



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-035238-00000-0000

Fecha: 2008-04-08 16:50:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Fps 11 PATENTEIYII Eps 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 98

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América

Domicilio: Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Beverly LANGEVIN
220 Bald Eagle Drive,
Stewartsville,
New Jersey 08886,
Estados Unidos de América

2. Edward ORTON
88 Briarwood Drive East,
Berkley Heights,
New Jersey 07922,
Estados Unidos de América

3. Daniel SHERER
4 Hampton Drive,
Berkley Heights,
New Jersey 07922,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/039901
Publicación Internacional No. WO 2007/047378 A3

Fecha: 12 de octubre de 2006

Fecha: 26 de abril de 2007

6

Título (54)
SAL DE DIHIDROGENO FOSFATO DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2

7

Clasificación Internacional (51) C07D 239/046

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	13 de octubre de 2005	60/726,290

9

Comprobante de pago No.: 08-23,416

Fecha: 17 de marzo de 2008

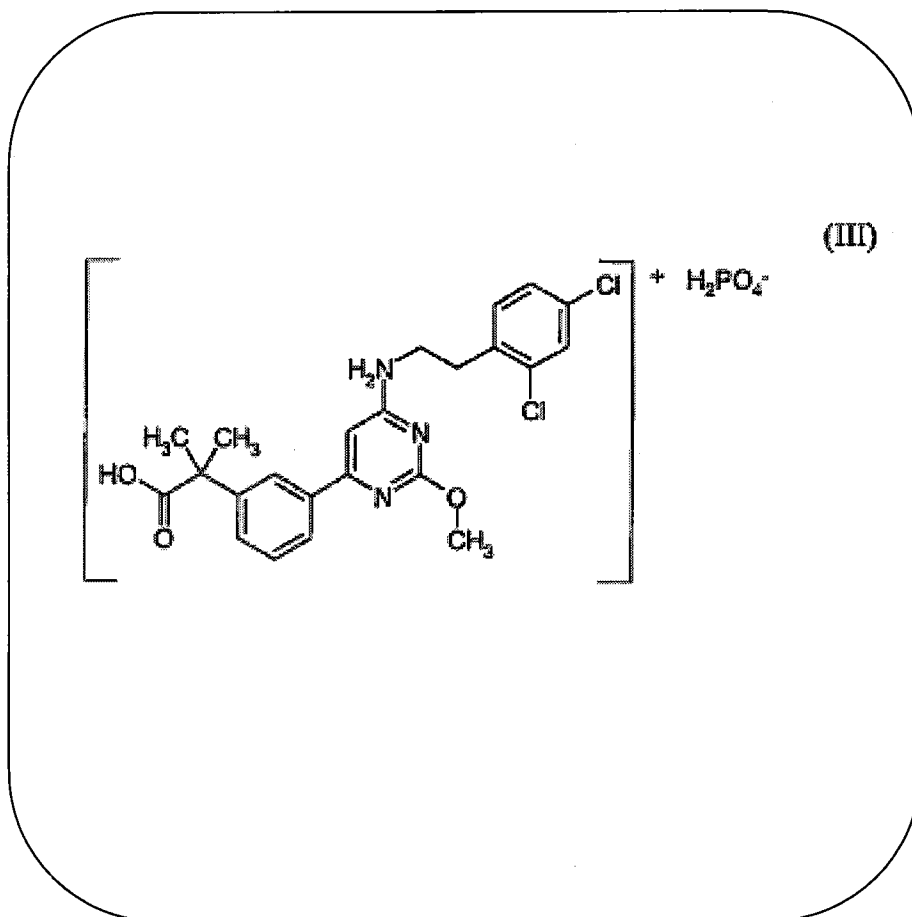
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

3
3**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/047378 A3

Descripción:

Páginas 24 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s) 11

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Xo 4
4

75896
72529

APOSTILLE

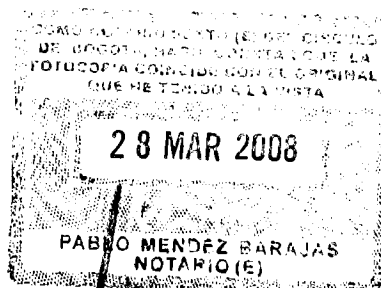
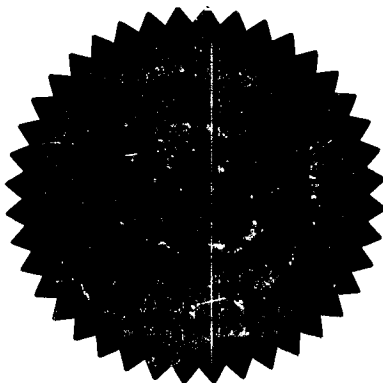
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF MARCH 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A284990
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC

domiciliado (s) en/of 300 Somerset Corporate Boulevard

Bridgewater, New Jersey 08807

United States of America

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patent, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition,

cer sumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

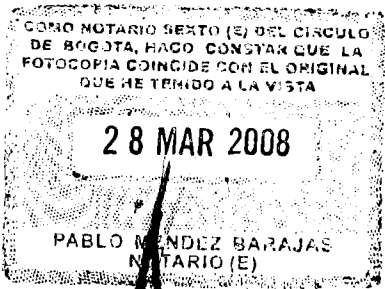
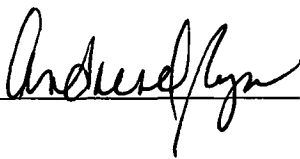
6
protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27 Day of February 2007

en/in Bridgewater, New Jersey United States of America

por/by Andrea Q. Ryan, Assistant Secretary

Firma/Signature



7

NOTARIAL CERTIFICATE
(Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

On this 27th day of February, 2007, personally appeared before me, **Andrea Q. Ryan**, Assistant Secretary, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, **Power of Attorney**, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated **December 19, 2003**, is based on a **Resolution of the Board of Directors of said Corporation**, which I have seen, appointing the said individual Assistant Secretary with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

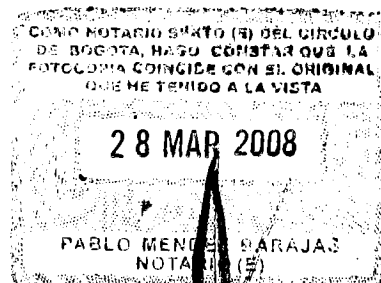
SEAL


Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009



Cavelier Power of Attorney/ Colombia



28

TRADUCCIÓN OFICIAL 115/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC**, EMPRESA DOMICILIADA EN 300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD, BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE FEBRERO DE 2007 EN BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, POR ANDREA Q. RYAN, APODERADO

FIRMADO: (ILEGIBLE)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

(SOCIEDAD)

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

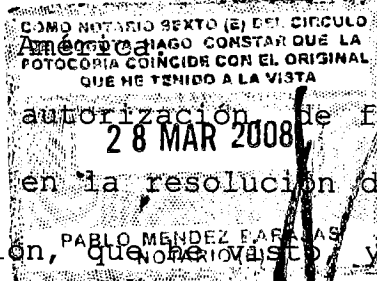
ESTADO DE NUEVA JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

DECLARACIÓN JURADA

Hoy 27 de febrero de 2007, compareció personalmente ante mí, ANDREA Q. RYAN, apoderado, conocido o quien se identificó ante mí como la persona descrita y quien firmó el documento precedente, poder, y reconoció el mismo como un acto de su libre albedrío para los usos y objetivos allí expresados, mediante autorización de dicha sociedad, constituida de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Además certifico que dicha autorización de fecha 19 de diciembre de 2003, se basa en la resolución de la junta directiva de dicha resolución, que he revisado y designó a dicho secretario asistente con plenos poderes para firmar el documento precedente a nombre de dicha empresa y que los objetivos para los cuales se otorga dicho documento



están dentro del alcance del objeto social o actividades de dicha sociedad.

FIRMADO: TINA M. WISBESKI.

SELLO: NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI CARGO VENCE EL DE AGOSTO DE 2009.

APOSTILLA

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

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por TINA M WISBESKI

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. y lleva el sello/estampilla de TINA M. WISBESKI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
de 2007

6. el 5 de marzo

7. por: Bradley Abelow, tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado número A284990

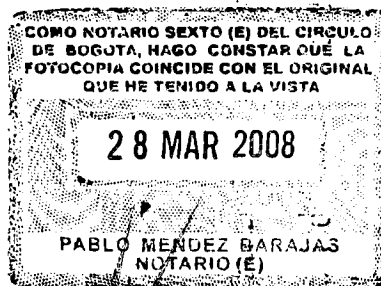
9. Sello: (ILEGIBLE)

10. Firma: BRADLEY ABELAI

COLO- 15896-841-006-4

WPCL002G ID 8837

Bogotá, 16 de mayo de 2007.



Eduardo Calabro
Eduardo Calabro
"TRABAJA" OFICIA
MAY 16 2007

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAY 17 P 12:15

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
, BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

852919

Eduardo Cabedo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Eduardo Cabedo
Eduardo Cabedo

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAY 2007





COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 MAR 2008

[Signature]

PAOLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/047378 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 239/46 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/039901

(22) International Filing Date: 12 October 2006 (12.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/726,290 13 October 2005 (13.10.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Somer-
set Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-
2854 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LANGEVIN,
Beverly [US/US]; 220 Bald Eagle Drive, Stewartville,
New Jersey 08886 (US). ORTON, Edward [US/US];
88 Briarwood Drive East, Berkley Heights, New Jersey
07922 (US). SHERER, Daniel [US/US]; 4 Hampton
Drive, Berkley Heights, New Jersey 07922 (US).

(74) Agents: LIN, Jiang et al.; Sanofi-Aventis U.S. LLC, Route
202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

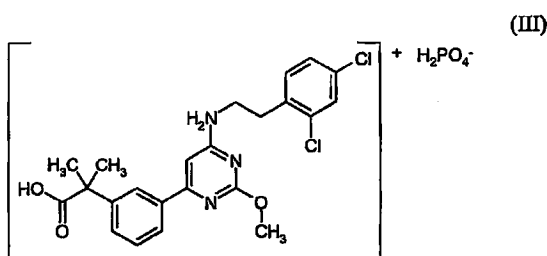
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:

2 August 2007

[Continued on next page]

(54) Title: DIHYDROGEN PHOSPHATE SALT OF A PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONIST



(57) Abstract: The present invention is directed to the dihydrogen phosphate salt of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid of Formula (III), a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of Formula (III), and a pharmaceutically acceptable carrier; and a method of treating a patient suffering from a PGD2-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like, by administering to said patient a pharmaceutically effective amount of the compound of Formula (III).

12
12

5

10

**DIHYDROGEN PHOSPHATE SALT OF A PROSTAGLANDIN
D2 RECEPTOR ANTAGONIST**

FIELD OF THE INVENTION

15

Large-scale manufacturing of a pharmaceutical composition may pose many challenges to the chemist and chemical engineer. While many of these challenges relate to the handling of large quantities of reagents and control of large-scale reactions, the handling of the final product poses special challenges linked to the nature of the final active product itself. Not only must the product be prepared in high yield, be stable, and capable of ready isolation, the product must possess properties that are suitable for the types of pharmaceutical preparations in which they are likely to be ultimately used. The stability of the active ingredient of the pharmaceutical preparation must be considered during each step of the manufacturing process, including the synthesis, isolation, bulk storage, pharmaceutical formulation and long-term formulation. Each of these steps may be impacted by various environmental conditions of temperature and humidity.

20

25

The pharmaceutically active substance used to prepare the pharmaceutical compositions should be as pure as possible and its chemical stability on long-term storage must be guaranteed under various environmental conditions. This is absolutely essential to prevent the appearance of undesirable degradation products in pharmaceutical compositions. These degradation products may be potentially toxic, or result simply in reducing the potency of the composition.

30

35

40

A primary concern for the large-scale manufacture of pharmaceutical compounds is that the active substance should maintain a polymorphic stability during its handling to ensure consistent processing parameters and pharmaceutical quality. Depending on the stability characteristics of a pharmaceutical compound it may be subject to undergoing changes during manufacture and/or storage potentially resulting in quality control problems, and formulation issues. Such a change may affect the reproducibility of the manufacturing process and thus lead to final formulations which may not meet the high quality and stringent requirements imposed by regulatory agencies on formulations of pharmaceutical compositions. With the aforesaid in mind, it should be generally borne in mind that at least the selection of a pharmaceutical compound that has improved physical stability characteristics can provide for significant advantages over less stable forms of the same compound.

B
13

The present invention is directed to the dihydrogen phosphate salt of a pharmacologically active prostaglandin D2 receptor antagonist having highly preferred physical properties. The compound is useful as a DP antagonist for treating a patient suffering from, or subject to, PGD2 mediated pathological (diseases) conditions, including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Local allergen challenge in patients with allergic rhinitis, bronchial asthma, allergic conjunctivitis and atopic dermatitis has been shown to result in rapid elevation of prostaglandin D2 "(PGD2)" levels in nasal and bronchial lavage fluids, tears and skin chamber fluids. PGD2 has many inflammatory actions, such as increasing vascular permeability in the conjunctiva and skin, increasing nasal airway resistance, airway narrowing and eosinophil infiltration into the conjunctiva and trachea.

PGD2 is the major cyclooxygenase product of arachidonic acid produced from mast cells on immunological challenge [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* **129**, 1627-1631, 1982]. Activated mast cells, a major source of PGD2, are one of the key players in driving the allergic response in conditions such as asthma, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic dermatitis and other diseases [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy* **33**, 550-556, 2003].

Many of the actions of PGD2 are mediated through its action on the D-type prostaglandin ("DP") receptor, a G protein-coupled receptor expressed on epithelium and smooth muscle.

In asthma, the respiratory epithelium has long been recognized as a key source of inflammatory cytokines and chemokines that drive the progression of the disease [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodelling in Asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* **162**, 113-117, 2000]. In an experimental mouse model of asthma, the DP receptor is dramatically up-regulated on airway epithelium on antigen challenge [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000]. In knockout mice, lacking the DP receptor, there is a marked reduction in airway hyperreactivity and chronic inflammation, two of the cardinal features of human asthma [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K,

14
14

Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000].

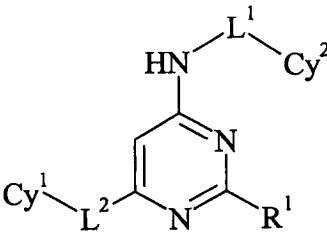
The DP receptor is also thought to be involved in human allergic rhinitis, a frequent allergic disease that is characterized by the symptoms of sneezing, itching, rhinorrhea and nasal congestion. Local administration of PGD2 to the nose causes a dose dependent increase in nasal congestion [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J Allergy Clin Immunol.* **86**(6 Pt 1), 924-35, 1990].

DP receptor antagonists have been shown to reduce airway inflammation in a guinea pig experimental asthma model [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]. PGD2, therefore appears to act on the DP receptor and plays an important role in elicitation of certain key features of allergic asthma.

DP antagonists have been shown to be effective at alleviating the symptoms of allergic rhinitis in multiple species, and more specifically have been shown to inhibit the antigen-induced nasal congestion, the most manifest symptom of allergic rhinitis [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **167**, A218, 2003; and Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**(2), 411-9, 2001].

DP antagonists are also effective in experimental models of allergic conjunctivitis and allergic dermatitis [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**(2), 411-9, 2001; and Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, *Bioorg. & Med. Chem.* **12**, 5361-5378, 2004].

Patent application WO 2006044732 (hereinafter the '732 publication), hereby incorporated by reference, discloses pyrimidines that have valuable pharmaceutical properties including, in particular, the ability to associate with and regulate the DP receptor. The '732 publication discloses pyrimidines of Formula (I),



18
18

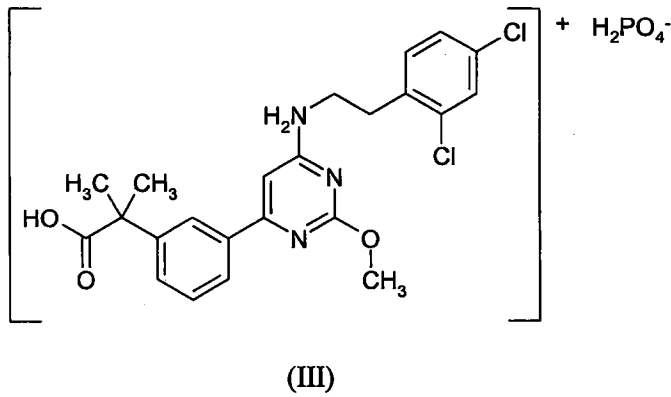
(I)

their preparation, pharmaceutical compositions containing these compounds, and their pharmaceutical use in the treatment of disease states capable of being modulated by the inhibition of the prostaglandin D2 receptor. Furthermore, the '732 publication specifically discloses and claims 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid (hereinafter "the free form"). The '732 publication also provides a general description of a wide variety of acid addition salts and base addition salts of compounds according to the invention, and assorted working examples limited to the preparation of hydrochloride salts and sodium salts. More specifically the hydrochloride salt and sodium salt of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid are disclosed. The '732 publication, however, does not specifically disclose a dihydrogen phosphate salt of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid.

16

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to the dihydrogen phosphate salt of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid of Formula (III) (hereinafter “the dihydrogen phosphate salt”).



Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition, comprising a pharmaceutically effective amount of the dihydrogen phosphate salt.

10

Another aspect of the present invention is a method for treating a patient suffering from a PGD2-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema,

15

diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like, by administering to the patient a pharmaceutically effective amount

20

of the dihydrogen phosphate salt of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid.

The present invention is more fully discussed with the aid of the following figures and detailed description below.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGURE 1 is a X-ray Powder Diffraction pattern (XRPD) of the dihydrogen phosphate salt.

FIGURE 2 is the corresponding Table of XRPD d-Spacings and Relative Intensities for the powder X-ray diffractogram in Figure 1 of the dihydrogen phosphate salt.

FIGURE 3 is a differential scanning calorimeter-thermal gravimetric analyzer (DSC-TGA) thermogram of the dihydrogen phosphate salt. The TGA data shows a total weight loss of approximately 0.4% from room temperature to 175°C. The DSC contains only the melt of the crystalline phase. Decomposition of the molecule begins at the melting temperature.

FIGURE 4 is a DSC thermogram of the dihydrogen phosphate salt. The melt is the only thermal event observed in the thermogram at onset 219°C.

FIGURE 5 shows a Dynamic Vapor Sorption Analyzer (DVS) Hygroscopicity Isotherm plot of the dihydrogen phosphate salt and the corresponding Table Water Sorption Profile. The data show weight gain during the sorption of ~0.9% at 94% relative humidity (RH) with little hysteresis suggesting loosely bound surface water sorption.

FIGURE 6 shows the XRPD patterns of the dihydrogen phosphate salt before and after DVS. The specimen is prepared, and the analysis starts within 2 minutes of removal from the DVS where it has been allowed to stand at 0% RH for ~12 hours. The data show little change in intensity and d-spacing as a result of DVS experiment, indicating that no detectable changes in the crystalline structure occurred.

FIGURE 7 shows the photomicrograph of the dihydrogen phosphate salt. The lot consists primarily of rod and needles shaped particles up to about 30 microns in length.

FIGURE 8 shows photomicrographs pre- and post-milling of the dihydrogen phosphate salt and the quantitative particle size distribution, showing a good reduction in particle size with no change in physicochemical properties. The photomicrograph post-milling of the dihydrogen phosphate salt shows a well-micronized, crystalline material with no particles greater than 10 microns in length during a search of ~30 fields at 100x magnification. The particle size distribution of the micronized dihydrogen phosphate salt is determined to be a single mode curve. The median [x(50)] is 2.0 microns and 90% of the particles are 4.7 microns or less. The micronization process reduces both the median (5.8 microns before) and the x(90) size (~16 microns before). The XRPD, i.e., peak intensities, location (d-spacing) and resolution, of the dihydrogen phosphate salt, before and after micronization, are the same.

FIGURE 9 is a DVS Hygroscopicity Isotherm of the dihydrogen phosphate salt after micronization showing no amorphization.

FIGURE 10 shows a Fourier Transform-Infrared (FT-IR) spectrum for the dihydrogen phosphate salt and the corresponding Table of FT-IR peaks.

FIGURE 11 shows an overlay of the XRPD patterns for two separate preparations, Batch 1 and Batch 2, of the sodium salt. Batch 1 of the sodium salt is recrystallized from ethanol:ethyl acetate. The Batch 2 of the sodium salt is recrystallized from methanol:ethyl acetate.

