



No. 07-110393- -00008-0000

Fecha: 2012-05-14 17:02:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 109

As. 105.388

Act. 523 RESPUESTA Folios: 97

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07 110393**– solicitud de patente de invención a favor de **EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.** Título **SALES DE MONO LISINA DE COMPUESTOS DE AZOL**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., reasumo el poder conferido por la sociedad solicitante para dar respuesta al oficio número 00066 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 5 de enero de 2012.

Respetuosamente expresamos nuestro desacuerdo con la objeción del Sr examinador sobre las reivindicaciones 5 y 6 en la medida que estas son reivindicaciones dependientes que definen una modalidad particular del compuesto de la reivindicación 3. De acuerdo a la decisión 486, las reivindicaciones dependientes definen las características esenciales de la invención pero de ninguna manera las reivindicaciones dependientes. Adicionalmente, la inclusión de materia adicional en estas reivindicaciones constituiría una restricción excesiva del alcance de la invención que iría en contra del mismo concepto inventivo de la misma. En la práctica de patentes a nivel mundial es aceptable incluir modalidades particulares de la invención definida en las reivindicaciones independientes. Adicionalmente, las reivindicaciones 5 y 6 son bastante específicas en cuanto a los solventes empleados con el compuesto de la reivindicación 3 de tal manera que no consideramos necesario seguir la sugerencia del señor examinador.

Por otra parte, las expresiones objetadas en la reivindicación 13 han sido reemplazadas por grupos específicos como detallamos a continuación:

Solvente orgánico inerte ha sido reemplazado por al menos un solvente inorgánico seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, metil t-butil éter, dietileter y dimetilacetamida.

El término base ha sido reemplazado por al menos una base seleccionada del grupo que consiste de hidruro de sodio, hidruro de potasio, amida de sodio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y combinaciones de los mismos. Así mismo, el grupo protector hidroxil se ha definido como grupo butilo.

Por otra parte, el término solvente ha sido reemplazado por al menos un solvente seleccionado de grupo que consiste de cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno y trifluorometilbenceno.

Todas las anteriores definiciones se encuentran debidamente sustentadas en la descripción.

En vista de lo anterior, consideramos que el pliego reivindicatorio es completamente claro y conciso.

Con relación a la falta de nivel inventivo, aclaramos que no existen sugerencias en dicho documento que permitan llegar a la invención reivindicada tal como exponemos a continuación.

Tal como lo establece el señor examinador, el documento D1 revela sales de bis lisina diferentes a las sales de mono lisina reivindicadas. Es más, dicho documento falla en proporcionar alguna sugerencia para el desarrollo de compuestos en forma de sales de mono lisina como las reivindicadas en la presente invención. Así, no existe ninguna motivación en el arte previo que permita a una persona versada en la materia a formular los compuestos de la invención.

No obstante lo anterior, el solicitante se permite aclarar que la presente invención tiene suficiente nivel inventivo para que sea patentable como sigue:

Basados en las afirmaciones del señor examinador en relación a nuestra última respuesta, consideramos necesario realizar algunas aclaraciones con relación a las ventajas de los compuestos reivindicados en la presente solicitud. En primer lugar, la estabilidad de un compuesto se encuentra influenciada por diversos factores tales como temperatura, luz, humedad, oxígeno entre otros. Por tal razón, con el fin de estabilizar productos farmacéuticos, se hace necesario asegurar su estabilidad mediante el control de los factores anteriormente mencionados. Específicamente, uno de los factores a tener muy en cuenta es la humedad. La humedad es un factor muy importante en la etapa de formulación de productos farmacéuticos ya que esta influencia no solo la estabilidad química mediante reacciones de hidrólisis sino también la estabilidad física como cambios en apariencia debido a la reabsorción de humedad, deliquesencia, cambio de propiedades en el estado sólido como las formas cristalinas. A manera de ejemplo, cuando se formula una forma farmacéutica sólida, como una tableta por ejemplo, es muy importante controlar el flujo y la compactación durante el proceso de manufactura con el fin de obtener un producto estable.

En nuestro caso particular, antes de la fecha de prioridad de la solicitud, existía una necesidad de proporcionar formulaciones farmacéuticas estables de sales de mono lisina. Este problema técnico se solucionó mediante las sales de mono lisina de la presente invención.

La evaluación de la estructura cristalina, el polimorfismo y formas solvatadas es una importante actividad de preformulation debido a que el cambio en las características de los cristales pueden influenciar la biodisponibilidad del compuestos así como su estabilidad física y química teniendo esto implicaciones en las formas de dosificación para dar un ejemplo. En este sentido, los inventores de la presente solicitud encontraron que debido a la baja higroscopicidad de las sales de **mono lisina**, esto permitía la manufactura y la formulación de un producto estable lo cual NO habría sido posible con las sales de **bis lisina** de D1.

De hecho, los compuestos reivindicados de acuerdo a la presente invención han demostrado tener una elevada estabilidad en estado sólido lo cual queda demostrado en los estudios fisicoquímicos ilustrados en la tabla 8 de la presente solicitud en donde es absolutamente claro que los compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 presentan una mínima degradación cuando se someten a condiciones de estabilidad extremas.

De acuerdo a lo anterior, la baja higroscopicidad de la sal de mono lisina reivindicada se refleja en una estabilidad física y excelente manejo de material que permite que las sales de monolisina reivindicadas así como sus solvatos sean adecuadas para su formulación en formas farmacéuticas solidas orales así como inyectables. Estas ventajas simplemente NO habrían sido posibles con las sales de bis lisina de D1. Otra de las ventajas de las sales de mono lisina reivindicadas adicional a su excelente estabilidad física es la menor carga de fármaco y como consecuencia de esto su mejor procesabilidad. Consideramos entonces que estas ventajas son una clara evidencia del carácter inventivo de la invención y más aun teniendo en cuenta que D1 en ningún momento sugiere como solucionar las desventajas de las sales de bis lisina.

En este sentido, la invención reivindicada presenta una elevada estabilidad no solo química sino también física debido a su baja higroscopicidad en comparación a los compuestos de D1 tal como lo puede observar el señor examinador en la figura 4 de la presente solicitud.

Así, cuando los materiales de partida de un producto farmacéutico presentan elevada higroscopicidad como las sales de bis lisina de D1, la estabilidad física y química se ve seriamente afectada. Por lo tanto, en estos casos se requiere de procedimientos especiales incluso de instalaciones muy complejas con el fin de prevenir la reabsorción de humedad lo cual indudablemente conlleva a una serie de obstáculos durante el proceso de manufactura de productos farmacéuticos. Adicionalmente, es importante mantener una buena estabilidad durante el almacenamiento mediante la prevención de la reabsorción de humedad después del proceso de fabricación.

En otras palabras, los compuestos con elevada higroscopicidad como las sales de bis lisina de D1 necesitan medidas especiales de formulación y empaque del producto terminado lo cual afecta de manera considerable la viabilidad económica y de producción de este tipo de compuestos inestables.

Así, la baja higroscopicidad de las sales de mono lisina reivindicadas permite un mejor manejo del compuesto y por lo tanto no requiere de medidas especiales de manipulación lo cual se constituye en una ventaja significativa durante el proceso de manufactura de estos compuestos, en este sentido la descripción es bastante clara en el siguiente párrafo:

La sal de mono-lisina y el solvato de la misma exhiben también mejor estabilidad en estado sólido. La estabilidad en estado sólido en esta memoria significa la estabilidad del API en condiciones ambiente y/o de almacenamiento acelerado. Por ejemplo, la sal de mono-lisina y el solvato de la misma tienen una manipulación mejor incrementada, con menor absorción de humedad (y su extensión) en comparación con la bis-lisina. Tales propiedades conducen también a mejores manipulación y estabilidad a largo plazo (menor humedad; menor degradación; etc.).

Consideramos que el anterior argumento es una clara evidencia del carácter inventivo de la invención. Específicamente, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, era extremadamente difícil formular la sal de bis lisina en formas farmacéuticas solidas o inyectables debido a su elevada higroscopicidad. Debido a esto, el compuesto sal de bis lisina de D1 no podía manipularse fácilmente durante el proceso de manufactura con la desventaja de que su formulación en formas farmacéuticas solidas orales era sumamente complicada.

De manera sorprendente, los inventores de la presente invención, encontraron que la conversión a la sal de mono lisina reivindicada resultaba en un producto con baja higroscopicidad lo que permite un producto de muy fácil manipulación y con la facilidad de ser formulado sin dificultad en un producto farmacéutico oral.

Volviendo a D1, el señor examinador señala que en D1 se puede obtener un cristal solido polimórfico con buena estabilidad. Al respecto, deseamos resaltar que este argumento no es suficiente para afectar el nivel inventivo de la sal de mono lisina reivindicada en la medida que no existe ninguna sugerencia que permita a una persona versada en la materia obtener el compuesto reivindicado. Adicionalmente deseamos resaltar que incluso cuando un producto tiene elevada higroscopicidad el mismo se puede estabilizar bajo condiciones de baja humedad o tomando medidas especiales para controlar la misma.

Este es el caso de las sales de bis lisina de D1. En este caso, la manufactura del producto farmacéutico se lleva a cabo generalmente bajo condiciones de humedad relativa de 30-60 %. Sin embargo, el compuesto de D1 muestra una reabsorción de humedad del 50 % tal como se observa en la figura 4 de dicha solicitud y por lo tanto, la manipulación de este compuesto es extremadamente difícil.

En este sentido, la afirmación del señor examinador según la cual los compuestos de D1 tienen la higroscopicidad, solubilidad y estabilidad necesarias para ser administrados vía oral no es válida ya que ha quedado demostrado que la higroscopicidad de la sal de D1 es extremadamente elevada haciendo difícil su formulación en productos para administración oral. En este sentido, la baja higroscopicidad de la sal de mono lisina reivindicada no se sugiere en ninguna parte del documento D1.

Por otra parte, es muy importante también tener en cuenta que la higroscopicidad de un compuesto no puede predecirse fácilmente por una persona versada en la materia. La presencia o ausencia de higroscopicidad de un compuesto es influenciada por las propiedades en estado sólido del compuesto, pero la ausencia de higroscopicidad varía completamente dependiendo de las características individuales del compuesto. En este sentido, una persona versada en la materia necesitaría de pruebas específicas de ensayo y error para producir compuestos con baja higroscopicidad.

Sin embargo, en la presente invención sorprendentemente se encontró un efecto sorprendente que no podía anticiparse de manera obvia a partir del arte previo y es que la conversión a una sal de mono lisina presenta tan baja higroscopicidad que permite excelente la manipulación del producto durante la etapa de manufactura en relación a los compuestos de D1. En resumen, todas las ventajas del compuesto reivindicado no podían esperarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de D1.

Por otra parte, deseamos realizar algunos comentarios sobre la opinión del señor examinador sobre las figuras 1 a 3. Estas figuras muestran las isoterms de humedad adsorción/desorción y en la cual la higroscopicidad debe analizarse en términos de la adsorción de humedad. En la figura 1 se observa claramente que la sal de bis lisina presenta una elevada absorción de humedad (ganancia de peso del 10 %) a partir de una humedad relativa del 60 % lo cual demuestra que las propiedades físico químicas de la sal de bis lisina se ven afectadas seriamente en este punto de humedad relativa. Por el contrario, la sal de mono lisina reivindicada presenta la correspondiente absorción de humedad (10 %) entre un 80 % y 90 % de humedad relativa y este comportamiento se demuestra para los solvatos etanol en la figura 2 y alcohol isopropílico en la figura 3. Así, la mejora en la higroscopicidad es causada principalmente por la sal de bis lisina más que por el solvente. Esta diferencia entre la sal de bis lisina y la mono lisina reivindicada se evidencia en la figura 4 donde se ve claramente la diferencia en ganancia de peso entre la sal de bis lisina y la sal de mono lisina la cual es consistente con las figuras 2 y 3.

En cuanto a las reivindicaciones de proceso, consideramos que en la medida que el compuesto reivindicado es novedoso e inventivo también lo es el proceso que permite la obtención de estos compuestos.

En conclusión, es claro que D1 no revela todos y cada uno de los elementos de la presente invención ni sugiere la sal de mono lisina reivindicada de tal manera que no existe motivación para que una persona versada en la materia llegara al compuesto reivindicado. Adicionalmente, como quedo previamente expuesto, la sal de monolisina reivindicada presenta una serie de ventajas que permiten su adecuada formulación en formas farmacéuticas sólidas e inyectables resultando en una contribución invaluable al estado de la técnica en la medida que con el compuesto reivindicado se pueden formular de forma más eficiente estos fármacos para el tratamiento de infecciones fúngicas.

Solicitud divisional

Por otra parte, me permito presentar una solicitud divisional de la presente solicitud con un total de 6 reivindicaciones.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

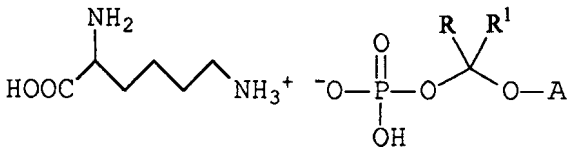
T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

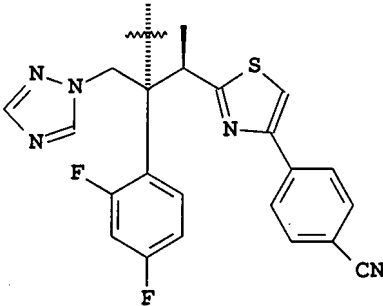
- Una sal de mono-lisina de un compuesto de fórmula I, o un solvato de la misma:



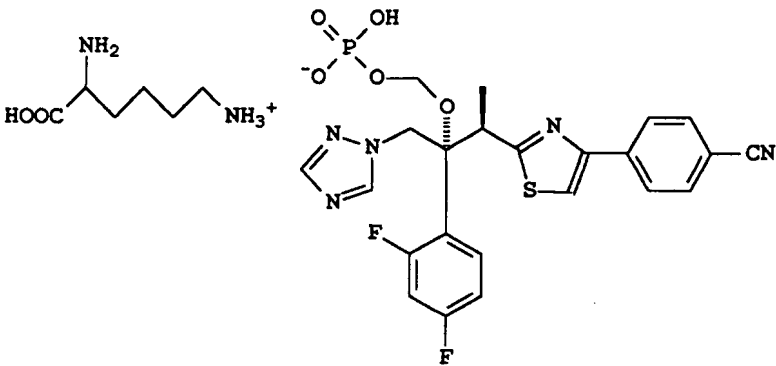
I

en la cual cada uno de R y R¹ es un hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y

A se selecciona del grupo constituido por:

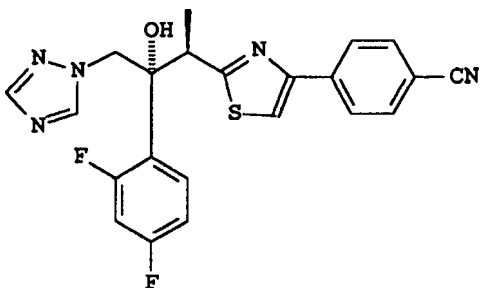


- La sal de mono-lisina o solvato de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual cada uno de R y R¹ de la fórmula I es hidrógeno.
- Un proceso para la preparación de una sal de mono-lisina soluble en agua de la fórmula siguiente:



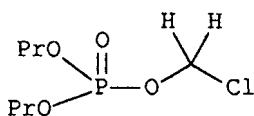
comprendiendo dicho método:

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula B:



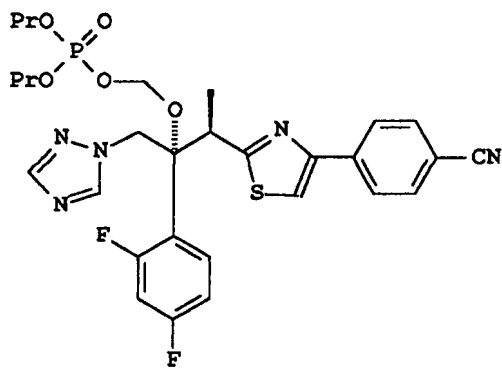
B

con un compuesto de fórmula III':



III'

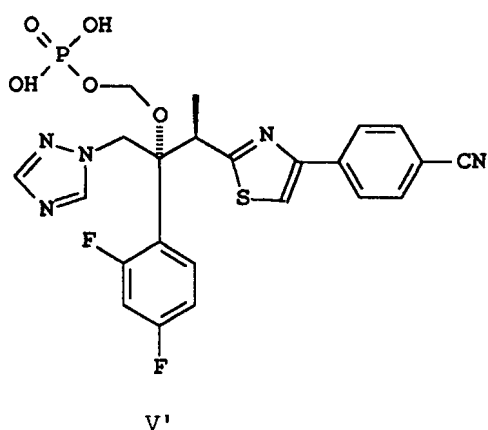
en donde Pr de la fórmula III' representa un grupo protector de hidroxilo; donde dicha reacción se efectúa en la menos un solvente inorgánico inerte seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, metil t-butil éter, dietileter y dimetilacetamida en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste de hidruro de sodio, hidruro de potasio, amida de sodio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y combinaciones de los mismos a una temperatura de cerca de 25°C a 50°C para formar un primer intermediario de fórmula IV'.



IV'

en donde Pr de la fórmula IV' representa un grupo t-butilo.

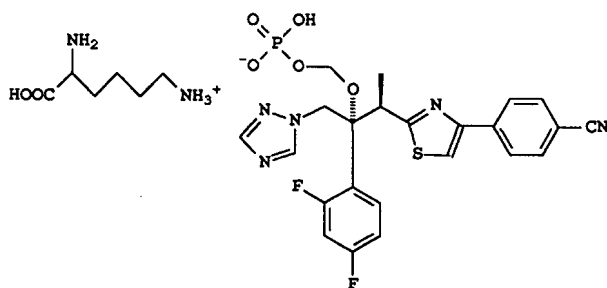
(b) eliminar los grupos protectores Pr de la fórmula IV' con un disolvente orgánico para formar un segundo compuesto intermedio de fórmula V':



y

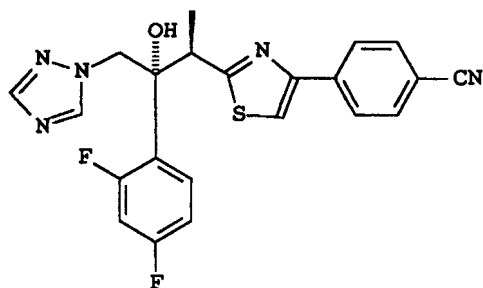
(c) hacer reaccionar dicho segundo compuesto intermedio de fórmula V' con lisina en al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno y trifluorometilbenceno a un pH en el intervalo de 4,2-5,5 para producir la sal de mono-lisina.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el grupo protector Pr es butilo terciario.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 en el cual el disolvente en el paso (a) es tetrahidrofurano.
6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el cual la base utilizada en el paso (a) es hidruro de sodio.
7. Un proceso para la preparación de un solvato soluble en agua de una sal de mono-lisina, teniendo dicha sal de mono-lisina la fórmula:



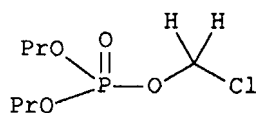
comprendiendo dicho método:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula B:



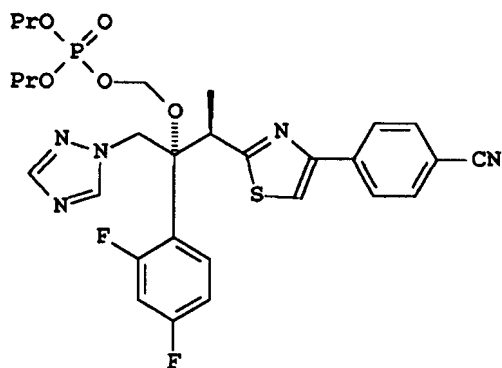
B

con un compuesto de fórmula III':



III'

en donde Pr de la fórmula III' representa un grupo protector de hidroxilo; donde dicha reacción se efectúa en la menos un solvente inorgánico inerte seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, metil t-butil éter, dietileter y dimetilacetamida en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste de hidruro de sodio, hidruro de potasio, amida de sodio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y combinaciones de los mismos a una temperatura de cerca de 25°C a 50°C para formar un primer intermediario de fórmula IV'.

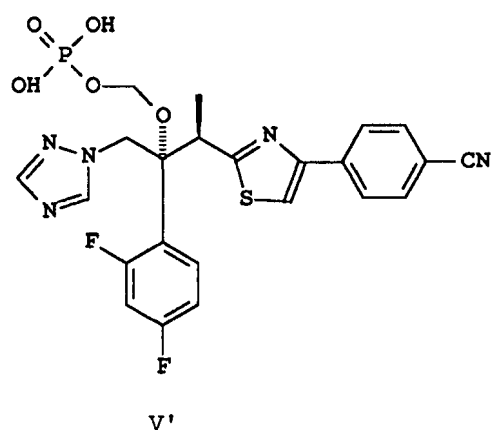


IV'

K

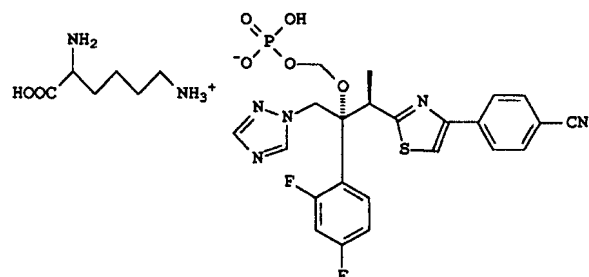
en donde Pr de la fórmula IV' representa un grupo t-butilo

- b) eliminar los grupos protectores Pr de la fórmula IV' con disolvente orgánico para formar un segundo compuesto intermedio de fórmula V':



- c) hacer reaccionar dicho segundo compuesto intermedio de fórmula V' con lisina en al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno y trifluorometilbenceno a un pH en el intervalo de 4,2-5,5 para producir la sal de mono-lisina.
- d) cristalizar dicha sal de mono-lisina en un disolvente para producir el solvato de dicha sal de mono-lisina.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual el disolvente en el paso (d) es etanol acuoso, alcohol isopropílico acuoso, o alcohol n-propílico acuoso.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual el disolvente en el paso (d) es etanol acuoso.
10. Una sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)thiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo que tiene la estructura:



o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. La sal de mono-lisina o solvato de la misma de acuerdo con la reivindicación 10, encontrándose dicha sal o solvato de la misma en forma cristalina.

12. Un solvato de la sal de mono-lisina de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho solvato de la misma es un solvato de etanol, un solvato de alcohol isopropílico, o un solvato de alcohol n-propílico.

13. Un solvato de etanol de acuerdo con la reivindicación 12 en donde dicho solvato es un solvato de etanol.

14. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad eficaz de la sal de mono-lisina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, o el solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde dicha composición es una tableta, cápsula, polvo, solución, suspensión, emulsión, ungüento, loción, crema o spray.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

AS. 120.907

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.

Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.

Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, 112-8088	Tokio
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3.

Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

80.410.337

57492

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad
Calle 70 A #4-41	Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	No. Fax
	742-2200
	Número telefónico
	744-2200

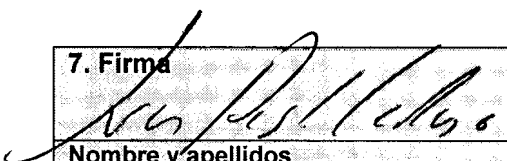
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2
14

4. Datos del trámite		
CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente:	Expediente: 07 110.393	Expediente:
De:	De:	De:
A:	A:	A:

5. Anexos	
Comprobante de pago No. 12-40240	Fecha: 24.04.2012

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

7. Firma	
	
Nombre y apellidos	Firma
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
C.C 80.410.337	Tarjeta Profesional 57492

120907

3/1/12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0040240

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Abril 24 de 2012 - 16:53:25

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891644	24/04/2012	43.222.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
=====				

SON: **CIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-110393- -00008-0000
Fecha: 2012-05-14 17:02:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 97

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

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

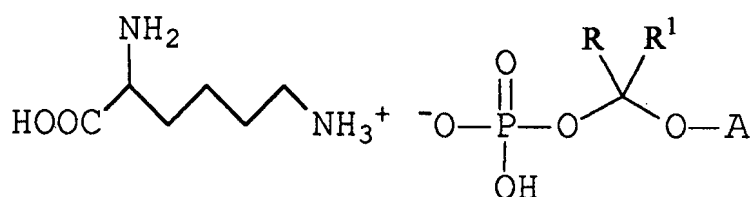
Abril 24 de 2012 - 16:53:36

4
16

SALES DE MONO-LISINA DE COMPUESTOS DE AZOL

Campo Técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de azol solubles en agua que son útiles para el tratamiento de, por ejemplo, infecciones fúngicas sistémicas graves y que son adecuados para administración oral, tópica y parenteral. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos profármacos de sales solubles en agua que tienen la fórmula general I:

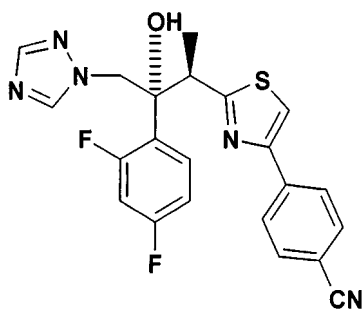


I

En la fórmula I, cada uno de R y R¹ es un hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y A es la porción distinta de hidroxilo de un compuesto antifúngico de triazol del tipo que contiene un grupo hidroxilo secundario o terciario. La presente invención incluye también solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos salinos de fórmula I, métodos de uso y procesos de fabricación de los mismos.

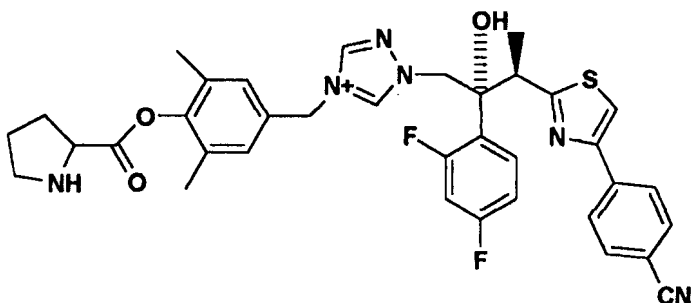
Técnica Anterior

Se conocen en la técnica compuestos antifúngicos de triazol. De las varias clases conocidas, una clase particularmente potente contiene un grupo hidroxilo terciario. Por ejemplo, la patente U.S. No. 5.648.372 expone que el compuesto de (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)-triazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol tiene actividad antifúngica. El compuesto de la patente U.S. No. 5.648.372 se muestra a continuación.

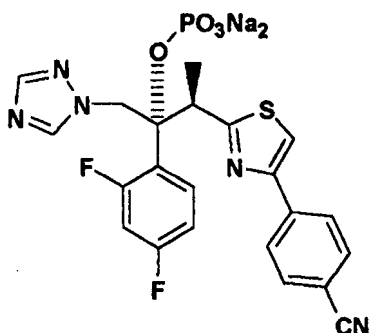


Sin embargo, la utilidad de esta clase de compuestos está limitada por su baja solubilidad en agua. Por ejemplo, la solubilidad del compuesto de triazol anterior en agua a pH de 6,8 es 0,0006 mg/ml. Esto dificulta notablemente el desarrollo de formas de dosificación parenteral adecuadas.

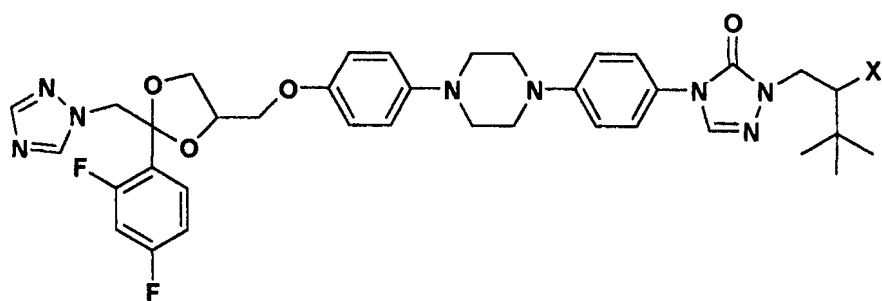
Un método de abordar este problema se expone en la Solicitud de Patente Europea No. 829478, en la cual la solubilidad en agua de un agente antifúngico de azol se incrementa uniendo un aminoácido enlazado a la porción azol de la molécula (como se muestra a continuación).



Alternativamente, el documento WO 97/28169 expone que un resto fosfato puede unirse directamente a la porción de hidroxilo terciario del compuesto antifúngico, v.g. el compuesto que tiene la fórmula que se muestra a continuación.

