

sm
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-004182- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:07:27

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 88

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: N-(6-((2R,3S)-3,4-DIHIDROXIBUTAN-2-ILOXI)-2-(4-FLUOROBENCILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)-3-METILACETIDINA-1-SULFONAMIDA COMO MODULADOR DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 403/12

71. SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DOMICILIO: Södertälje, Suecia

74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
	 No. 14-004182- -00000-0000
	Fecha: 2014-01-10 16:07:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II		
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/GB2012/051620	Fecha	10 Julio de 2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/008002 A1	Fecha	17 de Enero de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
N-(6-((2R,3S)-3,4-DIHIDROXIBUTAN-2-ILOXI)-2-(4-FLUOROBENCILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)-3-METILACETIDINA-1-SULFONAMIDA COMO MODULADOR DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 403/12			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
ASTRAZENECA AB				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN: SE-151 85		No. TELÉFONO:		
CIUDAD: Södertälje,		CORREO ELECTRONICO:		
PAÍS DE RESIDENCIA: Suecia		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Suecia		
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ	
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088	
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.	
PAÍS	Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América		US	61/506.737	2011/07/12

4

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-001165// 14-001523	Fecha 08/01/2014 09/01/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios 73		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 19		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

ANEXO INVENTORES

- 1.) CONNOLLY, Stephen**
(c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK 10 4GT, Gran Bretaña);
- 2.) EBDEN, Mark, Richard**
(C/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña);
- 3.) LANGER, Thomas**
(AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Gran Bretaña);
- 4.) STEVEN, Alan, Robert**
(AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Gran Bretaña);
- 5.) STEWART, Craig, Robert**
(AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Gran Bretaña);
- 6.) TOMLIN, Paula, Margaret**
(AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Gran Bretaña);
- 7.) WALTERS, Iain, Alastair, Stewart**
(C/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña);
- 8.) WILLIAMS, Andrew, John**
(AstraZeneca, Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña);

N-(6-((2R,3S)-3,4-DIHIIDROXIBUTAN-2-ILOXI)-2-(4-
FLUOROBENCILTIO) PIRIMIDIN-4-IL)-3-METILACETIDINA-1-
SULFONAMIDA COMO MODULADOR DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con algunos compuestos heterocíclicos, procesos e intermediarios utilizados en su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 Las quimiocinas juegan un papel importante en las respuestas inmunes e inflamatorias en varias enfermedades y trastornos, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como también patologías autoinmunes como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas moléculas pequeñas
15 secretadas son una superfamilia en aumento de las proteínas 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de cisteína conservado. Actualmente, la superfamilia de las quimiocinas comprende tres grupos que exhiben motivos estructurales característicos, las familias C-X-C, C-C y C-X₃-C. Las
20 familias C-X-C y C-C tienen una similitud de secuencia y se distinguen entre sí sobre la base de una única inserción de aminoácidos entre el par NH-proximal de residuos de cisteína. La familia C-X₃-C se distingue de las otras dos familias por tener una inserción triplé de aminoácidos
25 entre el par NH-proximal de residuos de cisteína.

Las quimiocinas C-X-C incluyen varios quimioatrayentes potentes y activadores de neutrófilos como interleucina-8 (IL-8) y péptido-2 activador de neutrófilo (NAP-2).

30 Las quimiocinas C-C incluyen quimioatrayentes potentes de monocitos y linfocitos pero no de neutrófilos. Los ejemplos incluyen proteínas humanas quimiotácticas de monocitos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (reguladas con la activación, T normal expresada y secretada), eotaxina y

proteínas inflamatorias de macrófago 1α y 1β (MIP- 1α and MIP- 1β).

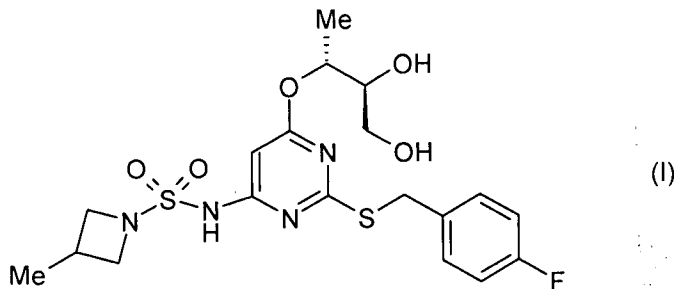
La quimiocina C- X_3 -C (también conocida como fractalquina) es un quimioattractante potente y un activador de microglía en el sistema nervioso central (SNC) así como también monocitos, linfocitos T, células NK y mastocitos.

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimiocinas se median a través de subfamilias de receptores asociados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores denominados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C- X_3 -C. Estos receptores representan buenos objetivos para el desarrollo de fármacos dado que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades como las mencionadas anteriormente.

Las solicitudes de patente PCT WO 2004/011443, WO 2006/024823 y WO 2010/007427 divulgan derivados de sulfonamidas pirimidina para uso como moduladores de los receptores de quimiocina.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona el compuesto que es (a) una pirimidin-sulfonamida de fórmula (I) o (b) una sal farmacéuticamente aceptable de esta.



Un compuesto representativo de la invención demuestra una vida media inesperadamente larga en los perros. Una

vida media larga en especies preclínicas (como el perro) sugiere que es posible una vida útil larga en los seres humanos (Obach et al. (1997), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283: 46-58). Una vida media en seres humanos en exceso de 12 horas es proporcional con una dosificación diaria.

Asimismo, para antagonizar el receptor objetivo en seres humanos y producir el efecto biológico deseado, un compuesto debería estar presente en el plasma en concentración suficiente para inhibir la función del receptor y esta concentración debe mantenerse durante un periodo suficiente para continuar con la inhibición del receptor entre los intervalos de dosificación. Por lo tanto, un compuesto debería exhibir una combinación de alta potencia y una vida media larga. Un compuesto representativo de la invención demuestra la combinación de una alta potencia y una vida media larga medida en los perros.

La concentración mínima necesaria para generar el efecto requerido es $C_{\min}$ y la concentración máxima alcanzada en el plasma para mantener $C_{\min}$ al final del periodo de dosificación (por ejemplo, 24 horas, una vez por día) es $C_{\max}$. Por lo tanto una relación $C_{\max}/C_{\min}$ corta (impulsada por una vida media larga) es beneficiosa dado que los niveles altos de $C_{\max}$ probablemente generen efectos indeseados. Se prevé que los compuestos de la invención tienen una relación $C_{\max}/C_{\min}$ corta.

En otro aspecto, los compuestos de la invención son compuestos de fórmula (I) que no se encuentran en forma de sal.

En la presente invención, se entiende que los compuestos de la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo y que la fórmula en la presente memoria descriptiva puede representar únicamente una de las formas

tautoméricas posibles. Se entiende que la invención abarca cualquier forma tautomérica y mezclas de esta y no se limita únicamente a una forma tautomérica utilizada en la fórmula.

5 Una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de la invención puede incluir una sal preparada de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable, como una base inorgánica u orgánica. Una sal derivada de una base inorgánica puede ser, por ejemplo, sal de aluminio, calcio,
10 potasio, magnesio, sodio o zinc. Una sal derivada de una base orgánica puede ser, por ejemplo, una sal de una amina primaria, secundaria o terciaria.

 Una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de la invención puede prepararse *in situ* durante el
15 aislamiento y purificación final de un compuesto o mediante la reacción independiente del compuesto con una base adecuada y el aislamiento de la sal formada.

 Los compuestos de la invención pueden existir como un solvato (como un hidrato) y la presente invención cubre
20 todos los solvatos.

 Los compuestos de la invención pueden existir como un éster hidrolizable *in vivo* del compuesto de fórmula (I).

 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxil es, por ejemplo, un
25 éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo de un ser humano o un animal para producir el alcohol de origen.

 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxil incluye ésteres
30 inorgánicos como ésteres de fosfato (que incluyen ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para generar

los grupos hidroxilo de origen. Los ejemplos de éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de un éster hidrolizable in vivo que forma grupos para hidroxilo incluyen

5 alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo sustituido y fenilacetilo, alcóxicarbonilo (para generar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetilo)-N-alquilcarbamoílo (para generar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

10 Los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina. Por lo tanto, de conformidad con un aspecto de la invención, se proporciona una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de este.

15 Cuando en la presente se hace referencia a compuestos de la invención como cristalinos, adecuadamente, el grado de cristalinidad como se determina mediante los datos de difracción por rayos X es por ejemplo mayor que aproximadamente el 60%, como por ejemplo, mayor que

20 aproximadamente el 80%, particularmente mayor que aproximadamente el 90%, más particularmente mayor que aproximadamente el 95%. En realizaciones de la invención, el grado de cristalinidad como se determina mediante los datos de difracción por rayos X es mayor que

25 aproximadamente el 98%, donde el % de cristalinidad hace referencia al % en peso de la masa total de la muestra que es cristalina.

En la presente se indica que el compuesto de fórmula (I) puede producirse en una forma cristalina que es un

30 anhidrato. Entendemos por tal que la forma cristalina contiene menos que el 10% de formas de hidrato (por ejemplo, un monohidrato) del compuesto de fórmula (I).

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una forma de anhidrato sustancialmente cristalino del compuesto de fórmula (I). En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) no tiene la forma de una sal. En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) no tiene la forma de un solvato, es decir, es un "ansolvato". Por lo tanto, el término "anhidrato" abarca "ansolvato".

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una forma cristalina de un anhidrato del compuesto de fórmula (I) que puede caracterizarse por una curva de calorimetría diferencial de barrido, a una velocidad de calentamiento de 10°C por minuto en una copa de aluminio cerrada en una atmósfera de nitrógeno, que exhibe la siguiente temperatura de inicio de la endotérmica de fusión de aproximadamente 176°C.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) que puede caracterizarse por un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å que comprende los picos característicos con valores de 2-Theta aproximados (en grados).

Forma cristalina A de N-(6-((2R,3S)-3,4-Dihidroxibutan-2-iloxi)-2-(4-fluorobenciltio)pirimidin-4-ilo)-3-metilacetidina-1-sulfonamida (en adelante 'Forma A'):

una curva de calorimetría diferencial de barrido característica, a una velocidad de calentamiento de 10°C por minuto en una copa de aluminio cerrada en una atmósfera de nitrógeno, que exhibe una temperatura de inicio de la endotérmica de fusión de aproximadamente 176°C.

En otro aspecto, la Forma A tiene un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å con picos característicos a 2-Theta (en grados) de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9 y 21.2.

En otro aspecto, la Forma A tiene un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con picos característicos a 2-Theta (en grados) de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9 y 21.2.

5 En otro aspecto, la Forma A tiene un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con al menos tres picos característicos a 2-Theta (en grados) seleccionados de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9 y 21.2.

10 En otro aspecto, la Forma A tiene un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con al menos dos picos característicos a 2-Theta (en grados) seleccionados de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9 y 21.2.

15 En otro aspecto, la Forma A tiene un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con al menos un pico característico a 2-Theta (en grados) seleccionado de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9 y 21.2

20 En otro aspecto, la Forma A comprende los picos del patrón de difracción por rayos X, medidos utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, como se muestra en la Figura 1.

25 En otro aspecto, la Forma A comprende la curva de calorimetría diferencial característica sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

30 Adecuadamente, una modificación cristalina de un compuesto de conformidad con la invención está sustancialmente libre de otras modificaciones cristalinas del compuesto. Adecuadamente, una modificación cristalina descrita de un compuesto de fórmula (I) incluye menos de, por ejemplo un 20%, un 15%, un 10%, un 5%, un 3% o

particularmente, menos del un 1% en peso de otras formas cristalinas de dicho compuesto.

Los anhidratos cristalinos del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en la presente
5 cristalizando el compuesto de fórmula (I) de uno o más disolventes adecuados o mezclas de estos. Un anhidrato puede producirse mediante cristalización de un sistema de disolvente que está sustancialmente libre de agua (que puede haberse secado y/o puede secarse durante el proceso
10 de cristalización). El disolvente puede secarse durante el proceso de cristalización, por ejemplo, disminuyendo el contenido de agua de una mezcla del compuesto a cristalizar en un disolvente orgánico adecuado / un sistema de disolvente acuoso (por ejemplo, aumentando la cantidad de
15 disolvente orgánico presente y/o la eliminación de agua por formación de un azeótropo, con destilaciones sucesivas). Sin embargo, los anhidratos cristalinos del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse de agua y/o mezclas de agua/alcohol.

20 Los compuestos de la invención que son anhidratos contienen generalmente no más que un 2%, particularmente 1%, más particularmente un 0.5% y más particularmente un 0.2% (p/p) de agua, independientemente de si el agua está unida (agua de cristalización u otra) o no.

25 Para garantizar que las formas cristalinas como se describen en la presente, se preparan en ausencia de otras formas cristalinas, las cristalizaciones pueden realizarse mediante la inyección con núcleos y/o cristales inyectados de la forma cristalina deseada en ausencia de núcleos y/o
30 cristales inyectados de otras formas cristalinas.

El entendido en la técnica apreciará que la concentración en solución del compuesto que ha de

cristalizarse y el sistema de disolvente utilizado, pueden afectar las temperaturas y los tiempos de cristalización.

Las diferentes formas cristalinas pueden tener una solubilidad diferente en disolventes orgánicos distintos a una temperatura determinada. En este sentido, se pueden emplear los disolventes anteriormente mencionados u otros disolventes, como "antidisolventes" (es decir, un disolvente en donde los compuestos de la invención son poco solubles, pero son miscibles con otro disolvente, en donde los compuestos de la invención son más solubles) y por lo tanto pueden ayudar en el proceso de cristalización.