FIGURE 12 shows an overlay of the XRPD patterns for two separate preparations, Batch 1 and Batch 2, of the hydrochloride salt recrystallized from acetone.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions and Abbreviations

As used above, and throughout the description of the invention, the following abbreviations, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

DMSO	Dimethyl sulfoxide
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
IBMX	3-isobutyl-1-methylxanthine
SPA	Scintillation Proximity Assay
ATTC	American Type Culture Collection
MEM	Minimal Essential Medium
FBS	Fetal Bovine Serum
CPM	Counts Per Minute

As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings.

"Treating" or "treatment" means prevention, partial alleviation, or cure of the disease. The compound and composition of this invention are useful in treating a PGD2-mediated disorder, including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like, by administering to said patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to Formula (III).

"Patient" includes both human and other mammals.

19
19

"Pharmaceutically effective amount" is meant to describe an amount of a compound, composition, medicament or other active ingredient effective in producing the desired therapeutic effect.

5 **Particular Embodiments of the Invention**

One particular embodiment of the invention is a compound of formula (III) in a crystalline form.

10 The compound of the invention exhibits prostaglandin D2 receptor antagonist activity and is a useful pharmacological acting agent. Accordingly, it is incorporated into pharmaceutical compositions and used in the treatment of patients suffering from certain medical disorders.

15 The compound of the invention is an antagonist of the prostaglandin D2 receptor, according to tests described in the literature and described in pharmacological testing section hereinafter, and which tests results are believed to correlate to pharmacological activity in humans and other mammals. Thus, in a further embodiment, the present invention provides the compound of the invention and compositions containing the compound of the invention for use in the treatment of a patient suffering from, or subject to, conditions, which can be ameliorated by the administration of a PGD2 antagonist. For example, the compound of the present invention could therefore be useful in the treatment of a variety of PGD2-
20 mediated disorders including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which is generated
25 secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like.

30 One particular embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of allergic rhinitis.

Another particular embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of bronchial asthma.

35 Another particular embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of COPD.

Another particular embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of allergic conjunctivitis.

40

20
20

Another particular embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of allergic dermatitis.

References herein to treatment should be understood to include prophylactic therapy as well as treatment of established conditions.

The compound of the present invention is further useful in treatments involving a combination therapy with at least one of a:

(i) antihistamines, such as fexofenadine, desloratadine, loratadine and cetirizine, for the treatment of allergic rhinitis;

(ii) leukotriene antagonists, such as montelukast and zafirlukast, for the treatment of allergic rhinitis, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc - please specifically refer to the claims in WO 01/78697 A2;

(iii) beta agonists, such as albuterol, salbutamol and terbutaline, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc;

(iv) antihistamines, such as fexofenadine, loratadine and cetirizine, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc;

(v) PDE4 (Phosphodiesterase 4) inhibitors, such as roflumilast and cilomilast, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc; or

(vi) with TP (Thromboxane A2 receptor) or CrTh2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) antagonists, such as Ramatroban (BAY-u3405), for the treatment of COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc.

The present invention also includes within its scope a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of the invention in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

In practice, the compound of the present invention may be administered in pharmaceutically acceptable dosage form to humans and other mammals by topical or systemic administration, including oral, inhalational, rectal, nasal, buccal, sublingual, vaginal, colonic, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural), intracisternal and intraperitoneal. It will be appreciated that the particular route may vary with for example the physiological condition of the recipient.

"Pharmaceutically acceptable dosage forms" refers to dosage forms of the compound of the invention, and includes, for example, tablets, dragées, powders, elixirs, syrups, liquid preparations, including suspensions, sprays, inhalant tablets, lozenges, emulsions, solutions, granules, capsules and suppositories, as well as liquid preparations for injections, including liposome preparations. Techniques and formulations generally may be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

A particular aspect of the invention provides for the compound of the invention to be administered in the form of a pharmaceutical composition.

Pharmaceutically acceptable carriers include at least one component selected from the group comprising pharmaceutically acceptable carriers, diluents, coatings, adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, emulsion stabilizing agents, suspending agents, isotonic agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, coloring agents, antibacterial agents, antifungal agents, other therapeutic agents, lubricating agents, adsorption delaying or promoting agents, and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms.

Exemplary suspending agents include ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances.

Exemplary antibacterial and antifungal agents for the prevention of the action of microorganisms include parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like.

Exemplary isotonic agents include sugars, sodium chloride, and the like.

Exemplary adsorption delaying agents to prolong absorption include aluminum monostearate and gelatin.

Exemplary adsorption promoting agents to enhance absorption include dimethyl sulfoxide and related analogs.

Exemplary diluents, solvents, vehicles, solubilizing agents, emulsifiers and emulsion stabilizers, include water, chloroform, sucrose, ethanol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, benzyl benzoate, polyols, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, glycerol, polyethylene glycols, dimethylformamide, Tween® 60, Span® 60, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearate and sodium lauryl sulfate, fatty acid esters of sorbitan, vegetable oils (such as cottonseed oil, groundnut oil, olive oil, castor oil and sesame oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate, and the like, or suitable mixtures of these substances.

Exemplary excipients include lactose, milk sugar, sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate.

Exemplary disintegrating agents include starch, alginic acids and certain complex silicates.

Exemplary lubricants include magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, talc, as well as high molecular weight polyethylene glycols.

The choice of pharmaceutical acceptable carrier is generally determined in accordance with the chemical properties of the active compound such as solubility, the particular mode of administration and the provisions to be observed in pharmaceutical practice.

5 Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as a solid dosage form, such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, or as a powder or granules; as a liquid dosage form such as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid, or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus,
10 electuary or paste.

"Solid dosage form" means the dosage form of the compound of the invention is solid form, for example capsules, tablets, pills, powders, dragées or granules. In such solid dosage forms, the compound of the invention is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or
15 dicalcium phosphate or: (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol and silicic acid, (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates and sodium carbonate, (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption
20 accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, (j) opacifying agents, (k) buffering agents, and agents which release the compound of the invention in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner.

25 A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Excipients such as lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and disintegrating agents such as starch, alginic acids and certain complex silicates combined with lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc may be used.
30 A mixture of the powdered compounds moistened with an inert liquid diluent may be molded in a suitable machine to make molded tablets. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

35 Solid compositions may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

If desired, and for more effective distribution, the compound can be microencapsulated in, or attached to, a
40 slow release or targeted delivery systems such as a biocompatible, biodegradable polymer matrices (e.g., poly(d,l-lactide co-glycolide)), liposomes, and microspheres and subcutaneously or intramuscularly

injected by a technique called subcutaneous or intramuscular depot to provide continuous slow release of the compound(s) for a period of 2 weeks or longer. The compounds may be sterilized, for example, by filtration through a bacteria-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use.

"Liquid dosage form" means the dose of the active compound to be administered to the patient is in liquid form, for example, pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compound, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such solvents, solubilizing agents and emulsifiers.

When aqueous suspensions are used they can contain emulsifying agents or agents which facilitate suspension.

Pharmaceutical compositions suitable for topical administration means formulations that are in a form suitable to be administered topically to a patient. The formulation may be presented as a topical ointment, salves, powders, sprays and inhalants, gels (water or alcohol based), creams, as is generally known in the art, or incorporated into a matrix base for application in a patch, which would allow a controlled release of compound through the transdermal barrier. When formulated in an ointment, the active ingredients may be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. Formulations suitable for topical administration in the eye include eye drops wherein the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredient. Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

The oily phase of the emulsion pharmaceutical composition may be constituted from known ingredients, in a known manner. While the phase may comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), it desirably comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. In a particular embodiment, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier that acts as a stabilizer. Together, the emulsifier(s) with, or without, stabilizer(s) make up the emulsifying wax, and together with the oil and fat make up the emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations.

If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, a least 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e. an alcohol having two or more hydroxyl groups such as, propylene glycol, butane 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol (including PEG 400) and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound that enhances absorption, or penetration of the active ingredient through the skin, or other affected areas.

24
24

The choice of suitable oils or fats for a composition is based on achieving the desired properties. Thus a cream should particularly be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

Pharmaceutical compositions suitable for rectal or vaginal administrations mean formulations that are in a form suitable to be administered rectally or vaginally to a patient and containing at least one compound of the invention. Suppositories are a particular form for such formulations that can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity and release the active component.

Pharmaceutical composition administered by injection may be by transmuscular, intravenous, intraperitoneal, and/or subcutaneous injection. The compositions of the present invention are formulated in liquid solutions, in particular in physiologically compatible buffers such as Hank's solution or Ringer's solution. In addition, the compositions may be formulated in solid form and redissolved or suspended immediately prior to use. Lyophilized forms are also included. The formulations are sterile and include emulsions, suspensions, aqueous and non-aqueous injection solutions, which may contain suspending agents and thickening agents and anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic, and have a suitably adjusted pH, with the blood of the intended recipient.

Pharmaceutical composition of the present invention suitable for nasal or inhalational administration means compositions that are in a form suitable to be administered nasally or by inhalation to a patient. The composition may contain a carrier, in a powder form, having a particle size for example in the range 1 to 500 microns (including particle sizes in a range between 20 and 500 microns in increments of 5 microns such as 30 microns, 35 microns, etc.). Suitable compositions wherein the carrier is a liquid, for administration as for example a nasal spray or as nasal drops, include aqueous or oily solutions of the active ingredient. Compositions suitable for aerosol administration may be prepared according to conventional methods and may be delivered with other therapeutic agents. Inhalational therapy is readily administered by metered dose inhalers or any suitable dry powder inhaler, such as the Eclipse, Spinhaler®, or Ultrahaler® as described in patent application WO2004/026380, and US Patent No. 5,176,132.

Actual dosage levels of active ingredient(s) in the compositions of the invention may be varied so as to obtain an amount of active ingredient(s) that is (are) effective to obtain a desired therapeutic response for a particular composition and method of administration for a patient. A selected dosage level for any particular patient therefore depends upon a variety of factors including the desired therapeutic effect, on the route of administration, on the desired duration of treatment, the etiology and severity of the disease,

25
26

the patient's condition, weight, sex, diet and age, the type and potency of each active ingredient, rates of absorption, metabolism and/or excretion and other factors.

Total daily dose of the compound of this invention administered to a patient in single or divided doses may be in amounts, for example, of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight daily and particularly 0.01 to 10 mg/kg/day. For example, in an adult, the doses are generally from about 0.01 to about 100, particularly about 0.01 to about 10, mg/kg body weight per day by inhalation, from about 0.01 to about 100, particularly 0.1 to 70, more especially 0.5 to 10, mg/kg body weight per day by oral administration, and from about 0.01 to about 50, particularly 0.01 to 10, mg/kg body weight per day by intravenous administration. The percentage of active ingredient in a composition may be varied, though it should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Dosage unit compositions may contain such amounts of such submultiples thereof as may be used to make up the daily dose. Obviously, several unit dosage forms may be administered at about the same time. A dosage may be administered as frequently as necessary in order to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to a higher or lower dose and may find much lower maintenance doses adequate. For other patients, it may be necessary to have long-term treatments at the rate of 1 to 4 doses per day, in accordance with the physiological requirements of each particular patient. It goes without saying that, for other patients, it will be necessary to prescribe not more than one or two doses per day.

The formulations can be prepared in unit dosage form by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the pharmaceutically active ingredient with the carrier that constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials with elastomeric stoppers, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

The compound of the invention is analyzed by the following analytical methods.

High Pressure Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LCMS)

LCMS experiments to determine retention times (R_T) and associated mass ions are performed using the following method. Mass Spectra (MS) are recorded using a Micromass LCT mass spectrometer. The method is positive electrospray ionization, scanning mass m/z from 100 to 1000. Liquid chromatography is performed on a Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; stationary phase: phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 X 4.0mm column, mobile phase: A = 0.1% formic acid (FA) in water, B = 0.1% FA in acetonitrile. Injection volume of 5 μ L by CTC Analytical PAL System. Flow is 1 mL/minute. Gradient is 10% B to 90% B in 3 minutes and 90% B to 100% B in 2 minutes. Auxiliary detectors are:

26
26

Hewlett Packard 1100 Series UV detector, wavelength = 220 nm and Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) detector temperature = 46°C, Nitrogen pressure = 4 bar.

¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra (NMR)

- 5 300MHz ¹H NMR is recorded at ambient temperature using a Varian Mercury (300 MHz) spectrometer with an ASW 5 mm probe. In the NMR chemical shifts (δ) are expressed ppm relative to tetramethylsilane. Chemical shifts values are indicated in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) as the internal standard.

10 X-Ray Powder Diffraction (XRPD)

- XRPD is performed on a Siemens-Bruker D5000 diffractometer, using the parafocusing Bragg-Brentano (theta - two-theta) - type geometry. The dihydrogen phosphate salt is deposited on a single-crystal silicon wafer, cut according to the (510) crystallographic orientation. Copper K-alpha radiation (1.54056 angstroms) that is emitted from a copper anticathode tube (45kV/40mA) is used as the x-ray source, with
15 Cu K-beta radiation being filtered out using a reflected beam monochromator. A scintillation counter is used for detection. A divergence slit of 0.6 mm, an anti-scatter slit of 0.6 mm, a monochromator slit of 0.1 mm, and detector slit of 0.6 mm are used. The diffraction pattern is obtained using the following conditions: 2 to 40 degree scan in angle 2-theta, 1 second count time per step, 0.02 degree step size, under ambient conditions of pressure, temperature, and relative humidity.

20

Solvation/Hydration state by Thermal Gravimetric Analysis

- Thermal analysis is performed using a TA Instruments Model Q-600 Simultaneous Differential Scanning Calorimeter/Thermal Gravimetric Analyzer (DSC/TGA) under a dry nitrogen atmosphere. The TGA temperature is calibrated using an indium standard. The dihydrogen phosphate salt is transferred to an
25 aluminum pan (TA Instruments part number 900793.901). The thermogram is acquired at a linear heating rate of 10°C per minute.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

- DSC is performed using a TA Instruments Model Q-1000 DSC equipped with a refrigerated cooling
30 system under a dry nitrogen atmosphere. The DSC is calibrated using an indium standard. The dihydrogen phosphate salt is transferred to an aluminum pan, and a lid with laser-drilled pinhole (TA Instruments part numbers 900793.901 and 900860.901, respectively) is cold welded to the pan. The DSC thermogram is acquired at a linear heating rate of 10°C per minute.

35 Photomicrograph

Photomicrographs are acquired using an Olympus BX-41 microscope equipped with cross polars. The sample is prepared by dispersing it in mineral oil.

2/2

Particle Size Distribution

The particle size distribution is measured using a Sympatec HELOS-BF laser diffraction particle size analyzer with the R3 measurement lens, RODOS dry disperser, and laser tuned to 632.8 nm. The system is calibrated using silicon carbide standards. The powder is dispersed using the RODOS dry dispersion attachment with a primary pressure of 3.0 bar and the depression is maximized. The volume based particle size distribution is calculated using the Fraunhofer method by the Sympatec Windox (Version 4.0) software.

Dynamic Water Vapor Sorption (DVS)

The water sorption profile is determined using a SMS Instruments Dynamic Vapor Sorption Analyzer Model DVS-1 or VTI Instruments Model SGA-100 Dynamic Vapor Sorption Analyzer. RH and weight are calibrated using standards. The dihydrogen phosphate salt is loaded and dried at $\leq 1\%$ RH for 2.5 hours prior to starting the experiment. The RH is stepped from about 0 to 95% RH. The specimen weight is considered constant at each step when percent mass change is less than 0.005% over a 5-minute interval with a minimum absolute equilibration time of 15 minutes.

Fourier Transform-Infrared (FT-IR) Spectroscopy

The FT-IR spectrum is obtained using a Nicolet Magna-IR Spectrometer 55 attached to Nicolet Nic-Plan FT-IR Microscope. A solid sample is analyzed on a KBr disk. The spectrum is obtained after 32 scans from 4000-400 cm^{-1} with 4 cm^{-1} resolution.

The preparation and property of the compound of the invention is described in the following experimental section.

EXAMPLE

Dihydrogen phosphate salt of 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid

Step 1. A solution of 4,6-dichloro-2-methoxypyrimidine (0.7 g), 2,4-dichlorophenethylamine (0.82 g) and sodium bicarbonate (0.88 g) in ethanol (25 mL) is heated at 80°C for three hours and poured into water (400 mL). The resulting solid is filtered and air dried to afford (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine.

Step 2. To a solution of lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran/n-heptane/ethylbenzene (1.8 M, 17 mL) at 0°C is added a solution of 2-(3-bromo-phenyl)-propionic acid (3 g, 13.9 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) dropwise during 15 minutes. The mixture is stirred for 1 hour, followed by addition of methyl iodide (4.93 g, 34.8 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) dropwise during 10 min. The reaction mixture is stirred for 15 hours, quenched with 2 N HCl, concentrated in vacuo, and diluted with ether (150 mL). The ether layer is washed with 2 N HCl, extracted three times with 2 N NaOH (50 mL). The combined NaOH

layers are acidified with 6 N HCl to pH=1 and extracted three times with ether (75 mL). The combined organic layers are washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to obtain 2-(3-bromo-phenyl)-2-methyl-propionic acid as a solid (3.08 g, 91%), which is used without further purification. LC/MS: 243 (M+H).

5

Step 3. A solution of 2-(3-bromo-phenyl)-2-methyl-propionic acid (2.18 mmol) in anhydrous ether (20 mL) is added tert-butyl lithium (1.7 M in pentane, 5.4 mL, 9.16 mmol) dropwise at -78°C and this mixture is stirred for 30 minutes treated with tributyl borate (2.34 mL, 8.72 mmol). The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature, stirred for 15 hours, diluted with ether, and quenched with 1 M H₃PO₄.

10 After stirring for 30 minutes the ether layer is separated and extracted three times with 2 N NaOH (20 mL). The combined NaOH extracts are acidified with 6 N HCl to pH=1 and extracted three times with ether (50 mL). The combined organic extracts are washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to afford 3-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-phenyl boronic acid, which is used without further purification. MS: 209 (M+H).

15

Step 4. A solution of (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (0.51 mmol) and 3-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-phenyl boronic acid (0.61 mmol) in acetonitrile (2.5 mL) and aqueous sodium carbonate solution (0.4 M, 2.5 mL) is degassed with nitrogen for 5 minutes before addition of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (29.5 mg, 5 mol%). The reaction vessel is sealed and heated under microwave to 130°C for 30 minutes. To the reaction mixture is added 2 mL of water, the pH is adjusted to about 7 using 2 N aqueous HCl and this mixture is extracted three times with ethyl acetate (30 mL). The combined extracts are washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is subjected to silica gel chromatography to afford 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid as a solid (205 mg, 75%). LC/MS: R_T = 2.39 minutes, MS: 460 (M+H); ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 12.38 (1H, s), 7.36 – 8.00 (7H, m), 6.58 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.58 (2H, m), 2.98 (2H, m), 1.54 (6H, s).

25

Step 5. Phosphoric acid (3.21 mL, 1.49 N aqueous solution) is added to a solution of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid (2.1 g, 4.56 mmol) in tetrahydrofuran (45 mL) and the mixture is stirred for 10 minutes. Water is added drop-wise in intervals until the mixture turned into clear solution, and stirring is continued for 1.5 hours at room temperature. The mixture is concentrated *in vacuo*, and the residue is recrystallized from acetone to afford the dihydrogen phosphate salt of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid as a powder (2.4 g, 94%). LCMS: R_T = 2.41 minutes; MS: 462 (M+H); ¹H NMR [300 MHz, (CD₃SO)₂SO]: δ 7.95 (1H, b), 7.8 (1H, b), 7.6 (2H, b), 7.45 (2H, d, J=2Hz), 7.35 (2H, s), 6.55 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.55 (2H, b), 2.95 (2H, t, J=2Hz), 1.5 (6H, s).

30

35

PHARMACOLOGICAL TESTING

40 The inhibitory effects of the compound according to the invention are assessed in a human DP functional assay. A cAMP assay is employed using the human cell line LS174T, which expresses the endogenous

28
29

DP receptor. The protocol is similar to that described previously (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells, *Br J Pharmacol.* 131(8):1537-45 (2000)).

