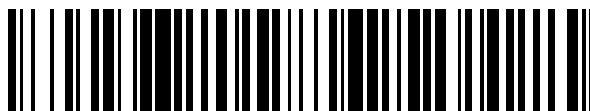


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 354**

51 Int. Cl.:

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09832421 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2370440**

54 Título: **Anhidrato de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

08.12.2008 US 120596 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.01.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**ESKEN, HOLLY y
NORTON, BETH ADAMS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 354 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

Anhidrato de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol para el tratamiento de enfermedades

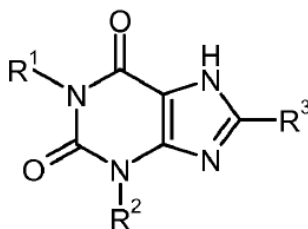
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una nueva sal particular de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

En particular, la presente invención se refiere a una sal de trishidroximetilaminometano (tris) de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (es decir, también definida como trishidroximetilaminometano de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (es decir CAS), u 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (es decir IUPAC)), en lo siguiente referido como el compuesto de Fórmula (IA), formulaciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto, procedimientos para su preparación y usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

La Publicación de Patente Internacional del PCT WO2005/077950 (SmithKline Beecham Corporation) describe compuestos de xantina terapéuticamente activos de Fórmula (I):



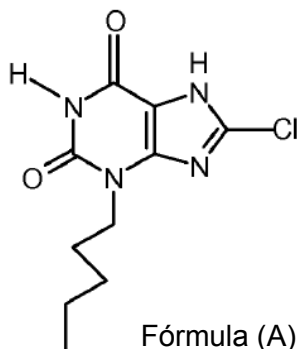
15

Fórmula (A)

procedimientos de fabricación correspondientes de dichos compuestos, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos activos y el uso de los compuestos en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades donde la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o donde la activación del receptor será beneficiosa.

20

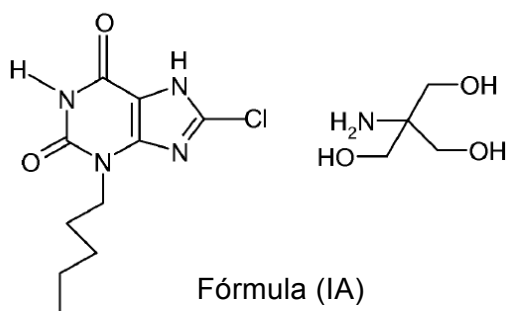
El compuesto 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (es decir la forma de ácido libre) se describe en el Ejemplo 12 como la Fórmula (A) en la Publicación de la Solicitud Internacional del PCT No. WO2005/077950:



Fórmula (A)

25

La presente invención ahora identifica una nueva sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona ("Fórmula (A)" como se identificó anteriormente), también conocida como trishidroximetilaminometano de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (es decir CAS) u 8-cloro-8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona-2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (es decir, IUPAC)) (es decir, donde el término tris es una abreviatura del compuesto orgánico conocido como trishidroximetilaminometano, con la fórmula (HOCH₂)₃CNH₂). La sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (A)) es denominada en la presente como la Fórmula (IA),



5 La sal de tris (Fórmula IA) es superior al ácido libre (Fórmula (A)) como se definió anteriormente. En particular, la sal de tris ha demostrado exhibir una estabilidad física incrementada particularmente cuando se compara con la forma del ácido libre. Por el término “estabilidad física incrementada” se entiende que la sal de tris permanecerá en su forma original y no se convertirá fácilmente (o se convertirá parcialmente) a otra forma por hidratación durante los procedimientos de fabricación esenciales. En contraste, ha sido encontrado que el ácido libre se convierte fácilmente en una forma hidratada durante las etapas del procedimiento basadas en agua, por ejemplo durante la granulación húmeda.

10 Además, la sal de tris tiene una solubilidad mayor que el ácido libre, con una C_{max} aumentada y una T_{max} disminuida lo que indica una absorción más rápida.

Breve descripción de la invención

15 En un aspecto, la invención se refiere a una sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona como anhidrato en forma cristalina, es decir, también conocida como trishidroximetilaminometano de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (es decir CAS) u 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona-2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (es decir, IUPAC) (Fórmula (IA)).

En un aspecto, el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos:

Posición ($\pm 0,2^\circ 2$ -theta)	Distancia interplanar d (Å)
10,1	8,7
10,5	8,4
12,2	7,3
13,0	6,8
13,5	6,5
17,3	5,1

20 En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende los siguientes picos:

Posición ($\pm 0,2^\circ 2$ -theta)	Distancia interplanar d (Å)
10,1	8,7
10,5	8,4
12,2	7,3
13,0	6,8
13,5	6,5
17,3	5,1

17,5	5,1
17,9	5,0
18,3	4,8
19,2	4,6
19,8	4,5
20,2	4,4
20,6	4,3
20,9	4,2
21,7	4,1
22,1	4,0
23,3	3,8
23,9	3,7
24,6	3,6
26,3	3,4
27,1	3,3
27,9	3,2
28,2	3,2
28,6	3,1
29,6	3,0

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD que es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

5 En un aspecto, el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina se caracteriza por una endoterma de fusión con una temperatura de activación de fusión de 212 ± 2 °C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC). Convenientemente, mediante el uso de un crisol de aluminio, ligeramente ondulado sin sellado y usando una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

10 En un aspecto, el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina se caracteriza por los siguientes picos de absorción en un espectro de infrarrojo de reflexión total atenuada (ATR-IR) del producto sólido: 3370, 3041, 2946, 2858, 1680, 1656, 1528, 1266, 1243, 1078, 1068, 1049 ± 1 cm^{-1} .

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina se caracteriza por tener un espectro de ATR-IR que es sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

15 Como se discute e ilustra a través de todo el documento, la presente invención incluye ciertas formas cristalinas del estado sólido. Existen numerosos métodos para caracterizar dichas formas, y la invención no debe limitarse por los métodos elegidos o la instrumentación usada para caracterizar los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, con relación a los patrones de difracción de rayos X, pueden variar las intensidades del pico de difracción en los patrones experimentales, como es sabido en la técnica, principalmente debido a la orientación preferida (no aleatoria) de los cristales en la muestra preparada. Como tal, el alcance de la presente invención debe considerarse a la luz de la variabilidad de la caracterización que es apreciada por los expertos en la técnica.

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina.

En un aspecto, la presente invención se refiere al uso del compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina en terapia.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina

5 para uso en el tratamiento de enfermedades en donde la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en donde la activación del receptor será beneficiosa, en particular dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus del Tipo II, diabetes del Tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades en donde la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en donde la activación del receptor será beneficiosa, en particular dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus del Tipo II, diabetes del Tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades en donde la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en donde la activación del receptor será beneficiosa, en particular dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus del Tipo II, diabetes del Tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina.

Breve descripción de los dibujos

25 La Fig. 1 muestra un Espectro de IR de la forma anhídrido de la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA)).

La Fig. 2 muestra una difracción de rayos X en polvo de la forma anhídrido de la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1 H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA)).

La Fig. 3 muestra un espectro de ¹H RMN de la forma anhídrido de la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA)).

30 La Fig. 4 muestra un espectro ¹³C RMN de la forma anhídrido de la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA)).

