

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 670**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04794053 .1**
96 Fecha de presentación: **04.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1677797**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Sales y polimorfos de un potente compuesto antidiabético**

30 Prioridad:
03.10.2003 US 508470 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.08.2012

73 Titular/es:
**AMGEN INC.
1120 VETERANS BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO CA 94080, US**

72 Inventor/es:
**KRUK, Henry T.;
MCGEE, Lawrence R. y
YANG, Bing**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 670 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales y polimorfos de un potente compuesto antidiabético

1. Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/508.470 presentada el 3 de octubre de 2003.

2. Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas de sal de un potente modulador del receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ ("PPAR γ ") y formas polimórficas del mismo, composiciones que comprenden la formas de sal o formas polimórficas, procedimientos de preparación de las formas de sal o formas polimórficas y procedimientos de su uso para el diagnóstico o tratamiento de, por ejemplo, diabetes de tipo II (y complicaciones de la misma), hipercolesterolemia (y trastornos relacionados asociados a niveles de lipoproteínas o triglicéridos anormalmente altos o bajos en plasma) y trastornos inflamatorios.

3. Antecedentes de la invención

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son proteínas transductoras que pertenecen a la superfamilia de los receptores esteroides/tiroideos/retinoides. Los PPAR se identificaron originalmente como receptores de orfano, sin ligandos conocidos, pero se llamaron por su capacidad para mediar en los efectos pleiotrópicos de proliferadores de peroxisomas de ácidos grasos. Estos receptores funcionan de factores de transcripción regulados por ligando que controlan la expresión de genes diana por la unión a su secuencia de ADN sensible como heterodímeros con el receptor X retinoide ("RXR"). Los genes diana codifican enzimas que participan en el metabolismo de los lípidos y la diferenciación de adipocitos. Por consiguiente, el descubrimiento de factores de transcripción que participan en el control del metabolismo de los lípidos ha dado la oportunidad de la regulación de la homeostasis de energía en vertebrados, y adicionalmente ha proporcionado dianas para el desarrollo de agentes terapéuticos para trastornos tales como obesidad, diabetes y dislipidemia.

El receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ ("PPAR γ ") es un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligando y se ha demostrado que se expresa de un modo específico de tejido adiposo. Su expresión se induce temprano durante el transcurso de la diferenciación de varias líneas celulares de preadipocitos. Investigación adicional ha demostrado ahora que el PPAR γ desempeña una función fundamental en la cascada de señalización adipogénica. El PPAR γ también regula el gen ob/leptina que participa en la regulación de la homeostasis de energía y la diferenciación de adipocitos, que se ha mostrado que es una etapa crítica que tiene que elegirse como diana para antiobesidad y afecciones diabéticas.

En vista de la importancia clínica del PPAR γ , los compuestos que modulan la función de PPAR γ pueden usarse para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Se han descrito potentes moduladores de PPAR γ , por ejemplo, en la publicación de patente internacional nº WO 01/00579 (correspondiente a la solicitud de EE.UU. nº 09/606.433), la publicación de patente de EE.UU. nº US 2002/0037928 A1 y las patentes de EE.UU. nº US 6.200.995 B1 y US 6.583.157 B2. Uno de estos prometedores moduladores, identificado en este documento como el compuesto **101**, está en desarrollo clínico para el diagnóstico o el tratamiento terapéutico de diabetes de tipo II. El desarrollo del modulador podría dar una terapia oral para tratar esta enfermedad.

Cada compuesto farmacéutico tiene una concentración en sangre terapéutica óptima y una concentración letal. La biodisponibilidad del compuesto determina la concentración de la dosificación en la formulación de fármaco necesaria para obtener el nivel en sangre ideal. Si el fármaco puede cristalizar como dos o más polimorfos que se diferencian en la biodisponibilidad, la dosis óptima dependerá del polimorfo presente en la formulación. Algunos fármacos muestran un estrecho margen entre las concentraciones terapéutica y letal. El 3-palmitato de cloranfenicol (CAPP), por ejemplo, es un antibiótico de amplio espectro conocido por cristalizar en al menos tres formas polimórficas y una forma amorfa. La forma más estable, A, se comercializa. La diferencia en la bioactividad entre este polimorfo y otra forma, B, es un factor de ocho, creándose así la posibilidad de sobredosis mortales del compuesto si se administra inconscientemente como forma B debido a alteraciones durante el procesamiento y/o almacenamiento. Por tanto, agencias reguladoras tales como la Agencia Estadounidense del Medicamento han empezado a poner estrechos controles en el contenido polimórfico del componente activo en las formas de dosificación sólidas. En general, para fármacos que existen en formas polimórficas, si algo distinto del polimorfo termodinámicamente preferido puro va a comercializarse, la agencia reguladora puede requerir la monitorización lote a lote. Por tanto, es importante tanto por motivos médicos como comerciales producir y comercializar el fármaco puro en su polimorfo más termodinámicamente estable, sustancialmente libre de otros polimorfos cinéticamente favorecidos.

Nuevas formas de tales moduladores pueden promover el desarrollo de formulaciones para el tratamiento de enfermedades tales como diabetes de tipo II. Por ejemplo, las formas de sal de un compuesto, y las formas polimórficas de la sal, se conocen en la ciencia farmacéutica por afectar, por ejemplo, la solubilidad, tasa de

disolución, biodisponibilidad, estabilidad química y física, capacidad de flujo, maleabilidad y compresibilidad del compuesto, además de la seguridad y eficacia de los productos terminados basados en el compuesto (véase, por ejemplo, Knapman, K. Modern Drug Discoveries, 2000: 53).

5 Por consiguiente, la identificación de una forma de sal o base libre de los moduladores con propiedades físicas y químicas óptimas avanzará el desarrollo de tales moduladores de PPAR γ como productos farmacéuticos. Las más útiles de tales propiedades físicas y químicas incluyen: preparación fácil y reproducible, cristalinidad, no higroscopicidad, solubilidad acuosa, estabilidad a la luz visible y ultravioleta, baja tasa de degradación en condiciones de estabilidad aceleradas de temperatura y humedad, baja tasa de isomerización entre formas isoméricas y seguridad para administración a largo plazo a seres humanos.

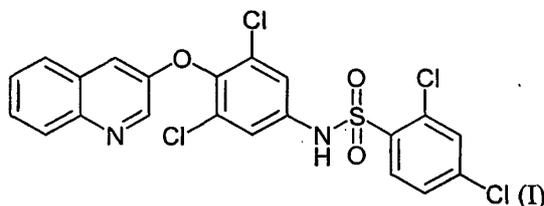
10 La base libre y ciertas sales farmacéuticamente aceptables del compuesto **101** se describen en la solicitud de EE.UU. n $^{\circ}$ 09/606.433, correspondiente a la publicación de patente internacional n $^{\circ}$ WO01/00579, y la patente de EE.UU. n $^{\circ}$ 6.583.157 B2. Las sales de ácido farmacéuticamente aceptables enumeradas en estas patentes incluyen, entre otras, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico. No hay enseñanza o sugerencia de que alguna de las formas de sal descritas de la estructura anterior sea superior a las otras.

20 Lo inventores han descubierto que no todas las sales son igualmente útiles, como se juzga por la lista de propiedades descritas anteriormente. Por tanto, la presente invención trata la necesidad de potentes moduladores de PPAR γ y la necesidad de formas en estado sólido mejoradas de moduladores de PPAR γ para la fabricación y biodisponibilidad.

4. Resumen de la invención

25 La presente invención proporciona formas de sal novedosas y polimorfos novedosos de un modulador de PPAR γ que son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos que incluyen, pero no se limitan a, aquellos asociados a homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos, inflamación y afecciones diabéticas tales como, por ejemplo, hiperglucemia e hiperinsulinemia. En ciertas realizaciones, los polimorfos son polimorfos de las sales de la invención. La invención también engloba polimorfos tanto hidratados como anhidros del modulador de PPAR γ . Sin pensar en quedar limitada por cualquier teoría particular de operación, se cree que las propiedades de estabilidad durante el almacenamiento, compresibilidad, densidad aparente o disolución de las sales y polimorfos son beneficiosas para la fabricación, formulación y biodisponibilidad del modulador de PPAR γ . La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden las sales y/o polimorfos y procedimientos de su uso para el tratamiento de, por ejemplo, afecciones y trastornos asociados a homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos, inflamación y afecciones diabéticas que incluyen, pero no se limitan a, hiperglucemia e hiperinsulinemia.

35 Las sales y polimorfos se forman a partir del compuesto **101**, que se describe en la solicitud de EE.UU. n $^{\circ}$ 09/606.433, correspondiente a la publicación de patente internacional n $^{\circ}$ WO 01/00579, y en la patente de EE.UU. n $^{\circ}$ US 6.583.157 B2, cuyos contenidos se incorporan por este documento por referencia en sus totalidades. El compuesto **101** tiene la siguiente estructura (I):



101

40 La presente invención proporciona sales de ácido bencenosulfónico del compuesto **101**. Los inventores han descubierto que las sales de ácido bencenosulfónico del compuesto **101** poseen excelentes propiedades inesperadas, descritas en detalle más adelante. En otros aspectos, la presente invención proporciona polimorfos de las sales de ácido bencenosulfónico del compuesto **101** identificadas como la forma I y la forma II, cada uno descrito en detalle más adelante.

45 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de sal o polimorfo de la invención y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de diabetes de tipo II, hipercolesterolemia, trastornos inflamatorios o un trastorno relacionado que comprende administrar a un

sujeto que necesita tal tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o polimorfo de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno mediado por el receptor PPAR γ que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o polimorfo de la invención.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos de preparación, aislamiento y/o caracterización de sales y polimorfos de la invención.

Las novedosas formas de sal y polimorfos de la invención son particularmente útiles como componentes farmacéuticos activos para la preparación de formulaciones para su uso en animales o seres humanos. Por tanto, la presente invención engloba el uso de estas formas sólidas como producto terminado final. Las sales, polimorfos y productos terminados finales de la invención son útiles, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos asociados a homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos e inflamación.

5. Breve descripción de los dibujos

- 15 La FIG. 1 proporciona la estructura del compuesto **101**;
 la FIG. 2 proporciona un esquema a modo de ejemplo para la síntesis del compuesto **101**;
 la FIG. 3 proporciona otro esquema a modo de ejemplo para la síntesis del compuesto **101**;
 la FIG. 4 proporciona un termograma de calorimetría de barrido diferencial de una muestra que comprende la forma I;
 20 la FIG. 5 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra que comprende la forma I;
 la FIG. 6 proporciona la isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende la forma I;
 la FIG. 7 proporciona un espectro de infrarrojos de una muestra que comprende la forma I;
 la FIG. 8 proporciona un termograma de calorimetría de barrido diferencial de una muestra que comprende la forma II;
 25 la FIG. 9 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra que comprende la forma II;
 y
 la FIG. 10 proporciona un espectro de infrarrojos de una muestra que comprende la forma II.

6. Descripción detallada de la invención

6.1 Definiciones

30 Los términos “tratan”, “que trata” o “tratamiento”, como se usan en este documento, se refieren a un procedimiento de aliviar o abrogar una enfermedad y/o los síntomas que conlleva. Los términos “previenen”, “prevenir” o “prevención”, como se usan en este documento, se refieren a un procedimiento para bloquear que un sujeto adquiera una enfermedad.

35 Como se usa en este documento, “diabetes” se refiere a diabetes mellitus de tipo I (diabetes juvenil) o diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI), preferentemente, diabetes mellitus de tipo II.

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno mediados por PPAR γ ” o “afección o enfermedad mediadas por PPAR γ ” y similares se refiere a una afección, un trastorno o una enfermedad caracterizados por actividad de PPAR γ inapropiada, por ejemplo, inferior a o superior a la normal. La actividad de PPAR γ inapropiada puede producirse como resultado de expresión de PPAR γ en células que normalmente no expresan PPAR γ , aumento de la expresión de PPAR γ (que conduce a, por ejemplo, cierta homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos y trastornos y enfermedades inflamatorias), o disminución de la expresión de PPAR γ (que conduce a, por ejemplo, cierta homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos y trastornos y enfermedades inflamatorias). Una afección o un trastorno mediados por PPAR γ pueden estar completa o parcialmente mediados por actividad de PPAR γ inapropiada. Sin embargo, una afección o un trastorno mediados por PPAR γ es uno en el que la modulación de PPAR γ produce algún efecto sobre la afección o la enfermedad subyacentes (por ejemplo, un modulador de PPAR γ produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Afecciones y trastornos mediados por PPAR γ a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia,

hipertrigliceridemia y dislipidemia, y afecciones inflamatorias, por ejemplo, artritis reumatoide y aterosclerosis.

El término "modular", en sus diversas formas, se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad asociada a un receptor activado por proliferadores de peroxisomas particular, preferentemente el receptor PPAR γ . La modulación, como se describe en este documento, incluye la inhibición o la activación de PPAR γ , tanto directa como indirectamente. Los inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retardan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales, por ejemplo, antagonistas. Los activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales, por ejemplo, agonistas. Además, la modulación de la actividad del receptor PPAR γ pretende englobar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada al receptor PPAR γ .

El término "composición" como se usa en este documento pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se indica que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los otros componentes de formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de la sal o polimorfo objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, o que es suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar hasta cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad que está tratándose.