Protocol for SPA cAMP Assay in Human LS174 T Cells

5

Materials

- PGD2 (Cayman Chemical Cat#12010)
- IBMX (Sigma Cat# 5879)
- cAMP SPA direct screening assay system (Amersham code RPA 559)
- 10 • 96-well cell plates (Wallac Cat# 1450-516)
- Wallac 1450 Microplate Trilux scintillation counter (PerkinElmer)
- Plate sealers
- Eppendorf tubes
- Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline (PBS) (Invitrogen Cat#14040-133)
- 15 • Distilled water
- Vortex
- Magnetic stirrer and stirrer bars

Reagent Preparation:

20

All reagents should be allowed to equilibrate to room temperature before reconstitution.

1X assay buffer

Transfer the contents of the bottle to a 500 mL graduated cylinder by repeated washing with distilled
25 water. Adjust the final volume to 500 mL with distilled water and mix thoroughly.

Lysis reagent 1 & 2

Dissolve each of the lysis reagents 1 and 2 in 200 mL assay buffer respectively. Leave at room
30 temperature for 20 minutes to dissolve.

SPA anti-rabbit beads

Add 30 mL of lysis buffer 2 to the bottle. Gently shake the bottle for 5 minutes.

Antiserum

35 Add 15 mL of lysis buffer 2 to each vial, and gently mix until the contents are completely dissolved.

Tracer (I^{125} -cAMP)

Add 14 mL lysis buffer 2 to each vial and gently mix until the contents are completely dissolved.

20
30**Preparation of immunoreagent**

- 1) Add equal volumes of tracer, antiserum and SPA anti-rabbit reagent to a bottle, ensuring that a sufficient volume of this mixture is prepared for the desired number of wells (150 μ L/well).
- 2) Mix thoroughly.
- 5 3) This immunoreagent solution should be freshly prepared before each assay and not re-used.

Standard

- 1) Add 1 mL lysis buffer 1 and gently mix until contents are completely dissolved.
- 2) The final solution contains cAMP at a concentration of 512 pmol/mL.
- 10 3) Label 7 polypropylene or polystyrene tubes, 0.2 pmol, 0.4 pmol, 0.8 pmol, 1.6 pmol, 3.2 pmol, 6.4 pmol and 12.8 pmol.
- 4) Pipette 500 μ L of lysis buffer 1 into all the tubes.
- 5) Into the 12.8 pmol tube pipette 500 μ L of stock standard (512 pmol/mL) and mix thoroughly. Transfer 500 μ L from 12.8 pmol tube to the 6.4 pmol tube and mix thoroughly. Repeat this
- 15 doubling dilution successively with the remaining tubes.
- 6) 50 μ L aliquots in duplicate from each serial dilution and the stock standard will give rise to 8 standard levels of cAMP ranging from 0.2-25.6 pmol standard

Compound dilution buffer

- 20 Add 50 μ L of 1 mM IBMX into 100 mL PBS to make a final concentration of 100 μ M and sonicate at 30°C for 20 minutes.

PGD2 preparation

- Dissolve 1 mg PGD2 (FW, 352.5) in 284 μ L DMSO to make 10 mM stock solution and store at 20°C.
- 25 Before each assay, it is freshly prepared. Add 3 μ L of 10 mM stock solution to 20 mL DMSO, mix it thoroughly, and transfer 10 mL to 40 mL PBS.

Compound Dilution

- 30 Several batches of the compound of the invention are tested in a 96 well plate. Each batch of the compound occupies one row of the 96 well plate.

Compound dilution is carried out in Biomex 2000 (Beckman) using Method 1_cAMP DP 11 points.

- 35 5 μ L of each compound from the 10 mM stock compound plates is transferred to the wells of a 96-well plate respectively as below.

31/31

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	reference											

5 Fill the plate with 45 μL of DMSO except column 7 is filled with 28 μL DMSO. Pipette column 1 thoroughly, and transfer 12 μL into column 7 parallel. Perform 1:10 serial dilution from column 1 to column 6 and from column 7 to column 11 by transfer 5 μL to 45 μL DMSO to make following concentrations:

First plate	Final concentration
Column 12	0
Column 11	0.03 μM
Column 10	0.3 μM
Column 9	3 μM
Column 8	0.03 mM
Column 7	0.3 mM
Column 6	0.01 μM
Column 5	0.1 μM
Column 4	1 μM
Column 3	0.01 mM
Column 2	0.1 mM
Column 1	1 mM

10 Fill a new 96-well plate with 247.5 μL of compound dilution buffer. Transfer 2.5 μL of serially diluted compounds from above plate to the new plate (1:100 dilution) as following:

First plate	Second plate	Final concentration
Column 12	Column 1	0
Column 6	Column 2	0.1 nM
Column 11	Column 3	0.3 nM

37
32

Column 5	Column 4	1 nM
Column 10	Column 5	3 nM
Column 4	Column 6	0.01 µM
Column 9	Column 7	0.03 µM
Column 3	Column 8	0.1 µM
Column 8	Column 9	0.3 µM
Column 2	Column 10	1 µM
Column 7	Column 11	3 µM
Column 1	Column 12	10 µM

Cell Growth

- 5
- 10
1. LS174 T are always grown in MEM (ATCC Cat# 30-2003), 10% FBS (ATCC Cat# 30-2020) and additional 2 mM L-glutamine, at 37°C and 5% CO₂.
2. Warm 0.05% Trypsin and Versine (Invitrogen Cat# 25300-054) at 37°C water bath.
3. Remove growth medium from cells. Cells in T165 flask are washed twice with 4 mL Trypsin followed by incubation at 37°C and 5% CO₂ for 3 minutes.
4. Add 10 mL of medium and pipette thoroughly to separate the cells and count the cells.
5. Bring the cell density to 2.25 x 10⁵ cells/ml and seed 200 µL cells/well (45,000 cells/well) in 96-well plates 1 day before the assay.

Assay Procedure

DAY 1

- 15
- Seed 45,000 cells/well in 200 µL medium in 96-well plates. Incubate the cell plate at 37°C, 5% CO₂ and 95% humidity overnight.

DAY 2

- 20
- 25
- 30
1. Perform compound dilution.
2. Prepare assay buffer, lysis buffer 1 & 2, PGD₂ and standard.
3. Aspirate media from the cells and add 100 µL of compound solution using Zymark Sciclone-ALH/FD protocol cAMP DP.
4. Incubate the cells at 37°C, 5% CO₂ and 95% humidity for 15 minutes.
5. Add 5 µL of 300 nM PGD₂ (20X 15 nM final concentration) into each well using Zymark protocol cAMP DP PGD₂, and incubate the cells at 37° C, 5% CO₂ and 95% humidity for additional 15 minutes.
6. Aspirate media from the cells and add 50 µL of lysis buffer 1 using Zymark protocol cAMP DP lysis, and incubate at room temperature with shaking for 30 minutes.
7. Add 150 µL immunoreagent to all wells (a total volume of 200 µL/well).
8. Seal the plates and shake for 2 minutes, put into the chamber of the Wallac microtitre plate µ scintillation counter for 16 hours.

33
33

DAY 3

Count the amount of [¹²⁵I] cAMP for 2 minutes in 1450 Trilux scintillation counter.

5

Data Processing

Set up standard curve of cAMP versus CPM.

10 Table 1. Typical assay data for standard

cAMP (pmol/mL)	CPM		Average CPM
0.2	5725	5769	5530
0.4	5367	5259	6317
0.8	4695	4796	6507
1.6	4251	4178	6581
3.2	3434	3429	6601
6.4	2758	2716	6711
12.8	2094	2054	6680
25.6	1531	1573	6653

34
34

The cAMP concentrations (pmol/mL) of unknown samples are calculated from a standard curve of cAMP versus CPM % inhibition is calculated using the following formula:

% Inhibition = $\frac{(\text{pmol of control} - \text{pmol of sample}) \times 100}{\text{pmol of control (cells + PGD2 only)}}$

Results

The dihydrogen phosphate salt produces 50% inhibition in the SPA cAMP assay in human LS174 T cells at a concentration of 0.3 nanomolar.

The dihydrogen phosphate salt has increased aqueous solubility over the free form and the hydrochloride salt. The following chart lists the solubilities of the free form, the hydrochloride salt and the dihydrogen phosphate salt at 25°C in phosphate buffer (PBS pH 7.4, a mixture of 19% of a 0.1M monobasic sodium phosphate solution and 81% of a 0.1M dibasic sodium phosphate solution) and the solubilities of the free form and the dihydrogen phosphate salt 37°C in a simulated intestinal fluid under fasted conditions ("FaSSIF", prepared according to Dressman J.B., Amidon G.L., Reppas C. and Shah V.P., Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms, *Pharmaceutical Research*: 1998, Vol. 15, No. 1, 11-22).

	Solubility (PBS pH 7.4, 25°C, µg/mL)	Solubility in FaSSIF (37°C, ug/mL)
Free form	<1	14
Hydrochloride salt	5	
Dihydrogen phosphate salt	15	266

The dihydrogen phosphate salt also has unexpected properties that are useful for large-scale manufacturing and pharmaceutical formulation. First, the dihydrogen phosphate salt has very good crystallinity. The XRPD of the dihydrogen phosphate salt shown in FIGURE 1 contains peaks with moderate intensities and resolution. The absence of a halo in the mid two-theta region suggests little, if any amorphous phase. In addition, photomicrographs pre- and post-milling of the dihydrogen phosphate salt shown in FIGURE 8 evidence a good reduction in particle size with no change in physicochemical properties.

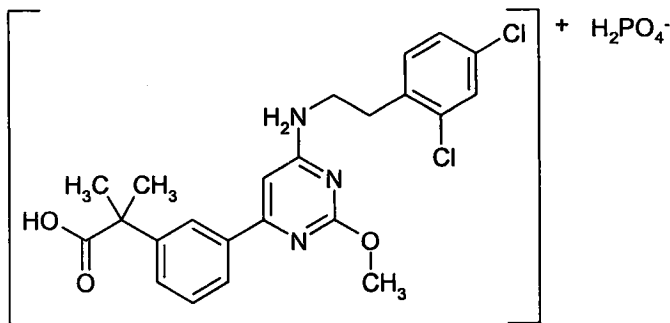
The sodium salt, however, has low crystallinity. As shown in FIGURE 11, the XRPD of Batch 2 of the sodium salt contains broad peaks with low intensities, indicating low crystallinity. The XRPD of Batch 1 of the sodium salt shows that the material is mostly amorphous. In addition, the presence of a halo in the mid two-theta region in the XRPD of both batches suggests very poor crystallinity of the material.

Furthermore, the dihydrogen phosphate salt presently has been shown to exist only in one polymorphic form. The hydrochloride salt, however, presently has been shown to exist in three polymorphic forms,

26
30

We Claim:

1. A compound of Formula (III)



(III)

2. The compound according to claim 1 in a crystalline form.

3. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

4. A method for treating an allergic disease, systemic mastocytosis, a disorder accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, a diseases accompanied by itch, a disease which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch, inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, or ulcerative colitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.

5. The method according to claim 4, wherein the a disease that is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch is cataract, retinal detachment, inflammation, infection or sleeping disorder.

6. A method for treating allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma, food allergy, systemic mastocytosis, a disorder accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, atopic dermatitis, urticaria, inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy or ulcerative colitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.

7. A method of treating a patient suffering from an allergic disease, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.

3A
3

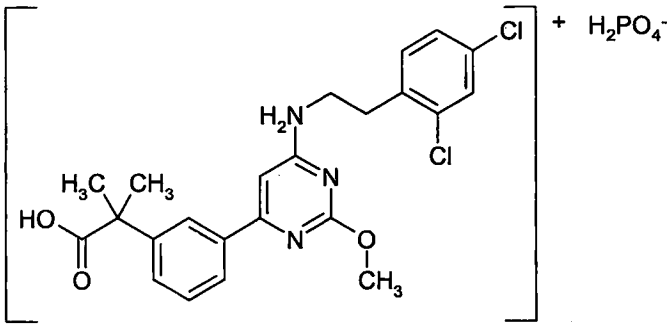
8. A method of treating a patient suffering from bronchial asthma comprising administering thereto a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.
- 5 9. A method of treating a patient suffering from allergic rhinitis comprising administering thereto a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.
10. A method of treating a patient suffering from allergic dermatitis comprising administering thereto a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.
- 10 11. A method of treating a patient suffering from allergic conjunctivitis comprising administering thereto a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.
12. A method of treating a patient suffering from chronic obstructive pulmonary disease comprising administering thereto a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1.
- 15 13. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, and a compound selected from the group consisting of an antihistamine, a leukotriene antagonist, a beta agonist, a PDE4 inhibitor, a TP antagonist and a CrTh2 antagonist, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 20 14. The pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the antihistamine is fexofenadine, desloratadine, loratadine or cetirizine, the leukotriene antagonist is montelukast or zafirlukast, the beta agonist is albuterol, salbuterol or terbutaline, the PDE4 inhibitor is roflumilast or cilomilast, the TP antagonist is Ramatrobran, and the CrTh2 antagonist is Ramatrobran.
- 25

30
3

ABSTRACT

The present invention is directed to 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid phosphoric acid of Formula (III),

5

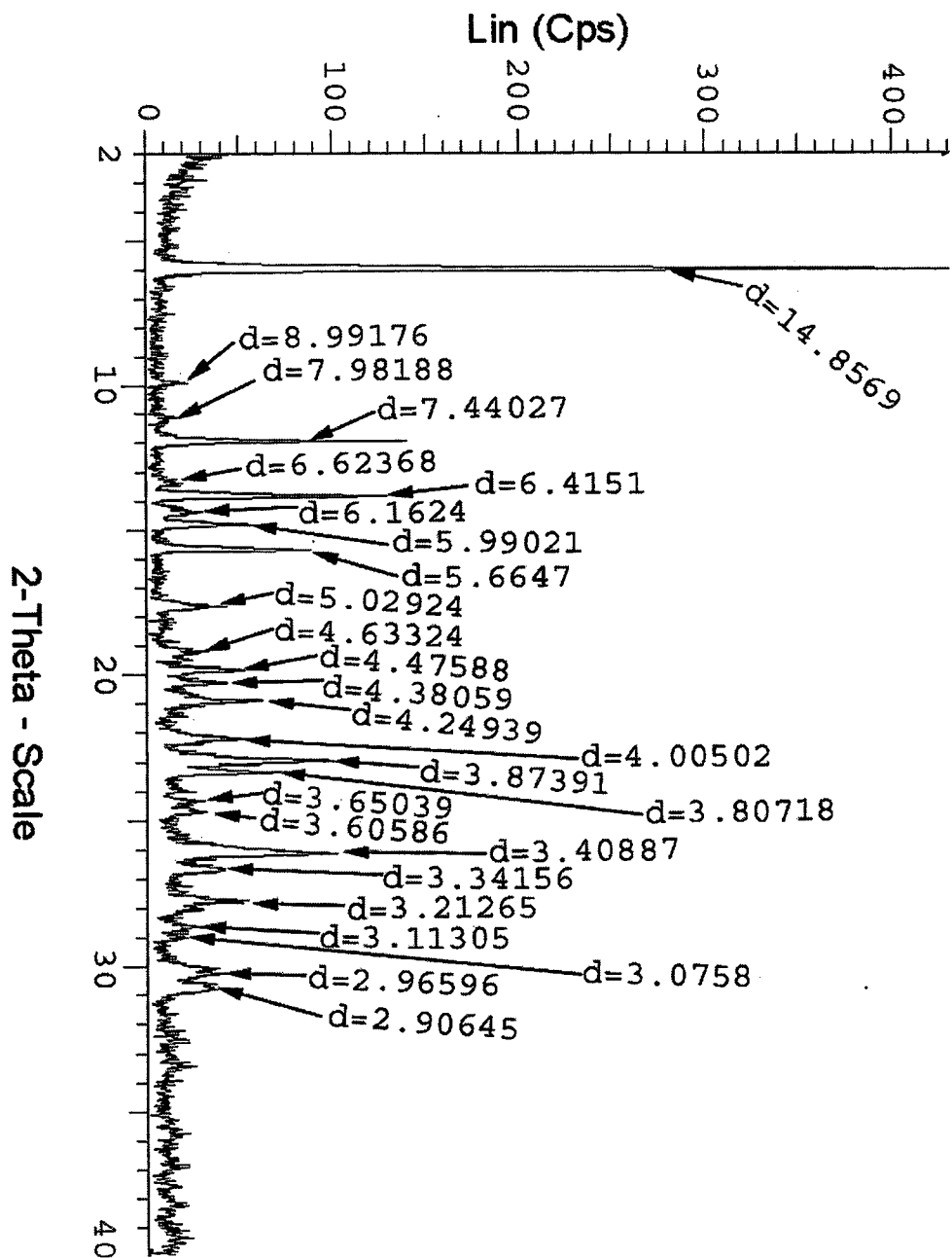


(III)

a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of
10 Formula (III), and a pharmaceutically acceptable carrier; and a method of treating a patient suffering from
a PGD2-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic
conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders
accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis,
urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as
15 cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which is generated
secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation,
chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic
rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like, by administering to said patient a
pharmaceutically effective amount of the compound of Formula (III).

Handwritten signature/initials

FIGURE 1



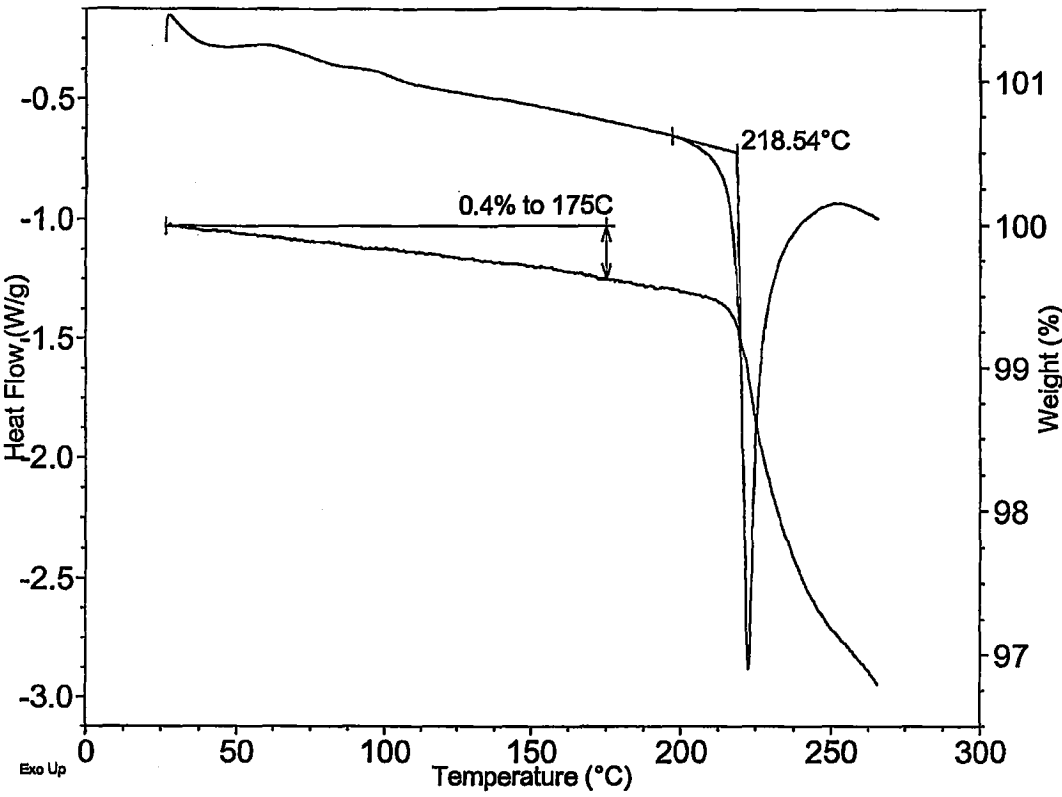
510
40

FIGURE 2

d value Angstrom	Intensity Counts per second	Intensity %
14.8569	432	100
8.99176	20	4.6
7.98188	16	3.7
7.44027	140	32.4
6.62368	16	3.7
6.4151	129	29.9
6.1624	30	6.9
5.99021	56	13
5.66647	88	20.4
5.02924	43	10
4.63324	33	7.6
4.47588	52	12
4.38059	43	10
4.24939	62	14.4
4.00502	54	12.5
3.87391	97	22.5
3.80718	71	16.4
3.65039	31	7.2
3.60586	32	7.4
3.40887	102	23.6
3.34156	41	9.5
3.21265	54	12.5
3.11305	29	6.7
3.0758	22.6	5.2
2.96596	36	8.3
2.90645	35	8.1