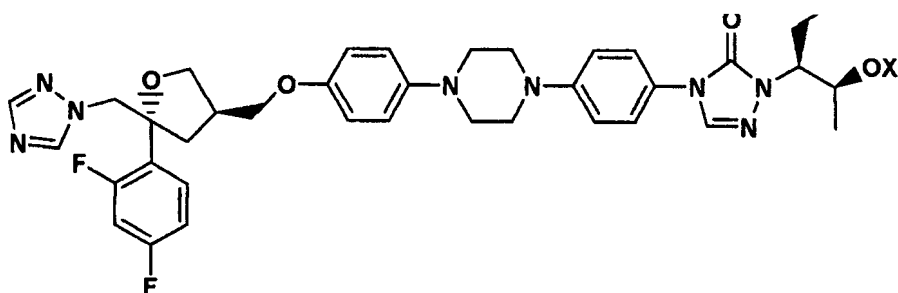


Por otra parte, la patente U.S. No. 5.707.977 y el documento WO 95/19983 describen profármacos solubles en agua que tienen la fórmula general que se muestra a continuación.



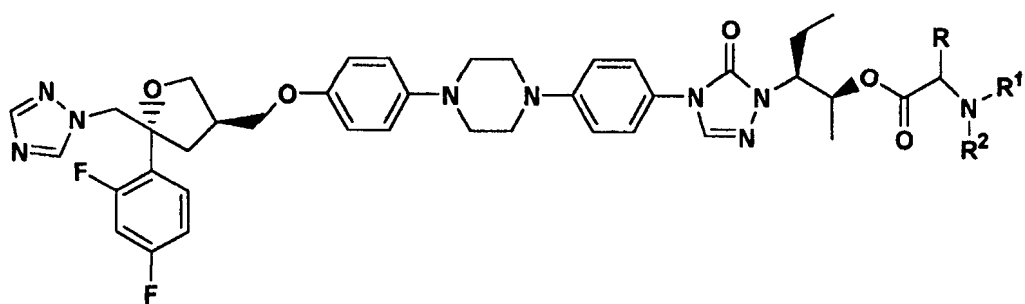
En la fórmula anterior, X es OP(O)(OH)_2 o un éster fácilmente hidrolizable $\text{OC(O)RNR}^1\text{R}^2$.

En contraste, el documento WO 95/17407 describe profármacos de azol solubles en agua de la fórmula general que se muestra a continuación.

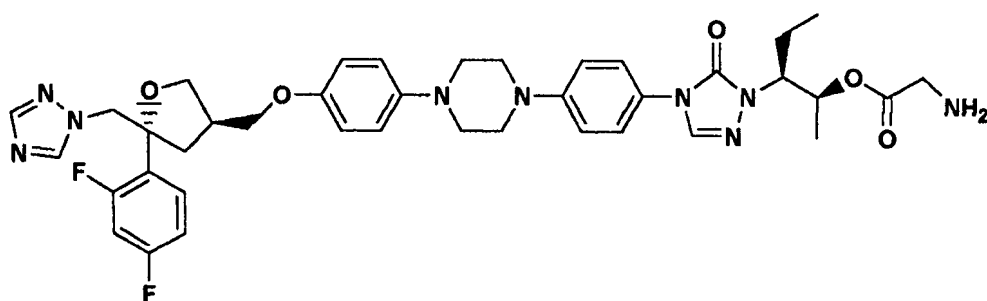


En la fórmula anterior, X es P(O)(OH)_2 , $\text{C(O)-(CHR}^1)_n\text{-OP(O)(OH)}_2$ o $\text{C(O)-(CHR}^1)_n\text{-(OCHR}^1\text{CHR}^1)_n\text{OR}^2$.

Se han propuesto otros compuestos de azol. Por ejemplo, el documento WO 96/38443 describe profármacos de azol solubles en agua de la fórmula general que se muestra a continuación.

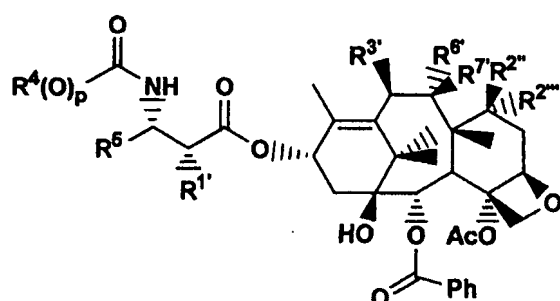


La patente U.S. 5.883.097 describe profármacos de aminoácido-azol solubles en agua, tales como el éster de glicina, que se muestran a continuación.



La introducción del resto fosfono-oximetilo en fármacos que contienen hidroxilo se describe como un método para preparar profármacos solubles en agua de fármacos que contienen hidroxilo.

La Solicitud de Patente Europea No. 604910 describe derivados de fosfono-oximetil-taxano de la fórmula general que se muestra a continuación.

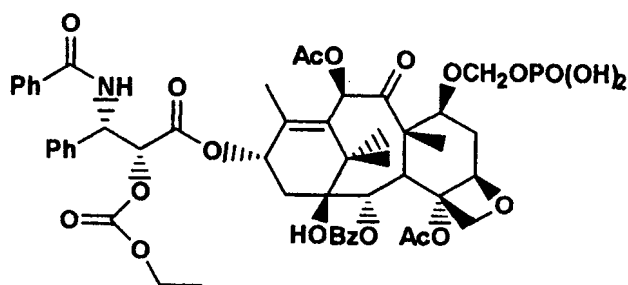


En la fórmula anterior, al menos uno de $R^{1'}$, $R^{2''}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$ es $OCH_2OP(O)(OH)_2$.

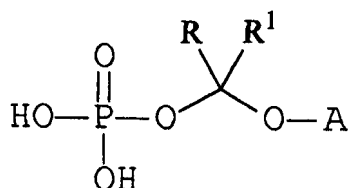
La Solicitud de Patente Europea No. 639577 describe derivados de fosfono-oximetil-taxano de la fórmula $T-[OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2]_n$, en donde T en la fórmula es un resto taxano que lleva en el átomo de carbono C13 un grupo 3-amino-2-hidroxiopropanoiloxi sustituido, n es 1, 2 ó 3, m es 0 o un número entero de 1 a 6 inclusive.

El documento WO 99/38873 describe profármacos de O-fosfono-oximetil-éter de un abridor de los canales de potasio de triaril-1,3,4-oxadiazolona.

Golik, J. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 6, pp. 1837-1842 (1996) describe nuevos profármacos de paclitaxel solubles en agua, tales como los que se muestran a continuación.



La patente U.S. No. 6.362.172 describe profármacos de azol solubles en agua que tienen la fórmula general que se muestra a continuación.

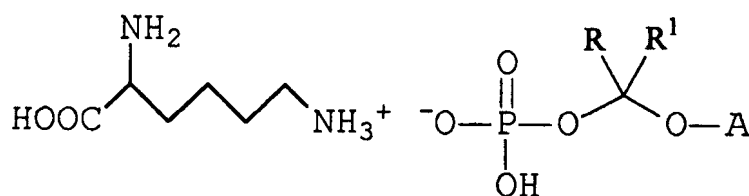


En la fórmula anterior, A es la porción distinta de hidroxilo de un compuesto antifúngico de triazol del tipo que contiene un grupo hidroxilo secundario o terciario, siendo cada uno de R y R¹ independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆).

Sin embargo, los profármacos de la patente U.S. No. 6.362.172 no pueden utilizarse fácilmente para administración oral.

Descripción de la Invención

Se ha encontrado ahora que las sales de mono-lisina de compuestos fosfato de triazol anti-fúngicos que contienen un grupo hidroxilo secundario o terciario, con inclusión de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)triazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo, tienen propiedades inesperadamente superiores a los compuestos descritos anteriormente. Específicamente, la presente invención se refiere a sales de mono-lisina de compuestos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la fórmula I:



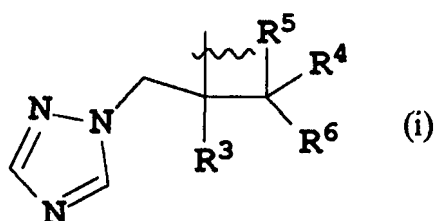
I

En la fórmula I, cada uno de R y R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), siendo preferiblemente uno o ambos hidrógeno. Asimismo en la

fórmula I, A representa la porción distinta de hidroxilo de un compuesto de sal de triazol antifúngico del tipo que contiene un grupo hidroxilo secundario o terciario.

Entre los compuestos de fórmula I se prefieren aquéllos en los cuales A representa la porción distinta de hidroxilo de un compuesto de triazol antifúngico del tipo que contiene un grupo hidroxilo terciario.

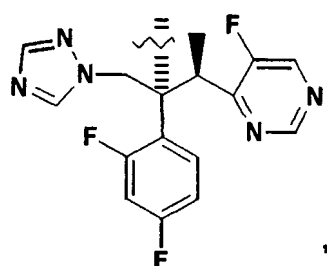
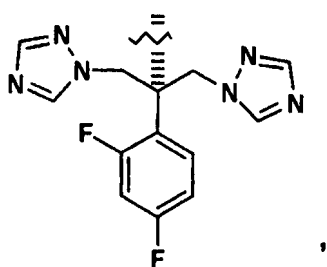
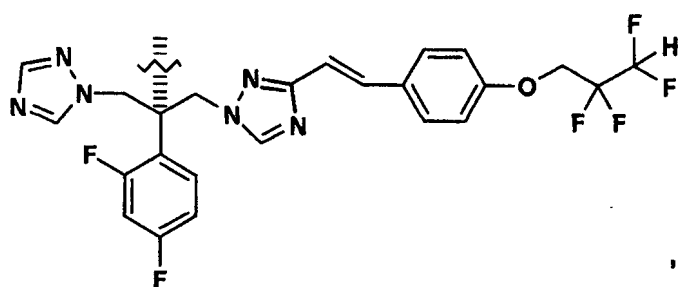
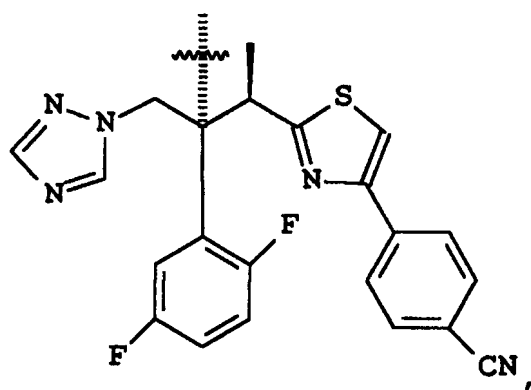
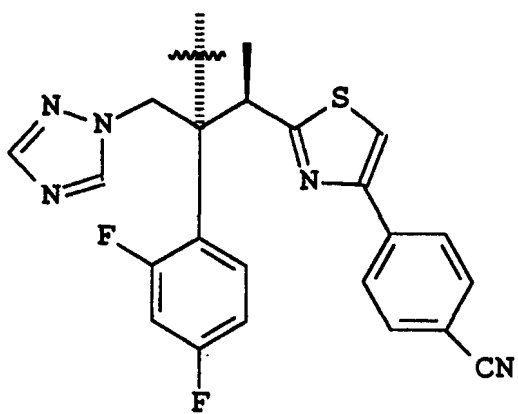
En una realización adicional de los compuestos salinos del tipo indicado anteriormente, A puede ser la fórmula (i):



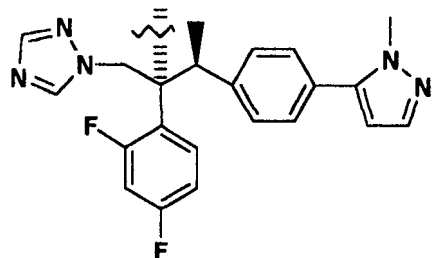
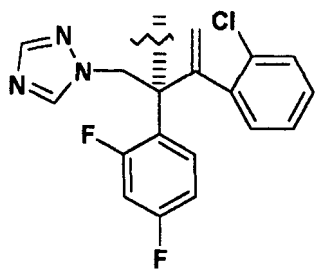
en donde R^3 de la fórmula (i) representa un grupo fenilo sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) átomos de halógeno; R^4 representa un hidrógeno o metilo (CH_3); R^5 representa un hidrógeno, o considerado junto con R^4 puede representar $=\text{CH}_2$; R^6 representa un anillo nitrogenado de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, $=\text{O}$, $\text{CH}=\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, y un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de CN y $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, o un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno y metilpirazolilo.

Cuando R^6 representa un heterociclo nitrogenado, tales ejemplos incluyen triazolilo, pirimidinilo, y tiazolilo, en los cuales cada anillo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo constituido por un halógeno, $=\text{O}$, $\text{CH}=\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, y un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo constituido por CN y $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, o un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo constituido por un halógeno y metilpirazolilo.

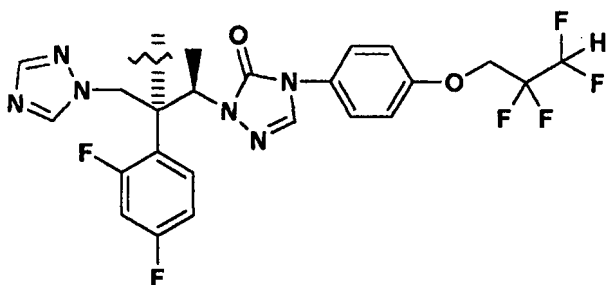
Ejemplos de A incluyen, pero sin carácter limitante, los siguientes:



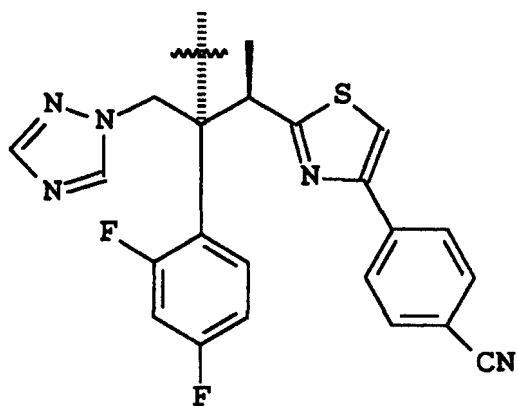
21
23



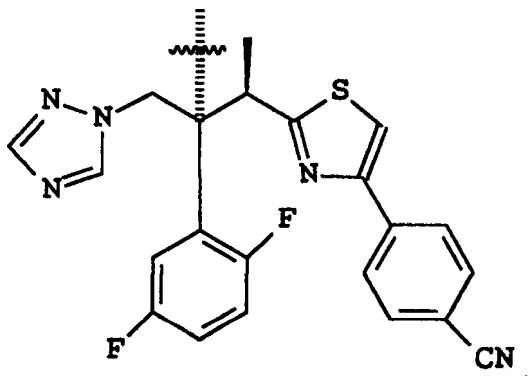
y



De los compuestos específicos anteriores, los siguientes son realizaciones preferidas:

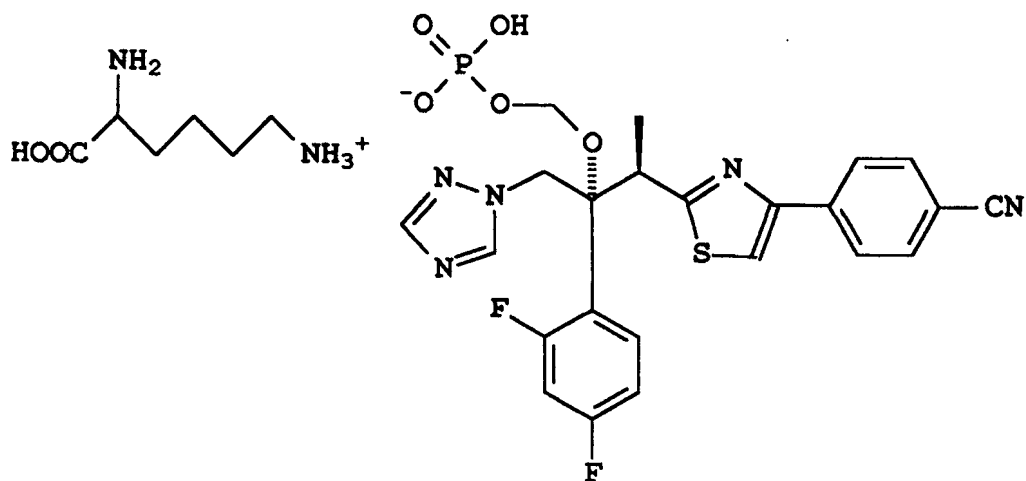


y



72
24

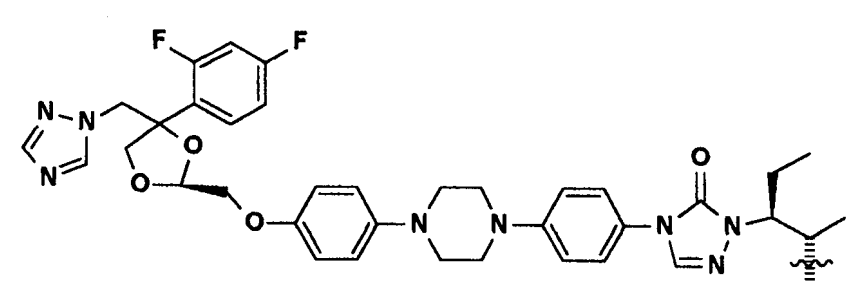
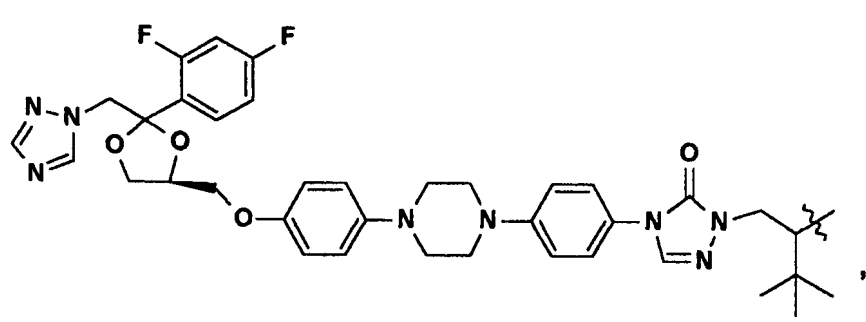
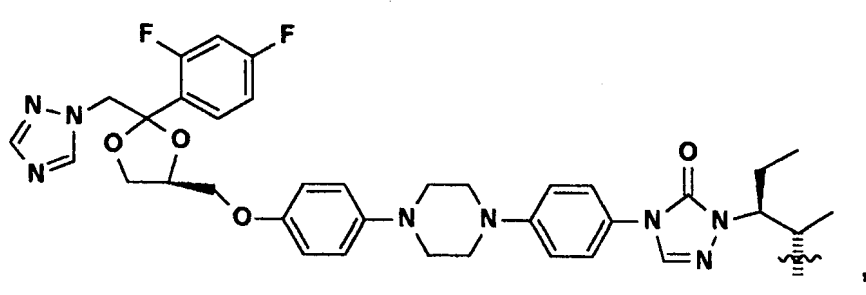
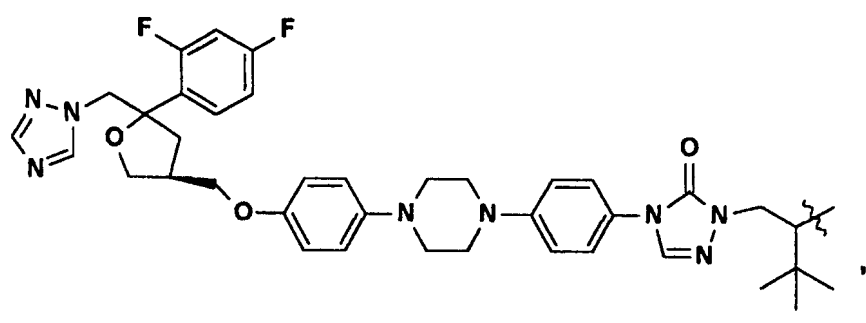
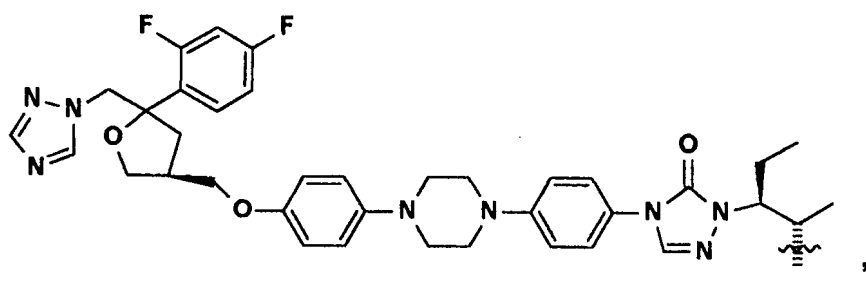
Una realización más preferida del compuesto salino de mono-lisina de fórmula I tiene la estructura que se muestra a continuación.

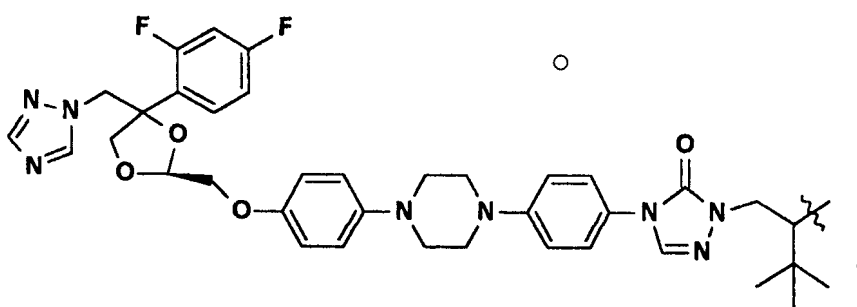


Las formas solvato de los compuestos salinos de fórmula (I) son también realizaciones adicionales de la presente invención.

Además de la aplicación de la presente invención a estructuras que contienen un alcohol terciario, debe entenderse también que este descubrimiento puede aplicarse a ingredientes antifúngicos que contienen alcoholes secundarios. Algunos ejemplos de la porción distinta de hidroxilo de compuestos salinos de triazol antifúngicos del tipo que contiene un grupo hidroxilo secundario incluyen, pero sin carácter limitante, los siguientes:

13
26





Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra las propiedades de absorción de humedad del solvato de bis-lisina y etanol de (2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrogeno-fosfonoxi)-metoxi]butano.

La Figura 2 muestra las propiedades de absorción de humedad de solvato de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bu-tan-2-iloxi)metilo.

La Figura 3 muestra las propiedades de absorción de humedad del solvato de mono-lisina y alcohol isopropílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 4 muestra las propiedades de absorción de humedad de una sal de mono-lisina con relación a una sal de bis-lisina.

La Figura 5 es un gráfico para los datos de difracción en polvo de rayos X (PXRD) obtenidos para el solvato de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

Las Figuras 6A-6C son gráficos concernientes a los datos NMR para el solvato de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 7 es una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del solvato de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 8 es una curva de análisis termogravimétrico (TGA) para el solvato de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 9 es un gráfico para los datos PXRD obtenidos para el solvato de mono-lisina y alcohol isopropílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 10 es una curva DSC para el solvato de mono-lisina y alcohol isopropílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 11 es una curva TGA para el solvato de mono-lisina y alcohol isopropílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 12 es un gráfico para los datos PXRD obtenidos para el solvato de mono-lisina y alcohol n-propílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

La Figura 13 es una curva DSC para el solvato de mono-lisina y alcohol n-propílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)-metilo.

La Figura 14 es una curva TGA para el solvato de mono-lisina y alcohol n-propílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)-metilo.

Modo Óptimo de Realización de la Invención

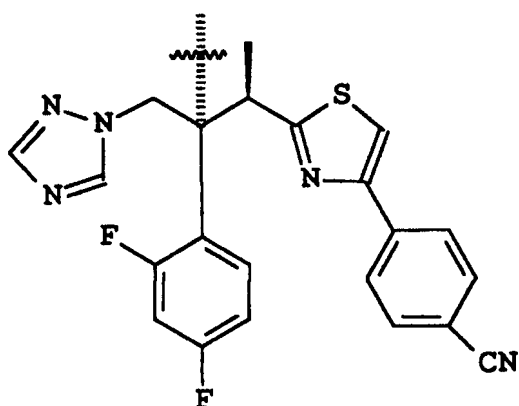
Los compuestos salinos de mono-lisina de fórmula general I se comportan como "profármacos" cuando se administran *in vivo*, convirtiéndose en el azol parental biológicamente activo en presencia de fosfatasa alcalina. Asimismo, los compuestos salinos de mono-lisina de fórmula general I tienen estabilidad física inesperadamente mejorada con higroscopicidad baja, lo que conduce a una mejor manipulación durante la fabricación, al tiempo que mantienen una solubilidad ade-

16
28

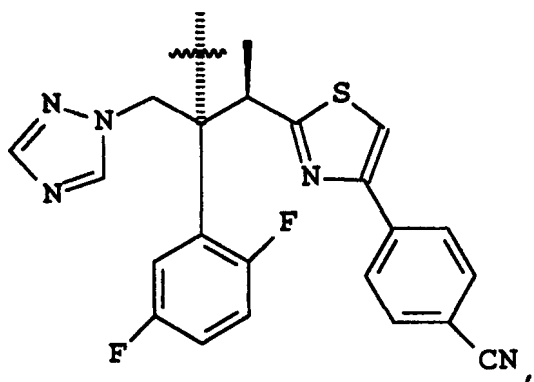
cuada, lo que hace que los profármacos sean adecuados para usos oral, tópico y parenteral.

Los compuestos salinos de mono-lisina de la presente invención pueden ser hidratos, solvatos o no solvatos. Son también posibles estructuras cristalinas de varias formas de solvato isoestructurales. Por ejemplo, tales formas de solvato incluyen las derivadas de agua, etanol, metanol, alcohol isopropílico y alcohol n-propílico. Adicionalmente, son también posibles polimorfos cristalinos de la sal de mono-lisina o solvato de la misma de la presente invención.

Son preferibles los solvatos de aquellos compuestos en los cuales A es:



○



siendo muy preferido el primero de estos compuestos.

Las sales de mono-lisina de la presente invención pueden obtenerse como sólidos cristalinos de alta pureza con solubilidad inesperadamente satisfactoria e higroscopicidad baja, lo que conduce a una manipulación mejorada en comparación con las sales de bis-lisina de los mismos compuestos. Por ejemplo, la sal de mono-lisina de la presente invención puede ser una sal cristalizada de dihidro-

28
29

geno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo.

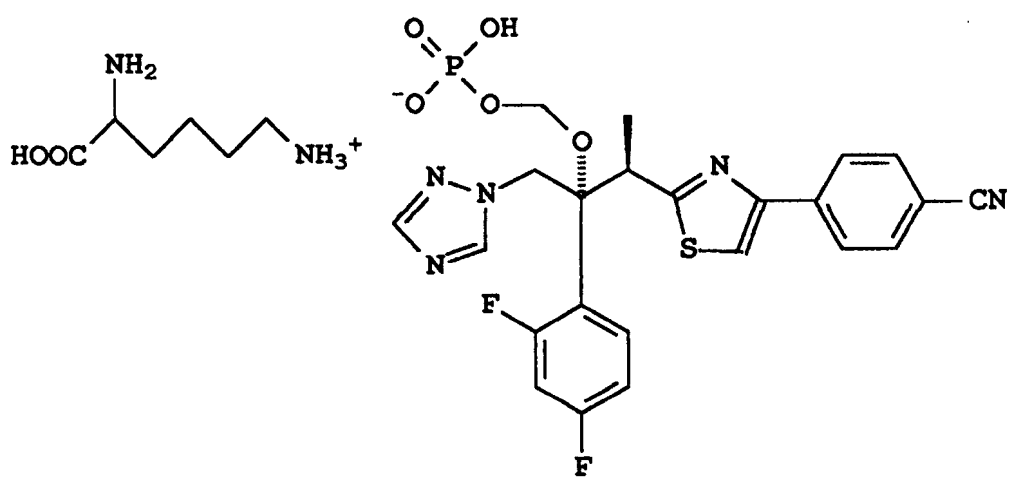
Tal como se utiliza en esta memoria, "alquilo (C₁-C₆)" hace referencia a un grupo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

El término "halógeno", tal como se utiliza en esta memoria, incluye cloro, bromo, fluoro y yodo, y es preferiblemente cloro o fluoro, y muy preferiblemente fluoro.

Como se ha mencionado, cada uno de R y R¹ de la fórmula I puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, R y/o R¹ pueden ser un grupo metilo o etilo. Preferiblemente, cada uno de R y R¹ de la fórmula I representa hidrógeno.