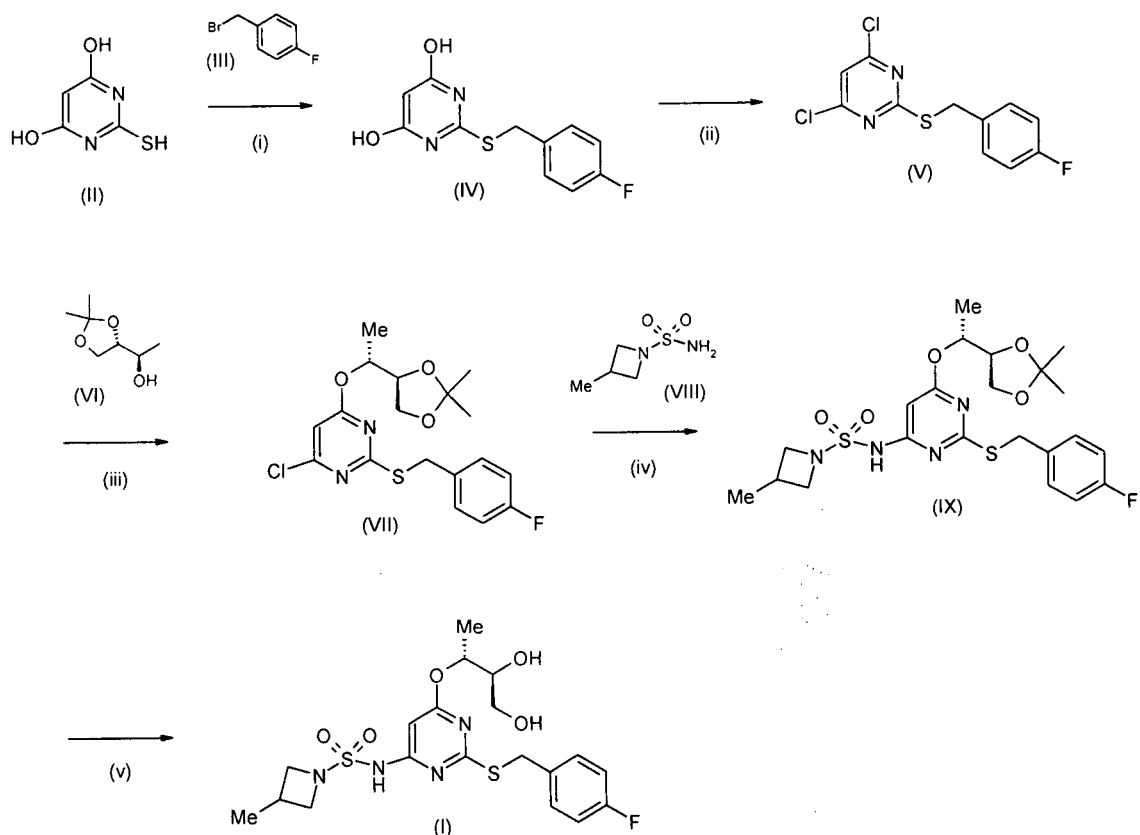
Como los entendidos en la técnica apreciarán, la forma cristalina que se obtiene depende de la cinética y la termodinámica del proceso de cristalización. En algunas condiciones termodinámicas (el sistema del disolvente, la temperatura, la presión y la concentración del compuesto de la invención), una forma cristalina puede ser más estable que otra (o que cualquier otra). Sin embargo, otras formas cristalinas pueden, por comparación, tener una estabilidad termodinámica relativamente baja y pueden ser favorecidas cinéticamente. Por lo tanto, los factores cinéticos como tiempo, perfil de impureza, agitación, la presencia de núcleos, etc., pueden influir en las formas. Por lo tanto, los procedimientos aquí debatidos pueden ser adaptados por el entendido en la técnica según fuere adecuado para obtener la forma cristalina particular del compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la invención pueden secarse utilizando técnicas estándar. El entendido en la técnica apreciará que la temperatura y tiempo de secado pueden afectar las propiedades del estado sólido y/o la forma del estado sólido de los compuestos de la invención. Por ejemplo, la deshidratación puede producirse a una humedad

baja y/o a temperaturas elevadas y/o presión reducida. Por lo tanto, los anhidratos cristalinos de los compuestos de la invención también pueden formarse mediante deshidratación de un hidrato.

La preparación y la caracterización de los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe a continuación, adaptando los métodos conocidos en la técnica o utilizando o adaptando los métodos preparativos descritos en los Ejemplos. Las diferentes formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden caracterizarse inmediatamente utilizando métodos de difracción por rayos X (XRPD), por ejemplo como se describe en la presente a continuación. También pueden utilizarse las técnicas de DSC estándar.

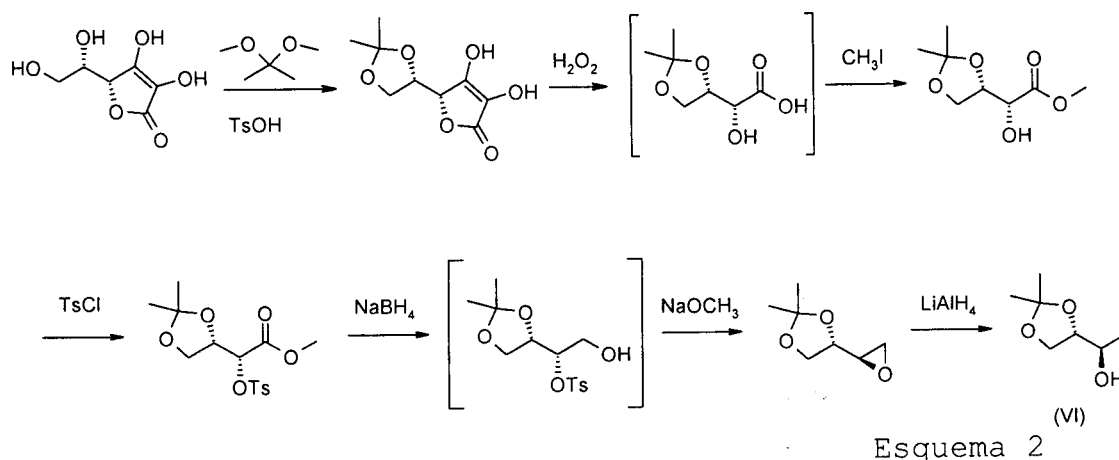
Los compuestos de la invención pueden prepararse siguiendo el proceso presentado en el Esquema 1 a continuación y en los Ejemplos descritos en la presente.

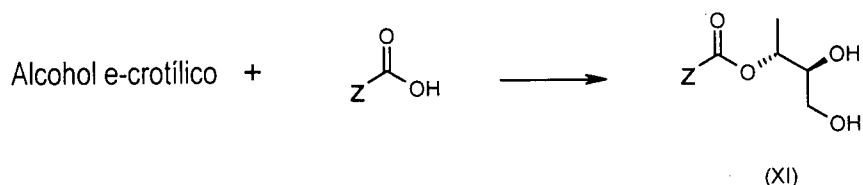


- (i) Acetato de sodio, agua, acetonitrilo;
- (ii) Oxicloruro de fósforo, cloruro de benciltrietilamonio, dimetoxietano;
- (iii) Hidruro de sodio, tetrahydrofurano;
- (iv) Carbonato de cesio, dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina, tris(dibencildenacetona)dipaladio(0), dioxano;
- (v) Ácido trifluoroacético, diclorometano.

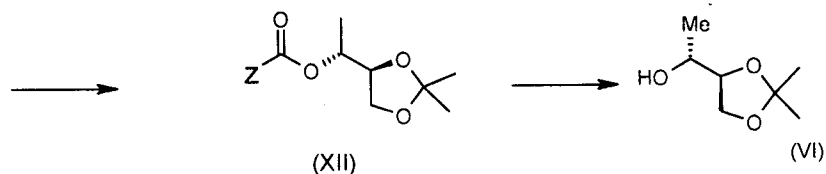
Los compuestos de fórmula (II) y (III) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse utilizando los métodos conocidos por los entendidos en la técnica.

El compuesto de fórmula (VI) puede prepararse utilizando un procedimiento adaptado de métodos previamente descritos en la bibliografía (ver por ejemplo, Mulzer, J. et al, *Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 7-14; Braun, M. et al, *Liebigs Annalen*, 1995, 1, 29-40; Wang, B-L. et al, *Tetrahedron*, 2007, 63(51), 12671-12680). De manera alternativa, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse mediante los siguientes procesos presentados en el Esquema 2, Esquema 3 y Esquema 3' y en los Ejemplos aquí descritos:





5



Esquema 3

10

Donde Z se selecciona de 2,3,4-tri-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2,4,5-tri-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2,4,6-tri-alcoxiC₁₋₄fenilo, 3,4,5-tri-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2,3-di-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2,4-di-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2,5-di-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2,6-di-alcoxiC₁₋₄fenilo, 3,4-di-alcoxiC₁₋₄fenilo, 3,5-di-alcoxiC₁₋₄fenilo, 3,6-di-alcoxiC₁₋₄fenilo, 4-fenilfenilo, 2-alcoxiC₁₋₄fenilo, 3-alcoxiC₁₋₄fenilo, 4-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo, ácido 1-naftoico y ácido 2-naftoico. En particular, Z se selecciona de 3,4,5-tri-alcoxiC₁₋₄fenilo, 4-fenilfenilo, 4-alcoxiC₁₋₄fenilo, 2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo y 3,5-dinitrofenilo. En un aspecto el grupo alquilo C₁₋₄ en Z se selecciona independientemente de metilo y etilo y el grupo alcoxi C₁₋₄ en Z se selecciona independientemente de metoxi y etoxi. En un aspecto Z es 3,4,5-trimetoxifenilo.

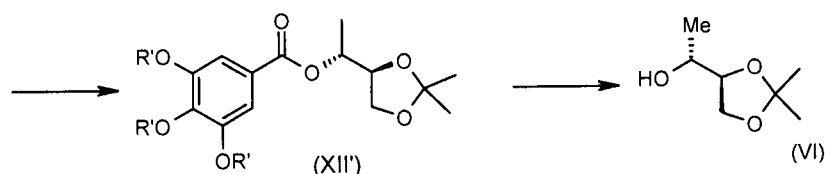
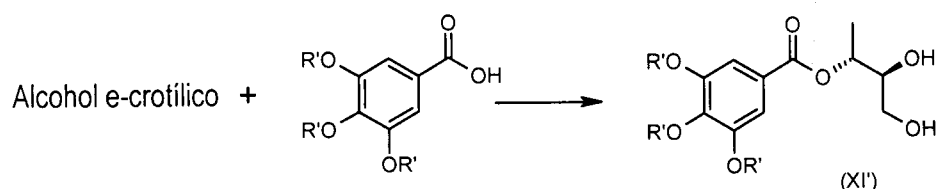
15

20

25

Un aspecto particular del proceso representado en el Esquema 3 se muestra en el Esquema 3'.

30



Esquema 3'

donde R' es alquilo C₁₋₄. En particular, R' se selecciona independientemente de metilo y etilo. En otro aspecto, R' es metilo.

El nuevo proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) ilustrado en el esquema 3 tiene la ventaja de tener una menor cantidad de etapas que los procesos anteriores. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de un compuesto de fórmula (XII). Otro aspecto de la invención es la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de un compuesto de fórmula (XI). Otro aspecto de la invención es la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de un compuesto de fórmula (XII'). Otro aspecto de la invención es la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de un compuesto de fórmula (XI').

El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse siguiendo el proceso presentado en los Ejemplos descritos en la presente. En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto que es (a) una azetidina sulfonamida de fórmula (VIII) o (b) una sal de esta, denominada en adelante "intermediarios de la invención".

En el Esquema 3, el alcohol e-crotilico se seca previamente utilizando un agente secante. Un ejemplo de un agente secante adecuado es un tamiz molecular (por ejemplo,

tamices moleculares 3 Ångstrom). El alcohol e-crotílico pre-secado puede reaccionar con tartrato de L-(+)-diisopropilo o tartrato de L-(+)-terc-butilo en presencia de isopropóxido de titanio, en un disolvente orgánico, seguido de un peróxido orgánico como hidroperóxido de cumeno, antes de reaccionar con Z-COOH para generar un compuesto de fórmula (XI). En un aspecto, el contenido combinado de agua en los disolventes y reactivos en esta etapa no excede los equivalentes molares de 0.038 respecto del alcohol e-crotílico.

El compuesto de fórmula (XI) puede convertirse en un compuesto de fórmula (XII) al reaccionar con dimetoxipropano en presencia de un ácido catalítico, como ácido *para*-toluenosulfónico, en un disolvente orgánico y posteriormente al incorporar una base acuosa leve, como una solución acuosa de bicarbonato de potasio. De manera alternativa, se puede utilizar una base no acuosa seguida de un máximo acuoso.

El compuesto de fórmula (XII) puede convertirse en un compuesto de la fórmula (VI) mediante la reacción con una base. Una base adecuada es, por ejemplo, hidróxido de sodio.

El compuesto de la fórmula (XI') o una sal de este son nuevos y forman otro aspecto de la invención. El compuesto de la fórmula (XII') o una sal de este son nuevos y forman otro aspecto de la invención.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de los intermediarios de la invención en la preparación de compuestos que modulan la actividad del receptor de quimiocina. En otro aspecto, se proporciona el uso de los intermediarios de la invención en la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos de la invención tienen actividad como un producto farmacéutico, en particular, como un modulador de la actividad del receptor de quimiocina (especialmente CXCR2) y pueden utilizarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de trastornos/enfermedades en seres humanos y animales no humanos que se ven exacerbados o son causados por una producción excesiva o no regulada de quimiocinas. Los ejemplos de dichos trastornos/enfermedades incluyen, donde cada trastorno/enfermedad se toma independientemente o en cualquier combinación de estas:

(1) **las vías respiratorias** - enfermedades respiratorias obstructivas que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco y por polvo, particularmente el asma crónico o inveterado (por ejemplo, asma avanzado e hipersensibilidad de las vías aéreas); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotor; sarcoidosis, pulmón del granjero y enfermedades relacionadas, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial idiopática;

(2) **hueso y articulaciones** - artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatía seronegativa (que incluye espondilitis anquilosante, artritis psoriática, y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behchet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

(3) **piel** - soriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatitis eczematosa, seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis

bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis primaveral;

5 (4) **tracto gastrointestinal** - enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del colon irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los
10 alimentos que tienen efectos remotos del intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eczema;

 (5) **sistema nervioso central y periférico** - enfermedades neurodegenerativas y trastornos de demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral
15 amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas, VIH, encefalopatía por VIH (complejo de demencia asociado al SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy, y demencia
20 vascular; polineuropatías, por ejemplo el síndrome de Guillain -Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal; plexopatías; desmielinización del SNC, por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalomielitis
25 hemorrágica/diseminada aguda y panencefalitis esclerosante subaguda; trastornos neuromusculares, por ejemplo, miastenia gravis y síndrome de Lamber-Eaton; trastornos de la médula espinal, por ejemplo, paraparesia espástica tropical y síndrome del hombre rígido; síndromes
30 paraneoplásicos, por ejemplo, degeneración cerebelar y encefalomielitis, trauma del SNC; migraña y accidente cerebrovascular.

(6) **otros tejidos y enfermedades sistémicas** - ateroesclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, síndrome
5 nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, y púrpura trombocitopénica idiopática; adhesiones post-operatorias y sepsis.

(7) **rechazo del aloinjerto** - agudo y crónico después de, por ejemplo, el trasplante de riñón, corazón, hígado,
10 pulmón, médula ósea, piel y córnea; y

(8) **cáncer** - especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma maligno, cáncer de próstata y carcinoma de células escamosas, y metástasis tumoral, cáncer de piel no melanoma y metástasis por
15 quimioprevención;

(9) **enfermedades** - en donde la angiogénesis se asocia con mayores niveles de quimiocina CXCR2 (por ejemplo, NSCLC, retinopatía diabética);

(10) **fibrosis quística;**

(11) **lesiones por quemadura y úlceras crónicas de la piel;**
20

(12) **enfermedades reproductivas** -por ejemplo, trastornos de ovulación, menstruación e implantación, trabajo de parto prematuro, endometriosis;

(13) **lesión por reperfusión** - en el corazón, cerebro, extremidades periféricas y otros órganos, inhibición de
25 ateroesclerosis.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
30 aceptable de este para uso en terapia.

Por lo tanto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o tautómeros de este, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para uso en terapia.

Convenientemente, los compuestos de la invención se utilizan para tratar enfermedades en donde el receptor de quimiocina pertenece a la subfamilia de receptores de quimiocina CXC, más convenientemente, el receptor de quimiocina objetivo es el receptor CXCR2.

