



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio ^{OK}
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

001-57912
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SAL DE POTASIO CRISTALINA DE ANÁLOGOS DE
LIPOXINA A₄

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 4 Junio de 2009



No. 09-057912- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:21:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000104

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Alemana**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **J. IAN RAISBECK**

Dirección: **World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.**

Teléfono: **601-7700** Fax: **601-7799**

E-mail: **office@olarteraisbeck.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **79.376.996 Btá
TP 135.799**

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER PAGINA ADJUNTA**

Dirección: **VER PAGINA ADJUNTA**

Nacionalidad o Domicilio: **VER PAGINA ADJUNTA**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/010785**

Fecha **Diciembre 4, 2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/068041**

Fecha **Junio 12, 2008**

6

Título (54) **SAL DE POTASIO CRISTALINA DE ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄**

Clasificación Internacional (51) **C07C 51/41, C07C 59/70, A61K 31/192, A61P 29/00**

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 4, 2006

(31) Número de Solicitud

60/872,830

9

Comprobante de pago No. **09-40,850**

Fecha **Junio 3 de 2009**

10

ANEXOS

2

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07076.578

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia 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 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: 
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/010785

3

- 1) **Tilo HAAG**
Greifswalder Strasse 8
10405 Berlín
Alemania
Nacionalidad alemana
- 2) **Danja GROSSBACH,**
Kluckstrasse 1
42329 Wuppertal
Alemania
Nacionalidad alemana
- 3) **Gabriele WINTER,**
Stieleichenstrasse 15
16567 Schönfliess
Alemania
Nacionalidad alemana
- 4) **Michael SANDER,**
Franz-Lenders-Strasse 31
50226 Frechen (Königsdorf)
Alemania
Nacionalidad alemana
- 5) **Wolfgang BECKMANN,**
Forstweg 32
13465 Berlin
Alemania
Nacionalidad alemana
- 6) **Klaus BARTEL,**
Gurnemanzpfad 60
13465 Berlin
Alemania
Nacionalidad alemana
- 7) **Christian DINTER,**
Trelleborger Strasse 11
13189 Berlin
Alemania
Nacionalidad alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,850
FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057912- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:21:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800030	03/06/2009	8,684,000.00

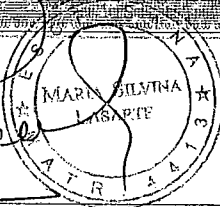
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



N 007422051

1 **FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-**
2 **SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de**
3 **OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING**
4 **PHARMA AG.-** En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1783,
7 **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.963,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 16º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIE-**
12 **NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO:** Que la
13 Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista. doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:** En consecuencia, **DI-**
22 **CE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder
23 mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER**
25 **SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CE - LEY 404 GCBA
LEGHILIZACION

070312117346



13:51:46

\$20.00

12/03/2007

CE - LEY 404 GCBA
REPOSICION

070312054713



13:51:54

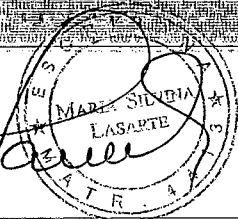
\$39.00

12/03/2007



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



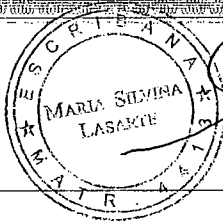
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 respondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar,
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar-
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju-
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán,
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema-
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra-
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín,
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem-
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual -
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" -
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re-
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autor zante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-



8

N 007422054

1 **ciente (Artículo 1.002 del Código Civil):** Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

[Handwritten signature]



N 007422054

- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

Bajo el número: 070312054713

8. Sello / Timbre



10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/068041 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 51/41 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
C07C 59/70 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

60, 13465 Berlin (DE). DINTER, Christian [DE/DE];
Trelleborger Str. 11, 13389 Berlin (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/010785

(74) Common Representative: BAYER SCHERING
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Patents &
Licensing, 13342 Berlin (DE).

(22) International Filing Date:

4 December 2007 (04.12.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/872,830 4 December 2006 (04.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Muellerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

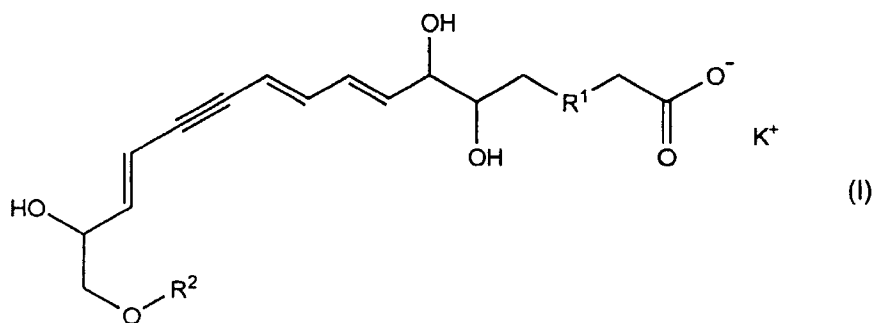
(75) Inventors/Applicants (for US only): HAAG, Tilo
[DE/DE]; Prenzlauer Allee 48, 10405 Berlin (DE).
GROSSBACH, Danja [DE/DE]; Sântisstr. 82, 12277
Berlin (DE). WINTER, Gabriele [DE/DE]; Stieleichenstr.
15, 16567 Schönfließ (DE). SANDER, Michael [DE/DE];
Franz-Lenders-Str. 31, 50226 Frechen (Königsdorf) (DE).
BECKMANN, Wolfgang [DE/DE]; Forstweg 32, 13465
Berlin (DE). BARTEL, Klaus [DE/DE]; Gurnemannpfad

(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, MT, 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).

Published:

— with international search report

(54) Title: CRYSTALLINE POTASSIUM SALT OF LIPOXIN A₄ ANALOGS



(57) Abstract: This invention is directed to the crystalline potassium salt of a lipoxin A₄ analog of Formula (I): processes for preparing the crystalline potassium salts, methods for using them to treat disease-states characterized by inflammation, and pharmaceutical compositions comprising such crystalline potassium salts.

12

CRYSTALLINE POTASSIUM SALT OF LIPOXIN A₄ ANALOGS

The invention relates to the crystalline potassium salts of lipoxin A₄ analogs, their use in
5 treating a disease-state characterized by inflammation, and pharmaceutical compositions
containing the crystalline potassium salts of the analogs and processes for their preparation.

Lipoxins, together with leukotrienes, prostaglandins, and thromboxanes, constitute a
group of biologically active oxygenated fatty acids collectively referred to as the eicosanoids.
Eicosanoids are all synthesized de novo from membrane phospholipid via the arachidonic acid
10 cascade of enzymes. Since their initial discovery in 1984, it has become apparent that
lipoxins, which are a structurally unique class of eicosanoids, possess potent anti-inflammatory
properties that suggest they may have therapeutic potential (Serhan, C.N., *Prostaglandins*
(1997), Vol. 53, pp. 107-137; O'Meara, Y.M. *et al.*, *Kidney Int. (Suppl.)* (1997), Vol. 58, pp.
S56-S61; Brady, H.R. *et al.*, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* (1996), Vol. 5, pp. 20-27; and
15 Serhan, C.N., *Biochem. Biophys. Acta.* (1994), Vol. 1212, pp. 1-25). Of particular interest is
the ability of lipoxins to antagonize the pro-inflammatory functions of leukotrienes in addition to
other inflammatory agents such as platelet activating factor, fMLP (formyl-Met-Leu-Phe)
peptide, immune complexes, and TNF α . Lipoxins are thus potent anti-neutrophil agents which
inhibit polymorphonuclear (PMN) chemotaxis, homotypic aggregation, adhesion, migration
20 across endothelial and epithelial cells, margination/diapedesis and tissue infiltration (Lee, T.
H., *et al.*, *Clin. Sci.* (1989), Vol. 77, pp. 195-203; Fiore, S., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34,
pp. 16678-16686; Papyianni, A., *et al.*, *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272; Hedqvist,
P., *et al.*, *Acta. Physiol. Scand.* (1989), Vol. 137, pp. 157-572; Papyianni, A., *et al.*, *Kidney Intl.*
(1995), Vol. 47, pp. 1295-1302). In addition, lipoxins are able to down-regulate endothelial P-
25 selectin expression and adhesiveness for PMNs (Papyianni, A., *et al.*, *J. Immunol.* (1996), Vol.
56, pp. 2264-2272), bronchial and vascular smooth muscle contraction, mesangial cell
contraction and adhesiveness (Dahlen, S.E., *et al.*, *Adv. Exp. Med. Biol.* (1988), Vol. 229, pp.
107-130; Christie, P.E., *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), Vol. 145, pp. 1281-1284; Badr,
K.F., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989), Vol. 86, pp. 3438-3442; and Brady, H.R., *et al.*, *Am.*
30 *J. Physiol.* (1990), Vol. 259, pp. F809-F815) and eosinophil chemotaxis and degranulation
(Soyombo, O., *et al.*, *Allergy* (1994), Vol. 49, pp. 230-234).

This unique anti-inflammatory profile of lipoxins, particularly lipoxin A₄, has prompted
interest in exploiting their potential as therapeutics for the treatment of inflammatory or
autoimmune disorders and pulmonary and respiratory tract inflammation. Such disorders and
35 inflammations that exhibit a pronounced inflammatory infiltrate are of particular interest and

include, but are not limited to, inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease, dermatologic diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, and respiratory disorders, such as asthma.

As with other endogenous eicosanoids, naturally-occurring lipoxins are unstable products that are rapidly metabolized and inactivated (Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, pp. 107-137). This has limited the development of the lipoxin field of research, particularly with respect to *in vivo* pharmacological assessment of the anti-inflammatory profile of lipoxins. Several U.S. Patents have been issued directed to compounds having the active site of lipoxin A₄, but with a longer tissue half-life. See, e.g., U.S. Patent Nos. 5,441,951 and 5,648,512. These compounds retain lipoxin A₄ receptor binding activity and the potent *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory properties of natural lipoxins (Takano, T., *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1998), Vol. 101, pp. 819-826; Scalia, R., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997), Vol. 94, pp. 9967-9972; Takano, T., *et al.*, *J. Exp. Med.* (1997), Vol. 185, pp. 1693-1704; Maddox, J.F., *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1997), Vol. 272, pp. 6972-6978; Serhan, C.N., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, pp. 14609-14615).

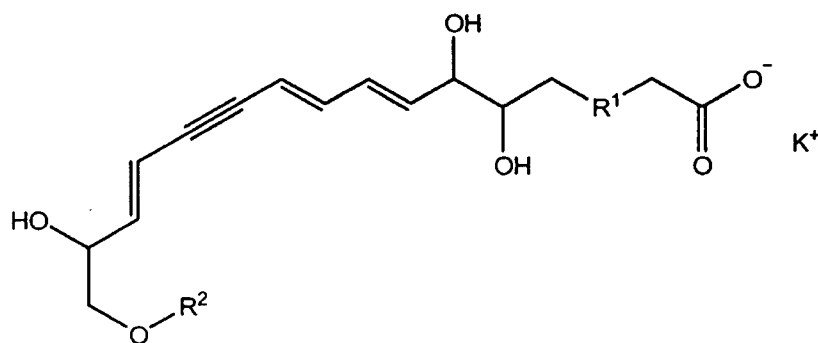
Lipoxin A₄ analogs of interest to the invention are disclosed in U.S. Patent No. 6,831,186 and in U.S. Patent Application Publication No. 2004/0162433.

It is recognized in the art that it is particularly advantageous that a solid pharmaceutical substance is crystalline, rather than amorphous. Typically during the formation of a crystalline solid by crystallisation from a solution, a purification of the crystalline product is obtained. A crystalline solid state form can be very well characterized and usually shows a higher stability in comparison to an amorphous phase. By using a crystalline solid as drug substance or ingredient of a drug product, a potential recrystallisation of the amorphous phase, including the change of the characteristics of the drug substance or drug product, is avoided. Accordingly, there exists a need for a stable crystalline solid state form of the lipoxin A₄ analogs disclosed in U.S. Patent No. 6,831,186 and in U.S. Patent Application Publication No. 2004/0162433.

SUMMARY

This invention is directed to a potent, selective, and metabolically and chemically stable crystalline potassium salt of a lipoxin A₄ analog and its use in treating disease-states characterized by inflammation, such as inflammatory or autoimmune disorders and pulmonary or respiratory tract inflammation in mammals, particularly in humans.

Accordingly, in one aspect this invention is directed to a crystalline potassium salt of a lipoxin A₄ analog of Formula (I):



(I)

wherein:

R¹ is -O-, -S(O)_t- (where t is 0, 1 or 2), or a straight or branched alkylene chain; and

- 5 R² is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

and wherein the compound of Formula (I) is a single stereoisomer or any mixtures of stereoisomers.

- 10 The present invention encompasses all of the crystalline forms of the potassium salt of Formula (I).

The salt of the invention exhibits an excellent stability under stress test conditions.

- In another aspect, this invention is directed to a method of preparing the crystalline potassium salt of Formula (I), the method comprising i) mixing a potassium base, in a suitable solvent, together with the free acid corresponding to the potassium salt of Formula (I), in a
15 suitable solvent; ii) optionally cooling the resulting suspension; iii) isolating the resulting crystals from the resulting suspension; iv) optionally washing the isolated crystals with a suitable solvent; and v) drying the isolated crystals, to give the crystalline potassium salt.

- The method of the invention in one embodiment comprises the preparation of a suitable
20 solution of acid and base, namely the addition of appropriate amounts of water to induce the formation of crystals with a high crystallinity.

The method of the invention in one embodiment comprises the controlled drying of the salt to a desired hydrate state, this state being either dihydrate, monohydrate or the dehydrated state.

- 25 The method of the invention in one embodiment is directed to the preparation of the crystalline anhydrate form of the potassium salt of Formula (I), the method comprising digestion of a hydrate or mixture of hydrates of the potassium salt (I) in a suitable solvent.

In a further aspect, this invention is directed to pharmaceutical compositions comprising



a therapeutically effective amount of a crystalline potassium salt of Formula (I), as described above, and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

In another aspect, this invention is directed to the use of a crystalline potassium salt of Formula (I), as described above, for the manufacture of a medicament for treating a mammal having a disease-state characterized by inflammation, such as for example an inflammatory or autoimmune disorder or a pulmonary or respiratory tract inflammation.

In another aspect, this invention is directed to methods of treating a disease-state in a mammal, particularly a human, characterized by inflammation, wherein the method comprises administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a crystalline potassium salt of Formula (I) as described above. The disease-state may be, for example, an inflammatory or autoimmune disorder or a pulmonary or respiratory tract inflammation.

A. Definitions

All of the references cited herein, including U.S. patents, U.S. published patent applications and journal articles, are incorporated in full by reference herein.

As used herein the singular forms "a", "an", and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. For example, "a compound" refers to one or more of such compounds, while "the enzyme" includes a particular enzyme as well as other family members and equivalents thereof as known to those skilled in the art.

All percentages herein are by volume, unless otherwise indicated.

Furthermore, as used in the specification and appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (isopropyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), and the like.

"Alkylene chain" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, e.g., methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula -OR_a where R_a is an alkyl radical as defined above.

"Aryl" refers to a phenyl or naphthyl radical. Unless stated otherwise, the aryl radical may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl or haloalkoxy. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that such substitution can occur on any carbon of the aryl radical.

16

"Aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., benzyl and the like. The aryl radical may be optionally substituted as described above.

"Halo" refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

5 "Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, e.g., trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl (1,3-difluoroisopropyl), 3-bromo-2-fluoropropyl, 1-bromomethyl-2-bromoethyl (1,3-dibromoisopropyl), and the like.

10 "Haloalkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_c$ where R_c is an haloalkyl radical as defined above, e.g., trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trichloromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxy, 3-bromo-2-fluoropropoxy, 1-bromomethyl-2-bromoethoxy, and the like.

As used herein, compounds which are "commercially available" may be obtained from standard chemical supply houses and other commercial sources including, but not limited to,
15 Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK),
20 Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World
25 Chemicals, Inc. (Rockville MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

"Mammal" includes humans and domesticated animals, such as cats, dogs, swine, cattle, sheep, goats, horses, rabbits, and the like.

As used herein, "methods known to one of ordinary skill in the art" may be identified though various reference books and databases. Suitable reference books and treatises that
30 detail the synthesis of reactants useful in the preparation of compounds of the present invention, or provide references to articles that describe the preparation, include for example, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972;
35 T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Specific and analogous reactants may also be identified

through the indices of known chemicals prepared by the Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, which are available in most public and university libraries, as well as through on-line databases (the American Chemical Society, Washington, D.C., www.acs.org may be contacted for more details). Chemicals that are known but not commercially available in catalogs may be prepared by custom chemical synthesis houses, where many of the standard chemical supply houses (such as, for example, those listed above) provide custom synthesis services.

"Optional" or "optionally" or "may be" means that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Polymorphs" refers to crystalline states of the same chemical compounds of the invention. Wherein the "chemical compounds" involves molecules or ions (salt) or a mixtures of a molecule and an ion (salt). Solids exist in either amorphous or crystalline forms. In the case of crystalline forms, molecules are systematically positioned in 3-dimensional lattice sites. When a compound crystallizes from a solution or slurry, it may crystallize with different spatial lattice arrangements, a property referred to as "polymorphism," with the different crystal forms individually being referred to as a "polymorph". Different polymorphic forms of a given substance may differ from each other with respect to one or more physical properties, such as solubility and dissolution, true density, crystal shape, compaction behavior, flow properties, and/or solid state stability. In the case of a chemical substance that exists in two (or more) polymorphic forms, the unstable forms generally convert to the more thermodynamically stable forms at a given temperature after a sufficient period of time. The thermodynamically unstable form is referred to as the "metastable" form. The transformation to a more stable form can be slow enough as to assess the properties of the form even for drug substance use. Thus, the metastable form may be found to exhibit sufficient chemical and physical stability under normal storage conditions as to permit its use in a commercial form. In this case, the metastable form, although less stable, may exhibit properties desirable over those of the stable form, such as enhanced solubility or better oral bioavailability.

"Solvate" refers to an aggregate that comprises one or more molecules of a compound of the invention with one or more molecules of solvent or a non stoichiometric content of a solvent. The solvent may be water, in which case the solvate is called a hydrate. Alternatively, the solvent may be an organic solvent. Thus, the potassium salts of lipoxin A₄ analogs of Formula (I) may exist as a hydrate, including a monohydrate, dihydrate, hemihydrate, sesquihydrate, trihydrate, tetrahydrate, the dehydrated hydrates with their non-stoichiometric water content, and the like, as well as the corresponding solvated forms. The potassium salts

196

of Formula (I) may be true solvates, while in other cases the salts may merely retain adventitious water or be a mixture of water plus some adventitious solvent.

See, e.g., Byrn, S *et al.* "Solid State Chemistry of Drugs", SSCI (1999), for a discussion of polymorphs and solvates, their characterization and properties, and relevance for drug substances and drug products; and Stahl, P and Wermuth, C "Handbook of Pharmaceutical Salts", Wiley (2002), for a discussion of salts, their preparation and properties.

As used herein, "suitable conditions" for carrying out a synthetic step are explicitly provided herein or may be discerned by reference to publications directed to methods used in synthetic organic chemistry. The reference books and treatises set forth above that detail the synthesis of reactants useful in the preparation of compounds of the present invention, will also provide suitable conditions for carrying out a synthetic step according to the present invention.

"Suitable solvent" refers to any solvent that is compatible with the components of the reaction and the reaction conditions. The term encompasses one solvent or a mixture of solvents and includes, but is not limited to organic solvents and water. Suitable solvents are known to those of skill in the art or may be discerned by reference to publications directed to methods used in synthetic organic chemistry.

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of a potassium salt of the invention which, when administered to a mammal, particularly a human, in need thereof, is sufficient to effect treatment, as defined below, for a disease-state characterized by inflammation. The amount of a potassium salt of the invention which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the salt, its solvated form, the disease-state to be treated and its severity, the age of the mammal to be treated, and the like, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art.

"Treating" or "treatment" as used herein covers the treatment of a disease-state characterized by inflammation in a mammal, preferably a human, such as for example an inflammatory or autoimmune disorder or a pulmonary or respiratory tract inflammation, and includes:

- (i) preventing the disorder or inflammation from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disorder but has not yet been diagnosed as having it;
- (ii) inhibiting the disorder or inflammation, i.e., arresting its development; or
- (iii) relieving the disorder or inflammation, i.e., causing regression of the disorder or inflammation.