El término "sujeto" se entiende en este documento que incluye animales tales como mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca de otro modo, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinación de los mismos, que puede estar completamente saturado, ser mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multi-valentes, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa uno a diez carbonos). Ejemplos de radicales de hidrocarburo saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos superiores e isómeros. El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, también incluye aquellos derivados de alquilo definidos más abajo en más detalle como "heteroalquilo," "cicloalquilo" y "alquileno." El término "alquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Normalmente, un grupo alquilo tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileno inferior" es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, generalmente que tiene ocho o menos átomos de carbono.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se establezca de otro modo, un radical de hidrocarburo estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El (Los) heteroátomo(s) O, N y S puede(n) colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, que incluye la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. En el término "heteroalquilo" también están incluidos aquellos radicales descritos más abajo en más detalle como "heteroalquileno" y "heterocicloalquilo".

En ciertas realizaciones un grupo arilo está "sustituido". En estas realizaciones, los sustituyentes para los grupos arilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''-C(O)NR'R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)₂NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi (C₁-C₄) y perfluoroalquilo (C₁-C₄) en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas sobre el sistema anillo aromático; y en las que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo, arilo sin sustituir, (aril sin sustituir)-alquilo (C₁-C₄) y (aril sin sustituir)oxi-alquilo (C₁-C₄).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos relativamente no tóxicos. Las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma

neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tanto puro como en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, además de las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético; propiónico; isobutírico; maleico; malónico; benzoico; succínico; subérico; fumárico; mandélico; ftálico; bencenosulfónico; toluenosulfónico que incluye *p*-toluenosulfónico, *m*-toluenosulfónico y *o*-toluenosulfónico; cítrico; tartárico; metanosulfónico; y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y col. J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977)).

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental en el modo convencional. La forma parental del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

Sales particulares descritas más adelante se refieren a “sales de besilato” o “sales de bencenosulfonato” del compuesto **101** de la invención. Una sal de besilato o bencenosulfonato es una sal de adición de ácido formada a partir de ácido bencenosulfónico.

Los términos, “polimorfos” y “formas polimórficas” y términos relacionados en este documento se refieren a formas cristalinas de la misma molécula, y diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, tasas de disolución y/o espectros de vibración como resultado de la disposición o conformación de las moléculas en la estructura cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por polimorfos afectan parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad durante el almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de productos) y las tasas de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de forma que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan con el almacenamiento cuando un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en el polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a alta humedad). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden producir la falta de potencia, en el caso extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal puede ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, sería más probable que un polimorfo formara solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas (es decir, la forma de partícula y distribución de tamaño podría ser diferente entre polimorfos).

Los polimorfos de una molécula pueden obtenerse por varios procedimientos, como se conoce en la técnica. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, recristalización por fusión, enfriamiento por fusión, recristalización en disolvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión en vapor y sublimación.

Técnicas para caracterizar polimorfos incluyen, pero no se limitan a, análisis por calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción en polvo de rayos X (XRPD), difracción de rayos X de monocristales, espectroscopía vibracional, por ejemplo, espectroscopía de IR y Raman, RMN en estado sólido, microscopía óptica en platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y cuantitativa, análisis del tamaño de partícula (PSA), análisis del área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

El término “solvato” como se usa en este documento se refiere a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. El término “hidrato” se refiere a un solvato en el que el disolvente es agua.

El término “solvato desolvatado” como se usa en este documento se refiere a una forma cristalina de una sustancia que sólo puede prepararse eliminando el disolvente de un solvato.

El término “forma amorfa” como se usa en este documento se refiere a una forma no cristalina de una sustancia.

El compuesto de la presente invención también puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, el compuesto puede estar radiomarcado con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos para ensayos de unión y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente invención, sean radiactivos o no, pretenden estar englobadas dentro del alcance de la presente invención.

6.2 Realizaciones de la invención

La presente invención se refiere a formas de sal y polimorfos del compuesto **101**, composiciones que comprenden las sales y polimorfos solos o en combinación con otros principios activos, composiciones para su uso en la modulación de la actividad de receptores, particularmente la actividad de PPAR γ . Aunque no se pretende ligarse a

ninguna teoría particular de operación, las propiedades de estabilidad durante el almacenamiento, compresibilidad, densidad o disolución de las sales y polimorfos son beneficiosas para la fabricación, formulación y biodisponibilidad del modulador de PPAR γ .

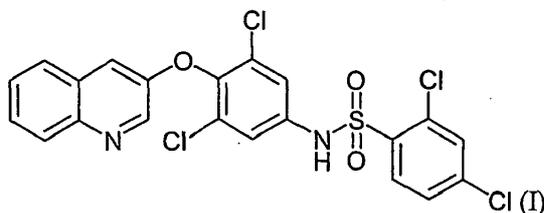
5 Sales y polimorfos preferidos de la invención son aquellos que se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, apropiadas para las formas de dosificación clínicas y terapéuticas. Polimorfos preferidos de la invención son aquellos que se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, morfología cristalina, compresibilidad y dureza, adecuadas para fabricarse a partir de una forma sólida de dosificación. Tales propiedades pueden determinarse usando técnicas tales como difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía de IR y análisis térmico, como se describe en este documento y se conoce en la técnica.

10 Las sales y los polimorfos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos asociados a afecciones diabéticas, homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos e inflamación (véase, Ricote y col., Nature 391:79-82 (1998) y Jiang y col., Nature 391:82-86 (1998)). Por ejemplo, las sales y polimorfos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo II. Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles para la prevención y el tratamiento de complicaciones de trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo II, por ejemplo, neuropatía, retinopatía, glomeruloesclerosis y trastornos cardiovasculares.

6.2.1 Sales del compuesto 101

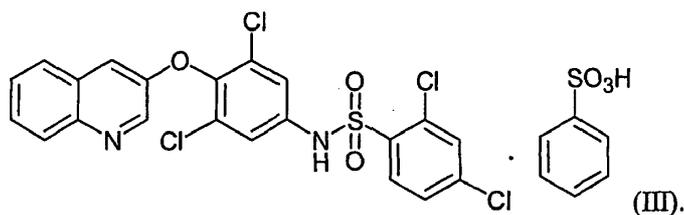
20 En un aspecto, la presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables particulares del compuesto **101**, un potente modulador del receptor PPAR γ , que tiene utilidad particular para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos asociados a homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos, inflamación y diabetes o afecciones diabéticas. Este aspecto de la invención proporciona sales de besilato del compuesto **101**.

Como se ha mostrado anteriormente, el compuesto **101** tiene la fórmula general (I):



101

25 La sal de besilato preferida del compuesto **101** se proporciona por la fórmula (III):



30 Cada sal de la invención puede prepararse a partir de una preparación del compuesto **101** (véase la FIG. 1). El compuesto **101** puede sintetizarse u obtenerse según cualquier procedimiento evidente para aquellos expertos en la materia. En realizaciones preferidas, el compuesto **101** se prepara según los procedimientos descritos en detalle en los ejemplos más adelante, en la patente de EE.UU. n.º 6.583.157 y en la publicación de patente internacional WO 01/00579, cuyos contenidos se incorporan por este documento por referencia en sus totalidades.

35 Alternativamente, el compuesto **101** puede prepararse aislando una sal del compuesto **101** como se describe más adelante y convirtiendo una sal tal del compuesto **101** en la forma neutra mediante tratamiento con una base apropiada. Por ejemplo, el compuesto **101** puede prepararse aislando la sal de clorhidrato del compuesto **101** por filtración, luego convirtiéndola en la forma neutra mediante tratamiento con carbonato sódico monobásico en acetato de etilo, u otra base adecuada. En tales realizaciones, la sal de clorhidrato del compuesto **101** puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido para un experto en la materia. Por ejemplo, la sal de clorhidrato del compuesto **101** puede prepararse haciendo reaccionar 3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenilamina con cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo y ácido clorhídrico para dar 2,4-dicloro-*N*-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida·HCl como se describe en el Ejemplo 7.

Esquemas a modo de ejemplo para la síntesis del compuesto **101** a partir de 3-hidroxiquinolina se proporcionan en las FIGS. 2 y 3 y se describen en detalle en los ejemplos más adelante. El compuesto **101** preparado mediante cualquier procedimiento puede ponerse en contacto con un ácido apropiado, tanto puro como en un disolvente inerte adecuado, dando las formas de sal de la invención. Por ejemplo, el compuesto **101** puede ponerse en contacto con un ácido bencenosulfónico apropiado dando las formas de sal de besilato de la invención.

Como se muestra en detalle en los ejemplos más adelante, la sal de besilato del compuesto **101**, y polimorfos de la misma, muestran sorprendentemente estabilidad y propiedades higroscópicas superiores cuando se comparan con otras sales del compuesto **101**.

6.2.2 Polimorfos

La presente invención también proporciona polimorfos del compuesto **101**, un potente modulador del receptor PPAR γ , que tiene utilidad particular para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos asociados a homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos e inflamación. Los polimorfos de la invención son polimorfos de la sal de besilato del compuesto **101** descrito anteriormente. El compuesto **101** y su preparación se describen anteriormente y en los ejemplos más adelante.

Cada polimorfo de la invención puede prepararse a partir de una preparación del compuesto **101** (véase la FIG. 1). El compuesto sólido **101** puede disolverse y luego cristalizarse en las mezclas de disolventes descritas más adelante dando las formas polimórficas de la invención. En realizaciones particulares de la invención, una sal de besilato del compuesto **101** puede disolverse y luego cristalizarse en las mezclas de disolventes descritas más adelante dando las formas polimórficas de la invención.

En una realización, la presente invención proporciona la forma I de una sal de besilato del compuesto **101** (sal de bencenosulfonato de 2,4-dicloro-*N*-[3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida). En una realización, el polimorfo de la forma I de la sal de besilato del compuesto **101** tiene un punto de fusión de aproximadamente 180 °C o superior. En una realización particular, el polimorfo de la forma I tiene un punto de fusión entre aproximadamente 180 y 200 °C. Cuando un polimorfo de la forma I a modo de ejemplo se examinó por calorimetría de barrido diferencial según los procedimientos descritos en los ejemplos más adelante, tuvo una endoterma entre aproximadamente 186,3 °C y aproximadamente 189,5 °C y una entalpía de fusión entre aproximadamente 81,5 J/g y aproximadamente 89,9 J/g. En otras realizaciones, el polimorfo de la forma I de la sal de besilato del compuesto **101** tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo similar al de la FIG. 5 usando radiación Cu K α . Por ejemplo, los polimorfos de la forma I particulares de la invención tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X en polvo a 7,0, 19,5, 22,0, 24,0, 24,5 y 28° 2 θ usando radiación Cu K α . En ciertas realizaciones, el polimorfo de la forma I de la invención tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X en polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo a 7,0, 19,5, 22,0, 24,0, 24,5 y 28° 2 θ usando radiación Cu K α . En otras realizaciones, el polimorfo de la forma I de la invención tiene tanto un punto de fusión entre aproximadamente 186 y 200 °C como picos principales del patrón de difracción de rayos X en polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo a 7,0, 19,5, 22,0, 24,0, 24,5 y 28° 2 θ usando radiación Cu K α . En todavía otras realizaciones, el polimorfo de la forma I de la invención tiene picos principales de absorbancia infrarroja en uno, dos, tres, cuatro o cinco de los picos de absorbancia infrarroja a 1567, 1461, 913, 895 y 881 cm⁻¹.

La forma I de la sal de besilato del compuesto **101** puede prepararse mediante cualquier procedimiento de preparación de la forma I evidente para aquellos expertos en la materia basándose en las enseñanzas en este documento. En ciertas realizaciones, la forma I puede cristalizarse en disoluciones de etanol del compuesto **101** y un hidrato de ácido bencenosulfónico. Preferentemente, una solución de etanol de hidrato de ácido bencenosulfónico (Aldrich) puede añadirse al compuesto sólido **101** con calentamiento para completar la solución; el enfriamiento de la solución da la forma I. La forma I también puede cristalizarse en disoluciones de acetato de etilo y etanol como se describe en los ejemplos más adelante.

En otra realización, la presente invención proporciona la forma II de la sal de besilato del compuesto **101** (sal de bencenosulfonato de 2,4-dicloro-*N*-[3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida). En una realización, el polimorfo de la forma II de la sal de besilato del compuesto **101** tiene un punto de fusión de aproximadamente 230 °C o superior. En una realización particular, el polimorfo de la forma II tiene un punto de fusión entre aproximadamente 230 y 240 °C. Una forma II a modo de ejemplo de la sal de besilato del compuesto **101** mostró una sorprendente estabilidad y tuvo una temperatura de fusión de aproximadamente 233 °C. Cuando un polimorfo de la forma II se examinó por calorimetría de barrido diferencial según los procedimientos en los ejemplos más adelante, tuvo una endoterma a aproximadamente 233,7 °C y una entalpía de fusión de aproximadamente 98,9 J/g. En otras realizaciones, el polimorfo de la forma II de la sal de besilato del compuesto **101** tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo similar al de la FIG. 9 usando radiación Cu K α . Por ejemplo, los polimorfos de la forma II particulares de la invención tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X en polvo a 15, 19, 20,5, 23,5, 24,5, 25, 26,5, 29,5 y 30,5° 2 θ usando radiación Cu K α . En ciertas realizaciones, el polimorfo de la forma II de la invención tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X en polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo a 15, 19, 20,5, 23,5, 24,5, 25, 26,5, 29,5 y 30,5° 2 θ usando radiación Cu K α . En ciertas realizaciones, el polimorfo de la forma II de la invención tiene tanto un

punto de fusión entre aproximadamente 230 y 240 °C como picos principales del patrón de difracción de rayos X en polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo a 15, 19, 20,5, 23,5, 24,5, 25, 26,5, 29,5 y 30,5° 2 θ usando radiación Cu K α . En otras realizaciones, el polimorfo de la forma II de la invención tiene picos principales de absorbancia infrarroja en uno, dos, tres, cuatro o cinco de los picos de absorbancia infrarroja a 1573, 1469, 1459, 912 y 859 cm⁻¹.