Los trastornos particulares que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen cáncer, enfermedades donde la angiogénesis se relaciona con mayores niveles de quimiocina CXCR2, y enfermedades inflamatorias como asma, rinitis alérgica, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades inflamatorias intestinales, osteoartritis u osteoporosis. Cada trastorno/enfermedad enumerada anteriormente representa, cuando se considera de manera independiente o en combinación, una realización independiente de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para tratar enfermedades en donde el receptor de quimiocina pertenece a la subfamilia del receptor de quimiocina CCR, más convenientemente, el receptor de quimiocina objetivo es el receptor CCR2b.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos del ser humano en donde la modulación de la actividad del receptor de quimiocina es beneficiosa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para uso como un medicamento para el tratamiento del asma, la rinitis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades inflamatorias intestinales, osteoartritis u osteoporosis.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente, en la producción de un medicamento para uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos humanos en donde la modulación de la actividad del receptor de quimiocina es beneficiosa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la producción de un medicamento para el tratamiento de asma, artritis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades intestinales inflamatorias, osteoartritis y osteoporosis.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la producción de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, o COPD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la

presente, en la producción de un medicamento para el tratamiento de COPD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la producción de un medicamento para el tratamiento del asma.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" incluye también la "profilaxis" salvo que existan indicaciones específicas en contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberían interpretarse en este sentido.

La invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocina donde la quimiocina se une a un receptor de quimiocina (especialmente, CXCR2), que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente).

La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente asma, rinitis alérgica, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades intestinales inflamatorias, osteoartritis u osteoporosis, en un paciente que sufre, o tiene el riesgo de sufrir, dicha enfermedad, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente, asma, rinitis alérgica, o COPD, en un paciente que sufre de, o tiene riesgo de sufrir, dicha enfermedad, que comprende la administración a un paciente de una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

5 Para los usos terapéuticos previamente mencionados, la dosis administrada variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

10 El compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este pueden utilizarse por sí solos pero se administrarán generalmente en la forma de una composición farmacéutica en donde el compuesto/sal de la fórmula (I) (ingrediente activo) está asociado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En función del modo de administración, la composición
15 farmacéutica comprenderá convenientemente entre 0.05% y 99% (porcentaje en peso), más convenientemente entre 0.05% y 80% en peso, aún más convenientemente entre 0.10% y 70% en peso y aún más convenientemente entre 0.10% y 50% en peso de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso se
20 basan en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en asociación con un
25 adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar el compuesto de fórmula (I) o una sal
30 farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de manera tópica (por

ejemplo, en el pulmón y/o vías respiratorias o la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalqueno y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, mediante la administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante la administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o mediante la administración subcutánea o mediante la administración rectal en la forma de supositorios o transdérmicamente. Convenientemente, los compuestos de la invención se administran oralmente.

Además de su uso como medicamentos terapéuticos, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y en la estandarización de los sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación del efecto de la actividad de modulación de la quimiocina en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas, y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La invención se relaciona con terapias combinadas donde un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica o una formulación que comprende un compuesto de fórmula (I) se administra de manera concurrente o secuencial con terapia y/o un agente para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del colon irritable, osteoartritis u osteoporosis.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en asociación con un

adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además de su uso como medicamentos terapéuticos, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y en la estandarización de los sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación del efecto de la actividad de modulación de la quimiocina en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas, y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La invención se relaciona con terapias combinadas donde un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica o una formulación que comprende un compuesto de fórmula (I) se administra de manera concurrente o secuencial con terapia y/o un agente para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del colon irritable, osteoartritis u osteoporosis.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del colon irritable, COPD, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes como los inhibidores del TNF- α como anticuerpos monoclonales anti-TNF (como Remicade, CDP-870, y D.E.) y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF como Etanercept (Enbrel), inhibidores COX-1/COX-2 (como piroxicam, diclofenac), ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno), fenamatos (como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona), pirazolonas (como fenilbutazona), salicilatos (como

aspirina), inhibidores COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, y etoricoxib), metotrexato en dosis baja, lefunomida; ciclesonida; hidroxycloroquina, d-penicilamina, auranofina o parenteral u oro. Para la enfermedad intestinal inflamatoria y el trastorno del colon irritable, otros agentes convenientes incluyen sulfasalazina y 5-ASA, esteroides tópicos y sistémicos, inmunomoduladores e inmunosupresores, antibióticos, probióticos y anti-integrinas.

La presente invención se relaciona además con la combinación del compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis del leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO), o un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-terc-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno piridinil-sustituido como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina como L-746,530; compuestos de indol y quinolina como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con un antagonista receptor de leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionados del grupo que consiste de fenotiazin-3-onas como L-651,392; compuestos de amidino como CGS-25019c; benzoxalaminas como ontazolast; bencenocarboximidamidas como BIIL 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona también con la combinación del compuesto de la invención junto con un inhibidor PDE4 que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

5 La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con antagonistas receptores de H.sub1. antihistamínico como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexodenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

10 La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor H₂ gastroprotector.

15 La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor α_1 - y α_2 , como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

20 La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos como bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirencepina; y telencepina.

25 La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con agonistas de adrenoceptor β_1 - a β_4 como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantaninas que incluyen teofilina y
30 aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3).

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con un factor de crecimiento tipo I (IGF-1) mimético similar a la insulina.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas matriz (MMP), es decir, las estromelisinases, las colagenasas, y las gelatinasas, así como también agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisinase-1 (MMP-3), estromelisinase-2 (MMP-10) y estromelisinase-3 (MMP-11) y MMP-12.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función del receptor de quimiocina, como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con agentes antivirales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir y compuestos antisepsia como Valant.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares como bloqueadores del canal de calcio, agentes reductores de lípidos como estatinas, fibratos, beta-bloqueadores, inhibidores ACE, antagonistas del

receptor de angiotensina-2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con agentes del SNC como antidepresivos (como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina e inhibidores comP como Tasmar, inhibidores A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal) y fármacos anti-Alzheimer como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se relaciona con la combinación del compuesto de la invención junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor de activación plaquetaria (PAF); (iii) inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de quinasa MAP; (viii) inhibidores de glucosa-6 fosfato dehidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de quinina-B.sub1 - y B.sub2.; (x) agentes anti-gota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidores de xantina oxidasa, por ejemplo, allopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecida, sulfinpirazona, y benzbromarona; (xiii) secretores de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformador (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblasto, por ejemplo, factor de crecimiento fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de la colonia de granulocitos macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor de

Taquicininina NK.sub1 y NK.sub3 seleccionados del grupo que consiste de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste de UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertora de TNF (TACE); (xxii) inhibidores de la sintasa del óxido nítrico inducido (iNOS) o (xxiii) molécula homóloga - receptor quimioattractante expresado en linfocitos TH2, (antagonistas de CRTH2).

El compuesto de la presente invención también puede utilizarse en combinación con agentes de osteoporosis como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina y metotrexato.

El compuesto de la invención también puede utilizarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados a utilizar en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (en adelante NSAID) como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas, como fenilbutazona, salicilatos como aspirina, inhibidores de COX-2, como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares como corticosteroides y ácidos hialurónicos como hialgano y sinvisc y antagonistas del receptor P2X7.

El compuesto de la invención también puede utilizarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados a utilizar en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de estos, como se utilizan en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino,

carboplatino, ciclofosfamida, gas nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfano y nitrosureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, 5 arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes 10 antimicóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecán y 15 camptotecina);

(ii) agentes citoestáticos como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno) reguladores descendentes del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por 20 ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágeno (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, 25 vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasa, como marimastat e inhibidores de la función del receptor 30 activador del plasminógeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del

receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, trastuzumab, anticuerpo anti-erbb2 [Herceptin™] y cetuximab, anticuerpo anti-erbb1 [C225]) , inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa, e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular [Avastin™], compuestos como aquellos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función $\alpha v \beta 3$ de integrina y angiostatina);

(vi) agentes dañinos vasculares como Combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a los objetivos previamente enumerados, como ISIS 2503; un antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia genética, que incluyen por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques GDEPT (terapia profármaco de la enzima dirigida a un gen) como aquellos que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacterial y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia como terapia génica de resistencia al multifármaco; y

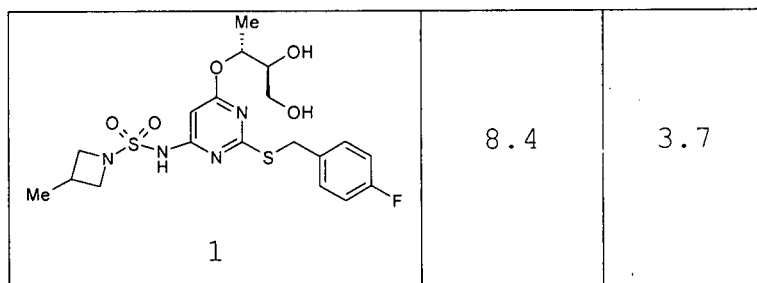
(ix) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques exvivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de linfocitos Tumorales del paciente, como transfección de citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulador de la colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir anergia de linfocitos T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas por citocina, enfoques que utilizan líneas de linfocitos Tumorales transfectadas por citocina y enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

La invención se ilustrará pero no se limitará por referencia a lo siguiente: Descripción específica, Ejemplos y Datos biológicos.

Descripción específica

La tabla 1 a continuación resume la potencia in vitro medida y la vida media in vivo medida del perro para el compuesto de la invención.

Ejemplo N°	Potencia (pIC ₅₀)	Vida media (perro) (horas)



Una vida media larga en una especie pre-clínica (como un perro) sugiere que se puede alcanzar una vida media sustancial en un ser humano (Obach et al, 1997). La vida media medida en un perro para el compuesto de la invención es 3.7 horas.

Asimismo, para producir el efecto biológico deseado entre los intervalos de dosis, un compuesto debe exhibir alta potencia además de una vida media larga. El compuesto de la invención demuestra la combinación requerida de potencia alta (pIC_{50} 8.4) y una vida media larga medida en perros (3.7 horas).

Datos biológicos

Potencia (pIC_{50}) - Ensayo vinculante de ligando

Las células embrionarias humanas del riñón 293 (células HEK293) de la Colección americana de cultivos tipo se transfectaron con CXCR2 del ADNc humano (RefSeqNM_001557), previamente clonado en el vector de expresión eucariota PIRE5-Neo2, (Clontech). Las poblaciones de células resistentes a Geneticina (Invitrogen) se seleccionaron para la expresión estable de CXCR2 y se generaron clones mediante clonación por dilución (0.3 células/pocillo) en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos.

Las células del clon de mayor expresión (Clon 6, identificado por el análisis FACS) se cultivaron, después de un pre-tratamiento de 24 horas con 5mM de butirato de sodio, en 10ml de tampón hipotónico enfriado con hielo (20mM de HEPES, 1mM de EDTA, 0.1mM de DTT, 0.1mM de fenil

metil sulfonil fluoruro y 0.1mg/L de Bacitracina, pH de 7.4) y se dejó crecer durante 10 minutos. Después de la centrifugación (200g, 5 minutos, 4°C), las células se volvieron a suspender en tampón hipotónico y las membranas se prepararon utilizando un homogeneizador del tejido politrón (tratamientos de 3 x 10 segundos). El homogeneizado se centrifugó (200g, 10 minutos, 4°C) para eliminar los restos celulares y el sobrenadante resultante se centrifugó a alta velocidad (15,000 g, 60 minutos, 4°C). Las membranas se volvieron a suspender en tampón hipotónico, se homogeneizaron 10 veces en un homogeneizador Dounce y se almacenaron a -80°C.

Todos los ensayos se realizaron en placas negras de 384 pocillos (Greiner). Las membranas de CXCR2 se mezclaron de antemano con lectinas biotiniladas durante 1 hora en hielo. Las perlas Sphero® (partículas de poliestireno y estreptavidina de 6.0-8.0µm) se lavaron en solución salina fosfatada (PBS) y se precubrieron con la mezcla de lectina y biotina de la membrana de CXCR2 durante 30 minutos en un rotor, a temperatura ambiente. Las perlas Sphero® revestidas con membrana se lavaron dos veces en PBS (1900g, 5 minutos) y se incubaron con diluciones en serie de compuestos Alexa⁶⁴⁷ IL-8 (Albachem) en una concentración final de ensayo de 1nM y tampón de ensayo (Solución salina equilibrada de Hanks, (Invitrogen)) que contiene 10mM de HEPES, 0.1% (peso/volumen) de gelatina y 0.25mg/ml de Bacitracina, pH7.4). El ensayo se realizó en un volumen final de 40µl en presencia de 1.25% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La unión total de Alexa⁶⁴⁷ IL-8 se determinó en ausencia de un compuesto competidor y la unión no específica de Alexa⁶⁴⁷ IL-8 se determinó en presencia de 0.3µM de 1-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamoil-fenil)-3-(2,3-diclorofenil)urea. Las placas se incubaron durante 2.5

horas a temperatura ambiente y posteriormente se leyeron en un FMAT8200 (Applied BioSystems). Los valores de pIC_{50} se determinaron como el logaritmo negativo de la concentración molar del compuesto requerido para la reducción del 50% en la unión específica de Alexa⁶⁴⁷ IL-8.

Al utilizar el protocolo anterior, se descubrió que el compuesto de la invención tiene un valor de pIC_{50} de 8.4.

Vida media del perro (medida)

A continuación se describen los métodos utilizados para obtener parámetros farmacocinéticos in vivo en el perro macho Beagle. Es aplicable para uso con cualquier compuesto pero se puede necesitar su modificación en base a parámetros como la solubilidad, la sensibilidad al ensayo, la liberación anticipada y la vida media, cuando la formulación predeterminada, el nivel de dosis o los intervalos del muestreo son inadecuados. El método descrito en la presente representa un enfoque estándar a partir del cual se pueden realizar modificaciones justificadas y documentadas.

Preparación de la dosis

Se preparó una dosis estándar de $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. El vehículo de dosis recomendado (si el compuesto no era suficientemente soluble en salina isotónica) fue 10% de DMSO:90% de agua esteril o salina con un ajuste de pH utilizando HCl 1 M o NaOH. La masa necesaria del compuesto se disolvió en DMSO antes de la incorporación de agua. La concentración del compuesto en la dosis se ensayó diluyendo una alícuota (por triplicado) a una concentración nominal, incorporando 10 μl de esta en 50 μl de plasma blanco y analizándolo junto con las muestras de ensayo.

Dosificación

Los compuestos se administraron de manera intravenosa mediante una infusión de 30 minutos en la vena cava en un

par de perros Beagle (11-15 kg) (aproximadamente 1 mL·kg⁻¹). Las dosis colocadas se estimaron mediante pérdida de peso.

Recolección y análisis de la muestra

Las muestras de sangre (~1 ml) se colocaron en tubos de muestreo tratados con EDTA y se preparó plasma mediante centrifugación (3 minutos a 13000 rpm) poco después de la recolección de la muestra. Las muestras se tomaron en tiempos pre-determinados durante 24 horas (por ejemplo, 0, 5, 15, 30, 35, 45, 60, 90, 120, 180, 240 300, 360, 420, 720, 1440 minutos). La concentración del analito se determinó cuantitativamente en el plasma mediante espectrometría de masas. Las muestras de ensayo se diluyeron con plasma blanco para garantizar que estuvieran en el intervalo de la curva estándar.