The potassium salts of Formula (I) have three asymmetric centers, which give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)- or as (*D*)- or (*L*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (+) and (-), (*R*)- and (*S*)-, or (*D*)- and (*L*)- isomers may be prepared using chiral

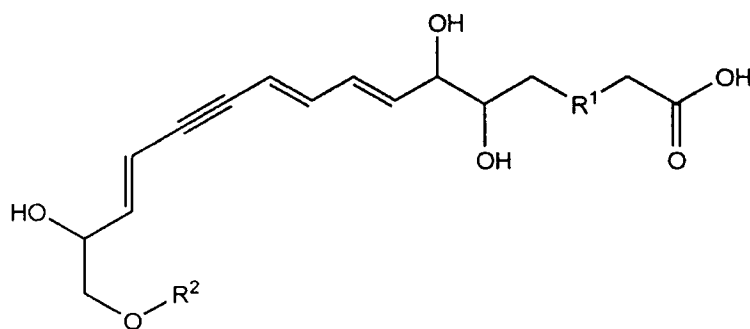
synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques, such as HPLC using a chiral column. The compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry and, unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both E and Z geometric isomers. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included.

A "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures, which are not interchangeable. The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and includes "enantiomers", which refers to two stereoisomers whose molecules are nonsuperimposable mirror images of one another.

B. Crystalline Potassium Salts of the Invention

It is known that the formation of salts can dramatically increase the stability of a pharmaceutical agent with respect to its free acid and that the stability of salts differ between different salt-forming agents. It is also known that crystalline salt forms can be more stable than amorphous salt forms.

Accordingly, investigations were conducted with the goal of finding a suitable stable crystalline salt of the acid of Formula (II):



(II)

wherein:

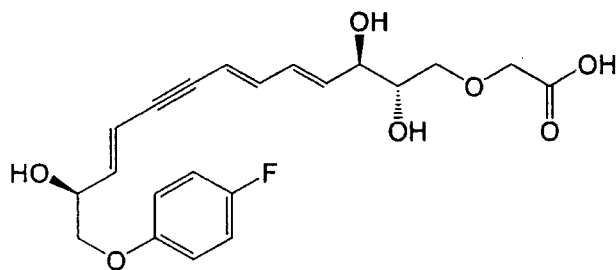
R¹ is -O-, -S(O)_t- (where t is 0, 1 or 2) or a straight or branched alkylene chain; and

R² is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group

consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

and wherein the acid of Formula (II) is a single stereoisomer or any mixtures of stereoisomers.

Through salt screening assays using a variety of organic and inorganic cations, it was very surprisingly discovered that the crystalline potassium salt of the acid (IIa)



(IIa)

5 was substantially more stable than every other salt prepared and was also more stable than acid (IIa) itself.

In one embodiment, the invention is directed to a crystalline potassium salt of Formula (I) as disclosed and defined in the Summary.

10 In another embodiment, the invention is directed to a crystalline potassium salt of Formula (I) where R^1 is $-O-$, and R^2 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from fluoro, chloro and iodo.

In a further embodiment, the compound of the invention is a crystalline potassium salt of Formula (I) where R^1 is $-O-$, and R^2 is 4-fluorophenyl.

In another embodiment, the compound of the invention is selected from the following:

15 potassium 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2*R*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

20 potassium 2-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

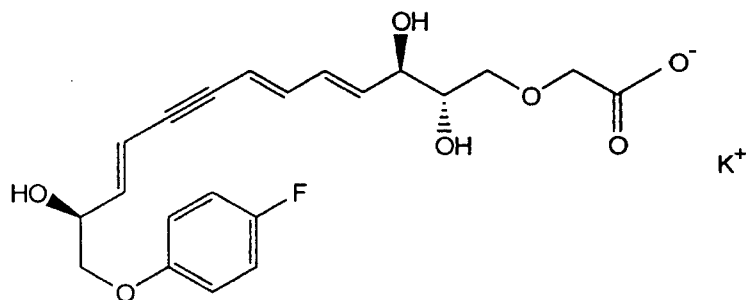
potassium 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

25 potassium 2-((2*R*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate; and

30 potassium 2-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate.

In another aspect, the present invention is directed to a crystalline potassium salt wherein the crystalline potassium salt is potassium 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate (Ia):



(Ia)

C. Salt Screening:

The following describes the salt screening assays in more detail:

Materials:

Many inorganic cations were investigated to determine their ability to form a stable crystalline salt of the acid (IIa), including potassium, sodium, calcium, aluminium, magnesium, lithium, and zinc.

Several organic amines were investigated, including *N*-methylglucamine, diethanolamine, ethylenediamine, choline, lysine, and arginine.

In addition to the foregoing, it was investigated to form a mixed salt of the acid of Formula (IIa) with polyvalent inorganic cations and organic acids.

Test parameters:

In general, the salt screening assay included the variability of the following different test parameters:

- i) Type of cation-compound utilized (e.g., as carbonates, hydroxides, methylates, ethylates).
- ii) Type of solvent utilized.
- iii) Specific addition or exclusion of water (to assist the formation of hydrates or anhydrates).
- iv) Type of crystallization utilized (cooling crystallization, antisolvent crystallization, or evaporation crystallization, and combinations thereof).
- v) Type of screening (manual screening as well as high throughput screening).

Results:

Surprisingly, it was discovered that only in the case of using potassium compounds as the base was the formation of a suspension and the isolation of a crystalline salt of the acid (IIa) possible. The experiments with the other cations yielded solutions without a solid phase,

with oily phases, or as amorphous solids. The formation of mixed salts failed, as well. Also, high throughput-screening yielded no further crystalline salts of the acid (IIa).

D. Solid State Forms of the Potassium Salt of Formula (Ia)

5 The crystalline potassium salt of Formula (Ia) forms three well-defined crystalline forms: an anhydrate and two hydrates. In addition, two dehydrated hydrate forms (dehydrated form I and dehydrated form II) were obtained, and an amorphous phase was detected in certain studies. No solvates were detected. The present invention encompasses all crystalline forms of the potassium salts of Formulas (I) and (Ia).

10 The different solid state forms of the potassium salt (Ia) can be differentiated by the peak positions of the reflections in the X-ray powder diffraction (XRPD) pattern. The strongest reflections of anhydrate, monohydrate and dihydrate of crystalline potassium salt (Ia) are given below in Table 1.

15

Table 1

X-ray powder diffraction data of the anhydrate, monohydrate and dihydrate –
d-values of the strongest reflections, 2 Θ -values
(germanium-monochromatized CuK α_1 -radiation)

<u>anhydrate</u> d (Å)	<u>monohydrate</u> d (Å)	<u>dihydrate</u> d (Å)
26.68	26.47	27.09
13.39	13.27	13.49
7.24	8.44	8.49
4.30	5.78	5.38
4.25	5.32	4.33
4.10	4.32	4.16
3.99	4.07	4.12
3.87	4.03	4.06
3.69	3.98	4.00
3.11	3.90	3.70
	3.81	3.66
	3.62	3.42
	3.60	3.29
	3.20	3.24

20

The anhydrate form of the crystalline potassium salt of Formula (Ia) exhibits characteristic peaks at about d = 26,7 Å and at about d = 3,7 Å.

25 The monohydrate form of the crystalline potassium salt of Formula (Ia) exhibits characteristic peaks at about d = 26.5 Å, at about d = 4.3 Å and at about d = 4.0 Å, while the

dihydrate form of the crystalline potassium salt of Formula (Ia) exhibits characteristic peaks at about $d = 27.1 \text{ \AA}$, at about $d = 4.2 \text{ \AA}$ and at about $d = 4.1 \text{ \AA}$.

The XRPD patterns of the dehydrated form I and dehydrated form II of the crystalline potassium salt of Formula (Ia) show that the peak positions for both dehydrated forms vary slightly from batch to batch due to the varying solvent residues. Therefore, no exact d -values, 2θ -values and relative intensities, which are characteristic for both forms, can be given. However, they exhibit characteristic peaks between about $d = 24.6 \text{ \AA}$ and about $d = 27.1 \text{ \AA}$.

One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in an X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon crystal habitus of the material and measurement conditions employed. It is further understood that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle Theta for a conventional X-ray diffraction pattern at a given temperature is typically about $\pm 0.1^\circ$, and such degree of measurement error should be taken into account as pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, the term "about" when used herein in reference to X-ray powder diffraction patterns means that the crystal forms of the instant invention are not limited to the crystal forms that provide X-ray diffraction patterns completely identical to the X-ray diffraction patterns depicted in the accompanying Figure disclosed herein. Any crystal form that provides X-ray diffraction patterns that is substantially identical as to those disclosed in the accompanying Figure falls within the scope of the present invention. The ability to ascertain whether the polymorphic forms of a compound are the same albeit the X-ray diffraction patterns are not completely identical is within the purview of one of ordinary skill in the art.

IR-spectroscopy of the hydrates of the potassium salt (Ia) showed that they have characteristic IR bands at 1214 cm^{-1} and 1127 cm^{-1} .

The water content of the crystalline potassium salt (Ia) determines its solid state form (anhydrate, monohydrate, dihydrate, dehydrated form I, or dehydrated form II). The actual water content of the salt is determined by the ambient relative humidity and temperature.

The transformation of the monohydrate and the dihydrate as well as the dehydrated form II into each other is reversible. The anhydrate is transformed into the dihydrate via the monohydrate. This transformation is not reversible. The dihydrate is transformed by dehydration into the dehydrated form II. The dehydrated form I is transformed into the monohydrate and dihydrate as well. No transformation of monohydrate or dihydrate form into the dehydrated form I was observed.



The transformation of the monohydrate to the dihydrate form and vice versa occurs quickly and is well defined at 25°C and at 40°C. This was shown by dynamic vapor sorption investigations. For example, during pre-drying of the monohydrate at 25°C and 0% relative humidity, 4.0% water is released from the monohydrate. This results in the formation of

5 dehydrated form II. Between 20% and 40% relative humidity, one mole of water is absorbed, resulting in the formation of the monohydrate. The monohydrate is stable up to approximately 50% relative humidity and then is transformed into the dihydrate by absorption of a second mole of water between 50% and 60% relative humidity. The dihydrate is the stable form up to 98% relative humidity at 25°C. During the desorption cycle between 40% and 50% relative

10 humidity, the transformation into the monohydrate takes place. The formed monohydrate is existent up to 10% relative humidity. Between 0% and 10% relative humidity the dehydration of the monohydrate to the dehydrated form II occurs. The corresponding sorption isotherm is given in FIGURE 1. No significant differences between the two cycles were observed.

The hygroscopicity with respect to the transformation of the monohydrate and dihydrate

15 was re-investigated between 45% and 55% relative humidity using smaller steps for the relative humidity. This investigation shows that the equilibrium between the two hydrates at 25°C is between 48% and 50% relative humidity. At 40°C the reversible transformation between the monohydrate and the dihydrate is between 57% and 59% relative humidity, approximately 10% higher than at 25°C. A more detailed investigation at 40°C of the

20 desorption range of the monohydrate between 0% and 10% relative humidity showed that the desorption takes place between 2% and 3% relative humidity.

Also, the transformation of the anhydrate form of the potassium salt (Ia) to the hydrate form was shown by dynamic vapor sorption investigations at 25°C. Up to 40% relative humidity the anhydrate was stable. Between 40% and 60% relative humidity approximately

25 two moles of water are absorbed, resulting in the formation of the dihydrate.

Data collection for the XRPD was carried out in transmission mode using germanium-monochromatized CuK α_1 -radiation ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) at room temperature (between 20 °C and 25 °C). The X-ray tube with copper anode was operated by 40 kV and 30 mA. The 2 θ scans were performed using the small linear position sensitive detector with an angular resolution of

30 0.08° between $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ and $2^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ (stepwidth 0.5°) or $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ (stepwidth 0.5°) if the wellplate was used. The samples were enclosed between two polyacetate films held together by double-sided adhesive tape or between two aluminum foils to avoid the influence of the humidity during measurement. Data acquisition and evaluation were performed using the STOE WinX^{pow} software package.

35 The IR spectra were recorded using diffuse reflection technique. The samples were diluted with potassium bromide in a ratio 1:100.

Data collection for the hygroscopicity studies was carried out in an automated water sorption analyzer. Approximately 20 mg of the investigated solid state form of the crystalline potassium salt (Ia) was exposed to a continuous flow of nitrogen with predetermined and constant relative humidity. The rate of sweep gas was set at 200 cm³/min. For a basic assay, two full cycles (sorption/desorption) were measured at 25°C. The measurement was started at 0% relative humidity in order to remove surface water. Once the constant mass was achieved, the next humidity was automatically set. The water sorption/desorption was investigated in steps of 10% between 0% and 90% relative humidity under the criteria for initiation of the first step as set forth herein. Additionally, the sorption at about 98% relative humidity was investigated. Data was acquired using the DVSWin software. In addition, investigations at 40°C were carried out and, for more detailed evaluation of the monohydrate/dihydrate equilibrium, the steps in the relevant regions were shortened (each step equals 1% relative humidity).

E. Chemical Stability of Solid State Forms of the Potassium Salt (Ia)

The chemical stability of the anhydrate and the monohydrate of the potassium salt of Formula (Ia) of the invention as well as the dehydrated form I of the potassium salt (Ia) of the invention were assessed by comparing the stability under stress at 40°C/75%RH over a period of 4 weeks. The result is shown in the following Table 2.

Table 2

	K-salt, An- hydrate*; 40°C/75%RH	K-salt, Mono- hydrate **; 40°C/75%RH	K-salt, dehydrated form I; 40°C/75%RH	weeks
HPLC- purity [%]	99.6	99.7	97.8	0
	99.7	99.6	97.1	2
	99.7	99.7	95.3	4

* Started with the anhydrate during the test, it was most likely the dihydrate form of the potassium salt (Ia) at the end of the test

** Started with the monohydrate during the test, it was most likely the dihydrate form of the potassium salt (Ia) at the end of the test

All three forms of the potassium salt (Ia) are sufficiently stable; however, the anhydrate and the monohydrate of the potassium salt (Ia) show no sign of degradation.

F. Preparation of the Potassium Salts of Formulas (I) and (Ia)

Compounds of Formula (II), i.e. the acid, are described in detail in U.S. Patent No. 6,831,186 and in U.S. Patent Application Publication No. 2004/0162433, the pertinent disclosures of which are incorporated in full herein by reference.

5 The method of preparing the crystalline potassium salt is exemplified by using the salt of Formula (Ia) but can be used to prepare crystalline potassium salts of other compounds of Formula (I). In general, the method of preparing the crystalline potassium salt (Ia) is based on the neutralization of the acid (IIa) by treatment with a base. The resulting mixture forms a suspension, which is then optionally cooled. The crystals are isolated from suspension and
10 dried to yield the desired hydrate form of the crystalline potassium salt (Ia).

More particularly, the acid (IIa) is dissolved in a suitable solvent, such as e.g. ethanol. Then a potassium base, such as potassium methylate or potassium hydroxide for example, is dissolved in a suitable solvent, such as e.g. ethanol. The solution of the potassium base is added to the solution of the acid (IIa) or vice versa.

15 The dosage of the potassium base to the solution of the acid (III) is controlled by pH-measurement of the resulting mixture by methods known in the art, such as via wet pH-indicator strips. In one embodiment, the addition of the potassium base solution generally is stopped when a pH of 6 to 15 is reached, normally when a pH of 7 to 14 is reached and, in one presently preferred embodiment, when a pH of 8 to 13 is reached.

20 The dehydrated form I of the potassium salt (Ia) is obtained by excluding water in the reaction mixture. For example, this can be achieved by using water-free solvents and by adding potassium methylate to form the salt.

In addition, the dehydrated form I of the potassium salt (Ia) can be obtained by suspending the monohydrate form of the crystalline potassium salt (Ia) in organic solvents, such as for example acetonitrile. No direct transformation of the monohydrate form or the
25 dihydrate form to the dehydrated form I by drying or thermal treatment is observed.

To avoid the formation of the presently less desired dehydrated hydrate form (I) of the potassium salt (Ia) during the crystallization step, the solvent of the crystallization contains at least some water. Generally, the final reaction mixture contains at least about 0.01% water, normally about 0.5% to about 99.9% water and, in one presently preferred embodiment, about
30 1% to about 30% water. Thus, for example, in one embodiment, the acid (IIa)-solvent solution will contain at least some water. Generally, the acid (IIa)-solvent solution contains at least about 0.01% water, normally about 0.5% to about 99.9% water and, in one presently preferred embodiment, about 1% to about 30% water. Likewise, in one embodiment, the potassium
35 base-solvent solution will contain at least some water. Generally, the potassium base-solvent solution contains at least about 0.01% water, normally about 0.5% to about 99.9% water and, in one presently preferred embodiment, about 1% to about 30% water. The resulting reaction

mixture will contain at least some water. The resulting mixture forms a suspension that is optionally cooled prior to solid/liquid isolation and an optional washing step with a suitable solvent. Generally, the washing solvent contains at least about 0.01% water, normally about 0.5% to about 99.9% water and, in one presently preferred embodiment, about 1% to about 5 30% water. Then follows the drying step.

The drying procedure of the isolated crystals defines the hydrate form (monohydrate or dihydrate or dehydrated hydrate) of the crystalline potassium salt prepared and thus should be well controlled when one wishes to obtain the desired mono- or dihydrate of the potassium salt (Ia). Also, the drying procedure avoids the formation of the less desired dehydrated form (II) of 10 the potassium salt (Ia, which is obtained by overdrying of the product. The optimization of this process is described in section G below.

The dehydrated form II of the potassium salt (Ia) can also be formed by the dehydration of the hydrates by thermal treatment (normally at a temperature below 100°C) or by storage at 0% relative humidity. The dehydration of the dihydrate via the monohydrate results in the 15 dehydrated form II.

In general, the method of preparing the anhydrate form of the potassium salt (Ia) is based on the digestion of the hydrate form of the potassium salt in a suitable solvent at higher temperatures for a period of time. The crystals are isolated from suspension and then dried to yield the anhydrate form of the potassium salt (Ia).

20 More particularly, the hydrate of the potassium salt (Ia) is digested in a suitable solvent, such as e.g. 1, 4-dioxane. The suspension is stirred and heated up to nearly the boiling point of the solvent for generally about 0.1 to about 10 hours, normally about 1 to about 8 hours, and preferably about 2 to about 6 hours. Then the suspension is cooled down and the crystals are isolated and optionally washed with a suitable solvent, such as e. g. 1, 4-dioxane, after which 25 the crystals are dried to yield the anhydrate form of the potassium salt (Ia).

G. Optimization of the Drying Process of the Potassium Salt of Formula (Ia)

The formation of the potassium salt (Ia) in a preferred crystalline hydrate form was optimized by varying the drying conditions.

30 It was found by XRPD analysis of the wet filtercake that the dihydrate form of the potassium salt is formed in the crystallization step. During the drying process the filtercake (that is, the dihydrate form of the potassium salt) loses its moisture. But as the dihydrate form of the potassium salt loses its water and transforms into the monohydrate form, the monohydrate form can subsequently continue to transform to the less desirable dehydrated 35 form II.

As is evident from the DVS data, which shows the dehydrate-monohydrate transition to be fast, a conventional drying process, e.g. via a vacuum drying chamber, will not yield the

dihydrate. There is also the potential danger of overdrying of the monohydrate to the dehydrated form II.

Thus, the drying process was optimized to yield either the dihydrate or the monohydrate and to safely avoid overdrying to the dehydrated form II.

5 The optimized drying process uses a very well-conditioned and controlled sweep gas flow. Through the specific control and setup of relative humidity of the sweep gas (such as, e.g., N₂) and of the pressure and the temperature inside the dryer, the drying step was carried out under conditions of temperature and humidity that correlate with the stability domain of the desired hydrate form. Following this process, the specific hydrate forms of the potassium salt
10 (Ia) could be obtained.

Also, investigations revealed that the use of a sweep gas is useful in guaranteeing a sufficient drying time and in avoiding the condensation of liquid in the dryer. In addition to the sweep gas mentioned above, any appropriate sweep gas may be used in the present invention, which gases are known to those of skill in the art or can be determined without
15 undue experimentation.

In addition to the use of a vacuum drying chamber, any drying method or apparatus may be used in the process of the present invention to dry the potassium salts of Formulas (I) and (Ia), including but not limited to a mixing dryer (e.g., paddle dryer or cone dryer), a contact dryer, a convection dryer, a radiation dryer and the like, as are known to or may be identified
20 by those skilled in the art.

H. Utility of the Crystalline Potassium Salts of the Invention

The crystalline potassium salt of Formula (I) has biological activity similar to that of natural lipoxin A₄, but with an enhanced resistance to chemical and metabolic degradation.
25 Accordingly, the crystalline potassium salt of Formula (I) is useful in treating inflammatory or autoimmune disorders in mammals, particularly in humans. In particular, a crystalline potassium salt of Formula (I) is useful in inhibiting acute or chronic inflammation or an inflammatory or autoimmune response that is mediated by neutrophils, eosinophils, T lymphocytes, NK cells or other immune cells that contribute to the pathogenesis of
30 inflammatory, immune or autoimmune diseases. The crystalline potassium salt of Formula (I) is also useful in the treatment of proliferative disorders including, but not limited to, those associated with derangements in the inflammatory or immune response, such as cancer. The crystalline potassium salt of Formula (I) is also useful as an inhibitor of angiogenic responses in the pathogenesis of cancer.