41
41

FIGURE 3



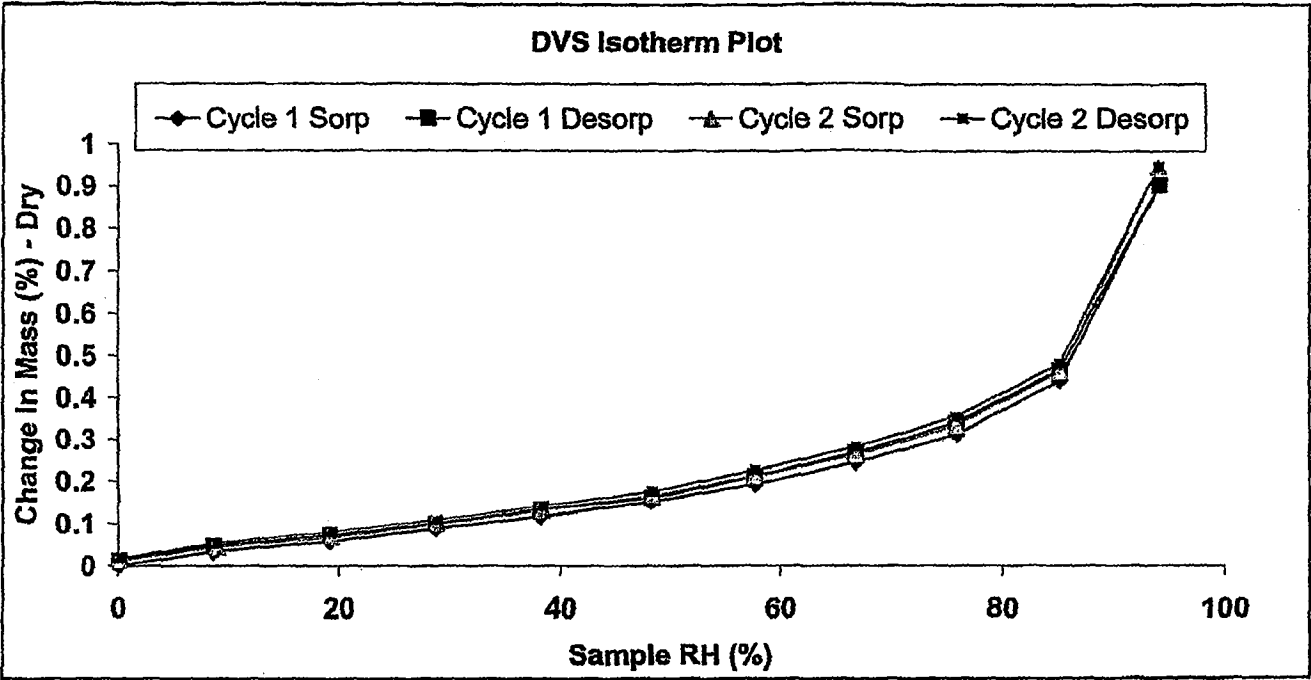
5

Thermal Event	The Dihydrogen Phosphate Salt
Melting Point	219°C

10

43
43

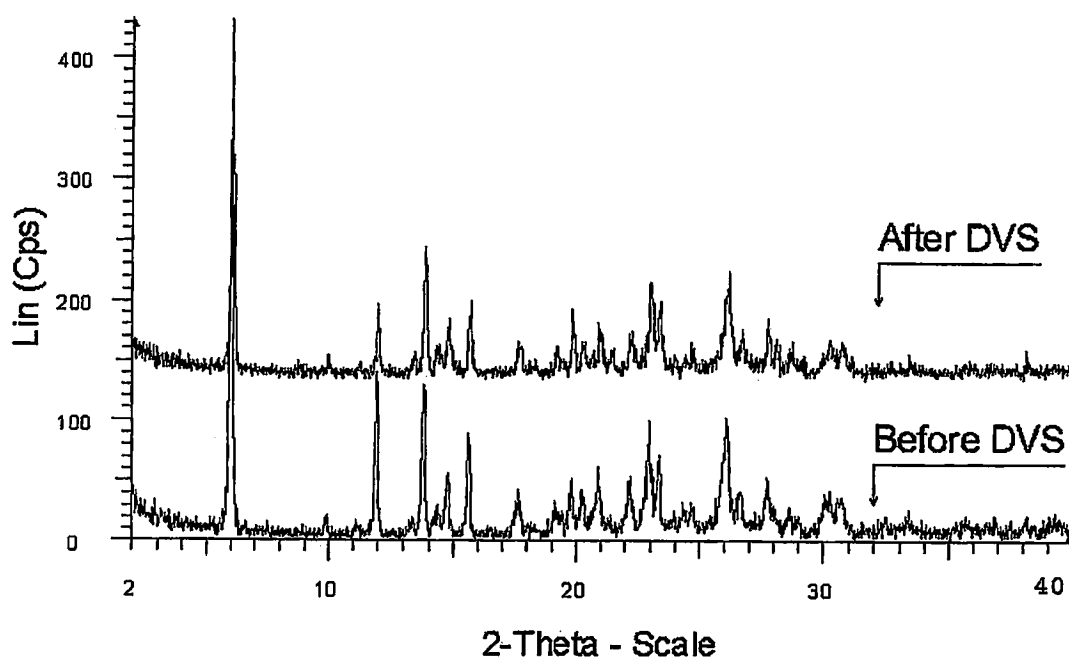
FIGURE 5



	Sample RH (%)	Change In Mass (%)		
		Sorption	Desorption	Hysteresis
Cycle 1	0.1	0.0000	0.0133	
	8.6	0.0340	0.0464	0.0124
	19.2	0.0572	0.0730	0.0158
	28.7	0.0879	0.1004	0.0124
	38.2	0.1169	0.1335	0.0166
	48.3	0.1518	0.1609	0.0091
	57.7	0.1932	0.2123	0.0191
	66.9	0.2447	0.2679	0.0232
	75.9	0.3118	0.3400	0.0282
	85.2	0.4404	0.4644	0.0241
Cycle 2	94.1	0.9040	0.9040	
	0.1	0.0133	0.0182	
	8.9	0.0440	0.0531	0.0091
	19.4	0.0672	0.0804	0.0133
	28.8	0.0995	0.1086	0.0091
	38.4	0.1310	0.1410	0.0100
	48.4	0.1659	0.1758	0.0100
	57.8	0.2123	0.2272	0.0149
	66.9	0.2629	0.2828	0.0199
	75.8	0.3326	0.3541	0.0216
	85.2	0.4611	0.4802	0.0191
	94.0	0.9463	0.9463	

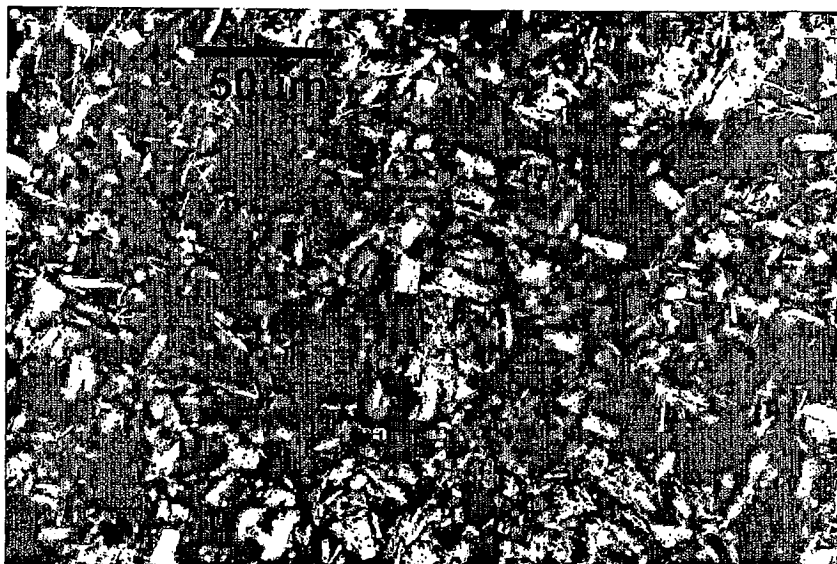
44
44

FIGURE 6



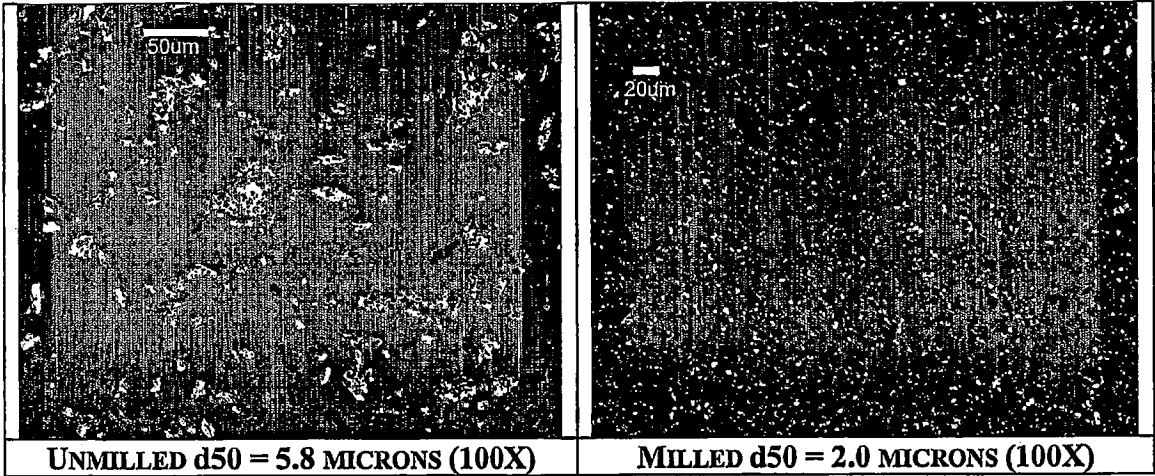
~~25~~
46

FIGURE 7

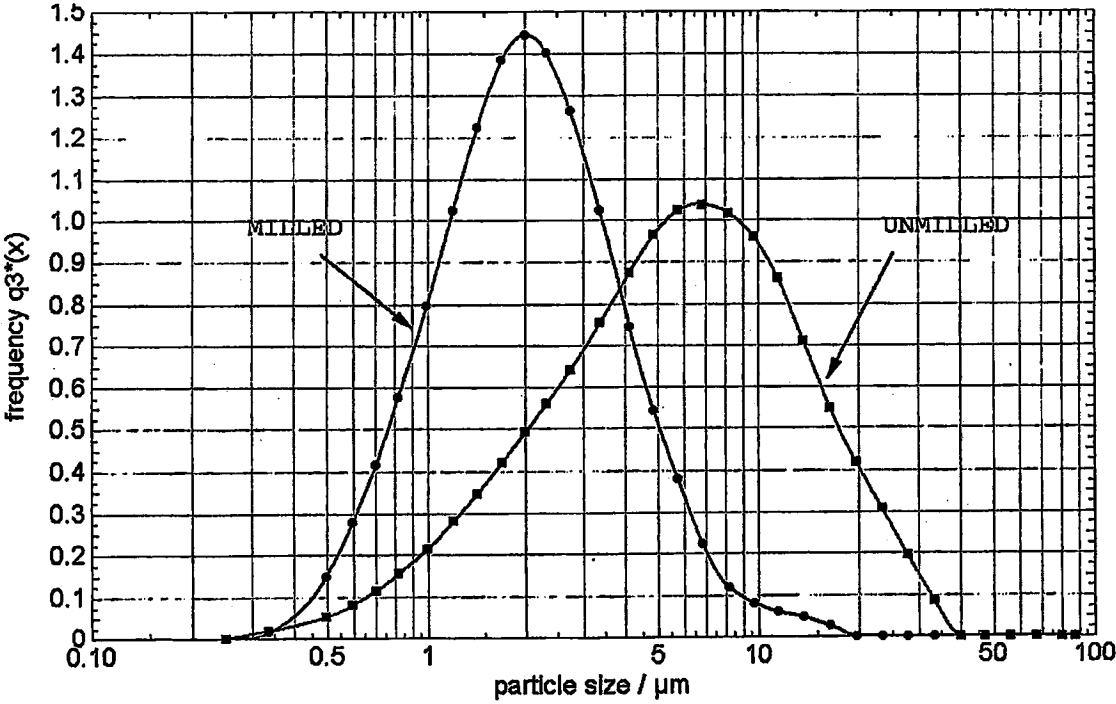


46
46

FIGURE 8

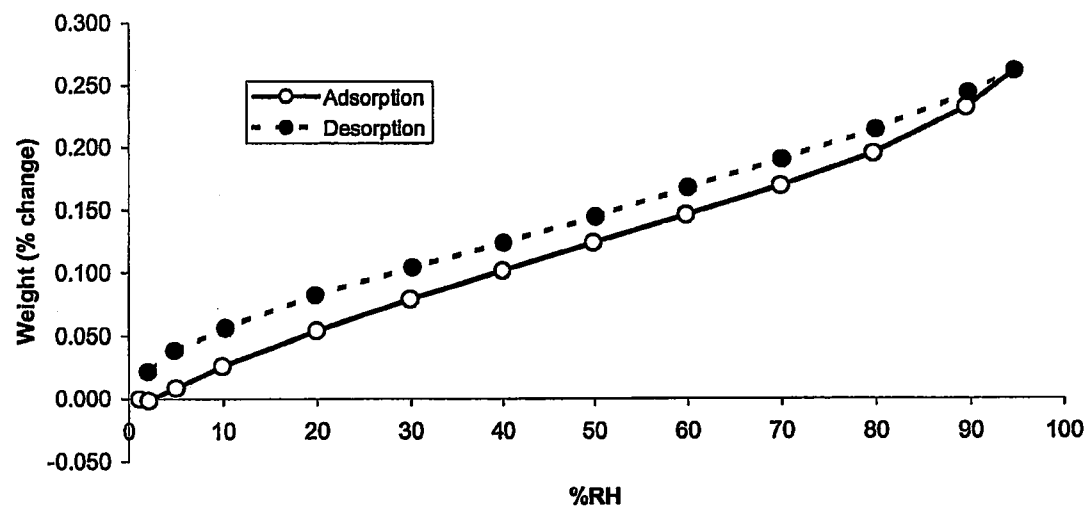


5



47
47

FIGURE 9

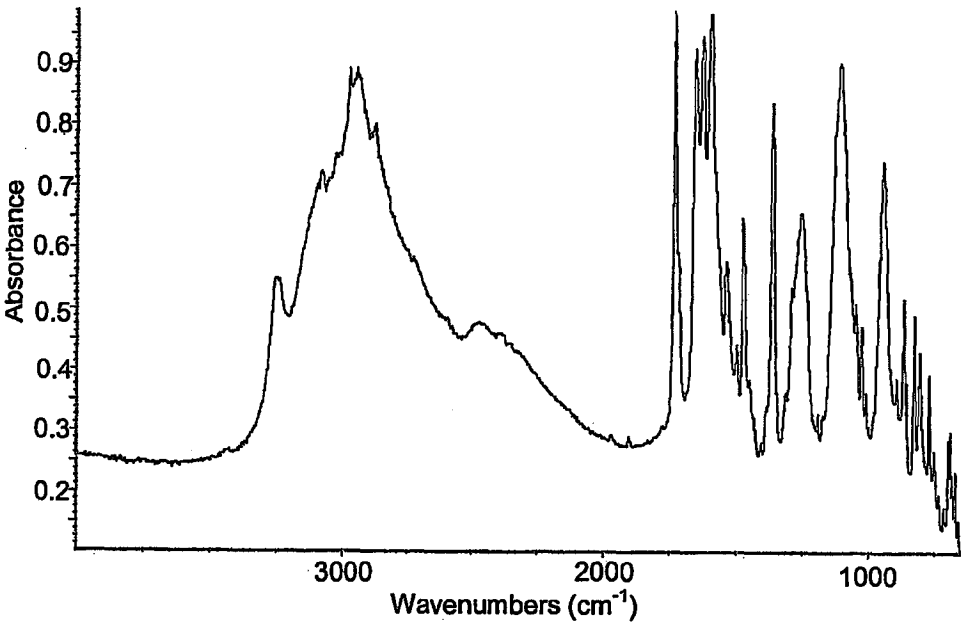


Change in Mass (%)	Sample RH (%)
0.000	1.14
-0.001	2.17
0.008	5.05
0.026	9.90
0.054	19.94
0.079	29.92
0.102	39.92
0.124	49.86
0.146	59.83
0.170	69.89
0.196	79.69
0.234	89.51
0.263	94.72
0.245	89.77
0.215	79.96
0.191	70.01
0.168	60.03
0.145	50.15
0.124	40.04
0.104	30.17
0.083	19.81
0.056	10.26
0.039	4.87
0.022	2.07

48
48

FIGURE 10

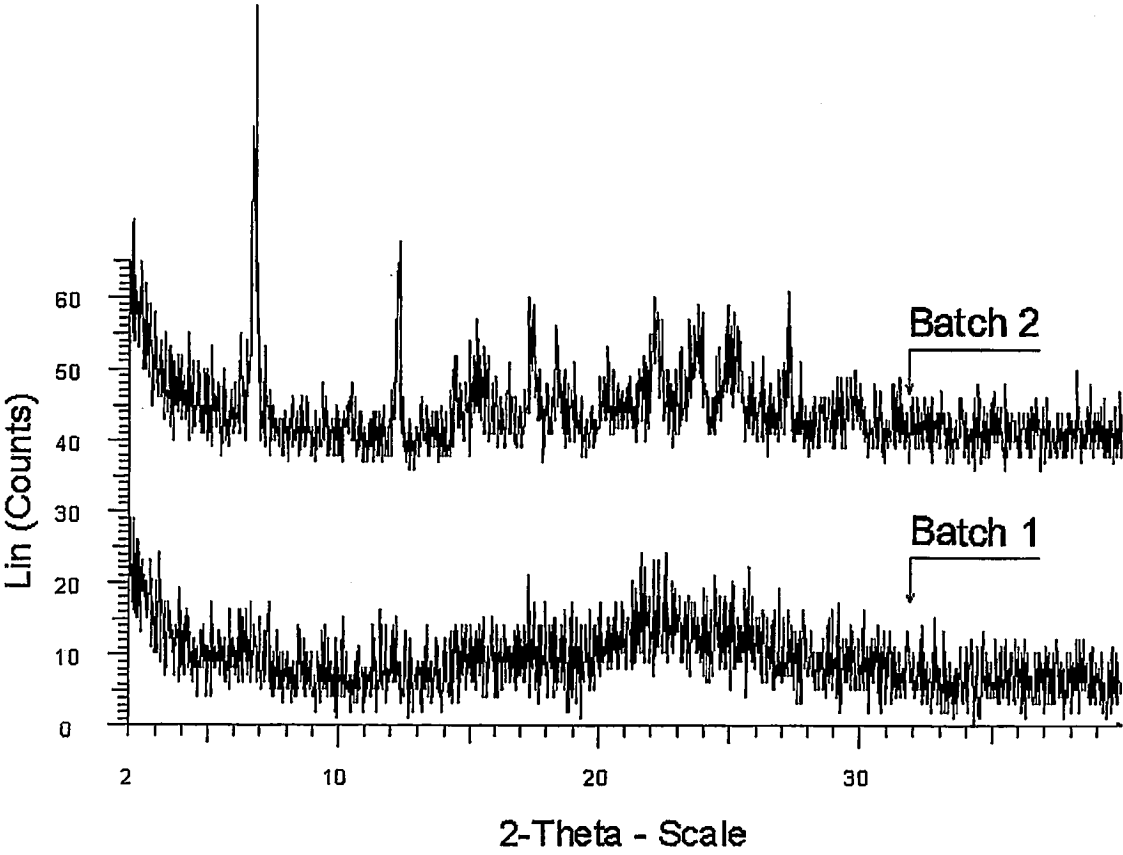
5



Peak Position (cm ⁻¹)
3246.33
2943.13
1729.41
1654.53
1625.97
1595.66
1535.18
1494.85
1471.73
1362.52
1251.90
1107.05
1051.19
1027.20
945.09
892.45
864.26
852.33
823.94
803.36
768.17
749.19
695.68
687.27
668.53

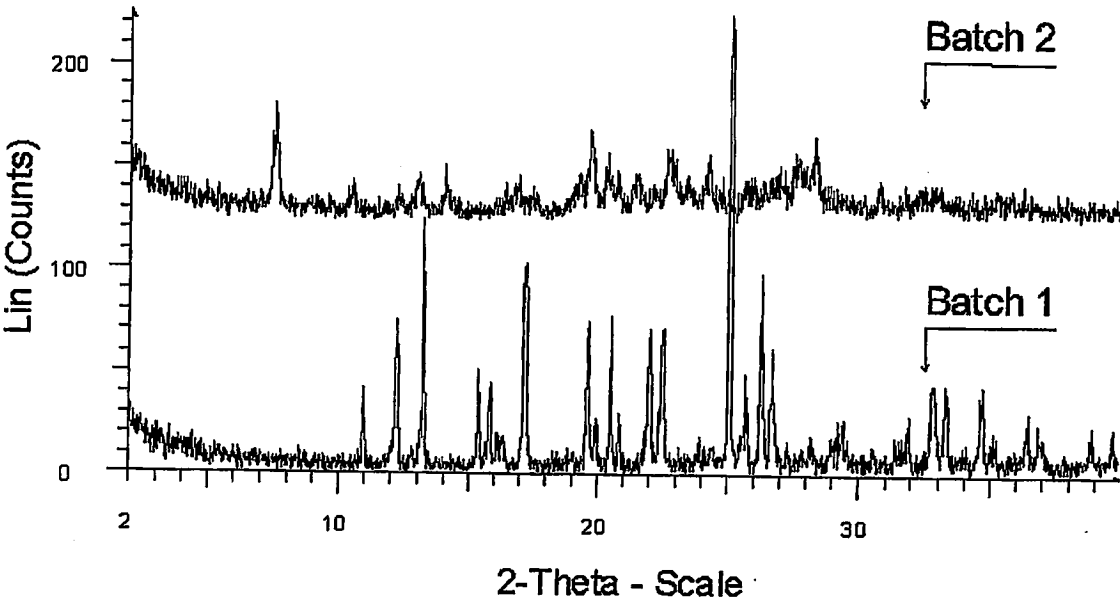
49
49

FIGURE 11



80
60

FIGURE 12



51

SAL DE DIHIDRÓGENO FOSFATO DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2

5 CAMPO DE LA INVENCION

La fabricación a gran escala de una composición farmacéutica puede plantear muchos desafíos al químico y al ingeniero químico. Mientras muchos de estos desafíos se refieren al manejo de grandes cantidades de reactivos y el control de reacciones a gran escala, el manejo del producto final plantea desafíos especiales relacionados con la naturaleza del producto activo final en si mismo.