La Fig. 5 muestra un Espectro de Ionización por Electropulverización de la forma anhídrido de la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA)).

35 La Fig. 6 muestra un Espectro Infrarrojo de reflexión total atenuada (ATR) de la forma anhídrido de la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA)).

Descripción detallada de la invención

40 A través de la presente descripción y de las reivindicaciones que la acompañan, las palabras "comprenden" y variaciones tales como "comprende", "que comprende" deberán interpretarse de manera inclusiva. Es decir, estas palabras pretenden transportar la posible inclusión de otros elementos o integrantes que no se recitan específicamente, en donde el contexto lo permita.

45 Como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa esa cantidad de un fármaco o un agente farmacéutico que producirá la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que se está investigando, por ejemplo, por un investigador o médico clínico. Además, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en un tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

50 Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Los solvatos del compuesto de Fórmula (IA) que son adecuados para uso en medicina son esos en donde el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" significan el alivio de los síntomas y/o el retardo de la progresión de la enfermedad, y pueden incluir la supresión de la reaparición de los síntomas en un paciente asintomático.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar

complejos con disolventes en los cuales reaccionan, o a partir de los cuales precipitan o cristalizan.

Debido a su uso potencial en medicina, en un aspecto la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina) será farmacéuticamente aceptable. La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina.

En un aspecto, la presente invención se refiere a la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina).

Aquí se proporciona como aspecto adicional de la presente invención el uso del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus del Tipo II, diabetes del Tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad. Como tal, los compuestos también se proveen para uso en el tratamiento de enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular.

Además, la presente invención provee el uso del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones inflamatorias de las articulaciones, particularmente artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, fallo de articulación protésica), o del tracto gastrointestinal (por ejemplo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y otras enfermedades de intestino inflamado y gastrointestinales, gastritis e inflamación mucosal que resulta de infección, la enteropatía provocada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos), del pulmón (por ejemplo síndrome de distrés respiratorio adulto, asma, fibrosis quística, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), del corazón (por ejemplo miocarditis), del tejido nervioso (por ejemplo esclerosis múltiple), del páncreas (por ejemplo inflamación asociada con diabetes mellitus y complicaciones de la misma), del riñón (por ejemplo glomerulonefritis), de la piel (por ejemplo dermatitis, psoriasis, eczema, urticaria, lesión por quemadura), del ojo (por ejemplo glaucoma) así como órganos trasplantados (por ejemplo rechazo) y enfermedades multiorgánicas (por ejemplo lupus eritematoso sistémico, sepsis) y secuelas inflamatorias de infecciones virales o bacterianas y condiciones inflamatorias asociadas con aterosclerosis y que siguen a insultos hipóxicos o isquémicos (con o sin reperfusión) por ejemplo en el cerebro o en la enfermedad cardíaca isquémica).

También se describe un método para el tratamiento de un sujeto humano con una condición en donde la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la condición o donde la activación del receptor será beneficiosa, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto humano una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina.

También se describe un método para el tratamiento de dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus del Tipo II, diabetes del Tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa u obesidad, en un sujeto humano en necesidad del mismo, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina.

Como tales, estos compuestos pueden ser favorables en métodos para el tratamiento de enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular, cuyos métodos comprenden administrar a dicho sujeto humano una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina.

La cantidad del compuesto de Fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina que se requiere para lograr el efecto biológico deseado dependerá, por supuesto, de un número de factores, por ejemplo, el modo de administración y la condición clínica precisa del receptor. En general, la dosis diaria estará en el intervalo de 1 mg a 500mg, típicamente de 5mg a 250mg o 5mg a 200mg. Por ejemplo, 7,35mg, 36,75mg, 73,5mg o 147mg (equiv a 5mg, 25mg, 50mg y 100 mg de ácido libre). Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,01 mg a 0,1 g, típicamente 0,01 mg a 10mg, que puede convenientemente ser administrado como una infusión de 0,1 µg a 1 mg, por minuto. Los fluidos de infusión adecuados para este propósito pueden contener, por ejemplo, de 0,01µg a 0,1 mg, por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, de 0,01 µg a 1g de sal de tris. Así, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 0,01µg a 0,1g y las formulaciones de dosis unitaria de administración oral, tales como tabletas o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 mg a 1g. No se indican/esperan efectos toxicológicos cuando un compuesto de la invención se administra en el intervalo de dosificación antes mencionado.

Composiciones Farmacéuticas

Aunque es posible que, para uso en los métodos de la invención, el compuesto de fórmula (IA) como anhídrido en forma cristalina puede administrarse como sustancia neta, es preferible presentar el ingrediente activo en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en donde el agente esté mezclado con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vida pretendida de administración y la práctica

farmacéutica estándar.

5 La invención por lo tanto proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina, en asociación con uno o más portadores, diluyentes, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El portador, diluyente y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor del mismo.

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende a) el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 El término "portador" se refiere a un diluyente, excipiente, y/o vehículo, con el cual se administra un compuesto activo. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener combinaciones de más de un portador. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo esos de origen de petróleo, animales, vegetales o sintéticos, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de ajonjolí y similares. Preferiblemente se emplean como portadores al agua o a soluciones salinas en solución acuosa y soluciones de dextrosa acuosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin, 18th Edition. La elección del portador farmacéutico pueda seleccionarse con relación a la vía de administración pretendida y a la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además del portador, cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de revestimiento, y/o agente(s) de solubilización, adecuados.

15 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo sub-lingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa). La forma de administración más preferida es oral.

20 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, obleas, grageas o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. En general, las formulaciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el compuesto activo de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina con un líquido o portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, una tableta puede prepararse comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente superficialmente activo/dispersante. Las tabletas moldeadas pueden formarse moldeando en una máquina adecuada el compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

25 Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilén glicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, fécula de patata, croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón sódico; o agentes humectantes tales como lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden ser revestidas de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones orales líquidas pueden estar en la forma de, por ejemplo suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de magnesio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilén glicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadores, saborizantes, agentes colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo manitol) según sea adecuado.

30 Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sub-lingual) incluyen grageas que comprenden el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina en una base saborizada, usualmente sacarosa o acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

35 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral convenientemente comprenden preparaciones acuosas estériles del compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina la formulación puede ser isotónica con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones pueden ser administradas intravenosamente, aunque la administración puede ser realizada por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Dichas preparaciones pueden ser preparadas convenientemente al mezclar el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina con agua y volver a la solución resultante estéril e

isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención generalmente contendrán de 0,1 a 5% p/p del compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina.

5 Así, las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención pueden ser formuladas para la administración parenteral por inyección de bolo o infusión continua y pueden presentarse en la forma de dosis unitaria, por ejemplo, como ampollitas, frascos, infusiones de pequeño volumen o jeringas pre-llenadas, o en recipientes de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, amortiguadores, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de toxicidad. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos, antes del uso. La presentación sólida seca puede prepararse al llenar higiénicamente un polvo estéril dentro de recipientes individuales estériles o con el llenado higiénico de una solución estéril en cada recipiente y secando por congelación.

10 Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios de dosis unitaria. Estos pueden prepararse al mezclar el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao o glicéridos y luego formarse en las mezclas resultantes.