35 Accordingly, the crystalline potassium salt of Formula (I) can be used to treat the following inflammatory or autoimmune disorders in mammals, particularly in humans: anaphylactic reactions, allergic reactions, allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, chemical

and non-specific irritant contact dermatitis, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, fistulas associated with Crohn's disease, pouchitis, septic or endotoxic shock, hemorrhagic shock, shock-like syndromes, capillary leak syndromes induced by immunotherapy of cancer, acute respiratory distress syndrome, traumatic shock, immune- and pathogen-induced pneumonias, immune complex-mediated pulmonary injury and chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel diseases (including ulcerative colitis, Crohn's disease and post-surgical trauma), gastrointestinal ulcers, diseases associated with ischemia-reperfusion injury (including acute myocardial ischemia and infarction, acute renal failure, ischemic bowel disease and acute hemorrhagic or ischemic stroke), immune-complex-mediated glomerulonephritis, autoimmune diseases (including insulin-dependent diabetes mellitus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus), acute and chronic organ transplant rejection, transplant arteriosclerosis and fibrosis, cardiovascular disorders (including hypertension, atherosclerosis, aneurysm, critical leg ischemia, peripheral arterial occlusive disease and Reynaud's syndrome), complications of diabetes (including diabetic nephropathy, neuropathy and retinopathy), ocular disorders (including macular degeneration and glaucoma), neurodegenerative disorders (including delayed neurodegeneration in stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, encephalitis and HIV dementia), inflammatory and neuropathic pain including arthritic pain, periodontal disease including gingivitis, ear infections, migraine, benign prostatic hyperplasia, cancers including, but not limited to, leukemias and lymphomas, prostate cancer, breast cancer, lung cancer, malignant melanoma, renal carcinoma, head and neck tumors and colorectal cancer.

The crystalline potassium salt of Formula (I) is also useful in treating folliculitis induced by inhibitors of epidermal growth factor (EGF) or epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase used in the treatment of solid tumors. Clinical trials have revealed folliculitis (inflammation of the hair follicle manifested by severe acne-like skin rash on the face, chest and upper back) as a major dose-limiting side effect of such treatments. Such folliculitis is associated with an infiltration of neutrophils, suggesting products secreted by activated neutrophils to be the cause of the inflammation. The crystalline potassium salt of Formula (I) inhibits neutrophil- or eosinophil-mediated inflammation, and is therefore useful in treating such folliculitis, thereby improving the quality of life of the treated cancer patients but also allowing for the increase of the dosage of the EGF inhibitor or EGFR kinase inhibitor or the extension of the duration of the treatment, resulting in improved efficacy of the desired inhibitor.

The crystalline potassium salt of Formula (I) is also useful in the treatment of pulmonary and respiratory inflammation, including, but not limited to, asthma, chronic bronchitis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans (including such with organizing pneumonia), allergic inflammation of the respiratory tract (including rhinitis and sinusitis), eosinophilic granuloma, pneumonias, pulmonary fibroses, pulmonary manifestations of connective tissue diseases,

20

acute or chronic lung injury, chronic obstructive pulmonary diseases, adult respiratory distress syndrome, and other non-infectious inflammatory disorders of the lung characterized by eosinophil infiltration. For example, the crystalline potassium salt of Formula (I) is useful in the inhibition of: eosinophil-mediated inflammation of the lung or tissues; neutrophil-mediated inflammation of the lung; lymphocyte-mediated inflammation of the lung; cytokine and chemokine production, including interleukin-5, interleukin-13 and eotaxin; lipid mediator generation, including prostaglandin E₂ and cysteinyl leukotrienes; airway hyper-responsiveness; and airway and vascular inflammation.

10 I. Testing of the Crystalline Potassium Salts of the Invention

A hallmark of inflammation is the adhesion and transmigration across endothelium of neutrophils, eosinophils and other inflammatory cells. A similar process is observed for the migration of cells across polarized epithelial cells that occur in the lung, gastrointestinal tract and other organs. Cell culture models of these processes are available and have been used to show that lipoxin A₄ and stable lipoxin A₄ analogs inhibit the transmigration of human neutrophils across human endothelial cells and epithelial cells, including the human intestinal epithelial cell line T₈₄. Accordingly, one of ordinary skill in the art can test a crystalline potassium salt of Formula (I) for its ability to inhibit the transmigration of human neutrophils and eosinophils across human endothelial cells and epithelial cells by performing assays similar to those described in Colgan, S.P., *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1993), Vol. 92, No. 1, pp. 75-82; and Serhan, C.N., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, No. 44, pp. 14609-14615.

The air pouch model and/or the mouse zymosan-induced peritonitis model may be used to evaluate the *in vivo* efficacy of the crystalline potassium salt of Formula (I) in treating an inflammatory response. These are acute experimental models of inflammation characterized by infiltration of inflammatory cells into a localized area. See, e.g., the *in vivo* assays described in Ajuebor, M.N., *et al.*, *Immunology* (1998), Vol. 95, pp. 625-630; Gronert, K., *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2001), Vol. 158, pp. 3-9; Pouliot, M., *et al.*, *Biochemistry* (2000), Vol. 39, pp. 4761-4768; Clish, C.B., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1999), Vol. 96, pp. 8247-8252; and Hachicha, M., *et al.*, *J. Exp. Med.* (1999), Vol. 189, pp. 1923-30.

Animal models (*i.e.*, *in vivo* assays) may also be utilized to determine the efficacy of the crystalline potassium salt of Formula (I) in treating asthma and related disorders of the pulmonary and respiratory tract. See, e.g., the assays described in De Sanctis, G.T. *et al.*, *Journal of Clinical Investigation* (1999), Vol. 103, pp. 507-515; and Campbell, E.M., *et al.*, *J. Immunol.* (1998), Vol. 161, No. 12, pp. 7047-7053.

Alternatively, a crystalline potassium salt of Formula (I) may be tested for its efficacy in the claimed methods of use by employing the assays described in U.S. Patent No. 6,831,186

and in U.S. Patent Application Publication No. 2004/0162433, the pertinent disclosures of which are incorporated in full in their entireties herein.

J. Administration of the Crystalline Potassium Salts of the Invention

5 Administration of a crystalline salt of Formula (I), as a single stereoisomer or any mixture of stereoisomers, or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a solvate or polymorph, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out via any of the accepted modes of administration or agents for serving similar utilities. Thus, administration can be, for example, orally, nasally, parenterally, pulmonary, topically, transdermally, or rectally, in the form of
10 solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, aerosols, patches, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The compositions will include a potassium salt of the invention as the/an active agent and a conventional pharmaceutical carrier or excipient and, in addition, may include other
15 medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc., as are generally known in the art.

Actual methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). The composition to be administered will, in
20 any event, contain a therapeutically effective amount of a crystalline potassium salt of Formula (I) for treatment of a disease-state characterized by inflammation in accordance with the teachings of this invention.

Generally, depending on the intended mode of administration, the pharmaceutically acceptable compositions will contain about 0.1% to about 99.9% by weight of a crystalline
25 potassium salt of Formula (I) and about 99.9% to about 0.1% by weight of a suitable pharmaceutical excipient.

In one embodiment, the route of administration is oral, using a convenient daily dosage regimen that can be adjusted according to the degree of severity of the disease-state to be treated. For such oral administration, a pharmaceutically acceptable composition containing
30 the crystalline potassium salt of Formula (I) is formed by the incorporation of one or more of the normally employed pharmaceutically acceptable excipient(s). Such compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, sustained release formulations and the like.

Preferably, such compositions will take the form of a capsule, caplet or tablet and
35 therefore will also generally contain a diluent, a disintegrant, a lubricant, and a binder.

32

The crystalline potassium salt of Formula (I) may also be formulated into a suppository comprising the active ingredient disposed in a carrier that slowly dissolves within the body, such as those normally employed in this capacity.

Liquid pharmaceutically administrable compositions can, for example, be prepared by dissolving, dispersing, etc., a potassium salt of the invention and optional pharmaceutically acceptable adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like, to thereby form a solution or suspension.

If desired, a pharmaceutical composition of the invention may also contain minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, antioxidants, and the like.

The crystalline potassium salt of Formula (I) is administered in a therapeutically effective amount, which will vary depending upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed; the metabolic stability and length of action of the crystalline potassium salt of Formula (I); the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient; the mode and time of administration; the rate of excretion; the drug combination; the severity of the particular disease-state(s) to be treated; and the host undergoing therapy.

EXAMPLES

The following Examples further describe the preparation of the crystalline potassium salt of Formula (Ia). The crystalline potassium salts of other lipoxin A₄ analogs of Formula (I) may also be prepared analogously.

Example 1: Preparation of Monohydrate Form of the Crystalline Potassium Salt (Ia) by Crystallisation and Drying under Conditions that correlate with Stability Domain of the Monohydrate

2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetic acid (compound (IIa)) (964 g) was dissolved in a mixture of dry ethanol (3.850 L) and water (0.580 L). In a second flask, potassium hydroxide pellets (172.2 g) were dissolved in a mixture of water (0.580 L) and dry ethanol (3.850 L). The potassium hydroxide solution was added slowly to the solution of starting acid (IIa) at 20°C until pH of 8.5 was measured using wet pH paper. Seed crystals (2.5 g) were added to the solution. After 90 minutes at 22°C, a seed bed formed and the suspension was cooled to -10°C within 45 min and stirred at this temperature for an additional 2 hours. The cold suspension was then filtered using a suction filter with filter paper. The collected crystals were washed three times with 1.6 L of a cooled mixture of ethanol/water (-10°C; 6.0 % wt of water), and then dried to a constant mass at 200 mbar / 30°C in a vacuum-drying cabinet using air (relative humidity ~30%) as the

sweep gas. The drying process was controlled by the determination of the water content (via Karl Fischer Titration) of several samples taken during the drying process. The crystalline monohydrate form of the potassium salt of Formula (Ia) (901 g) was obtained.

5 Example 2: Preparation of Monohydrate Form of the Crystalline Potassium Salt (Ia) by Drying via a Microwave Dryer

2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetic acid (compound (IIa)) (50,05 g) was dissolved in a mixture of dry ethanol (158.11 g) and water (30.07 g). In a second flask, potassium hydroxide pellets (12.24 g) were dissolved in a mixture of water (41.22 g) and dry ethanol (216.15 g). The potassium hydroxide solution (180.21g) was added slowly to the solution of starting acid (IIa) at 20°C until pH of 8.5 was measured using wet pH paper. The solution was cooled down to 0°C. Seed crystals were suspended in ethanol and the resulting suspension (0.3 g) was added to the solution. After 30 min a seed bed formed and the suspension was cooled to -12°C within 30 min and stirred at this temperature for an additional 1 hour. The cold suspension was then filtered using a suction filter with filter paper. The collected crystals were washed with 0,1 L of a cooled mixture of ethanol/water (-12°C; 4.0 % wt of water). A sample of the wet filterpad showed the dihydrate via using XRPD analysis. Then the drying process was started in a microwave dryer. Drying conditions: Power = 80W, pressure inside the dryer < 150 mbar. After 3.7 hours drying time the mass of the crystals was constant and the crystalline monohydrate form of the potassium salt of Formula (Ia) (XRPD-Analysis, thermogravimetric analysis) (38.97 g) was obtained.

Example 3: Preparation of Dihydrate Form of the Crystalline Potassium Salt (Ia) by Crystallization and Drying under Conditions that correlate with the Stability Domain of the Dihydrate

2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetic acid (compound (IIa)) (500 mg) was dissolved in ethanol (2 mL). Water (0.75 mL) was added to the solution. The resulting clear solution was stirred. Potassium hydroxide pellets (85.3 mg) were dissolved in ethanol (2.84 mL). The resulting solution was clear and without a solid phase. An equimolar amount of the clear potassium hydroxide solution was added to the solution of starting acid (IIa). The dosage of the potassium hydroxide solution added was carried out by a pH check (wet pH-indicator strip). The addition of the potassium hydroxide solution was stopped when the solution reached a pH of 8.5. The stirred solution was cooled to -10°C. After 2 hours, a suspension was detectable. The suspension was stirred an additional hour. The suspension was centrifuged in a precooled centrifuge and the mother liquid was decanted. The solid phase was dried in a circulating air dryer at 30°C. The atmosphere of the circulating air dryer was conditioned to 70% relative humidity by sweep gas

humidification. A sweep gas flow (N₂) was continuously introduced into the dryer. The sweep gas flow was alternately dry or moistened with water. The time periods of the moistened versus the dry N₂ flow were regulated via automatic control technology that considers the relative humidity inside the dryer. Using this technique, it was possible to guarantee a relative humidity of 70% inside the dryer during the storage period. The XRPD analysis of the wet filterpad as well as samples of the solid in the dryer after 8 hours and 32 hours (= dry product) drying time showed the crystalline dihydrate form of the potassium salt (Ia):

Example 4: Preparation of Dihydrate Form of the Crystalline Potassium Salt (Ia) from the Monohydrate Form by Storage under Dihydrate Conditions

The monohydrate form of the potassium salt (Ia) (1.697 g) was transferred into a dish. The monohydrate form of the substance at the beginning of the process was established by XRPD-analysis and thermogravimetric analysis. The mass of the sample taken was 127 mg. The dish was transferred into a circulating air dryer. The storage conditions were atmospheric pressure and 25°C. A moistened sweep gas flow (N₂) analogous to Example 2 was continuously introduced into the dryer. Using this technique, it was possible to guarantee a relative humidity of 70% inside the dryer during the storage period. The first sample (mass = 239 mg) was taken after about 48 hours and represented the dihydrate form of the potassium salt (Ia) (XRPD analysis, thermogravimetric analysis). The second sample (mass = 220 mg) was taken another 24 hours later. This sample of the stored substance also represented the dihydrate form (XRPD-Analysis, thermogravimetric analysis). The remaining mass inside the dish = 1.168 g of the crystalline dihydrate form of the potassium salt (Ia).

Example 5: Preparation of Anhydrate Form of the Crystalline Potassium Salt (Ia) from the Monohydrate Form by Suspending in a Suitable Solvent

The monohydrate form of the potassium salt (Ia) (12.42 g) was transferred into a flask. The monohydrate form of the substance was established by XRPD-analysis and thermogravimetric analysis. 1, 4-Dioxane solvent (125mL) were added to the flask, which was then closed by a flexible membrane. The suspension was agitated via a magnetic stirrer and heated up to 95°C for 6 hours, after which the suspension was cooled down to approximately room temperature and the crystals were isolated from solution with a suction filter. The wet filtercake was washed with 50 mL solvent (1, 4-dioxane, room temperature) and then dried in a vacuum-drying cabinet at 100 mbar and 40°C. After 44 hours drying time, 10.851 g of the crystalline anhydrate form of the potassium salt (Ia) (XRPD-Analysis, thermogravimetric analysis, residual solvent) was yielded.

While the present invention has been described with reference to the specific embodiments thereof, it should be understood by those skilled in the art that various changes

29

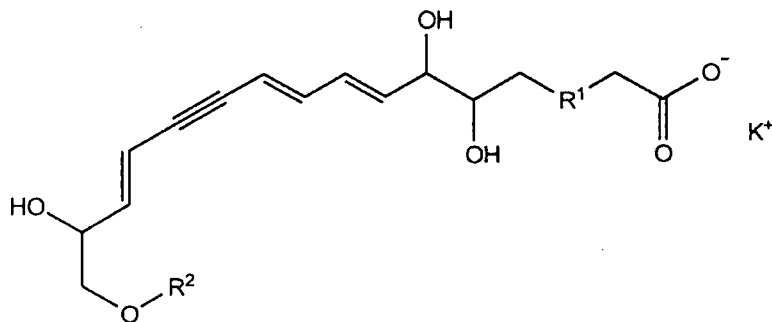
may be made and equivalents may be substituted without departing from the true spirit and scope of the invention. In addition, many modifications may be made to adapt a particular situation, material, composition of matter, process, process step or steps, to the objective, spirit and scope of the present invention. All such modifications are intended to be within the scope of the claims appended hereto.

5

76

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A crystalline potassium salt of Formula (I):



(I)

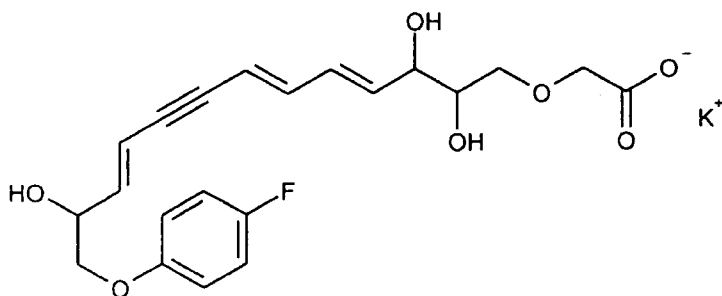
5 wherein:

R¹ is -O-, -S(O)_t- (where t is 0, 1 or 2), or a straight or branched alkylene chain; and
 R² is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from alkyl, alkoxy,
 halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more
 substituents selected from alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

10 and wherein the compound of Formula (I) is a single stereoisomer or any mixture of
 stereoisomers.

2. The crystalline potassium salt according to Claim 1 wherein R¹ is -O- and
 R² is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from fluoro,
 15 chloro and iodo.

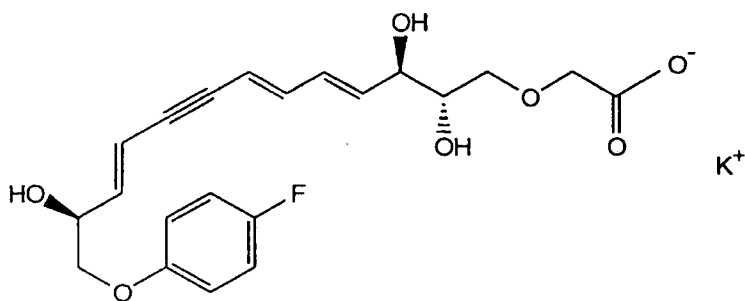
3. The crystalline potassium salt according to Claim 2 having the formula:



20

as a single stereoisomer or any mixture of stereoisomers.

4. The crystalline potassium salt according to Claim 3, wherein the crystalline potassium salt is selected from:
- potassium 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;
- 5 potassium 2-((2*R*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;
- potassium 2-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;
- potassium 2-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;
- 10 potassium 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;
- potassium 2-((2*R*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;
- potassium 2-((2*R*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;
- 15 potassium 2-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate; and
- potassium 2-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate.
- 20 5. The crystalline potassium salt according to Claim 3, wherein the crystalline potassium salt is potassium 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate:



(Ia)

6. The crystalline potassium salt according to any one of Claims 1 to 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of an anhydrate.

7. The crystalline potassium salt according to claim 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of an anhydrate characterized by a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak at about $d = 26.7 \text{ \AA}$.
- 5 8. The crystalline potassium salt according to claim 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of an anhydrate characterized by a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak at about $d = 26.7 \text{ \AA}$ and about $d = 3.7 \text{ \AA}$.
9. The crystalline potassium salt according to any one of claims 1 to 5
10 wherein the crystalline potassium salt forms a hydrate.
10. The crystalline potassium salt according to any one of claims 1 to 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a monohydrate.
- 15 11. The crystalline potassium salt according to claim 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a monohydrate characterized by a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak at about $d = 26.5 \text{ \AA}$.
12. The crystalline potassium salt according to claim 5 wherein the crystalline
20 potassium salt is in the form of a monohydrate characterized by a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak at about $d = 26.5 \text{ \AA}$, about $d = 4.3 \text{ \AA}$ and about $d = 4.0 \text{ \AA}$.
13. The crystalline potassium salt according to any one of claims 1 to 5
25 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a dihydrate.
14. The crystalline potassium salt according to claim 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a dihydrate characterized by a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak at about $d = 27.1 \text{ \AA}$.
- 30 15. The crystalline potassium salt according to claim 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a dihydrate characterized by a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak at about $d = 27.1 \text{ \AA}$, about $d = 4.2 \text{ \AA}$ and about $d = 4.1 \text{ \AA}$.

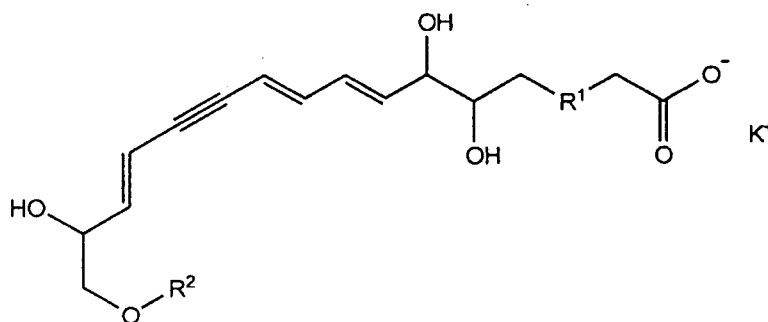
35

16. The crystalline potassium salt according to any one of claims 1 to 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a dehydrated hydrate.