La forma II de la sal de besilato del compuesto **101** puede prepararse mediante cualquier procedimiento evidente para aquellos expertos en la materia para preparar la forma II basándose en las enseñanzas en este documento. En ciertas realizaciones, la forma II puede cristalizarse en disoluciones de acetato de etilo y etanol como se describe en los ejemplos más adelante. Preferentemente, la forma II de la sal de besilato del compuesto **101** puede prepararse añadiendo una solución de etanol de ácido bencenosulfónico al compuesto sólido **101** con calentamiento. La suspensión de reacción puede agitarse con calentamiento, luego enfriarse bajo agitación adicional, que da la forma II de la sal de besilato del compuesto **101**.

En ciertas realizaciones, la presente invención también contempla obtener la forma I o II de una sal de besilato del compuesto **101** por cristalización de tanto las formas I como II de la sal de besilato del compuesto **101** y conversión de la forma cristalizada en la otra forma (por ejemplo, cristalización de la forma I y conversión de la forma I para formar II) en solución o en el estado sólido.

Como se muestra en detalle en los ejemplos más adelante, la sal de besilato del compuesto **101** presenta propiedades superiores a las de otras sales de adición de ácido del compuesto **101**. Los polimorfos de la forma I y II de la sal de besilato del compuesto **101**, y los polimorfos de la misma, muestran estabilidad e higroscopicidad ventajosas para su uso en una formulación para administración a animales o seres humanos. La forma II de la sal de besilato del compuesto **101** se prefiere con respecto a la forma I de la sal de besilato del compuesto **101** debido a su mayor estabilidad.

6.2.3 Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad de PPAR γ en seres humanos y animales. Las composiciones comprenden una sal o polimorfo de la presente invención y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención comprende una sal pura o polimorfo del compuesto **101**, por ejemplo, una composición farmacéutica de la invención puede comprender la forma I pura o la forma II pura.

Como se usa en este documento, una sal o polimorfo que es "puro", es decir, está sustancialmente libre de otros polimorfos, contiene menos de aproximadamente el 10 % de uno o varios polimorfos, preferentemente menos de aproximadamente el 5 % de uno o varios polimorfos, más preferentemente menos de aproximadamente el 3 % de uno o varios polimorfos, lo más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % de uno o varios polimorfos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de las sales o polimorfos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo uniformemente e íntimamente el principio activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si fuera necesario, moldear el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, la sal o polimorfo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado según el proceso, afección o enfermedad que vaya a modularse, prevenirse o tratarse.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, disoluciones o elixires. Las composiciones previstas para uso oral puede prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse por las técnicas descritas en las patentes de EE.UU. n.º 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también puede presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio, caolín o celulosa microcristalina, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que se produce naturalmente, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes, y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o mezclas de éstos. Emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto; fosfatidas que se producen naturalmente, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y aromatizantes.

35 Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las sales o polimorfos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen las sales o polimorfos de la presente invención. Como se usa en este documento, la administración tópica también incluye el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

55 La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se observa en este documento que normalmente se aplican en el tratamiento o la prevención de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

6.2.4 Procedimientos de uso

En otro aspecto más, la presente invención proporciona composiciones para su uso en procedimientos para tratar afecciones o enfermedades mediadas por PPAR γ administrando a un sujeto que tiene una enfermedad o una afección tal una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o polimorfo o composición de la invención. El sujeto puede ser un animal tal como, por ejemplo, un mamífero, que incluye, pero no se limita a, un primate (por ejemplo, un ser humano), una vaca, una oveja, una cabra, un caballo, un perro, un gato, un conejo, una rata, un ratón y similares.

Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo de célula, afección patológica del huésped, etc.), estos compuestos pueden activar o bloquear las acciones de PPAR γ . Activando, es decir, agonizando el receptor PPAR γ , los compuestos se usarán como agentes terapéuticos que pueden modular las afecciones mediadas por el receptor PPAR γ . Como se observa anteriormente, ejemplos de tales afecciones incluyen diabetes de tipo II. Adicionalmente, los agonistas del receptor PPAR γ pueden usarse para tratar afecciones que incluyen diabetes de tipo II. Adicionalmente, los compuestos son útiles para la prevención y el tratamiento de complicaciones de diabetes (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, glomerulosclerosis y trastornos cardiovasculares), y prevenir o tratar hiperlipidemia. Todavía más, los compuestos son útiles para la modulación de afecciones inflamatorias que se ha encontrado muy recientemente que se controlan por PPAR γ (véanse, Ricote y col., Nature 391:79-82 (1998) y Jiang y col., Nature 391:82-86 (1998)). Ejemplos de afecciones inflamatorias incluyen artritis reumatoide y aterosclerosis. Compuestos que actúan mediante el antagonismo de PPAR γ son útiles para tratar obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y trastornos metabólicos.

En el uso terapéutico para el tratamiento de obesidad, diabetes, afecciones inflamatorias u otras afecciones o trastornos mediados por PPAR γ , los compuestos usados en el procedimiento farmacéutico se administran a la dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg diariamente. Se prefiere un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después, la dosificación se aumenta pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo dadas las circunstancias. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

Dependiendo de la enfermedad que vaya a tratarse y de la afección del sujeto, los polimorfos de la presente invención pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), espray de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de unidad de dosificación adecuadas que contienen diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de receptores PPAR γ , un nivel de dosificación apropiado será generalmente aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferentemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5, o 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los polimorfos pueden administrarse en una pauta posológica de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del polimorfo específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese polimorfo, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a terapia.

Las sales y los polimorfos de la presente invención pueden combinarse con otros compuestos que tienen utilidades relacionadas para tratar o prevenir trastornos metabólicos y afecciones inflamatorias, complicaciones de los mismos y patologías asociadas a los mismos (por ejemplo, enfermedad cardiovascular e hipertensión). En muchos casos, la administración de los compuestos o composiciones objeto conjuntamente con estos agentes alternativos potencia la eficacia de tales agentes. Por consiguiente, en algunos casos, los presentes compuestos, cuando se combinan o administran en combinación con, por ejemplo, agentes antidiabéticos, pueden usarse en dosificaciones que son inferiores a las cantidades esperadas cuando se usan solos, o inferiores a las cantidades calculadas para terapia de combinación.

Por ejemplo, agentes para terapia de combinación adecuados incluyen aquellos que están actualmente comercialmente disponibles y aquellos que están en desarrollo o se desarrollarán. Agentes a modo de ejemplo útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a: (a) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas (por ejemplo, meglinatida, tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, glipizida y glimepirida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbosa), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®, troglitazona (Rezulin®) y pioglitazona (Actos®); (b) agonistas de receptores β_3 -adrenérgicos, leptina o derivados de la misma y antagonistas del neuropéptido Y; (c) secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo, estatinas (por ejemplo, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y simvastatina), ácido nicotínico (niacina), derivados de ácido fíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo y clofibrato) y nitroglicerina. Agentes a modo de ejemplo útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a: (a) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tiroxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (b) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®) e (c) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV). La relación de peso del polimorfo de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, si un polimorfo de la presente invención se combina con un AINE, la relación de peso del polimorfo de la presente invención con respecto al AINE oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de una sal o polimorfo de la presente invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

En ciertas realizaciones, las sales y los polimorfos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir otras indicaciones diversas. Tales indicaciones incluyen, pero no se limitan a, afecciones metabólicas tales como diabetes (incluyendo diabetes de tipo I y tipo II), hipertensión, angina de pecho, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia e hipercolesterolemia), gota, nefropatía y otras enfermedades renales secundarias a diabetes, neuropatía diabética, otras enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina, síndrome del ovario poliquístico, resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides, obesidad, trastornos óseos, afecciones específicas de las mujeres (incluyendo excesiva hemorragia uterina en el climaterio), y acné; trastornos neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer, neuroinflamación, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de cabeza cerrada y esclerosis múltiple; trastornos proliferativos tales como aterosclerosis, reestenosis, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de mama, liposarcoma, cánceres de células epiteliales, cáncer uroepitelial y otros cánceres; y trastornos inflamatorios o inmunitarios tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, degeneración macular, otros trastornos inflamatorios y otros trastornos inmunitarios. Los fundamentos que sugieren la utilidad de las sales y polimorfos de la presente invención para tratar o prevenir tales indicaciones se tratan más adelante.

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para tratar obesidad debido a que los agonistas de PPAR γ promueven la diferenciación de adipocitos y la acumulación de grasa. Los moduladores de PPAR γ también bloquean la diferenciación normal mediada por hormonas de preadipocitos en adipocitos (véase Wright y col., J. Biol. Chem. 275(3):1873-1877 (2000).) Los agonistas de PPAR γ pueden inhibir la expresión del gen ob (producción de leptina) en adipocitos maduros. Por tanto, se entiende que los moduladores de PPAR γ aumentarán la producción de leptina con posterior disminución en el apetito y el consumo de alimentos (véase Sinha y col., Metab. Clin. Exp., 48(6):786-791 (1999).) Además, las afecciones de hiperleptinemia inducidas con un modulador de PPAR γ en ratas producen la regulación por disminución de la expresión de PPAR γ y la regulación por incremento de enzimas oxidantes de ácidos grasos. Estos efectos van acompañados de una inversión de la diferenciación de adipocitos.

Además, los agonistas de PPAR γ regulan por incremento la expresión de UCP2 en adipocitos y músculo esquelético, produciendo un aumento del gasto de energía (véase Viguierie-Bascands y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 256(1):138-141 (1999) y Camirand y col., Endocrinology 139(1):428-431 (1998).) El PPAR γ es crítico para controlar la expresión de UCP2 y UCP3 en tejido adiposo (véase Kelly y col., Endocrinology 139(12):4920-4927 (1998)). En conjunto, estos resultados sugieren que el tratamiento relativamente a corto plazo con alta dosis de modulador de PPAR γ tendrá efectos a largo plazo sobre la obesidad; los tratamientos contra la obesidad convencionales reducen el contenido de grasas en adipocitos maduros, pero los deja con enzimas lipogénicas que pueden resintetizar rápidamente la grasa. Tal rápida resíntesis es probablemente responsable del fracaso del tratamiento (véase Zhou y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96(S):2391-2395 (1999)).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de hipertensión debido a que los agonistas de PPAR γ suprimen la secreción de endotelina-1 por células endoteliales vasculares y producen una disminución de la tensión arterial (véase Satoh y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 254 (3):757-763 (1999) y Itoh y col., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26(7):558-560 (1999).) Los agonistas de PARR γ también disminuyen la tensión arterial en diversos modelos de hipertensión (véase Komers y col., *Physiol. Res. (Prague)* 47(4):215-225 (1998)).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de trastornos de los lípidos debido a que el PPAR γ participa en la homeostasis sistémica de glucosa y lípidos (véase Kliewer y col., *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8(5):576-581 (1998)). Los agonistas de PPAR γ también mejoran la hipertrigliceridemia (véase Berger y col., *J. Biol. Chem.* 274(10):6718-6725 (1999)). Además, los agonistas de PPAR γ son antihiperlipidémicos (véase Henke y col., *J. Med. Chem.* 41(25):5020-5036 (1998)). Finalmente, se ha mostrado que un activador de PPAR γ aumenta la lipoproteína de alta densidad (HDL) de un modo dependiente de la dosis y reduce VLDL, LDL y triglicéridos (véase Bisgaier y col., *J. Lipid Res.* 39(1):17-30 (1998)).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de aterosclerosis debido a que los monocitos/macrófagos activados expresan PPAR γ y la activación de PPAR γ regula por disminución la producción por macrófagos inducida de IL-1 y TNF- α . Esto implica una posible función para PPAR γ en la aterosclerosis (véase McCarty y col., *J. Med. Food* 1 (3):217-226 (1999)). Además, el PPAR γ participa en los efectos de ácidos grasos no esterificados (NEFA) sobre células de músculo liso, que alteran la matriz extracelular en la íntima de arterias pequeñas y grandes. Estos cambios pueden conducir al aumento de la deposición de LDL y pueden asociarse a la etiología de aterosclerosis. Los moduladores de PPAR γ pueden afectar este proceso (véase Olsson y col., *Diabetes* 48(3):616-622 (1999)).

Además, los agonistas de PPAR γ inhiben la proliferación, hipertrofia y migración de células de músculo liso vasculares inducidas por factores de crecimiento. Estos procesos son cruciales en el desarrollo de remodelación vascular y aterosclerosis. El PPAR γ participa en la regulación negativa de la función de monocitos/macrófagos en placas ateroscleróticas y regula la expresión de la metaloproteasa-9 de matriz, una enzima implicada en la rotura de placas. En este caso puede ser útil un agonista de PPAR γ (véase Marx y col., *Am. J. Pathol.* 153(1):17-23 (1998) y Shu y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267(1):345-349 (2000)). El PPAR γ se expresa en células espumosas de macrófagos de lesiones escleróticas humanas (véase Ricote y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(13):7614-7619 (1998)). El PPAR γ también se expresa en placas ateroscleróticas y en células endoteliales. En células endoteliales, los agonistas de PPAR γ atenúan marcadamente la expresión inducida por TNF- α de VCAM-1 y ICAM-1 (moléculas de adhesión vascular a células) *in vitro*. Los agonistas de PPAR γ reducen significativamente la recirculación de monocitos/macrófagos a placas ateroscleróticas en ratones deficientes en apoE. Estos efectos combinados pueden tener efectos beneficiosos en la modulación de la respuesta inflamatoria en aterosclerosis (véase Pasceri y col., *Circulación* 101(3):235-238 (2000)).