10 No sólo debe prepararse el producto con alto rendimiento, ser estable y capaz de aislamiento sencillo, el producto debe poseer propiedades que sean adecuadas para los tipos de preparados farmacéuticos en que probablemente van a usarse en último término. La estabilidad del ingrediente activo del preparado farmacéutico debe considerarse durante cada etapa del procedimiento de fabricación, incluyendo la síntesis, aislamiento, almacenaje, formulación farmacéutica y formulación a largo plazo.

15 Cada una de estas etapas puede estar impactada por diversas condiciones medioambientales de temperatura y humedad.

La sustancia farmacéuticamente activa utilizada para preparar las composiciones farmacéuticas debe ser tan pura como sea posible y su estabilidad química en el almacenamiento a largo plazo debe estar garantizada bajo diversas condiciones medioambientales. Esto es absolutamente esencial para prevenir la aparición de productos de degradación indeseables en las composiciones farmacéuticas. Estos productos de degradación pueden ser potencialmente tóxicos, o simplemente dar como resultado la disminución de la potencia de la composición.

20

Una preocupación principal para la fabricación a gran escala de compuestos farmacéuticos es que la sustancia activa debe mantener una estabilidad polimórfica durante su manejo para asegurar parámetros de elaboración y calidad farmacéutica consistentes. Dependiendo de las características de estabilidad de un compuesto farmacéutico, este puede estar sujeto a experimentar cambios durante la fabricación y/o el almacenamiento dando como resultado potencialmente problemas de control de calidad, y cuestiones de formulación. Tal cambio puede afectar la reproducibilidad del procedimiento de fabricación y así conducir a formulaciones finales que pueden no cumplir los requisitos rigurosos y de alta calidad impuestos por las agencias reguladoras sobre formulaciones de composiciones farmacéuticas. Con lo mencionado en mente, generalmente se debe conservar en mente que por lo menos la selección de un compuesto farmacéutico que tiene mejores características físicas de estabilidad puede proporcionar ventajas significativas sobre las formas menos estables del mismo compuesto.

25

30

35

La presente invención está dirigida a la sal de dihidrógeno fosfato de un antagonista del receptor de prostaglandina D2 farmacológicamente activo que tiene propiedades físicas muy preferidas. El compuesto es útil como un antagonista de DP (por sus siglas en inglés) para tratar a un paciente que padece de, o sometido a, dolencias (enfermedades) patológicas mediadas por la PGD2,

40

incluyendo, pero no limitado a, enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades acompañadas por picor (tales como rascarse y golpear-se), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha demostrado que la exposición local a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica produce una rápida elevación de los niveles de prostaglandina D2 "(PGD2)" en los fluidos de lavado nasal y bronquial, lágrimas y fluidos de cámaras cutáneas. La PGD2 tiene muchas acciones inflamatorias, tales como el aumento de la permeabilidad vascular en la conjuntiva y en la piel, el aumento de la resistencia de las vías respiratorias nasales, el estrechamiento de las vías respiratorias y la infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y en la tráquea.

La PGD2 es el principal producto de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico producido a partir de los mastocitos con desafío inmunológico [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* **129**, 1627-1631, 1982]. Los mastocitos activados, una fuente muy importante de PGD2, son uno de los jugadores claves para conducir la respuesta alérgica en enfermedades tales como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy* **33**, 550-556, 2003].

Muchas de las acciones de la PGD2 están mediadas por su acción sobre el receptor de prostaglandina de tipo D ("DP"), un receptor acoplado a la proteína G expresado en el epitelio y en el músculo liso.

En el asma, el epitelio respiratorio se ha considerado desde hace mucho tiempo una fuente clave de citoquinas y quimioquinas inflamatorias que dirigen la progresión de la enfermedad [Holgate S. Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodelling in Asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* **162**, 113-117, 2000]. En un modelo experimental de ratón de asma, el receptor de DP está espectacularmente aumentado en el epitelio de las vías respiratorias con desafío de antígeno [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000]. En ratones con genes desactivados, que carecen del receptor de DP, hay una marcada reducción en la hiperreactividad de las vías respiratorias y en la inflamación crónica, dos de las características primordiales del asma humana [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda

Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D₂ as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000].

5 También se piensa que el receptor de DP está implicado en la rinitis alérgica humana, una enfermedad alérgica frecuente que se caracteriza por los síntomas de estornudos, picores, rinorrea y congestión nasal. La administración local de PGD₂ en la nariz produce un aumento dependiente de la dosis de la congestión nasal [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J Allergy Clin Immunol.* **86**(6 Pt 1) 924-35,1990].

10

Se ha demostrado que los antagonistas del receptor de DP reducen la infiltración de las vías respiratorias en un modelo experimental de asma en cobayas [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]. Por lo
15 tanto, la PGD₂ parece actuar sobre el receptor de DP y juega un papel importante en la provocación de ciertas características clave del asma alérgica.

Se ha demostrado que los antagonistas de DP son eficaces para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica en múltiples especies y, más específicamente, se ha demostrado que inhiben la congestión nasal inducida por antígenos, el síntoma más patente de la rinitis alérgica [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J. Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **167**, A218, 2003; y Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor
20 antagonist, S-5751. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**(2), 411-9, 2001].

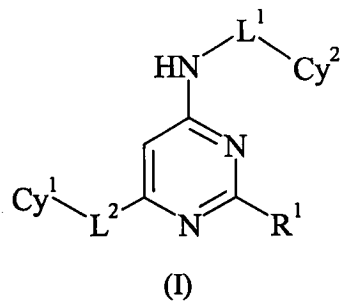
25

Los antagonistas de DP también son eficaces en modelos experimentales de conjuntivitis alérgica y dermatitis alérgica [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**(2), 411-9, 2001; y Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, *Bioorg. & Med. Chem.* **12**, 5361-5378, 2004].

30

35 La solicitud de patente WO 2006044732 (de aquí en adelante en la presente memoria la publicación '732), incorporada por la presente como referencia, describe pirimidinas que tienen propiedades farmacéuticas valiosas que incluyen, en particular, la capacidad de asociarse con y regular el receptor de DP. La publicación '732 describe pirimidinas de Fórmula (I),

54
54



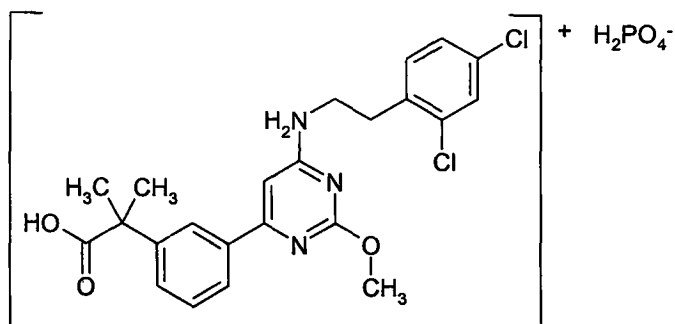
su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y su uso farmacéuti-
co en el tratamiento de estados patológicos capaces de ser modulados por la inhibición del receptor
de la prostaglandina D2. Además, la publicación '732 describe y reivindica específicamente el ácido
2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (de
aquí en adelante en la presente memoria "la forma libre"). La publicación '732 también proporciona
una descripción general de una amplia variedad de sales de adición de ácido y sales de adición de
base de los compuestos según la invención, y ejemplos prácticos surtidos limitados a la preparación
de sales de hidrocloruro y sales de sodio. Más concretamente se describen la sal de hidrocloruro y la
sal de sodio del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-
metil-propiónico. Sin embargo, la publicación '732 no describe específicamente una sal de dihidró-
geno fosfato del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-
metil-propiónico.

56

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a la sal de dihidrógeno fosfato del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico de Fórmula (III) (de aquí en adelante en la presente memoria "la sal de dihidrógeno fosfato").

5



(III).

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica, que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de la sal de dihidrógeno fosfato.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar a pacientes que padecen de un trastorno mediado por PGD2 que incluye, pero no se limita a, enfermedad alérgica (tal como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por la activación sistémica de los mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades acompañadas por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secundaria como resultado de la conducta acompañada por picor (tal como rascarse y golpearse), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares, administrando al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de la sal de dihidrógeno fosfato del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico.

La presente invención se discute más completamente con la ayuda de las figuras siguientes y la detallada descripción posterior.

56

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIGURA 1** es un patrón de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de la sal de dihidrógeno fosfato.

5 La **FIGURA 2** es la correspondiente Tabla de Distancias d e Intensidades relativas de XRPD para el difractograma de polvo de rayos X en la Figura 1 de la sal de dihidrógeno fosfato.

10 La **FIGURA 3** es un termograma del analizador termogravimétrico-calorímetro diferencial de barrido (DSC-TGA, por sus siglas en inglés) de la sal de dihidrógeno fosfato. Los datos del TGA muestran una pérdida de peso total de aproximadamente 0,4% desde temperatura ambiente a 175°C. La DSC contiene solamente la fusión de la fase cristalina. La descomposición de la molécula comienza a la temperatura de fusión.

15 La **FIGURA 4** es un termograma de DSC de la sal de dihidrógeno fosfato. La fusión es el único evento térmico observado en el termograma al principio de 219°C.

20 La **FIGURA 5** muestra un gráfico de la Isoterma de Higroscopicidad del Analizador Dinámico de Sorción de Vapor (DVS, por sus siglas en inglés) de la sal de dihidrógeno fosfato y el correspondiente Perfil de la Tabla de Sorción de Agua. Los datos muestran la ganancia de peso durante la sorción de ~0,9% en el 94% de humedad relativa (RH, por sus siglas en inglés) con poca histéresis lo que sugiere la sorción de agua de superficie ligeramente unida.

25 La **FIGURA 6** muestra los patrones de XRPD de la sal de dihidrógeno fosfato antes y después de la DVS. Se prepara la muestra, y el análisis comienza en el plazo de 2 minutos de la retirada del DVS en el que se ha dejado estar a 0% de RH durante ~ 12 horas. Los datos muestran poco cambio en intensidad y distancia d como resultado del experimento de DVS, lo que indica que no ha ocurrido ningún cambio detectable en la estructura cristalina.

30 La **FIGURA 7** muestra la microfotografía de la sal de dihidrógeno fosfato. Todo consiste principalmente de partículas con forma de barra y agujas de hasta aproximadamente 30 micrones de longitud.

35 La **FIGURA 8** muestra microfotografías pre- y pos-molturación de la sal de dihidrógeno fosfato y la distribución cuantitativa de tamaños de partícula, mostrando una buena reducción en el tamaño de partícula sin ningún cambio en las propiedades fisicoquímicas. La microfotografía pos-molturación de la sal de dihidrógeno fosfato muestra un material cristalino, bien micronizado, sin ninguna partícula mayor de 10 micrones de longitud durante una búsqueda de ~30 campos a 100x aumentos. Se determina que a distribución del tamaño de partícula de la sal de dihidrógeno fosfato micronizada es una curva unimodal. La mediana $[x(50)]$ es 2,0 micrones y el 90% de las partículas son de 4,7 micrones o menos. El procedimiento de micronización redujo la mediana (5,8 micrones antes) y el tamaño $x(90)$ (~16 micrones antes) a la vez. La XRPD, es decir, intensidades de picos,

SX
ST

situación (distancia d) y resolución, de la sal de dihidrógeno fosfato, antes y después de la micronización, son iguales.

La FIGURA 9 es una Isoterma de Higroscopicidad de DVS de la sal de dihidrógeno fosfato después de la micronización que no muestra ninguna amorfización.

La FIGURA 10 muestra un espectro Infrarrojo de Transformada de Fourier (FT-IR) para la sal de dihidrógeno fosfato y la correspondiente Tabla de picos de FT-IR.

La FIGURA 11 muestra una superposición de los patrones de XRPD para dos preparaciones separadas, Lote 1 y Lote 2, de la sal sódica. El Lote 1 de la sal sódica se recristaliza de etanol:acetato de etilo. El Lote 2 de la sal sódica se recristaliza de metanol:acetato de etilo.

La FIGURA 12 muestra una superposición de los patrones de XRPD para dos preparaciones separadas, Lote 1 y Lote 2, de la sal de hidrocloruro recristaliza de acetona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y Abreviaturas

Como se usan anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

	DMSO	dimetilsulfóxido
	AMPc	adenosina monofosfato cíclico
25	IBMX	3-isobutil-1-metilxantina
	SPA	Análisis de Centelleo por Proximidad
	ATTC	Colección Americana de Cultivos Tipo
	MEM	Medio Esencial Mínimo
	FBS	Suero Bovino Fetal
30	CPM	Cuentas Por Minuto

Como se utilizaron antes y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

"Tratar" o "tratamiento" significa prevención, alivio parcial o cura de la enfermedad. El compuesto y composición de esta invención son útiles para tratar un trastorno mediado por la PGD2, incluyendo, pero no limitado a, enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades acompañadas por picor (tales como rascarse y

golpearse), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de perfusión is-
quémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y simila-
res, administrando a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la
Fórmula (III).

5

Un "paciente" incluye a seres humanos y a otros mamíferos.

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de un compuesto,
composición, medicamento u otro ingrediente activo eficaz para producir el efecto terapéutico de-
seado.

10

Realizaciones Preferidas de la Invención

Una realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (III) en forma crista-
lina.

15

El compuesto de la invención manifiesta actividad antagonista del receptor de prostaglandi-
na D2 y es un agente farmacológico activo útil. Por consiguiente, se incorpora en composiciones
farmacéuticas y se utiliza en el tratamiento de pacientes que padecen de ciertos trastornos médicos.

20

El compuesto de la invención es un antagonista del receptor de la prostaglandina D2, de
acuerdo con las pruebas descritas en la bibliografía y descritas en la sección de pruebas farmacoló-
gicas a continuación en la presente memoria, y se cree que los resultados de las pruebas correlacio-
nan la actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. Así, en una realización adicio-
nal, la presente invención proporciona el compuesto de la invención y las composiciones que con-
tienen el compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de, o
sometido a, enfermedades, que se pueden aliviar por la administración de un antagonista de PGD2.
Por ejemplo, el compuesto de la presente invención podría ser útil por lo tanto en el tratamiento de
una variedad de trastornos mediados por la PGD2 incluyendo, pero no limitado a, enfermedades
alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y
alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de
mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades
acompañadas por picor (tales como rascarse y golpearse), inflamación, enfermedades pulmonares
obstructivas crónicas, lesión de perfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoi-
de crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares.

35

Una realización particular de los métodos terapéuticos de la presente invención es el trata-
miento de la rinitis alérgica.

40

Otra realización particular de los métodos terapéuticos de la presente invención es el trata-
miento del asma bronquial.

Otra realización particular de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento de la COPD.

5 Otra realización particular de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

Otra realización particular de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento de la dermatitis alérgica.

10

Debe entenderse que la referencia a tratamiento en este documento incluye la terapia profiláctica así como el tratamiento de las afecciones establecidas.

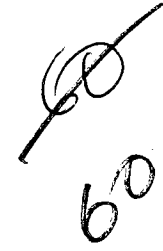
15 El compuesto de la presente invención es útil además en tratamientos que implican una politerapia con por lo menos uno de un:

- (i) antihistamínicos, tales como fexofenadina, desloratadina, loratadina y cetirizina, para el tratamiento de la rinitis alérgica;
- (ii) antagonistas de leucotrieno, tales como montelukast y zafirlukast, para el tratamiento de la rinitis alérgica, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc. - véanse específicamente las reivindicaciones del documento WO 01/78697 A2;
- (iii) agonistas beta, tales como albuterol, salbuterol y terbutalina, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.;
- (iv) antihistamínicos, tales como fexofenadina, loratadina y cetirizina, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.;
- 25 (v) Inhibidores de PDE4 (fosfodiesterasa 4), tales como roflumilast y cilomilast, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc; o
- (vi) con antagonistas de TP (receptor del tromboxano A2) o CrTh2 (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células Th2), tales como Ramatrobran (BAY-u3405), para el tratamiento de COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.

30

La presente invención también incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En la práctica, el compuesto de la presente invención se puede administrar en forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable para seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, que incluye administración oral, por inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la ruta particular puede variar
40 con por ejemplo el estado fisiológico del destinatario.



"Formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas de dosificación del compuesto de la invención e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, pulverizaciones, inhalantes, comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse, en general, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Un aspecto particular de la invención proporciona el compuesto de la invención para ser administrado en forma de una composición farmacéutica.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado entre el grupo compuesto por soportes, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes para estabilizar la emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o promover la adsorción y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

Los ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

Los agentes isotónicos de ejemplo incluyen azúcares, cloruro sódico, y similares.

Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Los ejemplos de agentes que promueven la adsorción para mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulgentes y estabilizadores de emulsión, incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetostearílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y lauril sulfato sódico, ésteres de sorbitano de ácidos grasos, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de

61

algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.

5 Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de la leche, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos.

10 Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

15 La elección del vehículo farmacéutico aceptable generalmente se determina de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto activo tales como solubilidad, el modo particular de administración y las disposiciones a tener en cuenta en la práctica farmacéutica.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como una forma de dosificación sólida, tal como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo o como un polvo o granulado; como una forma de dosificación líquida tal como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de agua en aceite o de aceite en agua. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

25 "Forma de dosificación sólida" significa que la forma de dosificación del compuesto de la invención es una forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto de la invención se mezcla con por lo menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato de calcio o: (a) materiales de carga o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol
30 y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos complejos de silicatos y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, como por ejemplo la parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cua-
35 ternario, (g) agentes de humidificación, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y bentonita, (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) agentes de tamponamiento, y agentes que liberan el compuesto de la invención en una cierta parte del tubo intestinal de una manera retardada.