5 17. The crystalline potassium salt according to claim 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a dehydrated hydrate characterized by a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak between about $d = 27.1 \text{ \AA}$ and about $d = 24.1 \text{ \AA}$.

10 18. The crystalline potassium salt according to any one of claims 1 to 5 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a mixture of any forms described in claims 6 to 17.

19. A method of synthesizing a crystalline potassium of Formula (I)



(I)

wherein:

R¹ is -O-, -S(O)_t- (where t is 0, 1 or 2), or a straight or branched alkylene chain; and

20 R² is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

the method comprising:

- 1) mixing a potassium base, in a suitable solvent, together with the free acid
- 25 corresponding to the salt of Formula (I), in a suitable solvent;
- 2) optionally cooling the resulting suspension;
- 3) isolating the resulting crystals from the resulting suspension;
- 4) optionally washing the isolated crystals with a suitable solvent; and

NO

5) drying the isolated crystals, to give the crystalline potassium salt (I);
and wherein the compound of Formula (I) is a single stereoisomer or any mixture of stereoisomers.

5 20. The method according to Claim 19 wherein the suitable solvent for the potassium base comprises an organic solvent and water, and wherein the suitable solvent for the free acid comprises an organic solvent and water, and wherein the suitable solvent for washing the isolated crystals comprises an organic solvent and water.

10

 21. The method according to Claim 19 or 20 wherein the crystalline potassium salt is in the form of a monohydrate, a dihydrate, a dehydrated hydrate, a mixture of hydrates, or a mixture of hydrates and dehydrated hydrates.

15

 22. The method according to Claim 19 or 20 wherein the drying step occurs under conditions that correlate with the stability domain of the monohydrate form or of the dihydrate form to give the monohydrate form or the dehydrate form, respectively, of the potassium salt.

20

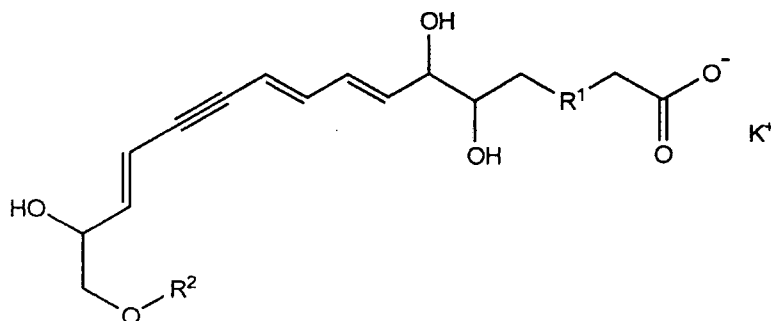
 23. The method according to Claim 22 wherein the conditions of the drying step comprise a water-moistened sweep gas with a specific partial pressure or activity of water that correlates with the stability domain of the monohydrate form or of the dihydrate form.

25

 24. The method according to Claim 23 wherein the sweep gas is N₂.

 25. The method of drying according to any one of Claims 19 to 24 closely monitored and controlled to yield the desired hydrate state.

26. A method of synthesizing a crystalline anhydrate of a potassium salt according to claim 1



(I)

5 wherein:

R¹ is -O-, -S(O)_t- (where t is 0, 1 or 2), or a straight or branched alkylene chain; and

10 R² is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

the method comprising:

- 1) digesting a hydrate or a mixture of hydrates of a potassium salt of Formula (I) in a suitable solvent;
- 15 2) optionally heating the resulting suspension;
- 3) isolating the resulting crystals;
- 4) optionally washing the isolated crystals with a suitable solvent; and
- 5) drying the isolated crystals, to give the crystalline anhydrate form of the potassium salt(I);
- 20 and wherein the compound of Formula (I) is a single stereoisomer or any mixture of stereoisomers.

27. The method according to Claim 26 wherein the suitable solvent for the hydrate or the mixture of hydrates of the potassium salt comprises an organic solvent and wherein the suitable solvent for washing the isolated crystals comprises an organic solvent.

28. The method according to Claim 26 or 27 wherein the drying step occurs under conditions that correlate with the stability domain of the anhydrate form.

29. The method according to Claim 28 wherein the conditions of the drying step comprise a sweep gas with a specific partial pressure or activity of water that correlates with the stability domain of the anhydrate form.

30. The method according to Claim 29 wherein the sweep gas is N₂.

31. The method of drying according to any one of Claims 26 to 30 closely monitored and controlled to yield the anhydrate.

32. The method according to any one of Claims 19 to 31 wherein R¹ is -O- and R² is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and iodo.

33. The method according to any one of Claims 32 wherein the crystalline potassium salt is selected from:

potassium 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

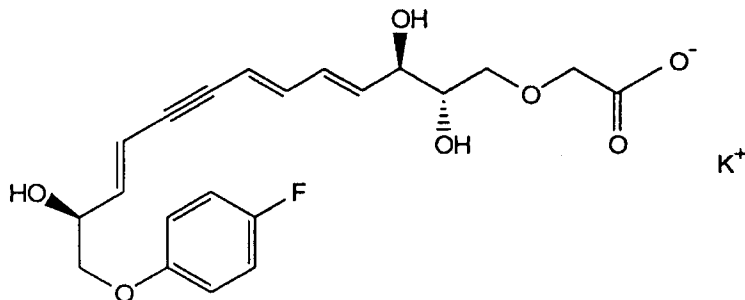
potassium 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate;

potassium 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate; and

potassium 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate.

43

34. The method according to any one of Claims 32, wherein the crystalline potassium salt is potassium 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-fluorophenoxy)-2,3,12-trihydroxytrideca-4,6,10-trien-8-ynyloxy)acetate:



(1a)

35. A pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipient(s) and a therapeutically effective amount of a crystalline potassium salt of any one of Claims 1 to 18.

36. Use of a crystalline potassium salt of any one of Claims 1 to 18 for the manufacture of a medicament for treating a mammal having a disease-state characterized by inflammation.

37. The use according to Claim 36 wherein the mammal is a human.

38. The use according to Claim 36 or 37 wherein the disease-state is an inflammatory or autoimmune disorder.

39. The use according to Claim 38 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is selected from the group consisting of anaphylactic reactions, allergic reactions, allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, chemical and non-specific irritant contact dermatitis, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, fistulas associated with Crohn's disease, pouchitis, septic or endotoxic shock, hemorrhagic shock, shock-like syndromes, capillary leak syndromes induced by immunotherapy of cancer, acute respiratory distress syndrome, traumatic shock, immune- and pathogen-induced pneumonias, immune complex-mediated pulmonary injury, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel diseases including ulcerative colitis, Crohn's disease and post-surgical trauma, gastrointestinal ulcers, diseases associated with ischemia-reperfusion injury including acute myocardial ischemia and infarction, acute renal failure, ischemic bowel disease and acute hemorrhagic or ischemic stroke, immune-complex-mediated

glomerulonephritis, autoimmune diseases including insulin-dependent diabetes mellitus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus, acute and chronic organ transplant rejection, transplant arteriosclerosis and fibrosis, cardiovascular disorders including hypertension, atherosclerosis, aneurysm, critical leg ischemia, peripheral arterial occlusive disease and Reynaud's syndrome, complications of diabetes including diabetic nephropathy, neuropathy and retinopathy, ocular disorders including macular degeneration and glaucoma, neurodegenerative disorders including delayed neurodegeneration in stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, encephalitis and HIV dementia, inflammatory and neuropathic pain, including arthritic pain, periodontal disease including gingivitis, ear infections, migraine, benign prostatic hyperplasia, cancers including, but not limited to, leukemias and lymphomas, prostate cancer, breast cancer, lung cancer, malignant melanoma, renal carcinoma, head and neck tumors and colorectal cancer.

15 40. The use according to Claim 38 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is an inflammatory bowel disease selected from the group consisting of Crohn's disease, pouchitis, ulcerative colitis and gastrointestinal ulcers.

20 41. The use according to Claim 38 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is Crohn's disease.

 42. The use according to Claim 36 or 37 wherein the disease-state is a pulmonary or respiratory tract inflammatory disorder.

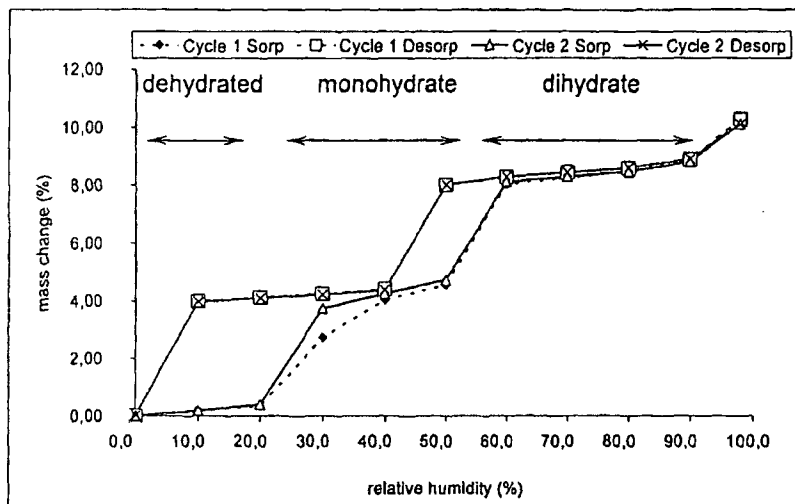
25 43. The use according to Claim 42 wherein the pulmonary or respiratory tract inflammatory disorder is selected from the group consisting of asthma, chronic bronchitis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans including bronchiolitis with organizing pneumonia, allergic inflammation of the respiratory tract including rhinitis and sinusitis, eosinophilic granuloma, pneumonias, pulmonary fibroses, pulmonary manifestations of connective tissue diseases, acute or chronic lung injury, chronic obstructive pulmonary diseases, adult respiratory distress syndrome, and other non-infectious inflammatory disorders of the lung characterized by eosinophil infiltration.

30 44. A method of treating a disease-state characterized by inflammation in a mammal, the method comprising administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a crystalline potassium salt of any one of Claims 1 to 18.

1/3

US

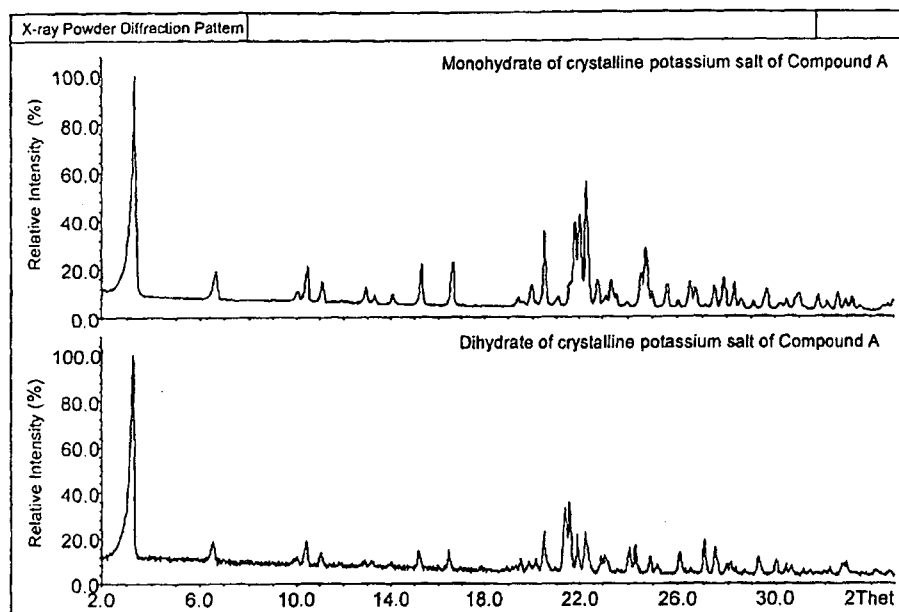
FIGURE 1



2/3

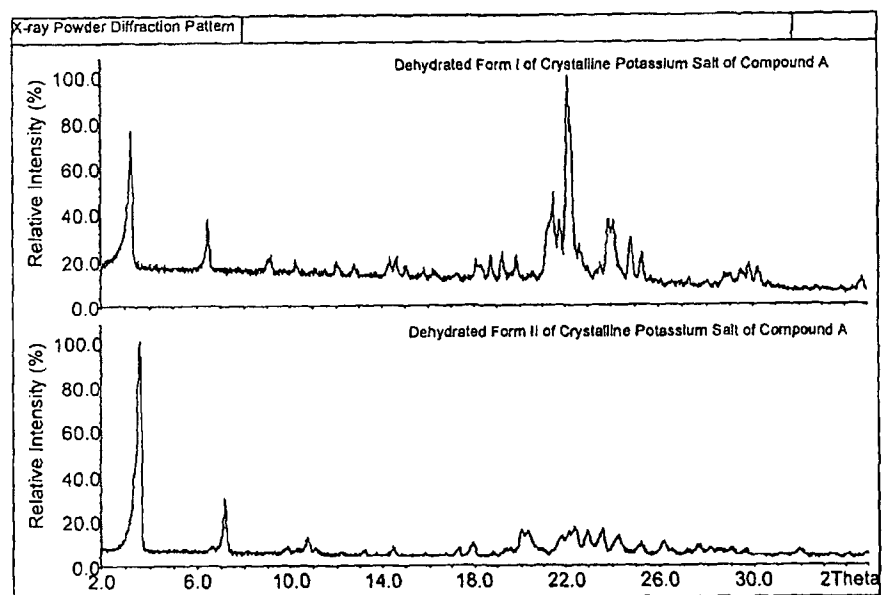
46

FIGURE 2



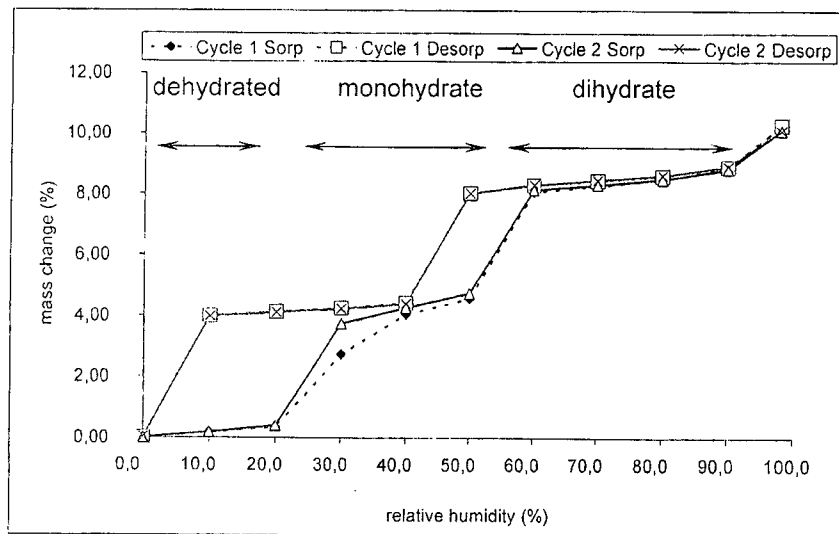
3/3

FIGURE 3



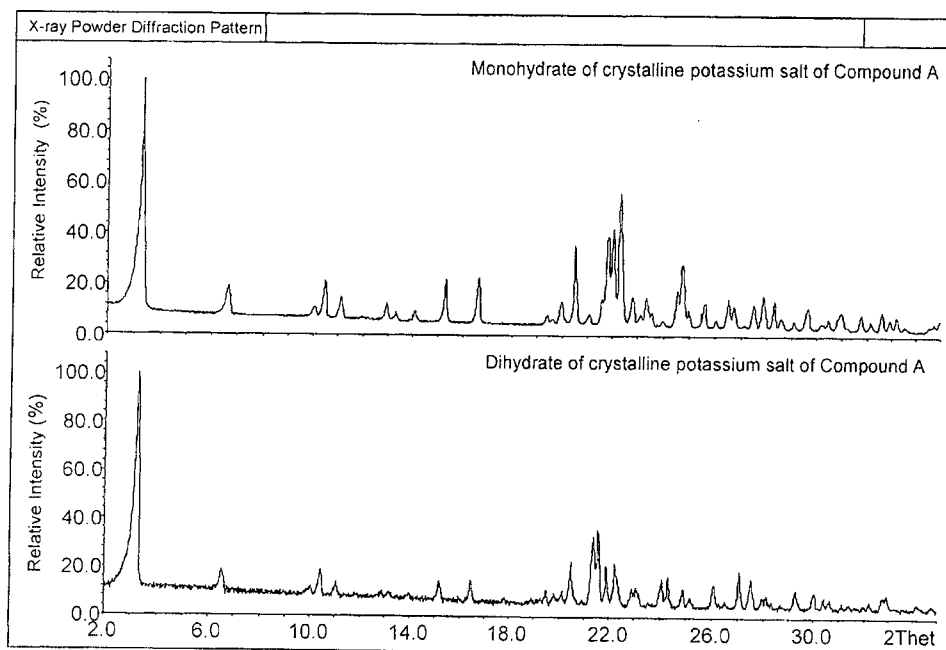
VSB

FIGURE 1



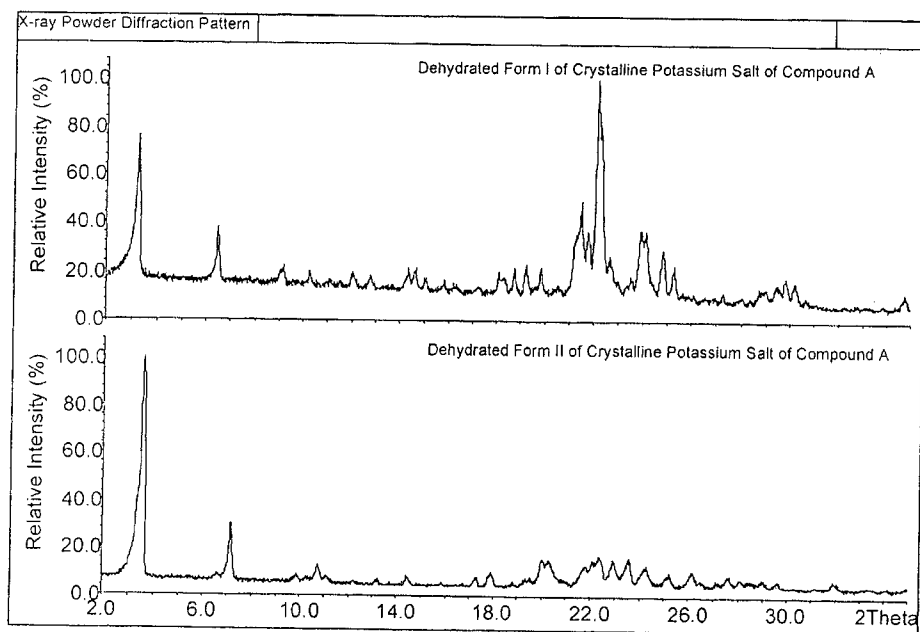
2/3

FIGURE 2



3/3

FIGURE 3



- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional**
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 12 de junio de 2008 (12.06.2008)**
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2008/068041 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**

C07C 51/41 (2006.01)	A61K 31/192 (2006.01)
C07C 59/70 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2007/010785
- (22) **Fecha de presentación internacional:** 4 de diciembre de 2007
(04.12.2007)
- (25) **Idioma de la presentación:** inglés
- (26) **Idioma de la publicación:** inglés
- (30) **Fecha de prioridad:**
60/872,830 del 4 de diciembre de 2006 (04.12.2006) US
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):** BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** HAAG, Tilo [DE/DE]; Prenzlauer Allee 48, 10405 Berlin (DE). GROSSBACH, Danja [DE/DE]; Sântisstrasse 82, 12277 Berlin (DE). WINTER, Gabriele [DE/DE]; Stieleichenstrasse 15, 16567 Schönfließ Berlin (DE). SANDER, Michael [DE/DE]; Franz-Lenders-Strasse 31, 50226 Frechen (Königsdorf) (DE). BECKMANN, Wolfgang [DE/DE]; Forstweg 32, 13465 Berlin (DE). BARTEL, Klaus [DE/DE]; Gurnemanzpfad 60, 13465 Berlin (DE). DINTER, Christian [DE/DE]; Trelleborger Strasse 11, 13389 Berlin (DE).
- (74) **Representante en común:** Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft; Patents & Licensing, 13342 Berlin (DE).
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

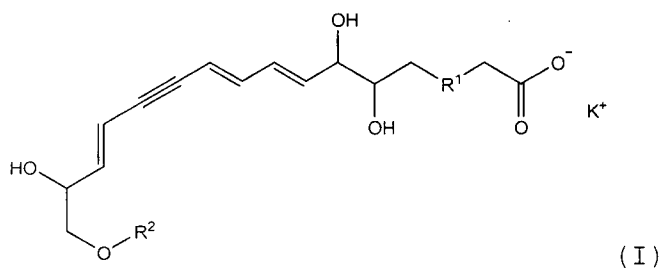
Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: SAL DE POTASIO CRISTALINA DE ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄

(57) Resumen:



La invención se refiere a la sal de potasio cristalina de un análogo de lipoxina A₄ de la fórmula (I): a procesos para preparar las sales de potasio cristalinas, a métodos para usarlas para tratar estados patológicos caracterizados por inflamación, y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales de potasio cristalinas.