Preparación de estándares y CC

Las soluciones madre estándar y de control de calidad se prepararon de diferentes ponderaciones del compuesto preparado con 1mg/ml en metanol y posteriormente se diluyeron a 100µg/ml. Las soluciones madre estándar y de CC se diluyeron manualmente en metanol y se colocaron en plasma, de conformidad con la siguiente tabla:

Programa de dilución por serie 100 µg/ml madre

Solución	Volumen de la sol. madre (µL)	Volumen del diluyente (µL)	Concent Estand. (ng/mL)	Concentración de CC (ng/mL)
A	90 de madre inicial	810	2000	-

B	150 de A	150	1000	1000
C	150 de B	150	500	-
D	150 de C	150	250	-
E	150 de D	225	100	-
F	150 de E	150	50	50
G	150 de F	150	25	-
H	150 de G	225	10	-
I	150 de H	150	5	-
J	150 de I	150	2.5	2.5
K	150 de J	225	1	-

10 µl de cada una de las soluciones anteriores A-K, producidas mediante dilución en serie de la solución madre estándar, y 10 µL de las soluciones B, F y J, producidas mediante dilución en serie de la solución madre de CC, se agregaron a tubos de propileno de 1.2 mL de 96 pocillos que contenían 50 µl de plasma blanco. Las concentraciones finales de la curva estándar y las muestras de CC producidas se reflejan en la tabla anterior.

Preparación de muestras

A cada una de las muestras de ensayo, ensayos de dosis, estándares y CC se agregaron 100 µL (90 µl para ensayos de dosis, estándares y CC) de metanol seguidos por 100 µl de estándar interno. Las muestras se taparon, mezclaron mediante inversión repetida y se centrifugaron a 3500 rpm durante 20 minutos. Las alícuotas (120 µL) de cada muestra

se transfirieron a una placa de microtitulación lista para análisis mediante HPLC/MS-MS.

Espectrometría de masas

Se utilizó un espectrómetro de masas TSQ700 o TSQ o SSQ7000 con un sistema HP1100 HPLC. Las fuentes utilizadas eran APCI o ESI. Las muestras estándar y de CC que cubren el intervalo de concentraciones encontradas en las muestras de ensayo se esperaban en 25% de la concentración nominal.

Resultados

La tabulación y el análisis de datos farmacocinéticos se lograron utilizando una herramienta de análisis compartimental y Excel. Brevemente, el registro natural de las concentraciones de plasma se graficaron en relación al tiempo para demostrar el perfil concentración-tiempo. La vida media de eliminación, que se define como el tiempo necesario para que la concentración se agote por la mitad una vez que se haya completado la fase de distribución inicial (estado pseudo-estable), se determinó individualmente para cada animal utilizando un mínimo de 4 puntos de datos. El área asociada en la curva (AUC) se confirmó en >50% para garantizar la estimación de la vida media terapéuticamente relevante. En los casos en que el perfil PK era trifásico debido a la recirculación entero-hepática sospechada, la fase terminal se eliminó del perfil para el cálculo de los parámetros PK que incluyen vida media. Los valores de vida media cotizados representan un promedio de un mínimo de dos perros Beagle.

Al utilizar el protocolo anterior, se descubrió que el compuesto de la invención tiene una vida media en perros de 3.7 horas.

Medición de la eliminación intrínseca hepática en seres humanos (CL_{int})

Para la mayoría de los fármacos, se contribuye con un gran componente de su eliminación plasmática mediante metabolismo hepático. La eliminación intrínseca (CL_{int}) es una medición del potencial de un compuesto para someterse a metabolismo y puede relacionarse con la liberación hepática in vivo de una consideración de unión de proteína plasmática y flujo sanguíneo del hígado. Por lo tanto, CL_{int} puede utilizarse como un parámetro clave en la predicción de la vida media de un compuesto en seres humanos.

Descripción del ensayo

La siguiente descripción delinea un método para estimar la liberación intrínseca (CL_{int}) de incubaciones de hepatocitos humanos utilizando un tampón de suspensión que no contiene HSA (albúmina sérica humana) y manteniendo las condiciones fisiológicas de pH 7.4.

Para que un entendido en la técnica reproduzca las características operativas de este procedimiento de ensayo, se hace referencia a proveedores específicos y números de catálogo para los reactivos utilizados al momento de la validación inicial y la finalización del procedimiento de ensayo. Esto no impide la sustitución con reactivos alternativos adecuados con una especificación comparable documentada o confirmación experimental posterior de que la sustitución no afecta significativamente las características operativas del ensayo.

Aislamiento de hepatocitos y estimación del rendimiento y de la viabilidad

Se adquirieron hepatocitos humanos criopreservados (donantes múltiples) de Cellzdirect (Carlsbad, Estados Unidos) y se almacenaron en nitrógeno líquido. Las células se volvieron a suspender en un tampón de suspensión de

hepatocitos libre de proteínas (cantidades: 2.34 g HEPES Na, 0.4 g de D-fructosa, DMEM (1 L de equivalente de polvo, Sigma; peso/ 1 g.l⁻¹ de glucosa, peso/ Na de piruvato, peso/o de NaHCO₃, p/o de rojo de fenol), que llegó a 1 L con agua Milli-Q, pH a 7.4 con 1 M de HCl). Las células criopreservadas se descongelaron para preparar para uso de la siguiente manera: cada vial de células se colocó en baño de agua a 37°C y se agitó suavemente durante aproximadamente 2 minutos hasta que el hielo se derritió. La suspensión celular descongelada se colocó posteriormente en 15 ml de tampón de suspensión de hepatocitos precalentado en un tubo de centrifugación de fondo redondo y se mezcló suavemente invirtiendo el tubo de centrifugación. La suspensión celular se centrifugó a 600 rpm a temperatura ambiente (~26°C) durante 5 minutos y el sobrenadante se aspiró y desechó. El gránulo se volvió a suspender suavemente en un tampón de hepatocitos (1.5 ml por vial de células) para generar una suspensión celular homogénea.

Una alícuota de suspensión celular (0.2 mL) se diluyó con 0.2 ml de tampón de suspensión libre de proteínas. Se agregó 0.2 mL de solución de azul tripán (0.4 p/v) en las células diluidas seguido de una mezcla suave. Después de 1 minuto, se utilizó una pipeta Pasteur para retirar una muestra y rellenar una Cámara de Conteo Neubauer mejorada mediante acción capilar. Las células se contaron posteriormente (plaza central únicamente) utilizando un microscopio invertido, células viables capaces de excluir la tinta y las células no viables a teñir. El porcentaje de las células viables en la preparación se calcularon de la siguiente manera:

$$\frac{\text{Conteo - de - células - viables}}{\text{conteo - celular - total}} \times \frac{100}{1} = \% \text{ de viabilidad}$$

Se calculó la concentración de células viables.

$$\text{Células viables ml}^{-1} = \text{Conteo de células viables} \times 10^4 \times 3 \times 50$$

El procedimiento de conteo se realizó por duplicado.

La suspensión celular se diluyó con un volumen adecuado de tampón de suspensión libre de proteínas para alcanzar una concentración necesaria de células viables y se almacenó en hielo durante 1 hora antes de utilizarse.

Procedimiento de ensayo

El compuesto de ensayo a incubar se agregó de una solución madre concentrada de 0.1mM en DMSO (1% v/v de concentración final del disolvente) a un volumen adecuado (0.3 ml) de tampón de suspensión libre de proteínas en un vial adecuado. Se colocó un volumen adecuado de células (>0.3 ml) a una concentración de 2×10^6 células $\cdot \text{ml}^{-1}$ (el doble de la concentración celular de incubación final, viabilidad > 85% mediante exclusión de azul tripán) en un vial independiente y ambos viales se pre-incubaron en un baño de agua a 37°C.

Después de una pre-incubación de 5 minutos, se agregó un volumen adecuado de células (0.3 ml) en el tampón y el compuesto para alcanzar una concentración celular final de 1×10^6 células ml^{-1} y la concentración del compuesto de 1 μM y las reacciones permitieron seguir.

En puntos de tiempo adecuados (por ejemplo, 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos), las alícuotas (40 μl) se sacaron de la mezcla de incubación y se agregaron a 3 volúmenes de metanol para concluir las reacciones y desnaturalizar los hepatocitos. Las incubaciones de control se realizaron, donde las células se omitieron. Una vez que las incubaciones se inactivaron, las muestras se mezclaron, almacenaron a -20°C o menos durante 2 horas para ayudar en la precipitación de la proteína y posteriormente se centrifugaron durante 15 minutos a 3600 rpm y a 4°C. Los sobrenadantes se transfirieron a placas de microtitulación

y se analizaron mediante HPLC-MSMS utilizando el siguiente método como un punto de inicio adecuado:

Disolventes: A: 0.1% de ácido fórmico en metanol y B: 0.1% de ácido fórmico en agua (v/v)

5 Columna: Aguas Xterra C₁₈ 20 x 3.9 mm, 3.5 µm

Caudal: 1.5 ml.min⁻¹

Gradiente: 0% B durante 0.3 minutos, entre 0% y 100% B en 0.7 minuto, mantenido al 100% B durante 0.2 minutos, 100% a 0%B en 0.01 minutos.

10 *Análisis de datos y métodos de cálculo*

Las áreas de pico resultantes de los compuestos incubados se trasladan a una planilla de cálculo de Excel y un gráfico de ln [concentración residual] frente al tiempo producido y de la pendiente residual t_{1/2} estimada. El

15 tratamiento de los datos se asimiló posteriormente a un modelo farmacocinético de un compartimiento y con la utilización de la constante de eliminación (k) = ln(2)/t_{1/2}, una ecuación que expresa CL_{int} en términos de t_{1/2} puede derivarse como se indica en la siguiente ecuación, donde el
20 volumen se expresa en ml·10⁶ células⁻¹

$$CL_{int} = \frac{Volumen \times 0.693}{t_{1/2}}$$

t_{1/2} y CL_{int} para la pérdida del compuesto de origen de la incubación se determinaron posteriormente.

25 Al utilizar el protocolo anterior, se descubrió que el compuesto de la invención tiene una liberación intrínseca de hepatocitos humanos de 2.9 (± 0.94) µL/min/10⁶ de células.

30 Una liberación metabólica baja en seres humanos suele derivar en una vida media humana significativamente más larga. Los métodos de predecir la liberación metabólica en seres humanos son conocidos por los entendidos en la técnica. Por ejemplo, la liberación metabólica humana puede

predecirse a partir de datos de liberación intrínseca de hepatocitos humanos in vitro, datos de unión de proteínas plasmáticas humanas in vitro medidos y un coeficiente de distribución medido ($\log D_{7.4}$) (ver, en particular, Austin et al (2005), *Drug Metab. Dispos.*, 33, 419-425; y Riley et al (2005), *Drug Metab. Dispos.*, 33, 1304-1311).

Medición de la unión de proteínas plasmáticas humanas (hPPB)

La medida de unión de un fármaco a proteínas plasmáticas es un factor fundamental en la determinación de la potencia in vivo y la farmacocinética. El método utilizado para determinar la medida de unión de las proteínas plasmáticas implica diálisis de equilibrio del compuesto entre plasma y tampón a 37°C. Las concentraciones del compuesto en el plasma y tampón se determinan posteriormente utilizando cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con detección de espectroscopía de masas (MS). El método de diálisis implica el uso de mezclas de hasta 10 compuestos de manera simultánea. En las concentraciones utilizadas en el ensayo, no existe una diferencia significativa en los resultados cuando los compuestos se utilizan solos o en mezclas.

Descripción del ensayo

Las membranas (corte de peso molecular de 5000) se prepararon en primer lugar remojándolas en tampón de diálisis durante un minuto de 1 hora. Las membranas de diálisis se colocaron posteriormente en celdas de diálisis.

Se prepararon las células madre de los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO). Esta y todas las etapas de manejo de líquido posteriores se realizaron normalmente con un robot de manejo de líquidos Tecan. Se utilizaron mezclas de hasta cinco compuestos. La concentración de cada compuesto en una mezcla fue normalmente de 1mM. Las mezclas se

eligieron de manera tal que cada mezcla contenga compuestos que tuvieran al menos una diferencia de 5 unidades en peso molecular entre sí.

5 El plasma congelado (anticoagulante EDTA) se utilizó normalmente para el experimento de unión plasmática humana. El pH del plasma se ajustó a 7.4 utilizando HCl 1 M inmediatamente antes del uso.

10 La solución madre DMSO de compuestos (7.5 μ L) se agregó posteriormente a las celdas de diálisis junto con el plasma (750 μ l). Esto se hizo por duplicado para cada mezcla. Esto generó un 1% de DMSO en solución plasmática con cada compuesto a una concentración de 10 μ M (si la solución madre era 1 mM estándar). Las celdas de diálisis se sellaron, se aseguraron en una unidad de rotor Dianorm y
15 se equilibraron durante 18 horas a 37°C. Mientras las celdas de diálisis se equilibraron, las soluciones madre de DMSO se utilizaron para generar métodos HPLC/MS optimizados para uso en el análisis final de las muestras plasmáticas y de tampón.

20 Después de la equiparación, las celdas se abrieron y se utilizó un robot de manejo de líquidos Tecan para eliminar las alícuotas de los laterales plasmáticos y de tampón de cada una de las celdas de diálisis. El plasma blanco se agregó posteriormente a las muestras de tampón y
25 se agregó tampón a las muestras plasmáticas de forma tal que cada muestra estuviera en un matriz de plasma diluido 6 veces. Los estándares se prepararon de soluciones madre de DMSO y plasma blanco diluido 6 veces. Las concentraciones de los cuatro estándares fueron normalmente 50 nM, 150 nM,
30 500 nM y 2500 nM.

Las muestras y los estándares se analizaron utilizando HPLC con detección de MS, que permite la deconvolución de las mezclas de compuestos. El método HPLC implicó una

técnica de cambio de columna de salida de fluido de barrido que permite la inyección directa del plasma diluido.

Cálculo de resultados

5 Los cromatogramas se procesaron utilizando el software MassLynx que calcula automáticamente una curva de calibración para cada compuesto en una mezcla y posteriormente interpola las concentraciones de muestras de tampón y plasmáticas. Estas concentraciones aún necesitan correcciones para la dilución del plasma. El porcentaje de
10 unión se calculó a partir de los datos MassLynx utilizando la siguiente ecuación:

$$\%unido = 100 - 100 \left(\frac{1.2 \times \text{Concentración de tampón}}{6 \times \text{concentración plasmática}} \right)$$

15 El factor de 1.2 en el numerador representa la dilución pequeña de las muestras acuosas con plasma. El factor de 6 en el denominador se utiliza para corregir la dilución 6 veces realizada de las muestras plasmáticas con tampón.

20 El % libre (100% unido) para cada compuesto se calculó a partir de los datos de concentración y posteriormente se registró.

25 Al utilizar el protocolo anterior, se descubrió que el compuesto de la invención tiene una unión de proteína plasmática humana (% libre) de 0.11 (± 0.05).

