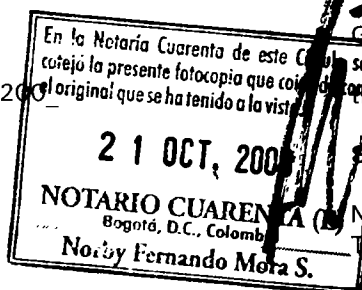
Signature

Name

Title

KEVIN BILL

Director, IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

de _____

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la expresada compañía,
es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de _____
con fecha _____

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

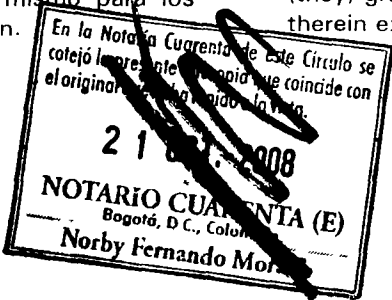
Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy _____ de _____ de _____, compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of _____
personally appeared before me

KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY
of ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to confer
-this Power of Attorney: that the seal affixed hereunder
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that
purpose for which this instrument is granted
included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed
the foregoing document and he (they) declared he
(they) grant(s) the document for the uses and purposes
therein expressed.

Notary Public (Seal)

2

475137
475

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

- 5 at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le **17 February 2004**
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

- 9 Stamp
timbre

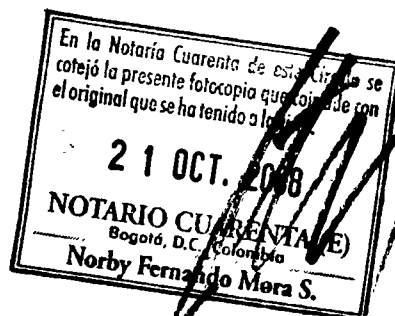
10. Signature **J. Ireland**



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Ireland'.

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country



476 138
476

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el **Poder** concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

2. Este documento público

ha sido firmado por

J. B. Hodgson

3. actuando en capacidad de

Notario Público

4. lleva el sello de:

Dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres

6. el **17 de Febrero de 2004**

7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad

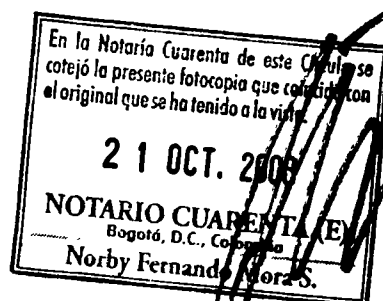
8. No. **G348987**

9. Sello

10. Firma

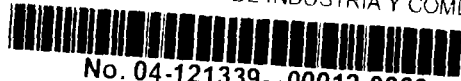
J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



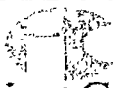
477³²⁵³
(División)
JFJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-121339- -00012-0000

Fecha: 2010-03-05 16:40:50 Dep: 2020 DIR NULVASCH
Ha: 11 PATENTILYII Lve: 379 FASLNACIONALII
Art: 329 CIOINFORMACION Folios: 138



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

478 478

478

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 121339
Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₃₉₇ // A 61 P ⁹/₂₂
Concepto Técnico No. 1159

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 114 a 220
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 221 a 223
Folios: 302 y 303 Memorial de 01/07/2008
Folio: 318 Memorial de 20/01/2009
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/SE03/00858
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 27/05/2003
Publicación. Internacional: WO03/101424
Fecha Pub. Internacional: 11/12/2003
Fecha Inicio Fase Nacional: 31/12/2004
Fecha Sol. Nacional: 01/12/2004
- 1.4. Prioridad: SE0201659-0 de 31/05/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 298 a 303 Memorial de 01/07/2008
Folios: 316 a 318 Memorial de 20/01/2009
Folios: 336 a 447 Memoriales de 25/02/2010 y 05/03/2010

2. Divisional no aceptada

Mediante memorial de fecha 25/02/2010 el señor solicitante presenta respuesta al requerimiento No. 3528 formulado en la fecha 16/10/2009, por medio del cual se analizó el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad para la modificación presentada al pliego reivindicatorio que obran en el folio 318 y que consta de una sola cláusula.