Finalmente, la evidencia genética humana también sugiere que PPAR γ desempeña una función significativa en la aterogénesis, independiente de los efectos sobre la obesidad y el metabolismo de los lípidos, posiblemente mediante un efecto de la pared vascular local directo (véase Wang y col., *Cardiovasc. Res.* 44(3):588-594 (1999)). El año pasado hubo un aumento significativo en investigación que implicaba al PPAR γ en la biología de macrófagos, regulación del ciclo celular y aterosclerosis, particularmente como regulador de la función de monocitos/macrófagos (véase Ricote y col., *J. Leukocyte Biol.* 66(5):733-739 (1999)).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para tratamiento de trastornos óseos debido a que las TZD inhiben *in vitro* la formación de nódulos óseos y la mineralización (véase Johnson y col., *Endocrinology* 140(7):3245-3254 (1999)). El polimorfismo de PPAR γ afecta la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas (véase Ogawa y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 260(1):122-126 (1999)). Las TZD son potentes inhibidores de la resorción ósea *in vitro*. Por tanto, las TZD pueden suprimir la resorción ósea en pacientes diabéticos y prevenir la pérdida ósea (véase Okazaki y col., *Endocrinology* 140(11):5060-5065 (1999)). El tratamiento a corto plazo de pacientes diabéticos con TZD disminuye la reposición ósea. Este efecto se observa antes de la significativa mejora sobre el metabolismo de la glucosa, sugiriendo que el efecto opera directamente sobre el hueso. Efectos duales sobre la glucosa y el metabolismo óseo pueden conducir a un ahorro de masa ósea en pacientes diabéticos (véase Okazaki y col., *Endocr. J. (Tokyo)* 46(6):795-801 (1999)).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de afecciones específicas de la mujer debido a que pueden usarse agonistas de PPAR γ para inhibir la excesiva hemorragia uterina en el climaterio en mujeres (véase Urban y col., documento WO 98/39006).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de acné debido a que el PPAR γ participa en la diferenciación de sebocitos. Los agonistas de PPAR γ pueden usarse en el tratamiento de acné, otros trastornos de la piel asociados a diferenciación de células epidérmicas u otras enfermedades proliferativas de la piel (véase Rosenfield y col., *Dermatology (Basilea)* 196(1):43-46 (1998); Rivier y col., documento FR 2773075 A1; y Pershadsingh y col., patente de EE.UU. nº 5.981.586).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación celular debido a que, en combinación con un agonista del receptor de retinoide-X, un agonista de PPAR γ reduce la proliferación celular no controlada, que incluye cáncer, reestenosis y aterosclerosis. Los agonistas de PPAR γ , tanto solos como en combinación con agentes conocidos, pueden reducir la respuesta proliferativa observada tras angioplastia, trasplante de vasos o endarterectomía.

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer debido a que los agonistas de PPAR γ inhiben la secreción estimulada por b-amiloide de productos proinflamatorios por la microglía y monocitos que son responsables de neurotoxicidad y activación de astrocitos. También detienen la diferenciación de monocitos en macrófagos activados e inhiben la expresión estimulada por b-amiloide de IL-6, TNF- α y ciclooxigenasa-2 (véase Combs y col., J. Neuroscience 20(2):558-567 (2000)). En la corteza temporal de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer, los niveles de ciclooxigenasa-1, ciclooxigenasa-2 y PPAR γ aumentaron. Ciertos agentes que activan PPAR γ inhiben la expresión de COX-2 en células de la glía (véase Kitamura y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 254(3):582-586 (1999)). Además, los agonistas de PPAR γ protegen las células de gránulos cerebelosos de la muerte apoptótica inducida por citocinas por la inhibición de iNOS (véase Heneka y col., J. Neuroimmunol. 100(1-2):156-168 (1999)). Finalmente, los monocitos/macrófagos activados expresan la activación de PPAR γ y PPAR γ regulada por disminución inducida por la producción por macrófagos de IL-1 y TNF- α . Este proceso está posiblemente implicado en enfermedad de Alzheimer (véase McCarty y col., J. Med. Food 1(3):217-226 (1999)).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de neuroinflamación debido a que los agonistas de PPAR γ inhiben la expresión inducida por LPS y IFN- γ de iNOS por células de la glía (véase Kitamura y col., Neurosci. Lett. 262(2):129-132 (1999)). Por tanto, los ligandos de PARR γ pueden ser relevantes para otros trastornos asociados a neuroinflamación, tales como accidente cerebrovascular isquémico, lesión de cabeza cerrada y esclerosis múltiple.

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de ciertos cánceres debido a que el efecto antiangiogénico de los agonistas de PPAR γ está mediado por estímulos apoptóticos sobre células endoteliales (véase Bishop-Balley y col., J. Biol. Chem. 274(24):17042-17048 (1999)). Por tanto, los agonistas de PPAR γ inducen diferenciación terminal y detención del crecimiento de células de cáncer de colon humano (véase Kitamura y col., Jpn. J. Cancer Res. 90(1):75-80 (1999) y Sarraf y col., Nat. Med. (NY) 4(9):1046-1052 (1998)). Los agonistas de PPAR γ también potencian los efectos antiproliferativos del ácido retinoico sobre células de cáncer de colon humano (véase Brockman y col., Gastroenterology 115(5):1049-1055 (1998)). Además, un agonista de PPAR γ particular tiene potentes efectos antitumorales contra cáncer de próstata humano *in vitro* e *in vivo* (véase Kubota y col., Cancer Res. 58(15):3344-3352 (1998)).

Los agonistas de PPAR γ también pueden inhibir la proliferación de células de tumor de mama humano cultivadas e inducir apoptosis. Los efectos también se observan *in vivo* en ratones (véase Elstner y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(15):8806-8811 (1998)). Los agonistas de PPAR γ pueden inducir diferenciación terminal de células epiteliales de mama malignas (véase Mueller y col., Mol. Cell 1(3):465-470 (1998) y Yee y col., Int. J. Oncol. 15(5):967-973 (1999)). Los agonistas de PPAR γ son útiles en el tratamiento de liposarcomas (véase Evans y col., documento WO 98/29120.) El PPAR γ se expresa altamente en todos los cánceres de células epiteliales de transición humanas, que incluyen cánceres humanos uroepiteliales. Los agonistas de PPAR γ inducen la diferenciación e inhiben la proliferación (véase Guan y col., Neoplasia (NY) 1(4):330-339 (1999)). Finalmente, la diferenciación de muchos tipos de células (hepatocitos, fibroblastos, adipocitos, queratinocitos, miocitos y monocitos/macrófagos) implica PPAR γ . Por tanto, los moduladores de PPAR γ pueden desempeñar una función en el tratamiento de tumores malignos que resultan de estos y otros tipos de células (véase Varmecq y col., Lancet 354(9173):141-148 (1999)).

Se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios o inmunitarios debido a que el PPAR γ está marcadamente regulado por incremento en macrófagos activados. El PPAR γ participa en la regulación negativa de la función de monocitos/macrófagos, que incluye la generación de citocinas inflamatorias y la expresión de iNOS, gelatinasa B y receptor depurador A. Por tanto, los agonistas de PPAR γ pueden ser de valor (véase Marx y col., Am. J. Pathol. 153(1):17-23 (1998)). El beneficio terapéutico con incrementos de AINE (algunos de los cuales activan PPAR γ) en el tratamiento de artritis reumatoide puede mediarse por la activación de PPAR γ (véase Jiang y col., Nature 391(6662):82-86 (1998)). Los agonistas de PPAR γ inhiben la producción de iNOS por macrófagos activados. Por consiguiente, los agonistas de PPAR γ pueden ser útiles (véase Colville-Nash y col., J. Immunol. 161(2):978-984 (1998)).

Además, los agonistas de PPAR γ atenúan la producción de citocinas inducida por antígenos por mastocitos derivados de la médula ósea (véase Sugiyama y col., FEBS Lett. 467(2-3):259-262 (2000)). Recientemente se ha descrito una función inmunomoduladora para PPAR γ en células críticas para el sistema inmunitario innato, que incluye monocitos y macrófagos. Los agonistas de PPAR γ median en la inhibición significativa de las respuestas proliferativas de clones de epítopes de linfocitos T colaboradores y esplenocitos recientemente aislados. Por tanto, la producción de IL-2 por los clones de linfocitos T se inhibe por agonistas de PPAR γ , que por consiguiente pueden

tener utilidad como inmunodepresores (véase Clark y col., *J. Immunol.* 164(3):1364-1371 (2000)). PPAR γ también participa como regulador de la función de monocitos/macrófagos (véase Ricote y col., *J. Leukocyte Biol.* 66(5):733-739 (1999)). La expresión de PPAR γ en glóbulos blancos puede desempeñar una función en la respuesta de huéspedes a exposición inflamatoria aguda y puede demostrar ser una diana importante para el control antiinflamatorio (véase Leininger y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263(3):749-753 (1999)).

Además, los activadores de PPAR γ pueden ayudar a limitar la inflamación crónica mediada por molécula de adhesión de células vasculares VCAM-1 y monocitos (véase Jackson y col., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19(9):2094-2104 (1999)). Los agonistas de PPAR γ también reducen marcadamente la inflamación colónica en un modelo de ratón de enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Los agonistas de PPAR γ pueden ser útiles en el tratamiento de colitis y enfermedad de Crohn (véase Su y col., *J. Clin. Invest.* 104(4):383-389 (1999)).

Finalmente, se cree que los moduladores de PPAR γ son útiles para el tratamiento de trastornos ópticos tales como degeneración macular debida a que el efecto antiangiogénico de los agonistas de PPAR γ está mediado por estímulos apoptóticos sobre células endoteliales. Esto sugiere que tales agonistas pueden ser útiles en el tratamiento de degeneración macular (véase Bishop-Balley y col., *J. Biol. Chem.* 274(24):17042-17048 (1999)).

En realizaciones particularmente preferidas, los presentes procedimientos están dirigidos al tratamiento o la prevención de diabetes de tipo II usando una sal o polimorfo de la invención tanto sola como en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de agentes anti diabéticos tales como insulina, sulfonilureas (por ejemplo, meglitinida, tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, glipizida y glimepirida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®, troglitazona (Rezulin®) y pioglitazona (Actos®). Si se usan en combinación, el médico pueden administrar una combinación de los agentes terapéuticos, o la administración puede ser secuencial.

7. Ejemplos

Los reactivos y disolventes usados más adelante pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., EE.UU.). Los espectros de RMN ^1H se registraron en un espectrómetro de RMN a 400 MHz Varian Gemini. Los picos significativos se tabulan en el orden: número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho) y constante(s) de acoplamiento en hercios (Hz). El análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) se realizó en un espectrómetro de masas por electropulverización Hewlett-Packard 1100 MSD usando HP 1100 HPLC para la administración de muestras.

Los resultados de la espectrometría de masas se describen como la relación de masa con respecto a carga. El compuesto se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y 1 microlitro se infundió con el disolvente de administración en el espectrómetro de masas, que se escaneó de 100 a 1500 dalton. El compuesto podría analizarse en el modo de ESI positivo usando 1:1 de acetonitrilo/agua con el 1 % de ácido acético como disolvente de administración. El compuesto también podría analizarse en el modo de ESI negativo usando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de administración.

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó usando un difractómetro en polvo de rayos X Shimadzu XRD-6000 usando radiación $\text{Cu K}\alpha$. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X de foco fino del instrumento se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y de dispersión se fijaron a 1° , y la ranura receptora se fijó a $0,15\text{ mm}$. La radiación difractada se detectó por un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo de theta-dos theta a $3^\circ/\text{min}$ (etapa de $0,4\text{ s}/0,02^\circ$) de $2,5$ a $40^\circ 2\theta$. Se analizó un patrón de silicio para comprobar el alineamiento del instrumento. Los datos se recogieron y se analizaron usando XRD-6000 v. 4.1

En ciertos experimentos, la calorimetría de barrido diferencial se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial 2920 de TA instruments calibrado con un patrón de iridio. Las muestras se colocaron en platillos de muestra de aluminio y se cubrieron. Las muestras se equilibraron a 25°C y se calentaron bajo una purga de nitrógeno a una tasa controlada de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta una temperatura final de 350°C .

En otros experimentos, la calorimetría de barrido diferencial se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial Q100 de TA instruments. Las muestras se colocaron en platillos de muestra de aluminio y se cubrieron. Las muestras se equilibraron a 25°C y se calentaron bajo una purga de nitrógeno a una tasa controlada de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ de hasta una temperatura final de 250°C .