WO 2008/068041 A1

PCT/EP2007/010785

SAL DE POTASIO CRISTALINA DE ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a las sales de potasio cristalinas de análogos de lipoxina A₄, a su uso para tratar un estado patológico caracterizado por inflamación, y composiciones farmacéuticas que contienen las sales de potasio cristalinas de los análogos y a procesos para su preparación.

Las lipoxinas, junto con los leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos, constituyen un grupo de ácidos grasos oxigenados biológicamente activos denominados colectivamente eicosanoides. Los eicosanoides se sintetizan todos de novo desde el fosfolípido de membrana a través de la cascada de enzimas de ácido araquidónico. Desde su descubrimiento inicial en el año 1984, se hizo obvio que las lipoxinas, que son una clase estructuralmente única de eicosanoides, poseen potentes propiedades antiinflamatorias que sugieren que pueden tener un potencial terapéutico (Serhan, C. N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, pp. 107-137; O'Meara, Y. M. et al., *Kidney Int. (Suppl.)* (1997), Vol. 58, pp. S56-S61; Brady, H. R. et al., *Curr. Opin. Nefrol. Hypertens.* (1996), Vol. 5, pp. 20-27; y Serhan, C. N., *Biochem. Biophys. Acta.*

(1994), Vol. 1212, pp. 1-25). Es de particular interés la capacidad de las lipoxinas de antagonizar las funciones proinflamatorias de los leucotrienos además de otros agentes inflamatorios tales como factor activador de plaquetas, péptido fMLP (formil-Met-Leu-Phe), complejos inmunes y TNF α . Las lipoxinas son, de esta manera, potentes agentes antineutrófilos que inhiben la quimiotaxis de polimorfoneutrófilos (PMN), la agregación homotípica, la adhesión, la migración a través de células endoteliales y epiteliales, marginación/diapedesis e infiltración tisular (Lee, T. H., et al., *Clin. Sci.* (1989), Vol. 77, pp. 195-203; Fiore, S., et al., *Biochemistry* (1995), Vol. 34, pp. 16678-16686; Papyianni, A., et al., *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272; Hedqvist, P., et al., *Acta. Physiol. Scand.* (1989), Vol. 137, pp. 157-572; Papyianni, A., et al., *Kidney Intl.* (1995), Vol. 47, pp. 1295-1302). Además, las lipoxinas son capaces de regular hacia abajo la expresión de la P-selectina y la adhesividad en PMNs (Papyianni, A., et al., *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272), la contracción bronquial y de la musculatura lisa vascular, la contracción de células mesangiales y adhesividad (Dahlen, S. E., et al., *Adv. Exp. Med. Biol.* (1988), Vol. 229, pp. 107-130; Christie, P. E., et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), Vol. 145, pp. 1281-1284; Badr, K. F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989), Vol. 86, pp. 3438-3442; y Brady, H. R., et al.,



Am. J. Physiol. (1990), Vol. 259, pp. F809-F815) y quimio-
taxis eosinofílica y desgranulación (Soyombo, O., et al.,
Allergy (1994), Vol. 49, pp. 230-234).

Este único perfil antiinflamatorio de lipoxinas, en
5 particular lipoxina A₄, suscitó interés para explotar su po-
tencial como terapéuticos para el tratamiento de trastornos
inflamatorios o autoinmunes e inflamación del tracto pulmo-
nar y respiratorio. Estos trastornos e inflamaciones que ex-
hiben una pronunciada infiltración inflamatoria son de par-
10 ticular interés e incluyen, pero sin limitación, enfermeda-
des del intestino inflamatorio tales como enfermedad de
Crohn, enfermedades dermatológicas tales como psoriasis, ar-
tritis reumatoidea y trastornos respiratorios como asma.

Como con otros eicosanoides endógenos, las lipoxinas
15 naturales son productos inestables que se metabolizan e in-
activan rápidamente (Serhan, C. N., *Prostaglandins* (1997),
Vol. 53, pp. 107-137). Esto limitó el desarrollo del campo
de investigación de lipoxinas, en particular respecto de la
evaluación farmacológica *in vivo* del perfil antiinflamatorio
20 de las lipoxinas. Diversas patentes norteamericanas se emi-
tieron en lo que atañe a compuestos que tienen el sitio ac-
tivo de lipoxina A₄, pero con una vida media tisular más
larga. Ver, p.ej., las patentes U. S. Nros. 5.441.951 y
5.648.512. Estos compuestos retienen la actividad de unión
25 del receptor de lipoxina A₄ y las potentes propiedades anti-

56

inflamatorias *in vitro* e *in vivo* de las lipoxinas naturales
(Takano, T., et al., J. Clin. Invest. (1998), Vol. 101, pp.
819-826; Scalia, R., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (1997),
Vol. 94, pp. 9967-9972; Takano, T., et al., J. Exp. Med.
5 (1997), Vol. 185, pp. 1693-1704; Maddox, J. F., et al., J.
Biol. Chem. (1997), Vol. 272, pp. 6972-6978; Serhan, C. N.,
et al., *Biochemistry* (1995), Vol. 34, pp. 14609-14615).

Los análogos de lipoxina A₄ de interés para la inven-
ción se describen en la patente U. S. N.º 6.831.186 y en la
10 publicación de solicitud de patente U. S. N.º 2004/0162433.

Se reconoce en el arte que es particularmente ventajoso
que una sustancia farmacéutica sólida sea cristalina más que
amorfa. Típicamente, durante la formación de un sólido cris-
talino por cristalización a partir de una solución, se ob-
15 tiene una purificación del producto cristalino. Una forma en
estado sólido cristalino puede estar muy bien caracterizada
y usualmente muestra una mayor estabilidad en comparación
con una fase amorfa. Al usar un sólido cristalino como sus-
tancia farmacológica o ingrediente de un producto farmacoló-
20 gico, se evita una potencial recrystalización de la fase
amorfa, incluyendo el cambio de las características de la
sustancia farmacológica o producto farmacológico. Conforme a
ello, existe la necesidad de una forma en estado sólido
cristalino estable de análogos de lipoxina A₄ revelados en
25 la patente U. S. N.º 6.831.186 y en la publicación de soli-

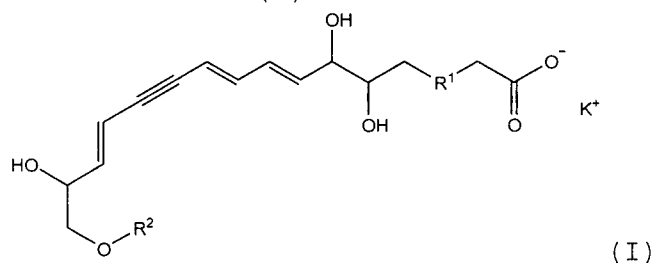
7
[Handwritten signature]

cidad de patente U. S. N.º 2004/0162433.

SÍNTESIS

La presente invención se refiere a una sal de potasio cristalina potente, selectiva, metabólica y químicamente estable de un análogo de lipoxina A₄ y a su uso en el tratamiento de estados patológicos caracterizados por inflamación tales como trastornos inflamatorios o autoinmunes e inflamación del tracto pulmonar o respiratorio en mamíferos, en particular en humanos.

10 Conforme a ello, en un aspecto, la presente invención se refiere a una sal de potasio cristalina de un análogo de lipoxina A₄ de la fórmula (I):



en donde:

15 R¹ es -O-, -S(O)_t- (donde t es 0, 1 ó 2), o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y

R² es arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

20 y en donde el compuesto de la fórmula (I) es un estereoisó-

56

mero individual o cualquier mezcla de estereoisómeros.

La presente invención comprende todas las formas cristalinas de la sal de potasio de la fórmula (I).

La sal de la invención exhibe una excelente estabilidad
5 en condiciones de ensayo de estrés.

En otro aspecto, esta invención se refiere a un método de para preparar la sal de potasio cristalina de la fórmula (I), que comprende i) mezclar una base de potasio, en un solvente apropiado, junto con el ácido libre correspondiente
10 a la sal de potasio de la fórmula (I), en un solvente apropiado; ii) enfriar opcionalmente la suspensión resultante; iii) aislar los cristales resultantes de la suspensión resultante; iv) opcionalmente lavar los cristales aislados con un solvente apropiado; y v) secar los cristales aislados,
15 para dar la sal de potasio cristalina.

El método de la invención en una forma de realización comprende la preparación de una solución apropiada de ácido y base, a saber, la adición de cantidades apropiadas de agua para inducir la formación de cristales con una alta cristalinidad.
20

El método de la invención en una forma de realización comprende el secado controlado de la sal hasta un estado hidratado deseado, siendo este estado dihidratado, monohidratado o deshidratado.

25 El método de la invención en una forma de realización

se refiere a la preparación de la forma cristalina anhidratada de la sal de potasio de la fórmula (I), que comprende la digestión de un hidrato o mezcla de hidratos de la sal de potasio (I) en un solvente apropiado.

5 En otro aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de potasio cristalina de la fórmula (I), tal como se describió con anterioridad, y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de una sal de potasio cristalina de la fórmula (I), tal como se describió con anterioridad, para la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero que tiene un estado patológico caracterizado por inflamación, tal como, por ejemplo,
15 un trastorno inflamatorio o autoinmune o una inflamación del tracto pulmonar o respiratorio.

 En otro aspecto, esta invención se refiere a métodos de tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular un human, caracterizado por inflamación, en donde el
20 método comprende la administración al mamífero que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de potasio cristalina de la fórmula (I) tal como se describió con anterioridad. El estado patológico puede ser, p.ej., un trastorno inflamatorio o autoinmune o una inflamación del
25 tracto pulmonar o respiratorio.

60

A. Definiciones

Todas las referencias citadas en la presente, incluyendo las patentes norteamericanas, las solicitudes de patentes publicadas norteamericanas y artículos de periódico se incorporan en la presente íntegramente por referencia.

Tal como se usan en la presente, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a uno o varios de dichos compuestos, mientras que "la enzima" incluye una enzima particular, así como otros miembros de la familia y sus equivalentes tal como saben los especialistas en el arte.

Todos los porcentajes en la presente son en volumen, salvo que se indique otra cosa.

Por otra parte, tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones anejas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace simple, p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), y similares.

"Cadena de alquileo" se refiere a una cadena hidrocarbónica divalente lineal o ramificada que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$, donde R_a es un radical alquilo tal como se definió con anterioridad.

"Arilo" se refiere a un radical fenilo o naftilo. Salvo que se establezca otra cosa, el radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo o haloalcoxi. Salvo que se establezca otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que dicha sustitución puede ocurrir en cualquier carbono del radical arilo.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$, donde R_a es un radical alquilo tal como se definió con anterioridad y R_b es un radical arilo tal como se definió con anterioridad, por ejemplo, bencilo y similares. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió con anterioridad, que está sustituido con uno o

b2

varios radicales halo, tal como se definió con anterioridad, p.ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo (1,3-difluoroisopropilo), 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-
5 2-bromoetilo (1,3-dibromoisopropilo), y similares.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula OR_c , donde R_c es un radical haloalquilo tal como se definió con anterioridad, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-fluorometil-2-
10 fluoroetoxi, 3-bromo-2-fluoropropoxi, 1-bromometil-2-bromoetoxi, y similares.

Tal como se usan en la presente, los compuestos que son "asequibles en comercios" se pueden obtener a partir de proveedores químicos estándar y otras fuentes comerciales que
15 incluyen, pero sin limitación, Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc.
20 (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Easman Organic Chemicals, Easman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics
25 (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham NH),

Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality
5 Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

"Mamífero" incluye humanos y animales domesticados tales como gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos,
10 conejos, y similares.

Tal como se usan en la presente, los "métodos conocidos por un especialista en el arte" se pueden identificar a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia apropiados y tratados que detallan la
15 síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos de la presente invención, o que proveen referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group
20 Preparations," 2nd Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reac-
25 tions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-

64

Interscience, Nueva York, 1992. También se pueden identificar reactivos específicos y análogos a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por medio del Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos on-line (se puede contactar la American Chemical Society, Washington, D.C., www.acs.org, para mayores detalles). Los productos químicos que son conocidos, pero no comercialmente asequibles en catálogos, pueden ser preparados en empresas de síntesis químicas habituales, donde muchos de los proveedores químicos estándar (tales como, por ejemplo, los enumerados con anterioridad) proveen servicios de síntesis corrientes.

“Opcional” u “opcionalmente” o “puede ser” significa que el evento o circunstancia descrita más abajo puede suceder o no, y que la descripción incluye ejemplos en los que dicho evento o circunstancia se produce y ejemplos en los que no se produce. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

“Polimorfos” se refiere a estados cristalinos de los mismos compuestos químicos de la invención, donde “compuestos químicos” incluye moléculas o iones (sal) o una mezcla

de molécula y un ion (sal). Los sólidos existen en forma amorfa o cristalina. En el caso de las formas cristalinas, las moléculas se posicionan sistemáticamente en sitios de rejillas tridimensionales. Cuando un compuesto se cristaliza

5 de una solución o suspensión, se puede cristalizar con diferentes ordenamientos espaciales de rejilla, una propiedad denominada "polimorfismo", denominando las diferentes formas cristalinas individualmente un "polimorfo". Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferir en-

10 tre sí respecto de una o varias propiedades físicas, tales como solubilidad y disolución, densidad real, forma cristalina, comportamiento a la compresión, propiedades de flujo y/o estabilidad en estado sólido. En el caso de una sustancia química que existe en dos (o más) formas polimórficas,

15 las formas inestables se convierten en general en las formas más termodinámicamente estables a una temperatura dada después de un período de tiempo suficiente. La forma termodinámicamente inestable se denomina forma "metaestable". La transformación en una forma más estable puede ser suficientemente

20 lenta para evaluar las propiedades de la forma incluso para el uso de una sustancia farmacológica. De esta manera, se puede hallar que la forma metaestable exhibe una suficiente estabilidad química y física en condiciones normales de almacenamiento como para permitir su uso en una

25 forma comercial. En este caso, la forma metaestable, a pesar

de ser menos estable, puede exhibir propiedades deseables respecto de aquellas de la forma estable, tales como mejor solubilidad o mejor biodisponibilidad oral.

"Solvato" se refiere a un agregado que comprende una o
5 varias moléculas de un compuesto de la invención con una o
varias moléculas de solvente o un contenido no estequiométrico de un solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato se denomina hidrato. De modo alternativo, el solvente puede ser un solvente orgánico. De esta manera, las
10 sales de potasio de los análogos de lipoxina A₄ de la fórmula (I) pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, los hidratos deshidratados con su contenido de agua no estequiométrico, y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. Las sales de potasio de la
15 fórmula (I) pueden ser solvatos reales, mientras que en otros casos las sales pueden retener meramente agua adventicia o pueden ser una mezcla de agua plus más solvente adventicio.

20 Ver, por ejemplo, Birn, S. et al. "Solid State Chemistry of Drugs", SSCI (1999), para un tratamiento de polimorfos y solvatos, su caracterización y propiedades, y relevancia para sustancias farmacológicas y productos farmacológicos; y Stahl, P. y Wermuth, C "Handbook of Pharmaceutical
25 Salts", Wiley (2002), en cuanto a un tratamiento de sales,

su preparación y propiedades.

Tal como se usan en la presente, "condiciones apropiadas" para llevar a cabo una etapa de síntesis se proveen explícitamente en la presente o se pueden discernir por referencia a publicaciones referidas a métodos usados en la química orgánica de las síntesis. Los libros y tratados de referencia establecidos con anterioridad, que detallan la síntesis de reactivos de utilidad en la preparación de compuestos de la presente invención, también proporcionarán condiciones apropiadas para llevar a cabo una etapa de síntesis de acuerdo con la presente invención.

"Solvente apropiado" se refiere a cualquier solvente que es compatible con los componentes de la reacción y las condiciones de reacción. La expresión comprende un solvente o una mezcla de solventes e incluye, pero sin limitación, solventes orgánicos y agua. Los solventes apropiados son conocidos por los especialistas en el arte o se pueden discernir con referencia a publicaciones referidas a métodos usados en la química orgánica de las síntesis.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de una sal de potasio de la invención que, cuando se administra a un mamífero, en particular un humano, que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define más abajo, para un estado patológico caracterizado por inflamación. La cantidad de una sal de potasio de

la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará de acuerdo con la sal, su forma solvatada, el estado patológico por tratar y su gravedad, la edad del mamífero por tratar, y similares, pero puede ser determinada
5 rutinariamente por un especialista en el arte.

"Tratar" o "tratamiento" tal como se usan en la presente cubre el tratamiento de un estado patológico caracterizado por inflamación en un mamífero, preferentemente un humano, como, por ejemplo, un trastorno inflamatorio o auto-
10 inmune o una inflamación del tracto pulmonar o respiratorio, e incluye:

(i) evitar que ocurra el trastorno o la inflamación en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición por el trastorno, pero no se diagnosticó que lo
15 tiene;

(ii) inhibir el trastorno o la inflamación, es decir, detener su desarrollo; o

(iii) aliviar el trastorno o la inflamación, es decir, causar la regresión del trastorno o la inflamación.

20 Las sales de potasio de la fórmula (I) tienen tres centros asimétricos que producen enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)-. La presente invención incluye todos los posi-
25 bles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente

puras. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)-
ópticamente activos se pueden preparar usando sintones qui-
rales o reactivos quirales, o resolver con técnicas conven-
cionales, tales como HPLC con una columna quiral. Los com-
5 puestos descritos en la presente contienen enlaces dobles
olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, salvo
que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos
incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De la misma mane-
ra, también están incluidas todas las formas tautoméricas.

10 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado
por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero
con diferentes estructuras tridimensionales, que no son in-
tercambiables. La presente invención contempla diversos es-
tereoisómeros y sus mezclas e incluye "enantiómeros", que se
15 refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes
especulares que no se pueden superponer.

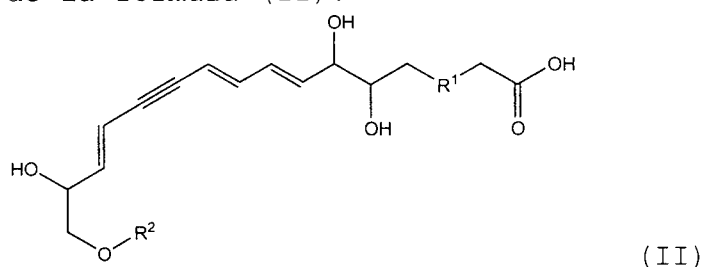
B. Sales de potasio cristalinas de la invención

Se sabe que la formación de sales puede aumentar drás-
ticamente la estabilidad de un agente farmacéutico con res-
20 pecto a su ácido libre y que la estabilidad de las sales di-
fiere entre diferentes agentes formadores de sales. También
se sabe que las formas salinas cristalinas pueden ser más
estables que las formas salinas amorfas.

Conforme a ello, se llevaron a cabo investigaciones con
25 la finalidad de hallar una sal cristalina estable apropiada



del ácido de la fórmula (II):



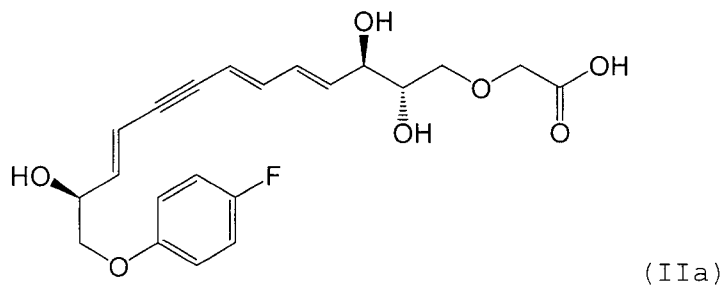
en donde:

R^1 es $-O-$, $-S(O)_t-$ (donde t es 0, 1 ó 2) o una cadena de al-
5 quileno lineal o ramificada; y

R^2 es arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o
aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o varios
10 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

y en donde el ácido de la fórmula (II) es un estereoisómero
individual o cualquier mezcla de estereoisómeros.

A través de ensayos de control de sales, usando una va-
15 riedad de cationes orgánicos e inorgánicos, se descubrió
sorprendentemente que la sal de potasio cristalina del ácido
(IIa)



era sustancialmente más estable que cualquier otra sal preparada y que también era más estable que el ácido (IIa) en sí.

En una forma de realización, la invención se refiere a una sal de potasio cristalina de la fórmula (I) tal como se describe y define en la síntesis.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una sal de potasio cristalina de la fórmula (I), donde R^1 es -O-, y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de flúor, cloro y yodo.