15 Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel pueden tomar la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol, o aceite. Los portadores que pueden ser usados incluyen vaselina, lanolina, polietilén glicoles, alcoholes, y combinaciones de dos o más de los mismos. El compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina está generalmente presente a una concentración desde 0,1 a 15% p/p de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

20 Por administración tópica como se usa en la presente, se incluye la administración por insuflación e inhalación. Ejemplos de varios tipos de preparación para administración tópica incluyen ungüentos, cremas, lociones, polvos, pesarios, sprays, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo gotas para ojos o nariz).

25 Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, ser formulados con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes adecuados espesantes y/o gelificantes y/o disolventes. Dichas bases pueden entonces, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuate o aceite de ricino o un disolvente tal como un polietilén glicol. Los agentes espesantes que pueden ser usados incluyen parafina suave, estearato de aluminio, alcohol cetosteárfico, polietilén glicoles, cera microcristalina y cera de abejas.

30 Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán también uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes espesantes.

35 Los polvos para aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden ser formuladas con una base acuosa o no acuosa también comprendiendo uno o más agentes de dispersión, agentes de solubilización o agentes de suspensión.

40 Las composiciones en spray pueden formularse por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados de envases presurizados, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, de por ejemplo gelatina, pueden ser formulados conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden ser usadas en combinación con otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo en combinación con otras clases de fármacos dislipidémicos (por ejemplo estatinas, fibratos, resinas de unión al ácido biliar o ácido nicotínico).

50 El compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina puede usarse en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos por ejemplo en combinación con otras clases de fármacos dislipidémicos por ejemplo inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas) o fibratos o resinas de unión del ácido biliar o ácido nicotínico.

En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación que comprende a) un compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina y b) uno o más agentes terapéuticamente activos.

55 Así, la invención proporciona, en un aspecto adicional, el uso de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades en donde la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en donde la activación del receptor será beneficiosa y el uso del compuesto de fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina en la

fabricación de un medicamento para la terapia de combinación de dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus del Tipo II, diabetes del Tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa u obesidad.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden ser administrados ya sea secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones referenciadas en lo anterior pueden convenientemente ser presentadas para uso en la forma de una formulación farmacéutica, y entonces las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente óptimamente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

10 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos componentes deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación y pueden ser formulados para su administración. Cuando se formulan por separado, pueden proveerse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de tal manera como se conoce para dichos compuestos en la técnica.

15 Cuando está en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada componente puede diferir de esa cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

20 Así, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el compuesto de Fórmula (IA) como anhidrato en forma cristalina junto con otro agente terapéuticamente activo. Un ejemplo de otro agente terapéuticamente activo es Niacina o Atorvastatina sódica.

25 La combinación referenciada en lo anterior puede convenientemente ser presentada para uso en la forma de una formulación farmacéutica, y entonces las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un portador farmacéuticamente aceptable del mismo, representan un aspecto adicional de la invención.

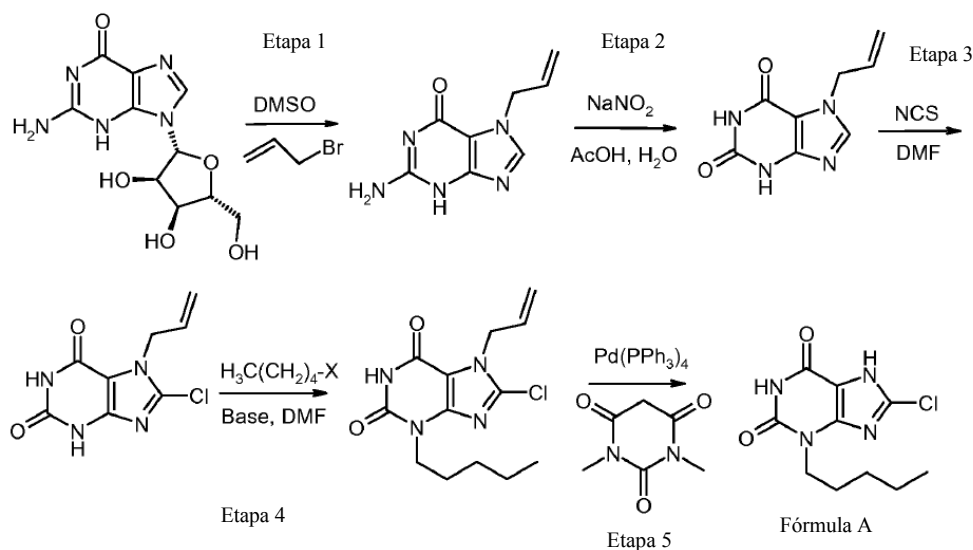
Los compuestos de la presente invención tienen una duración de acción útil.

Métodos de Preparación

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar la sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona como se muestra en el Esquema 1 siguiente.

30

Esquema 1



Las etapas 1, 2, 3, 4 y 5 son como se describe en el documento WO2005/077950, que se incorpora como referencia en su totalidad.

Etapa 1: Alquilación de guanosina con bromuro de alquilo

Etapa 2: Diazotización con nitrito de sodio seguido por hidrólisis para formar la xantina

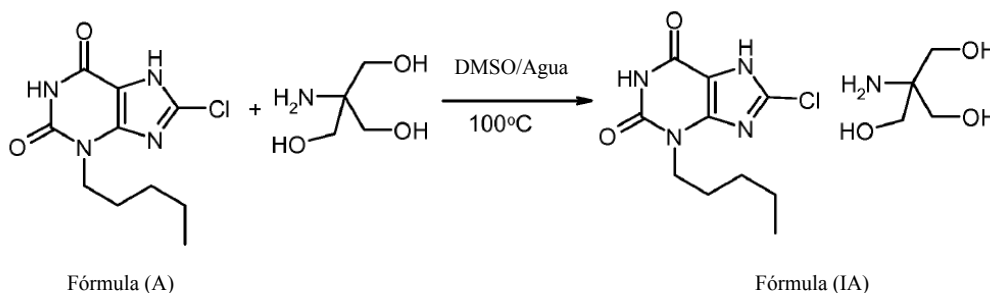
Etapa 3: Cloración

Etapa 4: Alquilación en N3 y/o dialquilación en N1 y N3

5 Etapa 5: Separación del grupo alilo catalizada por paladio

Alternativamente, la etapa 5 puede realizarse por desprotección con ácido dimetilbarbitúrico.

La etapa final en la preparación de esta sal de tris es combinar un compuesto de fórmula (A) con tris(hidroxi)metilaminometano como se muestra a continuación:



10 Los ejemplos establecidos a continuación son ilustrativos de la presente invención y no pretenden limitar en ninguna manera el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 Preparación de sal de Tris Hidroxil Metil Aminometano de 8-Cloro-3-Pentil-3,7-Dihidro-1H-Purina-2,6-Diona (es decir, también conocida como 8-Cloro-3-Pentil-3,7-Dihidro-1H-Purina-2,6-Diona-2-Amino-2-(Hidroxi)metil)-1,3-Propanodiol IUPAC)

20 Se formó un lodo de 1,0 gramos de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona en 10 volúmenes de acetonitrilo al cual se añadió 1,1 equivalentes de tris(hidroxi)metilaminometano en 1,2 volúmenes de agua. La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo a aprox. 75 a 77 °C, lo que disolvió los componentes antes mencionados. La disolución inicial de los componentes fue seguida por una formación de cristales rápida y espontánea. Los cristales de la sal de tris hidroxil metil aminometano de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona fueron aislados por filtración (Rendimiento del Producto: 94%).