Asimismo, R³ y R⁶ de la fórmula (i) pueden ser varios sustituyentes posibles. En una realización, la sal de mono-lisina o solvato de la misma tiene R³ que es 2,4-difluorofenilo. En otra realización, R⁴ de la sal de mono-lisina o solvato de la misma es metilo cuando R⁵ es un átomo de hidrógeno. En otra realización adicional, R⁶ de fórmula (i) es 4-(4-cianofenil)-tiazol-2-ilo.

Una realización adicional de la presente invención es una sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se muestra a continuación.



Las sales y solvatos de mono-lisina de la presente invención pueden encontrarse en forma cristalina, y utilizarse en una composición farmacéutica en la forma de una tableta, cápsula, polvo, solución, suspensión, emulsión ungüento, loción, crema o spray. Por ejemplo, un profármaco puede comprender el solvato cristalino de etanol del compuesto salino de mono-lisina.

Asimismo, la sal o solvato de mono-lisina de fórmula I mantiene sorprendentemente su solubilidad en agua con relación a la forma de sal de bis-lisina de la misma, y tiene una manipulación inesperadamente mejorada debido a su baja higroscopicidad, lo que permite que la misma sea utilizada para administración oral y administración parenteral.

Adicionalmente, las sales de mono-lisina y solvatos de las mismas exhiben manipulación mejorada durante la fabricación y compactación (comportamiento de compresión) con relación a las sales de bis-lisina y son por tanto adecuadas para formas de dosificación sólidas (a saber, una tableta). Se ha encontrado que la sal de mono-lisina tiene un índice de cohesión menor comparada con la forma de sal de bis-lisina y un índice de cohesión similar con relación al compuesto parental (a saber, Ravuconazol). Las sales de mono-lisina y solvatos de las mismas exhiben también mayores densidad a granel y densidad aparente después de vibración cuando se comparan con la forma de bis-lisina. Así pues, la forma de mono-lisina es viable para compactación (en tabletas), tiene una carga de fármaco reducida, y ofrece la ventaja adicional de menor sensibilidad a las condiciones de humedad elevada (con o sin un recubrimiento) frente a la forma de bis-lisina. Adicionalmente, las sales de mono-lisina y solvatos de las mismas son estables en solución (tanto como sustancia fármaco como en formulación), pueden aislarse en forma cristalina y se convierten fácilmente en el fármaco parental *in vivo*.

La sal de mono-lisina y el solvato de la misma exhiben también mejor estabilidad en estado sólido. La estabilidad en estado sólido en esta memoria significa la estabilidad del API en condiciones ambiente y/o de almacenamiento acelerado. Por ejemplo, la sal de mono-lisina y el solvato de la misma tienen una manipulación mejor incrementada, con menor absorción de humedad (y su extensión) en comparación con la bis-lisina. Tales propiedades conducen también a mejores manipulación y estabilidad a largo plazo (menor humedad; menor degradación; etc.).

18
31

El comportamiento de la absorción de humedad de la sal de mono-lisina o solvato de la misma es comparable al de la sal de bis-lisina o solvato de la misma a valores RH inferiores (v.g., 0% hasta 50% RH), pero es sorprendentemente mucho menor a los valores de RH más altos superiores a 50% RH, (v.g., 2-3% de cambio en peso a 60% RH para el monoetanolato de mono-lisina con relación a 10% de cambio en peso para el monoetanolato de bis-lisina). Comparado con el compuesto salino de bis-lisina, el compuesto salino de mono-lisina tiene manipulación y absorción de humedad inesperadamente mejoradas a humedad relativa alta y a temperaturas elevadas, como puede verse en las Figuras 1-4.

La Figura 1 muestra la absorción de humedad del solvato de bis-lisina y etanol de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrogeno-fosfonoxi)metoxi]-butano. Se muestra el cambio de peso (eje y) frente a la humedad relativa (eje x), representándose la adsorción por -○-, y la desorción por -●-.

La Figura 2 muestra la absorción de humedad del solvato de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)-metilo, representándose el cambio de peso (eje y) frente a la humedad relativa (eje x), representándose la adsorción por -○-, y la desorción por -●-.

La Figura 3 muestra la absorción de humedad del solvato de mono-lisina y alcohol isopropílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-iloxi)metilo, representándose el cambio de peso (eje y) frente a la humedad relativa (eje x), representándose la adsorción por -○-, y la desorción por -●-.

La Figura 4 muestra datos de absorción de humedad entre una sal de mono-lisina comparada con la forma de bis-lisina (conocida también como di-lisina), en los cuales se muestra el cambio de peso (eje y) frente a la humedad relativa (eje x), representándose la forma de bis-lisina por -◆-, y la forma de mono-lisina por -▲-.

La Figura 5 representa la superposición en PXRD del solvato de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)thiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)-metilo (Ejemplo 1), simulado a partir de la estructura de monocristal frente al que se recogió experimentalmente de la muestra a granel.

Las Figuras 6A-6C conciernen a los datos de resonancia magnética nuclear para el Ejemplo 1. Fig. 6A concierne a los datos de ¹H NMR; Fig. 6B concierne a los datos de ¹⁹F NMR; y Fig. 6C concierne a los datos de ³¹P NMR.

La Figura 7 es una curva de DSC para el Ejemplo 1, en donde el flujo de calor (W/g) es el eje y y la temperatura (°C) es el eje x.

La Figura 8 es una curva de TGA para el Ejemplo 1 (peso (%)) para el eje y; temperatura (°C) para el eje x).

La Figura 9 representa la superposición de PXRD del solvato de mono-lisina y alcohol isopropílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)thiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-iloxi)metilo (Ejemplo 5), simulada a partir de la estructura de monocristal frente a la que se recogió experimentalmente a partir de la muestra a granel.

La Figura 10 es una curva DSC para el Ejemplo 5, en la cual el flujo de calor (W/g) es el eje y, y la temperatura (°C) es el eje x.

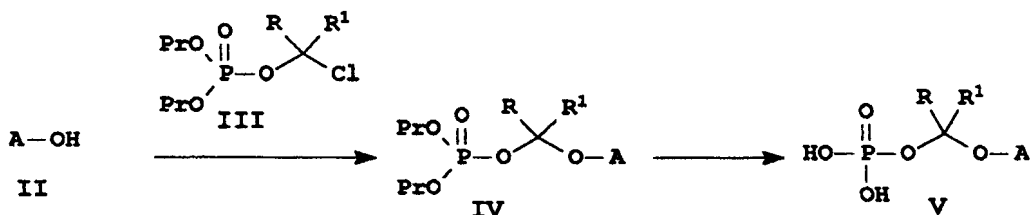
La Figura 11 es una curva TGA para el Ejemplo 5 (peso (%)) para el eje y; temperatura (°C) para el eje x).

La Figura 12 representa la superposición PXRD del solvato de mono-lisina y alcohol n-propílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)thiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo (Ejemplo 6), simulado a partir de la estructura de monocristal frente a lo que se obtuvo experimentalmente a partir de la muestra a granel.

La Figura 13 es una curva DSC para el Ejemplo 6, en la cual el flujo de calor (W/g) es el eje y, y la temperatura (°C) es el eje x.

La Figura 14 es una curva TGA para el Ejemplo 6 (peso (%)) para el eje y; temperatura (°C) para el eje x).

Las sales de mono-lisina y solvatos de las mismas de la presente invención pueden fabricarse por el esquema de reacción general siguiente. En este método, A representa la porción distinta de hidroxilo de un compuesto de triazol antifúngico del tipo que contiene un grupo hidroxilo terciario o secundario, Pr representa un grupo convencional protector de hidroxilo tal como t-butilo, bencilo o arilo, y R y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆). Muy preferiblemente, R y R¹ son ambos hidrógeno.



Para explicar detalladamente el método, el compuesto parental antifúngico de interés, II, se convierte en el compuesto intermedio éster-fosfato IV (el primer compuesto intermedio) por O-alkilación con el cloruro intermedio III en presencia una base adecuada. La base adecuada puede ser hidruro de sodio, hidruro de potasio, amiduro de sodio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, o combinaciones de los mismos, tales como hidruro de sodio más bis(trimetilsilil)amiduro de sodio. Este paso de reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano, metil-tetrahydro-furano, metil-t-butil-éter, dietiléter o dimetilacetamina a una temperatura que va desde aproximadamente 0° a 50°C, de modo más preferible desde aproximadamente 20° a 40°C, y de modo muy preferible a aproximadamente 40°C. La base más preferida es hidruro de sodio y el disolvente más preferido es tetrahidrofurano. El R más preferido es hidrógeno, y el R¹ más preferido es también hidrógeno.

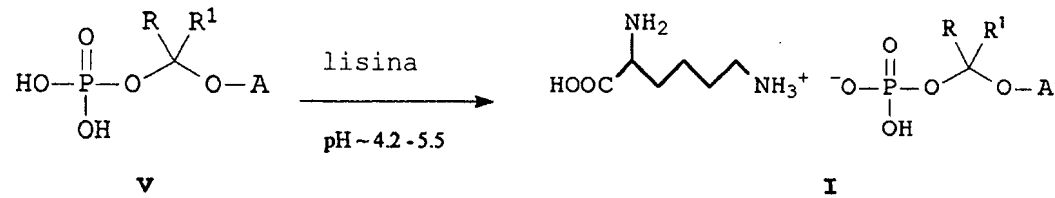
El éster-fosfato intermedio IV se somete luego a un paso convencional de desprotección para eliminar los grupos protectores de hidroxilo Pr, y formar luego el (segundo) compuesto intermedio de fórmula V (véase D.W. Greene et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1991); que se incorpora en esta memoria por referencia). Los reactivos utilizados en dicho paso depende-

22
34

rán del grupo protector de hidroxilo particular utilizado, pero serán bien conocidos por los expertos en la técnica. El grupo protector de hidroxilo más preferido es el grupo t-butilo que puede eliminarse con ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fórmico en un disolvente orgánico inerte apropiado. El disolvente orgánico inerte puede ser, por ejemplo, cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno o trifluorometil-benceno. En el caso de desprotección preferido con el butil-éster di-terciario, se prefiere realizar el paso de desprotección del ácido cloroacético en cloruro de metileno a una temperatura que va desde aproximadamente 0° a 40°C, de modo muy preferible a una temperatura de aproximadamente 0-5°C.

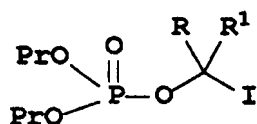
El producto intermedio V puede recuperarse luego y purificarse por procedimientos convencionales tales como cromatografía en columna C-18 en fase inversa o extracción con disolvente. El producto intermedio V puede, por supuesto, convertirse por medios convencionales en una sal farmacéuticamente aceptable deseada como se ha descrito arriba. El producto intermedio V se mezcla luego con una fuente de lisina para obtener la sal de mono-lisina de la presente invención.

Específicamente, el producto intermedio V se disuelve en un disolvente (v.g. alcohol inferior) para formar la solución de ácido libre. A continuación, la solución de ácido libre (que contiene el producto intermedio V) se calienta y se trata con una solución acuosa de lisina (es decir, L-lisina), en la cual el pH se ajusta de modo que esté comprendido entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6,0, de modo preferible entre aproximadamente 4,2 y aproximadamente 5,5, para obtener el producto final I. El intervalo estrecho de pH ayuda a la obtención de la sal de mono-lisina pura de fórmula I sin contaminación con la producción de sal de bis-lisina.



El uso del reactivo purificado III da como resultado rendimientos moderadamente bajos de compuesto intermedio IV (aproximadamente 10-35% de rendimiento) en la reacción anterior, dando como resultado rendimientos globales bajos de producto I. Sin embargo, cuando se añade una fuente de ion yoduro al paso de O-alquilación de la realización anterior, el rendimiento de compuesto intermedio IV

se incrementa de modo inesperado hasta aproximadamente 90%, mejorando así también significativamente el rendimiento de producto intermedio V. Se cree que la adición del ion yoduro puede dar como resultado la formación *in situ* del compuesto intermedio yoduro correspondiente IIIa de la fórmula:



IIIa

y que el uso de este reactivo da como resultado un gran aumento en el rendimiento del compuesto intermedio IV. Sin embargo, un intento de reemplazar el compuesto intermedio III directamente por el compuesto intermedio IIIa preformado en el primer paso de la reacción anterior, resultó infructuoso debido a la estabilidad notablemente disminuida del reactivo yoduro IIIa en comparación con el compuesto cloruro intermedio III. Un método alternativo que resulta satisfactorio implica la utilización de yodo en el paso de O-alquilación junto con el cloruro intermedio III en presencia de una base tal como NaH (que puede actuar también como agente reductor para el yodo). Se cree que el yodo se reduce a ion yoduro, el cual convierte luego el cloruro intermedio III *in situ* en el yoduro intermedio IIIa para facilitar este paso del proceso. Los ejemplos que siguen muestran el paso de O-alquilación utilizando yodo elemental que es el método preferido de realización de esta reacción para obtener el compuesto intermedio IV.

Por formación del reactivo yoduro IIIa *in situ* por adición de una fuente de ion yoduro o por reacción de yodo y reactivo III en presencia de una base fuerte, el rendimiento notablemente incrementado de compuesto intermedio IV permite obtener el producto intermedio V con rendimiento notablemente incrementado. Esto conduce, por supuesto, al rendimiento notablemente incrementado de las sales de mono-lisina y solvatos de las mismas de fórmula I.

La fuente de ion yoduro es preferiblemente yoduro de sodio, pero pueden incluirse también yoduro de litio, yoduro de cesio, yoduro de cadmio, yoduro de cobalto, yoduro de cobre, yoduro de rubidio, yoduro de bario, yoduro de cinc y yoduro de calcio. Aproximadamente 2-3 equivalentes de la sal yoduro se utilizan generalmente por equivalente del compuesto parental A-OH.

Cuando se utiliza yodo elemental en el paso de acoplamiento, se emplean aproximadamente 0,1 a 1,0 equivalentes de yodo, preferiblemente 0,5 equivalentes, por equivalente del compuesto parental A-OH.

Las bases y disolventes que se utilizan cuando se emplea yodo o ion yoduro son las mismas que se han descrito arriba cuando se utiliza el reactivo III *per se*.

Se entenderá que en los casos en que los grupos sustituyentes utilizados en las reacciones anteriores contienen ciertos grupos funcionales sensibles en la reacción tales como grupos amino o carboxilato que podrían dar como resultado reacciones secundarias indeseables, tales grupos pueden estar protegidos por grupos protectores convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Grupos protectores adecuados y métodos para su eliminación se ilustran, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, 1991).

Se apreciará que ciertos productos comprendidos dentro del alcance de la fórmula I pueden tener grupos sustituyentes que pueden dar como resultado la formación de isómeros ópticos. Debe entenderse que la presente invención incluye dentro de su alcance la totalidad de tales isómeros ópticos así como mezclas epímeras de los mismos, es decir, formas R o S o racémicas.

Las sales farmacéuticamente activas o solvatos de las mismas de la presente invención pueden utilizarse solas o formuladas como composiciones médicas o farmacéuticas que comprenden, además del ingrediente activo de triazol, un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma sólida tales como cápsulas, tabletas, polvos, etc., o en forma líquida tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Dichas cápsulas, tabletas, etc., pueden contener una formulación de liberación controlada. Dichas formas sólidas, tales como cápsulas de gelatina o tabletas comprimidas, pueden prepararse por técnicas convencionales cualesquiera. Por ejemplo, los compuestos activos pueden incorporarse en una formulación que incluye vehículos farmacéuticamente aceptables tal como excipientes (v.g., almidón, lactosa), aglomerantes (v.g., gelatina, celulosa, goma), agentes desintegradores (v.g., alginato, Primogel, y almidón de maíz), lubricantes

(v.g., estearato de magnesio, dióxido de silicio), y agentes edulcorantes o saborizantes (v.g., glucosa, sacarosa, sacarina, salicilato de metilo, y menta). Pueden prepararse también diversos recubrimientos para las cápsulas y tabletas a fin de modificar los aromas, sabores, colores y formas de las cápsulas y tabletas. Adicionalmente, vehículos mixtos tales como aceite graso, agua estéril, polietilenglicoles, agentes tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, cacahuete y sésamo, según sea apropiado para la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular de la administración deseada. Pueden incluirse ventajosamente los adyuvantes empleados habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas, tales como agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes conservantes, y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA. Las composiciones pueden encontrarse en forma fácil de usar o en forma de polvo para reconstitución en el momento de la administración con un vehículo adecuado tal como agua estéril.

Por ejemplo, puede prepararse una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Pueden prepararse tabletas comprimidas comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida, con inclusión, pero sin carácter limitante, de polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede comprender uno o más de un lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante, o análogos. Pueden prepararse tabletas moldeadas moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado, mojado con un diluyente líquido inerte. La cantidad del ingrediente activo encontrada en la composición puede variar dependiendo de la cantidad del ingrediente activo a administrar al paciente.

Asimismo, debido a que las sales de mono-lisina y/o los solvatos de las mismas de fórmula general I ofrecen una manipulación mejorada durante el procesamiento debido a su baja higroscopicidad y solubilidad satisfactoria, la presente invención puede administrarse como una formulación liofilizada. Dichas propiedades permiten también que la presente invención se administre por una diversidad de medios. En esta memoria, el término administración significa varios modos de la misma. Por ejemplo, la administración puede ser oral, tópica o parenteral (con inclusión de las vías intravenosa, intravascular, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y por infusión), en las cuales la administración emplea una

26
36

cantidad antifúngica eficaz o terapéutica del compuesto salino. El paciente mamífero (v.g., humano, perro, gato, caballo, cerdo, etc.) puede recibir dicha administración oral, tópica o parenteral cuando se encuentra en necesidad de ello.

Las soluciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los aditivos incluyen un adyuvante de disolución (v.g. salicilato de sodio, acetato de sodio), tampón (v.g., citrato de sodio, glicerina), agente isotonizante (v.g., glucosa) y estabilizador (v.g., polietilenglicol). Pueden prepararse soluciones o dispersiones de la sal o solvato activa(o) como base libre en glicerol, polietilenglicoles líquidos, mezclas de los mismos en aceites, o cualquier otro diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden prepararse se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Se emplean también convencionalmente como disolvente o medio de suspensión aceites estériles fijos. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante. Adicionalmente, se pueden preparar composiciones para inyección en forma de dosis unitaria en ampollas o en envases multidosis, y pueden contener aditivos tales como agentes de suspensión, estabilizadores y dispersantes. En todos los casos, la forma tiene que ser estéril y debe ser fluida en tal grado que proporcione una susceptibilidad de aplicación fácil con jeringuilla. Aquella tiene que ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (v.g., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceite vegetal.

Adicionalmente, las dosis de administración pueden variar. La dosis a administrar depende, en alto grado, del compuesto particular que se utilice, la composición particular formulada, la ruta de administración, la naturaleza y condición del hospedador y el sitio y organismo particular a tratar. La selección de la dosificación preferida y la ruta de aplicación de la administración particulares, se deja por tanto a la discreción del médico o veterinario y pueden determinarse por métodos de rutina.

Adicionalmente, los tiempos de administración pueden variar. En general, sin embargo, los compuestos salinos o solvatos pueden administrarse por vías parenteral u oral a hospedadores mamíferos en una cantidad que va desde aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1,0 g/día. Estas dosis son ilustrativas del caso medio, y pueden existir casos individuales en los cuales deban considerarse dosis mayores o menores, estando dichas dosis dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la administración de los compuestos de la presente invención puede conducirse en dosis simples o divididas.

Cuando la administración se realiza por vía oral o parenteral, un experto en la técnica puede determinar las cantidades adecuadas del compuesto salino y los tiempos de administración.

Cuando se administran por vía oral, las cantidades adecuadas del compuesto salino están comprendidas en el intervalo de 85 mg a 1020 mg, y entre una vez y tres veces al día.

Cuando se administran por vía parenteral, las cantidades adecuadas del compuesto salino están comprendidas en el intervalo de 85 mg a 1020 mg, y entre una vez y tres veces al día.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en la forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en la forma de una loción, solución, o crema. Adicionalmente, aquéllos pueden incorporarse (en una concentración hasta 10%) en un ungüento constituido por una base de cera blanca o parafina blanca blanda junto con los estabilizadores y/o conservantes requeridos.

Para administración tópica, la composición puede aplicarse a las áreas afectadas dos a cuatro veces al día, o cualquier otra variación de esto.

Formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel (v.g., linimentos, lociones, ungüentos, cremas, o pastas). Tales formulaciones tópicas pueden incluir uno o más agentes espesantes, humectantes, y/o emolientes con inclusión, pero sin carácter limitante, de goma de xantano, petrolatum, cera de abejas,

o polietilenglicol, sorbitol, aceite mineral, lanolina, escualeno, y análogos. Por ejemplo, en lociones o cremas, la sal o solvato de la invención se suspende o disuelve, por ejemplo, en una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, Polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Para formulaciones de ungüento que contienen la sal o solvato activa(o), el ingrediente activo se suspende o disuelve, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolatum líquido, petrolatum blanco, propilenglicol, un compuesto polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Una cantidad tópica adecuada del ingrediente activo de la sal o solvato de la presente invención es 0,1 mg a 150 mg administrado de una a cuatro, preferentemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el ingrediente activo puede comprender desde 0,001% a 10% p/p, v.g., desde 1% a 2% en peso de la formulación, aunque la misma puede comprender tanto como 10% p/p, pero preferentemente no más de 5% p/p, y más preferentemente 0,1% a 1% de la formulación.

Las sales o solvatos de las mismas de la presente invención pueden administrarse también por vía intranasal o por inhalación y se suministran convenientemente en la forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de spray en aerosol desde un envase presurizado, bomba, spray o nebulizador con el uso de un propelente adecuado, v.g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula que suministre una cantidad medida. El envase presurizado, bomba, spray o nebulizador puede contener una solución o suspensión de la sal o solvato activo(a), v.g., utilizando como disolvente una mezcla de etanol y el propelente, que pueden contener adicionalmente un lubricante, v.g., trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de modo que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la presente invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Una composición de spray, v.g., podría comprender una solución de la nueva sal (o solvato de la misma) de fórmula I con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable como se ha mencionado arriba. El spray puede utilizarse asimismo para administración tópica. La composición de inhalación podría tener

también la nueva sal o solvato de mono-lisina de la misma de fórmula I, así como un propelente aceptable como se ha mencionado arriba.

Las sales de mono-lisina de la presente invención, o solvatos de las mismas, son útiles debido a que poseen actividades farmacológicas en animales, con inclusión particularmente de mamíferos y muy particularmente de humanos. Específicamente, las sales o solvatos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas tópicas, con inclusión de las causadas por especies de *Candida*, *Tricho-phyton*, *Microsporum*, o *Epidermophyton*. Adicionalmente, aquéllos son útiles para la prevención o el tratamiento de infecciones mucosales causadas por *Candida albicans*. Aquéllos pueden utilizarse también en la prevención o el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas causadas, por ejemplo, por especies de *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, o *Blas-tomyces*.

Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de una infección fúngica que comprende administrar una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto a un hospedador. El hospedador es particularmente un hospedador mamífero, y muy particularmente un paciente humano.

Se proporcionan también el uso de las sales o solvatos de las mismas de la presente invención como productos farmacéuticos y el uso de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas.

La evaluación *in vitro* de las actividades antifúngicas de los compuestos de la presente invención puede realizarse por determinación de la concentración inhibidora mínima (MIC). El valor MIC es la concentración del compuesto de ensayo que inhibe el crecimiento del microorganismo de ensayo. En la práctica, una serie de placas de agar, cada una de las cuales tiene incorporado el compuesto de ensayo en una concentración específica, se inocula con una cepa fúngica y cada placa se incuba luego durante 48 horas a 37°C. Las placas se examinan respecto a la presencia o ausencia de crecimiento fúngico, y se anota la concentración pertinente. Microorganismos que pueden utilizarse en el ensayo incluyen *Candida*

30
u2

albicans, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton spp.*, *Mycrosporium spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis*, y *Turulopsos galbrata*. Debe reconocerse que, como profármacos, algunas sales o solvatos de las mismas de la presente invención pueden no ser activos en el ensayo *in vitro*.

La evaluación *in vivo* de las sales o solvatos de las mismas de la presente invención puede realizarse a una serie de niveles de dosificación por inyección intraperitoneal o intravenosa o por administración oral a ratones que han sido inoculados con una cepa del hongo (v.g., *Candida albicans*). La actividad se determina por comparación de la supervivencia del grupo de ratones tratados a diferentes niveles de dosificación después de la muerte de un grupo de ratones sin tratar. Se anota el nivel de dosis para el cual el compuesto salino o solvato de ensayo proporciona 50% de protección contra el efecto letal de la infección.

Las sales de mono-lisina o solvatos de las mismas de la presente invención mejoran inesperadamente la manipulación debido a su baja higroscopicidad, al tiempo que mantienen una solubilidad satisfactoria del compuesto de triazol antifúngico parental y liberan también el compuesto bioactivo (v.g., funcionan como profármaco). Por ejemplo, como se muestra en la Figura 2, existe un cambio de peso < 2,5% para la adsorción y cambio de peso < 5% para la desorción a 60% de RH para la forma de solvato con etanol. Como otro ejemplo, existe un cambio de peso < 0,5% para la adsorción y un cambio de peso < 1% a 60% de RH para el solvato con alcohol isopropílico.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, pero no deben considerarse como una limitación de la misma. Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas utilizadas con como sigue:

h	=	hora(s)
TA	=	temperatura ambiente
mmol	=	mmole(s)
g	=	gramo(s)
THF	=	tetrahidrofurano
ml	=	mililitro(s)

81
53

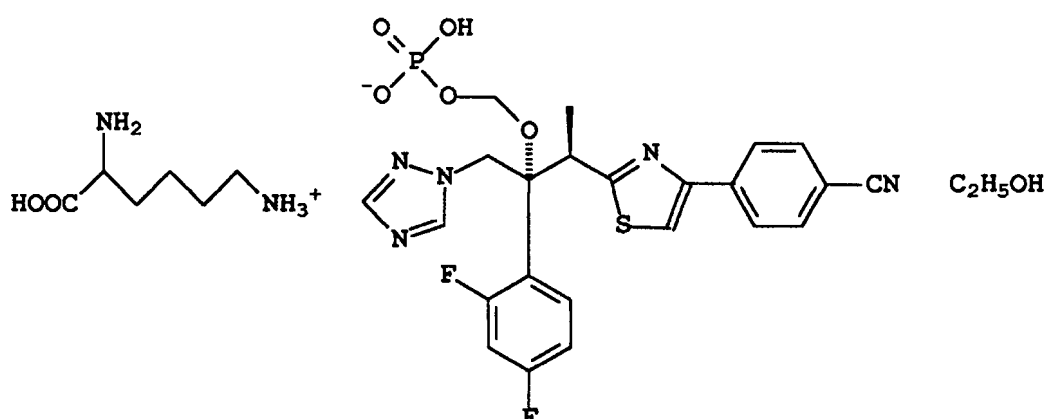
L	=	litro(s)
Et2O	=	dietil-éter
EtOAc	=	acetato de etilo
TFA	=	ácido trifluoroacético
CH2Cl2	=	diclorometano
CH3CN	=	acetonitrilo

En los ejemplos que siguen, todas las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Los puntos de fusión se determinan en un aparato electrotérmico y no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (1H NMR) se registran en un espectrómetro Bruker-500, Bruker AM-300 o Varian Gemini 300. Todos los espectros se determinan en CDCl3 o D2O a no ser que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se consignan en unidades δ (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) o un pico de disolvente de referencia y las constantes de acoplamiento interprotones se consignan en Hertz (Hz). Los patrones de desdoblamiento se designan como sigue: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, pico ancho; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; y app d, doblete aparente, etc. Los espectros de masas se registran en un instrumento Kratos MS-50 o Finnegan 4500, utilizando ionización química directa (DCI, isobuteno), bombardeo con átomos rápidos (FAB), o spray electrónica de iones (ESI).

La cromatografía analítica en capa delgada (TLC) se realiza sobre placas de gel de sílice prerrecubiertas (60F-254) y se visualiza utilizando luz ultravioleta, vapores de yodo, y/o tinción por calentamiento con ácido fosfomolibdico metanólico. La cromatografía en fase inversa se realiza en una columna de vidrio utilizando gel de sílice C18 (Waters Corporation Preparative C18 125A) a presiones ligeramente superiores a la presión atmosférica.