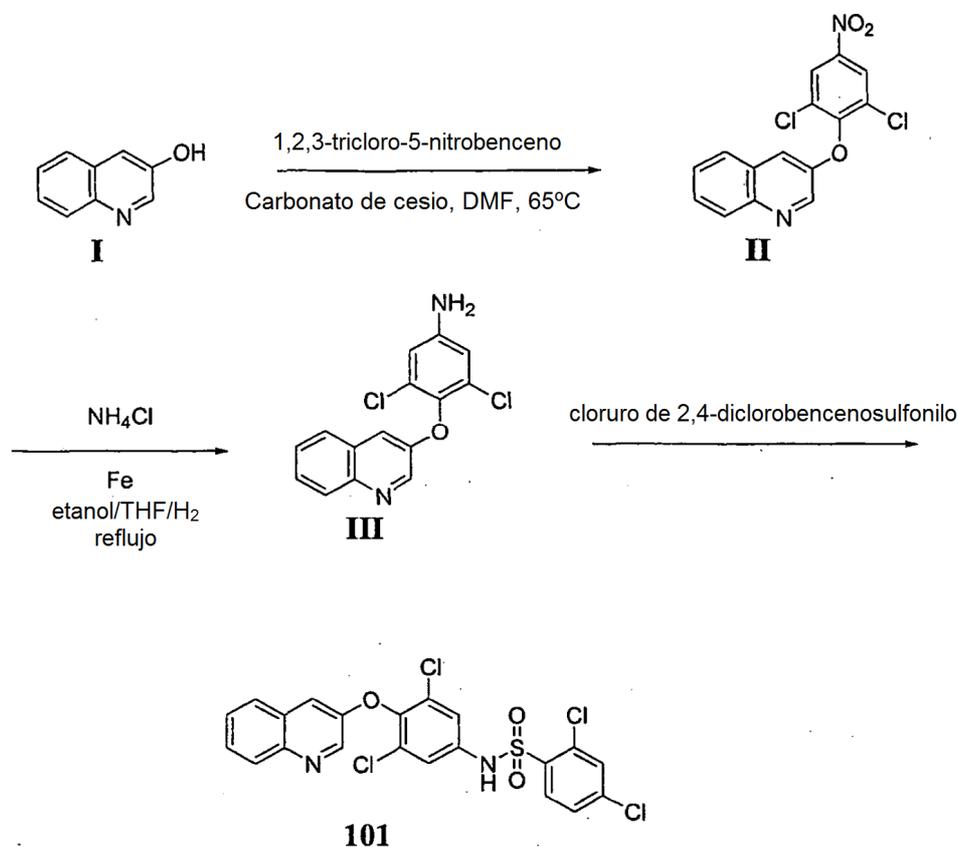
Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. Los datos de sorción y desorción se recogieron durante un intervalo del 5 % al 95 % de humedad relativa ("HR") a intervalos del 10 % de HR bajo purga de nitrógeno. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio usados para el análisis fueron inferiores al 0,0100 % de cambio de peso en 5 minutos, con un tiempo de equilibrio máximo de 3 horas si no se cumplía el criterio de peso. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras. Se usaron NaCl y PVP como patrones de calibración.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) se realizó usando un microscopio electrónico de barrido FEI Quanta 200. Se usó un detector de campo grande bajo modo a bajo vacío. La pieza polo del instrumento se equipó con un cono detector secundario de electrones. El voltaje del haz osciló de 4,7 - 5,0 kV y la presión de la cámara osciló de 69,3 a 118,7 Pa. La resolución de las imágenes fue 1024 x 948. Las muestras se prepararon para análisis colocando una pequeña cantidad sobre cinta de carbono montada sobre un adaptador de aluminio. El instrumento se calibró para el aumento usando patrones de NIST. Los datos se recogieron usando xTm, número de compilación 1564 y se analizaron usando XT Docu (v. 3.2). El aumento informado de las imágenes de SEM se calculó tras la adquisición inicial de datos.

Los espectros de infrarrojos (IR) en estado sólido se obtuvieron usando un espectrómetro de infrarrojos Perkin-Elmer 1600. El compuesto se dispersó a aproximadamente el 1 % en una pella de KBr.

7.1 Ejemplo 1: síntesis del compuesto 101

Este ejemplo proporciona una síntesis a modo de ejemplo del compuesto **101**. Los procedimientos alternativos de síntesis del compuesto **101**, que incluyen procedimientos de sintetizar sales de adición de ácido del compuesto **101**, se describen más adelante; todavía otros procedimientos sintéticos alternativos serán evidentes para aquellos expertos en la materia.



3-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-3,4-dihidroquinolina (II)

Se disolvieron 3-hidroxiquinolina (I) (preparada según el procedimiento de Naumann y col., Synthesis 4:279-281 (1990)) (3 g) y 1,2,3-tricloro-5-nitrobenzono (4,7 g) en DMF (80 ml) y se calentaron con carbonato de cesio (7,4 g) durante 2 h a 60 °C. La reacción se vertió en hielo/agua (500 ml). El precipitado blanquecido resultante se recogió por filtración y se aclaró con hexano proporcionando el compuesto II como un sólido (6,9 g) adecuado para su uso en la siguiente reacción.

RMN ¹H en CDCl₃ δ 8,863 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,360 (s, 2H), 8,106 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,646 (m, 2H), 7,529 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,160 (d, J=2,2 Hz, 1H).

3,5-Dicloro-4-(3,4-dihidroquinolin-3-iloxi)-fenilamina (III)

A una solución del compuesto II (6,9 g) en etanol/THF/agua (relación 40:20:10) se añadió cloruro de amonio (3,3 g) y hierro en polvo (3,4 g). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Entonces, la mezcla caliente se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, seguido

de agua y luego salmuera. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró proporcionando el compuesto III como un sólido blanquecino (5,6 g).

RMN ¹H en (DMSO) δ 8,846 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,010 (m, 1H), 7,915 (m, 1H), 7,645 (m, 1H), 7,560 (m, 1H), 7,401 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,778 (s, 2H), 5,762 (s, 2H).

5 **2,4-Dicloro-N-[3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida (101)**

El tratamiento de la anilina III con cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo según procedimientos convencionales dio el compuesto **101**

10 RMN ¹H (d₆-acetona) δ 9,9 (1H, s a), 8,794 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,23 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,035 (1H, d a, J=8,4 Hz), 7,793 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,78 (1H, m), 7,62-7,70 (2H, m), 7,57 (1H, td, J=6,8,1,2 Hz), 7,476 (2H, s), 7,364 (1H, d, J=2,6 Hz). EM (M-H) 511,0.

7.2 Ejemplo 2: unión a ligando de PPARγ

Usando procedimientos similares a Lehmann y col., J. Biol. Chem. 270:12953-12956 (1995), el compuesto **101**, preparado según el Ejemplo 1, presentó una CI₅₀ inferior a 1 μM en un ensayo de unión a ligando de PPARγ usando [³H]-BRL 49653 como radioligando.

15 **7.3 Ejemplo 3: cristalización de una sal de HCl del compuesto 101**

20 El compuesto **101** se recrystalizó como una sal de HCl. El compuesto **101** preparado según el Ejemplo 1, excepto que se usó una reducción con SnCl₂ para la reducción del compuesto II al compuesto III, se suspendió en ~3,5 l de etanol caliente. Se añadieron aproximadamente 240 ml de NaOEt al 21 % en etanol para formar una solución completa. Se añadió una solución de 145 ml de HCl concentrado (~ 3 eq) en 450 ml de etanol a la solución caliente y se dejó que se enfriara lentamente hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración a vacío. El producto se suspendió en agua (2 l) y se recogió por filtración. Después del secado al aire, el producto se secó a vacío a 70 °C a peso constate de 311 g. La sal de HCl anhidra del compuesto **101** se confirmó por RMN y CHN.

25 Las sales de HCl del compuesto **101** formaron pequeños cristales o agujas romboides. La SEM mostró placas o partículas prismáticas. La DSC mostró eventos endotérmicos variables de, por ejemplo, 125,2, 161,5, 222,6, 190,3, 224,9, 235,6, 242,4 y 182 °C; los eventos endotérmicos fueron anchos, y no pudieron calcularse las entalpías de fusión. XRPD mostró partículas cristalinas o parcialmente cristalinas.

7.4 Ejemplo 4: cristalización de una sal de HBr del compuesto 101

30 El compuesto **101** se recrystalizó como una sal de HBr. Una solución de 0,98 g de HBr al 48 % (3 eq) en etanol (3 ml) se añadió a una solución de la forma de base libre del compuesto **101** (1 g) en etanol (20 ml). Para este ejemplo, el compuesto **101** se preparó según el Ejemplo 1, excepto que se usó una reducción con SnCl₂ para la reducción del compuesto II al compuesto III. La solución transparente resultante se dispuso en un baño ultrasónico hasta que se formó un precipitado blanco. Después de reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la suspensión se calentó para volver a formar una solución transparente. Esta solución se dejó enfriar lentamente en un matraz de doble pared durante la noche. Los sólidos (0,829 g) se recogieron por filtración a vacío y se secaron a peso constante a vacío. La sal de HBr del compuesto **101** se confirmó por RMN y CHN.

40 Las sales de HBr del compuesto **101** formaron cristales, y la SEM mostró placas. La DSC mostró eventos endotérmicos de 255,4 y 261,7 °C a partir de una única muestra y una entalpía de fusión de 158,5 J/g. Uno o ambos eventos endotérmicos podrían haber sido debidos a la fusión de la muestra. XRPD mostró partículas cristalinas o parcialmente cristalinas.

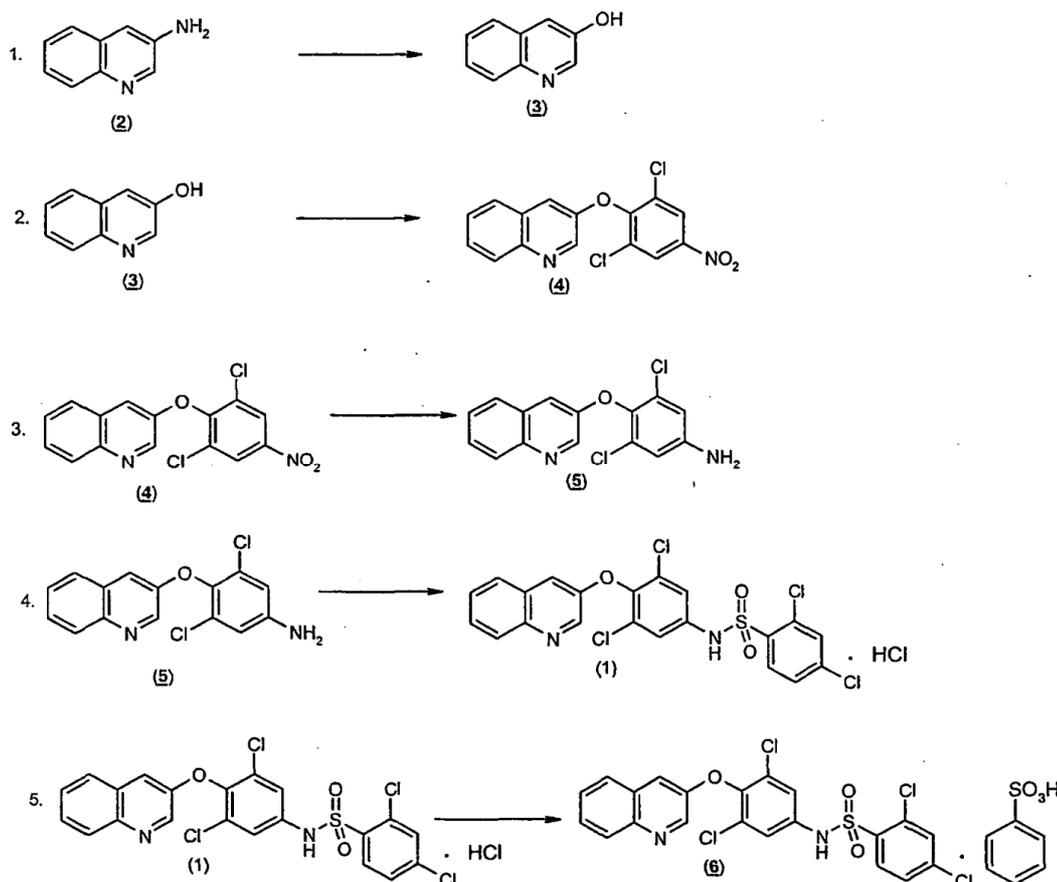
7.5 Ejemplo 5: cristalización de una sal de tosilato del compuesto 101

45 El compuesto **101** se recrystalizó como una sal de tosilato. Una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (4,5 g, 2 eq) en etanol (55 ml) / agua (11ml) se añadió a una solución de la forma de base libre del compuesto **101** (6 g) en etanol (120 ml). Para este ejemplo, el compuesto **101** se preparó según el Ejemplo 1, excepto que se usó una reducción con SnCl₂ para la reducción del compuesto II al compuesto III. La mezcla se calentó para formar una solución transparente. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, algo de disolvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno hasta que fue evidente un precipitado blanco. Al volver a calentar la suspensión se formó una solución transparente que se dejó en agitación con enfriamiento lento durante 60 h. Los sólidos se recogieron por filtración a vacío y se secaron a peso constante a vacío para obtener 6,4 g de sólido con un punto de fusión de 215-220 °C. Éstos se resuspendieron en etanol (30 ml) y se calentaron para disolverlos. Después del lento enfriamiento, el sólido se recogió y se secó a vacío dando 6,19 g de sólido con un punto de fusión de 218-220 °C. La sal de tosilato del compuesto **101** se confirmó por RMN.