Ejemplo 2

Preparación de sal de Tris Hidroxil Metil Aminometano de 8-Cloro-3-Pentil-3,7-Dihidro-1H-Purina-2,6-Diona

25 Se formó un lodo de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (22kg, que contiene aproximadamente 16% de agua) y acetona (125 L) a la cual se añadió una solución de tris(hidroxi)metilaminometano (9,3kg) en agua (79,8kg) a temperatura ambiente. Después de calentamiento cerca del reflujo hasta aproximadamente 55°C, la solución fue filtrada a través de un cartucho de filtro de 1,2 micrómetros a 55°C y se ajustó la temperatura del lote de 61 a 63°C. Después de mantenerla durante 30min, la solución fue enfriada de 53 a 57°C y sembrada con cristales de siembra (0,062kg), que fueron formados en la misma manera a partir de una cristalización de acetona en agua o, como se obtienen tal cual, o a partir del procedimiento del Ejemplo 1 anterior, como un lodo en acetona (2 L). En el procedimiento, la cristalización es sembrada para proporcionar el control del tamaño de partícula y para asegurar que la forma del producto deseado fuera obtenida.

35 La mezcla fue agitada de 53 a 57°C por 1 hora. El lodo resultante luego fue enfriado lentamente con agitación a una temperatura de 18 a 22°C y se cargó acetona (75 L) durante 30 minutos. Después de agitación a una temperatura de 18 a 22°C durante 30 minutos, el lodo resultante fue enfriado a una temperatura de -5 a 0°C, mantenido durante 18 horas, filtrado, y lavado con acetona previamente enfriada (-5 a 0°C) (75L). La sal de tris hidroxil metil aminometano de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona fue secada a una temperatura de 45 a 50 °C bajo vacío. Rendimiento: 18,2 kg (67% de rendimiento).

40

Ejemplo 3

Preparación de sal de Tris Hidroxil Metil Aminometano de 8-Cloro-3-Pentil-3,7-Dihidro-1H-Purina-2,6-Diona

8-Cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (29kg) fue disuelta en DMSO (40L) a una temperatura elevada de aprox. 90 a 100 °C y se filtró a través de un filtro de 5 micrómetros, seguido por un lavado en línea de DMSO (13L).

- 5 Se disolvió tris(hidroximetil)aminometano (15,1 kg) en agua (44L) y se filtró a través de un filtro de 5 micrómetros dentro del mismo recipiente que el ácido madre, seguido por un lavado en línea de agua (15L). El contenido del recipiente fue luego calentado hasta aproximadamente 95 °C para asegurar que se obtenía una solución transparente. El contenido fue enfriado a 88 °C y sembrado con cristales de siembra, en donde los cristales de siembra, formados de la misma manera a partir de una cristalización de acetona en agua u, obtenidos tal cual, o de un procedimiento del Ejemplo 1 anterior. En este procedimiento, la cristalización es sembrada para proporcionar el control del tamaño de partícula y asegurar que la forma del producto deseado fuera obtenida. El lodo sembrado fue mantenido por aproximadamente 30 minutos y enfriado a 0 °C. El producto fue aislado por filtración, lavado con ~5 °C DMSO/agua (1:1, 58L) y ~5°C acetona (2 x 58L). El producto resultante fue secado a 50 °C bajo vacío. Rendimiento: 35,4 kg (83% de rendimiento).

15 Ejemplo 4

Preparación de una formulación de sal de Tris Hidroxil Metil Aminometano de 8-Cloro-3-Pentil-3,7-Dihidro-1H-Purina-2,6-Diona

Componente	Cantidad (mg/tableta)		
	25 mg	50 mg	100 mg
<i>Granulación</i>			
Sal de tris ¹	36,75	73,50	147,00
Polvo de manitol	9,25	18,50	37,00
Povidona	2,50	5,00	10,00
Crospovidona	1,50	3,00	6,00
Agua purificada ²	c.s.	c.s.	c.s.
<i>Combinación de compresión</i>			
Celulosa microcristalina	338,00	280,00	172,00
Crospovidona	8,00	16,00	24,00
Estearato de Magnesio ³	4,00	4,00	4,00
<i>Revestimiento de película acuosa</i>			
Opadry White OY-S-9603	12,00	12,00	12,00
Agua purificada ²	c.s.	c.s.	c.s.
Peso de la tableta	412,00	412,00	412,00

- 20 ¹ Una cantidad de 36,75mg, 73,50 mg o 147,00 mg de sal de Tris es requerida para lograr 25mg, 50mg o 100mg del ácido libre respectivamente, calculado por un factor de conversión de 1,47. La cantidad de sustancia de un fármaco puede ajustarse con base en el ensayo de pureza.

² Se separó agua durante el procesamiento.

³ Fuente Vegetal.

- 25 La sal de tris, polvo de manitol, povidona, crospovidona y agua purificada fueron granulados utilizando un granulador del lecho fluido. El lecho fluido fue luego secado. El granulado fue combinado con celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio y comprimido en una prensa de tabletas. Las tabletas resultantes fueron luego cubiertas con un revestimiento de película acuoso de opadry y agua.

La povidona (polivinilpirrolidona) es un polímero sintético que consiste en grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona y

pesos moleculares medios que varían de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 700.000 suministrado por BASF Chemicals. La povidona se usa como aglutinante durante el procedimiento de granulación.

La crospovidona es una povidona entrelazada y es un agente disgregante y de disolución de tabletas insoluble en agua usado a una concentración de 2 a 5% en las tabletas. Es suministrado por BASF Chemicals.

- 5 El Opadry White OY-S-9603 es un material de revestimiento de película propio suministrado por Colorcon. Se hace referencia al Archivo Maestro de Colorcon Número 721 para la fabricación y control del Revestimiento de Película Acuoso de Opadry White OY-S-9603.

- De acuerdo con esta invención, las varias formas de los compuestos de la presente invención (es decir, que incluyen los solvatos de los mismos) se distinguen entre sí usando diferentes técnicas de caracterización o identificación. Dichas técnicas, incluyen ¹³C Resonancia Magnética Nuclear (RMN), ³¹P Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Infrarrojo (IR), Raman, difracción en polvo de rayos X, etc., y/u otras técnicas tales como Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) (es decir, que mide la cantidad de energía (calor) absorbido o liberado por una muestra a medida que es calentada, enfriada o mantenida a temperatura constante).

- 15 Específicamente, la sal de tris de la presente invención es sustancialmente como se muestra por los datos descritos en los Figuras 1 a 6.

Los siguientes datos de caracterización fueron generados para la sal de trishidroximetil amino metano (tris) de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona de la presente invención (Fórmula (IA)).

Se reconocerá que los datos de los espectros y difracción variarán ligeramente de acuerdo con diversos factores tales como temperatura, concentración e instrumentación usados.