En otra forma de realización, el compuesto de la invención es una sal de potasio cristalina de la fórmula (I), donde R^1 es -O-, y R^2 es 4-fluorofenilo.

En otra forma de realización, el compuesto de la invención se selecciona de los siguientes:

2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;

2-((2R,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;

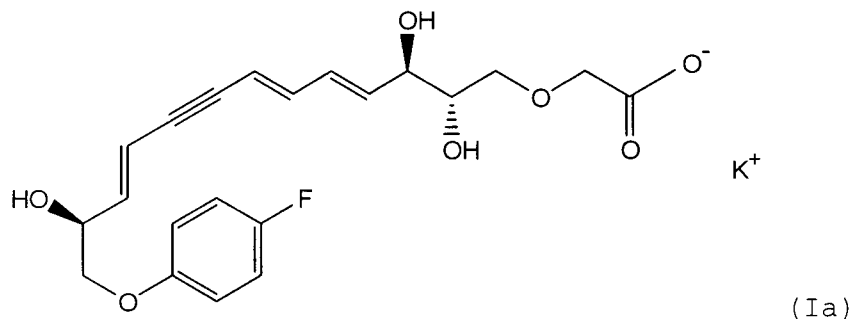
2-((2S,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;

2-((2R,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;

2-((2S,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;

2-((2R,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio; y
 5 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una sal de potasio cristalina, en donde la sal de potasio cristalina es 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-
 10 2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio (Ia):



C. Control de sales:

Lo siguiente describe los ensayos de control de sales
 15 con mayor detalle:

Materiales:

Se investigaron varios cationes inorgánicos para determinar su capacidad para formar una sal cristalina estable del ácido (IIa), incluyendo potasio, sodio, calcio, aluminio,
 20 nio, magnesio, litio y cinc.

Se investigaron varias aminas orgánicas, incluyendo N-

metilglucamina, dietanolamina, etilendiamina, colina, lisina y arginina.

Además de lo anterior, se investigó cómo formar una sal mixta del ácido de la fórmula (IIa) con cationes inorgánicos polivalentes y ácidos orgánicos.

Parámetros de ensayo:

En general, el ensayo de control de sales incluyó la variabilidad de los siguientes parámetros de ensayo diferentes:

- 10 i) Tipo de compuesto catiónico utilizado (p.ej., como carbonatos, hidróxidos, metilatos, etilatos).
- ii) Tipo de solvente utilizado.
- iii) Adición o exclusión de agua específica (para ayudar a la formación de hidratos o anhidratos).
- 15 iv) Tipo de cristalización utilizada (cristalización de enfriamiento, cristalización de antisolvente o cristalización por evaporación, y sus combinaciones).
- v) Tipo de control (control manual, así como control de alto rendimiento).

20 Resultados:

Sorprendentemente, se descubrió que sólo en el caso de usar compuestos de potasio como base, sólo era posible la formación de una suspensión y el aislamiento de una sal cristalina del ácido (IIa). Los experimentos con los otros cationes dieron soluciones sin una fase sólida, con fases

oleosas, o como sólidos amorfos. La formación de sales mixtas falló también. Además, el control de alto rendimiento no dio más sales cristalinas del ácido (IIa).

5 D. Formas en estado sólido de la sal de potasio de la fórmula (Ia)

La sal de potasio cristalina de la fórmula (Ia) forma tres formas cristalinas bien definidas: un anhidrato y dos hidratos. Además, se obtuvieron dos formas de hidratos deshidratados (forma deshidratada I y forma deshidratada II), y
10 se detectó una fase amorfa en ciertos estudios. No se detectaron solvatos. La presente invención comprende todas las formas cristalinas de las sales de potasio de las fórmulas (I) y (Ia).

Las diferentes formas en estado sólido de la sal de potasio (Ia) se pueden diferenciar por las posiciones de los
15 picos de las reflexiones en el patrón de difracción de polvos por rayos X (XRPD). Las reflexiones más fuertes de anhidrato, monohidrato y dihidrato de sal de potasio cristalina (Ia) se indican más abajo en la Tabla 1.

20 Tabla 1

Datos de difracción de polvos por rayos X del anhidrato, monohidrato y dihidrato - valor d de las mayores reflexiones, valores 2θ (radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ monocromatizada con germanio)

<u>anhidrato</u>	<u>monohidrato</u>	<u>dihidrato</u>
d (Å)	d (Å)	d (Å)

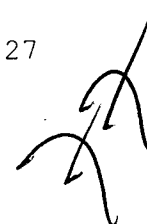
26,68	26,47	27,09
13,39	13,27	13,49
7,24	8,44	8,49
4,30	5,78	5,38
4,25	5,32	4,33
4,10	4,32	4,16
3,99	4,07	4,12
3,87	4,03	4,06
3,69	3,98	4,00
3,11	3,90	3,70
	3,81	3,66
	3,62	3,42
	3,60	3,29
	3,20	3,24

La forma anhidrato de la sal de potasio cristalina de la fórmula (Ia) exhibe picos característicos a aproximadamente $d = 26,7 \text{ \AA}$ y a aproximadamente $d = 3,7 \text{ \AA}$.

La forma monohidrato de la sal de potasio cristalina de la fórmula (Ia) exhibe picos característicos a aproximadamente $d = 26,5 \text{ \AA}$, a aproximadamente $d = 4,3 \text{ \AA}$ y a aproximadamente $d = 4,0 \text{ \AA}$, mientras que la forma dihidrato de la sal de potasio cristalina de la fórmula (Ia) exhibe picos característicos a aproximadamente $d = 27,1 \text{ \AA}$, a aproximadamente $d = 4,2 \text{ \AA}$ y a aproximadamente $d = 4,1 \text{ \AA}$.

Los patrones de XRPD de la forma deshidratada I y la forma deshidratada II de la sal de potasio cristalina de la fórmula (Ia) muestran que las posiciones de los picos para ambas formas deshidratadas varían ligeramente de lote en lote, debido a los diferentes residuos de solvente. En consecuencia, no se puedan dar valores d , valores 2θ e intensidades relativas exactas, que son característicos de ambas formas. Sin embargo, exhiben picos característicos entre aproximadamente $d = 24,6 \text{ \AA}$ y aproximadamente $d = 27,1 \text{ \AA}$.

10 Un especialista en el arte apreciará que un patrón de difracción por rayos X se puede obtener con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe en general que las intensidades en un patrón de difracción por rayos X puede fluctuar en función
15 del hábito cristalino del material y las condiciones de medición empleadas. También se entiende que las intensidades relativas también pueden variar según las condiciones experimentales y, conforme a ello, no se tendría que tener en cuenta el orden exacto de la intensidad. Además, un error de
20 medición del ángulo de difracción Theta para un patrón de difracción por rayos X convencional a una temperatura dada es en general de aproximadamente $\pm 0,1^\circ$, y este grado de error de medición se deberá tener en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción antes mencionados. En
25 consecuencia, el término "aproximadamente" cuando se usa en



la presente en referencia a patrones de difracción de polvos por rayos X significa que las formas cristalinas de la presente invención no están limitadas a las formas cristalinas que proveen patrones de difracción por rayos X completamente
5 idénticos a los patrones de difracción por rayos X representados en la figura anexa descrita en la presente. Cualquier forma cristalina que provee patrones de difracción por rayos X, que es sustancialmente idéntica a aquellas reveladas en la figura anexa, entra dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de discernir si las formas polimórficas de un compuesto son iguales, aunque los patrones de difracción por rayos X no sean completamente idénticos, está dentro de la esfera de acción de un especialista en el arte.

La espectroscopia IR de los hidratos de la sal de potasio (Ia) mostraron que tienen bandas IR características a
15 1214 cm^{-1} y 1127 cm^{-1} .

El contenido de agua de la sal de potasio cristalina (Ia) determina su forma en estado sólido (anhidrato, monohidrato, dihidrato, forma deshidratada I, o forma deshidratada
20 II). El contenido de agua real de la sal se determina por la humedad relativa ambiente y la temperatura.

La transformación del monohidrato y el dihidrato, así como la forma deshidratada II entre sí es reversible. El anhidrato se transforma en el dihidrato por medio del monohidrato. Esta transformación no es reversible. El dihidrato se
25

transforma por deshidratación en la forma deshidratada II. La forma deshidratada I también se transforma en el monohidrato y dihidrato. No se observó una transformación de la forma monohidrato o dihidrato en la forma deshidratada I.

5 La transformación del monohidrato en la forma dihidratada y viceversa se produce rápidamente y está bien definida a 25°C y a 40°C. Esto se mostró por investigaciones de absorción dinámica de vapor. Por ejemplo, durante el presecado del monohidrato a 25°C y 0% de humedad relativa, se libera
10 4,0% de agua del monohidrato. Esto da como resultado la formación de la forma deshidratada II. Entre el 20% y 40% de humedad relativa, se absorbe un mol de agua, resultando en la formación del monohidrato. El monohidrato es estable hasta aproximadamente el 50% de humedad relativa y luego se
15 transforma en el dihidrato por absorción de un segundo mol de agua entre el 50% y 60% de humedad relativa. El dihidrato es la forma estable hasta el 98% de humedad relativa a 25°C. Durante el ciclo de deserción entre el 40% y el 50% de humedad relativa, tiene lugar la transformación en el monohidra-
20 to. El monohidrato formado existe hasta el 10% de humedad relativa. Entre el 0% y el 10% de humedad relativa, se produce la deshidratación del monohidrato en la forma deshidratada II. La correspondiente isoterma de absorción se brinda en la FIGURA 1. No se observaron diferencias significativas
25 entre los dos ciclos.

La higroscopicidad con respecto a la transformación del monohidrato y dihidrato se volvió a investigar entre el 45% y el 55% de humedad relativa, usando menores pasos para la humedad relativa. Esta investigación muestra que el equilibrio entre los dos hidratos a 25°C está entre el 48% y el 50% de humedad relativa. A 40°C, la transformación reversible entre el monohidrato y el dihidrato está entre el 57% y el 59% de humedad relativa, aproximadamente 10% más que a 25°C. Una investigación más detallada a 40°C del rango de deserción del monohidrato entre el 0% y el 10% de humedad relativa mostró que la deserción tiene lugar entre el 2% y el 3% de humedad relativa.

Además, la transformación de la forma anhidratada de la sal de potasio (Ia) en la forma hidratada se mostró por investigaciones de absorción de vapor dinámica a 25 °C. Hasta el 40% de humedad relativa, el anhidrato era estable. Entre el 40% y el 60% de humedad relativa, aproximadamente dos moles de agua se absorben, dando como resultado la formación del dihidrato.

La recolección de datos para la XRPD se realizó en modo de transmisión usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ monocromatizado con germanio ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente (entre 20°C y 25°C). El tubo de rayos X con ánodo cobre se operó a 40 kV y 30 mA. Los barridos 2θ se llevaron a cabo usando un detector sensible a una posición lineal pequeña con una resolución



angular de $0,08^\circ$ entre $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ y $2^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ (ancho gradual $0,5^\circ$) o $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ (ancho gradual $0,5^\circ$) cuando se usó la placa con cavidades. Las muestras se envolvieron entre dos películas de poliacetato sostenidas con una cinta adhesiva con pegamento de ambos lados o entre dos láminas de aluminio para evitar la influencia de la humedad durante la medición. La adquisición de datos y la evaluación se realizaron usando un paquete de software STOE WinX^{pow}.

Los espectros IR se registraron usando técnica de reflexión difusa. Las muestras se diluyeron con bromuro de potasio en una relación de 1:100.

La recolección de datos para los estudios de higróscopica se llevó a cabo en un analizador automático de absorción de agua. Aproximadamente 20 mg de la forma investigada en estado sólido de la sal de potasio cristalina (Ia) se expuso a un flujo continuo de nitrógeno con humedad relativa predeterminada y constante. La tasa de gas de barrido se fijó en $200 \text{ cm}^3/\text{min}$. Para un ensayo básico, se midieron dos ciclos completos (absorción/desorción) a 25°C . La medición se inició con un 0% de humedad relativa a fin de eliminar el agua superficial. Una vez alcanzada la masa constante, la humedad siguiente se fijó de forma automática. La absorción/desorción de agua se investigó en etapas del 10% entre 0% y 90% de humedad relativa según los criterios para iniciación de la primera etapa, tal como se establece en la

presente. Además, se investigó la absorción a aproximadamente 98% de humedad relativa. Los datos se adquirieron con el software DVSWin. Además, se realizaron investigaciones a 40 °C y, para una evaluación más detallada del equilibrio monohidrato/dihidrato, se acortaron las etapas en las regiones relevantes (cada etapa iguala el 1% de humedad relativa).

E. Estabilidad química de formas en estado sólido de la sal de potasio (Ia)

La estabilidad química del anhidrato y el monohidrato de la sal de potasio de la fórmula (Ia) de la invención así como la forma deshidratada I de la sal de potasio (Ia) de la invención se evaluaron comparando la estabilidad bajo estrés a 40°C/75% de humedad relativa durante un período de 4 semanas. El resultado se muestra en la siguiente Tabla 2.

15 **Tabla 2**

HPLC- pureza [%]	Sal de K, An- hidrato*;	Sal de K, Mono- hidrato **;	Sal de K, forma des- hidratada I;	semanas
	40°C/75%	40°C/75%	40°C/75% de	
	de HR	de HR	HR	
	99,6	99,7	97,8	0
	99,7	99,6	97,1	2
	99,7	99,7	95,3	4

* Iniciado con el anhidrato durante el ensayo, era más

probablemente la forma de dihidrato de la sal de potasio (Ia) al final del ensayo

** Iniciado con el monohidrato durante el ensayo, era más probablemente la forma de dihidrato de la sal de potasio (Ia) al final del ensayo

Las tres formas de la sal de potasio (Ia) son suficientemente estables; sin embargo, el anhidrato y el monohidrato de la sal de potasio (Ia) no muestran signos de degradación.

F. Preparación de las sales de potasio de las fórmulas (I) y (Ia)

Los compuestos de la fórmula (II), es decir, el ácido, se describen en detalle en la patente U. S. N.º 6.831.186 y en la publicación de solicitud de patente U. S. N.º 2004/0162433, cuyas descripciones pertinentes se incorporan íntegramente en la presente por referencia.

El método de preparación de la sal de potasio cristalina se ejemplifica usando la sal de la fórmula (Ia) pero se puede usar para preparar sales de potasio cristalinas de otros compuestos de la fórmula (I). En general, el método de preparación de la sal de potasio cristalina (Ia) se basa en la neutralización del ácido (IIa) por tratamiento con una base. La mezcla resultante forma una suspensión que luego opcionalmente se enfría. Los cristales se aíslan de la suspensión y se secan para obtener la forma hidratada deseada de la sal de potasio cristalina (Ia).



Más en particular, el ácido (IIa) se disuelve en un solvente apropiado, como, por ejemplo, etanol. Luego se disuelve una base de potasio, como metilato de potasio o hidróxido de potasio, p.ej., en un solvente apropiado, como
5 por ejemplo etanol. La solución de la base de potasio se añade a la solución del ácido (IIa) o viceversa.

La dosis de la base de potasio a la solución del ácido (III) se controla por medición del pH de la mezcla resultante por medio de métodos conocidos en el arte, tales como
10 cintas húmedas indicadoras del pH. En una forma de realización, la adición de la solución de base de potasio se detiene en general cuando se alcanza un pH de 6 a 15, normalmente cuando se alcanza un pH de 7 a 14 y, en una forma de realización preferida en la presente, cuando se alcanza un pH de
15 8 a 13.

La forma deshidratada I de la sal de potasio (Ia) se obtiene excluyendo el agua en la mezcla de reacción. Por ejemplo, esto se puede lograr usando solventes sin agua y añadiendo metilato de potasio para formar la sal.

20 Además, la forma deshidratada I de la sal de potasio (Ia) se puede obtener suspendiendo la forma monohidratada de la sal de potasio cristalina (Ia) en solventes orgánicos, tal como, por ejemplo, acetonitrilo. No se observa ninguna transformación directa de la forma monohidratada o de la
25 forma dihidratada en la forma deshidratada I por secado o

tratamiento térmico.

Para evitar la formación de la forma de hidrato des-
hidratado presente menos deseada (I) de la sal de potasio
(Ia) durante la etapa de cristalización, el solvente de la
5 cristalización contiene al menos un poco de agua. En gene-
ral, la mezcla de reacción final contiene al menos aproxima-
damente 0,01% de agua, de modo habitual aproximadamente 0,5%
a aproximadamente 99,9% de agua y, en una forma de realiza-
ción preferida en el presente, aproximadamente 1% a aproxi-
10 madamente 30% de agua. Así, por ejemplo, en una forma de
realización, la solución de ácido (IIa)-solvente contendrá
al menos un poco de agua. En general, la solución de ácido
(IIa)-solvente contiene al menos aproximadamente 0,01% de
agua, como es habitual aproximadamente 0,5% a aproximadamen-
15 te 99,9% agua y, en una forma de realización preferida en el
presente, aproximadamente 1% a aproximadamente 30% de agua.
De la misma manera, en una forma de realización, la solución
de base de potasio-solvente contendrá al menos un poco de
agua. En general, la solución de base de potasio-solvente
20 contiene al menos aproximadamente 0,01% de agua, de modo
habitual aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,9% de
agua y, en una forma de realización preferida en el presen-
te, aproximadamente 1% a aproximadamente 30% de agua. La
mezcla de reacción resultante contendrá al menos un poco de
25 agua. La mezcla resultante forma una suspensión que se en-

fría opcionalmente antes del aislamiento sólido/líquido y una etapa de lavado opcional con un solvente apropiado. En general, el solvente de lavado contiene al menos aproximadamente 0,01% de agua, de modo habitual aproximadamente 0,5% a 5 aproximadamente 99,9% de agua y, en una forma de realización preferida en el presente, aproximadamente 1% a aproximadamente 30% de agua. Luego sigue la etapa de secado.

El procedimiento de secado de los cristales aislados define la forma hidratada (monohidrato o dihidrato o hidrato 10 deshidratado) de la sal de potasio cristalina preparada y así se deberá controlar cuando se pretende obtener el mono- o dihidrato de la sal de potasio (Ia) deseado. Además, el procedimiento de secado impide la formación de la forma deshidratada (II) menos deseada de la sal de potasio (Ia, que 15 se obtiene por sobresecado del producto. La optimización de este proceso se describe en la sección G siguiente.

La forma deshidratada II de la sal de potasio (Ia) también se puede formar por deshidratación de los hidratos por tratamiento térmico (normalmente a una temperatura inferior 20 a 100 °C) o por almacenamiento a 0% de humedad relativa. La deshidratación del dihidrato por medio del monohidrato resulta en la forma deshidratada II.

En general, el método de preparación de la forma anhidratada de la sal de potasio (Ia) se basa en la digestión 25 de la forma hidratada de la sal de potasio en un solvente

46

apropiado a mayores temperaturas durante un período de tiempo. Los cristales se aíslan de la suspensión y luego se secan para obtener la forma anhidratada de la sal de potasio (Ia).

5 Más en particular, el hidrato de la sal de potasio (Ia) se digiere en un solvente apropiado, como, por ejemplo 1,4-dioxano. La suspensión se agita y se calienta hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente durante, en general, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 horas, de
10 modo habitual aproximadamente 1 a aproximadamente 8 horas, y con preferencia aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas. Luego se enfría la suspensión y los cristales se aíslan y opcionalmente se lavan con un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano, tras lo cual los cristales se
15 secan para obtener la forma anhidratada de la sal de potasio (Ia).

G. Optimización del proceso de secado de la sal de potasio de la fórmula (Ia)

La formación de la sal de potasio (Ia) en una forma
20 hidratada cristalina preferida se optimizó variando las condiciones de secado.

Se halló que por análisis de XRPD de la torta filtrante húmeda que la forma dihidratada de la sal de potasio se forma en la etapa de cristalización. Durante el proceso de se-
25 cado, la torta filtrante (es decir, la forma dihidratada de

la sal de potasio) pierde su humedad. Pero cuando la forma dihidratada de la sal de potasio pierde su agua y se transforma en la forma monohidratada, la forma monohidratada puede continuar transformándose posteriormente en la forma des-
5 hidratada II menos deseable.

Como resulta evidente de los datos de DVS, que muestran que la transición de dihidrato-monohidrato es rápida, un proceso de secado convencional, por ejemplo por medio de una cámara de secado al vacío, no dará como resultado el dihi-
10 drato. Además, hay peligro potencial de sobresecar el monohidrato hasta la forma deshidratada II.

De esta manera, el proceso de secado se optimizó para dar ya sea el dihidrato o el monohidrato y para evitar de forma segura el sobresecado para dar la forma deshidratada
15 II.

El proceso de secado optimizado utiliza un flujo de gas de barrido muy bien condicionado y controlado. A través del control específico y la regulación de la humedad relativa del gas de barrido (como, por ejemplo, N_2) y de la presión y
20 de la temperatura dentro del secador, la etapa de secado se llevó a cabo en condiciones de temperatura y humedad que se correlacionan con el dominio de estabilidad de la forma hidratada deseada. De acuerdo con este proceso, se pudieron obtener las formas hidratadas específicas de la sal de pota-
25 sio (Ia).