Las sales de tosilato del compuesto **101** formaron cristales, y la SEM mostró partículas irregulares. La DSC mostró un evento endotérmico de 220,6 °C y una entalpía de fusión de 86,76 J/g. XRPD mostró partículas cristalinas o parcialmente cristalinas.

7.6 Ejemplo 6: cristalización de la forma I de una sal de besilato del compuesto **101**

- 5 Este ejemplo proporciona un ejemplo de una cristalización a pequeña escala de la forma I de la sal de besilato del compuesto **101** a partir de la base libre del compuesto **101**. El compuesto **101** se recrystalizó como la forma I con ácido bencenosulfónico ($\text{PhSO}_3\text{H}\cdot x\text{H}_2\text{O}$; Aldrich). Se disolvieron 3,9 g de ácido bencenosulfónico en 5 ml de etanol, y esta solución de etanol se añadió a 5,02 g de base libre de sólido del compuesto **101**. Para este ejemplo, el compuesto **101** se preparó según el Ejemplo 1, excepto que se usó una reducción con SnCl_2 para la reducción del compuesto **II** al compuesto **III**. La mezcla se aclaró con 5 ml de etanol, y adicionalmente se añadió más etanol hasta un total de 25 ml. La mezcla se calentó para formar una solución completa y luego se enfrió lentamente con agitación. La forma sólida I, 5,57 g, se recogió por filtración y se aclaró con etanol.



Síntesis de sales del compuesto **101** según los Ejemplos 7 y 8

7.7 Ejemplo 7: síntesis a escala industrial de la sal de besilato del compuesto **101**

- 15 Este ejemplo proporciona una síntesis a modo de ejemplo de la sal de besilato del compuesto **101** a partir de precursores para el compuesto **101**. Los procedimientos alternativos de síntesis de la sal de besilato del compuesto **101** a partir de tales precursores serán evidentes para aquellos expertos en la materia.

3-Hidroxiquinolina (3)

Se convirtió 3-aminoquinolina (**2**), mediante la sal de diazonio, en 3-hidroxiquinolina (**3**) con un rendimiento del 96 %.

20 3-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolina (4)

Se disolvieron 3-hidroxiquinolina (**3**) y 1,2,3-tricloro-5-nitrobenzene en DMF y se calentaron con carbonato cálcico dando, después de la trituración con isopropanol, 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolina (**4**) con un rendimiento del 93 %.

3,5-Dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenilamina (5)

La funcionalidad nitro de 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolina (**4**) se redujo catalíticamente bajo hidrógeno con el 5 % en peso/peso (catalizador/compuesto **4**) de una suspensión del 1 % de platino/2 % de vanadio sobre catalizador de carbono en acetato de etilo a 0 °C. El material se calentó a 20 °C, se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con THF y los filtrados se combinaron y se evaporaron dando 3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenilamina (**5**) con un rendimiento del 98 %.

2,4-Dicloro-*N*-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida-HCl (1)

Luego se hizo reaccionar 3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenilamina (**5**) con cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, dando 2,4-dicloro-*N*-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida-HCl (**1**; la sal de clorhidrato del compuesto **101**) con un rendimiento del 99 %.

7.8 Ejemplo 8: preparación y recristalización de la sal de clorhidrato del compuesto 101

Este ejemplo describe un procedimiento que puede usarse para sintetizar y recristalizar la sal de clorhidrato del compuesto **101** a partir de un precursor para el compuesto **101**. Se trató 3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenilamina, preparada según el Ejemplo 7, en cloruro de metileno con cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo y 2 equivalentes de piridina. La solución se concentró mediante destilación de cloruro de metileno. Después de completarse la reacción, el disolvente restante se eliminó a vacío dando una espuma densa. La espuma se redisolvió en cloruro de metileno. La adición de 4 equivalentes de HCl 3 N dio un precipitado denso que se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con cloruro de metileno y luego con agua. Después de secar a vacío se obtuvo un sólido amorfo. El análisis por combustión de carbono, hidrógeno, nitrógeno (CHN) indicó que el sólido amorfo era la sal de HCl del compuesto **101** + 0,5 H₂O.

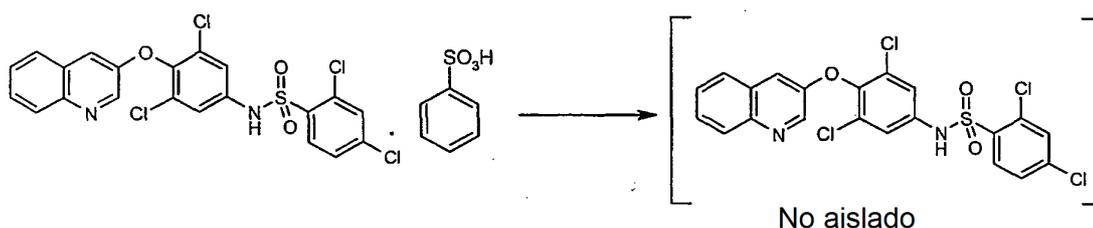
La posterior purificación de la sal de clorhidrato del compuesto **101** se obtuvo por conversión en la base libre por extracción en acetato de etilo con solución de NaHCO₃. El secado con MgSO₄ y la concentración dio la base libre como un sólido blanco. En este ejemplo, la base libre del compuesto **101** se convirtió de nuevo en la sal de clorhidrato. Sin embargo, los procedimientos descritos en este ejemplo pueden usarse para obtener cualquier sal de adición de ácido del compuesto **101** como se describe en este documento.

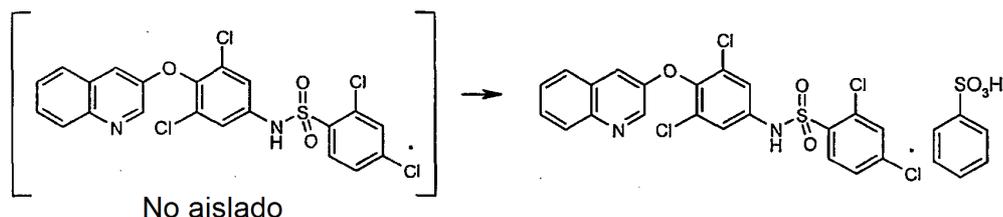
La base libre del compuesto **101** (300 g) se suspendió en ~3,5 l de etanol caliente. Se añadió NaOEt en etanol (21 %, ~240 ml) para formar una solución completa. Se añadió una solución de 145 ml de HCl conc. (~3 equivalentes) en 450 ml de etanol a la solución caliente y se dejó que la mezcla se enfriara lentamente hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración a vacío. El producto se suspendió en agua (2 l) y se recogió por filtración. Después de secarse al aire, el producto se secó a vacío a 70 °C a peso constante de 311 g. Se confirmó por RMN y CHN que el producto era la sal de HCl anhidra del compuesto **101**.

7.9 Ejemplo 9: preparación de la sal de besilato del compuesto 101

La sal de besilato del compuesto **101** se sintetizó a partir de 2,4-dicloro-*N*-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida-HCl preparada según el ejemplo 7. La sal de clorhidrato 2,4-dicloro-*N*-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida-HCl se convirtió en la sal de besilato, mediante la base libre, usando una solución de reacción bifásica de bicarbonato sódico/acetato de etilo. La separación de la fase orgánica seguido del intercambio de disolvente con etanol precipitó la sal de besilato (**6**) del compuesto **101** con un rendimiento del 84 %. A partir de la 4-aminoquinolina (**2**), el rendimiento global de la sal de besilato (**6**) del compuesto **101** fue del 73 %.

La preparación descrita en los Ejemplos 7 y 8 se realizó dos veces; un lote dio una mezcla de las formas I y II de la sal de besilato del compuesto **101**. El otro lote sólo dio el polimorfo de la forma II de la sal de besilato del compuesto **101**.

7.10 Ejemplo 10: recristalización de la forma II de la sal de besilato del compuesto 101



El compuesto **101** se recristalizó como la forma II con ácido bencenosulfónico (PhSO₃H-xH₂O; Aldrich).

Una mezcla de las formas I y II de la sal de besilato (6) del compuesto **101** (6,938 kg), preparada según los Ejemplos 7 y 8, se agitó en acetato de etilo (115 l) con calentamiento suave (aproximadamente 28 °C). Una solución saturada de bicarbonato sódico (13 l) se añadió en porciones (endotérmica, desprendimiento de gas). La mezcla bifásica se agitó durante aproximadamente 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (13 l). La fase orgánica se separó y se concentró mediante destilación (se extrajeron 91 l de destilado). Se añadió acetato de etilo (91 l), la solución se decoloró con carbón vegetal activado, luego se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (2 x 15 l) y los filtrados se combinaron con el filtrado de acetato de etilo de la etapa de decoloración con carbón vegetal activado. La solución se concentró por separación por destilación de aproximadamente 135 l. Se añadió etanol (16 l) y la solución se calentó a 77 °C. Se añadió ácido bencenosulfónico (4,126 kg) disuelto en etanol (5 l). Se usaron 2 l adicionales de etanol para aclarar el recipiente que contenía la solución de ácido bencenosulfónico. Después de enfriarse hasta aproximadamente 69 °C se añadieron 36 g de la sal de besilato (6) del compuesto **101**. La suspensión se agitó a aproximadamente 67 a 69 °C durante 38 minutos, luego se enfrió a 20 °C y se agitó durante aproximadamente 4 horas. Se obtuvieron 6,377 kg (92 %) de sólido después de la filtración y del secado a vacío.

7.11 Ejemplo 11: análisis de la forma I

Este ejemplo ilustra los análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) e higroscopicidad de la forma I preparada según el Ejemplo 6.

Muestra	Máximo de la endoterma de fusión por DSC	FIG.
1	189,5 °C	4
2	188,4 °C	
3	187,8 °C	
4	188,2 °C	

El análisis de XRPD de la muestra 1 (véase la FIG. 5) mostró picos principales a aproximadamente 7,0, 19,5, 24,0, 24,5 y 28,5° 2θ. La forma I mostró sorprendentemente una baja higroscopicidad con un aumento de peso de sólo el 0,6 % del 25 % al 95 % de humedad relativa y una pérdida de peso de sólo el 0,6 % del 95 % al 25 % de humedad relativa (véase la FIG. 6).

7.12 Ejemplo 12: análisis de la forma I

Este ejemplo ilustra el análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma I preparada según el Ejemplo 8. El polimorfo de la forma I del Ejemplo 8 mostró propiedades similares al polimorfo de la forma I del Ejemplo 6.

Muestra	Máximo de la endoterma de fusión por DSC
5	186,3 °C

El análisis de XRPD de la muestra 5 mostró picos principales a aproximadamente 7,0, 19,5, 22,0, 24,0, 24,5 y 28° 2θ. La microscopía de barrido electrónico mostró que la forma I muestra tamaño variable, partículas tabulares con estrías y posiblemente hojas apiladas. Los espectros de infrarrojos (véase la FIG. 7) mostraron que la forma I tiene picos a aproximadamente 1567, 1461, 913, 895 y 881 cm⁻¹.

7.13 Ejemplo 13: análisis de la forma II

Este ejemplo ilustra los análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) e higroscopicidad de la forma II preparada según el ejemplo 8.

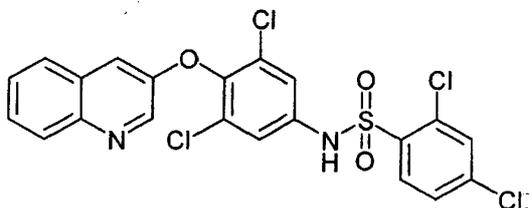
Muestra	Máximo de la endoterma de fusión por DSC	FIG.
6	233,7 °C	8

5 El análisis de XRPD de la muestra 6 (véase la FIG. 9) mostró picos principales a aproximadamente 15, 19, 20,5, 23,5, 24,5, 25, 26,5, 29,5 y 30,5° 2θ. Los espectros de infrarrojos (FIG. 10) mostraron que la forma II tiene picos a aproximadamente 1573, 1469, 1459, 912 y 859 cm⁻¹.

10 Aunque la anterior invención se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo por motivos de claridad del entendimiento, será rápidamente evidente para aquellos expertos en la materia en vista de las enseñanzas de la presente invención que pueden hacerse ciertos cambios y modificaciones a la misma sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de benzenosulfonato del compuesto de fórmula (I):



2. Sal de benzenosulfonato de 2,4-dicloro-N-[3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenil]-benzenosulfonamida.

3. Un polimorfo de la forma I del compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que el polimorfo de la forma I tiene:

- (a) un máximo de la temperatura de fusión por calorimetría de barrido diferencial de aproximadamente 186,3 a aproximadamente 189,5 °C; o
- (b) un calor de fusión por calorimetría de barrido diferencial de aproximadamente 81,5 a aproximadamente 89,9 J/g; o
- (c) un punto de fusión entre aproximadamente 180 y 200 °C, preferentemente de aproximadamente 186 °C; o
- (d) picos principales de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 7,0, 19,5, 22,0, 24,0, 24,5 y 28° 2θ usando radiación Cu Kα; o
- (e) picos principales de absorbancia de infrarrojos a aproximadamente 1567, 1461, 913, 895 y 881 cm⁻¹.

4. El polimorfo de la reivindicación 3 que se puede obtener cristalizando la sal de besilato de dicho compuesto de fórmula (I) en etanol.