- 20 Ejemplo 5

Espectro de absorción UV/visible

El Espectro de Absorción UV/visible fue obtenido en acetonitrilo:agua 95:5. Una muestra de 0,02 mg/ml de la sal de tris fue preparada y analizada con una longitud de trayectoria de 1 cm. Los espectros fueron acumulados a una velocidad de exploración de 300 nm/min en un espectrómetro Varian Cary 50.

Absorbancia máxima (nm), λ_{max}	Coefficiente de absorción molar, (ϵ)
278	12500
206	20700

25

Ejemplo 6

Calorimetría de exploración diferencial (dsc): punto de fusión

El punto de fusión o comportamiento térmico de la sal de tris de la presente invención fue investigado por calorimetría de exploración diferencial (DSC). La activación de la fusión se observó típicamente a $212^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

- 30 El trazo de DSC fue obtenido usando un calorímetro TA Q 1000. La muestra fue pesada en un crisol de aluminio, se colocó una tapa de crisol en la parte superior y se onduló ligeramente sin sellar el crisol. El experimento fue efectuado usando una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Ejemplos 7 y 8

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C

- 35 Los espectros de ¹H RMN fueron adquiridos en un espectrómetro Varian de 400MHz a 25 °C (298K). La muestra fue disuelta en DMSO_{d6} y se reportaron los cambios químicos en ppm con relación a la señal del tetrametilsilano (TMS) a 0 ppm. Las constantes de acoplamiento (J) están en hertzios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y están designados como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete), br (amplio).

¹H NMR (400 MHz, DMSO_{d6}) δ ppm: 10,07-5,41 (br, 7H), 3,80 (t, 2H), 3,52 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Los espectros de ¹³C RMN fueron adquiridos en un espectrómetro Varian de 100 MHz a 25 °C (298 K). La muestra fue disuelta en DMSO_{d6} y los cambios químicos fueron reportados con relación a la señal de TMS a 0 ppm.

¹³C RMN (100 MHz, DMSO_{d6}, 25 mg/mL 25°C) δ ppm: 157,0, 151,0, 150,9, 142,8, 115,2, 61,0, 59,4, 42,0, 28,4, 27,3, 22,0, 13,9

Ejemplo 9

Espectro de Masas por Ionización usando de Electropulverización de Iones Positivos

5 Los espectros de masas fueron recolectados en un Q-TOF Premier LC-MS. Las muestras fueron disueltas en acetonitrilo/agua y ionizadas mediante ionización por electropulverización. La temperatura del gas de desolvatación estuvo a 350 °C y el caudal de flujo del gas de desolvación fue 600 L/hr. El voltaje del rociado fue 3,5 kV y la fuente de temperatura fue mantenida a 120 °C. El caudal de flujo del gas de colisión fue 0,5 ml/min.

10 La masa precisa de la molécula protonada fue medida a 257,0804 Da. La masa calculada de este ión es de 257,0805 Da.

MS (m/z): 257,0804 Da [M+H]⁺: 187, 170, 144 (la medición concuerda con la composición elemental de este ión con un error de 0,3 ppm).

Ejemplo 10

Espectro de Infrarrojo (IR)

15 Espectro de Infrarrojo ATR: Número de onda de Pico (cm⁻¹) 3370, 3041 , 2946, 2858, 1680, 1656, 1528, 1266, 1243, 1078, 1068, 1049.

El espectro de infrarrojo DATR fue adquirido después de 128 exploraciones a una resolución de cm⁻¹ en un SensIR Travel IR DATR.

Ejemplo 11

20 Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD)

La sal de tris de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona de la presente invención es cristalina como se indica por los datos de la difracción de rayos X en polvo (XRPD) y es como se muestra en la Figura 2.

25 El difractograma de rayos X en polvo (XRPD) mostrado en la Figura 2 fue obtenido en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro equipado con un detector X'Celerator y utilizando una ranura de divergencia fija. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Ka, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador 40 mA, ángulo de inicio: 2,0 °2θ, ángulo final 40 °2θ, tamaño de la etapa 0,017 °2θ. La muestra fue girada durante la adquisición de los datos. Los ángulos XRPD Característicos y las distancias interplanares d se registraron en la Tabla 1.

Tabla 1

30 Angulos de los Picos de XRPD y distancias interplanares d Característicos

La persona experta reconocerá que las posiciones de pico de XRPD son afectadas por las diferencias en la altura de la muestra. Las posiciones de pico enunciadas en la presente están por lo tanto sujetas a una variación de +/-0,2 grados 2-theta.

Posición (±0,2°2-theta)	Distancia interplanar d (Å)
10,1	8,7
10,5	8,4
12,2	7,3
13,0	6,8
13,5	6,5
17,3	5,1
17,5	5,1
17,9	5,0
18,3	4,8

ES 2 527 354 T3

19,2	4,6
19,8	4,5
20,2	4,4
20,6	4,3
20,9	4,2
21,7	4,1
22,1	4,0
23,3	3,8
23,9	3,7
24,6	3,6
26,3	3,4
27,1	3,3
27,9	3,2
28,2	3,2
28,6	3,1
29,6	3,0

Ejemplo 12

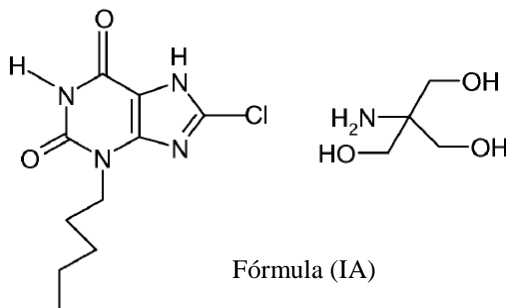
Análisis Elemental

- 5 La estequiometría de la sal de trometamina (tris) es confirmada por los datos del análisis elemental presentado, que concuerda con los valores teóricos para la fórmula molecular correspondiente.

Fórmula molecular	$C_{(14)}H_{(24)}N_{(5)}S_{(0)}$	
Elemento	% p/p Teórico	% p/p Encontrado
C	44,5	44,7
H	6,4	6,3
N	18,5	18,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es anhidrato de tris(hidroximetil)aminometano de 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Fórmula (IA)):

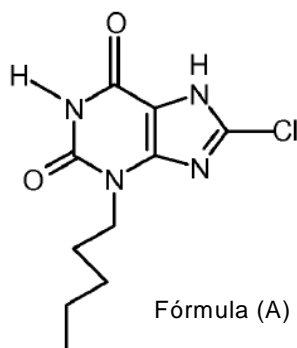


5 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un patrón de XRPD que comprende los siguientes picos:

Posición ($\pm 0,2^\circ 2\text{-theta}$)	Distancia interplanar d ((Å))
10,1	8,7
10,5	8,4
12,2	7,3
13,0	6,8
13,5	6,5
17,3	5,1
17,5	5,1
17,9	5,0
18,3	4,8
19,2	4,6
19,8	4,5
20,2	4,4
20,6	4,3
20,9	4,2
21,7	4,1
22,1	4,0
23,3	3,8
23,9	3,7
24,6	3,6
26,3	3,4
27,1	3,3
27,9	3,2