No obstante, para la fecha 05/03/2010 el señor solicitante presenta una solicitud divisional, con base en el hecho de que al momento de presentar las modificaciones al pliego reivindicatorio que comprendía una sola cláusula, expresó su deseo de

reservar su derecho a presentar solicitudes divisionales, tal y como se entiende a partir de la lectura del memorial de fecha 20/01/2009 (folio 316 párrafo 2).

"En primer lugar, estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 reivindicación. Esta reivindicación no solamente define de manera concisa la invención, sino que encuentra entero sustento en la descripción. Los ejemplos ilustran suficientemente la composición de liberación modificada que se reclama, al tiempo que proveen los datos experimentales sobre el perfil de liberación de la misma. Dada la restricción de materia realizada en el capítulo reivindicatorio nos reservamos el derecho de presentar solicitudes divisionales".

Al respecto es preciso señalar que aún cuando se hubiera expresado la reserva al derecho que confiere el artículo 36 de la Decisión 486, cuando el solicitante presentó las modificaciones al pliego reivindicatorio mediante memorial de fecha 20/01/2009 tenía conocimiento que la materia ahora presentada para la solicitud divisional había sido estudiada con motivo del segundo requerimiento técnico de fondo y en esta oportunidad se le informó sobre la ausencia de altura inventiva de la materia reivindicada.

Y dado que la Superintendencia de Industria y Comercio ya se había pronunciado sobre el contenido y alcance de la materia definida en el pliego reivindicatorio de los folios 302 y 303, no resulta razonable que con motivo de la respuesta al tercer requerimiento técnico de fondo el señor solicitante decida fraccionar su solicitud y presentar una solicitud divisional, cuya materia procede de un objeto ya estudiado y precisamente ahora, cuando ya había decidido limitar su invención a una sola cláusula. Lo anterior, reviste especial importancia si se tiene en cuenta que la reserva a presentar solicitudes divisionales se deriva evidentemente a partir de la restricción formulada al pliego reivindicatorio, tal y como claramente lo afirma el señor solicitante mediante memorial de fecha 20/01/2009 y no se retrotrae a materia ya estudiada y excluida por decisión del señor solicitante.

Así las cosas y como lo afirma el señor solicitante en su memorial de respuesta de 20/01/2009, en el evento de una división, el fraccionamiento de la solicitud debe proceder a partir de la restricción realizada y además debe ser real y no aparente, con el fin de que cada solicitud fraccionaria corresponda a una sola invención definida de forma clara y precisa. Sin embargo, cuando el señor solicitante allega la solicitud fraccionaria no aporta un nuevo capítulo reivindicatorio para la solicitud madre, como consta en el memorial de respuesta de 25/02/2010, situación ésta que promueve un segundo pronunciamiento sobre la cláusula 1 del folio 318 para la solicitud madre u originaria y por otra parte, conserva las composiciones que contienen el principio activo reivindicado dentro de la solicitud originaria dentro del pliego de la solicitud divisional.

Por las razones expuestas esta Superintendencia decide no aceptar la división aparente de materia aportada por el señor solicitante, toda vez que no cumple con los presupuestos señalados para tal efecto¹ y en consecuencia, se permite decidir

¹ En efecto, las solicitudes de patentes en cualquier momento del trámite, esto es, con anterioridad a la fecha de expedición del acto administrativo que decida la solicitud, puede dividirse en dos o más fraccionarias, sin que ello implique en ningún momento una ampliación a la solicitud inicialmente presentada. La fecha de presentación de la solicitud fraccionaria será la de la solicitud inicial y, si es del caso, será la de la prioridad invocada en la solicitud inicial y, si es del caso, será la de la prioridad invocada en la solicitud inicial. Además, cada solicitud fraccionaria deberá contener los documentos que conformen la solicitud respectiva y el recibo por concepto del pago de la tasa establecida.

Debe quedar completamente claro que en caso de división, las reivindicaciones de la solicitud original o madre deben ser claramente delimitadas a una sola invención y las reivindicaciones de la solicitud fraccionaria, de forma clara y precisa, deben ser delimitadas a materia o no reclamada en la solicitud original. Si son varias fraccionarias, cada una debe ajustarse a lo anterior y estar claramente delimitada a una sola invención, de ser así cada solicitud fraccionaria se tramitará de manera independiente.