5. Un polimorfo de la forma II del compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que el polimorfo de la forma II tiene:

- (a) un máximo de la temperatura de fusión por calorimetría de barrido diferencial de aproximadamente 233,7 °C; o
- (b) un calor de fusión por calorimetría de barrido diferencial de aproximadamente 98,9 J/g; o
- (c) un punto de fusión de entre aproximadamente 230 y 240 °C, preferentemente de aproximadamente 233 °C; o
- (d) picos principales de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 15, 19, 20,5, 23,5, 24,5, 25, 26,5, 29,5 y 30,5° 2θ usando radiación Cu Kα; o
- (e) picos principales de absorbancia de infrarrojos a aproximadamente 1573, 1469, 1459, 912 y 859 cm⁻¹.

6. El polimorfo de la reivindicación 5 que se puede obtener cristalizando la sal de besilato de dicho compuesto de fórmula (I) en etanol.

7. Una composición farmacéutica que comprende la sal de la reivindicación 1 ó 2 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el polimorfo está en una forma pura.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para su uso en el tratamiento de una afección o un trastorno mediados por PPARγ en un sujeto.

11. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 10, en la que dicha afección o trastorno mediados por PPARγ es un trastorno metabólico o una afección inflamatoria.

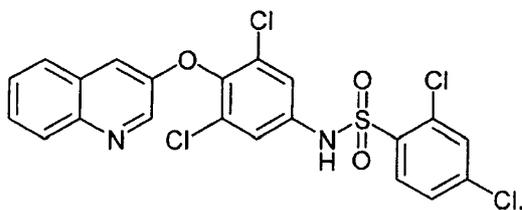
12. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, en la que dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes, obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

13. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 12, en la que dicho trastorno metabólico es diabetes de tipo II.

14. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, en la que dicha afección inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide y aterosclerosis.

15. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 10, en la que dicho sujeto es un ser humano.

16. Un procedimiento de preparación del compuesto de la reivindicación 1 ó 2 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I)



(I)

con ácido bencenosulfónico para dar el compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

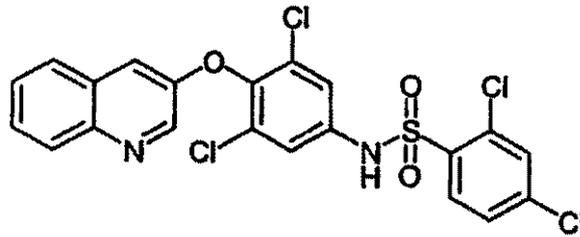
5 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar 3,5-dicloro-4-(quinolin-3-iloxi)-fenilamina con cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo y ácido clorhídrico para dar 2,4-dicloro-N-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida·HCl; y

10 b) neutralizar dicho 2,4-dicloro-N-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida·HCl para dar dicho compuesto de fórmula (I).

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicha 2,4-dicloro-N-[3,5-dicloro-4-quinolin-3-iloxi]fenil]-bencenosulfonamida·HCl se neutraliza con carbonato sódico monobásico en acetato de etilo.

FIG. 1



101

FIG. 2

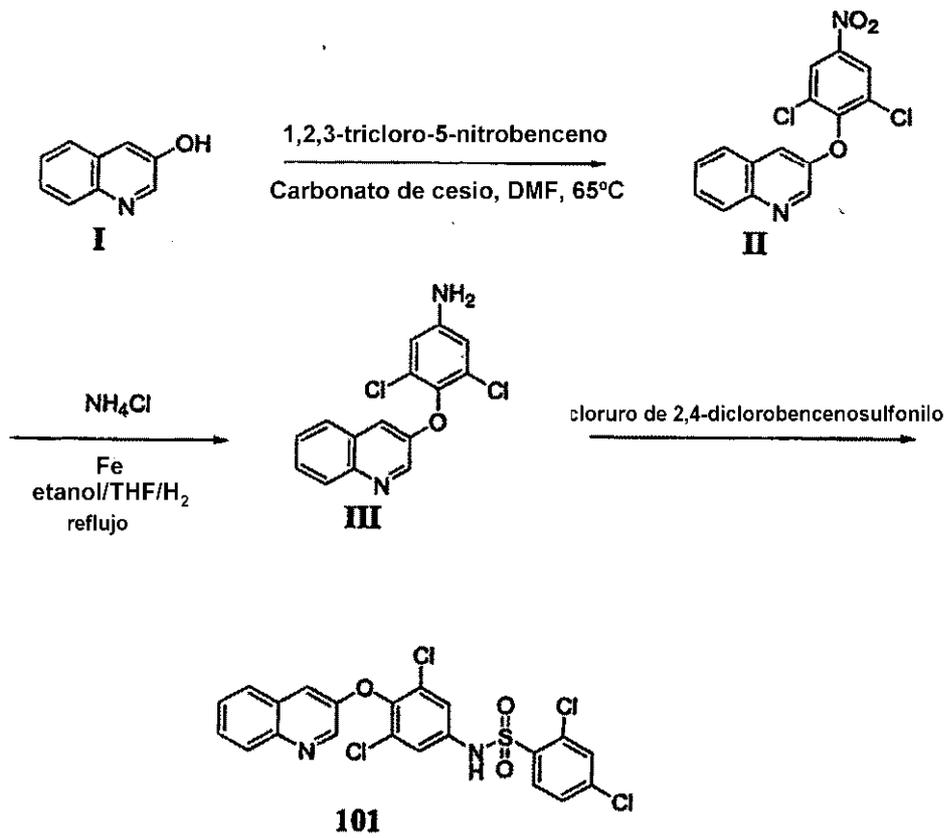


FIG. 3

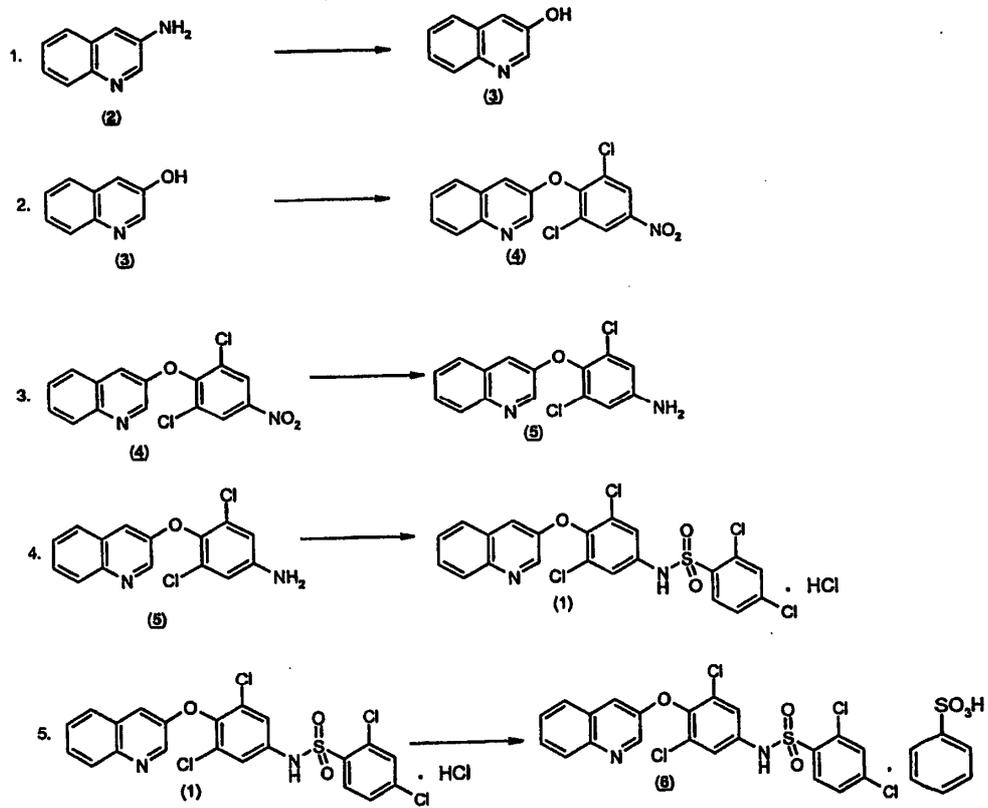
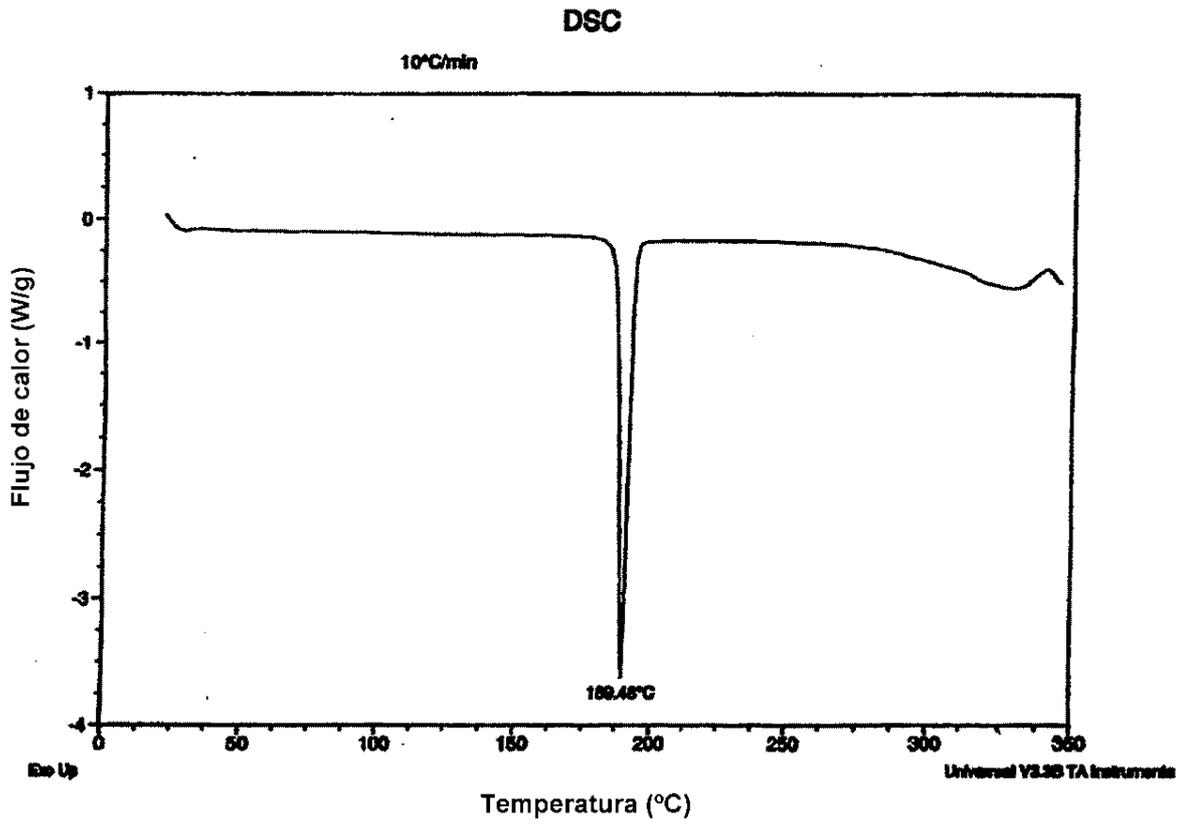