Medición del Coeficiente de distribución con un pH 7.4
(LogD_{7.4})

30 Se colocaron los compuestos de interés (1 mg) en viales de propileno individuales de 1-mL, mantenidos en una placa de 96 pocillos junto con 1-octanol (700 μ L) y se presurizaron con tampón de fosfato 0.02 M (pH 7.4). Posteriormente, la placa se agitó durante la noche seguida

de la centrifugación (800 g durante 15 minutos) para sedimentar todo sólido no disuelto. Se prepararon hasta 24 mezclas de 10 compuestos (o menos) colocando las soluciones de 1-octanol (100 µL) en una placa de tubos de muestra de vidrio de 12-mL. Las soluciones se juntaron utilizando un algoritmo a medida, de forma tal que ninguno de los compuestos en cada muestra tuviera una masa monoisotópica en 2 daltons del otro, lo que permitió una simple resolución de los componentes de la mezcla durante la cuantificación de MS. La agrupación de compuestos se realizó robóticamente y se controló utilizando listas de trabajo a medida generadas automáticamente. Si una mezcla contenía menos de 10 compuestos, se agregaba 1-octanol (presurizado con tampón de fosfato 0.02 M [pH 7.4]) para alcanzar el volumen total de la fase de 1-octanol de 1 mL. Posteriormente, se agregó tampón de fosfato saturado con 1-octanol (0.02 M, pH 7.4, 2 mL) a cada mezcla antes de agitar (450 rpm durante 30 minutos) y la centrifugación (800 g durante 15 minutos). Las fases finales de 1-octanol y acuosa de cada mezcla de partición se separaron mecánicamente. La primera etapa consistió en tomar una alícuota de la fase de 1-octanol (20 µL) para el análisis de LC utilizando una clase líquida de 1-octanol. La segunda etapa consistió en eliminar el exceso de la fase de 1-octanol para exponer la fase acuosa. Esto se realizó mediante aspiraciones repetidas de 1-octanol de varias posiciones en los tubos de muestra. La etapa final en la separación consistió en tomar una alícuota de la fase acuosa (50 µL). Las alícuotas de 1-octanol y acuosa se diluyeron en serie utilizando DMSO para generar las muestras finales para el análisis de LC/MS. Se realizaron cinco diluciones secuenciales de cada fase final de 1-octanol, cubriendo un intervalo de 10000 veces en

concentración. Las áreas de pico de MS de estas soluciones se utilizaron para generar un registro (área de pico) frente a la línea de calibración del registro (concentración relativa). También se prepararon tres diluciones secuenciales de cada fase acuosa final que cubren un índice de concentración de 100 veces y se seleccionó un área de pico de LC/MS de una de las tres diluciones que mejor se adaptaban al intervalo de la línea de calibración, permitiendo la interpolación de la concentración relativa. Para minimizar la medida de traslado, el orden del análisis de LC/MS comenzó con la dilución menos concentrada de 1-octanol seguida por diluciones más concentradas, seguida de dos inyecciones en blanco y posteriormente las diluciones de la fase acuosa en concentraciones mayores. Log $D_{7.4}$ se calculó de la relación de una de las concentraciones relativas de 1-octanol y la concentración relativa acuosa interpolada después de la corrección en la medida de la dilución de las soluciones de 1-octanol y acuosa.

Al utilizar el protocolo anterior, se descubrió que el compuesto de la invención tiene un Log $D_{7.4}$ de 1.9.

Ejemplo de referencia

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes y con referencia a las Figuras adjuntas.

Se pueden utilizar las siguientes abreviaturas:

DSC	Calorímetro de barrido diferencial
DMSO	Dimetilsulfóxido
g	Gramo(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
LCMS	Cromatografía líquida - espectroscopía de masa
mL	Mililitro(s)

MTBE	Terc-butil metil éter
MTDSC	Calorímetro de barrido diferencial a temperatura modulada
NMP	N-Metilpirrolidona
5 TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMBA	Ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico
XRPD	Difracción por rayos X

10 Los espectros de ^1H NMR se registraron en un instrumento Bruker Avance 600 (600 MHz), un instrumento Bruker DRX 500 (500 MHz), un instrumento Bruker 300 (300 MHz) o un instrumento Varian UnityInova 500 MHz, 400 MHz o 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo -d (CDCl₃; δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido-d₆ (d₆-DMSO; δ_{H} 2.50 ppm) o 15 metanol-d₄ (CD₃OD; δ_{H} 3.31 ppm), o un estándar interno de tetrametilsilano (TMS; δ_{H} 0.00 ppm) se utilizaron como referencia. Las soluciones de muestra también pueden 20 contener un estándar interno (por ejemplo, ácido maleico, 2,3,5,6-tetracloronitrobenceno o bencil benzoato) para la determinación del ensayo y/o ácido trifluoroacético agregado para mover las señales de protón intercambiables (por ejemplo, del ácido maleico) de las resonancias de analito. Los datos espectrales se informan como una lista 25 de desviaciones químicas (δ , en ppm) con una descripción de cada señal, utilizando abreviaturas estándar (s = único, d= doble, m=múltiple, t=triple, q = cuarteto, br = amplio, etc.). Se conoce en la técnica que se incluyen las desviaciones químicas y las constantes de acoplamiento- J pueden variar ligeramente como resultado de diferencias en 30 la preparación de muestras, por ejemplo concentración de analito y aditivos o no (por ejemplo, estándares de ensayo de NMR o ácido trifluoroacético).

Se llevaron a cabo reacciones a gran escala en reactores de acero inoxidable o de acero revestido con vidrio con camisas de transferencia de calor y que poseían equipos auxiliares adecuados.

5 Los espectros de masa se registraron en un electrospray Angilent MSD (+ve y -ve APCI o (por ejemplo, en multimodo)) Waters Micromass ZQ (electrospray +ve y -ve) seguido por HPLC analítico. Donde se dan valores para m/z , solo se informan iones que indican la masa de origen y los
10 iones de masa calculados son los iones de masa positivos o negativos: $[M]^+$, $[M+H]^+$, $[M-H]^-$ or $[M+2H-BOC]^+$.

Los compuestos base y sub-base de los ejemplos y las preparaciones se denominaron utilizando el programa de denominación de IUPAC Estruct = Nombre 9.0.7 de
15 CambridgeSoft Corporation.

La cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) se realizó en columnas de fase inversa envasadas con sílice unido a octadecilo. Se utilizaron instrumentos de HPLC equipados con detectores de UV ($\lambda = 230$ nm) y bombas de
20 gradiente. Se utilizaron granulometría de fase estacionaria, las dimensiones de columna, las fases móviles (acetonitrilo y agua, pH ajustado con ácido trifluoroacético) y cronogramas de gradiente, caudales y temperatura adecuada para los análisis específicos. Las
25 soluciones de muestra se prepararon a una concentración principal de analito de aproximadamente 0.5 mg mL^{-1} utilizando diluyentes adecuados.

Salvo que se indique lo contrario, los materiales de inicio estaban disponibles comercialmente. Todos los
30 disolventes y los reactivos comerciales eran de grado laboratorio y se utilizaron como se recibieron. Todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura entre 17 y 28°C , y de corresponder, en

una atmósfera de un gas inerte como nitrógeno. El material de inicio (E)-but-2-en-1-ol se secó en tamices moleculares 3A antes de su uso.

5 La HPLC analítica se realizó utilizando una columna Waters XBridge® C8 de 3.5 µm eluyendola con un gradiente de acetonitrilo en 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso, 0.1% de ácido fórmico acuoso, 0.1% de acetato de amonio acuoso o 0.1% de amoníaco acuoso; una columna Waters XBridge® C18 de 3.5 µm con un gradiente de acetonitrilo en 0.1% de amoníaco
10 acuoso; una columna Waters Symmetry® C18 de 3.5µm con un gradiente de acetonitrilo en 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso; una columna Waters Sunfire® C8 de 3.5 µm con un gradiente de acetonitrilo en 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso; una columna Phenomenex Gemini® C18 de 3 µm con un
15 gradiente de acetonitrilo en 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso; una columna de amida Polaris C18 de 3.5µm que se eluye con un gradiente de metanol en 0.1% de ácido fórmico acuoso; o una columna de fenilo Ace de 3.5 µm que se eluye con un gradiente de metanol en 0.1% de ácido fórmico
20 acuoso; o una columna de fenilo Ace de 3.5µm que se eluye con un gradiente de metanol en 0.1% de ácido fórmico acuoso. Los espectros de UV de los picos eluidos se midieron utilizando una red de diodos en un sistema Agilent 1100® o equivalente;

25 La CG analítica quiral se realizó utilizando CG serie Agilent 6890 con un inyector con/sin fraccionamiento que usa una columna ChromPak Chiraldex CB (25 m x 0.25 mm con un espesor de fase de 0.25µm) o una columna ChromPak Chiraldex CB (25 m x 0.32 mm con un espesor de fase de
30 0.25µm). Los espectros de los picos eluidos se registraron utilizando un detector de ionización de llama. Todas las muestras se derivaron mediante anhídrido acético o (N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida) antes del análisis CG.

La HPLC analítica quiral se realizó utilizando una columna AD-H Chiral Pak de 5 μm con un 25% de etanol en isohexano. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron utilizando una red de diodos en un sistema Agilent 1100® o equivalente.

El análisis del agua fue llevado a cabo mediante titulación de Karl-Fischer.

El análisis de difracción por rayos X (XRPD) se realizó en muestras preparadas de conformidad con métodos estándar, por ejemplo, aquellos descritos en Giacovazzo, C. et al (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, Nueva York. Los análisis por rayos X se realizaron utilizando una máquina PANalytical X'Pert en una configuración $2\theta - \theta$ o una máquina PANalytical Cubix en una configuración $\theta - \theta$ sobre una distancia de barrido de 2° a 40° 2θ con una exposición de 100 segundos por un aumento de 0.02° . Los rayos X se generaron mediante un tubo de enfoque largo de cobre operado a 45kV y 40mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue 1.5418 Å. Los datos se recolectaron en porta muestras de fondo cero en donde se colocó ~ 2 mg del compuesto. El porta muestras se fabricó con un cristal único de silicio, que había sido cortado por un plano no difractorio y posteriormente pulido en un acabado ópticamente liso. La incidencia de rayos X sobre esta superficie fue anulada por la extinción de Bragg.

Se sabe en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción por rayos X que tiene uno o más errores de medición en función de las condiciones de medición (como

equipamiento, preparación de muestra o máquina utilizada). En particular, se conoce que las intensidades en un patrón de difracción por rayos X pueden fluctuar en función de las condiciones de medición y la preparación de la muestra. Por ejemplo, los entendidos en la técnica de difracción por rayos X se darán cuenta que las intensidades relativas de los picos pueden variar de conformidad con la orientación de la muestra sometida a ensayo y con el tipo y la configuración del instrumento utilizado. El entendido en la técnica se dará cuenta, además, de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura exacta a la que la muestra se coloca en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. La planitud de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, un entendido en la técnica apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en la presente no deben interpretarse como absolutos y que cualquier forma cristalina que proporciona un patrón de difracción sustancialmente idéntico a los divulgados en la presente recae en el alcance de la presente divulgación. En general, un error de medición de un ángulo de difracción en un patrón de difracción por rayos X suele ser más o menos 0.2° 2-theta.

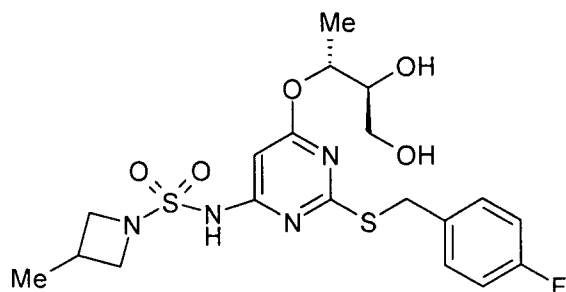
El punto de fusión se determinó mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) utilizando métodos estándar, por ejemplo, aquellos descritos en Höhne, G. W. H. et al (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlín. La respuesta calorimétrica de una muestra de ensayo a la temperatura creciente se investigó utilizando un calorímetro diferencial de barrido TA Q2000, con platillos de aluminio. Los pesos de la muestra variaron entre 0.5 y 5mg. El procedimiento se realizó en un flujo de gas de nitrógeno (50ml/min) y la temperatura se estudió entre 25°C

y 300°C a un índice constante de aumento de la temperatura de 10°C por minuto. Cuando se calcula el punto de fusión, se refiere a la temperatura de inicio en la endotérmica de fusión.

5 Un entendido en la técnica apreciará que pueden ocurrir variaciones ligeras en el punto de fusión medido a través de DSC como resultado de las variaciones en la pureza de la muestra, la preparación de la muestra y las condiciones de medición (por ejemplo, velocidad de
10 calentamiento). Se apreciará que las lecturas alternativas del punto de fusión pueden darse a partir de otros tipos de equipamiento o mediante el uso de condiciones diferentes a las descritas en la presente. Por lo tanto, el punto de fusión y las figuras endotérmicas calculadas en la presente
15 no se consideran valores absolutos y dichos errores de medición deben tenerse en cuenta cuando se interpretan datos de DSC. Como un entendido en la técnica comprenderá, el punto de fusión puede variar con la pureza de la muestra y su grado de cristalinidad. Aún los niveles bajos de
20 impurezas pueden afectar el punto de fusión medido. Por lo tanto, los puntos de fusión divulgados en la presente pueden variar en $\pm 5^{\circ}\text{C}$ de los valores calculados en la presente y la referencia a una sustancia que tiene un punto de fusión de "aproximadamente" debe interpretarse como que
25 tiene un valor de $\pm 5^{\circ}\text{C}$ de los valores calculados. Debe entenderse que las referencias a los puntos de fusión divulgados en la presente se refieren a la temperatura de inicio de la endotérmica de fusión. Un entendido en la técnica puede utilizar una optimización/calibración
30 rutinaria para configurar los parámetros instrumentales para un calorímetro diferencial de barrido para poder recolectar los datos comparables a aquellos presentados en la presente.

Ejemplo 1

N-(6-((2R,3S)-3,4-Dihidroxibutan-2-iloxi)-2-(4-fluorobenciltio)pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-1-sulfonamida



i) 2-(4-Fluorobenciltio)pirimidina-4,6-diol

Se agregó acetato de sodio (113 g) a una suspensión de 2-mercaptopirimidina-4,6-diol (80 g) en agua (900 mL) a temperatura ambiente. Se agregó por goteo una solución de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (105 g) en acetonitrilo (90 mL) durante 2 horas. La reacción se dejó en agitación durante 20 horas y la suspensión se filtró y se lavó con agua (3x) e isohexano (3x). El sólido se secó al vacío durante 2 horas y se hizo azeotrópico con tolueno (3x) para proporcionar el producto del subtítulo (125 g) como un sólido blanco.