28,2	3,2
28,6	3,1
29,6	3,0

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un patrón de XRPD que es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
- 5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la forma cristalina del compuesto se caracteriza por una endoterma de fusión con una temperatura de activación de fusión de 212 ± 2 °C en un termograma de DSC.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la forma cristalina del compuesto se caracteriza por los siguientes picos de absorción en un espectro ATR-IR: 3370, 3041, 2946, 2858, 1680, 1656, 1528, 1266, 1243, 1078, 1068, 1049 ± 1 cm⁻¹.
- 10 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la forma cristalina del compuesto se caracteriza en que tiene un espectro de infrarrojo ATR que es sustancialmente como se muestra en la Figura 6.
7. Una combinación que comprende a) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y b) uno o más agentes terapéuticamente efectivos.
8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usarse en terapia.
- 15 9. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 para usarse en el tratamiento de dislipidemia mixta, dislipidemia diabética o hiperlipoproteinemia.
10. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 para usarse en el tratamiento de diabetes mellitus del Tipo II.
- 20 11. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 para usarse en el tratamiento de dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus del Tipo II, diabetes del Tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular.
12. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 para usarse en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 25 13. Una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
14. Un método para la preparación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, dicho método comprende una etapa de mezclado de un compuesto de Fórmula (A)



- 30 con tris(hidroximetil)aminometano.