62
62

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Los comprimidos se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden ser recubiertos o ranurados para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, el compuesto se puede microencapsular en, o se puede unir a, sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactido co-glicolido)), liposomas, y microesferas y se puede inyectar subcutánea o intramuscularmente mediante una técnica llamada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar una liberación lenta continua del compuesto(s) durante un periodo de 2 semanas o más largo. Los compuestos se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

"Forma farmacéutica líquida" significa que la dosis de un compuesto activo que se va a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica significa formulaciones que están en una forma adecuada para ser administrada tópicamente a un paciente. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, ungüento, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (basados en agua o en alcohol), cremas, como se conoce generalmente en la técnica, o incorporarse en una base matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes

63
63

activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de pomada miscible con agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen las gotas oftálmicas en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen comprimidos para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

10

La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión se puede constituir a partir de ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. En una realización preferida, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Juntos, el emulsionante(s) con, o sin, estabilizante(s) preparan la cera emulsionante, y junto con el aceite y la grasa preparan el base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

20

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilos tal como, propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción, o penetración del principio activo a través de la piel, o de otras áreas afectadas.

25

La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en la obtención de las propiedades deseadas. Así una crema debe ser especialmente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de diisopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

35

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones rectal o vaginal implican formulaciones que están en una forma adecuada para ser administradas rectal o vaginalmente a un paciente y que contienen por lo menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma preferida para tales formulaciones que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la

40

64
69

temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

5 Las composiciones farmacéuticas administradas por inyección pueden administrarse por inyección intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se formulan en soluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, las composiciones pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones, o soluciones para inyección acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente, con la sangre del receptor deseado.

15 Una composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal o por inhalación significa las composiciones que están en una forma adecuada para ser administradas por vía nasal o por inhalación a un paciente. La composición puede contener un vehículo, en forma de polvo, que tenga un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo comprendido entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración, por ejemplo, como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. La terapia por inhalación se administra fácilmente mediante inhaladores dosificadores o cualquier inhalador de polvo seco adecuado, tal como el Eclipse, Spinhaler®, o Ultrahaler® según se describe en la solicitud de patente WO2004/026380, y en la patente de EE.UU. N° 5.176.132.

30 Los niveles de dosificación reales del ingrediente activo o ingredientes activos en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad de ingrediente activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración al paciente concretos. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado del paciente, peso, sexo, dieta y edad, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

40 La dosis diaria total del compuesto de esta invención administrada a un paciente en dosis única o dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y particularmente 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son generalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente

100, particularmente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente 0,1 a 70, más especialmente 0,5 a 10, mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, particularmente 0,01 a 10, mg/kg de peso corporal por día mediante administración intravenosa. El porcentaje de ingrediente activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis diaria. Evidentemente, varias formas de dosificación unitaria pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo. Una dosificación puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más altas o más bajas y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más bajas. En el caso de otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

Las formulaciones pueden prepararse en una forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de hacer entrar en asociación el principio farmacéuticamente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si resulta necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones elastoméricos, y pueden almacenarse en un estado seco por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

El compuesto de la invención se analiza mediante los métodos analíticos siguientes.

Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de Masas (LCMS)

Los experimentos de LCMS para determinar tiempos de retención (R_T) y los iones de masa asociada se llevan a cabo utilizando el método siguiente. Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización por electronebulización positiva, explorando la masa m/z de 100 a 1000. La cromatografía líquida se realiza en una Bomba Binaria y Desgasificador de la Serie Hewlett Packard 1100; fase estacionaria: columna phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 X 4,0mm, fase móvil: A = ácido fórmico (FA) al 0,1% en agua, B = FA al 0,1% en acetonitrilo. Volumen de inyección de 5 μ l por CTC Analytical PAL System. El flujo es 1 ml/minuto. El gradiente es 10 % de B a 90 % de B en 3 minutos y 90 % de B a 100 % de

66
66

B en 2 minutos. Los detectores auxiliares son: detector UV Hewlett Packard 1100 Series, longitud de onda = 220 nm y temperatura del detector Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) = 46 °C, presión de nitrógeno = 4 bar.

5 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (NMR)

La RMN ^1H de 300MHz se registra a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Varian Mercury (300 MHz) con una sonda ASW de 5 mm. En la RMN, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Los valores del desplazamiento químico se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

10

Difractometría de polvo de rayos X (XRPD)

La XRPD se lleva a cabo en un difractómetro Siemens-Bruker D5000, utilizando la geometría parafocal de tipo Bragg-Brentano (teta - dos-teta). La sal de dihidrógeno fosfato se deposita sobre una oblea de silicio de cristal único, cortada según la orientación cristalográfica (510). La radiación K-alfa del cobre (1,54056 angstroms) que se emite desde un tubo anticátodo de cobre (45kV/40mA) se utiliza como fuente de rayos x, con la radiación K-beta del Cu que se filtra utilizando un monocromador de haz reflejado. Se usó un contador de centelleo para la detección. Se usó una ranura de divergencia de 0,6 mm, una ranura anti-dispersión de 0,6 mm, una ranura del monocromador de 0,1 mm y una ranura del detector de 0,6 mm. El patrón de difracción se obtuvo usando las siguientes condiciones: grado de barrido de 2 a 40 en ángulo 2-teta, tiempo de conteo de 1 segundo por etapa, tamaño de etapa de 0,02 grados, en condiciones de presión, temperatura y humedad relativa ambiente.

15

20

Estado de Solvatación/Hidratación por Análisis Termogravimétrico

El análisis térmico se realiza utilizando un Analizador Termogravimétrico/Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC/TGA) Simultáneos de TA Instruments Modelo Q-600 en una atmósfera de nitrógeno seco. La temperatura del TGA se calibró usando un patrón de indio. La sal de dihidrógeno fosfato se transfiere a un platillo de aluminio (número de pieza de TA Instruments 900793.901). El termograma se adquirió a una velocidad lineal de calentamiento de 10°C por minuto.

25

30

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La DSC se realiza utilizando un DSC de TA Instruments Modelo Q-1000 equipado con un sistema refrigerado de enfriamiento en una atmósfera de nitrógeno seco. El DSC se calibró usando un patrón de indio. La sal de dihidrógeno fosfato se transfiere a un platillo de aluminio, y se suelda en frío una tapa con un orificio perforado con láser (números de piezas de TA Instruments 900793.901 y 900860.901, respectivamente) al platillo. El termograma DSC se adquirió a una velocidad lineal de calentamiento de 10°C por minuto.

35

40 Microfotografía

Las microfotografías se adquieren utilizando un microscopio Olympus BX-41 equipado con polarizaciones cruzadas. La muestra se prepara dispersándola en aceite mineral.

Distribución del Tamaño de Partícula

5 La distribución de tamaño de partícula se midió usando un analizador de partícula de difracción láser Sympatec HELOS-BF con las lentes de medida R3, dispersor en seco RODOS, y láser ajustado a 632,8 nm. El sistema se calibró usando patrones de carburo de silicio. El polvo se dispersó usando el accesorio de dispersión en seco RODOS con una presión principal de 3,0 bar y se maximizó la depresión. La distribución de tamaño de partícula basado en el volumen se calculó
10 usando el método Fraunhofer mediante el software Sympatec Windox (Versión 4.0).

Sorción Dinámica de Vapor de Agua (DVS)

El perfil de sorción de agua se determina utilizando un Analizador Dinámico de Sorción de Vapor de SMS Instruments Modelo DVS-1 o un Analizador Dinámico de Sorción de Vapor de VTI
15 Instruments Modelo SGA-100. La RH y el peso se calibran utilizando patrones. Se carga la sal de dihidrógeno fosfato y se seca a $\leq 1\%$ de RH durante 2,5 horas antes de empezar el experimento. La RH se aumento por etapas desde aproximadamente 0 a 95% de RH. El peso de la muestra se considera constante en cada etapa cuando el cambio de masa en porcentaje es menor de 0,005% durante un intervalo de 5 minutos con un tiempo de equilibrado absoluto mínimo de 15 minutos.

20

Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR)

El espectro de FT-IR se obtiene utilizando un Espectrómetro de Nicolet Magna-IR 55 unido a un Microscopio de Nicolet Nic-Plan FT-IR. Se analizó una muestra sólida en un disco de KBr. El espectro se obtiene después de 32 barridos desde $4000-400\text{ cm}^{-1}$ con una resolución de 4 cm^{-1} .

25

La preparación y propiedad del compuesto de la invención se describe en la sección experimental siguiente.

EJEMPLO

30

Sal de dihidrógeno fosfato del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico

Etapa 1. Una disolución de 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (0,7 g), 2,4-diclorofenetilamina
35 (0,82 g) y bicarbonato sódico (0,88 g) en etanol (25 mL) se calienta a 80°C durante tres horas y se vierte sobre agua (400 mL). El sólido resultante se filtra y se seca al aire para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina.

Etapa 2. A una disolución de diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano/n-
40 heptano/etilbenceno (1,8 M, 17 mL) a 0°C se añade una disolución de ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico (3 g, 13,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla

se agita durante 1 hora, seguido por adición de yoduro de metilo (4,93 g, 34,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas, la reacción se detiene con HCl 2 N, se concentra a vacío, y se diluye con éter (150 mL). La capa de éter se lava con HCl 2 N, y se extrae tres veces con NaOH 2 N (50 mL). Las capas de NaOH combinadas se acidulan con HCl 6 N a pH = 1 y se extraen tres veces con éter (75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener el ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiónico como un sólido (3,08 g, 91%), que se utiliza sin purificación adicional. LC/MS: 243 (M+H);

10 Etapa 3. Una disolución de ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiónico (2,18 mmol) en éter anhidro (20 mL) se añade terc-butil litio (1,7 M en pentano, 5,4 mL, 9,16 mmol) gota a gota a -78°C y esta mezcla se agita durante 30 minutos y se trata con borato de tributilo (2,34 mL, 8,72 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante 15 horas, se diluye con éter y se inactiva con H₃PO₄ 1 M. Después de agitar durante 30 minutos la capa de éter se separa y se extrae tres veces con NaOH 2 N (20 mL). Los extractos de NaOH combinados se acidulan con HCl 6 N a pH = 1 y se extraen tres veces con éter (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para proporcionar el ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenil borónico, que se utiliza sin purificación adicional. MS: 209 (M+H).

20

Etapa 4. Se desgasifica una disolución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (0,51 mmol) y ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenil borónico (0,61 mmol) en acetonitrilo (2,5 mL) y disolución acuosa de carbonato sódico (0,4 M, 2,5 mL) con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0) (29,5 mg, 5 mol%). El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta en un microondas a 130°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añaden 2 mL de agua, se ajusta el pH a aproximadamente 7 utilizando HCl acuoso 2 N y esta mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo (30 mL). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice para proporcionar el ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico como un sólido (205 mg, 75%). LC/MS: R_T = 2,39 minutos, MS: 460 (M+H); ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 12,38 (1H, s), 7,36-8,00 (7H, m), 6,58 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,98 (2H, m), 1,54 (6H, s).

30

Etapa 5. Se añade ácido fosfórico (3,21 mL, disolución acuosa 1,49 N) a una disolución de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (2,1 g, 4,56 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos. Se añade agua gota a gota en intervalos hasta que la mezcla se convierta en una disolución transparente, y se continúa agitando durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a vacío, y el residuo se recrystaliza en acetona para proporcionar la sal de dihidrógeno fosfato del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico como un polvo (2,4 g, 94%). LCMS: R_T = 2,41 minutos. MS: 462 (M+H); ¹H RMN [300 MHz,

35

40

68a

(CD₃SO)₂SO]: δ 7,95 (1H, ancho), 7,8 (1H, ancho), 7,6 (2H, ancho), 7,45 (2H, d, J=2Hz), 7,35 (2H, s), 6,55 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,55 (2H, ancha), 2,95 (2H, t, J=2Hz), 1,5 (6H, s).

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

5

Los efectos inhibitorios del compuesto según la invención se valoran en un ensayo funcional de DP humana. Se emplea un ensayo de AMPc utilizando la línea celular humana LS174T, que expresa el receptor de DP endógeno. El protocolo es similar al descrito previamente (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells, *Br J Pharmacol.* 131(8):1537-45 (2000)).

10

Protocolo para el Ensayo de AMPc de SPA en Células T Humanas LS174

Materiales

- PGD2 (Cayman Chemical N° Cat 12010)
- 15 • IBMX (Sigma N° Cat 5879)
- Sistema de ensayo de exploración directa de AMPc por SPA (Amersham Code RPA 559)
- Placas de células de 96 pocillos (Wallac N° Cat 1450-516)
- Contador de centelleo Wallac 1450 Microplate Trilux (PerkinElmer)
- Sellantes de placas
- 20 • Tubos Eppendorf
- Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) (Invitrogen N° Cat 14040-133)
- Agua destilada
- Vortex
- Agitador magnético y barras agitadoras

25

Preparación de Reactivos:

Todos los reactivos deben dejarse equilibrar a temperatura ambiente antes de la reconstitución.

30

1X tampón de ensayo

Transferir el contenido del frasco a una probeta graduada de 500 ml por lavados repetidos con agua destilada. Ajustar el volumen final a 500 ml con agua destilada y mezclar minuciosamente.

35

Reactivos de lisis 1 y 2

Disolver cada uno de los reactivos de lisis 1 y 2 en 200 ml de tampón de ensayo respectivamente. Dejar a temperatura ambiente durante 20 minutos para disolver.

40 Microesferas SPA anti-conejo

Añadir 30 ml de tampón de lisis 2 al frasco. Agitar suavemente el frasco durante 5 minutos.

Antisuero

Añadir 15 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

5

Trazador (I^{125} -cAMP)

Añadir 14 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

10 **Preparación de inmunorreactivo**

- 1) Añadir volúmenes iguales de indicador, antisuero y reactivo SPA anti-conejo a un frasco, asegurando que se prepara un volumen suficiente de esta mezcla para el número deseado de pocillos (150 μ l/pocillo).
- 2) Mezclar minuciosamente.
- 15 3) Esta solución de inmunorreactivo debe prepararse recientemente antes de cada ensayo y no reutilizarse.

Patrón

- 20 1) Añadir 1 ml de tampón de lisis 1 y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.
- 2) La solución final contiene AMPc a una concentración de 512 pmol/ml.
- 3) Etiquetar 7 tubos de polipropileno o poliestireno, 0,2 pmol, 0,4 pmol, 0,8 pmol, 1,6 pmol, 3,2 pmol, 6,4 pmol y 12,8 pmol.
- 4) Introducir 500 μ l de tampón de lisis 1 en todos los tubos con una pipeta.
- 25 5) En el tubo de 12,8 pmol, introducir con una pipeta 500 μ l de patrón de solución madre (512 pmol/ml) y mezclar minuciosamente. Transferir 500 μ l del tubo de 12,8 pmol al tubo de 6,4 pmol y mezclar minuciosamente. Repetir esta dilución a la mitad sucesivamente con los demás tubos.
- 30 6) Alícuotas de 50 μ l por duplicado de cada dilución en serie y el patrón de solución madre producirán 8 niveles patrón de AMPc que varían de 0,2-25,6 pmol de patrón

Tampón de dilución del Compuesto

Añadir 50 μ L de IBMX 1 mM en 100 mL de PBS para preparar una concentración final de 100 μ M y sonicar a 30°C durante 20 minutos.

35

Preparación de PGD2

Disolver 1 mg de PGD2 (FW, 352,5) en 284 μ l de DMSO para preparar una solución madre 10 mM y almacenar a 20 °C. Se prepara recientemente antes de cada ensayo. Añadir 3 μ l de solución madre 10 mM a 20 ml de DMSO, mezclar minuciosamente y transferir 10 ml a 40 ml de PBS.

Handwritten marks: "72" and "72" with arrows pointing to the right.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	referencia											

5 Rellenar la placa con 45 µl de DMSO excepto la columna 7, que se rellena con 28 µl de DMSO. Pipetear la columna 1 minuciosamente y transferir 12 µl a la columna 7 paralela. Realizar diluciones en serie 1:10 desde la columna 1 a la columna 6 y desde la columna 7 a la columna 11 transfiriendo 5 µl a 45 µl de DMSO para obtener las siguientes concentraciones:

Primera placa	Concentración final
Columna 12	0
Columna 11	0,03µM
Columna 10	0,3µM
Columna 9	3µM
Columna 8	0,03 mM
Columna 7	0,3 mM
Columna 6	0,01µM
Columna 5	0,1µM
Columna 4	1µM
Columna 3	0,01 mM
Columna 2	0,1 mM
Columna 1	1 mM

10 Rellenar una nueva placa de 96 pocillos con 247,5 µl de tampón de dilución de compuesto. Transferir 2,5 µl de compuestos diluidos en serie de la placa anterior a la nueva placa (dilución 1:100) como se indica a continuación:

Primera placa	Segunda placa	Concentración final
Columna 12	Columna 1	0
Columna 6	Columna 2	0,1 nM

73
73

Columna 11	Columna 3	0,3 nM
Columna 5	Columna 4	1 nM
Columna 10	Columna 5	3 nM
Columna 4	Columna 6	0,01µM
Columna 9	Columna 7	0,03µM
Columna 3	Columna 8	0,1µM
Columna 8	Columna 9	0,3µM
Columna 2	Columna 10	1µM
Columna 7	Columna 11	3µM
Columna 1	Columna 12	10µM

Crecimiento Celular

1. Las células LS174 T siempre se cultivan en MEM (ATCC N° de Cat 30-2003), FBS al 10 % (ATCC N° Cat 30-2020) y L-glutamina 2 mM adicional, a 37 °C y 5 % de CO₂.
- 5 2. Calentar tripsina al 0,05% y Versine (Invitrogen N° Cat 25300-054) en un baño de agua a 37°C.
3. Retirar el medio de crecimiento de las células. Las células en el matraz T165 se lavan dos veces con 4 ml de tripsina seguido de incubación a 37 oC y 5 % de CO₂ durante 3 minutos.
4. Añadir 10 ml de medio y pipetear minuciosamente para separar las células y contarlas.
5. Llevar la densidad celular a 2,25 x 10⁵ células/ml y sembrar 200 µl de células/pocillo (45,000 10 células/pocillo) en placas de 96 pocillos 1 día antes del ensayo.

Procedimiento de Ensayo

DÍA 1

- 15 Sembrar 45,000 células/pocillo en 200 µl de medio en placas de 96 pocillos. Incubar la placa de células a 37 °C, 5 % de CO₂ y 95 % de humedad durante una noche.

DÍA 2

1. Realizar la dilución del compuesto.
- 20 2. Preparar tampón de ensayo, tampón de lisis 1 y 2, PGD₂ y patrón.
3. Aspirar el medio de las células y añadir 100 µl de la solución de compuesto usando el protocolo AMPc DP de Zymark Sciclone-ALH/FD.
4. Incubar las células a 37 °C, 5 % de CO₂ y 95 % de humedad durante 15 minutos.
5. Añadir 5 µl de PGD2 300 nM (20X concentración final 15 nM) a cada pocillo usando el protocolo AMPc DP PGD2 de Zymark e incubar las células a 37 °C, 5 % 25 de CO₂ y 95 % de humedad durante 15 minutos más.
6. Aspirar el medio de las células y añadir 50 µl de tampón de lisis 1 usando el protocolo AMPc DP lisis de Zymark e incubar a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos.

24
24

- 7. Añadir 150 µl de inmunorreactivo a todos los pocillos (un volumen total de 200 µl/pocillo).
- 8. Cerrar herméticamente las placas y agitar durante 2 minutos, ponerlas en la cámara del contador de centelleo µ de placas de microtitulación Wallac durante 16 horas.

5

DÍA 3

Contar la cantidad de [¹²⁵I] AMPc durante 2 minutos en un contador de centelleo Trilux 1450.

10 Tratamiento de los Datos

Establecer la curva patrón de AMPc versus CPM.

Tabla 1. Datos de ensayo típicos para el patrón

15

AMPc(pmol/ml)	CPM		CPM Media
0,2	5725	5769	5530
0,4	5367	5259	6317
0,8	4695	4796	6507
1,6	4251	4178	6581
3,2	3434	3429	6601
6,4	2758	2716	6711
12,8	2094	2054	6680
25,6	1531	1573	6653

7/25

Las concentraciones (pmol/mL) de AMPc de muestras desconocidas se calculan a partir de una curva patrón de AMPc versus CPM el % de inhibición se calcula utilizando la fórmula siguiente:

5 % de Inhibición =
$$\frac{(\text{pmol de control} - \text{pmol de muestra}) \times 100}{\text{pmol de control (células + PGD2 sólo)}}$$

Resultados

10 La sal de dihidrógeno fosfato produce 50% de inhibición en el ensayo de AMPc de SPA en células T humanas LS174 a una concentración de 0,3 nanomolar.