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.62 (s, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 6.0, 14.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.37 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

ii) 4,6-Dicloro-2-(4-fluorobenciltio)pirimidina

Se agregó oxiclórico fosforoso (92 mL) a una suspensión del producto del subtítulo de la etapa (i) (100 g) y benciltriethylcloruro de amonio (9 g) en dimetoxietano (500 mL) y se calentó a reflujo durante 10 horas. La reacción se vertió cuidadosamente en hielo-agua agitada, se repartió entre agua (400 mL) y acetato de etilo (400 mL) y los extractos orgánicos se recuperaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El

producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución 1-40 % diclorometano en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del subtítulo (86 g) como un aceite rojo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.08 - 6.94 (m, 3H), 4.34 (s, 2H).

iii) 4-Cloro-6-((R)-1-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)-2-(4-fluorobenciltio)pirimidina

El producto del subtítulo de la etapa (ii) (85.7 g) e hidruro de sodio 60% (14,2 g) se suspendieron en tetrahidrofurán (1000 mL) y se enfriaron en hielo/agua durante 30 minutos. Una solución de (R)-1-((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Intermediario A) en 2-metiltetrahidrofurano (53% p/v) (104 mL) se agregó por goteo durante 20 minutos y la reacción se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se repartió entre agua (500 mL) y acetato de etilo (500 mL). El acuoso se volvió a extraer con acetato de etilo (2x500 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida con gradiente de elución 0-30% de acetato de etilo en isohexano utilizando Isolera LS. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar para proporcionar el producto del subtítulo (94 g) como un aceite amarillo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 1.39 (dd, J = 6.9, 27.4 Hz, 6H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

iv) N-(6-((R)-1-((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)-2-(4-fluorobencil-thio)pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-1-sulfonamida

Una solución del producto del subtítulo de la etapa
5 (iii) (94 g) disuelta en dioxano (700 mL) se trató con 3-metilazetidina-1-sulfonamida (Intermediario B) (42.5 g),
carbonato de potasio (65.1 g), diciclohexil(2',4',6'-
triisopropilbifenil-2-il)fosfina (11.2 g) y
tris(dibencilidaneacetona)dipaladio(0) (10.8 g) bajo
10 nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante
60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500
mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). Los
extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio,
se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar
15 producto en bruto. El producto en bruto se purificó
mediante cromatografía de sílice ultrarrápida con elución
30% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones puras
se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del
subtítulo (98 g) como un aceite rojo.

20 m/z [M+H]⁺ = 513 (calc=512) (APCI)

v) N-(6-((2R,3S)-3,4-Dihidroxiбутan-2-iloxi)-2-(4-fluorobenciltio)pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-1-sulfonamida

El producto del subtítulo de la etapa (v) (98 g) se
25 agitó en diclorometano (200 mL) a 0°C y se agregó ácido
trifluoroacético (200 mL). La reacción se dejó calentar a
temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas
adicionales (se formó el éster TFA del alcohol). Los
extractos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se
30 diluyó en metanol (20 mL) y se trató con amoníaco 7 M en
metanol (100 mL). La solución se agitó durante 20 minutos y
posteriormente se evaporó a sequedad para proporcionar
producto en bruto. El producto en bruto se purificó

mediante cromatografía de sílice ultrarrápida con gradiente de elución 50% a 100% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar el producto del título como un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar a sólido blanco cristalino (46.8 g).

m/z [M+H]⁺ = 473 (calc=472) (APCI)

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.37 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.59 (td, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.09 (d, 3H).

Se han analizado cristales del producto del título del Ejemplo 1 mediante XRPD. Los resultados se muestran en la Figura 1 y algunos de los picos característicos en el difractograma XRPD se presentan a continuación (RI representa intensidad relativa). Se omitieron de la tabla un número de picos débiles o muy débiles. Debido a los efectos de orientación preferidos algunos de los picos débiles que se omitieron pueden tornarse más significativos.

Posición °2- Theta	RI	Posición °2- Theta	RI
8.5	vs	21.2	s
9.7	vs	23.3	w
10.6	s	23.5	w
12.9	w	24.0	w
16.1	m	25.7	w
17.1	s		
19.9	vs		
21.1	m		

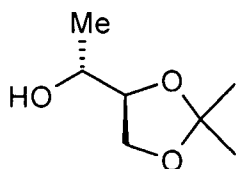
Abreviaciones

vs = muy fuerte; s = fuerte; m = medio; w = débil

El escaneado diferencial de perfil calorimétrico del producto del título del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 2.

Intermediario A

(R)-1-((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



i) Ácido 5,6-O-Isopropilidano-l-ascórbico

10 A una mezcla de ácido l-ascórbico (65 kg, 369 mol), acetona (283 kg) y 2,2-dimetoxipropano (46 kg, 443 mol) se agregó ácido p-toluenosulfónico (1.1 kg, 5.5 mol). La temperatura se ajustó a $25 \pm 5^\circ\text{C}$. La suspensión se agitó durante 2 horas, durante lo cual nitrógeno se insufló

15 frecuentemente a través de una válvula inferior para prevenir que el material decantara en el fondo del reactor. El análisis NMR (solvente: D_2O) mostró un 98.5 % de conversión.

Se agregaron heptanos (222 kg) y la temperatura se

20 ajustó a $5 \pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante al menos 30 minutos antes de filtrarse. Se lavaron rastros de la producto de acetonida en el reactor en la torta de filtrado utilizando los licores madre. La torta de filtrado se lavó con heptanos (111 kg) y se secó a 50°C para

25 proporcionar ácido 5,6-O-isopropilidano-l-ascórbico (73 kg, 336 mol) como un polvo casi blanco. Rendimiento: 91%.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, con ácido maleico y TFA) δ 4.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 7.0$, 8.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 6.3$, 8.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H).

30 **ii) 2-((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxiacetato de (R)-metilo**

Se cargó ácido 5,6-O-isopropilidano-l-ascórbico (58.8 kg, 272 mol) a una solución de hidróxido de sodio (27.5 kg,

50%, 340 mol) diluida con agua (294 kg), y la temperatura se ajustó a $30 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se cargó bicarbonato de sodio (57 kg, 680 mol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos antes de incrementar la temperatura a $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se agregó peróxido de hidrógeno 35% (55 kg, 562 mol) a la mezcla a $35 - 60^{\circ}\text{C}$ durante un período de tiempo de más de 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas antes de que el análisis NMR (solvente: D_2O) indicara <1% material de partida residual.

Se agregó sulfito de sodio (4.2 kg, 33 mol) al reactor y después de agitarse durante 30 minutos, una prueba de peróxidos resultó negativa.

Después de agregar más bicarbonato de sodio (34 kg, 408 mol), la mezcla se calentó hasta $70 \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante al menos una hora antes de que el análisis NMR (solvente: D_2O) indicara 98.5% de conversión al siguiente Intermediario, ácido (2R)-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il](hidroxi)etanoico.

Se redujo aproximadamente 150 L de agua bajo presión reducida antes de filtrarse las sales. La torta de filtrado se lavó con agua (30 L).

Se cargó NMP (330 kg) a la combinación de licores madre/lavado y la temperatura se ajustó a $30 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se cargó yoduro de metilo (83 kg, 585 mol) y se cerró el reactor. La temperatura se ajustó a $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se dejó reaccionar la mezcla de reacción durante al menos 120 minutos antes de que el análisis NMR (solvente: D_2O) indicara 6% de Intermediario ácido hidroxi etanoico residual.

Se cargó sulfito de sodio (56 kg, 446 mol) disuelto en agua (147 kg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución se extrajo cuatro veces durante 10 minutos a $30 \pm 10^{\circ}\text{C}$ utilizando 406 kg de tolueno en casa extracción.

Las fases orgánicas combinadas se concentraron mediante la eliminación del solvente, bajo presión reducida y una temperatura máxima de 70°C, hasta que se alcanzó un volumen residual de aproximadamente 350 L. La solución se enfrió a menos 30°C y se transfirió a recipientes de acero en un filtro Millipore para proporcionar 2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxiacetato de (R)-metilo una solución en tolueno (359 kg, 9.4%, 177 mol). Rendimiento: 65%.

¹H NMR coherente con muestra comercialmente disponible del producto del subtítulo.

iii) 2-((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tosiloxi)acetato de (R)-metilo

A partir de 2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxiacetato de (R)-metilo, una solución en tolueno (359 kg, 9.4%, 177 mol), tolueno se destiló bajo presión reducida y una temperatura máxima de 70°C hasta que la condensación se detuvo.

Se cargó acetonitrilo (153 kg) y la temperatura se ajustó a 25 ± 5°C. Se agregaron trietilamina (41 kg, 405 mol), 4-(dimetilamino)piridina (1.12 kg, 9.2 mol) y posteriormente, durante aproximadamente 30 minutos, una solución de p-toluenocloruro de sulfonilo (52.5 kg, 276 mol) en acetonitrilo (146 kg) a 25 ± 5°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante tres horas adicionales, el análisis NMR (solvente: d₆-DMSO) indicó una conversión aceptable (94%).

Se agregaron MTBE (235 kg) y agua (326 kg) y el sistema bifásico se agitó durante aproximadamente 3 horas, luego de lo cual el análisis HPLC indicó que el nivel de p-toluenocloruro de sulfonilo era <0.1% de área de pico total. La temperatura se ajustó a 25 ± 5°C y se dejó que se separara durante 15 minutos. La fase acuosa se recogió y se extrajo con MTBE adicional (156 kg) antes de descartarse.

Las dos fases orgánicas se reunieron y se lavaron con agua (326 kg). La fase orgánica se lavó 4 veces con cloruro de sodio (16 kg cada porción) solución en agua (140 kg cada porción), cada una durante 5 - 10 minutos a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

5 Posteriormente la fase orgánica se lavó dos veces con agua (185 kg por porción) cada una durante 5 - 10 minutos a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$. El análisis NMR (solvente: $\text{d}_6\text{-DMSO}$) mostró un $< 2\%$ NMP (residual a partir de la solución de partida), mediante moles relativos al Intermediario de éster sulfonato.

10 Carbón activado (6.0 kg) se cargó y la suspensión se agitó durante 15 minutos a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ antes de que se filtró el carbón en un filtro de dos bolsas paralelas. Un filtro de cartucho de $0.6\mu\text{m}$ se usó después de filtros de bolsa. Los filtros y pipetas de lavaron con MTBE (27 kg).

15 Los licores madre y los lavados se combinaron y se redujeron en volumen mediante la eliminación del solvente, bajo presión reducida y una temperatura máxima de 50°C , hasta que la condensación se detuvo. Se agregaron heptanos (106 kg) y la solución se redujo una vez más mediante la

20 eliminación del solvente, bajo presión reducida y una temperatura máxima de 50°C , hasta que la condensación se detuvo, lo que dejó aproximadamente 60 L de solución en el reactor. Se cargó MTBE (185 kg) seguido, luego de ajustar la temperatura a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$, mediante heptanos (75 kg). La

25 solución se enfrió a $0 - 5^{\circ}\text{C}$ durante no menos de 30 minutos y se agregó heptanos (150 kg) durante 20 minutos adicionales. La suspensión se agitó durante una hora a $0 - 5^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se filtró. la torta de filtrado se lavó con una mezcla de MTBE (16 kg) y heptanos (30 kg). El

30 producto húmedo se cargó a un secador de vacío y se secó a 35°C (a menos de 100 mbar), para proporcionar 2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tosiloxi)acetato de (R)-

metilo (51.3 kg, 154 mol) como un polvo marrón claro. Rendimiento: 87%.

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 7.83 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 6.6, 9.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 5.2, 9.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

iv) (S)-2,2-Dimetil-4-((R)-oxiran-2-il)-1,3-dioxolano

Se disolvió 2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tosiloxi)acetato de (R)-metilo (76.1 kg, 221 mol) en metanol (57 kg) y diclorometano (208 kg).

Se agregaron metanol (14 kg), diclorometano (53 kg) y un tercio de la solución de material de partida (74 mol) al reactor. La solución se templó a 10-15°C. Posteriormente, se cargó borohidruro de sodio (6.3 kg, 169 mol) en 18 porciones al reactor manteniendo la temperatura a 8 - 15°C. La mezcla se agitó durante media hora después de completar la adición. Se agregaron un tercio de la solución de material de partida (74mol), y más borohidruro de sodio (6.3 kg, 169 mol), seguido de una agitación durante media hora, utilizando el mismo procedimiento anterior. Este procedimiento se repitió nuevamente con el tercio final de la solución de material de partida (74 mol) y más borohidruro de sodio (6.3 kg, 169 mol). El análisis HPLC mostró un >99.9% de conversión al Intermediario 4-metilbencenosulfonato de (S)-1-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxietilo.

Se cargó diclorometano (200 kg) a la mezcla de reacción. solución metóxido de sodio en metanol (43 kg, 30%, 239 mol) se dosificó a 20-25°C durante 60 minutos. Después de aproximadamente media hora, el análisis HPLC indicó un 99.7% de consumición del alcohol Intermediario.

Se cargó una solución de acetato de sodio (25 kg) en agua (230 L) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó

durante 10-15 minutos a 20-25°C. Después de separación durante 15 minutos se eliminó la fase orgánica inferior. La fase acuosa superior se extrajo con diclorometano (376 kg). La fase orgánica inferior se eliminó, combinada con la primera fase orgánica, y la fase acuosa se eliminó.

Se cargó agua (359 L) a las fases orgánicas combinadas. Luego de agitarse durante 10-15 minutos a 20-25°C y reposar durante 15 minutos, la fase orgánica inferior se transfirió a una reactor que contenía sulfato de sodio (63 kg).

El volumen de la mezcla se redujo a 310 L mediante la eliminación del solvente, y posteriormente el sulfato de sodio se filtró. La torta de filtrado se lavó con diclorometano (94 kg). Los licores combinados se mezclaron bien y se eliminaron a barriles de acero mediante un filtro de bolsa de polipropileno para proporcionar solución de (S)-2,2-dimetil-4-((R)-oxiran-2-il)-1,3-dioxolano en DCM (467.5 kg, 6.2%, 203 mol) como un líquido amarillo transparente. Rendimiento: 91%.

Una muestra, libre de solventes, se puede aislar en pequeña escala mediante evaporación del solvente y posterior destilación al vacío.

¹H NMR (muestra aislada, 400 MHz, d₆-DMSO) δ 4,01 (dd, J = 6.6, 8.2 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 5.8, 8.2 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 2.6, 4,1, 5.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 4,1, 5.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 2.6, 5.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

v) (R)-1-((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

A partir de solución de (S)-2,2-dimetil-4-((R)-oxiran-2-il)-1,3-dioxolano en diclorometano (465 kg, 6.2%, 200 mol), se destiló diclorometano a 41-42°C y se reemplazó mediante THF (129 kg). La destilación se continuó a 60°C hasta alcanzar un volumen fijo en el reactor (235 L). Se dosificó una solución de hidruro litio aluminio (LAH) en

THF (26.4 kg, 10%, 70 mol) al reactor a 22°C y después de agitaciones repetidas a 25°C durante aproximadamente una hora, el análisis GC indicó > 99.9 % de consumición del material de partida.

5 Se agregaron pequeñas porciones de agua mediante un embudo de carga a una tasa que se ajustó para controlar la temperatura y la formación de espuma. Se agregó un total de 2.6 litros de agua (1 L por kg LAH). Se agregó solución de hidróxido de sodio (2.6 kg, 15%, 1L por kg LAH) de la misma
10 manera que el descrito para el agua. Se cargó agua (7.9 L, 3L por kg LAH) una vez más mediante el embudo de carga utilizando el mismo procedimiento anterior.

 La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con THF (36 kg). El filtrado se concentró mediante la
15 eliminación de THF, a una temperatura máxima de 85°C, hasta que la condensación se detuvo. Se cargó 2-MeTHF (129 kg) al reactor, y posteriormente el solvente se destiló hasta alcanzar un volumen de solución de aproximadamente 120 L. El análisis KF indicó <0.1% agua. La solución se retiró
20 mediante un filtro de cartucho a un tambor recubierto de PE para proporcionar solución de (R)-1-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (103 kg, 27%, 187 mol) como un líquido transparente amarillo claro. Rendimiento: 94%.

 Una muestra, libre de solventes, puede aislarse en
25 pequeña escala mediante evaporación del solvente y posterior destilación al vacío.