480
sobre la patentabilidad de la invención con fundamento en el pliego reivindicatorio allegado en la fecha 20/01/2009 (folio 318).

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Formulación farmacéutica de liberación modificada

Reivindicaciones (folio 318)

Reivindicación 1: Se reivindica una formulación farmacéutica de liberación modificada que contiene como ingrediente activo la sal de adición del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)\text{-}(S)Aze-Pab(OMe)}$ e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); donde la HPMC se encuentran en una cantidad de 5 a 99.5% (p/p) de la composición final y el ingrediente activo y otros excipientes opcionales completan el 100% p/p de dicha composición final.

Sustento Descriptivo

La solicitud se refiere a formulaciones novedosas que posibilitan la liberación modificada de sustancias farmacológicamente activas como los inhibidores de trombina de fórmula (I). La forma farmacéutica posibilita la liberación de un medicamento durante un periodo de tiempo amplio y reduce el número de dosis diarias requeridas, dicho tiempo influye en la velocidad de liberación, la cual puede ser sustancialmente uniforme y constante en una zona específica del tubo digestivo.

En particular, utiliza un polímero gelificante neutro fácilmente erosionable cuya solubilidad es independiente del pH, se prefieren además las composiciones que permitan la liberación retardada o sostenida del medicamento.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en las secciones: **A 61 K³¹/397 // A 61 P⁹/22** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 31/05/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

De acuerdo con lo anterior, la solicitud original y las fraccionarias no podrán reivindicar la misma materia, de tal manera que sus objetos deben ser clara y precisamente distinguibles".

Respuesta a la radicación 08-058560 de 21/08/2008, Consulta jurídica formulada por la Dra. Alicia Lloreda Ricaurte.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0219990	"Modified release formulation"	14/03/2002
D2	Artículo 1	"Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behavior"	August 1995
D3	WO0214270	"New amidino derivatives and their use as thrombin inhibitors"	21/02/2002

Anterioridad D1 en los folios 275 a 280, anterioridad D2 en los folios 304 y 305 y anterioridad D3 en los folios 319 a 326.

5. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 25/02/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"Consideramos que una composición de liberación modificada que comprenda la sal de adición del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) junto con hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) no se encuentra indicada ni existen las sugerencias suficientes en el arte previo citado por el Señor Examinador, individualmente o en combinación, para que un técnico entrenado en la materia llegue de manera obvia a la formulación mencionada".*

En la oportunidad jurídica anterior se le comunicó al señor solicitante que si bien es cierto el documento del estado del arte WO0219990 no señalaba la posibilidad de que el compuesto N-[1-ciclohexil-2-[[[4-[hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster se formulara en la forma de una sal de ácido sulfónico, dicha diferencia se encontraba subsanada cuando se combinaban las enseñanzas técnicas de documento D1 con las reveladas por el documento D3, toda vez que allí se indica que los derivados del núcleo de la fórmula (I) pueden formar sales de adición con ácido y aún, estando en la forma de un derivado se pueden formular en compañía de excipientes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

- *"(...) los documentos D1 y D2 revelan a formación de matrices de liberación controlada a partir de materiales como por ejemplo HPMC, goma guar y goma xantana. Sin embargo, estos documentos fallan en divulgar formulaciones de liberación controlada del compuesto activo específico que hace parte de la presente solicitud ya mencionado. Este hecho resulta en que el técnico entrenado en la materia enfrentando al problema de formular medicamentos de liberación controlada de dicho activo, no encuentre las herramientas necesarias para llevarlo a cabo. Como es bien conocido en el arte, la formación y formulación de matrices con un material como HPMC con algún activo de interés resulta complicada, ya que las propiedades de los dos materiales deben saber combinarse para llegar a formulaciones como la que se reivindica en la presente solicitud. Entonces, es claro que solo en la presente solicitud se revelan las condiciones necesarias para que esta formulación pueda llegar a darse".*

Frente a los argumentos que desarrolla el señor solicitante es preciso señalar que una persona versada en ciencias farmacéuticas y en particular en materiales y excipientes farmacéuticos sabe que los polímeros hidrofílicos como HPMC e HEC son amplia utilización en la fabricación de formulaciones de liberación modificada, precisamente por su capacidad de absorber agua y formar geles que liberan de manera constante y por periodos prolongados cantidades determinadas de un principio activo.