ESPECTRO DE IR - FORMA ANHIDRATO DE COMPUESTO SAL DE TRIS DE 8-CLORO-3-PENTIL-3,7-DIHIIDRO-1H-PURINA-2,6-DIONA

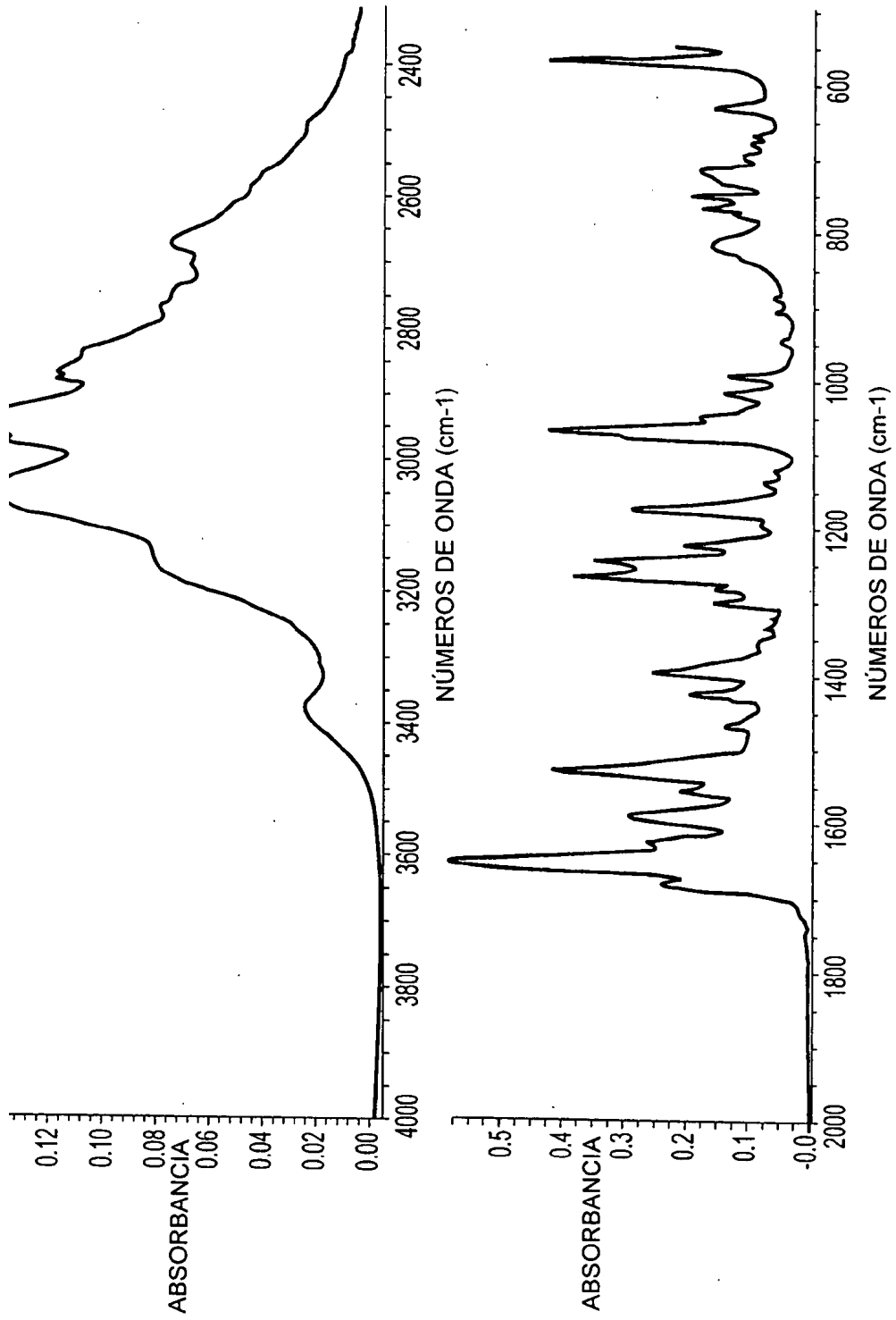


FIG. 1

XRPD DE SAL DE TRIS DE 8-CLORO-3-PENTIL-3,7-DIHIIDRO-1H-PURINA-2,6-DIONA

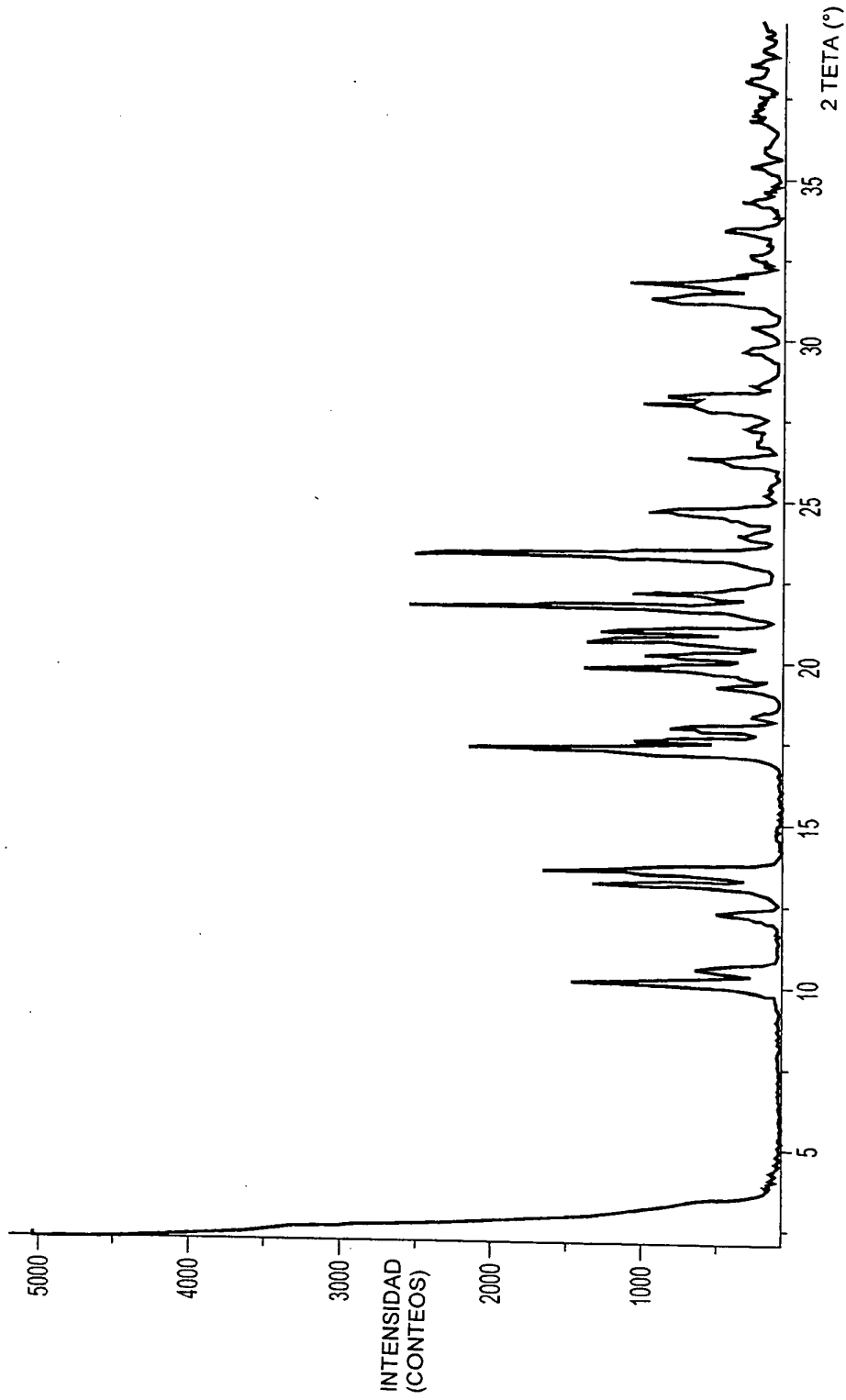


FIG. 2

ESPECTRO DE RMN-H¹ EN DMSO-d₆ DE SAL DE TRIS DE 8-CLORO-3-PENTIL-3,7-DIHIIDRO-1H-PURINA-2,6-DIONA

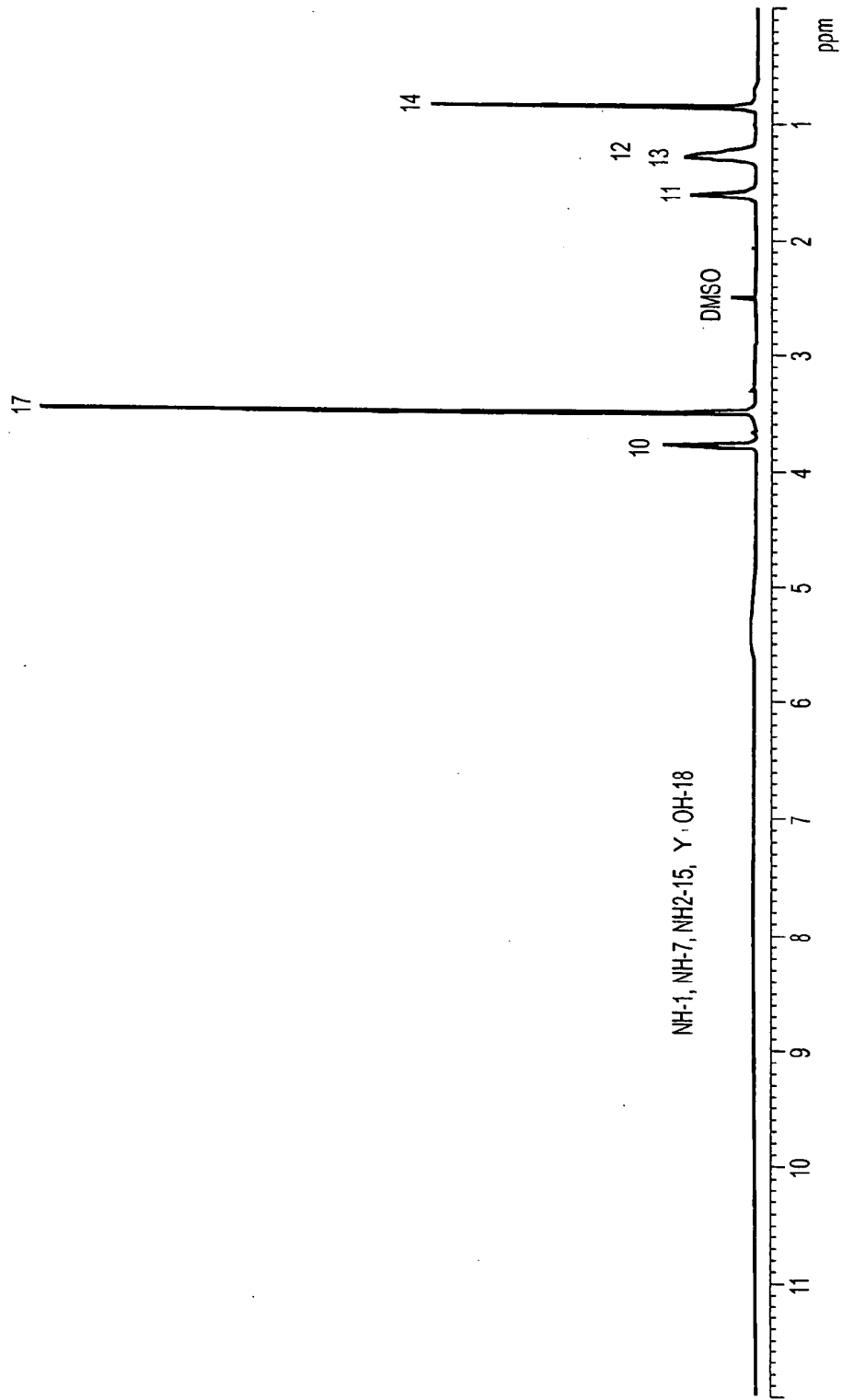