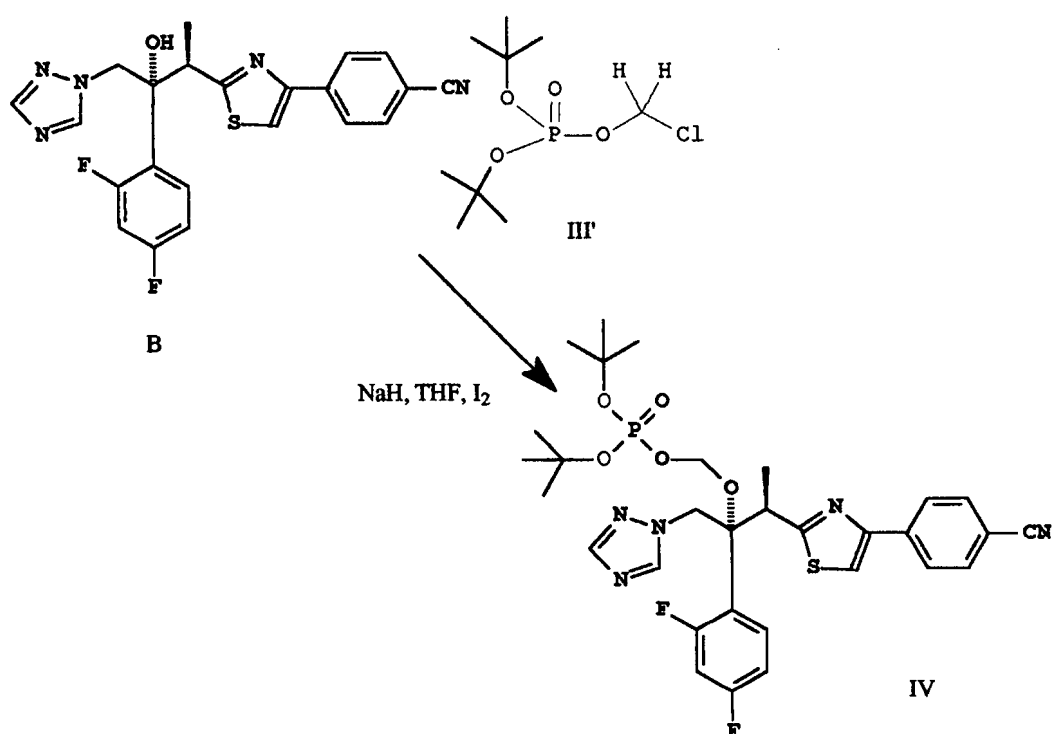
EJEMPLO 1

Solvato de sal de mono-lisina y etanol de dihidrogeno-fosfato de ((2R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo



Paso A

Un matraz de 1 litro con fondo redondo y secado al horno, equipado con agitador mecánico, adaptador para entrada de nitrógeno y embudo de adición para igualación de presiones, provisto con un tapón de caucho y sonda de temperatura se cargó con hidruro de sodio (2,89 g, 0,069 mol, 60%) y THF (50 mL). A esta suspensión agitada, se añadió gota a gota ((2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (fórmula B) (10 g, 0,023 mol) en 30 ml de THF durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, se añadió gota a gota una solución de yodo (2,99 g, 0,0115 mol) en THF (30 mL) durante 10 minutos, seguido por adición gota a gota del compuesto fosfato de di-terc-butil-clorometilo (fórmula III') (13,29 g, 0,035 mol, pureza ~ 68%) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a aproximadamente 41°C para completar la reacción. La finalización de la reacción se juzgó por HPLC durante el proceso.

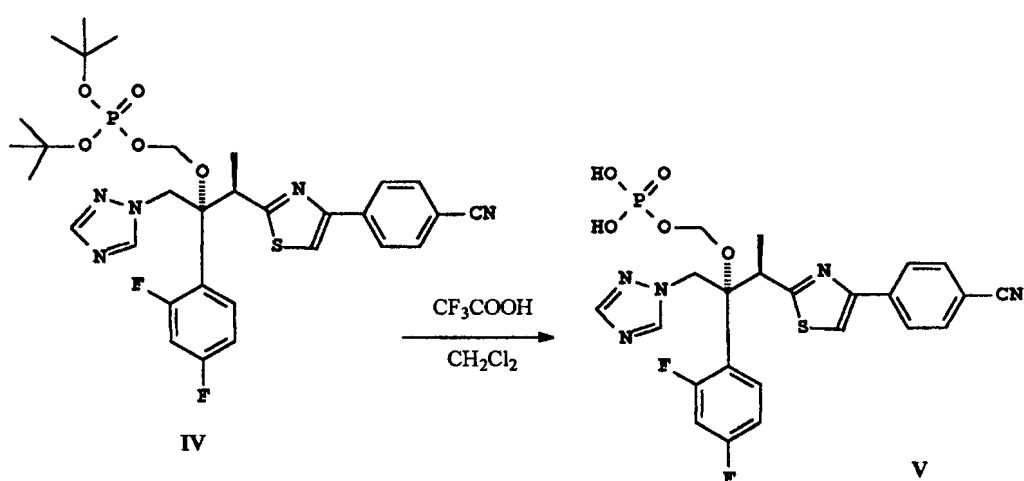


3B
47

La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con tiosulfito de sodio a 10% (50 mL), agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido (22,8 g, HPLC durante el proceso: ~ 97 por ciento de área). El producto bruto (fórmula IV), se utilizó "como tal" en el Paso B.

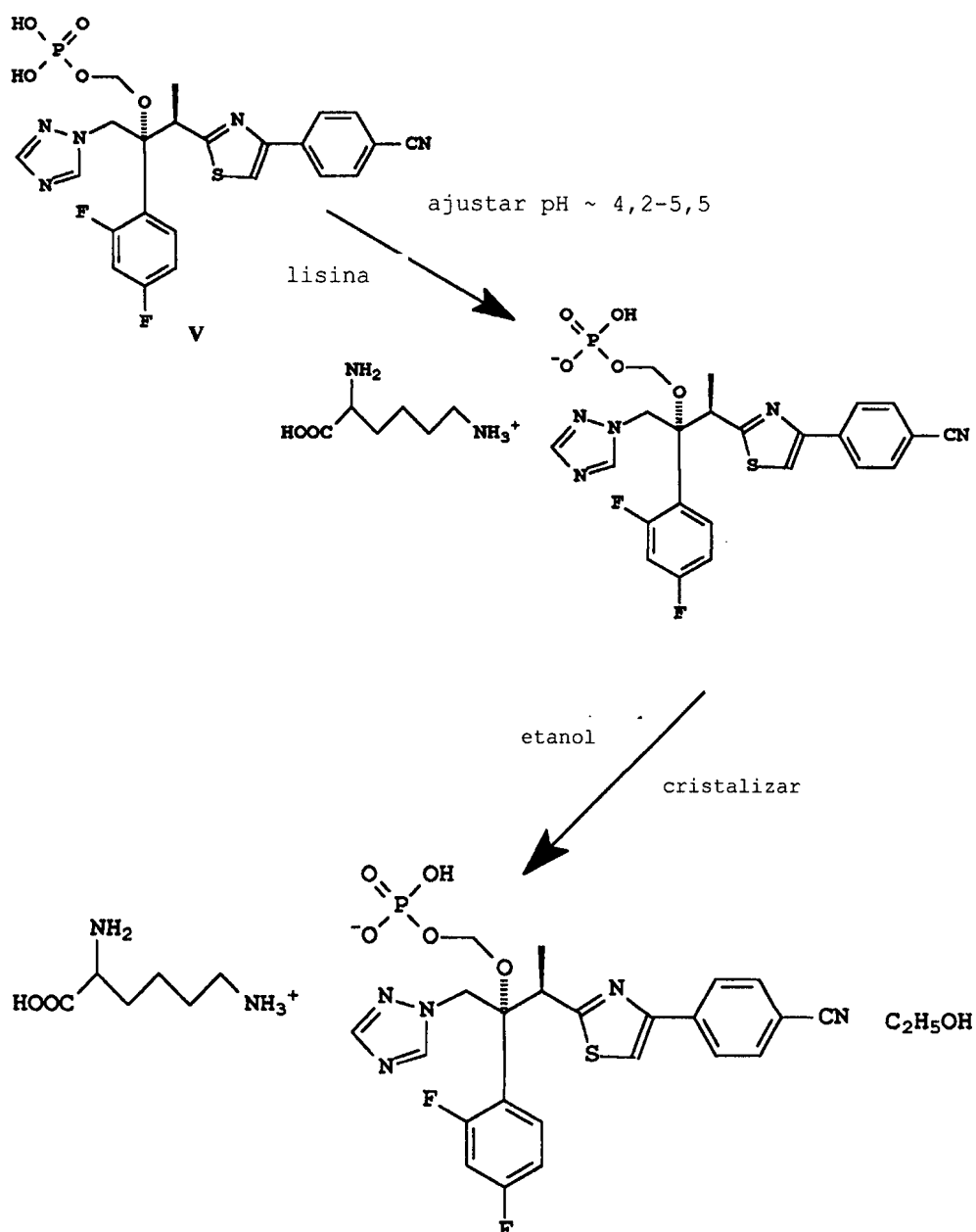
Paso B

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, baño de refrigeración, sonda de pH y entrada-salida de N₂ se cargó el producto del Paso A anterior (fórmula IV) (7,5 g) en CH₂Cl₂ (23 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución agitada, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (8,8 mL) y se agitó durante 3 h para completar la reacción. La finalización de la reacción se juzgó por HPLC durante el proceso. La mezcla de reacción se vertió en una solución fría de NaOH 2N (64 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de t-butilo (2 x 65 mL) para eliminar totalmente las impurezas orgánicas. La capa acuosa que contenía el producto de sal bis-sódica se trató con carbón vegetal activado (10 g) y se vertió a través de un lecho de Celita. El filtrado claro se acidificó con HCl 1 N a pH 2,5. El producto ácido libre se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3,39 g de producto bruto V. Alternativamente, en un aspecto preferido de la presente invención, el Paso B puede realizarse como un proceso continuo, cuyos detalles pueden ser determinados por una persona con experiencia ordinaria en la técnica.



Paso C

El producto V arriba obtenido se disolvió en metanol (75 mL). Se añadió L-lisina (1,8 g) a la solución de ácido libre, manteniendo el pH entre 4,2 y 5,5, y la mezcla se calentó a 60°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un lecho de Celita. El filtrado se concentró a aproximadamente 5 mL, se mezcló con etanol (100 mL) y se calentó a 65°C para cristalizar el solvato de la sal de mono-lisina. El solvato se recogió en un embudo Buchner y se secó a vacío para proporcionar 3,71 g del compuesto solvato del título como un sólido cristalino.



Los datos de difracción en polvo de rayos X (PXRD) (véase la Figura 5), los datos cristalográficos de rayos X de cristales simples (Tablas 1-2) y los datos del espectro de resonancia magnética nuclear se recogieron (Figuras 6A, 6B, 6C), y se obtuvieron una curva de calorimetría de barrido diferencial (Figura 7) y una curva de análisis termogravimétrico (TGA) (Figura 8) para el Ejemplo 1.

36
u^x

Tabla 1: Datos de los cristales y afino de la estructura para el Ejemplo 1

Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celdilla unitaria	a = 9,0314 (1)Å α = 90° b = 10,2534 (1)Å β = 90° c = 38,7048 (5)Å γ = 90°
Volumen	3584,16 (7) Å ³
Z, densidad calculada	4, 1,371 kg/m ³
Coeficiente de absorción	1,819 mm ⁻¹
Tamaño del cristal	0,60 x 0,18 x 0,04 mm
Intervalo θ para recogida de datos	2,28 a 65,34°
Índices limitantes	-9<=h<=10, -11<=k<=12, -45<=l<=44
Reflexiones recogidas/singulares	19180/5953 [R (int) = 0,0673]
Grado de finalización para θ = 65,34	98,2%
Corrección de absorción	SADABS
Transmisión max. y min.	1,000 y 0,664
Método de afino	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos/restricciones/parámetros	5953/0/459
Bondad de ajuste en F ²	1,054
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0,0409, wR2 = 0,1116
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0424, wR ² = 0,1128
Parámetro absoluto de estructura	0,024 (18)
Pico diferencial máximo y hueco	0,411 y -0,273 e. Å ⁻³

Tabla 2: Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isótropo equivalentes (Å x 10³). U (eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado

	x	y	z	U(eq)
S(1)	6336(1)	3270(1)	1117(1)	56(1)
P(1)	4609(1)	9112(1)	606(1)	32(1)

38
48

O(1)	5748(2)	6356(2)	1196(1)	35(1)
O(2)	5450(2)	8307(2)	907(1)	45(1)
O(3)	5863(2)	10108(2)	510(1)	44(1)
O(4)	3344(2)	9821(2)	759(1)	52(1)
O(5)	4260(2)	8197(2)	316(1)	42(1)
N(1)	10040(2)	7579(3)	865(1)	51(1)
N(2)	9863(3)	6877(3)	1409(1)	59(1)
N(3)	8616(2)	7513(2)	1315(1)	38(1)
N(4)	5365(2)	3376(2)	1734(1)	39(1)
N(5)	-962(4)	-1128(3)	2299(1)	82(1)
F(1)	3340(2)	5337(2)	1502(1)	52(1)
F(2)	1877(2)	6905(3)	2576(1)	84(1)
C(1)	8746(3)	7918(3)	993(1)	48(1)
C(2)	10662(3)	6949(4)	1127(1)	56(1)
C(3)	7379(3)	7640(3)	1558(1)	39(1)
C(4)	6300(3)	6470(2)	1544(1)	34(1)
C(5)	5075(3)	6636(3)	1812(1)	37(1)
C(6)	3697(3)	6025(3)	1788(1)	40(1)
C(7)	2616(3)	6094(3)	2038(1)	52(1)
C(8)	2931(4)	6811(4)	2328(1)	56(1)
C(9)	4238(4)	7442(4)	2375(1)	57(1)
C(10)	5293(3)	7354(3)	2116(1)	47(1)
C(11)	4713(3)	7273(3)	1078(1)	37(1)
C(12)	7153(3)	5159(3)	1604(1)	38(1)
C(13)	7825(4)	5043(3)	1964(1)	53(1)
C(14)	6247(3)	3974(3)	1521(1)	36(1)
C(15)	5129(4)	2093(3)	1246(1)	54(1)
C(16)	4724(3)	2303(3)	1578(1)	41(1)
C(17)	3590(3)	1526(3)	1761(1)	42(1)
C(18)	2757(3)	2064(3)	2025(1)	45(1)
C(19)	1603(3)	1388(3)	2171(1)	49(1)
C(20)	1272(4)	136(3)	2056(1)	50(1)
C(21)	2123(4)	-425(3)	1800(1)	60(1)
C(22)	3275(4)	263(3)	1654(1)	55(1)
C(23)	34(4)	-559(3)	2194(1)	61(1)
O(6)	8251(2)	9133(2)	231(1)	50(1)

37
u9

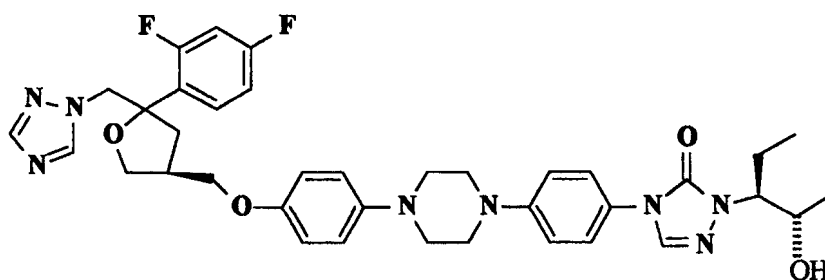
O(7)	8850(2)	11116(2)	42(1)	52(1)
N(6)	11004(2)	8174(2)	159(1)	35(1)
N(7)	16090(3)	11826(2)	-191(1)	51(1)
C(24)	9139(3)	9958(3)	114(1)	37(1)
C(25)	10739(3)	9548(2)	51(1)	34(1)
C(26)	11140(3)	9726(3)	-329(1)	39(1)
C(27)	12792(3)	9627(3)	-411(1)	38(1)
C(28)	13646(3)	10790(3)	-274(1)	41(1)
C(29)	15299(3)	10643(3)	-318(1)	43(1)
O(8)	1443(4)	11736(3)	770(1)	107(1)
C(30)	315(8)	11509(8)	1032(2)	143(3)
C(31)	287(10)	12513(11)	1249(2)	207(5)
H(3O)	6577	9701	417	105(17)
H(1A)	8023	8379	874	58
H(2A)	11602	6583	1111	67
H(3A)	6838	8434	1506	47
H(3B)	7770	7718	1790	47
H(7A)	1711	5674	2011	63
H(9A)	4420	7920	2575	69
H(10A)	6187	7791	2145	57
H(11A)	4152	7613	1271	45
H(11B)	4027	6856	920	45
H(12A)	7986	5159	1441	45
H(13A)	8340	4227	1984	80
H(13B)	7051	5080	2134	80
H(13C)	8506	5748	2001	80
H(15A)	4796	1408	1108	65
H(18A)	2982	2896	2105	54
H(19A)	1044	1767	2346	58
H(21A)	1918	-1268	1725	72
H(22A)	3848	-123	1483	66
H(6NA)	11944	7965	119	67(11)
H(6NB)	10414	7645	39	50(9)
H(6NC)	10812	8091	384	39(8)
H(7NA)	16088	12436	-358	105(17)
H(7NB)	17029	11620	-136	79(12)

H(7NC)	15625	12139	-3	102(16)
H(25A)	11384	10114	189	41
H(26A)	10788	10575	-404	47
H(26B)	10618	9073	-463	47
H(27A)	13186	8834	-310	45
H(27B)	12924	9573	-660	45
H(28A)	13322	11570	-393	49
H(28B)	13423	10900	-30	49
H(29A)	15637	9886	-190	52
H(29B)	15527	10507	-560	52
H(8O)	2012	11076	777	130(20)
H(30A)	-645	11410	923	172
H(30B)	535	10713	1157	172
H(31A)	-447	12360	1424	310
H(31B)	46	13294	1124	310
H(31C)	1241	12608	1355	310

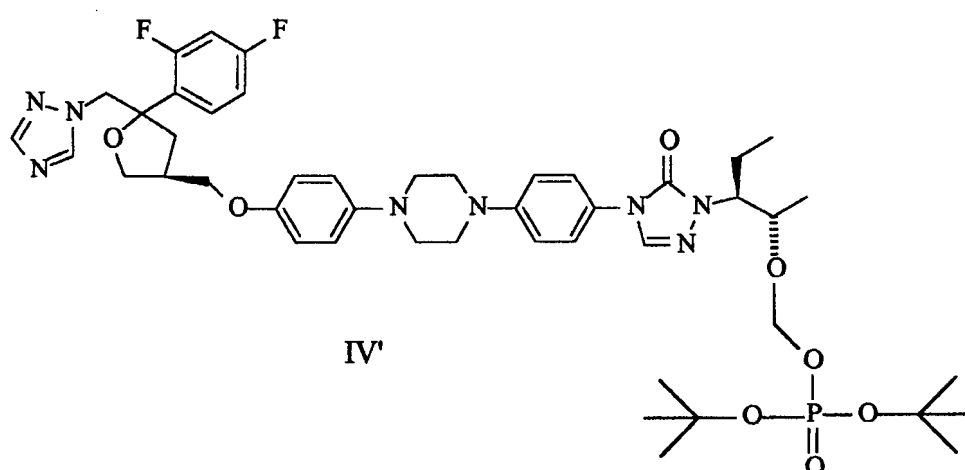
EJEMPLO 2

Sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de 1-((2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(((3S)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-tetrahidrofurano-3-il)-metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-iloxi)metilo

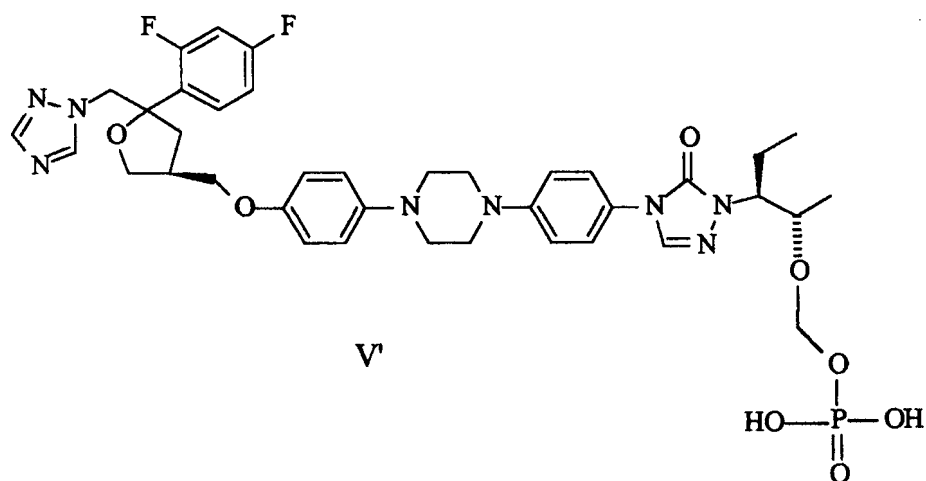
Se repite el Paso A del Ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto siguiente en lugar del compuesto de fórmula B:



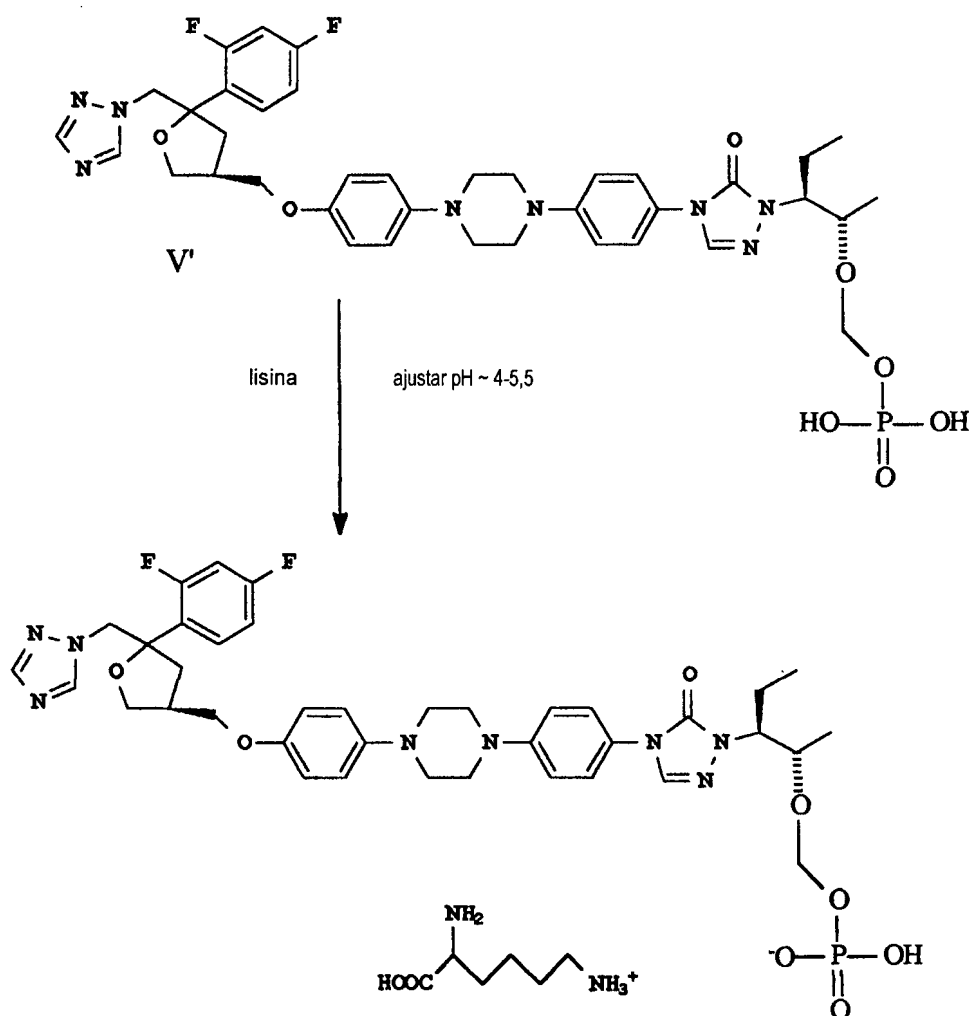
El producto bruto del compuesto de fórmula IV' se obtiene y se utiliza "como tal" en el Paso B:



Se repite el Paso B del ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto de fórmula IV' en lugar del compuesto de fórmula IV. Se obtiene el producto bruto V':



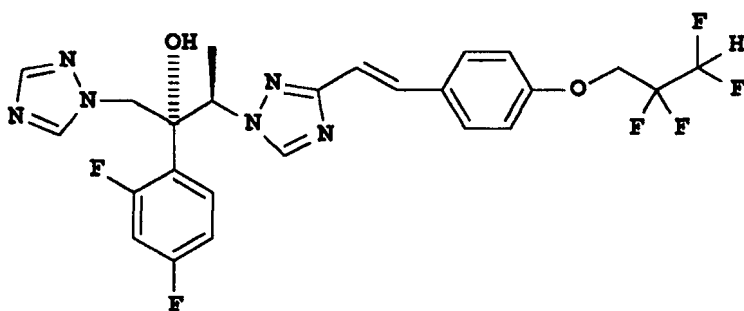
Se repite el Paso C del Ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto de fórmula V' en lugar del compuesto de fórmula V para obtener el compuesto salino de mono-lisina:



EJEMPLO 3

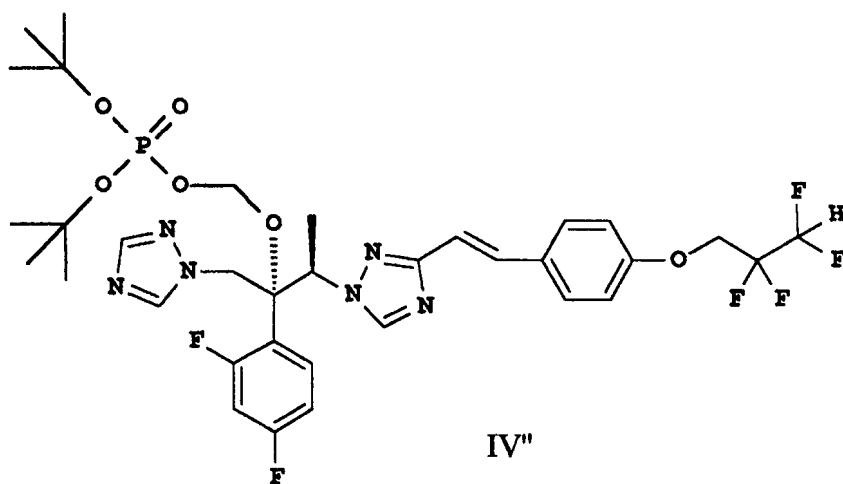
Sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de ((2R,3R)-3-(3-((E)-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)estiril)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo

Se repite el Paso A del Ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto siguiente en lugar del compuesto de fórmula B:

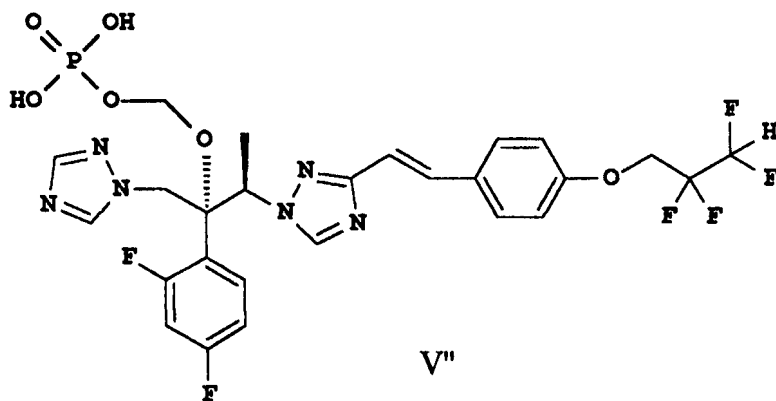


Se obtiene el producto bruto del compuesto de fórmula IV" y se utiliza "como tal" en el Paso B:

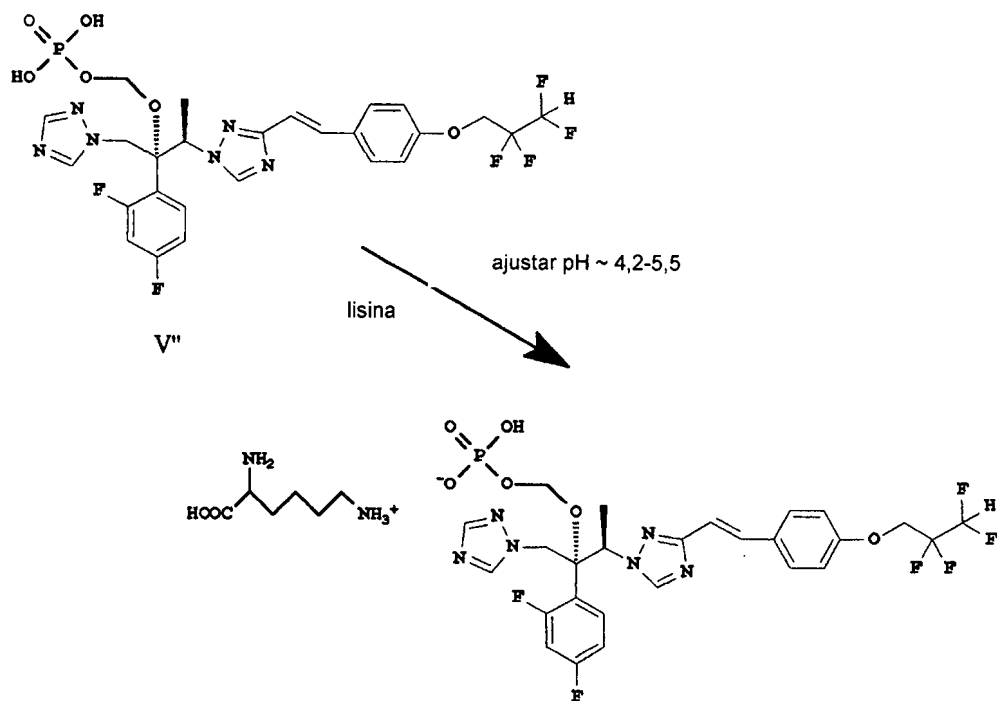
41
53



Se repite el Paso B del Ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto de fórmula IV'' en lugar del compuesto de fórmula IV. Se obtiene el producto bruto V'':



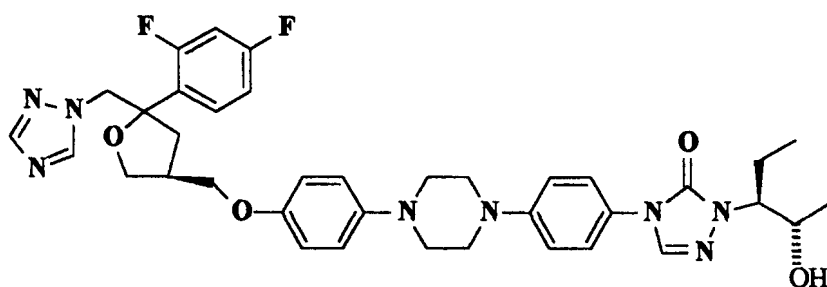
Se repite el Paso C del Ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto de fórmula V'' en lugar del compuesto de fórmula V para obtener el compuesto salino de mono-lisina:



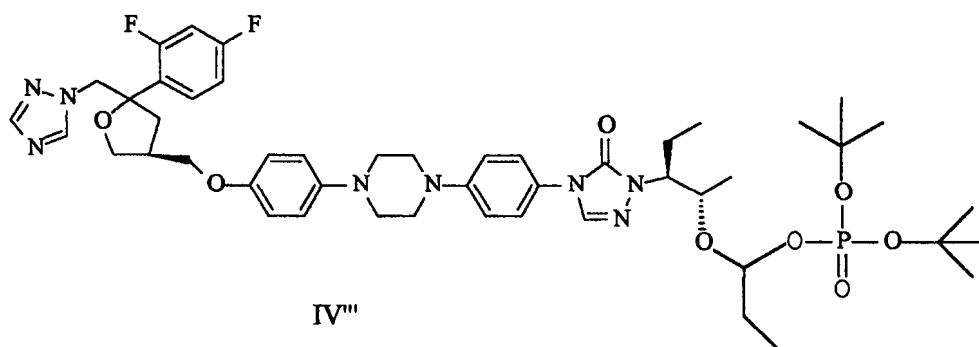
EJEMPLO 4

Sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de 1-((2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(((3S)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-tetrahidrofuran-3-il)-etoxi)-fenil)piperazin-1-il)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-iloxi)propilo

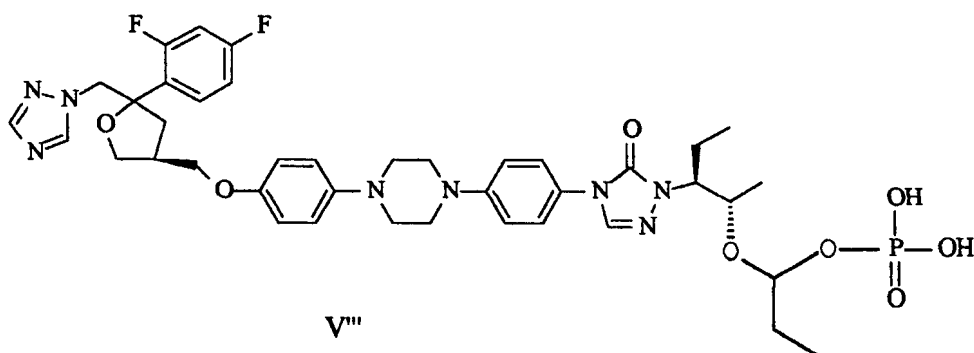
Se repite el Paso A del ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto siguiente en lugar del compuesto de fórmula B:



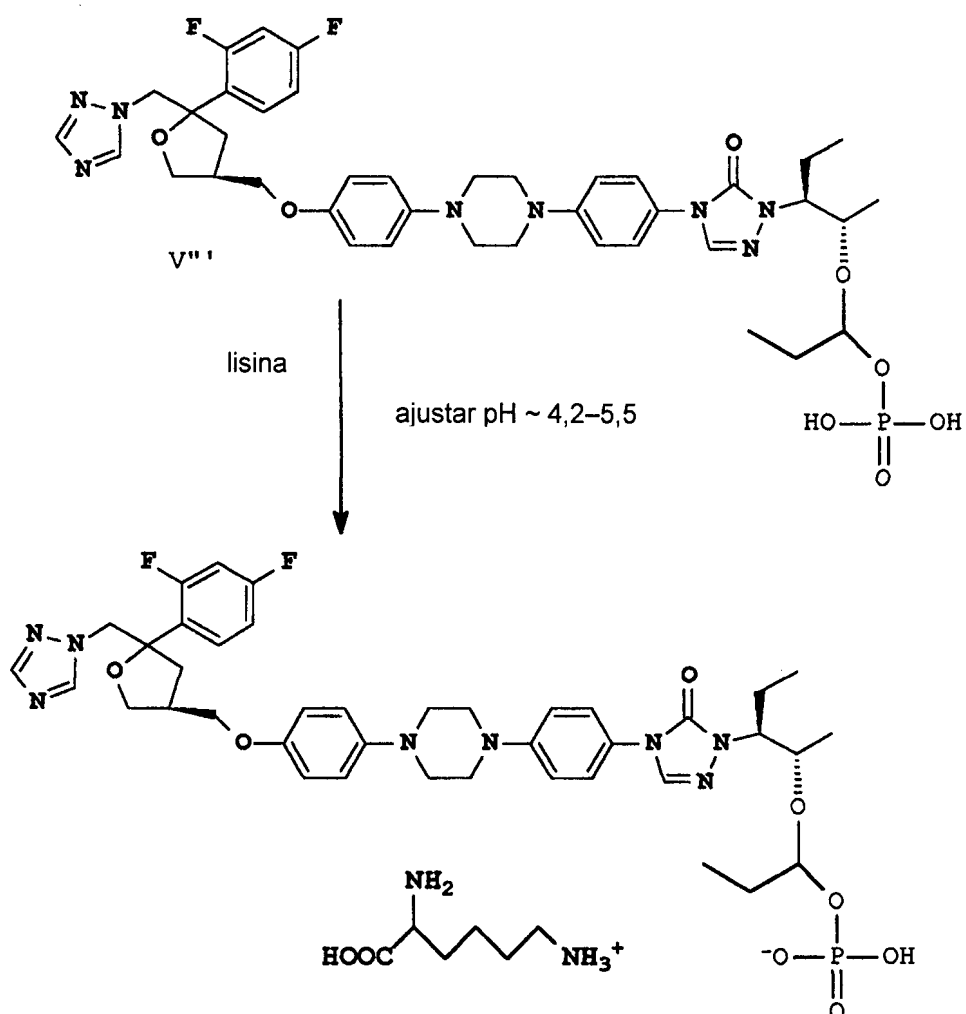
Se obtiene el producto bruto del compuesto de fórmula IV^{'''}, en la cual R¹ del cloruro III intermedio es etilo y R es hidrógeno, y se utiliza "como tal" en el Paso B:



Se repite el Paso B del Ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto de fórmula IV^{'''} en lugar del compuesto de fórmula IV. Se obtiene el producto bruto V^{'''}:



Se repite el Paso C del Ejemplo 1, excepto que se utiliza el compuesto de fórmula V''' en lugar del compuesto de fórmula V para obtener el compuesto salino de mono-lisina:



EJEMPLO 5

Solvato de sal de mono-lisina y alcohol isopropílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo

Se repitieron los Pasos A, B y C del Ejemplo 1, excepto que se concentró el filtrado en el Paso C, se mezcló con alcohol isopropílico (100 mL) y se calentó a 65°C para cristalizar el solvato de la sal de mono-lisina. Se recogió el solvato en un embudo Buchner y se secó a vacío para obtener el compuesto solvato del título como un sólido cristalino.

Se recogieron los datos PXRD (véase Figura 9), y los datos cristalográficos de rayos X de un cristal simple (Tablas 3-4), y se obtuvieron una curva DSC (Figura 10) y una curva TGA (Figura 11) para el Ejemplo 5.

Tabla 3: Datos de los cristales y afino de la estructura para el Ejemplo 5

Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celdilla unitaria	a = 9,0716 (3)Å α = 90° b = 10,3611 (3)Å β = 90° c = 38,6521 (11)Å γ = 90°
Volumen	3632,98 (19) Å ³
Z, densidad calculada	4, 1,378 kg/m ³
Coeficiente de absorción	1,805 mm ⁻¹
Tamaño del cristal	0,40 x 0,18 x 0,10 mm
Intervalo θ para recogida de datos	2,29 a 65,29°
Índices limitantes	-10<=h<=10, -12<=k<=11, -45<=l<=45
Reflexiones recogidas/singulares	19302/5801 [R (int) = 0,0757]
Grado de finalización para θ = 65,29	98,0%
Corrección de absorción	SADABS
Transmisión max. y min.	1,000 y 0,631
Método de afino	Mínimos cuadrados de matriz total en F ²
Datos/restricciones/parámetros	5801/0/468
Bondad de ajuste en F ²	1,078
Índices R finales [I>25(I)]	R1 = 0,0493, wR2 = 0,1354
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0522, wR ² = 0,1375
Parámetro absoluto de estructura	0,03 (2)
Pico diferencial máximo y hueco	1,253 y -0,371 e. Å ⁻³

Tabla 4: Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isótropo equivalentes (Å x 10³). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado

x	y	z	U(eq)
---	---	---	-------

45
57

S(1)	6247(1)	3328(1)	1114(1)	48(1)
P(1)	4521(1)	9094(1)	613(1)	29(1)
O(1)	5671(2)	6364(2)	1202(1)	31(1)
O(2)	5343(3)	8315(2)	921(1)	40(1)
O(3)	5766(3)	10084(2)	519(1)	40(1)
O(4)	3249(3)	9801(3)	760(1)	47(1)
O(5)	4198(3)	8179(2)	325(1)	40(1)
N(1)	9942(3)	7464(3)	862(1)	41(1)
N(2)	9831(3)	6952(4)	1425(1)	53(1)
N(3)	8541(3)	7483(3)	1317(1)	33(1)
N(4)	5383(3)	3368(3)	1740(1)	34(1)
N(5)	-796(5)	-1240(5)	2303(1)	86(1)
F(1)	3316(3)	5308(3)	1514(1)	66(1)
F(2)	1871(3)	6753(3)	2596(1)	83(1)
C(1)	8637(4)	7775(4)	984(1)	40(1)
C(2)	10609(4)	6972(5)	1139(1)	53(1)
C(3)	7316(4)	7631(3)	1559(1)	34(1)
C(4)	6229(3)	6476(3)	1550(1)	28(1)
C(5)	5032(3)	6616(3)	1821(1)	31(1)
C(6)	3676(4)	5989(4)	1798(1)	37(1)
C(7)	2606(4)	6016(4)	2051(1)	49(1)
C(8)	2911(5)	6711(5)	2344(1)	53(1)
C(9)	4180(4)	7359(5)	2388(1)	51(1)
C(10)	5241(4)	7331(4)	2130(1)	45(1)
C(11)	4637(4)	7271(3)	1085(1)	34(1)
C(12)	7096(4)	5183(3)	1604(1)	34(1)
C(13)	7783(4)	5075(4)	1964(1)	48(1)
C(14)	6207(4)	3996(3)	1520(1)	31(1)
C(15)	5132(5)	2120(4)	1248(1)	45(1)
C(16)	4761(4)	2293(3)	1586(1)	36(1)
C(17)	3677(4)	1497(3)	1775(1)	36(1)
C(18)	2777(4)	2025(4)	2025(1)	42(1)
C(19)	1640(5)	1323(4)	2169(1)	45(1)
C(20)	1400(5)	69(4)	2063(1)	44(1)
C(21)	2327(5)	-495(4)	1822(1)	49(1)

26
58

C(22)	3453(5)	219(4)	1679(1)	46(1)
C(23)	170(5)	-667(4)	2200(1)	57(1)
O(6)	8154(3)	9113(3)	240(1)	45(1)
O(7)	8763(3)	11091(2)	58(1)	47(1)
N(6)	10897(3)	8162(3)	162(1)	32(1)
N(7)	16016(3)	11822(3)	-191(1)	48(1)
C(24)	9044(4)	9935(3)	126(1)	33(1)
C(25)	10647(4)	9530(3)	64(1)	28(1)
C(26)	11053(4)	9738(3)	-318(1)	34(1)
C(27)	12697(4)	9652(3)	-396(1)	34(1)
C(28)	13566(4)	10807(3)	-257(1)	37(1)
C(29)	15198(4)	10632(3)	-300(1)	39(1)
O(8)	1614(4)	11897(3)	792(1)	83(1)
C(30)	829(6)	11841(5)	1115(1)	75(2)
C(31)	497(7)	13146(6)	1234(2)	91(2)
C(32)	-444(9)	10990(7)	1078(3)	134(3)
H(3O)	6716	9809	413	61(13)
H(1A)	7885	8148	855	47
H(2A)	11570	6660	1130	64
H(3A)	6783	8416	1504	40
H(3B)	7706	7720	1791	40
H(7A)	1716	5582	2024	58
H(9A)	4345	7823	2591	62
H(10A)	6112	7792	2160	54
H(11A)	4065	7586	1279	40
H(11B)	3966	6860	924	40
H(12A)	7918	5199	1439	41
H(13A)	8297	4268	1984	72
H(13B)	7021	5115	2136	72
H(13C)	8463	5773	1999	72
H(15A)	4819	1436	1111	54
H(18A)	2938	2869	2098	50
H(19A)	1037	1693	2336	55
H(21A)	2190	-1351	1757	59
H(22A)	4071	-159	1515	55
H(6NA)	10559	8028	378	20(8)

47
5

H(6NB)	11867	7983	155	35(10)
H(6NC)	10409	7646	14	59(13)
H(7NA)	16843	11601	-77	42(11)
H(7NB)	16251	12304	-377	73(16)
H(7NC)	15435	12288	-50	140(30)
H(25A)	11288	10076	207	34
H(26A)	10541	9098	-456	40
H(26B)	10701	10581	-389	40
H(27A)	12835	9600	-644	41
H(27B)	13087	8867	-295	41
H(28A)	13259	11582	-378	44
H(28B)	13344	10921	-13	44
H(29A)	15524	9904	-162	47
H(29B)	15415	10445	-541	47
H(8O)	2172	11183	752	95(19)
H(30A)	1489	11449	1286	90
H(31A)	1398	13621	1261	137
H(31B)	-8	13106	1452	137
H(31C)	-118	13570	1066	137
H(32A)	-116	10144	1012	201
H(32B)	-1090	11326	903	201
H(32C)	-962	10939	1294	201

EJEMPLO 6

Solvato de la sal de mono-lisina y alcohol n-propílico de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo

Se repitieron los Pasos A, B y C del Ejemplo 1, excepto que el filtrado del Paso C se concentró y se mezcló con alcohol n-propílico (100 mL) y se calentó a 65°C para cristalizar el solvato de la sal de mono-lisina. El solvato se recogió en un embudo Buchner y se secó a vacío para obtener el compuesto solvato del título como un sólido cristalino.

Se recogieron los datos PXRD (véase Figura 12), y los datos cristalográficos de rayos X de un cristal simple (Tablas 5-6), y se obtuvieron una curva DSC (Figura 13) y TGA (Figura 14) para el Ejemplo 6.

Tabla 5: Datos de los cristales y afino de la estructura para el Ejemplo 6

Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celdilla unitaria	a = 9,0728(1)Å α = 90° b = 10,3764(1)Å β = 90° c = 38,7396(5)Å γ = 90°
Volumen	3647,06 (7) Å ³
Z, densidad calculada	4, 1,373 kg/m ³
Coeficiente de absorción	1,728 mm ⁻¹
Tamaño del cristal	0,25 x 0,15 x 0,10 mm
Intervalo θ para recogida de datos	2,28 a 65,20°
Índices limitantes	-9<=h<=10, -11<=k<=11, -45<=l<=41
Reflexiones recogidas/singulares	19537/6047 [R (int) = 0,0742]
Grado de finalización para θ = 65,34	98,0%
Corrección de absorción	SADABS
Transmisión max. y min.	1,000 y 0,740
Método de afino	Mínimos cuadrados de matriz total en F ²
Datos/restricciones/parámetros	6047/0/465
Bondad de ajuste en F ²	1,050
Índices R finales [I>25(I)]	R1 = 0,0526, wR2 = 0,1449
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0539, wR ² = 0,1462
Parámetro absoluto de estructura	0,04 (2)
Pico diferencial máximo y hueco	0,910 y -0,312 e. Å ⁻³

Tabla 6: Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isótropo equivalentes (Å x 10³). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado

	x	y	z	U(eq)	
S(1)	6078(1)	3387(1)	1093(1)	50(1)	
P(1)	4526(1)	9111(1)	606(1)	29(1)	
O(1)	5639(2)	6391(2)	1196(1)	32(1)	
O(2)	5337(3)	8336(2)	918(1)	42(1)	
O(3)	5784(3)	10080(2)	506(1)	41(1)	
O(4)	3260(3)	9840(3)	752(1)	48(1)	
O(5)	4181(3)	8185(2)	320(1)	40(1)	
N(1)	9928(3)	7531(3)	862(1)	45(1)	
N(2)	9784(3)	6867(4)	1416(1)	56(1)	
N(3)	8526(3)	7473(3)	1314(1)	35(1)	
N(4)	5304(3)	3359(3)	1727(1)	35(1)	
N(5)	-775(5)	-1299(4)	2310(1)	82(1)	
F(1)	3256(3)	5349(2)	1502(1)	60(1)	
F(2)	1865(3)	6725(3)	2594(1)	81(1)	
C(1)	8632(4)	7860(4)	989(1)	41(1)	
C(2)	10577(4)	6925(5)	1128(1)	55(1)	
C(3)	7292(4)	7610(3)	1558(1)	36(1)	
C(4)	6205(3)	6466(3)	1542(1)	29(1)	
C(5)	4990(3)	6613(3)	1816(1)	33(1)	
C(6)	3635(4)	6002(3)	1790(1)	37(1)	
C(7)	2571(4)	6012(4)	2042(1)	50(1)	
C(8)	2883(4)	6693(5)	2339(1)	54(1)	
C(9)	4161(5)	7343(5)	2388(1)	56(1)	
C(10)	5201(4)	7306(4)	2123(1)	44(1)	
C(11)	4612(4)	7294(3)	1080(1)	33(1)	
C(12)	7030(3)	5164(3)	1592(1)	34(1)	
C(13)	7723(5)	5021(4)	1952(1)	50(1)	
C(14)	6101(4)	4001(3)	1506(1)	33(1)	
C(15)	4935(5)	2194(4)	1222(1)	49(1)	
C(16)	4622(4)	2330(3)	1566(1)	35(1)	
C(17)	3582(4)	1499(3)	1759(1)	36(1)	
C(18)	2760(4)	1997(3)	2031(1)	41(1)	
C(19)	1681(4)	1265(4)	2184(1)	47(1)	
C(20)	1400(4)	8(3)	2064(1)	43(1)	
C(21)	2230(5)	-496(4)	1802(1)	51(1)	

62

C(22)	3313(5)	234(3)	1646(1)	49(1)
C(23)	203(5)	-729(4)	2209(1)	56(1)
O(6)	8147(3)	9104(3)	230(1)	46(1)
O(7)	8741(3)	11066(2)	42(1)	50(1)
N(6)	10896(3)	8158(2)	159(1)	32(1)
N(7)	15977(3)	11804(3)	-178(1)	50(1)
C(24)	9035(3)	9923(3)	114(1)	33(1)
C(25)	10645(3)	9514(3)	54(1)	29(1)
C(26)	11055(4)	9707(3)	-326(1)	36(1)
C(27)	12704(4)	9646(3)	-403(1)	35(1)
C(28)	13546(4)	10785(3)	-260(1)	38(1)
C(29)	15176(4)	10662(3)	-317(1)	40(1)
O(8)	1348(4)	11714(3)	751(1)	81(1)
C(30)	88(7)	11246(6)	952(2)	90(2)
C(31)	-80(8)	11882(8)	1265(2)	105(2)
C(32)	-1357(11)	11214(9)	1478(2)	144(4)
H(3O)	6537	9874	388	120(30)
H(1A)	7901	8299	869	49
H(2A)	11516	6570	1113	66
H(3A)	6765	8400	1507	43
H(3B)	7682	7679	1791	43
H(7A)	1681	5580	2014	60
H(9A)	4338	7796	2590	67
H(10A)	6075	7762	2151	53
H(11A)	4040	7610	1274	40
H(11B)	3942	6888	918	40
H(12A)	7849	5167	1427	41
H(13A)	8219	4206	1967	75
H(13B)	6964	5064	2124	75
H(13C)	8419	5705	1989	75
H(15A)	4573	1543	1080	59
H(18A)	2941	2829	2110	49
H(19A)	1136	1599	2366	56
H(21A)	2061	-1335	1727	61
H(22A)	3866	-112	1466	59
H(6NA)	10650	8060	380	20(7)

H(6NB)	11844	7963	131	58(13)
H(6NC)	10348	7637	29	41(10)
H(7NA)	15617	12000	32	61
H(7NB)	15847	12478	-321	61
H(7NC)	16945	11626	-160	61
H(25A)	11282	10068	194	35
H(26A)	10561	9052	-462	43
H(26B)	10685	10538	-401	43
H(27A)	13104	8859	-305	42
H(27B)	12846	9612	-651	42
H(28A)	13196	11568	-369	45
H(28B)	13354	10855	-14	45
H(29A)	15533	9888	-205	48
H(29B)	15371	10583	-562	48
H(8O)	2096	11228	727	140(30)
H(30A)	-804	11354	817	108
H(30B)	213	10332	996	108
H(31A)	-322	12780	1225	127
H(31B)	834	11846	1395	127
H(32A)	-1497	11663	1692	216
H(32B)	-1095	10334	1524	216
H(32C)	-2253	11238	1346	216

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Sal de bis-lisina de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrogeno-fosfonoxi)metoxi]butano

El producto arriba obtenido de fórmula V del Ejemplo 1, después de los Pasos A y B, se disolvió en metanol (75 mL). Se añadió a esto L-lisina (1,8 g), se mantuvo el pH a 7,0 hasta 9,0, y la mezcla se calentó a 60°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un lecho de Celita. El filtrado se concentró a aproximadamente 5 mL, se mezcló con etanol (100 mL) y se calentó a 65°C para cristalizar la sal de bis-lisina. La sal se recogió en un embudo Buchner y se secó a vacío para proporcionar 3,71 g del compuesto del título como un sólido cristalino blanquecino.

52
64

EJEMPLO COMPARATIVO 2

Sal di-tris de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(di-hidrogeno-fosfonoxi)metoxi]butano

El Ejemplo Comparativo 1 (10 g, 11,3 mmol) se disolvió en agua. Se añaden 22,6 mL de HCl 1 N a pH 2,65, y 70 mL de acetato de etilo para extracción. La mezcla se lavó con 70 mL de agua. Se separó el ácido libre en la capa de EtOAc, extrayendo la capa acuosa con EtOAc (30 mL x 2), y se concentró la capa de EtOAc a vacío para proporcionar 380 mg de un sólido vítreo. Se añadieron 2,596 g de sal de tris-amina en 3,6 mL de agua (70-80°C). Se obtuvo una suspensión lechosa. La mezcla de reacción se calentó a 50-55°C durante 2 h, se enfrió a TA y se agitó durante 18 h. Siguieron filtración y lavado con EtOAc. La sal di-tris se recogió en un embudo Buchner y se secó a vacío para proporcionar 7,92 g del compuesto como un sólido cristalino blanquecido.

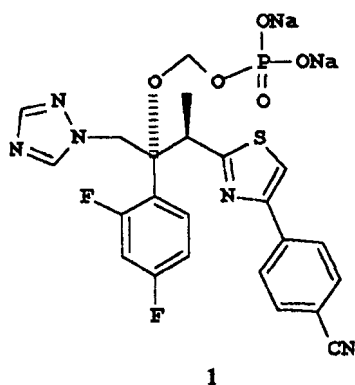
EJEMPLO COMPARATIVO 3

Sal de terc-butil-amina de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrogeno-fosfonoxi)metoxi]butano

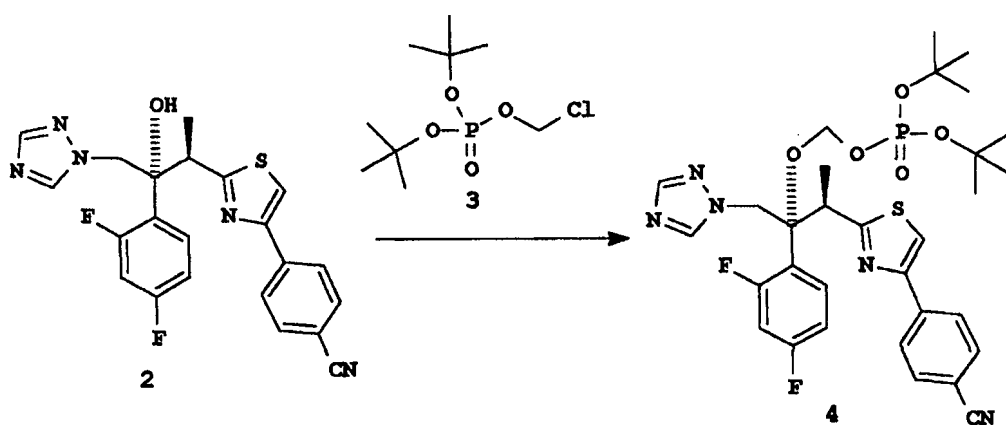
Una solución del producto IV del Ejemplo 1, después de los Pasos A y B, se disolvió en 50 mL de acetato de etilo y se añadió a esto t-butil-amina (5,3 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante aproximadamente 1 hora para cristalizar el producto. La sal de bis-t-butil-amina se recogió en un embudo Buchner y se secó a vacío para proporcionar 2,21 g del compuesto como un sólido cristalino blanquecido.