Con las afirmaciones del señor solicitante se obvian las enseñanzas del documento

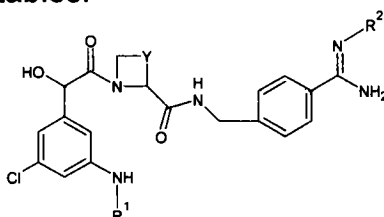
D2 en el que se presenta un estudio comparativo entre formulaciones de liberación controlada que contienen como excipientes HPMC y goma xantana, es decir, en formulaciones de liberación modificada de tipo matricial, fabricadas a partir de polímeros hidrofílicos.

Y aún cuando el documento **D2** no mencione un principio activo de forma específica, en la publicación **D1**, presente en los folios 275 a 280, se precisa la posibilidad de que análogos funcionales y estructurales del compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, tal es el caso de: $\text{N-[1-ciclohexil-2-[[[4-[hidroxiimino]aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster}$ puedan ser formulados en sistemas de liberación controlada fabricados a partir de un polímero hidrofílico como HPMC o HEC o una goma, seleccionada entre: goma tragacanto o goma guar.

En consecuencia, las diferencias que señala el señor solicitante se encuentran subsanadas en la medida que se combinan las enseñanzas de las publicaciones **D1** y **D2**, por lo que un conocedor de la materia se encontraba en capacidad de derivar las características de las formulaciones reivindicadas.

- "(...) no existe en este documento (**D3**) una motivación relevante para que el experto en la materia alcance una formulación de liberación controlada mediante un material como el HPMC. Si bien se revela el uso de excipientes farmacéuticamente aceptables, la formulación de liberación controlada de la presente invención se aleja demasiado del alcance de este documento ya que no se revela o sugiere ninguna de las condiciones que permiten llegar a esta".

Esta Superintendencia coincide con el señor solicitante en el hecho indiscutible que en la publicación **D3** nada se menciona en torno a la utilización de HPMC, sin embargo, si establece la posibilidad de formular compuestos derivados de la estructura que a continuación se relaciona, esto es, derivados de azetidina, en la forma de las sales de adición con ácido y en combinación con diluyentes farmacéuticamente aceptables.



Y si a este hecho se suman las enseñanzas de cualquiera de las publicaciones **D1** o **D2**, es claro que una persona versada en ciencias farmacéuticas se abocaría a desarrollar una formulación de liberación modificada, con base en que los polímeros hidrofílicos se han utilizado para controlar la liberación de principios activos con características diversas, pero, reconociendo que según **D1** se ha recurrido a los polímeros HPMC O HEC y a las gomas para formular compuestos estructuralmente similares al indicado por el señor solicitante.

En consecuencia, existe evidencia clara y contundente que le permite inferir razonablemente a esta Superintendencia sobre la falta de altura inventiva de la materia reivindicada, en virtud de las enseñanzas del estado del arte.

- "Dado que el problema técnico es la formulación del agente activo en un medio de liberación controlada, declaramos que no es correcto obviar el proceso inventivo que se requiere para realmente conseguir la formulación reivindicada a partir de los documentos mencionados que no contienen la información necesaria para llegar a la misma, ni sugieren una solución al problema técnico planteado en la presente solicitud".

Tal y como se ha venido señalando, en la solicitud se hace referencia expresa a la necesidad de formular un sistema de liberación modificada, preferiblemente de liberación prolongada, basado en la aplicación de las propiedades de los polímeros hidrofílicos como HPMC y de polisacáridos solubles como las gomas, en especial, la goma xantana, con el fin de obtener un sistema semisólido una vez se encuentra en contacto con el agua del medio.

Esta misma situación se menciona en el antecedente **D2**, en el que se indican claramente las bondades de las matrices gelificantes fabricadas a partir de HPMC y gomas, ya que son capaces de regular la velocidad de liberación de un principio activo y controlar la proporción que alcanza el sitio blanco o de acción.