FIG. 4



XRPD

FIG. 5

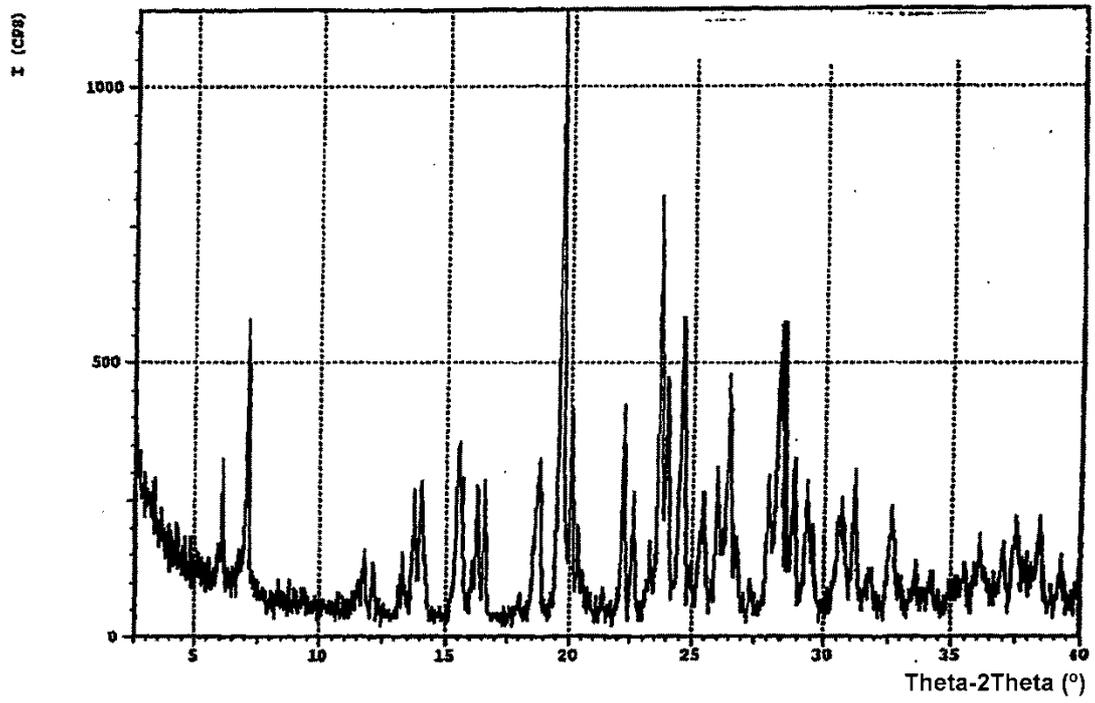


FIG. 6

Isoterma de sorción de humedad

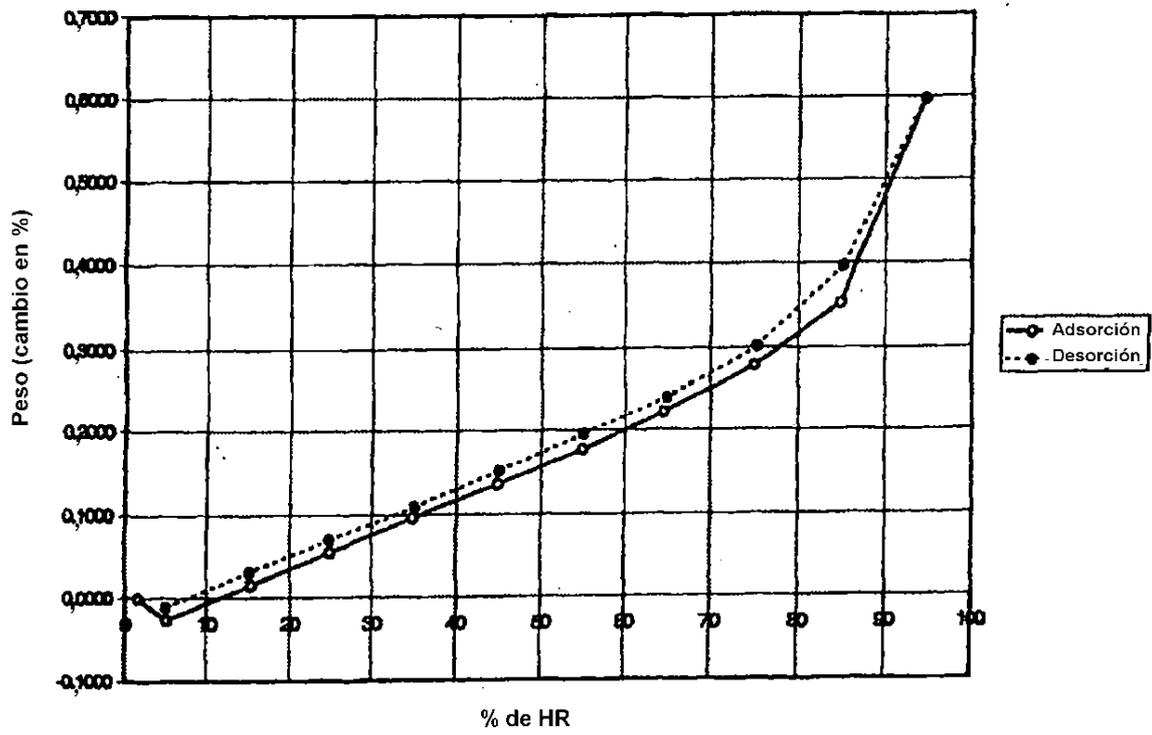


FIG. 7

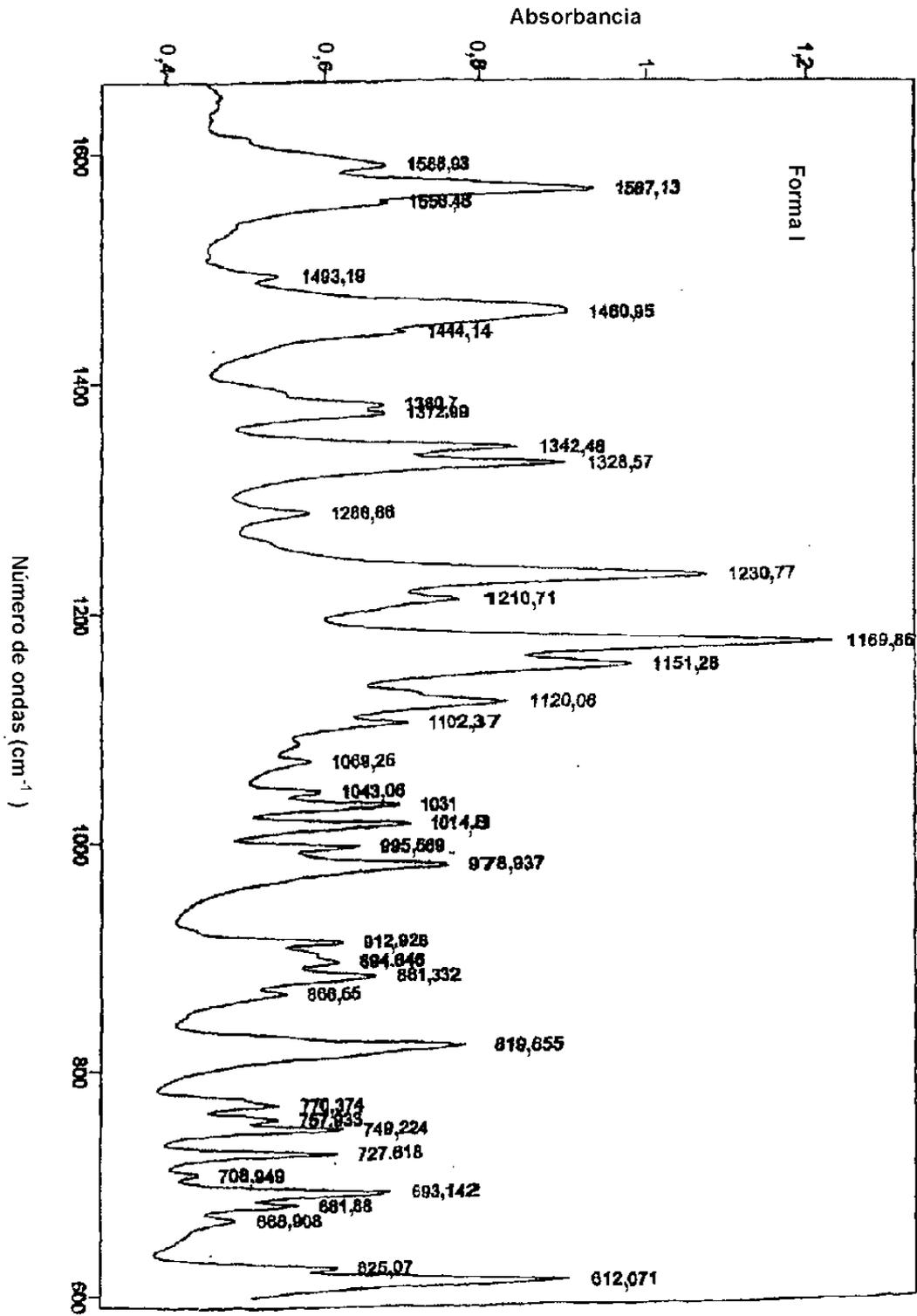


FIG. 8

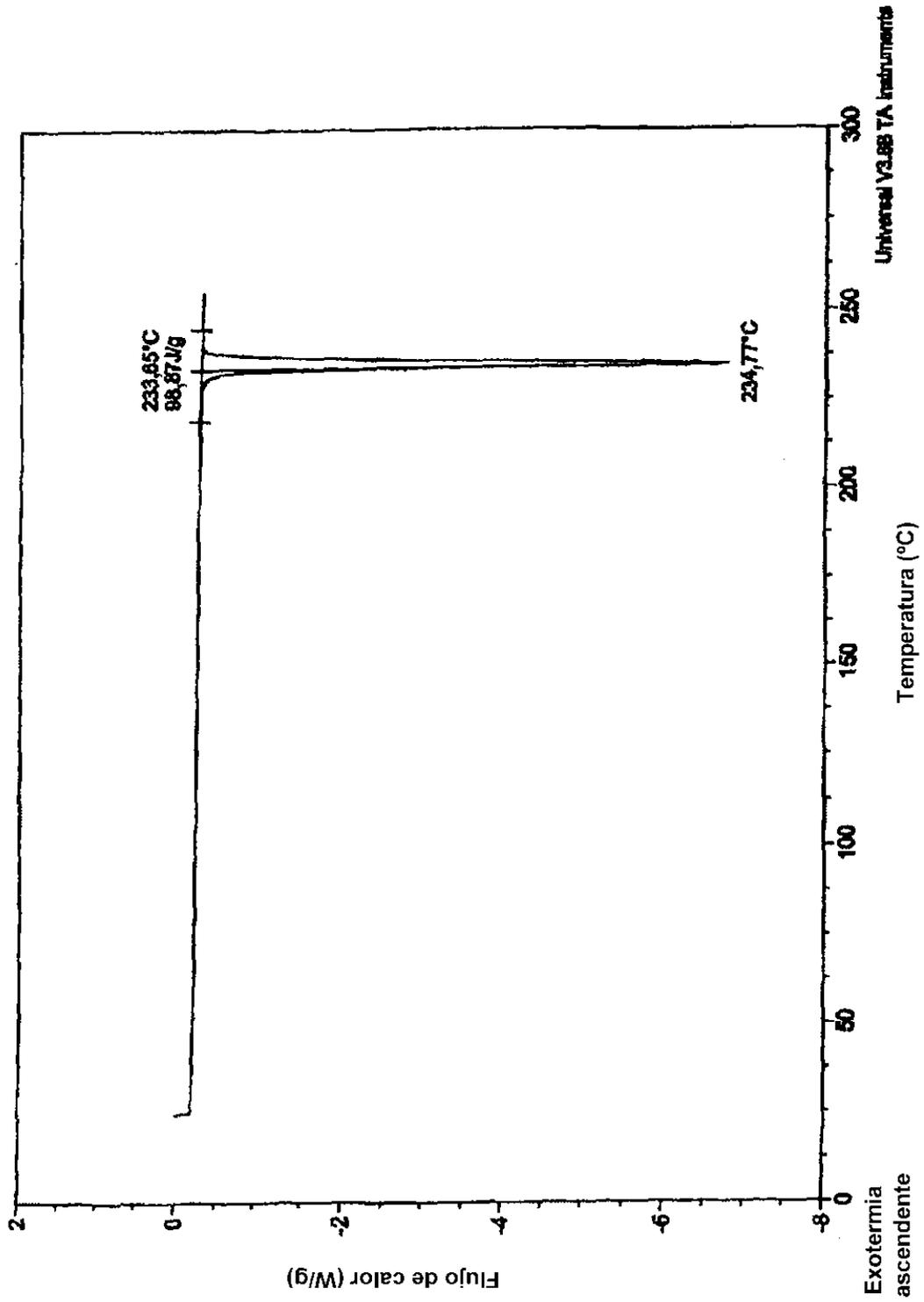


FIG. 9

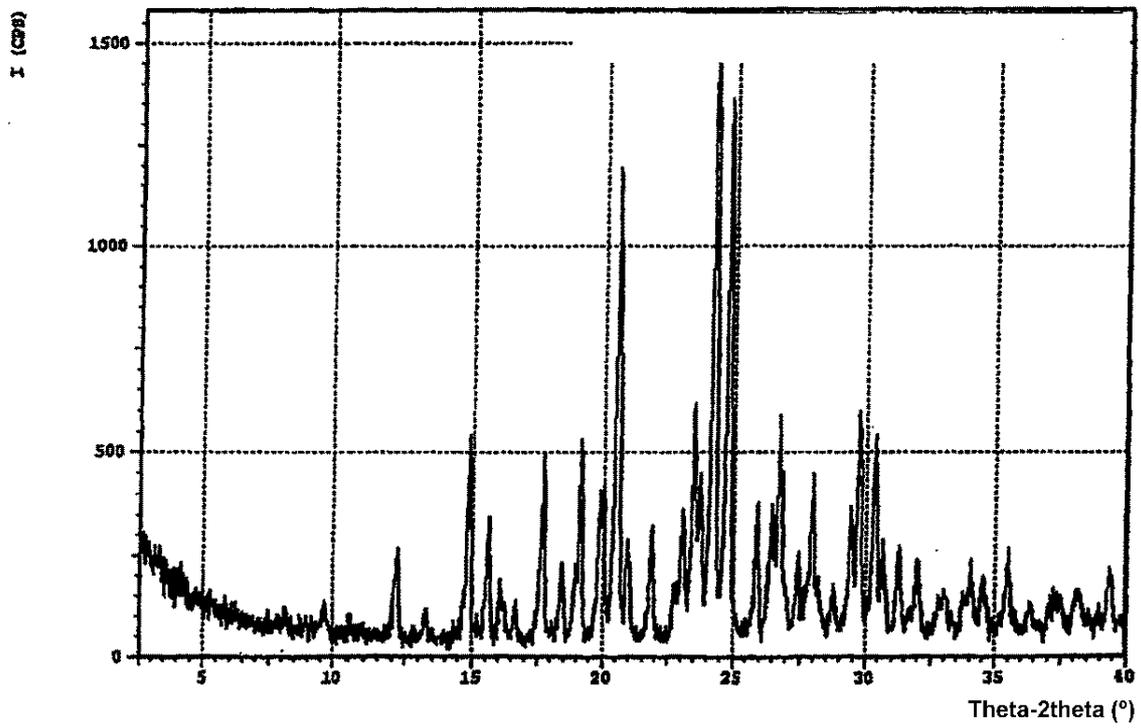


FIG. 10