15 La sal de dihidrógeno fosfato tiene aumentada la solubilidad acuosa por encima de la forma libre y de la sal de hidrocloreuro. El cuadro siguiente lista las solubilidades de la forma libre, la sal de hidrocloreuro y la sal de dihidrógeno fosfato a 25°C en tampón fosfato (PBS pH 7,4, una mezcla de 19% de una disolución de fosfato sódico monobásico 0,1M y 81% de una disolución de fosfato sódico dibásico 0,1M) y las solubilidades de la forma libre y la sal de dihidrógeno fosfato a 37°C en un fluido intestinal simulado en ayunas ("FaSSIF", preparado según Dressman J.B., Amidon G.L., Reppas C. y Shah V.P., Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms, *Pharmaceutical Research*: 1998, Vol. 15, No. 1, 11-22).

20

	Solubilidad (PBS pH 7,4, 25°C, µg/mL)	Solubilidad en FaSSIF (37°C, ug/mL)
Forma libre	< 1	14
Sal de hidrocloreuro	5	
Sal de dihidrógeno fosfato	15	266

25 La sal de dihidrógeno fosfato tiene también propiedades inesperadas que son útiles para la fabricación y formulación farmacéuticas a gran escala. Primero, la sal de dihidrógeno fosfato tiene muy buena cristalinidad. La XRPD de la sal de dihidrógeno fosfato mostrada en la FIGURA 1 contiene picos con intensidades y resolución moderadas. La ausencia de un halo en el medio de la región dos-teta sugiere, poca, si es que hay algo, fase amorfa. Además, las microfotografías pre- y pos-molituración de la sal de dihidrógeno fosfato mostradas en la FIGURA 8 evidencian una buena reducción en el tamaño de partículas sin ningún cambio en las propiedades fisicoquímicas.

30

35 La sal sódica, sin embargo, tiene baja cristalinidad. Como se muestra en la FIGURA 11, la XRPD del Lote 2 de la sal de sodio contiene picos anchos con intensidades bajas, lo que indica baja cristalinidad. La XRPD del Lote 1 de la sal de sodio muestra que el material es en su mayor parte amorfo. Además, la presencia de un halo en el medio de la región dos-teta en la XRPD de ambos lotes sugiere una cristalinidad muy deficiente del material.

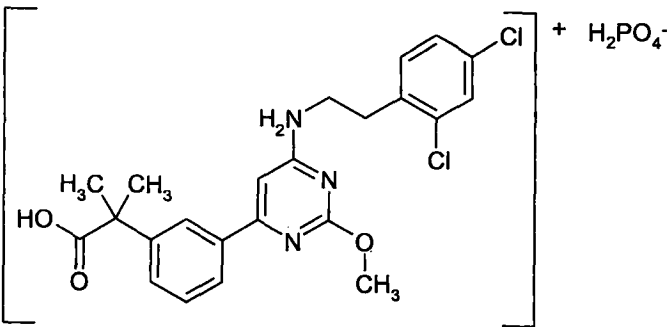
26
26

Además, actualmente se ha demostrado que la sal de dihidrógeno fosfato existe solamente en una forma polimorfa. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que la sal de hidrocloreuro existe en tres formas polimorfas, que podrían estar sometidas a interconversión bajo ciertas condiciones. Una de las formas polimorfas de la sal de hidrocloreuro, Lote 2 en la FIGURA 12, tiene cristalinidad baja puesto que la XRPD contiene picos anchos con intensidades bajas. Otras de las formas polimorfas de la sal de hidrocloreuro, Lote 1 en la FIGURA 12, tiene buena cristalinidad.

Handwritten marks: a large 'X' and the number '7'.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula (III)



(III)

2. El compuesto según la reivindicación 1, en una forma cristalina.
- 10 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. Un método para tratar una enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, un trastorno acompañado por activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades acompañadas por picor, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, o colitis ulcerosa, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del
- 20 compuesto según la reivindicación 1.
5. El método según la reivindicación 4, en el que la enfermedad que se genera de forma secundaria como resultado de la conducta acompañada por picor es cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección o trastorno del sueño.
- 25 6. Un método para tratar rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, mastocitosis sistémica, un trastorno acompañado por la activación sistémica de los mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, dermatitis atópica, urticaria, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas
- 30 crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía o colitis ulcerosa, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.



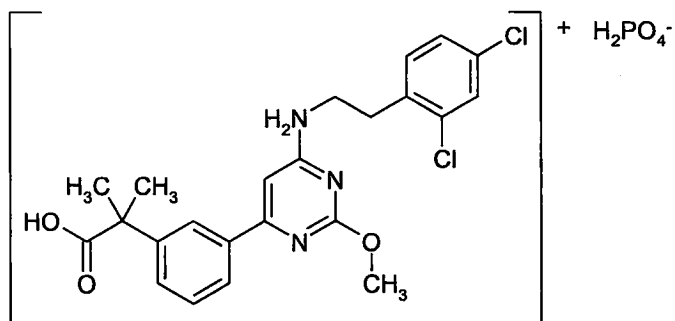
7. Un método de tratar a un paciente que padece de una enfermedad alérgica, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
- 5 8. Un método de tratar a un paciente que padece de asma bronquial, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
9. Un método de tratar a un paciente que padece de rinitis alérgica, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
- 10 10. Un método de tratar a un paciente que padece de dermatitis alérgica, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
11. Un método de tratar a un paciente que padece de conjuntivitis alérgica, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
- 15 12. Un método de tratar a un paciente que padece de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un antihistamínico, un antagonista de leucotrieno, un antagonista beta, un inhibidor de PDE4, un antagonista de TP y un antagonista de CrTh2, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el antihistamínico es fexofenadina, desloratadina, loratadina o citirizina, el antagonista de leucotrieno es montelukast o zafirlukast, el antagonista beta es albuterol, salbuterol o terbutalina, el inhibidor de PDE4 es roflumilast o cilomilast, el antagonista de TP es Ramatrobran, y el antagonista de CrTh2 es Ramatrobran.
- 30

79

RESUMEN

La presente invención está dirigida al ácido fosfórico ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico de Fórmula (III),

5

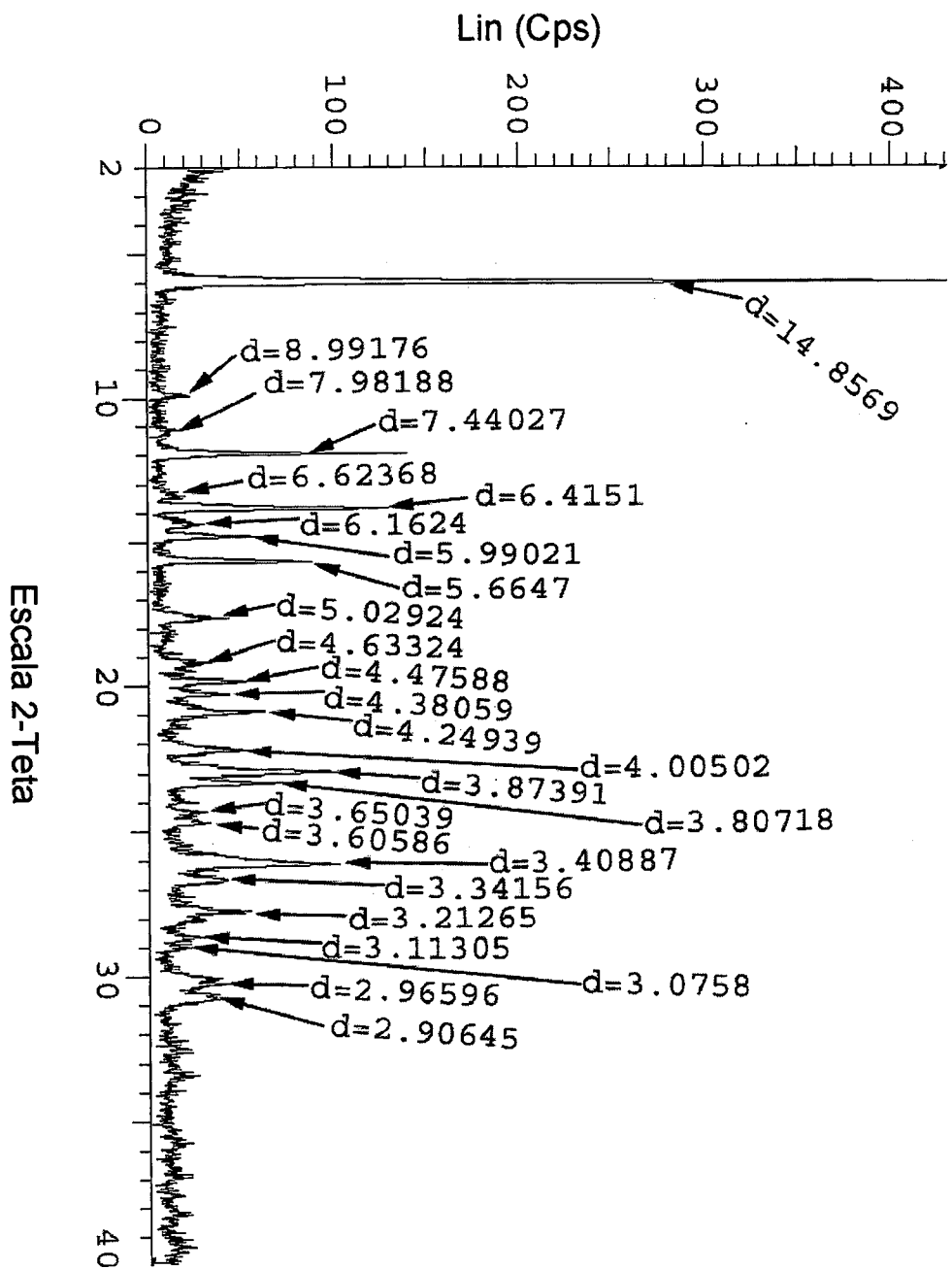


(III)

una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compues-
to de Fórmula (III), y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y un método de tratar a un paciente
que padece de un trastorno mediado por PGD2 que incluye, pero no se limita a, enfermedad alérgica
(tal como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimen-
taria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por la activación sistémica de los mastocitos,
choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades acompañadas
por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, despren-
dimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secunda-
ria como resultado de la conducta acompañada por picor (tal como rascarse y golpearse), inflama-
ción, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente
cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares, administrando a
dicho paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (III).

20

FIGURA 1



5

10

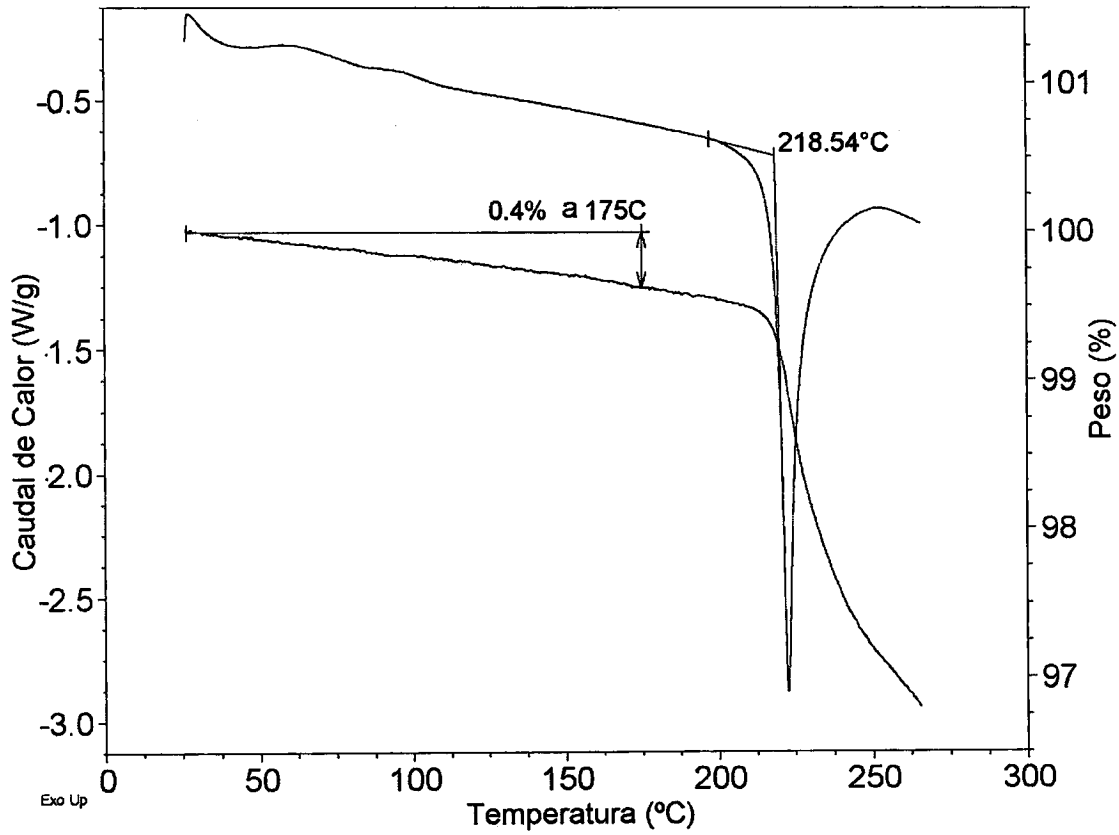
Handwritten signature

FIGURA 2

valor d	Intensidad	Intensidad
Angstrom	Conteos por segundo	%
14,8569	432	100
8,99176	20	4,6
7,98188	16	3,7
7,44027	140	32,4
6,62368	16	3,7
6,4151	129	29,9
6,1624	30	6,9
5,99021	56	13
5,66647	88	20,4
5,02924	43	10
4,63324	33	7,6
4,47588	52	12
4,38059	43	10
4,24939	62	14,4
4,00502	54	12,5
3,87391	97	22,5
3,80718	71	16,4
3,65039	31	7,2
3,60586	32	7,4
3,40887	102	23,6
3,34156	41	9,5
3,21265	54	12,5
3,11305	29	6,7
3,0758	22,6	5,2
2,96596	36	8,3
2,90645	35	8,1

82

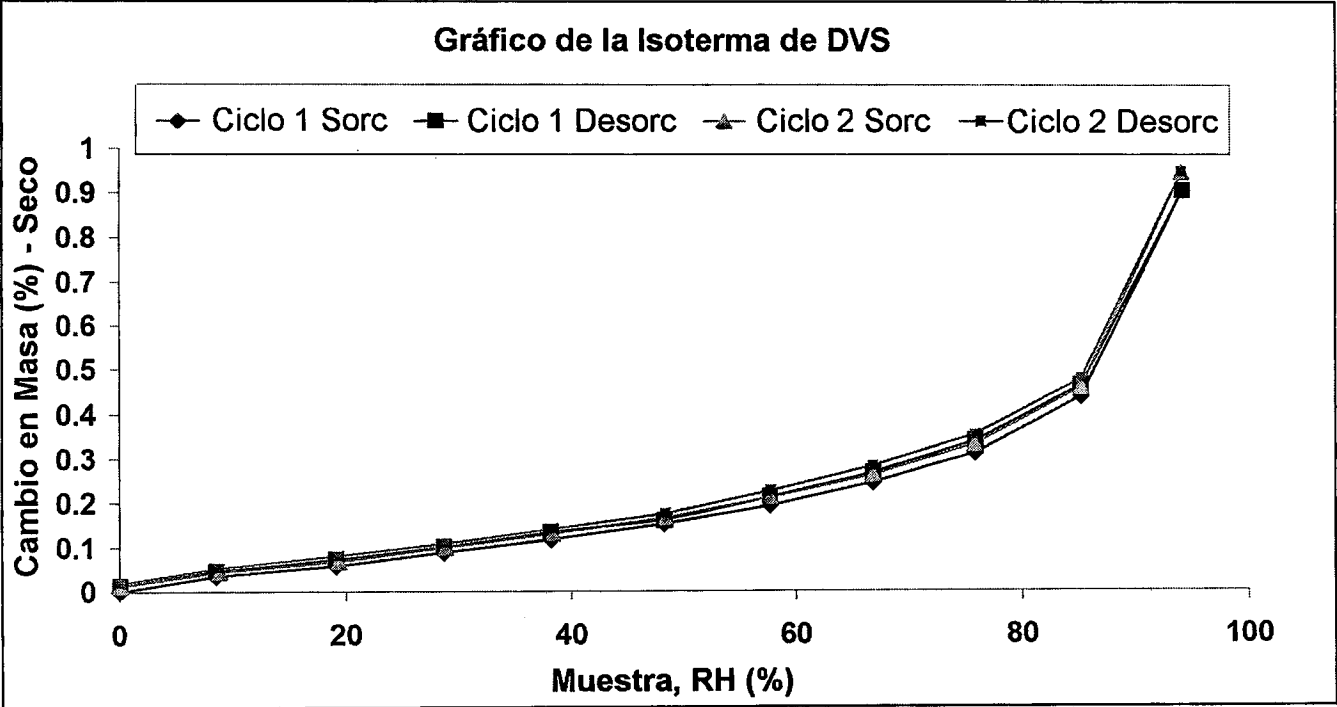
FIGURA 3



Acontecimiento Térmico	La sal de dihidrógeno fosfato
Punto de fusión	219°C

84
84

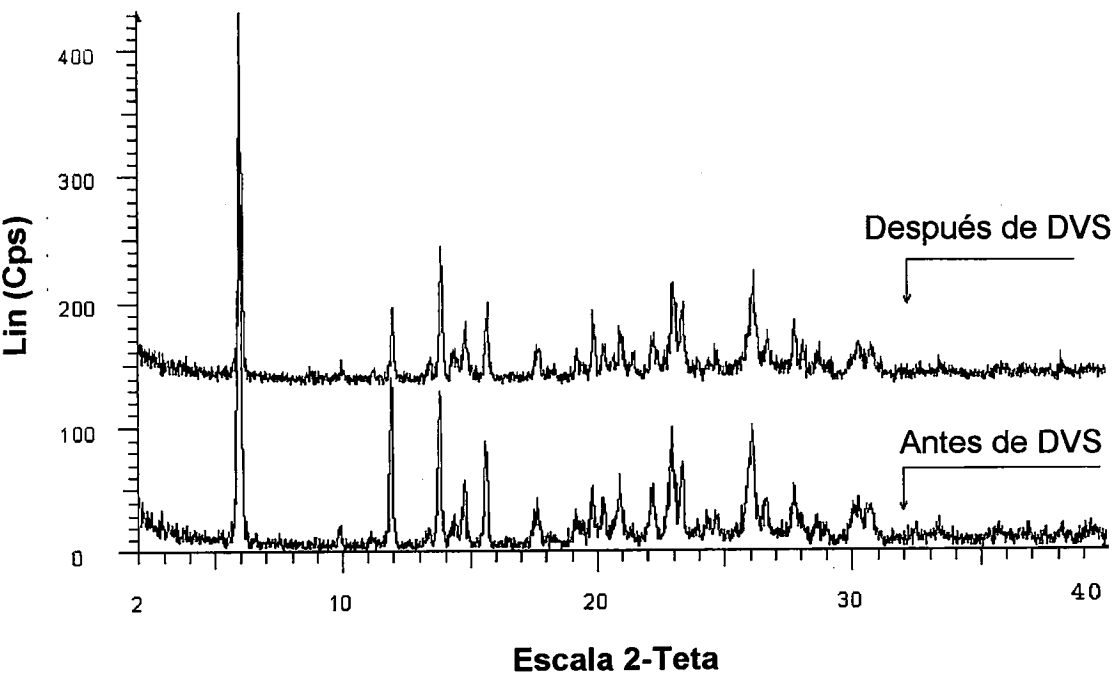
FIGURA 5



	Muestra RH (%)	Cambio en Masa (%)		
		Sorción	Desorción	Histéresis
Ciclo 1	0,1	0,0000	0,0133	
	8,6	0,0340	0,0464	0,0124
	19,2	0,0572	0,0730	0,0158
	28,7	0,0879	0,1004	0,0124
	38,2	0,1169	0,1335	0,0166
	48,3	0,1518	0,1609	0,0091
	57,7	0,1932	0,2123	0,0191
	66,9	0,2447	0,2679	0,0232
	75,9	0,3118	0,3400	0,0282
	85,2	0,4404	0,4644	0,0241
	94,1	0,9040	0,9040	
Ciclo 2	0,1	0,0133	0,0182	
	8,9	0,0440	0,0531	0,0091
	19,4	0,0672	0,0804	0,0133
	28,8	0,0995	0,1086	0,0091
	38,4	0,1310	0,1410	0,0100
	48,4	0,1659	0,1758	0,0100
	57,8	0,2123	0,2272	0,0149
	66,9	0,2629	0,2828	0,0199
	75,8	0,3326	0,3541	0,0216
	85,2	0,4611	0,4802	0,0191