EJEMPLO COMPARATIVO 4

Sal de sodio de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrogeno-fosfonoxi)metoxi]butano



Paso A

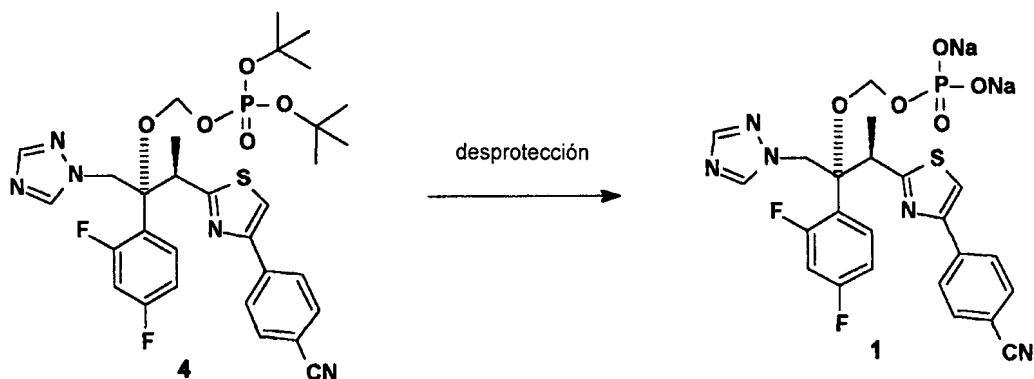


A una solución de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, 2, (8,74 g, 20 mmol) en THF (40 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro de sodio (0,80 g, 60% en aceite, 20 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 0,25 h y se añade luego fosfato de di-terc-butil-clorometilo, 3 (10,3 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 h. Se dejó luego enfriar la mezcla de reacción a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en Et₂O y se lava con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida para obtener 17,0 g de compuesto bruto, 4, como una goma. Una pequeña porción de este compuesto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa sobre C18. La columna se eluyó con 30% CH₃CN/H₂O, 38% CH₃CN/H₂O, 45% CH₃CN/H₂O y luego 50% CH₃CN/H₂O. Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida a fin de eliminar CH₃CN. La capa acuosa resultante se extrajo luego con Et₂O. Las capas de Et₂O se lavan con salmuera, se secan y se concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto purificado, 4, como un sólido blanco. Los datos espectrales son como sigue: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, J = 9), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 9), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 5,53 (dd, 1H, J = 28,6), 5,53 (dd, 1H, J = 9,6),

74
64

5,17 (d, 1H, J = 15), 5,03 (d, 1H, J = 15), 4,01 (q, 1H, J = 7), 1,47 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d, 3H, J = 7). MS [ESI+ (M+H)+] 660,2 obs.

Paso B



El (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(di-terc-butil-fosfonoxi)metoxi]butano bruto, 4, (17 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL). Se añadió a esta solución TFA (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,25 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. Se añadieron al residuo H₂O (200 mL), Et₂O (100 mL) y EtOAc (100 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 7,6 por adición de Na₂CO₃ sólido y posteriormente se separaron las capas orgánicas y acuosa. La capa acuosa se sometió luego a cromatografía en fase inversa sobre 400 g de C-18 eluida con H₂O hasta 5% CH₃CN/H₂O. Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida, se congelan y se liofilizan para proporcionar 1,5 g del compuesto, 1, como un sólido blanco (1,5 g, 12% en dos pasos). Los datos espectrales son como sigue: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 8,91 (s, 1H), 7,92 (s, 1H); 7,81 (d, 2H, J = 8), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J = 8), 7,21 (dd, 1H, J = 15,9), 6,99 (ddd, 1H, J = 9,9,2), 6,91 (ddd, 1H, J = 9,9,2), 5,35 (dd, 1H, J = 6,6), 5,29 (d, 1H, J = 15), 5,21 (dd, 1H, J = 6,6), 5,19 (d, 1H, J = 15), 3,86 (q, 1H, J = 7), y 1,35 (d, 3H, J = 7); MS [(ESI-(M-H)- 546,1)]; análisis calculado para C₂₃H₁₈F₂N₅O₅S₁P₁/Na₂/3,5 H₂O: C 42,21; H, 3,85; N, 10,70; Na, 7,03. Encontrado: C 42,32; H, 3,83; N, 10,60; Na, 7,04.

El fosfato de di-terc-butil-clorometilo, 3, puede fabricarse por cualquiera de los métodos siguientes.

Método 1

Di-t-butil-fosfato de plata (6,34 g, 20 mmol), que se prepara por mezcla de fosfato de di-t-butilo (obtenido a partir de fosfito de di-t-butilo por el método de Zwierzak y Kluba, Tetrahedron, Vol. 27, 3163 (1971)) con un equivalente de car-

bonato de plata en acetonitrilo acuoso al 50% y por liofilización a sequedad, se pone junto con cloroyodometano (35 g, 200 mmol) en benceno y se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre sílice y se eluye con 2:1 hexanos-acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se concentran a sequedad para obtener el compuesto del subtítulo 3 (3,7 g, rendimiento 71%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,63 (d, 2H, $J = 17$), 1,51 (s, 18H); MS ($\text{MH}^+ = 259$).

Método 2

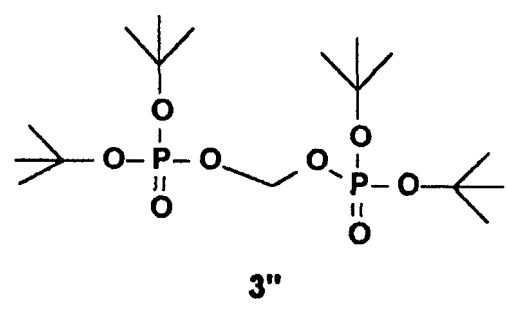
Se prepara di-t-butil-fosfato de tetrabutilamonio por disolución de fosfato de di-t-butilo [20 g, 94 mmol (obtenido a partir de fosfito de di-t-butilo por el método de Zwierzak y Kluba, Tetrahedron, Vol. 27, 3163 (1971)) un hidróxido de tetrabutilamonio metanólico (47 mL de solución 1 M, 47 mmol). La mezcla de reacción tiene una temperatura de 23°C y pH de 4,33. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 6,5-7,0 por adición de hidróxido de tetrabutilamonio metanólico (48 mL de solución 1 M, 48 mmol) a lo largo de 0,2 h. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 h a aproximadamente 26°C y se concentra luego a presión reducida a una temperatura de baño inferior a 40°C. El residuo bruto se destila azeotrópicamente tres veces por adición de tolueno (3 x 100 mL) y la mezcla se concentra luego a presión reducida. El residuo bruto se tritura después en hexanos fríos (0°C) durante 1 h y después de ello se recoge el sólido por filtración, se lava con una cantidad mínima de hexanos fríos y se seca para dar una primera cosecha de di-t-butil-fosfato de tetrabutilamonio como un sólido blanco (24,0 g). Se concentran las aguas madres a presión reducida y se Trituran luego en hexanos fríos (20 mL) durante 1 h. Se recoge el sólido por filtración, se lava con una cantidad mínima de hexanos fríos y se seca para dar una segunda cosecha de di-t-butil-fosfato de tetrametilamonio como un sólido blanco [(8,5 g), 32,5 g total (77%)]. Se añade gota a gota una solución de di-t-butil-fosfato de tetrabutilamonio (218 g, 480 mmol) en benceno (200 mL) a cloroyodometano agitado (800 g, 4535 mmol) durante 1,5h a TA. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h más a TA y se concentra luego a presión reducida. El residuo aceitoso se disuelve en Et₂O y se filtra para eliminar el sólido blanco que precipita. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado y H₂O/salmuera (1/1). Se seca luego la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un aceite rojo pardo (320 g). El aceite rojo pardo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (800 g) y se eluye con 20% EtOAc/hexanos, 25% EtOAc/hexanos y luego 30% EtOAc/hexanos. Las

56
67

fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida para dar un aceite de color dorado. El aceite se diluye con CH₂Cl₂ (30 mL), se concentra a presión reducida y se seca luego a vacío para dar el compuesto 3 (61,3 g, rendimiento 49%). ¹H NMR (benceno-d₆) δ 5,20 (2H, d, J = 15), 1,22 (18H, s).

Método 3

Se trata yodoclorometano (974 g, 402 mL, 5,53 moles) a 25°C con di-t-butilfosfato de tetrabutilamonio (250 g, 0,553 mol). El fosfato de añade poco a poco durante 10 minutos. La mezcla heterogénea se convierte en una solución de color rosa clara después de aproximadamente 15 minutos. La mezcla se agita durante 3 horas, y el yodoclorometano se elimina luego por evaporación rotativa con una temperatura de baño < 30°C. El residuo se recoge en 1 L de t-butil-metil-éter y se agita durante 15 minutos para precipitar el subproducto de yoduro de tetrabutilamonio. El yoduro de tetrabutilamonio se separa por filtración a vacío a través de un embudo de vidrio sinterizado. El filtrado se concentra por evaporación rotativa para dar un aceite que contiene una mezcla 5:1 de 3" e impurezas de dímero no deseado:



La mezcla puede purificarse por cromatografía en gel de sílice para obtener 3 como compuesto puro con un rendimiento de ~ 60% como un aceite.

Datos de los Cristales y Propiedades Físico-Químicas

Monocristales de formas solvato para las sales de mono-lisina se analizan por cristalografía, y se encuentra que el solvato de etanol y el solvato de alcohol n-propílico son isomorfos con el solvato de alcohol isopropílico (Tabla 7).

5A
6d

Tabla 7: Datos de los Cristales

Compuesto Solvato	Sitios de disolvente para Z'	Disolvente % (p/p)	Z'	Vm	Grupo Espacial	d _{calc} g/cc	Solubilidad (mg/mL)
Sal de mono-lisina (etanol)	EtOH	5,9	4	896	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,371	> 200
Sal de mono-lisina (alcohol isopropílico)	iPA	7,5	4	908	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,378	-
Sal de mono-lisina (alcohol n-propílico)	nPA	7,5	4	911	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,373	-

El solvato obtenido de la sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo se aumenta a escala y se caracteriza totalmente. Se evalúan las propiedades físico-químicas con inclusión de solubilidad, estabilidad, absorción de humedad, compactación, etc., y se comparan con la sal de bis-lisina del Ejemplo Comparativo 1.

La sal de mono-lisina o el solvato de la misma demuestra una higroscopicidad notablemente incrementada (Figuras 1, 2), especialmente a valores más altos de RH (absorción 50% con relación a la sal de bis-lisina del Ejemplo Comparativo 1 a 90% de RH). Verbigracia, el Ejemplo Comparativo 1 tiene aproximadamente 10% de cambio en peso a 60% de RH (Fig. 1), mientras que el Ejemplo 1 tiene aproximadamente 2-2,5% de cambio en peso para el mismo nivel de humedad (Fig. 2). Como promedio, la sal de mono-lisina o solvato de la misma tiene mejor estabilidad comparada con la forma de bis-lisina (Fig. 4).

Los datos para absorción de humedad en el caso del solvato de alcohol isopropílico exhiben una mejora mayor (Figura 3). Por ejemplo, existe menos de 1% de cambio en peso para 60% RH (Fig. 3).

Asimismo, el Ejemplo 1 retiene una alta solubilidad en agua (> 200 mg/mL) similar a la de la sal de bis-lisina del Ejemplo Comparativo 1.

Cristales de sal de mono-lisina o solvato de la misma crecen con facilidad y exhiben una morfología más deseada. Los estudios físico-químicos ilustran una disolución y estabilidad física superiores en comparación con la sal de bis-lisina. Basándose en datos de estabilidad durante dos semanas recogidos con material almacenado en condiciones de estabilidad a la fatiga, el solvato cristalino de etanol exhibe una estabilidad satisfactoria a humedad relativa baja y a temperaturas altas (Tabla 8) con degradación mínima a 40°C/75% RH (abierto y cerrado). No se aprecia degradación alguna en ningunas otras condiciones de almacenamiento.

La baja higroscopicidad de la presente invención proporciona a su vez estabilidad física y manipulación del material que hace que las sales de mono-lisina de fórmula I y solvatos de las mismas sean adecuados como sólidos orales y como formas de dosificación intravenosa (Tabla 8). Otra ventaja importante de la sal o solvato de mono-lisina, además de su estabilidad física mejorada, es la carga de fármaco reducida y por consiguiente la mejor procesabilidad.

Tabla 8: Estabilidad Física del Solvato del Ejemplo 1

Condiciones de almacenamiento	Inicial	5 Días	1 Semana	2 Semanas
	Porcentaje de Área (AP como derivado fosfonoximetil-éter de ravuconazol)			
	99,56			
5°C		99,59	98,47	99,60
25°C/60% RH (abierto)		99,61	99,65	99,42
25°C/60% RH (cerrado)		99,59	99,66	99,21
40°C/75% RH (abierto)		98,97	98,76	96,90
40°C/75% RH (cerrado)		99,20	99,05	97,90
60°C		99,70	99,70	99,73

69
71

HIL/UV (controlado)		99,60	99,64	99,68
HIL/UV (expuesto)		99,61	98,68	99,68

EJEMPLOS 7-9

Los Ejemplos 1-3 se utilizan para fabricar las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 4-6 como sigue.

EJEMPLO 7

Se mezclan 2,5 mg del compuesto del Ejemplo 1 con almidón, manitol, celulosa microcristalina y estearato de magnesio, pudiendo ser determinados los ingredientes y cantidades adecuados por una persona con experiencia ordinaria en la técnica, y se compactan luego para formar una tableta.

EJEMPLO 8

Se convierten 2,5 mg del compuesto del Ejemplo 2 en forma liofilizada, se mezclan con agua estéril, aceite vegetal y polietilenglicol, pudiendo determinarse los ingredientes y cantidades adecuados por una persona con experiencia ordinaria en la técnica, a fin de producir una solución farmacéutica.

EJEMPLO 9

Se mezclan 2,5 mg del compuesto del Ejemplo 3 con aceite mineral, propilenglicol, petrolatum líquido, cera emulsionante y agua (el ingrediente activo representa aproximadamente 0,01% p/p de 1% en peso de la formulación), pudiendo determinarse los ingredientes y cantidades adecuados por una persona con experiencia ordinaria en la técnica para producir un ungüento céreo.

EJEMPLOS 10-12

Se administran los Ejemplos 7-9 a un individuo como sigue.

EJEMPLO 10

El Ejemplo 7 se administra por vía oral dos veces al día a un primer grupo de ratones que están infectados sistémicamente con *Candida albicans* durante un periodo de dos semanas. Otro grupo de ratones infectados también sistémicamen-

90
72

EJEMPLO 11

Se administra el Ejemplo 8 por vía intravenosa dos veces al día a ratones infectados sistémicamente con *Cryptococcus neoformans* durante un periodo de una semana. La observación de la infección se realiza cada día durante 14 días.

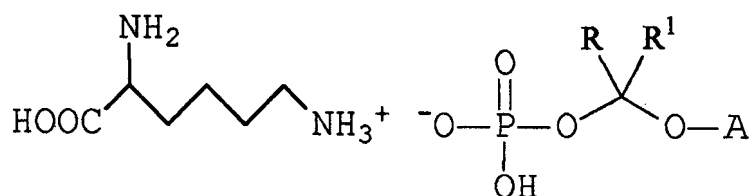
EJEMPLO 12

La crema del Ejemplo 9 se administra tópicamente a ratones infectados con especies de *Trichophyton* dos veces al día durante una semana. La observación de la infección se realiza cada día durante 7 días.

Las sales y solvatos de las mismas de la invención exhiben una actividad antifúngica excelente tanto si se administran por vía oral como por vías parenteral o tópica.

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan sales de mono-lisina de compuestos de azol, o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas, de la fórmula I:



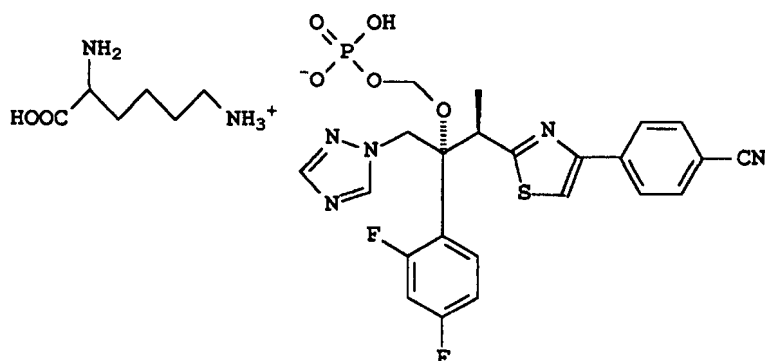
I

en la cual cada uno de R y R1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C6), y A representa la porción distinta de hidroxilo de un compuesto de sal de triazol antifúngico del tipo que contiene un grupo hidroxilo secundario o terciario. Estas sales de mono-lisina o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de, por ejemplo, infecciones fúngicas sistémicas graves.

61
23

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Una sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo que tiene la estructura:



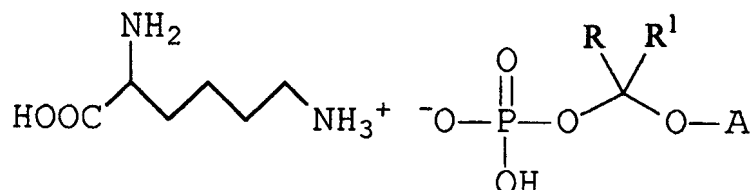
- o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. La sal de mono-lisina o solvato de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, encontrándose dicha sal o solvato de la misma en forma cristalina.
3. Un solvato de la sal de mono-lisina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho solvato de la misma es un solvato de etanol, un solvato de alcohol isopropílico, o un solvato de alcohol n-propílico.
4. Un solvato de etanol de acuerdo con la reivindicación 3 en donde dicho solvato es un solvato de etanol.
5. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad eficaz de la sal de mono-lisina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha composición es una tableta, cápsula, polvo, solución, suspensión, emulsión, ungüento, loción, crema o spray.

24

RESUMEN

Se proporcionan sales de mono-lisina de compuestos de triazol que tienen un grupo hidroxilo secundario o terciario. De modo más particular, se proporcionan los nuevos compuestos de sal de mono-lisina antifúngicos de triazol solubles en agua, o solvatos de los mismos, que tienen la fórmula general I:

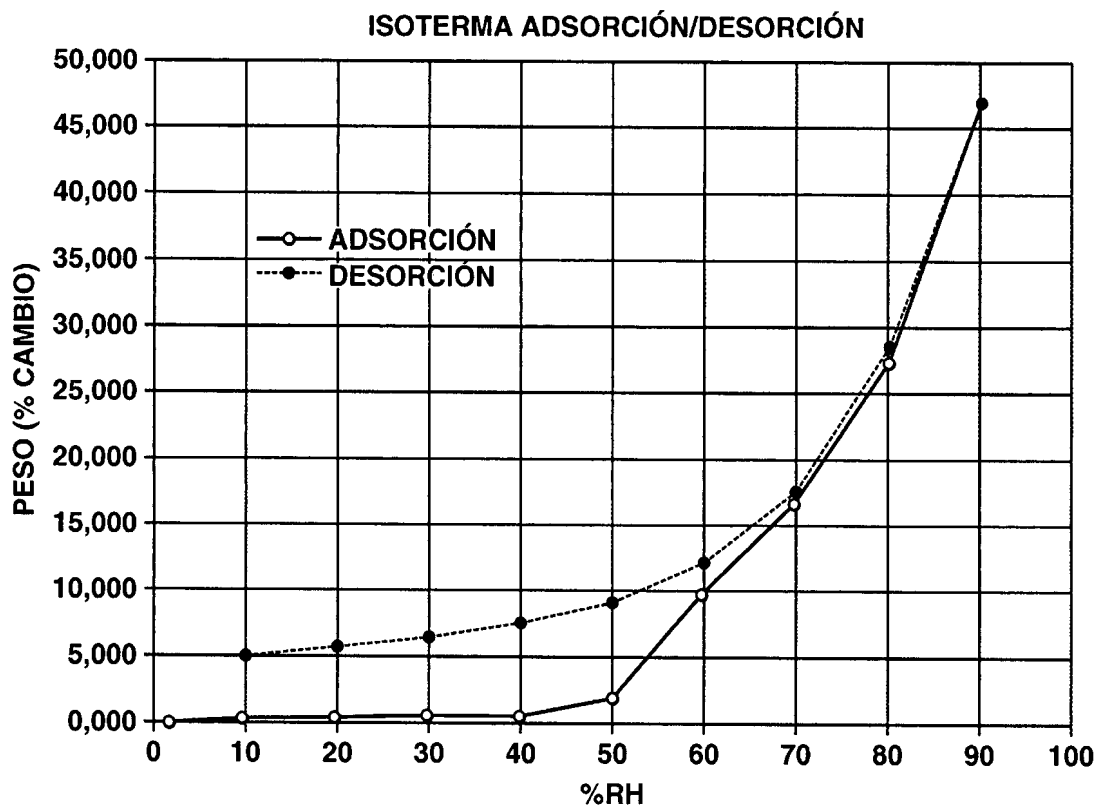


I

en donde A en la fórmula I representa la porción distinta de hidroxilo de un compuesto antifúngico de triazol del tipo que contiene un grupo hidroxilo secundario o terciario. R y R¹ en la fórmula I pueden ser cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene uno a seis átomos de carbono. Los nuevos compuestos de triazol solubles en agua son útiles para el tratamiento de infecciones fúngicas y pueden administrarse por vía oral, tópica y parenteral.

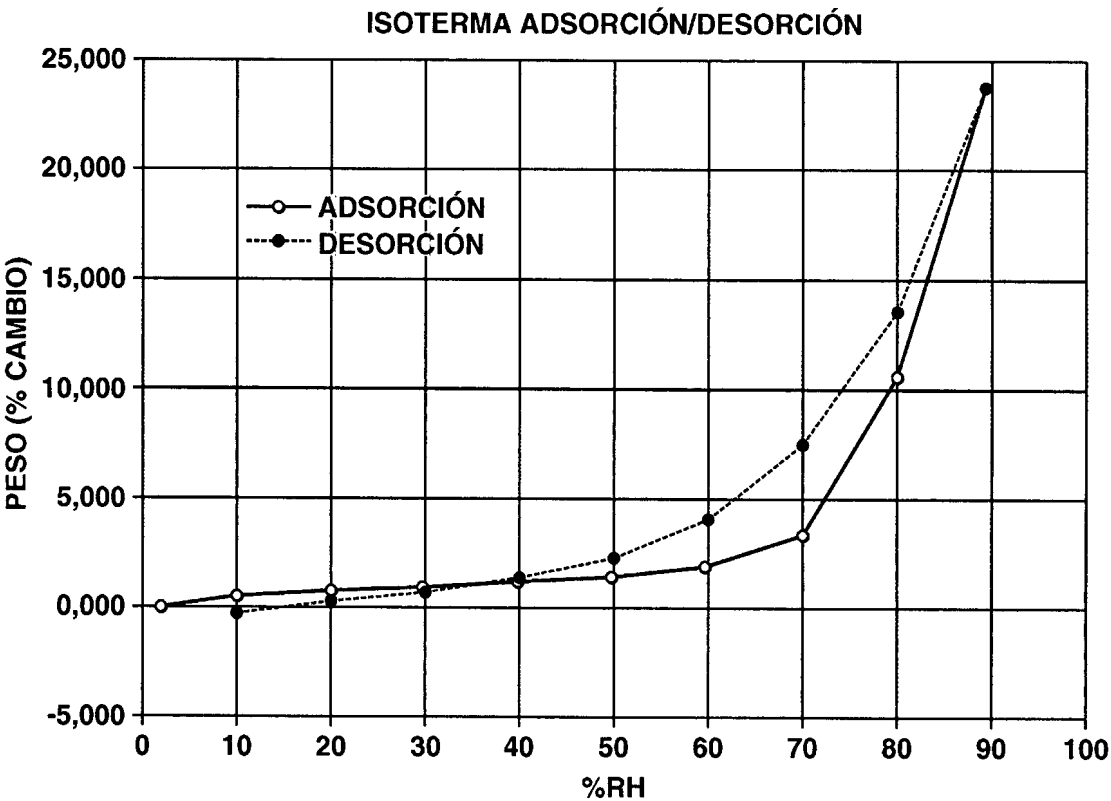
63
75

FIG.1



ADSORCIÓN/DESORCIÓN DE HUMEDAD DEL SOLVATO DE
BIS-LISINA-ETANOL DE (2R,3R)-3-[4-(4-CIANOFENIL)-TRIAZOL-2-IL]
-2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)-2-
[(DIHIDROGENO-FOSFONOXI)-METOXI]-BUTANO

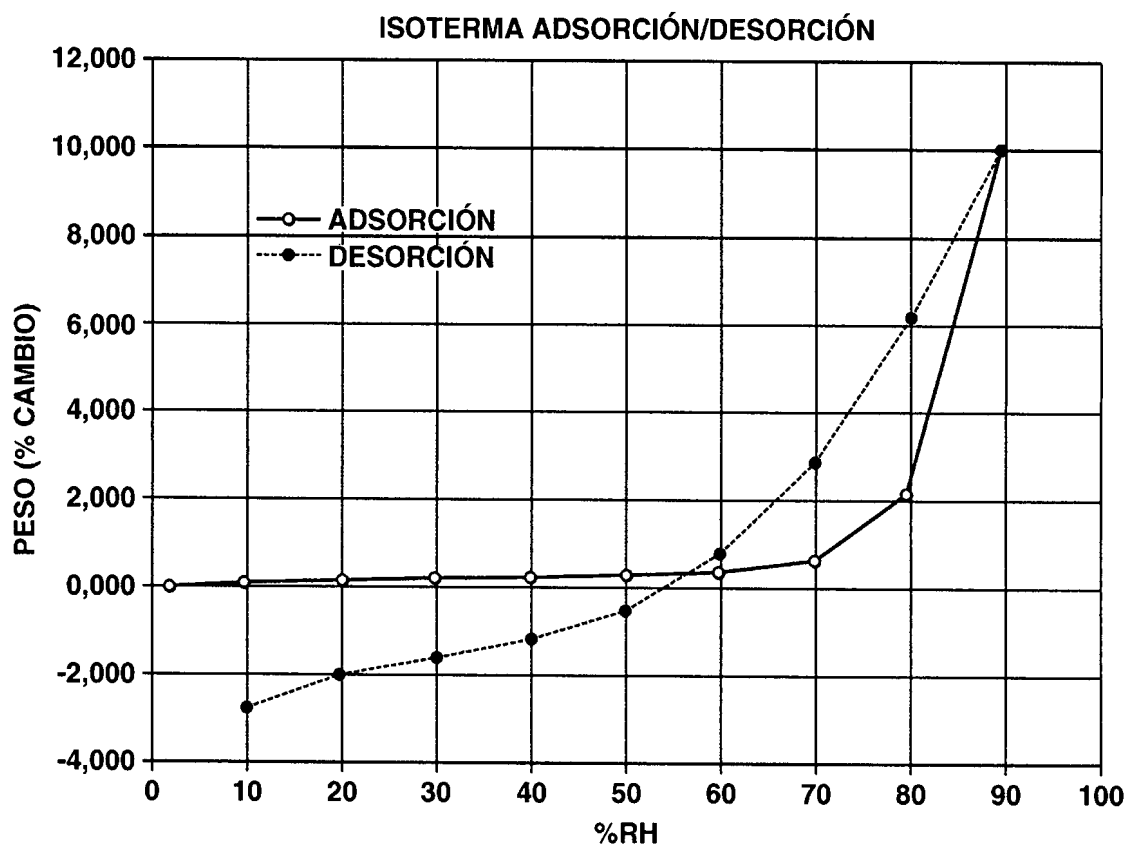
FIG.2



ADSORCIÓN/DESORCIÓN DE HUMEDAD DEL SOLVATO DE
MONO-LISINA-ETANOL DE DIHIDROGENO-FOSFATO DE
((2R,3R)-3-[4-(4-CIANOFENIL)-TIAZOL-2-IL]-2-(2,4-
DIFLUOROFENIL)-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)BUTAN-2-ILOXI)METILO

66
77

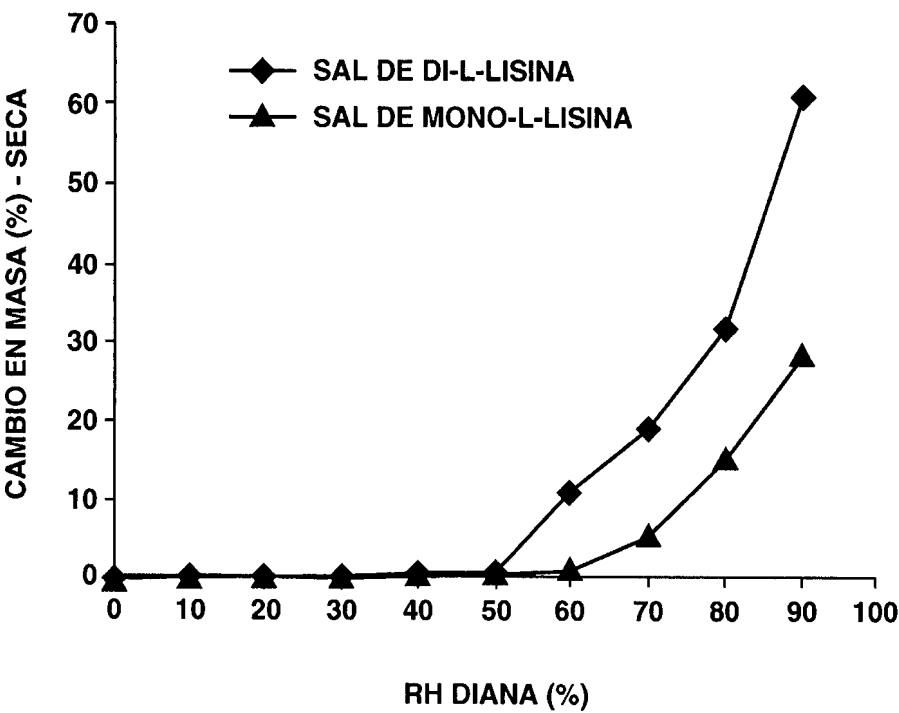
FIG.3



ADSORCIÓN/DESORCIÓN DE HUMEDAD DEL SOLVATO DE
MONO-LISINA-ALCOHOL ISOPROPÍLICO DE DIHIDROGENO-FOSFATO
DE ((2R,3R)-3-[4-(4-CIANOFENIL)-TIAZOL-2-IL]-2-(2,4-
DIFLUOROFENIL)-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)BUTAN-2-ILOXI)METILO