Así las cosas, el problema técnico que resuelve la solicitud fue anticipado por los antecedentes técnicos **D2** o **D1**, por lo que la materia reivindicada constituye la aplicación de medios técnicos conocidos para el caso concreto del compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ y en razón a esta situación, tampoco se puede considerar que el planteamiento del problema técnico reviste alguna actividad inventiva.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada en el folio 318 y las anticipaciones técnicas reveladas por el estado del arte.

- **Se reivindica:**

Una formulación farmacéutica de liberación modificada que contiene como ingrediente activo la sal de adición del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); donde la HPMC se encuentran en una cantidad de 5 a 99.5% (p/p) de la composición final y el ingrediente activo y otros excipientes opcionales completan el 100% p/p de dicha composición final.

Es decir, el compuesto activo denominado $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ corresponde a la sustancia:

Fenil-(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-azetidina-carboxil-*p*-amidino-bencil-amino-(OMe).

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela composiciones de materia de liberación modificada que comprenden un ingrediente activo y un polisacárido acuosoluble, en particular, el folio 276 de la anterioridad se refiere a un derivado de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa HPMC y una goma que puede ser de tipo guar o tragacanto.

El sistema obtenido corresponde a una tableta con dureza no mayor a 6kP, a la cual pueden incorporarse otros solventes como alcoholes, ésteres o ácidos orgánicos que faciliten la solubilidad del polisacárido. Dentro de las sustancias susceptibles de formularse en este sistema se encuentran: glicina y N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster.

Anterioridad D2:

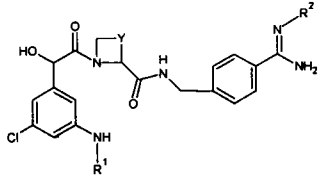
La anterioridad D2 hace referencia a estudios comparativos realizados para determinar el efecto técnico generado cuando se combina en un vehículo los excipientes HPMC y goma xantana con el fin de conseguir la liberación controlada de un activo.

De acuerdo con el resumen de la publicación estos excipientes se combinan con el fin de obtener matrices hidrofílicas compactas. La goma le otorga mayor flexibilidad a la matriz que cuando se utiliza únicamente HPMC y se analiza además la incidencia del agente gelificante en los perfiles de disolución de los fármacos dadas las diferencias que causan en términos de hidrofiliidad e hidratación de la matriz.

Análisis de Diferencias técnicas:

Al evaluar los elementos característicos de las formulaciones reclamadas en comparación con las enseñanzas reveladas por los documentos del estado del arte se encuentra lo siguiente:

Tabla 1. Comparación de elementos característicos

Materia Reivindicada (folio 318)	D1 (WO0219990)	D2 (Artículo)	D3 (WO0214270)
Formulación farmacéutica de liberación modificada	Formulación farmacéutica de liberación modificada	Matrices de liberación controlada de tipo hidrofílico	Compuestos amidino derivados de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los contienen
Sal de adición del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)	Sustancia farmacológicamente activa elegido entre fluvastatina, metoprolol, felodipino, glicina, N-[1-ciclohexil-2-[[[4-[(hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster		 Y sus derivados farmacéuticamente aceptables entre ellos las sales de adición con ácido.
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 5 a 99.5% (p/p)	HEC o HPMC	HPMC	
Excipientes opcionales completan el 100% p/p de dicha composición final.		Otros excipientes como goma xantana	Excipientes, adyuvantes, portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

De esta manera, al comparar los elementos singulares revelados por el documento D1 junto a los definidos para la materia reivindicada es posible establecer que la diferencia entre ellos se funda en que no se especifican las proporciones de uso de HPMC y en que el agente activo elegido en D1 no corresponde a la estructura: Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) sino al análogo estructural: N-[1-ciclohexil-2-[[[4-[(hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster.

Con respecto al documento **D2** la diferencia estriba en la calificación del principio activo, toda vez que la anterioridad no especifica que hubiera utilizado un agente derivado o cercano a los compuestos de estructura (I) que formula el señor solicitante. Sin embargo, señala la viabilidad de recurrir a los polímeros hidrofílicos en combinación con otros excipientes como la goma xantana para lograr matrices de liberación controlada.