Además, las investigaciones revelaron que el uso de un gas de barrido es de utilidad para garantizar un tiempo de secado suficiente y para evitar la condensación del líquido en el secador. Además del gas de barrido mencionado con anterioridad, se puede usar cualquier gas de barrido apropiado en la presente invención, que son conocidos por los especialistas en el arte o se pueden determinar sin una experimentación indebida.

Además del uso de una cámara de secado al vacío, se puede usar cualquier método de secado o aparato en el proceso de la presente invención para secar la sal de potasios de las fórmulas (I) y (Ia), incluyendo, pero sin limitación, un secador de mezcla (por ejemplo, secador de paletas o secador cónico), un secador de contacto, un secador por convección, un secador por radiación y similares, tal como se conocen o se pueden identificar por los especialistas en el arte.

H. Utilidad de las sales de potasio cristalinas de la invención

La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) tiene una actividad biológica similar a la de la lipoxina A₄ natural, pero con una mejor resistencia a la degradación química y metabólica. Conforme a ello, la sal de potasio cristalina de la fórmula (I) es de utilidad en el tratamiento de trastornos inflamatorios o autoinmunes en mamíferos, en particular en humanos. En particular, una sal de potasio cristalina

de la fórmula (I) es de utilidad en la inhibición de inflamación aguda o crónica o una respuesta inflamatoria o autoinmune que está mediada por neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T, células NK u otras células inmunes que contribuyen con la patogénesis de enfermedades inflamatorias, inmunes o autoinmunes. La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) también es de utilidad en el tratamiento de trastornos proliferativos que incluyen, pero sin limitación, aquellos asociados con grandes alteraciones en la respuesta inflamatoria o inmune, como el cáncer. La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) también es de utilidad como un inhibidor de respuestas angiogénicas en la patogénesis del cáncer.

Conforme a ello, la sal de potasio cristalina de la fórmula (I) se puede usar para tratar los siguientes trastornos inflamatorios o autoinmunes en mamíferos, en particular en humanos: reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, dermatitis de contacto química e irritante no específica, urticaria, dermatitis atópica, psoriasis, fístulas asociadas con la enfermedad de Crohn, pouchitis, shock séptico o endotóxico, shock hemorrágico, síndromes tipo shock, síndromes de fuga capilar inducidos por inmunoterapia del cáncer, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock traumático, neumonías inmunes e inducidas por patógenos, lesión pulmonar mediada por complejo inmune y enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, enfermedades del intestino inflamatorio (incluyendo colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y trauma posquirúrgico), úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con lesión por isquemia-reperfusión (que incluyen isquemia miocárdica aguda e infarto, insuficiencia renal aguda, enfermedad intestinal isquémica y apoplejía hemorrágica o isquémica aguda), glomerulonefritis mediada por complejo inmune, enfermedades autoinmunes (incluyendo diabetes mellitus insulino dependiente, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico), rechazo al trasplante de órganos agudo y crónico, arteriosclerosis y fibrosis por trasplante, trastornos cardiovasculares (incluyendo hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica de las piernas, enfermedad oclusiva arterial periférica y síndrome de Raynaud), complicaciones de diabetes (incluyendo nefropatía diabética, neuropatía y retinopatía), trastornos oculares (incluyendo degeneración macular y glaucoma), trastornos neurodegenerativos (incluyendo neurodegeneración retardada en ataque apopléjico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis y demencia por sida), dolor inflamatorio y neuropático incluyendo dolor artrítico, enfermedad periodontal incluyendo gingivitis, infecciones de los oídos, migraña, hiperplasia benigna de próstata, cánceres que incluyen, pero sin limitación, leucemias y linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer

al

de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y de cuello y cáncer colorrectal.

La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) también es de utilidad para tratar foliculitis inducidas por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) usados en el tratamiento de tumores sólidos. Los ensayos clínicos revelaron la foliculitis (inflamación de los folículos pilosos por sarpullido severo de tipo acné en la piel de la cara, el pecho y la espalda superior) como un efecto colateral principal limitador de la dosis de dichos tratamientos. Esta foliculitis está asociada con una infiltración de neutrófilos, lo que sugiere que los productos secretados por neutrófilos activados son la causa de la inflamación. La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) inhibe la inflamación mediada por neutrófilos o eosinófilos y, por ende, es de utilidad para tratar dicha foliculitis, mejorando la calidad de vida de los pacientes tratados con cáncer, pero también permitiendo un aumento de la dosis del inhibidor de EGF o el inhibidor de quinasa de EGFR o la extensión de la duración del tratamiento, dando como resultado una mejor eficacia del inhibidor deseado.

La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) también es de utilidad en el tratamiento de inflamación pulmonar y respiratoria, que incluye, pero sin limitación, asma, bron-

quitis crónica, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante (incluyendo aquella con neumonía organizada), inflamación alérgica del tracto respiratorio (incluyendo rinitis y sinusitis), granuloma eosinófilo, neumonías, fibrosis pulmonares, manifestaciones pulmonares de enfermedades de tejido conectivo, lesión pulmonar aguda o crónica, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome de distrés respiratorio adulto, y otros trastornos inflamatorios no infecciosos del pulmón caracterizados por infiltración eosinofílica. Por ejemplo, la sal de potasio cristalina de la fórmula (I) es de utilidad en la inhibición de: inflamación mediada por eosinófilos del pulmón o los tejidos; inflamación mediada por neutrófilos del pulmón; inflamación mediada por linfocitos del pulmón; producción de citoquinas y quimioquinas, incluyendo interleuquina-5, interleuquina-13 y eotaxina; generación del mediator de lípidos, incluyendo prostaglandina E₂ y leucotrienos de cisteinilo; hiperrespuesta de las vías aéreas; e inflamación de las vías aéreas y vascular.

1. Ensayo de las sales de potasio cristalinas de la invención

Un sello distintivo de la inflamación es la adhesión y la transmigración a través del endotelio de neutrófilos, eosinófilos y otras células inflamatorias. Se observa un proceso similar para la migración de células a través de células epiteliales polarizadas que se producen en el pulmón, el

a3

tracto gastrointestinal y otros órganos. Los modelos de cultivo celular de estos procesos están disponibles y se usaron para mostrar que la lipoxina A₄ y los análogos estables de lipoxina A₄ inhiben la transmigración de neutrófilos humanos a través de las células endoteliales y las células epiteliales, incluyendo la línea celular intestinal epitelial humana T₈₄. Conforme con ello, un especialista en el arte puede ensayar una sal de potasio cristalina de la fórmula (I) en cuanto a su capacidad de inhibir la transmigración de neutrófilos y eosinófilos humanos a través de las células endoteliales y células epiteliales humanas llevando a cabo ensayos similares a los descritos en Colgan, S. P., et al., *J. Clin. Invest.* (1993), Vol. 92, N.º 1, pp. 75-82; y Serhan, C. N., et al., *Biochemistry* (1995), Vol. 34, No. 44, pp. 14609-14615.

El modelo de bolsa de aire y/o el modelo de peritonitis de ratón inducida por zimosano se pueden usar para evaluar la eficacia *in vivo* de la sal de potasio cristalina de la fórmula (I) en el tratamiento de la respuesta inflamatoria. Estos son modelos experimentales agudos de inflamación caracterizados por infiltración de células inflamatorias en un área localizada. Ver, por ejemplo, los ensayos *in vivo* descritos en Ajuebor, M. N., et al., *Immunology* (1998), Vol. 95, pp. 625-630; Gronert, K., et al., *Am. J. Pathol.* (2001), Vol. 158, pp. 3-9; Pouliot, M., et al., *Biochemistry* (2000),

ad

Vol. 39. pp. 4761-4768; Clish, C. B., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1999), Vol. 96, pp. 8247-8252; y Hachicha, M., et al., *J. Exp. Med.* (1999), Vol. 189, pp. 1923-30.

Los modelos animales (es decir, los ensayos *in vivo*)
5 también se pueden utilizar para determinar la eficacia de la sal de potasio cristalina de la fórmula (I) en el tratamiento de asma y trastornos relacionados del tracto pulmonar y respiratorio. Ver, por ejemplo, los ensayos descritos en De Sanctis, G. T. et al., *Journal of Clinical Investigation*
10 (1999), Vol. 103, pp. 507-515; y Campbell, E. M., et al., *J. Immunol.* (1998), Vol. 161, N.º 12, pp. 7047-7053.

De modo alternativo, una sal de potasio cristalina de la fórmula (I) se puede ensayar en cuanto a su eficacia en los métodos reivindicados de uso, empleando los ensayos descritos
15 en la patente US N.º 6.831.186 y en la publicación de solicitud de patente US N.º 2004/0162433, cuyas pertinentes descripciones están incorporadas completamente en la presente.

J. Administración de las sales de potasio cristalinas de la invención

20 La administración de una sal cristalina de la fórmula (I), como un estereoisómero individual o cualquier mezcla de estereoisómeros, o como uno de sus clatratos de ciclodextrina, o como un solvato o polimorfo, en forma pura o en una composición farmacéutica, se puede llevar a cabo por medio de
25 cualquiera de los modos aceptados de administración o agentes

que sirven a utilidades similares. Así, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral, pulmonar, tópica, transdérmica o rectal, en forma de formas de dosificación pulverulenta sólida, semisólida, liofilizada o líquida, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elástica blanda y dura, polvos, soluciones, suspensiones, aerosoles, parches o similares, con preferencia en formas de unidad de dosis apropiadas para una administración simple de dosificaciones precisas.

5

10 Las composiciones incluirán una sal de potasio de la invención como el/un ingrediente activo y un portador o excipiente farmacéutico convencional y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores, coadyuvantes, etc., tal como se conocen en general en el arte.

15 Los métodos actuales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán obvios para los especialistas en el arte; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18t Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). La composición por administrar contendrá, en

20 cualquier evento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de potasio cristalina de la fórmula (I) para el tratamiento de un estado patológico caracterizado por inflamación de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

En general, según el modo pretendido de administración,

25 las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán

ab

aproximadamente 0,1% al aproximadamente 99,9% en peso de una sal de potasio cristalina de la fórmula (I) y aproximadamente 99,9% al aproximadamente 0,1% en peso de un excipiente farmacéutico apropiado.

- 5 En una forma de realización, la vía de administración es oral, usando un régimen posológico diario conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de severidad del estado patológico pro tratar. Para dicha administración oral, se forma una composición farmacéuticamente aceptable
- 10 que contiene la sal de potasio cristalina de la fórmula (I) por incorporación de uno o varios de los excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente empleados. Dichas composiciones adoptan la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida, y similares.
- 15

Con preferencia, dichas composiciones adoptarán la forma de una cápsula, capsulita o comprimido y, por ello, también contendrá en general un diluyente, un desintegrante, un lubricante y un aglutinante.

- 20 La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) también se puede formular en un supositorio que comprende el ingrediente activo dispuesto en un portador que se disuelve lentamente dentro del organismo, como los usados normalmente en su capacidad.

- 25 Las composiciones líquidas farmacéuticamente administra-

bles se pueden preparar, p.ej., disolviendo, dispersando, etc.,
una sal de potasio de la invención y coadyuvantes opcionales
farmacéuticamente aceptables en un portador, tales como,
p.ej., agua, solución fisiológica, dextrosa acuosa, glicerol,
5 etanol y similares, formando así una solución o suspensión.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener menores cantidades de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH, antioxidantes, y similares.

10 La sal de potasio cristalina de la fórmula (I) se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará según diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción de la sal de potasio cristalina de la fórmula (I); la edad, el peso corporal, el estado general de sa-
15 lud, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el momento de administración; la velocidad de excreción; la combinación farmacológica; la gravedad del o de los estados patológicos particulares por tratar; y el huésped que se somete a terapia.

20 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos también describen la preparación de la sal de potasio cristalina de la fórmula (Ia). Las sales de potasio cristalinas de otros análogos de lipoxina A₄ de la fórmula (I) también se pueden preparar de forma
25 análoga.

Ejemplo 1: Preparación de la forma monohidratada de la sal de potasio cristalina (Ia) por cristalización y secado en condiciones que se correlacionan con el dominio de estabilidad del monohidrato

5 Se disolvió ácido 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acético (compuesto (IIa)) (964 g) en una mezcla de etanol seco (3,850 L) y agua (0,580 L). En un segundo recipiente, se disolvieron pellets de hidróxido de potasio pellets (172,2 g) en una mezcla de agua (0,580 L) y etanol seco (3,850 L). La solución de hidróxido de potasio se añadió lentamente a la solución de ácido inicial (IIa) a 20°C hasta medir un pH de 8,5 con papel de pH húmedo. Los cristales de semilla (2,5 g) se añadieron a la solución. Al cabo de 90 minutos a 22°C, se formó un lecho de semillas y la suspensión se enfrió hasta -10°C en un lapso de 45 min y se agitó a esta temperatura durante 2 horas más. La suspensión fría se filtró luego usando un filtro de succión con papel filtrante. Los cristales recogidos se lavaron tres veces con 1,6 L de una mezcla enfriada de etanol/agua (-10°C; 6,0% en peso de agua), y luego se secaron hasta una masa constante a 200 mbar / 30°C en un gabinete de secado al vacío usando aire (humedad relativa ~30%) como gas de barrido. El proceso de secado se controló por determinación del contenido de agua (por titulación de Karl Fischer) de varias muestras to-

10

15

20

25

madras durante el proceso de secado. Se obtuvo la forma cristalina monohidratada de la sal de potasio de la fórmula (Ia) (901 g).

Ejemplo 2: Preparación de la forma monohidratada de la sal de potasio cristalina (Ia) por secado a través de un secador de microondas

Se disolvió ácido 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-inilo-xi)acético (compuesto (IIa)) (50,05 g) en una mezcla de etanol seco (158,11 g) y agua (30,07 g). En un segundo recipiente, se disolvieron pellets de hidróxido de potasio (12,24 g) en una mezcla de agua (41,22 g) y etanol seco (216,15 g). La solución de hidróxido de potasio (180,21 g) se añadió lentamente a la solución del ácido de partida (IIa) a 20°C hasta medir un pH de 8,5 usando papel de pH húmedo. La solución se enfrió hasta 0°C. Los cristales de semilla se suspendieron en etanol y la suspensión resultante (0,3 g) se añadió a la solución. Después de 30 min, se formó un lecho de semillas y la suspensión se enfrió hasta -12°C en un lapso de 30 min y se agitó a esta temperatura durante 1 hora más. La suspensión fría se filtró luego usando un filtro de succión con papel filtrante. Los cristales recogidos se lavaron con 0,1 L de una mezcla enfriada de etanol/agua (-12°C; 4,0% en peso de agua). Una muestra del taco filtrante húmedo mostró el dihidrato usando análisis de

100

XRPD. Luego se inició el proceso de secado en un secador de microondas. Condiciones de secado: polvo = 80W, presión dentro del secador < 150 mbar. Después de secar durante 3,7 horas, la masa de los cristales era constante y se obtuvo la forma monohidratada cristalina de la sal de potasio de la fórmula (Ia) (análisis de XRPD, análisis termogravimétrico) (38,97).

Ejemplo 3: Preparación de la forma dihidratada de la sal de potasio cristalina (Ia) por cristalización y secado en condiciones que se correlacionan con el dominio de estabilidad del dihidrato

Se disolvió ácido 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acético (compuesto (IIa)) (500 mg) en etanol (2 mL). Se agregó agua (0,75 mL) a la solución. La solución clara resultante se agitó. Se disolvieron pellets de hidróxido de potasio (85,3 mg) en etanol (2,84 mL). La solución resultante era clara y sin una fase sólida. Se agregó una cantidad equimolar de una solución clara de hidróxido de potasio a la solución de ácido de partida (IIa). La dosis de la solución de hidróxido de potasio añadida se llevó a cabo por medio de una verificación del pH (banda indicadora de pH húmeda). La adición de la solución de hidróxido de potasio se detuvo cuando la solución alcanzó un pH de 8,5. La solución agitada se enfrió hasta -10 °C. Al cabo de 2 horas, era detectable

col

una suspensión. La suspensión se agitó durante una hora adicional. La suspensión se centrífugo en una centrífuga preenfriada y se decantó el líquido madre. La fase sólida se secó en un secador de aire circulante a 30 °C. La atmósfera del
5 secador de aire circulante se condicionó al 70% de humedad relativa por humidificación con gas de barrido. Se introdujo en el secador de forma continua una corriente de gas de barrido (N₂). La corriente de gas de barrido se secó o se humectó alternativamente con agua. Los períodos de tiempo de
10 la corriente de N₂ humectada versus seca se regularon por medio de tecnología de control automática que considera la humedad relativa dentro del secador. Usando esta técnica, era posible garantizar una humedad relativa del 70% dentro del secador durante el período de almacenamiento. El análisis
15 sis de XRPD del taco filtrante húmedo, así como las muestras del sólido en el secador después de 8 horas y 32 horas (= producto seco) de tiempo de secado, mostró la forma dihidratada cristalina de la sal de potasio (Ia).

Ejemplo 4: Preparación de la forma dihidratada de la sal
20 de potasio cristalina (Ia) a partir de la forma monohidratada por almacenamiento en condiciones de dihidrato

La forma monohidratada de la sal de potasio (Ia) (1,697 g) se transfirió a una bandeja. La forma monohidratada de la sustancia al comienzo del proceso se estableció por análisis
25 de XRPD y análisis termogravimétrico. La masa de la muestra

102

tomada era de 127 mg. La bandeja se transfirió a una secador de aire circulante. Las condiciones de almacenamiento eran presión atmosférica y 25 °C. Una corriente de gas de barrido húmedo (N₂) análoga al Ejemplo 2 se introdujo de forma continua en el secador. Usando esta técnica, era posible garantizar una humedad relativa del 70% dentro del secador durante el período de almacenamiento. La primera muestra (masa = 239 mg) se tomó después de aproximadamente 48 horas y representó la forma dihidratada de la sal de potasio (Ia) (análisis de XRPD, análisis termogravimétrico). La segunda muestra (masa = 220 mg) se tomó 24 horas más tarde. Esta muestra de la sustancia almacenada también representaba la forma dihidratada (análisis de XRPD, análisis termogravimétrico). La masa restante dentro de la bandeja = 1,168 g de la forma dihidratada cristalina de la sal de potasio (Ia).

Ejemplo 5: Preparación de la forma anhidratada de la sal de potasio cristalina (Ia) a partir de la forma monohidratada por suspensión en un solvente apropiado

La forma monohidratada de la sal de potasio (Ia) (12,42 g) se transfirió a un recipiente. La forma monohidratada de la sustancia se estableció por medio de análisis XRPD y análisis termogravimétrico. Se añadió solvente 1,4-dioxano (125 mL) al recipiente que luego se cerró con una membrana flexible. La suspensión se agitó por medio de un agitador magnético y se calentó hasta 95°C durante 6 horas, tras lo cual

103

la suspensión se enfrió hasta aproximadamente temperatura ambiente y los cristales se aislaron de la solución con un filtro de succión. La torta filtrante húmeda se lavó con 50 mL de solvente (1,4-dioxano, temperatura ambiente) y luego se secó en un gabinete de secado al vacío a 100 mbar y 40°C. Después de secar durante 44 horas, se obtuvieron 10,851 g de la forma anhidratada cristalina de la sal de potasio (Ia) (análisis de XRPD, análisis termogravimétrico, solvente residual).

10 Mientras la presente invención se describió con referencia a sus formas específicas de realización, los especialistas en el arte deberán entender que se pueden hacer diversos cambios y los equivalentes se pueden sustituir sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención.

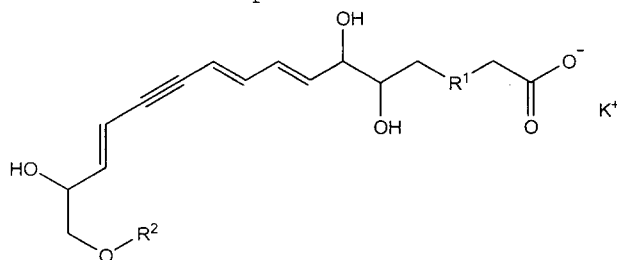
15 Además, se pueden efectuar varias modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de sustancia, proceso, etapa o etapas de proceso, al objeto, espíritu y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

104

REIVINDICACIONES

1. Una sal de potasio cristalina de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ es -O-, -S(O)_t- (donde t es 0, 1 ó 2), o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y

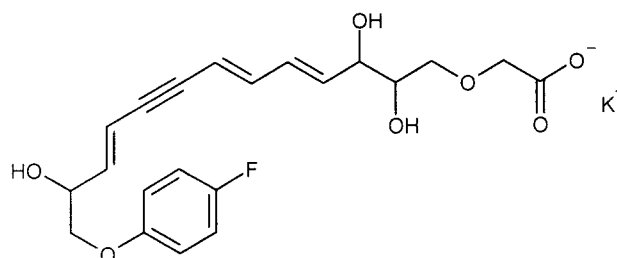
R² es arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

y en donde el compuesto de la fórmula (I) es un estereoisómero individual o cualquier mezcla de estereoisómeros.

2. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es -O- y R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de flúor, cloro y yodo.

3. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la fórmula:

105



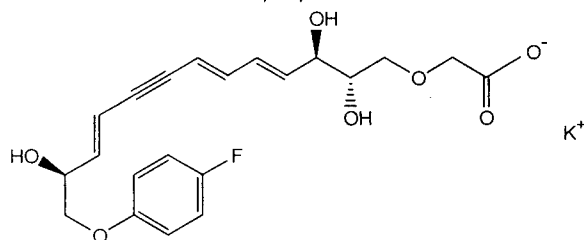
como un estereoisómero individual o cualquier mezcla de estereoisómeros.

4. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la
5 reivindicación 3, en donde la sal de potasio cristalina se
selecciona de:

- 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
- 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
- 10 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
- 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
- 15 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
- 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
- 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio; y
- 20 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio.

106

5. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la sal de potasio cristalina es 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio:



5

(Ia)

6. La sal de potasio cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un anhidrato.

7. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un anhidrato, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X con un pico característico a aproximadamente $d = 26,7 \text{ \AA}$.

8. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un anhidrato, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X con un pico característico a aproximadamente $d = 26,7 \text{ \AA}$ y aproximadamente $d = 3,7 \text{ \AA}$.

9. La sal de potasio cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de potasio cristalina forma un hidrato.

10. La sal de potasio cristalina de acuerdo con



cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un monohidrato.

11. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un monohidrato, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X con un pico característico a aproximadamente $d = 26,5 \text{ \AA}$.

12. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un monohidrato, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X con un pico característico a aproximadamente $d = 26,5 \text{ \AA}$, aproximadamente $d = 4,3 \text{ \AA}$ y aproximadamente $d = 4,0 \text{ \AA}$.

13. La sal de potasio cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un dihidrato.

14. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un dihidrato, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X con un pico característico a aproximadamente $d = 27,1 \text{ \AA}$.

15. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un dihidrato, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X con un pico característico a

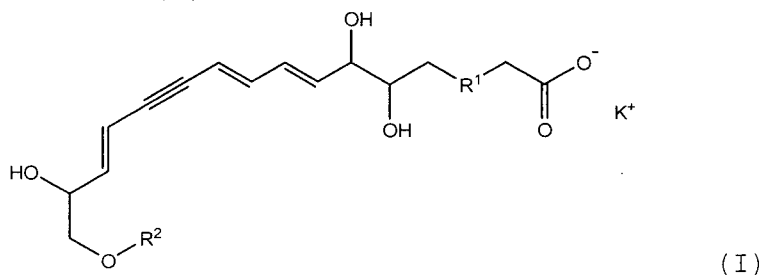
aproximadamente $d = 27,1 \text{ \AA}$, aproximadamente $d = 4,2 \text{ \AA}$ y aproximadamente $d = 4,1 \text{ \AA}$.

16. La sal de potasio cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un hidrato deshidratado.

17. La sal de potasio cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un hidrato deshidratado, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X con un pico característico de entre aproximadamente $d = 27,1 \text{ \AA}$ y aproximadamente $d = 24,1 \text{ \AA}$.

18. La sal de potasio cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de una mezcla de cualquiera de las formas descritas en las reivindicaciones 6 a 17.

19. Un método de síntesis de un potasio cristalino de la fórmula (I)



en donde:

20 R^1 es $-O-$, $-S(O)_t-$ (donde t es 0, 1 ó 2), o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y

R² es arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

que comprende:

- 1) mezclar una base de potasio, en un solvente apropiado, junto con el ácido libre correspondiente a la sal de la fórmula (I), en un solvente apropiado;
- 10 2) enfriar opcionalmente la suspensión resultante;
- 3) aislar los cristales resultantes de la suspensión resultante;
- 4) opcionalmente lavar los cristales aislados con un solvente apropiado; y
- 15 5) secar los cristales aislados, para dar la sal de potasio cristalina (I);

y en donde el compuesto de la fórmula (I) es un estereoisómero individual o cualquier mezcla de estereoisómeros.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el solvente apropiado para la base de potasio comprende un solvente orgánico y agua, y en donde el solvente apropiado para el ácido libre comprende un solvente orgánico y agua, y en donde el solvente apropiado para lavar los cristales aislados comprende a un solvente orgánico y agua.

25 21. El método de acuerdo con la reivindicación 19 ó

110

20, en donde la sal de potasio cristalina está en forma de un monohidrato, un dihidrato, un hidrato deshidratado, una mezcla de hidratos, o una mezcla de hidratos e hidratos deshidratados.

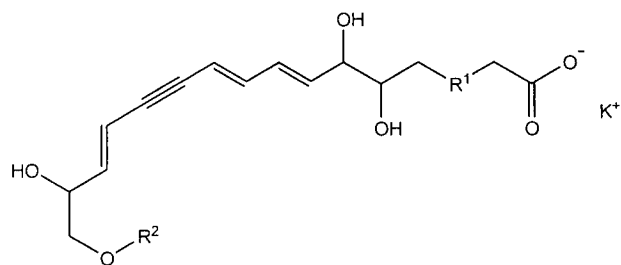
5 22. El método de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en donde la etapa de secado se produce en condiciones que se correlacionan con el dominio de estabilidad de la forma monohidratada o de la forma dihidratada para dar la forma monohidratada o la forma deshidratada, respectivamente,
10 te, de la sal de potasio.

 23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde las condiciones de la etapa de secado comprenden un gas de barrido humectado con agua con una presión parcial específica o actividad de agua que se correlaciona con el
15 dominio de estabilidad de la forma monohidratada o de la forma dihidratada.

 24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el gas de barrido es N_2 .

 25. El método de secado de acuerdo con cualquiera de
20 las reivindicaciones 19 a 24 monitoreado y controlado paso a paso para obtener el estado hidratado deseado.

 26. Un método de síntesis de un anhidrato cristalino de una sal de potasio de acuerdo con la reivindicación 1



(I)

en donde:

R¹ es -O-, -S(O)_t- (donde t es 0, 1 ó 2), o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y

5 R² es arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

10 que comprende:

1) digerir un hidrato o una mezcla de hidratos de una sal de potasio de la fórmula (I) en un solvente apropiado;

2) calentar opcionalmente la suspensión resultante;

3) aislar los cristales resultantes;

15 4) opcionalmente lavar los cristales aislados con un solvente apropiado; y

5) secar los cristales aislados, para dar la forma anhidratada cristalina de la sal de potasio (I);

y en donde el compuesto de la fórmula (I) es un estereoisómero individual o cualquier mezcla de estereoisómeros.

20 27. El método de acuerdo con la reivindicación 26,

112

en donde el solvente apropiado para el hidrato o la mezcla de hidratos de la sal de potasio comprende un solvente orgánico y en donde el solvente apropiado para lavar los cristales aislados compromete a un solvente orgánico.

5 28. El método de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, en donde la etapa de secado se produce en condiciones que se correlacionan con el dominio de estabilidad de la forma anhidratada.

10 29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde las condiciones de la etapa de secado comprenden un gas de barrido con una presión parcial específica o actividad de agua que se correlaciona con el dominio de estabilidad de la forma anhidratada.

15 30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el gas de barrido es N_2 .

31. El método de secado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30 monitoreado y controlado paso a paso para obtener el anhidrato.

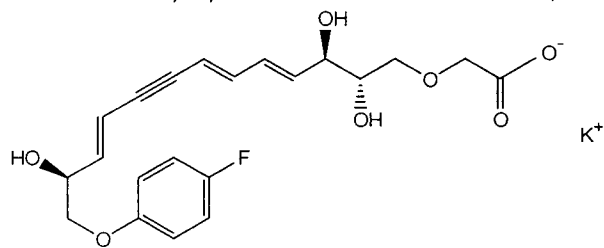
20 32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 31, en donde R^1 es -O- y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro y yodo.

25 33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32, en donde la sal de potasio cristalina se selecciona de:

113

- 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
 5 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
 10 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio;
 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio; y
 15 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio.

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32, en donde la sal de potasio cristalina es 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi)acetato de potasio:



35. Una composición farmacéutica que comprende uno o

varios excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de potasio cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

5 36. Uso de una sal de potasio cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero que tiene un estado patológico caracterizado por inflamación.

10 37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el mamífero es un humano.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 ó 37, en donde el estado patológico es un trastorno inflamatorio o autoinmune.

15 39. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el trastorno inflamatorio o autoinmune se selecciona del grupo que consiste en reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, dermatitis de contacto química e irritante no específica, urticaria, dermatitis atópica, psoriasis, fístulas asociadas con la enfermedad de Crohn, pouchitis, shock séptico o endotóxico, shock hemorrágico, síndromes tipo shock, síndromes de fuga capilar inducidos por inmunoterapia del cáncer, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock traumático, neumonías inmunes e inducidas por patógenos, lesión
20 pulmonar mediada por complejo inmune, enfermedad pulmonar
25

115

obstructiva crónica, enfermedades del intestino inflamatorio, incluyendo colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y trauma posquirúrgico, úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con lesión por isquemia-reperfusión que incluyen isquemia miocárdica aguda e infarto, insuficiencia renal aguda, enfermedad intestinal isquémica y apoplejía hemorrágica o isquémica aguda, glomerulonefritis mediada por complejo inmune, enfermedades autoinmunes incluyendo diabetes mellitus insulín dependiente, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico, rechazo al trasplante de órganos agudo y crónico, arteriosclerosis y fibrosis por trasplante, trastornos cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica de las piernas, enfermedad oclusiva arterial periférica y síndrome de Raynaud, complicaciones de diabetes incluyendo nefropatía diabética, neuropatía y retinopatía, trastornos oculares incluyendo degeneración macular y glaucoma, trastornos neurodegenerativos incluyendo neurodegeneración retardada en ataque apopléjico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis y demencia por sida, dolor inflamatorio y neuropático, incluyendo dolor artrítico, enfermedad periodontal, incluyendo gingivitis, infecciones de los oídos, migraña, hiperplasia benigna de próstata, cánceres que incluyen, pero sin limitación, leucemias y linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer

116

de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y de cuello y cáncer colorrectal.

40. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el trastorno inflamatorio o autoinmune es una enfermedad de intestino inflamatorio seleccionada del grupo que
5 consiste en enfermedad de Crohn, pouchitis, colitis ulcerativa y úlceras gastrointestinales.

41. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el trastorno inflamatorio o autoinmune es enfermedad
10 de Crohn.

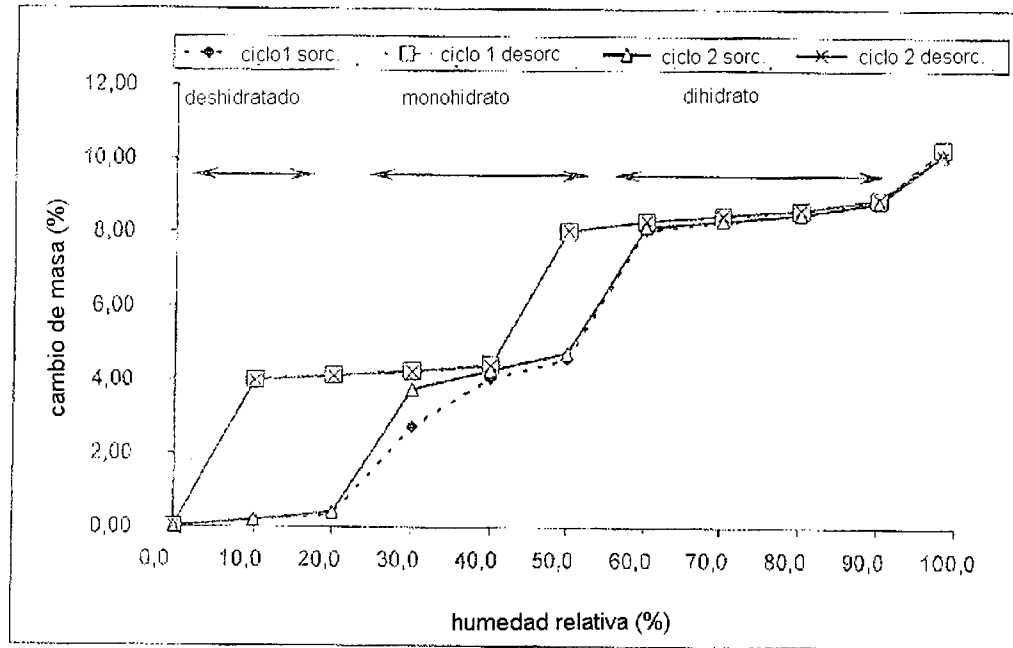
42. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 ó 37, en donde el estado patológico es un trastorno inflamatorio del tracto pulmonar o respiratorio.

43. El uso de acuerdo con la reivindicación 42, en
15 donde el trastorno inflamatorio del tracto pulmonar o respiratorio se selecciona del grupo que consiste en asma, bronquitis crónica, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante incluyendo bronquiolitis con neumonía organizada, inflamación alérgica del tracto respiratorio incluyendo rinitis y sinusitis, granuloma eosinófilo, neumonías, fibrosis pulmonares,
20 manifestaciones pulmonares de enfermedades de tejido conectivo, lesión pulmonar aguda o crónica, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome de distrés respiratorio adulto, y otros trastornos inflamatorios no infecciosos del
25 pulmón caracterizados por infiltración eosinofílica.

44. Un método de tratamiento de un estado patológico
caracterizado por inflamación en un mamífero, que comprende
la administración al mamífero que lo necesita de una canti-
dad terapéuticamente efectiva de una sal de potasio crista-
5 lina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
18.

FIGURA 1

118



119

FIGURA 2

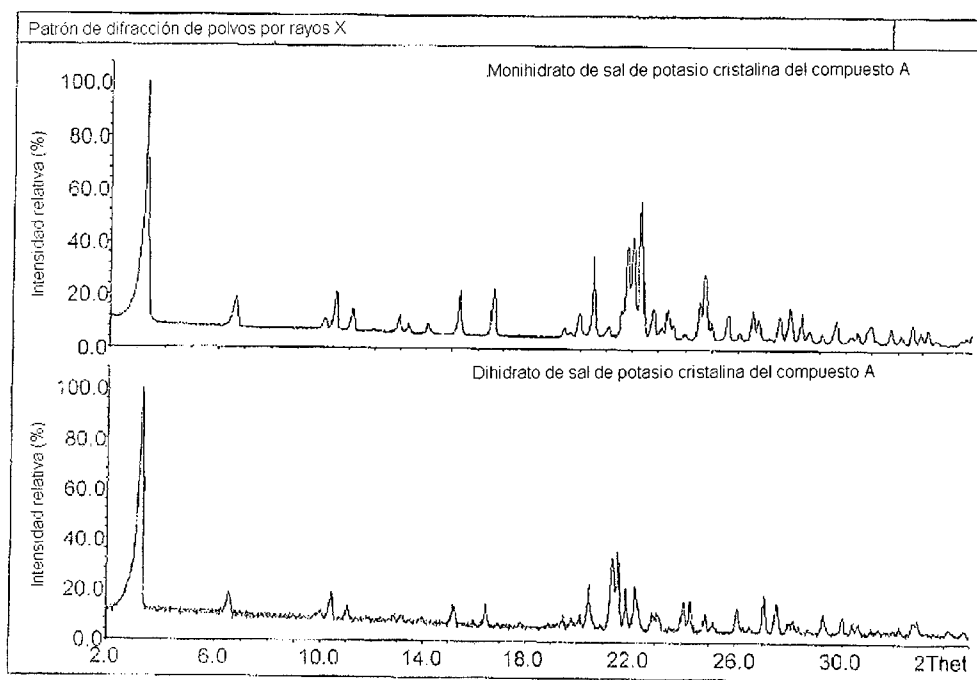
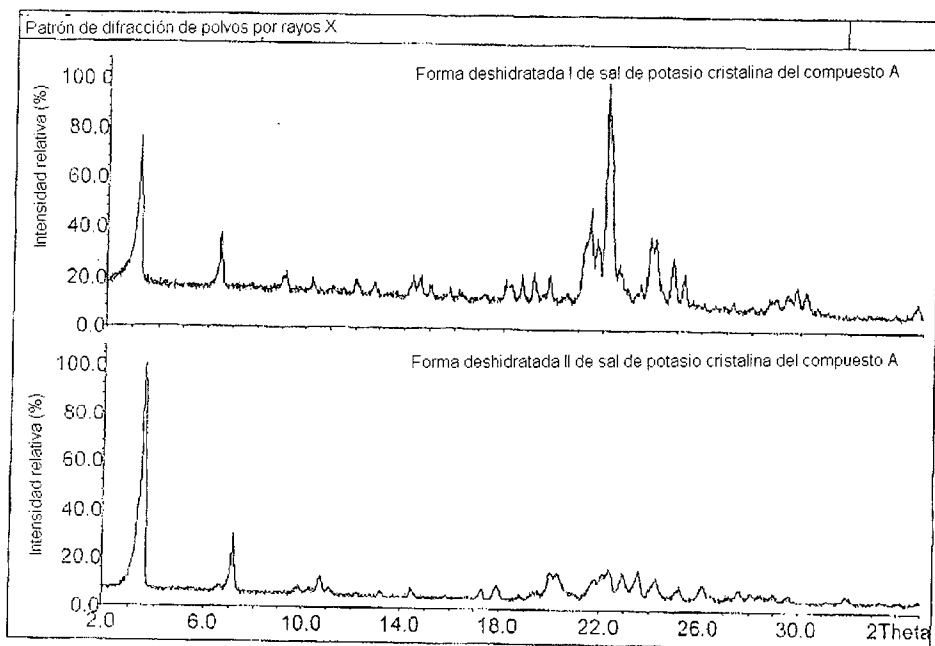


FIGURA 3



INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/010785

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07C51/41 C07C59/70 A61K31/192 A61P29/00

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07C

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
X	WO 03/040080 A (SCHERING AG [DE]; BAUMAN JOHN G [US]; GUILFORD WILLIAM J [US]; PARKINS) 15 de mayo de 2003 (2003.05.15) página 11, renglones 3-9; reivindicaciones 6, 9, 10, 14 página 18, renglones 1, 2, 25, 26	1-44

☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo

"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la publicación pero no considerada como particularmente importante	"T"	publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X"	publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y"	publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"&"	publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de finalización de la búsqueda internacional

22 de febrero de 2008

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

29.02.2008

Nombre y Código Postal de 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

Funcionario Apoderado

Cooper, Simon

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/010785

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 03040080 A	15.05.2003	BR 0213940 A	15.03.2005
		CA 2466418 A1	15.05.2003
		CN 1312852 A	04.05.2005
		CN 101054344 A	17.10.2007
		EP 1472209 A2	03.11.2004
		JP 2005508380 T	31.03.2005
		KR 20050043745 A	11.05.2005
		MX PA04004300 A	11.08.2004
		UY 27531 A1	30.06.2003
		YU 38404 A	15.12.2006
		ZA 200404393 A	13.09.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/010785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C51/41 C07C59/70 A61K31/192 A61P29/00		
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) C07C		
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, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/040080 A (SCHERING AG [DE]; BAUMAN JOHN G [US]; GUILFORD WILLIAM J [US]; PARKINS) 15 May 2003 (2003-05-15) page 11, lines 3-9; claims 6,9,10,14 page 18, lines 1,2,25,26 -----	1-44
☐ 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 22 February 2008		Date of mailing of the international search report 29/02/2008
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 Cooper, Simon

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/010785

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040080	A	15-05-2003	BR 0213940 A	15-03-2005
			CA 2466418 A1	15-05-2003
			CN 1612852 A	04-05-2005
			CN 101054344 A	17-10-2007
			EP 1472209 A2	03-11-2004
			JP 2005508380 T	31-03-2005
			KR 20050043745 A	11-05-2005
			MX PA04004300 A	11-08-2004
			UY 27531 A1	30-06-2003
			YU 38404 A	15-12-2006
			ZA 200404393 A	13-09-2005



No. 09-057912- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:21:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Junio 04-9

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

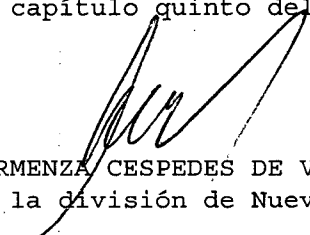
REFERENCIA	Radicación No.	9 57912
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/010785
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8651

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

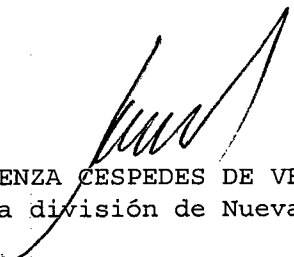
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	9 57912
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/010785
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8652

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 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 31 JUL 2009
adpall