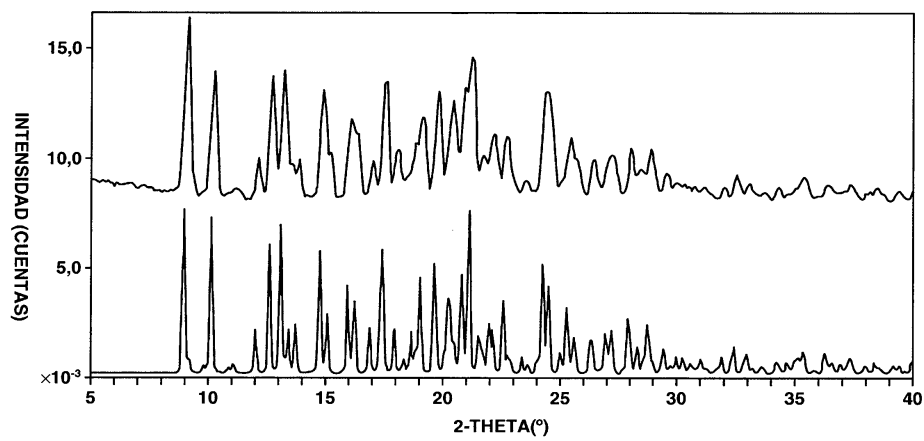
66
x8

FIG.4



DATOS DE ABSORCIÓN DE HUMEDAD A 25°C, 10-90% RH,
DE LAS SALES DE L-LISINA DEL PROFÁRMACO DE AZOL

FIG.5

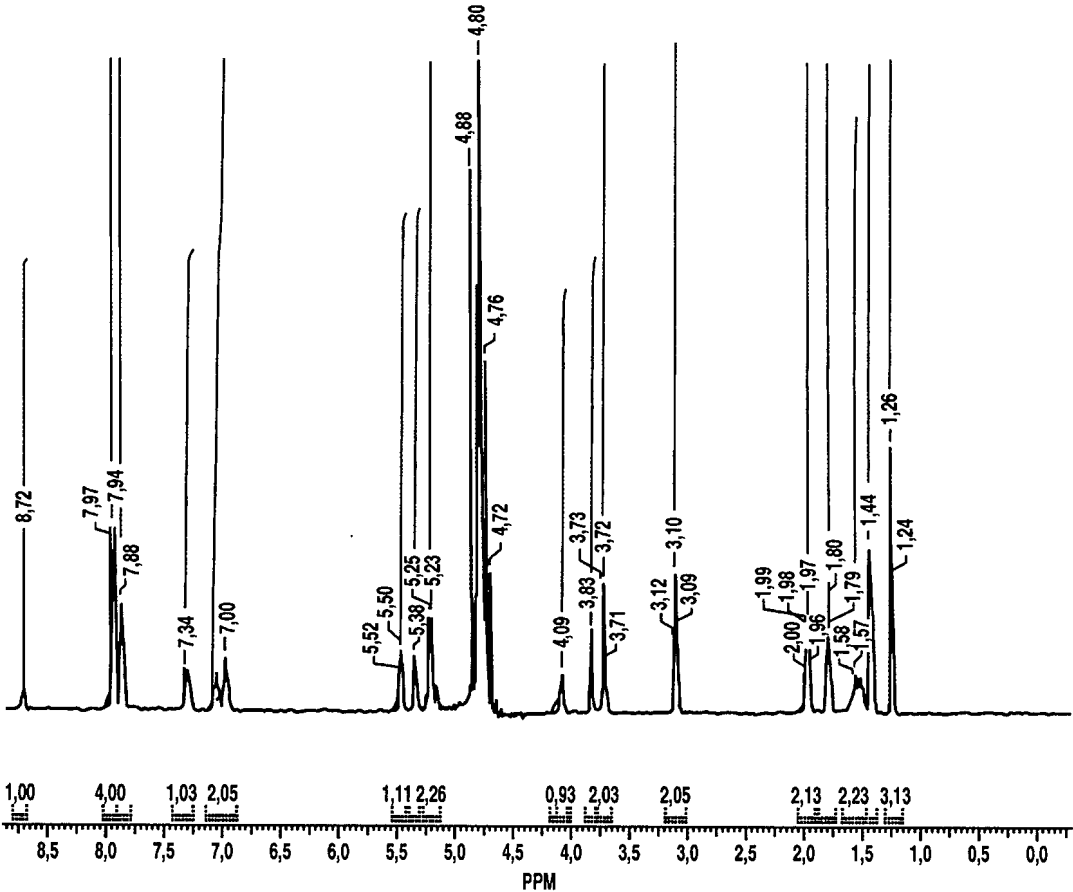


SUPERPOSICIÓN DE LA PXRD DEL EJEMPLO 1 SIMULADA A PARTIR DE LA ESTRUCTURA DE UN CRISTAL SIMPLE (ABAJO) Y OBTENIDA EXPERIMENTALMENTE A PARTIR DE LA MUESTRA A GRANEL (ARRIBA)

88
89

FIG.6A

TIEMPO DE ADQUISICIÓN (s)	3,2768	COMENTARIO	MOno	FECHA	14 JUL 2003 13:03:51
FRECUENCIA (MHz)	500,13	NÚCLEO	1H	NÚMERO DE TRANSITORIOS	16
ORIGEN	SAL? PROTON DNE NP			CUENTA, PUNTOS ORIGINAL	32768
PROPIETARIO	D2O	CUENTA, PUNTOS	32768	DISOLVENTE	ÓXIDO DE DEUTERIO
ANCHURA DE BARRIDO (Hz)	10000,00	TEMPERATURA (GRADO C)	27,000		

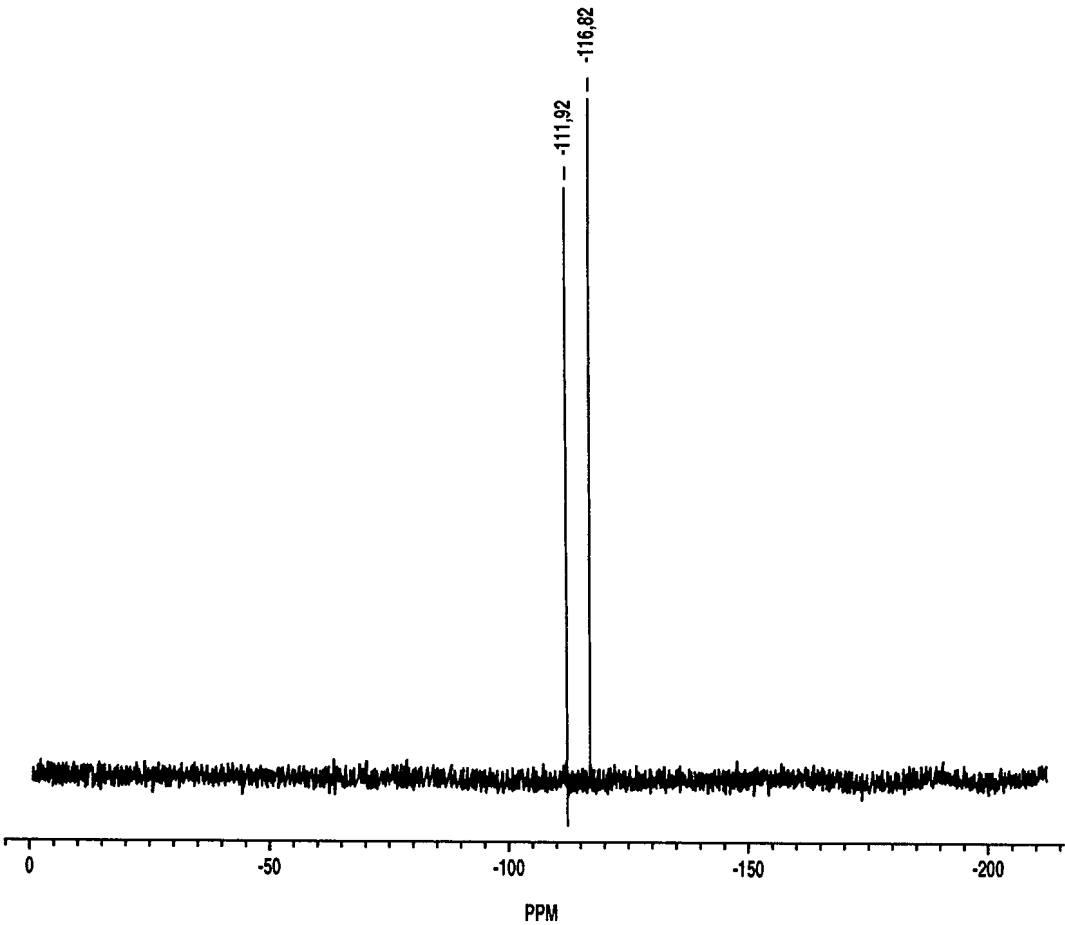


NO.	(PPM)	(Hz)	ALTURA	NO.	(PPM)	(Hz)	ALTURA	NO.	(PPM)	(Hz)	ALTURA	NO.	(PPM)	VALOR	VAL. ABSOLUTO
1	1,24	621,8	0,0012	17	3,10	1550,7	0,0013	33	4,86	2432,4	0,0003	1	[1,17 .. 1,31]	3,128	3,06946e+7
2	1,26	628,5	0,0024	18	3,12	1558,4	0,0007	34	4,88	2438,5	0,0049	2	[1,37 .. 1,47]	3,088	3,03025e+7
3	1,27	635,8	0,0012	19	3,71	1854,1	0,0004	35	5,23	2615,8	0,0009	3	[1,47 .. 1,67]	2,232	2,19046e+7
4	1,44	721,9	0,0015	20	3,72	1860,8	0,0012	36	5,25	2624,4	0,0009	4	[1,72 .. 1,87]	2,122	2,08208e+7
5	1,56	778,9	0,0003	21	3,73	1867,8	0,0012	37	5,38	2690,0	0,0005	5	[1,91 .. 2,06]	2,132	2,09210e+7
6	1,57	785,6	0,0004	22	3,82	1910,0	0,0004	38	5,49	2744,3	0,0004	6	[3,02 .. 3,18]	2,049	2,01022e+7
7	1,58	792,7	0,0003	23	3,83	1915,7	0,0007	39	5,50	2751,3	0,0006	7	[3,66 .. 3,77]	2,033	1,99526e+7
8	1,79	892,8	0,0007	24	4,09	2047,6	0,0004	40	5,52	2759,0	0,0003	8	[3,79 .. 3,87]	1,004	9,85539e+6
9	1,80	899,8	0,0010	25	4,72	2358,9	0,0013	41	7,00	3498,7	0,0005	9	[4,01 .. 4,03]	-0,007	-6,65480e+4
10	1,82	908,0	0,0007	26	4,76	2378,7	0,0032	42	7,34	3668,7	0,0004	10	[4,03 .. 4,12]	0,933	9,15967e+6
11	1,96	977,9	0,0004	27	4,77	2383,3	0,0010	43	7,88	3939,7	0,0010				
12	1,97	984,6	0,0008	28	4,80	2398,6	1,0000	44	7,94	3968,7	0,0017				
13	1,98	991,0	0,0008	29	4,82	2412,9	0,0012	45	7,97	3986,4	0,0015				
14	1,99	993,5	0,0008	30	4,84	2418,7	0,0038	46	8,72	4360,3	0,0015				
15	2,00	1000,2	0,0004	31	4,85	2426,3	0,0004								
16	3,09	1543,1	0,0007	32	4,86	2428,5	0,0003								

89
81

FIG.6B

TIEMPO DE ADQUISICIÓN (s)	0,6554	COMENTARIO	MONO	FECHA	14 JUL 2003 13:06:02
FRECUENCIA (MHz)	470,55	NÚCLEO	19F	NÚMERO DE TRANSITORIOS	32
ORIGEN	SAL? f19	h1dec_d		CUENTA, PUNTOS ORIGINAL	65536
PROPIETARIO	D20	CUENTA, PUNTOS	65536	DISOLVENTE	ÓXIDO DE DEUTERIO
ANCHURA DE BARRIDO (Hz)	100000,00	TEMPERATURA (GRADO C)	27,000		

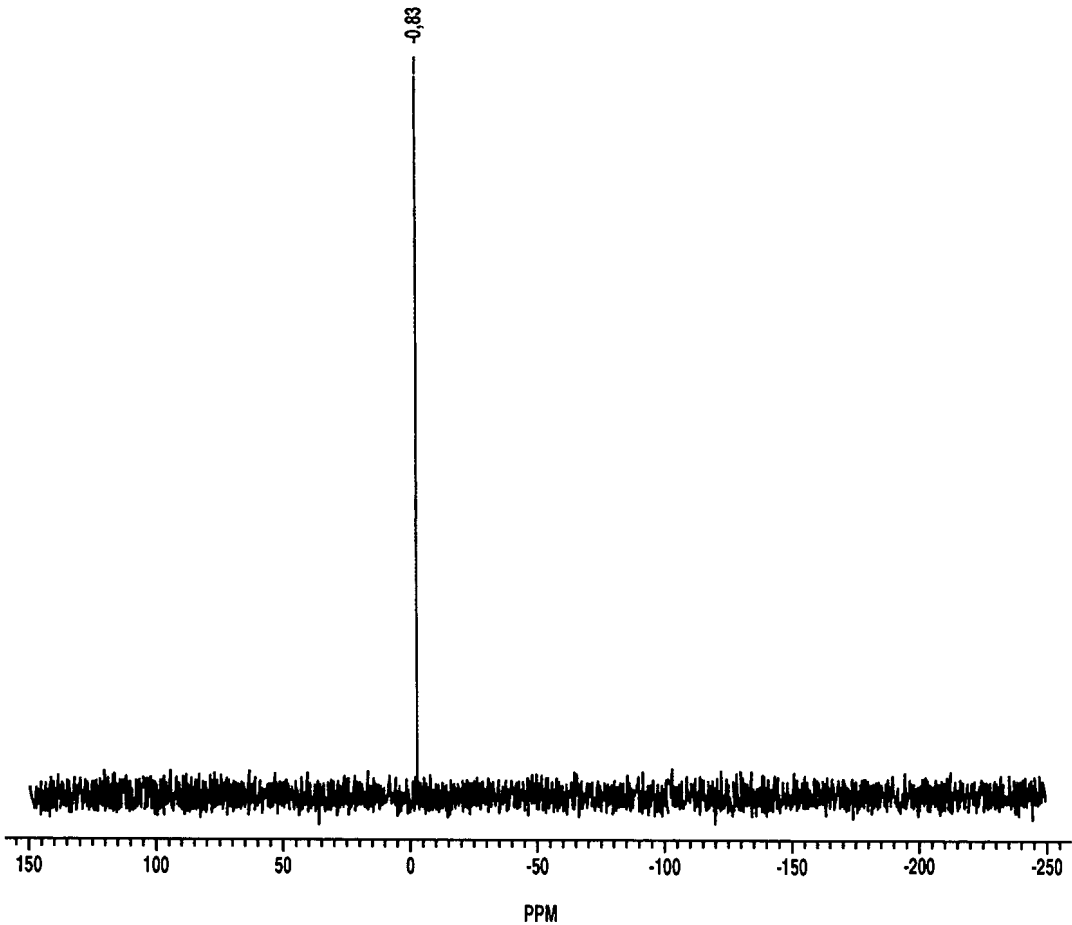


NO.	(PPM)	(Hz)	ALTURA
1	-116,82	-54970,6	1,0000
2	-111,92	-52661,9	0,8722

70
42

FIG.6C

TIEMPO DE ADQUISICIÓN (s)	0,4063	COMENTARIO	MOno	FECHA	14 JUL 2003 13:11:55
FRECUENCIA (MHz)	202,45	NÚCLEO	31P	NÚMERO DE TRANSITORIOS	126
ORIGEN	SAL? p31	h1dec_d		CUENTA, PUNTOS ORIGINAL	32768
PROPIETARIO	D20	CUENTA, PUNTOS	32768	DISOLVENTE	ÓXIDO DE DEUTERIO
ANCHURA DE BARRIDO (Hz)	80645,16	TEMPERATURA (GRADO C)	27,000		



NO.	(PPM)	(Hz)	ALTURA
1	-0,83	-167,8	1,0000

FIG.7

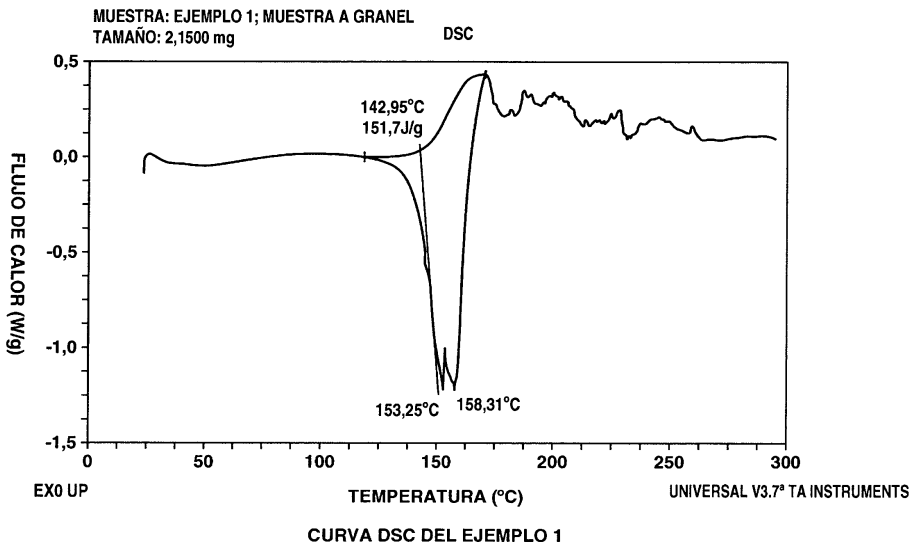
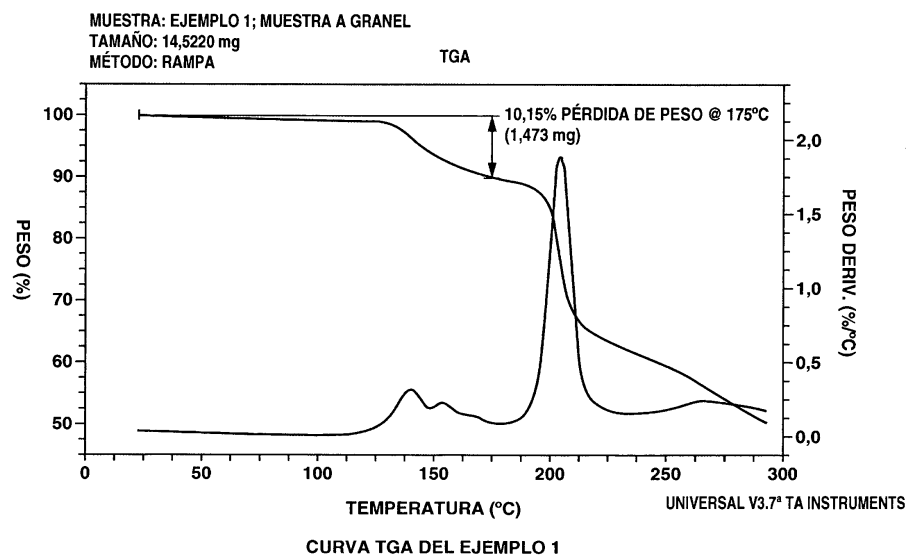
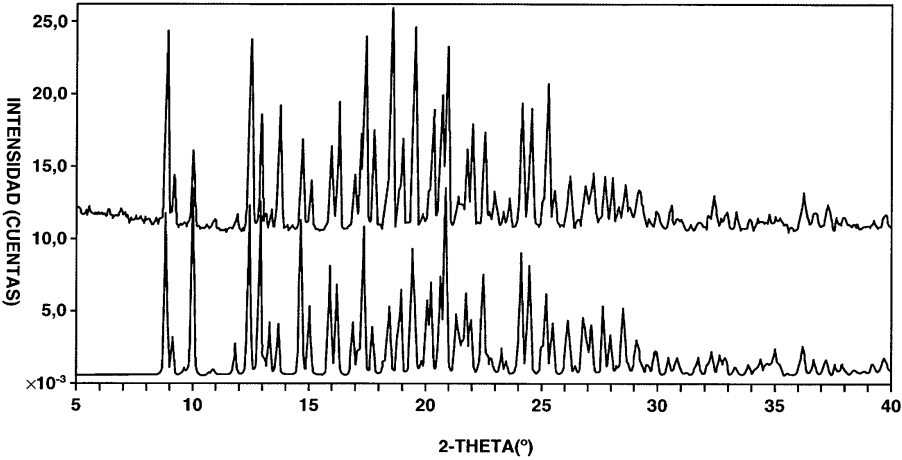


FIG.8



8/17

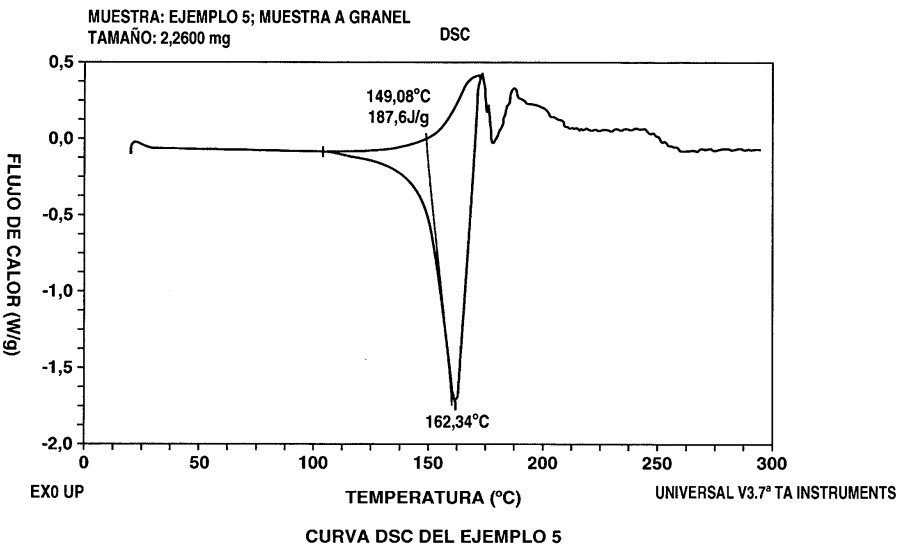
FIG.9



SUPERPOSICIÓN DE LA PXRD DEL EJEMPLO 5 SIMULADA A PARTIR DE LA ESTRUCTURA DE UN CRISTAL SIMPLE (ABAJO) Y OBTENIDA EXPERIMENTALMENTE A PARTIR DE LA MUESTRA A GRANEL (ARRIBA)

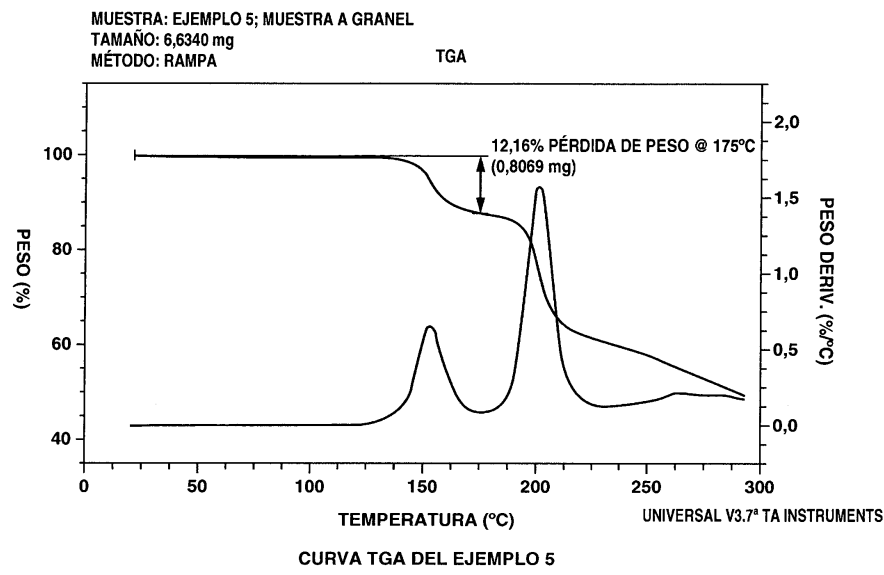
Fig

FIG.10



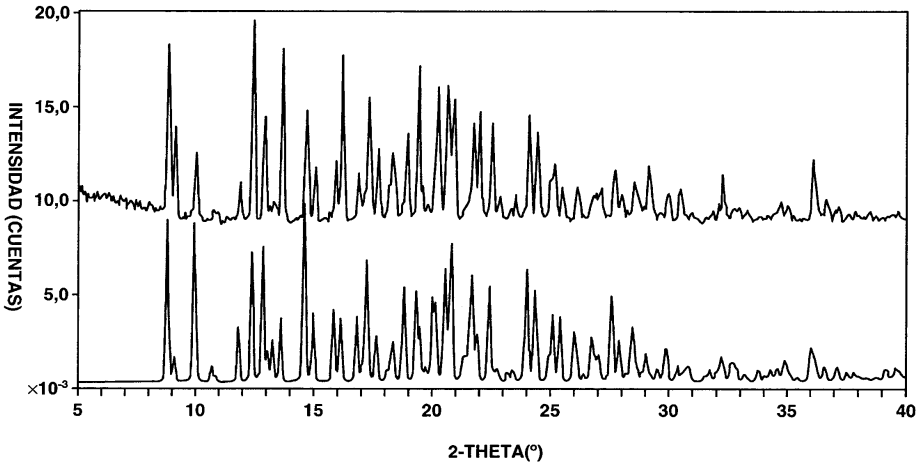
4p JA

FIG.11



5
X
5

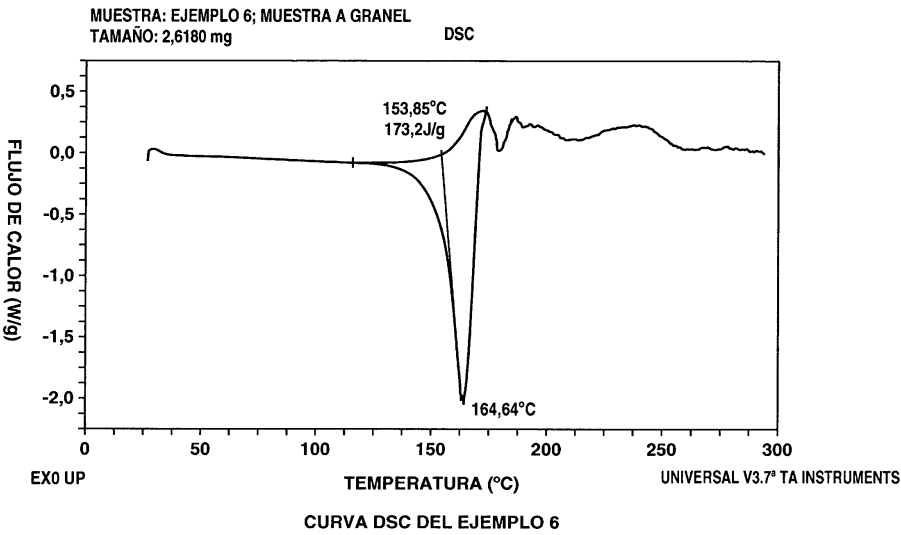
FIG.12



SUPERPOSICIÓN DE LA PXRD DEL EJEMPLO 6 SIMULADA A PARTIR DE LA ESTRUCTURA DE UN CRISTAL SIMPLE (ABAJO) Y OBTENIDA EXPERIMENTALMENTE A PARTIR DE LA MUESTRA A GRANEL (ARRIBA)

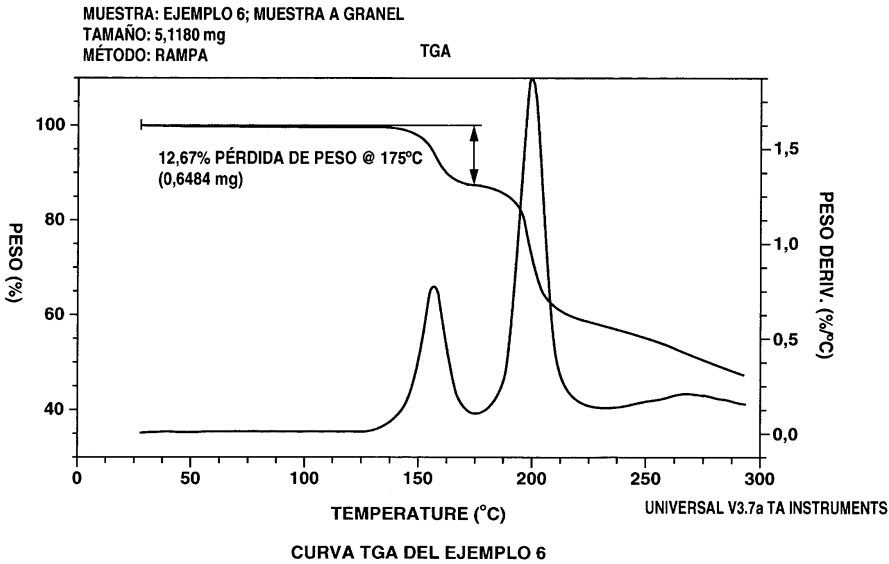
72

FIG.13



52

FIG.14



40 74

Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) EISAI R&D Management Co., Ltd.

domiciliado(s) en 6-10, Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, 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, lemas comerciales y enseññas, 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 y/o dirección, 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 creyeren 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: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Este poder se expide en relación a la solicitud de patente en Colombia No. 04 045751, titulada: PREPARATION COMPOSITIONS CONTAINING ACID-UNSTABLE PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre: Kentaro Yoshimatsu
Cargo: Presidente

POWER OF ATTORNEY

I (We) EISAI R&D Management Co., Ltd.

domiciled in 6-10, Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, 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, slogans 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, domicile and address 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; criminal proceedings, actions for payment of 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 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 kinds 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 JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

This power of attorney is granted in relation to Colombian Patent Application No. 04 045 751, titled: PREPARATION COMPOSITIONS CONTAINING ACID-UNSTABLE PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

Granted and signed in Tokyo, Japan

this 14th day of Dec. 2006

Signature Kentaro Yoshimatsu

Name: Kentaro Yoshimatsu
Title: President



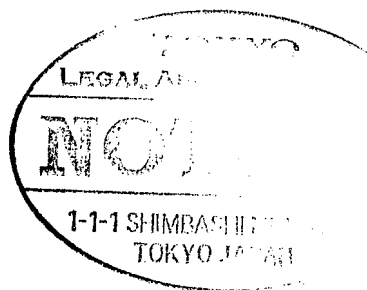


Registered No. 0163

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that MINAKO SAITO, an agent of KENTARO YOSHIMATSU, President of EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., who has been authorized to grant Power of Attorney on behalf of said company organized and existing according to the laws of Japan, located at 6-10, Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, has stated in my very presence that said KENTARO YOSHIMATSU acknowledged himself to have signed the attached document .