¹H NMR (muestra aislada, 400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 4.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
30

 Alternativamente, se puede preparar Intermediario A [(R)-1-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol] como se indica a continuación:

Método A:

Se disolvió 40g de (1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil] 3,4,5-trimetoxibenzoato (117.5mmol) en metanol 7 rel vol (280mL). A esta solución se cargó 20g de hidróxido de sodio acuoso 47% p/p (2 equivalentes, 235 mmol) y la solución se calentó hasta 50°C. La reacción se completó, en general, en 1-2 hrs y se evaporó bajo presión reducida. Se cargó 2-metil-tetrahidrofurano (160mL, 4rel. vol) y la mezcla se evaporó nuevamente bajo presión reducida para eliminar rastros de metanol. Se cargó 2-metil-tetrahidrofurano adicional (200mL, 5rel. vol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de filtrarse. La torta de filtrado se lavó con 72mL (1.8vol) tetrahidrofurano de 2-metilo. El filtrado transparente se concentró nuevamente bajo presión reducida para proporcionar el alcohol como un aceite incoloro.

Rendimiento:13.4g (78%)

Método B:

Se disolvió 20g (1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]-3,4,5-trimetoxibenzoato (58.76mmol) en 10 rel vol (200mL) tetrahidrofurano de 2-metilo. A la solución clara se cargó 4,24 mL de metil-tributilcloruro de amonio (solución acuosa al 75%, 11.75 mmol) seguido de 9.89g (58.76mmol) de una solución de hidróxido de potasio acuoso al 50%. La mezcla resultante se agitó a 50°C y se completó (<1% de material de partida residual) típicamente en 20hrs. La suspensión se filtró y el filtrado transparente se secó adicionalmente por destilación al vacío a aproximadamente un volumen de 100mL. La mezcla se filtró, se cubrió con 100mL de tetrahidrofurano de 2-metilo y se concentró nuevamente a 20mL de volumen total. La solución transparente resultante se diluyó con 30mL de

tetrahidrofurano de 2-metilo que se usó previamente para lavar el recipiente.

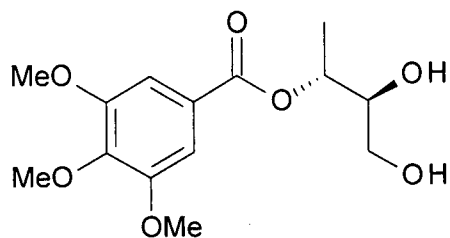
Rendimiento: 50mL solución in tetrahidrofurano de 2-metilo que contenía 7.9g (92%) de (R)-1-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol.

Una muestra libre de solventes, puede aislarse en pequeña escala mediante evaporación del solvente y posterior destilación al vacío.

^1H NMR (muestra aislada, 400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 4.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

Se preparó (1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]-3,4,5-trimetoxibenzoato como se indica a continuación:

[(1R,2S)-2,3,-dihidroxi-1-metil-propil] 3,4,5-trimetoxibenzoato



Como el rendimiento y el exceso enantiomérico del producto dependen mucho del nivel de agua residual en solventes y reactivos, la reacción necesita la asistencia de un segundo agente, comúnmente tamices moleculares 3 Ångstrom. El contenido de agua en solventes y reactivos combinado no debe sobrepasar 0.038 equivalentes molares de alcohol E-crotílico.

Se agregó alcohol E-crotílico (20kg a 100% p/p, 277 mol) a aproximadamente 20°C a través de un cartucho que contenía comprimidos de tamices moleculares de 3 Ångstrom

(8 kg) a una tasa constante durante aproximadamente 80 minutos a un recipiente de recolección seco. Después de una pausa de aproximadamente 32 minutos, el cartucho se limpió insuflando nitrógeno presurizado durante
5 aproximadamente 31 minutos. Aproximadamente el 85% del alcohol E-crotílico de entrada se recuperó como alcohol E-crotílico.

Una solución de alcohol E-crotílico seco (20 kg @ 100% p/p, 277 mol), tartrato de L-(+)-diisopropilo (11.7 kg,
10 50 mol) y tolueno (167 kg) a aproximadamente -8°C se cargó con isopropóxido de titanio (11.8 kg, 42 mol) y tolueno (33 kg). La partida se agitó durante aproximadamente 30 minutos, antes de cargar hidropéroxido de cumeno (87% p/p, 58.2 kg, 333 mol) y tolueno (78 kg) durante al menos 4
15 horas. La partida se agitó durante aproximadamente 2 horas, antes de cargar ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (2.9 kg, 13.9 mol). La partida se cargó durante aproximadamente 1 hora a una suspensión de isopropóxido de titanio (7.9 kg, 28 mol), ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (47.1 kg, 222 mol) y tolueno
20 (152 kg) a aproximadamente 30 °C, seguido de un lavado en línea con tolueno (17 kg). Se agregaron isopropóxido de titanio (23.7 kg, 83 mol) y tolueno (40 kg) durante aproximadamente 2 horas, y la partida se agitó durante aproximadamente 3 horas. La partida se enfrió y se cargó
25 con trimetilfosfito (17.2 kg, 139 mol) y tolueno (35 kg). La partida se calentó hasta aproximadamente 30 °C, antes de lavarse dos veces con ácido clorhídrico acuoso (10% p/p, 84 kg y después 63 kg), y posteriormente tres veces con agua (3 x 60 kg). Las fases acuosas combinadas se lavaron con 2-
30 metiltetrahidrofurano (344 kg). Las fases orgánicas se combinaron y posteriormente se lavaron con agua (60 kg), antes de destilarse al vacío a una partida con un volumen de aproximadamente 260 ± 40 L.

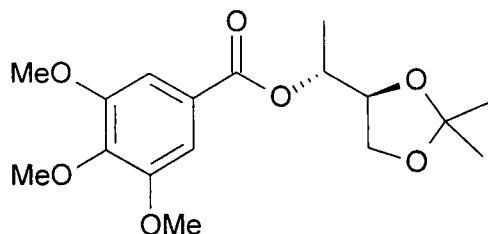
La temperatura se ajustó a aproximadamente 35 °C antes de agregar hexanos (65 kg) durante al menos 30 minutos. Se colocaron cuentas en la partida, y posteriormente se agitó durante al menos 1 hora antes de enfriarse a aproximadamente 0 °C durante al menos 3 horas. [Las cuentas se pueden obtener mediante la remoción de una parte de la solución a un recipiente separado y enfriando hasta a o por debajo de la temperatura de supersaturación. Los sólidos precipitados se pueden filtrar y devolverse directamente a la partida principal con la función de cuentas cristalinas en una cristalización controlada.]

Se agregaron hexanos adicionales (325 kg) durante al menos 2 horas y la suspensión se añejó durante al menos 1 hora adicional antes de que el sólido se aislara por filtración. El sólido se lavó con hexanos (2 x 130 kg) y posteriormente se secó hasta un peso constante. Rendimiento: 57% a 100% p/p. Intensidad = 93% p/p [también contiene ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (TMBA)].

¹H NMR [500 MHz, CDCl₃, con 2,3,5,6-tetracloronitrobenceno (TCNB) como estándar interno]; δ 7.71 (s, TCNB), 7.33 (s, TMBA residual), 7.26 (s, 2H), 7.24 (s, CDCl₃), 5.13 (m, 1H), 3.89 (m, 9H), 3.73 (m, 2H), 3.63 (1H, m), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

Exceso enantiomérico: típicamente 97%

(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil-3,4,5-trimetoxibenzoato



Una solución de [(1R,2S)-2,3,-dihidroxi-1-metil-propil] 3,4,5-trimetoxibenzoato (43.8 kg a 100% p/p, 146 mol, aproximadamente 97% de exceso enantiomérico) en 2-metiltetrahidrofurano (226 kg) a aproximadamente 30°C se cargó con ácido para-toluenosulfónico (0.6 kg, 3 mol). Se cargó 2,2-dimetoxipropano (38.0 kg, 365 mol) durante aproximadamente 40 minutos. La partida se agitó durante aproximadamente 2.5 horas antes de cargar una solución de bicarbonato de potasio acuoso (7% p/p, 167 kg). La temperatura se ajustó a aproximadamente 60 °C, antes de filtrar la partida a un recipiente estático, para eliminar especies de titanio residual. La fase inferior acuosa se eliminó y la partida se lavó con agua (131 kg), antes de destilarse al vacío a un volumen de aproximadamente 130 ± 20 L. Se cargó isooctano (212 kg), y la solución se destiló adicionalmente al vacío a un volumen de aproximadamente 240 ± 20 L. Se agregaron cuentas a la partida a 60 °C y posteriormente se agitó durante al menos 1 hora antes de enfriarse a aproximadamente 5 °C durante al menos 8 horas. [Las cuentas se pueden obtener mediante la remoción de una parte de la solución a un recipiente separado y enfriando hasta a o por debajo de la temperatura de supersaturación. Los sólidos precipitados se pueden filtrar y devolverse directamente a la partida principal con la función de cuentas cristalinas en una cristalización controlada.] La partida se añejó durante al menos 2 horas antes de que el sólido se aislara por filtración. El sólido se lavó con hexanos (85 kg) a aproximadamente -5°C, y posteriormente se secó hasta un peso constante. Rendimiento: 84% a 100% p/p. Intensidad = 100% p/p.

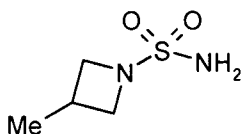
¹H NMR [400 MHz, CDCl₃, con 2,3,5,6-tetracloronitrobenceno (TCNB)]; δ 7.71 (s, TCNB), 7.28 (s,

2H), 7.24 (s, CDCl₃), 5.15 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 1.36 (m, 9H).

Exceso enantiomérico: típicamente > 99% ee (la temperatura de aislamiento se puede ajustar, en función de el exceso enantiomérico de del [(1R,2S)-2,3,-dihidroxi-1-metil-propil] 3,4,5-trimetoxibenzoato de partida, y el exceso enantiomérico deseado del (1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil-3,4,5 trimetoxibenzoato aislado.)

Intermediario B

3-Metilazetidina-1-sulfonamida



i) 3-metilazetidina-1-il sulfonilcarbamato de bencilo

Se cargó acetato de isopropilo (300 mL) en un recipiente de 1000 ml de tres cuellos y se enfrió a -10~-5°C. Se agregó cloruro sulfurisocianatídico (44,5 mL) a -5~10°C seguido por la adición de fenilmetanol (50.5 mL) en acetato de isopropilo (60 mL) a -5~10°C durante 60 minutos. La mezcla reaccionó a -5~10°C y se controló mediante HPLC hasta que el contenido de alcohol bencilo fue <2% (después de 1 hora a 0°C). Una mezcla de acetonitrilo (300 mL), hidrocloreuro de 3-metilazetidina (50 g) (Intermediario C, tanto comercialmente disponible o preparado como se indica a continuación) y trietilamina (162 mL) se agitó en un recipiente de 2000 mL de tres cuellos y a este se agregó por goteo la solución del Intermediario clorosulfonilcarbamato de bencilo en acetato de isopropilo (360 mL) a <-5°C durante 90 minutos. La mezcla se dejó calentar a RT durante la noche. La reacción se inactivó con ácido acético y pH se ajustó a 4~5. La mezcla se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de isopropilo (500 ml) y se separó. La fase orgánica se combinó y se lavó con

salmuera 10% (2x120 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y la torta de filtrado se lavó con acetato de isopropilo (30 ml) y se filtró para proporcionar el producto del subtítulo (145 g) como un aceite rojo.

5 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.43 (s, 1H), 7.57 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 1.22 - 1.11 (d, 3H).

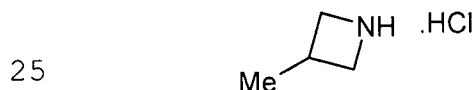
ii) 3-Metilazetidina-1-sulfonamida

10 El producto del subtítulo de la etapa (i) (132 g) se separó en 2 reactores y se agregó a una solución agitada de 10% Pd/C (4.94 g) en etanol (1000 mL). La mezcla se hidrogenizó a 3.00 bar durante 16 horas. El solvente se evaporó para proporcionar producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice
15 ultrarrápida, elución al 30% de acetato de etilo en diclorometano (manchado con KMnO_4). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del título (60.3 g) como un sólido blanco.

20 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s, 2H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Intermediario C

Hidrocloreuro de 3-metilazetidina



i) 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de bencilo

30 Una solución de azetidina-3-ol (14,7 g) se disolvió en THF (170 mL) y agua (85 mL) se trató con carbonato de potasio (37.1 g) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriarse a 0 °C y agregar carbonocloruro de bencilo (20.0 mL) por goteo durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se

agitó a 20 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El material orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar producto en bruto como aceite incoloro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, elución al 50% de acetato de etilo en isohexano a 100% de acetato de etilo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del subtítulo (19.40 g, 69.8 %) como un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.70 - 4.54 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 6.7, 9.9$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 4.4, 10.0$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H).

ii) 3-oxoazetidina-1-carboxilato de bencilo

Una solución del producto del subtítulo de la etapa (i) (17.9 g) en DMSO (100 mL) se agregó por goteo durante 15 minutos a una solución de trióxido de piridina sulfurosa (44,7 g) y trietilamina (39.3 mL) en DMSO (200 mL) a 0 °C (leve exotermia a 5°C). La mezcla se calentó hasta RT después de 5 minutos y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, elución 100% diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del subtítulo (17.9 g) como un aceite amarillo claro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.78 (s, 4H).

iii) 3-Metilenoazetidina-1-carboxilato de bencilo

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (93 g) y terc-butóxido de potasio (29.3 g) en éter dietílico (700 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se calentó a 35 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla amarilla brillante se trató con el producto del subtítulo de la etapa (ii) (17.9 g) en éter dietílico (200 mL) por goteo durante 1 hora a 35 °C (se formó una suspensión anaranjada). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través una almohadilla de celite y se lavó con éter dietílico. El filtrado se lavó con agua (300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, elución 10% de acetato de etilo en isohexano a 50% de acetato de etilo en isohexano (manchado con KMnO₄). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del subtítulo (14.1) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.01 (m, 2H), 4.57 (t, 4H).

iv) Hidrocloruro de 3-metilazetidina:

Una solución del producto del subtítulo de la etapa (iii) (14.1 g) disuelta en etanol (100 mL) se trató con 10% Pd/C (de tipo JM 87L) (1.48 g) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 40 horas a 4.50 bar de presión de gas de hidrógeno. El grupo protector Cbz seguía unido por lo que se cambió a hidróxido de paladio sobre carbón (2 g) en etanol (100 mL). La mezcla se hidrogenizó durante 24 horas adicionales a 4.50 bar. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite y el filtrado se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó HCl 4M en dioxano (26.0 mL) por goteo y se evaporó la solución a

sequedad para proporcionar el producto del título (7.46 g) como un aceite marrón claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 2H), 3.95 (ddd, J = 7.4, 9.8, 11.4 Hz, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.85 (dt, J = 6.7, 14.2 Hz, 1H), 1.16 (d, 3H).