Las diferencias con respecto al documento **D3** estriban en que dicho documento no especifica el uso de HPMC para la obtención de formulaciones de liberación modificada. Sin embargo, en este documento se indica la posibilidad de formular cualquier derivado estructural de la fórmula Markush (I) con agentes excipientes, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Del problema técnico objetivo y el efecto:

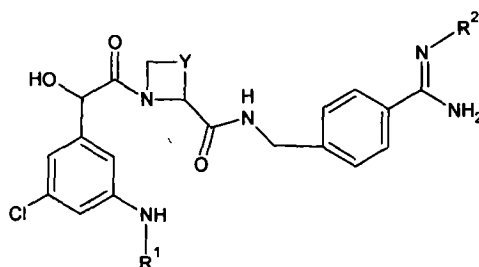
De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud se requería diseñar una formulación de liberación retardada, preferiblemente de liberación sostenida (prolongada o extendida) de un agente activo que respondiera a la estructura Markush (I), como es el caso de la especie química: $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, con el fin de proporcionar dosis suficiente del agente durante un intervalo de tiempo con el fin de producir un efecto terapéutico deseado como es el caso de la inhibición competitiva de proteasas tipo tripsina como la trombina.

El sustento descriptivo que acompaña el pliego reivindicatorio de la solicitud hace referencia expresa a la preferencia que se tiene por utilizar HPMC y goma xantana como componentes gelificantes hidrófilos para la formulación de activos derivados de azetidina de fórmula (I), dado que las matrices gelificantes regulan la velocidad de liberación del activo y controlan la proporción del mismo que alcanza el sitio blanco o de acción (ver folios 126 a 129).

Al respecto es preciso señalar que al combinar las enseñanzas de las anterioridades **D2** y **D3** es posible llegar a una solución como la que plantea el señor solicitante para formular compuestos que logren su liberación por un periodo mayor al convencional.

Por su parte, la anterioridad **D2** enseña acerca de la posibilidad de combinar un excipiente tipo celulosa (HPMC) con otra clase de excipientes farmacéuticos, tal es el caso de las gomas y en particular, de la goma xantana, toda vez que su combinación permite el diseño de un vehículo capaz de lograr la liberación modificada de cualquier sustancia farmacológicamente activa con excelentes resultados en términos de liberación prolongada.

El documento **D3** señala que los compuestos derivados de la estructura de fórmula Markush (I), son susceptibles de formular en compañía de diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables. Y dado que la estructura: $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ se deriva del núcleo divulgado en el antecedente **D3** es claro que también allí se divulgó la posibilidad de formularlo junto a diluyentes o adyuvantes farmacéuticos.



De tal suerte que el concepto inventivo reclamado por el señor solicitante ha sido anticipado por las enseñanzas que acompañan las publicaciones **D2** y **D3** ya que si bien en el documento **D2** no se hace referencia a compuestos activos con carácter específico, en el documento **D3** si se hace referencia al género estructural y funcional del cual deriva.

Y por otra parte, el documento **D1** señaló que el análogo estructural: N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster puede ser liberado de manera controlada a partir de un núcleo constituido por HEC o HPMC y otros excipientes como es el caso de las gomas.

De esta manera, el resultado técnico de combinar un polímero hidrofílico como HPMC con un agente activo y otros excipientes auxiliares había sido estudiado previamente por *Talukdar, Michoel y colaboradores* (ver documento **D2**), situación ésta que deja entrever la falta de altura inventiva de la materia objeto de estudio, toda vez que una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos técnicos característicos de las formulaciones reivindicadas a partir de las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos del estado del arte: [**D2** y **D3**] o [**D3** y **D1**].

Por las razones expuestas esta Superintendencia reitera que la formulación reclamada no puede ser considerada, en sentido estricto, el producto de una verdadera actividad inventiva por cuanto el estado del arte previo a la invención ya daba las pautas para el diseño de formulaciones de liberación modificada de inhibidores de trombina que incluyeran una celulosa como HPMC o HEC y un agente gelificante como las gomas.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que la materia reivindicada carece de altura inventiva y por consiguiente no cumple las disposiciones normativas del artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** la reivindicación: 1 (folio: 318)

Bogotá, D.C., 16/03/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 1159

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044