Dated this 19th day of February, 2007.



Shigenori Ishiguro
SHIGENORI ISHIGURO



Notary

1-1-1 Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan
Tokyo Legal Affairs Bureau.





平成19年登簿第

認

0163
証

号

81

93

添付書面の作成者である エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジ
メント株式会社 代表取締役 吉松 賢太郎 の 代理人 斉藤美菜子 は
本職に対し、前記 吉松 賢太郎 がその署名を自認している旨、陳述
した。



よって、これを認証する。

平成19年 2 月 19 日

日、本公証人役場において

東京都港区新橋 1 丁目 1 番 1 号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

石黒重徳

SHIGENORI ISHIGURO



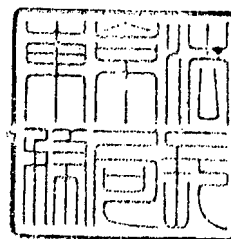
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成19年 2 月 19 日

東京法務局長

戸田信久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by SHIGENORI ISHIGURO

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo

6. 2/19/2007

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 07- NO 011858

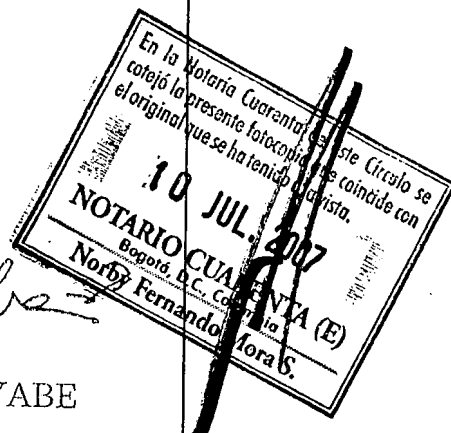
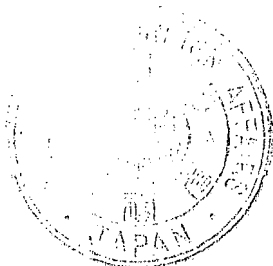
9. Seal/stamp:

10. Signature

Kazutoyo OYABE

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



62
94

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.** con domicilio en 6-10, Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokio, Japón

Registro No. 0163

CERTIFICADO NOTARIAL

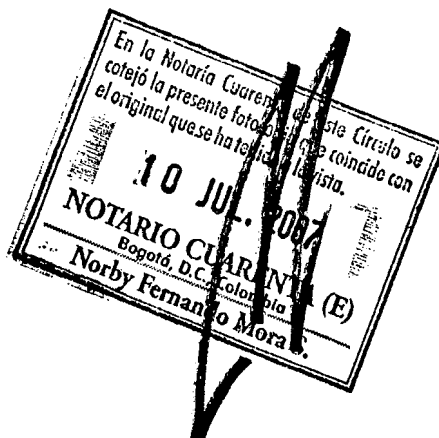
Esto es para certificar que MINAKO SAITO, un agente de KENTARO YOSHIMATSU, Presidente de EISAI R&d MANAGEMENT CO., LTD., quien ha sido autorizado para otorgar Poder de Abogado en representación de dicha compañía organizada y existente de acuerdo con las leyes del Japón, localizada en 6-10, Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokio, Japón, ha indicado en mi presencia que dicho KENTARO YOSHIMATSU reconoció haber firmado el documento adjunto.

Fechado este 19 de Febrero, 2007.

Hay un sello que dice:

Tokyo
Agencia de Asuntos Legales
Notario
1-2 SHIMBASHI MINATO KU
TOKYO JAPON

(firma)
SHIGENORI ISHIGURO
Notario
1-1-1 Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, Japón
Agencia de Asuntos Legales de Tokyo



83
45

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

2. País: Japón

Este documento público

6. ha sido firmado por SHIGENORI ISHIGURO

7. actuando en capacidad de Notario de la Agencia de Asuntos Legales de Tokyo

8. lleva el sello/timbre de

Certificado

9. en Tokio

6. 2/19/2007

10. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

11. 06- No. 011858

12. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

10. Firma

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

(firma)

JAPÓN

Kazutoyo OYABE
Para el Ministro de
Relaciones Exteriores



AS. 105-388 (1/6)

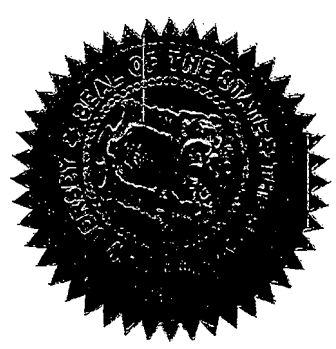
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA R GREENE
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA R GREENE, NOTARY

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 25TH DAY OF JANUARY 2008
- 7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A315523
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE



DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned, Qi GAO, Chung-Pin H. CHEN, Michael G. FAKES, Yadagiri R. PENDRI, Susanne KIAU, Blisse VAKKALAGADDA

acting as Inventors

of Colombian Patent Application
No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

with domicile in, 17 Quarry Run Court, Wallingford, Connecticut, 06492, US; 92 Joshua Trail, Madison, Connecticut, 06443, US; 15 Derby Chase Court, Belle Mead, New Jersey, 08502, US; 54 Aspen Drive, South Glastonbury, Connecticut, 06073, US; 10-2K Petunia Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902, US; 4 Riverbend Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902 US (respectively).

hereby declare(s) that he/she/they assign(s) all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia: No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

to, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in, P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, United States of America

The assignor(s) and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the ____ day of January, 2008

Signatures of Assignors: (Firma del Cedente)

Qi GAO

Chung-Pin H. CHEN

Michael G. FAKES

Yadagiri R. PENDRI

Susanne KIAU

Blisse VAKKALAGADDA

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El(los) Suscrito(s), Qi GAO, Chung-Pin H. CHEN, Michael G. FAKES, Yadagiri R. PENDRI, Susanne KIAU, Blisse VAKKALAGADDA

en calidad de Inventores

de la solicitud de patente en Colombia
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

con domicilio, 17 Quarry Run Court, Wallingford, Connecticut, 06492, US; 92 Joshua Trail, Madison, Connecticut, 06443, US; 15 Derby Chase Court, Belle Mead, New Jersey, 08502, US; 54 Aspen Drive, South Glastonbury, Connecticut, 06073, US; 10-2K Petunia Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902, US; 4 Riverbend Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902 US (respectivamente).

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia: No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

a, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en, P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de America

El(los) cedente(s) y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los ____ días del mes de de 200_

Firma del Cesionario

Signature of Assignee:
Bristol-Myers Squibb Company

By:

Suzanne E. Babajko
Senior Counsel, Patents

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this 11th day of January of 2008
personally appeared before me,

**QI GAO
Chung-Pin H. CHEN
Michael G. FAKES
Susanne KIAU**

Who are known to me and who I attest
executed the foregoing document and they
declared that they grant the document for
the uses and purposes therein expressed.

Barbara R. Greene
Notary Public (Seal) 1/11/08

Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 12/29/2010

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
Comparecieron ante mi,

**QI GAO
Chung-Pin H. CHEN
Michael G. FAKES
Susanne KIAU**

A quienes conozco y me consta que son
las personas firmantes del documento que
precede y quienes declaran que otorgan el
mismo para los fines y propósitos que en el
se expresan.

Notario Publico (sello)

As 105,388
(2/6)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by JANET C. SUDOL

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

4. in the State of Connecticut for the term of September 1, 2007 to August 31, 2012

CERTIFIED

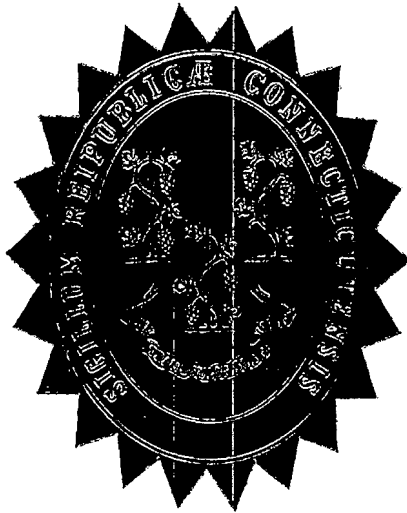
5. at Hartford, Connecticut

6. on January 22, 2008

7. by SUSAN BYSIEWICZ Secretary of the State of Connecticut

8. Number : 2008-773

9. Seal :



10. Signature

Susan Bysiewicz
Secretary of the State

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned, Qi GAO, Chung-Pin H. CHEN, Michael G. FAKES, Yadagiri R. PENDRI, Susanne KIAU, Blisse VAKKALAGADDA

acting as Inventors

of Colombian Patent Application
No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE COMPOUNDS

with domicile in, 17 Quarry Run Court, Wallingford, Connecticut, 06492, US; 92 Joshua Trail, Madison, Connecticut, 06443, US; 15 Derby Chase Court, Belle Mead, New Jersey, 08502, US; 54 Aspen Drive, South Glastonbury, Connecticut, 06073, US; 10-2K Petunia Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902, US; 4 Riverbend Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902 US (respectively).

hereby declare(s) that he/she/they assign(s) all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia: No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE COMPOUNDS

to, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in, P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, United States of America

The assignor(s) and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 10 day of January, 2008

Signatures of Assignors: (Firma del Cedente)

Qi GAO

Chung-Pin H. CHEN

Michael G. FAKES

Yadagiri R. PENDRI

Susanne KIAU

Blisse VAKKALAGADDA

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El(los) Suscrito(s), Qi GAO, Chung-Pin H. CHEN, Michael G. FAKES, Yadagiri R. PENDRI, Susanne KIAU, Blisse VAKKALAGADDA

en calidad de Inventores

de la solicitud de patente en Colombia
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE COMPUESTOS DE AZOL

con domicilio, 17 Quarry Run Court, Wallingford, Connecticut, 06492, US; 92 Joshua Trail, Madison, Connecticut, 06443, US; 15 Derby Chase Court, Belle Mead, New Jersey, 08502, US; 54 Aspen Drive, South Glastonbury, Connecticut, 06073, US; 10-2K Petunia Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902, US; 4 Riverbend Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902 US (respectivamente).

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia: No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE COMPUESTOS DE AZOL

a, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en, P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de America

El(los) cedente(s) y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de _____ de 200_

Firma del Cesionario

Signature of Assignee:
Bristol-Myers Squibb Company

By:

Suzanne E. Babajko
Senior Counsel, Patents

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 10 day of January of 2008
personally appeared before me,

Yadagiri R. PENDRI

Who is known to me and who I attest
executed the foregoing document and he
declared that he grants the document for
the uses and purposes therein expressed.

Janet C. Sudol
Notary Public (Seal)

JANET C. SUDOL
Notary Public, State of Connecticut
My Commission Expires August 31, 2012



CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de
comparecieron ante mi,

Yadagiri R. PENDRI

A quien conozco y me consta que es la
persona firmante del documento que
precede y quien declara que otorga el
mismo para los fines y propósitos que en el
se expresan.

Notario Publico (sello)

87
99

As. 105388
3/6

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF JANUARY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A314812
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE





DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned, Qi GAO, Chung-Pin H. CHEN, Michael G. FAKES, Yadagiri R. PENDRI, Susanne KIAU, Blisse VAKKALAGADDA

acting as Inventors

of Colombian Patent Application
No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

with domicile in, 17 Quarry Run Court, Wallingford, Connecticut, 06492, US; 92 Joshua Trail, Madison, Connecticut, 06443, US; 15 Derby Chase Court, Belle Mead, New Jersey, 08502, US; 54 Aspen Drive, South Glastonbury, Connecticut, 06073, US; 10-2K Petunia Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902, US; 4 Riverbend Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902 US (respectively).

hereby declare(s) that he/she/they assign(s) all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia: No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

to, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in, P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, United States of America

The assignor(s) and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 16th day of January, 2008

Signatures of Assignors: (Firma del Cedente)

Qi GAO

Chung-Pin H. CHEN

Michael G. FAKES

Yadagiri R. PENDRI

Susanne KIAU

Blisse Vakkalagadda
Blisse VAKKALAGADDA

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El(los) Suscrito(s), Qi GAO, Chung-Pin H. CHEN, Michael G. FAKES, Yadagiri R. PENDRI, Susanne KIAU, Blisse VAKKALAGADDA

en calidad de Inventores

de la solicitud de patente en Colombia
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

con domicilio, 17 Quarry Run Court, Wallingford, Connecticut, 06492, US; 92 Joshua Trail, Madison, Connecticut, 06443, US; 15 Derby Chase Court, Belle Mead, New Jersey, 08502, US; 54 Aspen Drive, South Glastonbury, Connecticut, 06073, US; 10-2K Petunia Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902, US; 4 Riverbend Drive, North Brunswick, New Jersey, 08902 US (respectivamente).

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia: No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

a, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en, P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de America

El(los) cedente(s) y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de _____ de 200_

Firma del Cesionario

Signature of Assignee:
Bristol-Myers Squibb Company

By: Suzanne E. Babajko
Suzanne E. Babajko
Senior Counsel, Patents

88
100

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

On this 10th day of January of 2008
personally appeared before me
Suzanne E. Babajko
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 **Senior Counsel, Patents**

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 (ella) es

of **Bristol-Myers Squibb Company**

de

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

Sociedad legalmente constituida para un periodo
de duración que aún no ha terminado; que el
declarante está autorizado por dicha compañía
para conferir este documento de Cesión; que el
sello estampado por él al ple de tal cesión, 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 objeto social de la
sociedad.

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

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

State of New Jersey, County of Mercer
under date of January 10, 2008

Estado de
con fecha

and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative.

y que quien confiere el presente documento de
cesión es su representante.

Maura O. Knobl
Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

On this 16th day of January of 2008
personally appeared before me,

Hoy de de
compareció(eron) ante mí, Qi GAO, Chung-Pin H.
CHEN, Michael G. FAKES, Yadagiri R. PENDRI,
Susanne KIAU, Blisse VAKKALAGADDA

Blisse Vakkalagadda

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.

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

Maura O. Knobl
Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

LIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

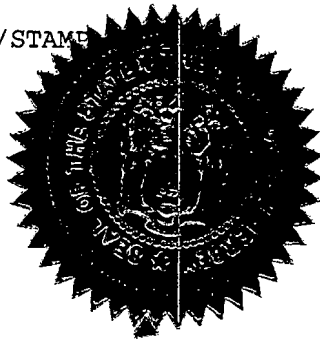
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF JANUARY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A314811
9. SEAL/STAMP
10. SIGNATURE



[Handwritten Signature]

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned, BRISTOL-MYERS
SQUIBB COMPANY

acting as Applicant

of Colombian Patent Application
No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

with domicile in, P.O. Box 4000, Route 206
and Province Line Road, Princeton, NJ
08543-4000, United States of America

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia: No.
07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

to, EISAI CO., LTD.

domiciled in, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of
the assignment.

Given and signed on the 10 day of January, 2008

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

By Suzanne E. Babajko
Suzanne E. Babajko
Senior Counsel, Patents
(Signature of Assignor)

(Signature of Assignee)

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El Suscrito, BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY

en calidad de solicitante

de la solicitud de patente en Colombia
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

con domicilio, P.O. Box 4000, Route 206 and
Province Line Road, Princeton, NJ 08543-
4000, Estados Unidos de América

declara(n) por el presente documento que
cede(n) todos los derechos de propiedad
que le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la
siguiente solicitud de patente en Colombia:
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

a, EISAI CO., LTD.

domiciliada en, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokio 112-8088, Japón

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación
de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 10 day of January of 2008
personally appeared before me
Suzanne E. Babajko
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 Senior Counsel, Patents

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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

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

State of New Jersey
County of Mercer

Under date of January 10, 2008

That he who grants the present Assignment
document is its Representative.

Maura O. Knobl
Maura O. Knobl
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires July 25, 2008

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)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

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 (ella) es

de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período
de duración que aún no ha terminado; que el
declarante está autorizado por dicha compañía
para conferir este documento de Cesión; que el
sello estampado por él al pie de tal cesión, 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 objeto social 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 documento de
cesión 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
preceda y quien(es) declara(n) que otorgan el
mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned, BRISTOL-MYERS
SQUIBB COMPANY

acting as Applicant

of Colombian Patent Application
No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

with domicile in, P.O. Box 4000, Route 206
and Province Line Road, Princeton, NJ
08543-4000, United States of America

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia: No.
07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

to, EISAI CO., LTD.

domiciled in, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of
the assignment.

Given and signed on the 25th day of
January of 2008

Signature of Assignor



Signature of Assignee

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El Suscrito, BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY

en calidad de solicitante

de la solicitud de patente en Colombia
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

con domicilio, P.O. Box 4000, Route 206 and
Province Line Road, Princeton, NJ 08543-
4000, Estados Unidos de América

declara(n) por el presente documento que
cede(n) todos los derechos de propiedad
que le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la
siguiente solicitud de patente en Colombia:
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

a, EISAI CO., LTD.

domiciliada en, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokio 112-8088, Japón

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación
de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de
de 200_

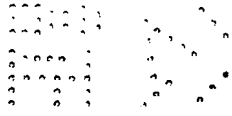
Firma del Cedente

Firma del Cesionario

(05103WO1001
E0006 VP05W.CO)

AG. 105.388
(5/6)

90
102



NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No 246

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Nobuo Deguchi, Executive Vice President of Eisai Co., Ltd.,

a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

FEB 12 2008



Masamichi Kikuchi
MASAMICHI KIKUCHI
NOTARY

91
103

平成20年登録第 246 号
認 証

嘱託人エーザイ株式会社常務執行役出口宣夫の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

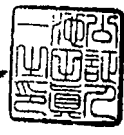


よって、これを認証する。
平成20年 2 月 12 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号

東京法務局所属

公証人
Notary

池田真一
MAKAZU IKEDA



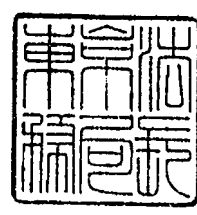
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成20年 2 月 12 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document

2. has been signed by **MAKAZU IKEDA**

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

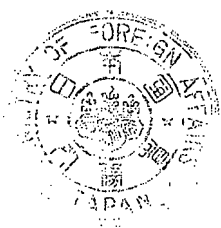
4. bears the seal/stamp of **MAKAZU IKEDA, NOTARY**
Certified

5. at Tokyo 6. **FEB 12 2008**

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 08- N^o 000056

9. Seal/stamp: 10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned, EISAI CO., LTD.

acting as Applicant

of Colombian Patent Application
No. 07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

with domicile in, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

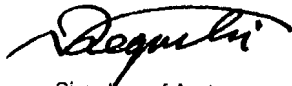
hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia: No.
07 110393
Titled: MONO-LYSINE SALTS OF AZOLE
COMPOUNDS

to, Eisai R&D Management Co., Ltd.

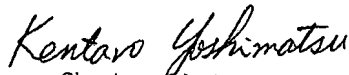
domiciled in, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of
the assignment.

Given and signed on the 25th day of
January of 2008



Signature of Assignor



Signature of Assignee

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El Suscrito, EISAI CO., LTD.

en calidad de solicitante

de la solicitud de patente en Colombia
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

con domicilio, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokio 112-8088, Japón

declara(n) por el presente documento que
cede(n) todos los derechos de propiedad
que le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la
siguiente solicitud de patente en Colombia:
No. 07 110393
Titulada: SALES DE MONO-LISINA DE
COMPUESTOS DE AZOL

a, EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

domiciliada en, 6-10, Koishikawa, 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokio 112-8088, Japón

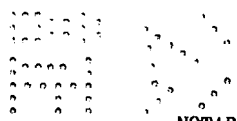
El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación
de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de
de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

72
104



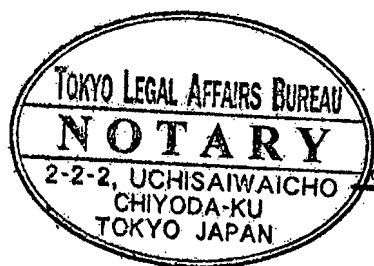
NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No 245

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Nobuo Deguchi, Executive Vice President of Eisai Co., Ltd.,

a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

FEB 12 2008



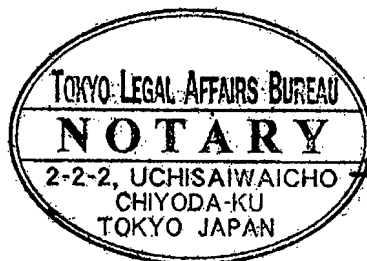
Notary Signature
MASAZU IKEDA
NOTARY

NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No. 245

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kentaro Yoshimatsu, President of Eisai R&D Management Co., Ltd.,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

FEB 12 2008



Masazu Ikeda
MASAZU IKEDA
NOTARY

95
105

平成20年登録第 245 号
認 証

嘱託人エーザイ株式会社常務執行役出口宣夫及びエーザイ・アール・アンド・ディー・
マネジメント株式会社代表取締役吉松賢太郎の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱
託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成20年 2 月 12 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

池田真一
MAKAZU IKEDA



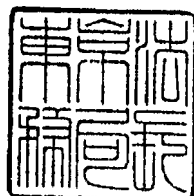
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成20年2月12日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. FEB 12 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08- NO 000055
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión a **BRISTOL-MYERS
SQUIBB COMPANY**, firmado por los cedentes.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE JULIO DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
BARBARA R GREENE
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
BARBARA R GREENE, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 25 DE ENERO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. NO. A315523
9. SELLO/TIMBRE
10. FIRMA

(FIRMA)

Hay un sello que dice:

Barbara R. Greene
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
Mi Comisión Vence 12/29/2010

9A
106

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión a **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**, firmado por los cedentes.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

ESTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. ha sido firmado por **JANET C. SUDOL**

3. actuando en capacidad de: **NOTARIO PÚBLICO**

4. en el Estado de Connecticut para el término de **Septiembre 1, 2007 a Agosto 31, 2012**

CERTIFICADO

5. en Hartford, Connecticut

6. el **22 de Enero, 2008**

7. Por **SUSAN BYSIEWICZ** Secretario del Estado de Connecticut

8. Número. **2008-773**

9. Sello/timbre:

10. Firma

[sello]

(Firma)

Secretario de Estado

Hay un sello que dice:

JANET C. SUDOL
Notario Público, Estado de Connecticut
Mi Comisión Vence Agosto 31, 2012

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión a **BRISTOL-MYERS
SQUIBB COMPANY**, firmado por los cedentes y el cesionario.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE JULIO DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 18 DE ENERO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. NO. A314812
9. SELLO/TIMBRE
10. FIRMA

(FIRMA)

95
107

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión a EISAI CO., LTD., firmado
por los cedentes.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE JULIO DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 18 DE ENERO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. NO. A314811
9. SELLO/TIMBRE
10. FIRMA

(FIRMA)

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión a **EISAI CO., LTD.**, firmado
por el cesionario.

CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 246

El presente es para certificar que la firma en el documento precedente es la firma genuina y
autentica de

Nobuo Deguchi, Vicepresidente Ejecutivo de Eisai Co., Ltd.,

una corporación existente y organizada bajo las leyes del Japón, que ha producido suficientes
pruebas de su poder para ejecutar dicho instrumento en representación de la corporación
anteriormente mencionada.

FEB 12 2008

Hay un sello que dice:

AGENCIA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKYO

Notario

1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO, JAPÓN

(firma)

Makazu Ikeda
Notario

98
108

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Japón

Este documento público

2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA

3. actuando en capacidad de Notario de la Agencia de Asuntos Legales de Tokyo

4. lleva el sello/timbre de MAKAZU IKEDA

Certificado

5. en Tokio

6. FEB 12 2008

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 06- No. 000056

9. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

10. Firma

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

(firma)

JAPÓN

Kazutoyo OYABE
Para el Ministro de
Relaciones Exteriores

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión a EISAI R&D
MANAGEMENT CO. LTD. firmado por el cedente y el cesionario.

CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 245

El presente es para certificar que la firma en el documento precedente es la firma genuina y
autentica de

Nobuo Deguchi, Vicepresidente Ejecutivo de Eisai Co., Ltd.,

una corporación existente y organizada bajo las leyes del Japón, que ha producido suficientes
pruebas de su poder para ejecutar dicho instrumento en representación de la corporación
anteriormente mencionada.

FEB 12 2008

Hay un sello que dice:

AGENCIA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKYO

Notario

1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO, JAPÓN

(firma)

Makazu Ikeda
Notario

97
109

CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 245

El presente es para certificar que la firma en el documento precedente es la firma genuina y autentica de

Kentaro Yoshimatsu, Presidente de Eisai R&D Management Co., Ltd.,

una corporación existente y organizada bajo las leyes del Japón, que ha producido suficientes pruebas de su poder para ejecutar dicho instrumento en representación de la corporación anteriormente mencionada.

FEB 12 2008

Hay un sello que dice:

AGENCIA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKYO

Notario

1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO, JAPÓN

(firma)

Makazu Ikeda
Notario

97

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

2. País: Japón

Este documento público

6. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA

7. actuando en capacidad de Notario de la Agencia de Asuntos Legales de Tokyo

8. lleva el sello/timbre de MAKAZU IKEDA

Certificado

9. en Tokio

6. FEB 12 2008

10. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

11. 06- No. 000055

12. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

10. Firma

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

(firma)

JAPÓN

Kazutoyo OYABE
Para el Ministro de
Relaciones Exteriores