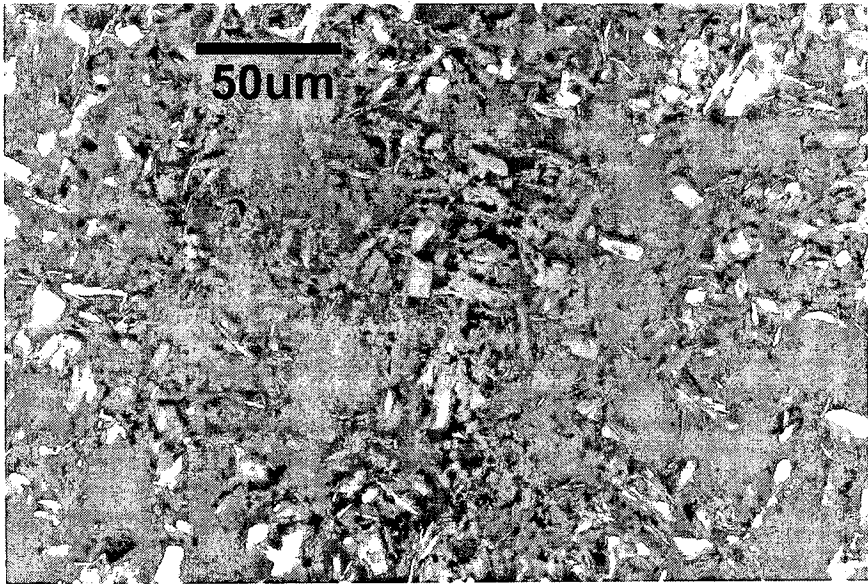
FIGURA 6

85
80



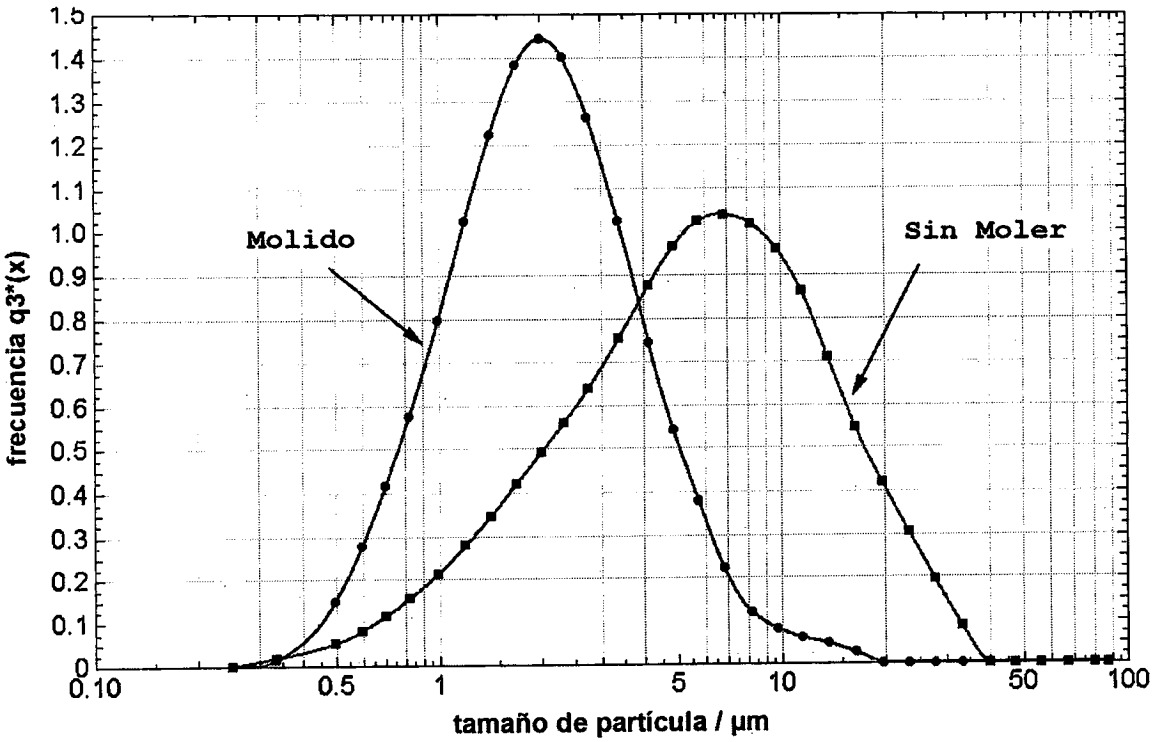
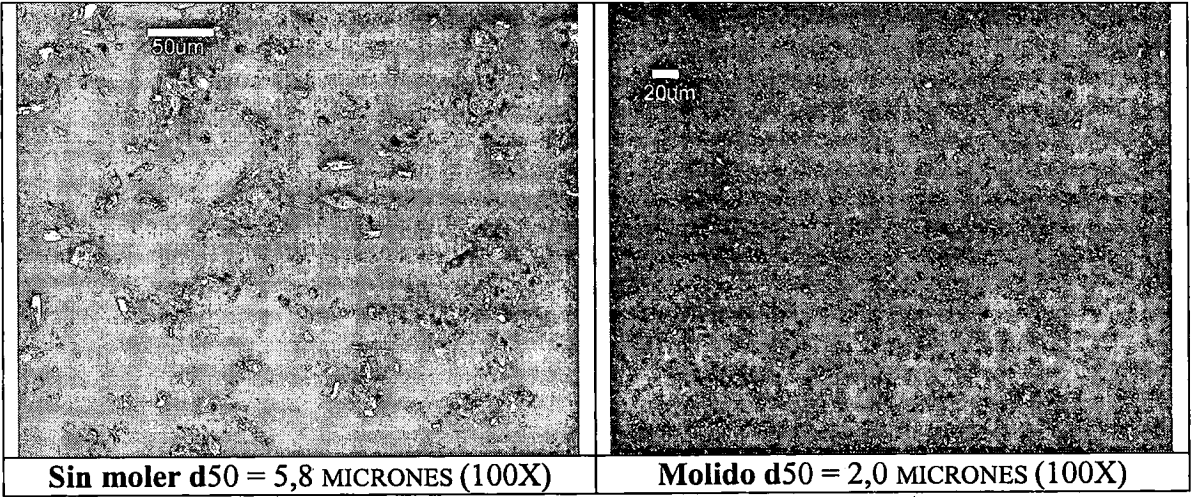
~~86~~
86

FIGURA 7



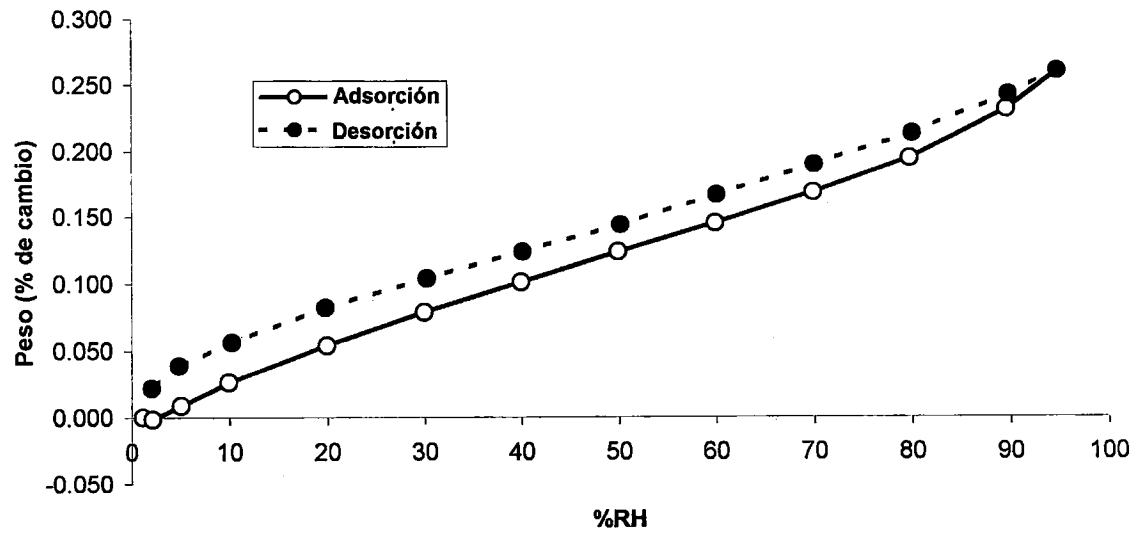
87
87

FIGURA 8



88
88

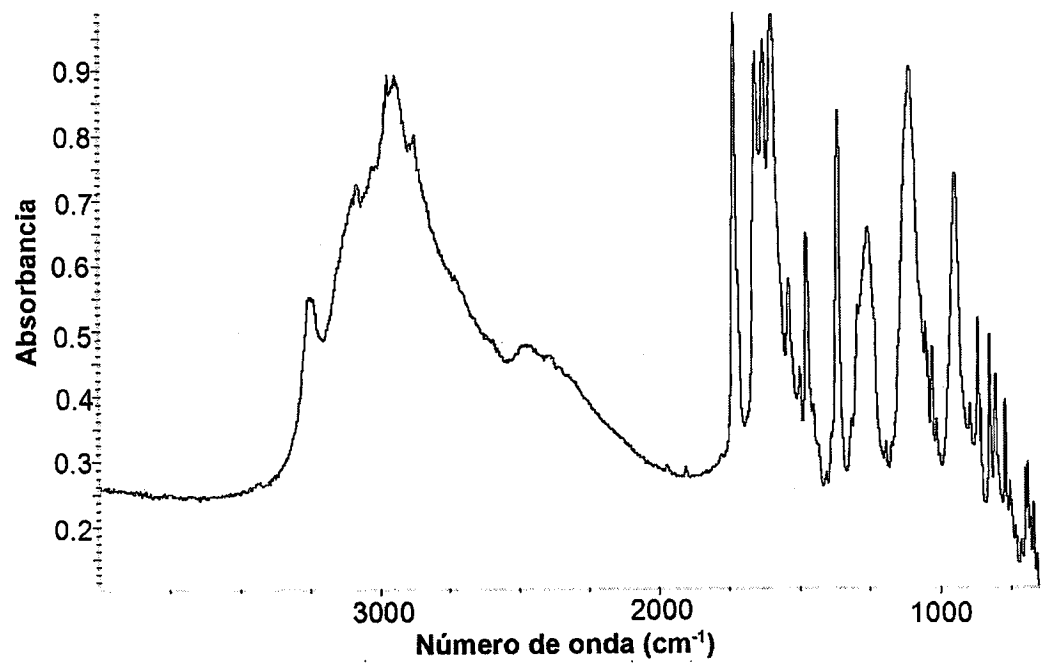
FIGURA 9



Cambio en Masa (%)	RH de la muestra (%)
0,000	1,14
-0,001	2,17
0,008	5,05
0,026	9,90
0,054	19,94
0,079	29,92
0,102	39,92
0,124	49,86
0,146	59,83
0,170	69,89
0,196	79,69
0,234	89,51
0,263	94,72
0,245	89,77
0,215	79,96
0,191	70,01
0,168	60,03
0,145	50,15
0,124	40,04
0,104	30,17
0,083	19,81
0,056	10,26
0,039	4,87
0,022	2,07

89
89

FIGURA 10

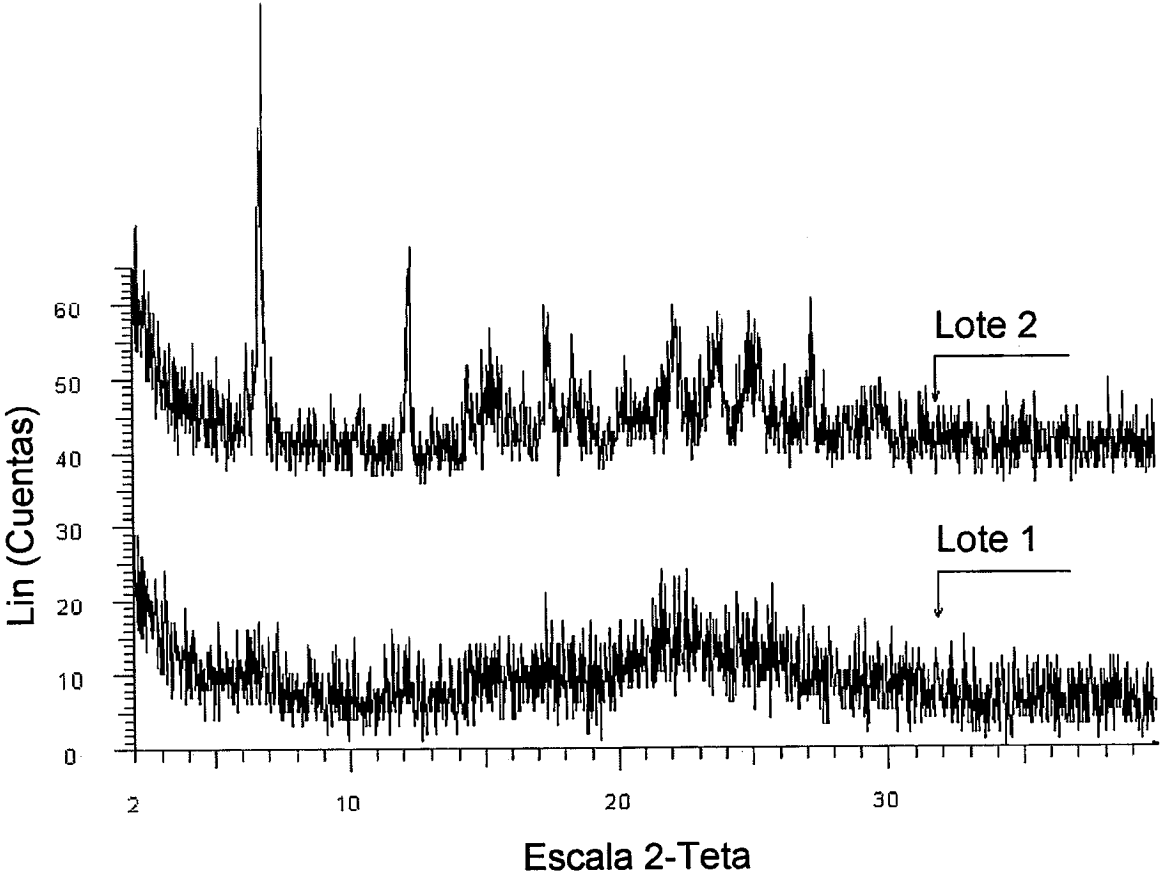


5

Posición del Pico (cm ⁻¹)
3246,33
2943,13
1729,41
1654,53
1625,97
1595,66
1535,18
1494,85
1471,73
1362,52
1251,90
1107,05
1051,19
1027,20
945,09
892,45
864,26
852,33
823,94
803,36
768,17
749,19
695,68
687,27
668,53

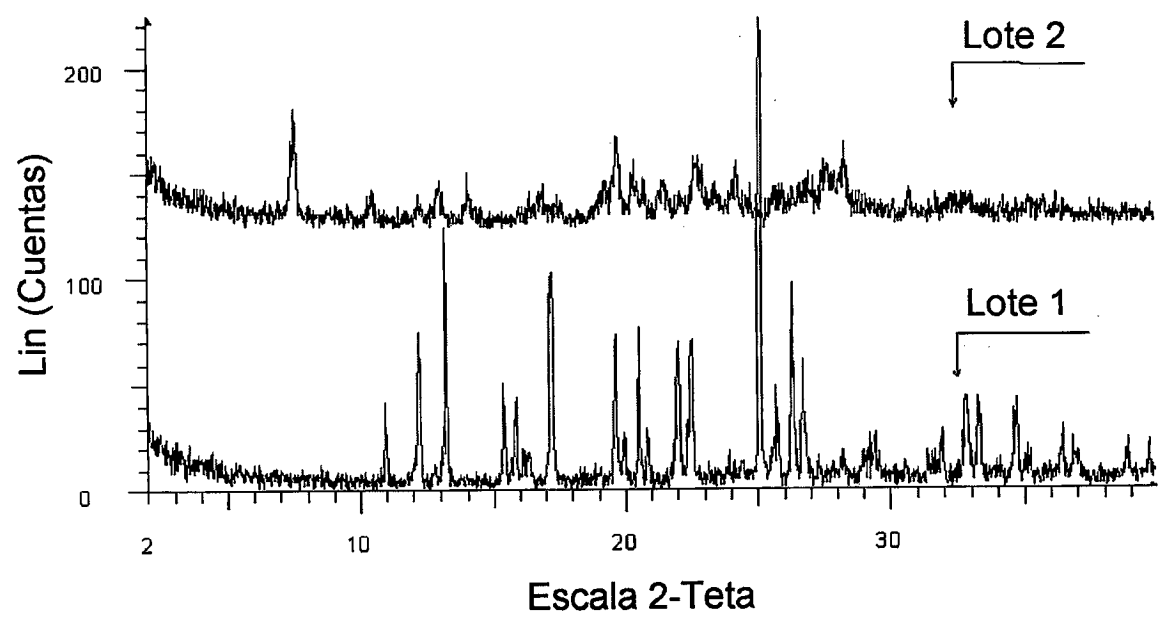
FIGURA 11

90
90



91/91

FIGURA 12



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference US2005/090WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/039901	International filing date (day/month/year) 12/10/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/10/2005
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

95
43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/46 C07D239/47 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/044732 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; LIM SUNGTAEK [US]; HARRIS KEITH JOHN [US]; ST) 27 April 2006 (2006-04-27) cited in the application page 20, lines 10-17 page 108, line 9 - page 109, line 25; example 15	1-14
A	WO 03/049739 A (VERTEX PHARMA [US]; CHOQUETTE DEBORAH [US]; DAVIES ROBERT J [US]; WANN) 19 June 2003 (2003-06-19) claims 1,30	1-14
A	WO 2005/005394 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BLEY KEITH ROGER [US]; CLARK ROBIN DOUGLAS [US]) 20 January 2005 (2005-01-20) claims 1,5	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 May 2007		Date of mailing of the international search report 30/05/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer SAMSAM BAKHTIARY, M

94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/039901

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 4-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

95
96

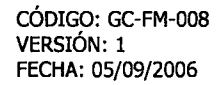
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/039901

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006044732	A	27-04-2006	NONE	
WO 03049739	A	19-06-2003	AU 2002364536 A1	23-06-2003
			CA 2469316 A1	19-06-2003
			EP 1474147 A1	10-11-2004
			JP 2005516005 T	02-06-2005
			MX PA04005510 A	24-02-2006
			ZA 200405380 A	17-06-2005
WO 2005005394	A	20-01-2005	AU 2004255338 A1	20-01-2005
			BR PI0411867 A	08-08-2006
			CA 2530538 A1	20-01-2005
			CN 1849308 A	18-10-2006
			EP 1656350 A2	17-05-2006
			KR 20060033787 A	19-04-2006
			MX PA06000269 A	07-04-2006





No. 08-035238- -00000-0000

Fecha: 2008-04-08 16:56:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha

10 8 APR. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

100
99

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

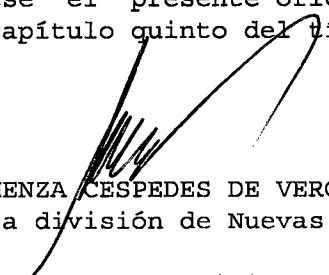
REFERENCIA	Radicación No.	8 35238
	Solicitud internacional	PCT/US2006/039901
	Fecha inicio fase nacional	13/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8299

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 JUN 2008
adpall