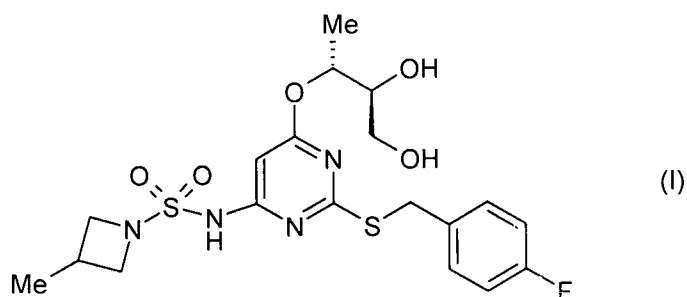
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

Reivindicaciones

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un compuesto que es (a) una sulfonamida pirimidina de fórmula (I) o (b) una sal farmacéuticamente aceptable de esta:

10



15

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación de la fórmula (I).

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para uso en terapia.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

25

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para el tratamiento de una enfermedad mediada por quimiocina.

30

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del colon irritable, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide o soriasis.

8. Un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocina en un mamífero que sufre o tiene el riesgo de sufrir dicha enfermedad, que comprende la administración al mamífero en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.

9. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 en una forma cristalina.

10. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizada por un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con al menos un pico a 2-Theta (en grados) seleccionado de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9, y 21.2.

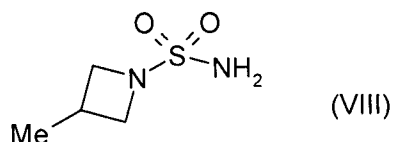
11. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizada por un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con al menos dos picos a 2-Theta (en grados), seleccionado de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9, y 21.2.

12. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizada por un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con al menos tres picos a 2-Theta (en grados), seleccionado de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9, y 21.2.

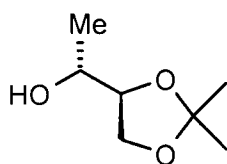
13. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizada por un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, con picos a 2-Theta (en grados), seleccionado de 8.5, 9.7, 10.6, 17.1, 19.9, y 21.2.

14. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizada por que dicha forma tiene un patrón de difracción por rayos X, medido utilizando una longitud de onda de rayos X 1.5418 Å, sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

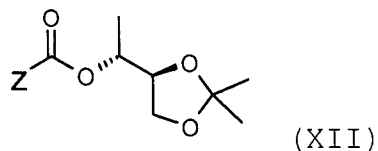
15. Un compuesto que es (a) una azetidina sulfonamida de fórmula (VIII) o (b) una sal de esta:



16. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VI):

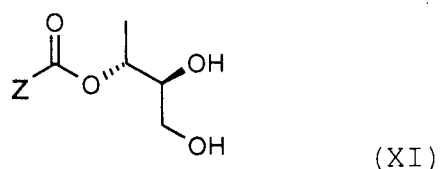


a partir de un compuesto de fórmula (XII):



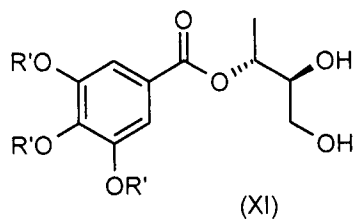
donde Z se selecciona de 3,4,5-tri-alkilC₁₋₄oxifenilo, 4-fenilfenilo, 4-alkilC₁₋₄oxifenilo, 2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo y 3,5-dinitrofenilo.

17. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 16, donde el compuesto de fórmula (XIII) se prepara de un compuesto de fórmula (XI):



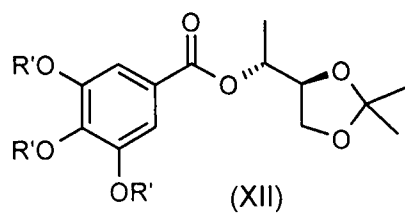
donde Z es como se define en la reivindicación 16.

18. Un compuesto de fórmula (XI') o una sal de este:



donde R' es alquiloC₁₋₄.

19. Un compuesto de fórmula (XII') o una sal de este:



donde R' es alquiloC₁₋₄.

10

15

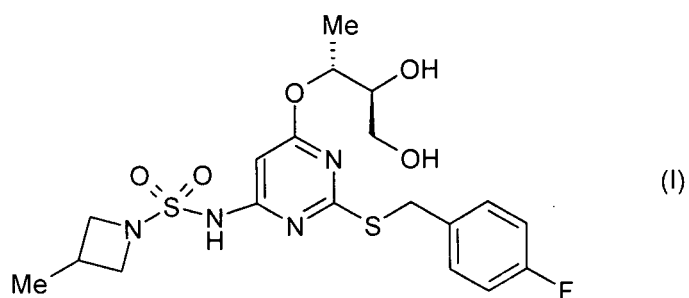
20

25

30

RESUMEN

Se proporciona un compuesto que es (a) una sulfonamida
pirimidina de fórmula (I) o (b) una sal farmacéuticamente
aceptable de esta, formas cristalinas del compuesto,
5 procesos para obtener el compuesto, intermediarios
farmacéuticos utilizados en la fabricación del compuesto y
composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto.



15 El compuesto es útil en el tratamiento de una
enfermedad/trastorno en donde la modulación de la actividad
del receptor de quimiocina es beneficiosa.

Difractograma de polvo de rayos X de la Forma A del compuesto de la invención

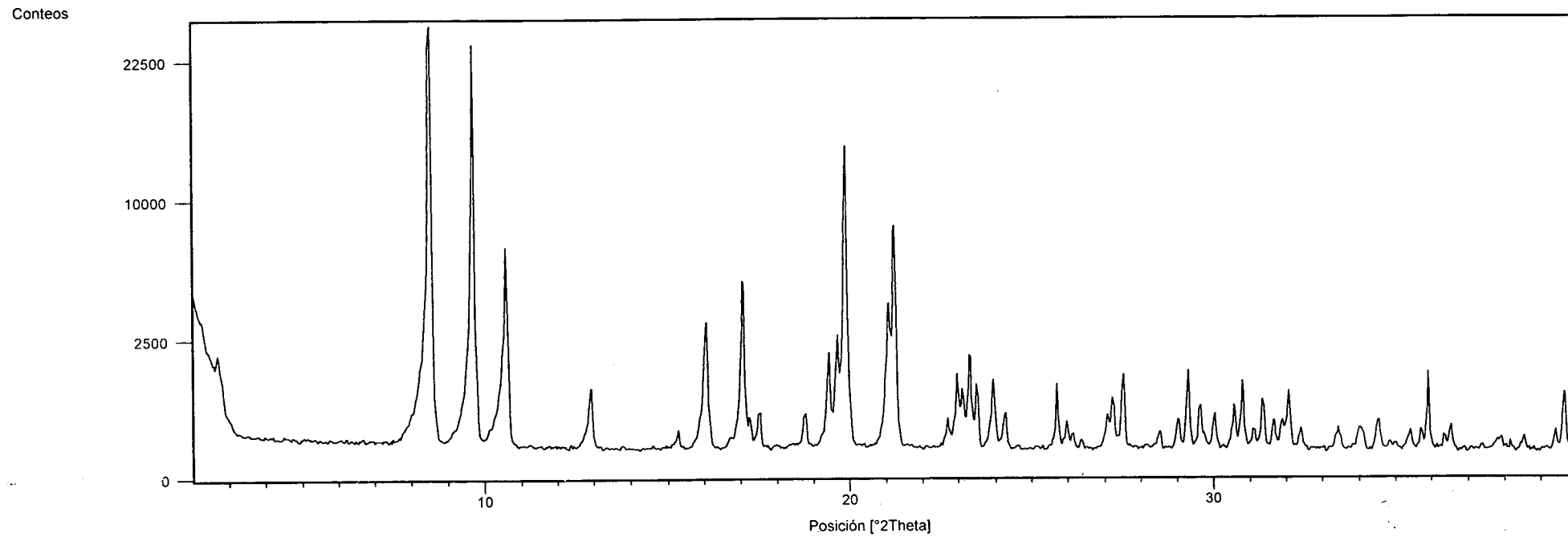
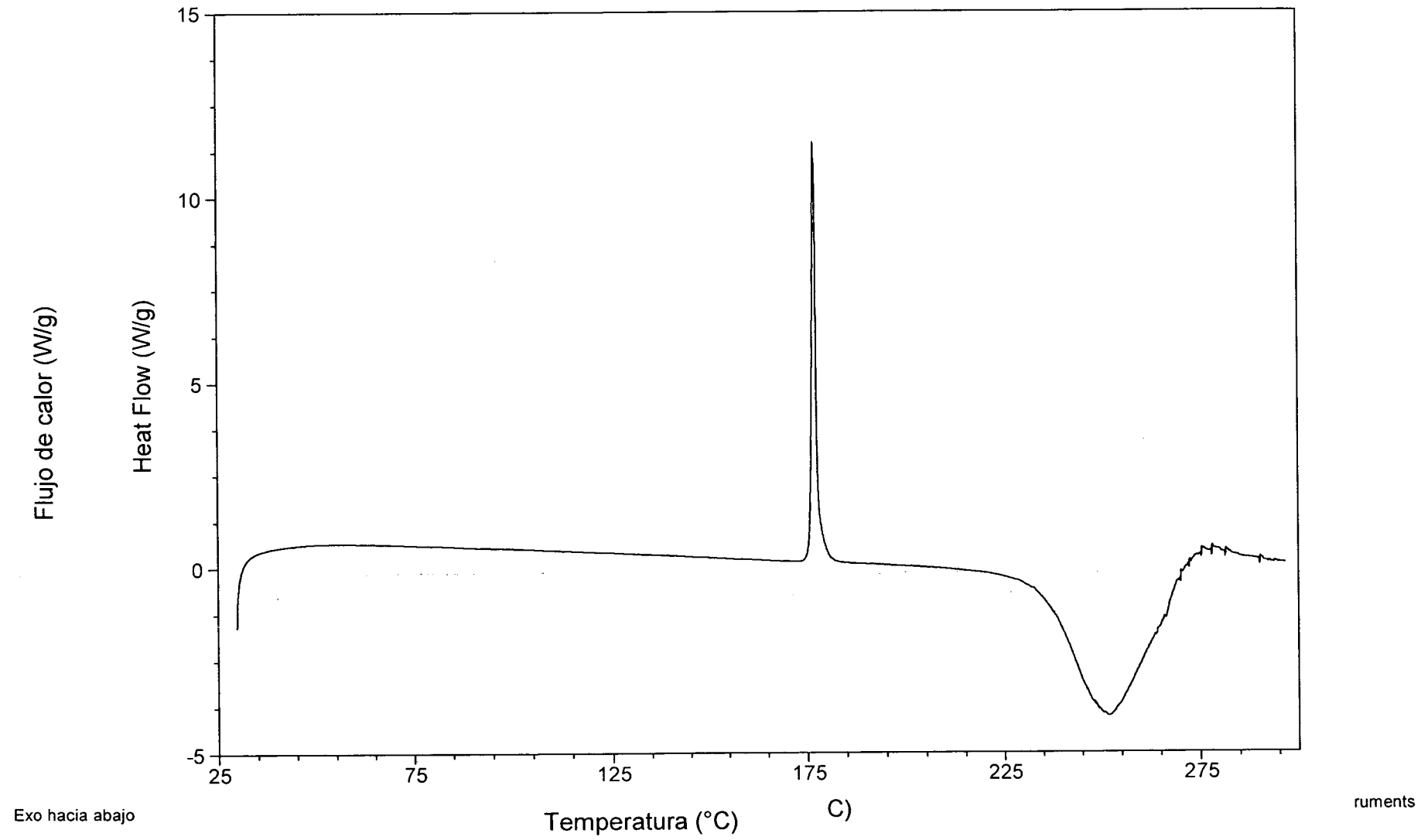


Figura 1

Perfil de calorimetría de barrido diferencial de la Forma A del compuesto de la invención



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
17 de enero de 2013 (17.01.2013)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2013/008002 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 403/12 (2006.01) C07D 317/20 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) C07D 317/24 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07C 69/92 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/GB2012/051620

(22) Fecha de presentación internacional:

10 de julio de 2012 (10.07.2012)

(25) Idioma de presentación:

inglés

(26) Idioma de publicación:

inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:

61/506,737 12 de julio de 2011 (12.07.2011) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante (solo para MG): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 2 Kingdom Street, London, Greater London W2 6BD (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo para US): CONNOLLY, Stephen [GB/SE]; AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal (SE). EBDEN, Mark, Richard [GB/GB]; C/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). LANGER, Thomas [DE/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). STEVEN,

Alan, Robert [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). STEWART, Craig, Robert [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). TOMLIN, Paula, Margaret [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). WALTERS, Iain, Alastair, Stewart [GB/GB]; C/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). WILLIAMS, Andrew, John [GB/GB]; AstraZeneca, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Mandatarios: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY et al.; AstraZeneca AB, SE-151 Södertälje (SE).

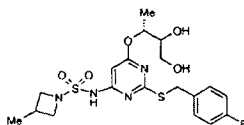
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[continúa en la página siguiente]

(54) Title: N- (6- ((2R,3S) -3,4-DIHYDROXYBUTAN-2-YLOXY) -2- (4 - FLUOROBENZYLTHIO) PYRIMIDIN- 4 - YL) -3-METHYLAZETIDINE- 1 - SULFONAMIDE AS CHEMOKINE RECEPTOR MODULATOR

(54) Título: N-(6-((2R,3S)-3,4-DIHDROXIBUTAN-2-ILOXI)-2-(4-FLUOROBENCILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)-3-METILACETIDINA-1-SULFONAMIDA COMO MODULADOR DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA



(57) Abstract: There is provided a compound which is (a) a pyrimidine sulfonamide of formula (I) or (b) a pharmaceutically acceptable salt thereof, crystalline forms of the compound, processes for obtaining the compound, pharmaceutical intermediates used in the manufacture of the compound, and pharmaceutical compositions containing the compound. The compound is useful in the treatment of a disease/condition in which modulation of chemokine receptor activity is beneficial.

(57) Resumen: Se proporciona un compuesto que es (a) una sulfonamida pirimidina de fórmula (I) o (b) una sal farmacéuticamente aceptable de esta, formas cristalinas del compuesto, procesos para obtener el compuesto, intermediarios farmacéuticos utilizados en la fabricación del compuesto y composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto. El compuesto es útil en el tratamiento de una enfermedad/trastorno en donde la modulación de la actividad del receptor de quimiocina es beneficiosa.

WO 2013/008002 A1

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Publicada:** - *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

COLOMBIA

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

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

ASTRAZENECA AB

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **SE-151 85 Södertälje, Suecia**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

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

Dado y firmado en **WIKORIN**

a los **22** días de **JULIO 2013**

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

ASTRAZENECA AB

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at Suite **SE-151 85 Södertälje, SE**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative; Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

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

Granted and signed at

on this day of of

Firma / signature

MIGUEL RIGUEIRO
GERENTE
APODERADO

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2012/051620

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 04 October 2013 (04.10.2013)	
Applicant's or agent's file reference 104149-WO/R&I	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2012/051620	International filing date (day/month/year) 10 July 2012 (10.07.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address CONNOLLY, Stephen AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden	State of Nationality GB	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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

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

Name and Address CONNOLLY, Stephen c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK 10 4GT United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Biarge-Thurre Marina e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001165

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012835	08/01/2014	90.526.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-004182- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:07:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

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

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

, Enero 8 de 2014 - 15:18:32

87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001523

Bogotá D.C., Enero 09 de 2014 - 13:10:11

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	560783204	09/01/2014	8.897.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
9 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	279.000.00
				\$279.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-004182- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:07:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 88

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

Enero 9 de 2014 - 13:10:12

88



No. 14-004182- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:07:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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