FIG. 3

ESPECTRO DE RMN-C¹³ EN DMSO-d₆ DE SAL DE TRIS DE 8-CLORO-3-PENTIL-3,7-DIHIDRO-1H-PURINA-2,6-DIONA

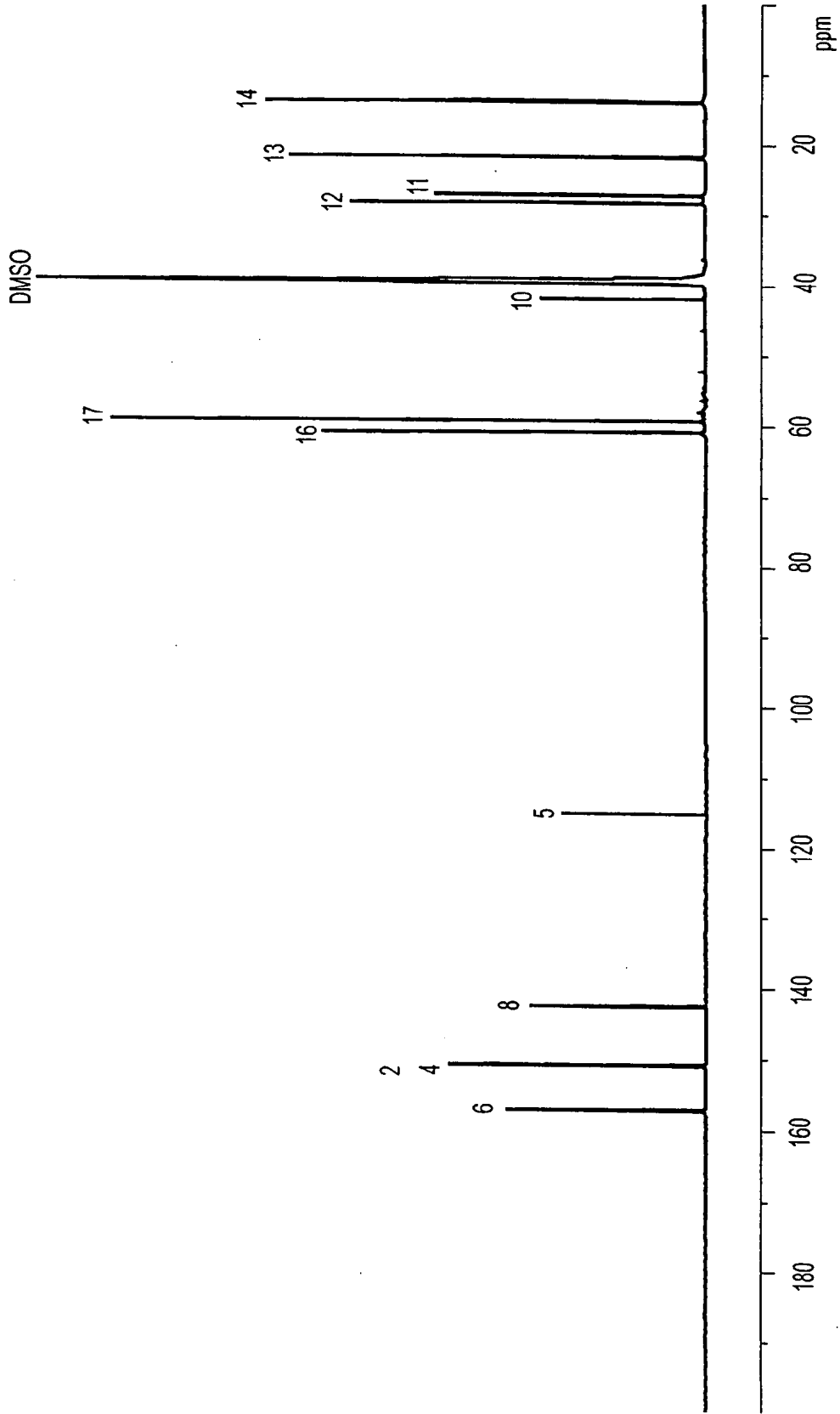


FIG. 4

ESPECTRO DE MASAS CON IONIZACIÓN POR ELECTROPULVERIZACIÓN DE SAL DE TRIS DE 8-CLORO-3-PENTIL-3,7-DIHIDRO-1H-PURINA-2,6-DIONA

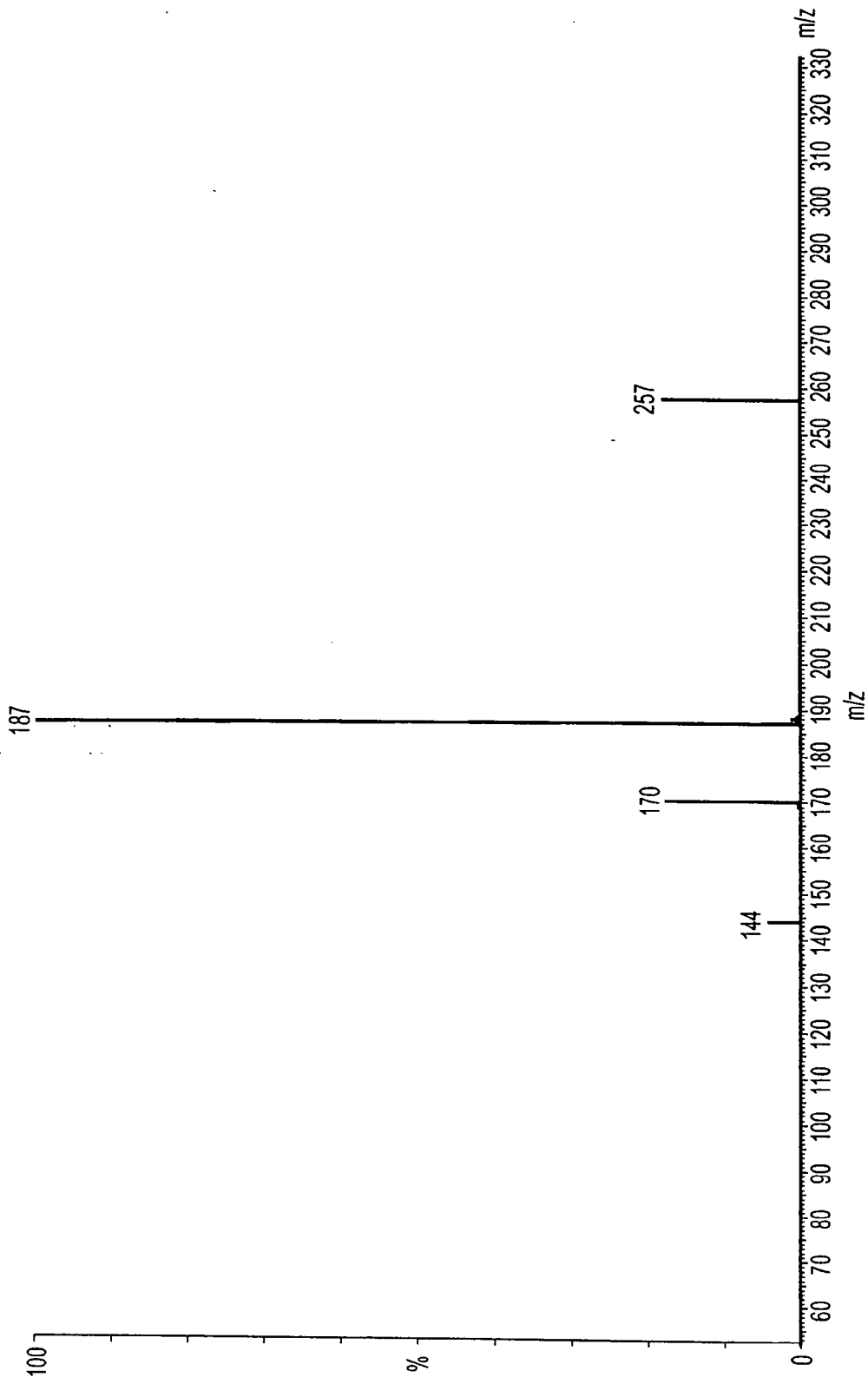


FIG. 5

ESPECTRO INFRARROJO ATR DE SAL DE TRIS DE 8-CLORO-3-PENTIL-3,7-DIHIDRO-1H-PURINA-2,6-DIONA

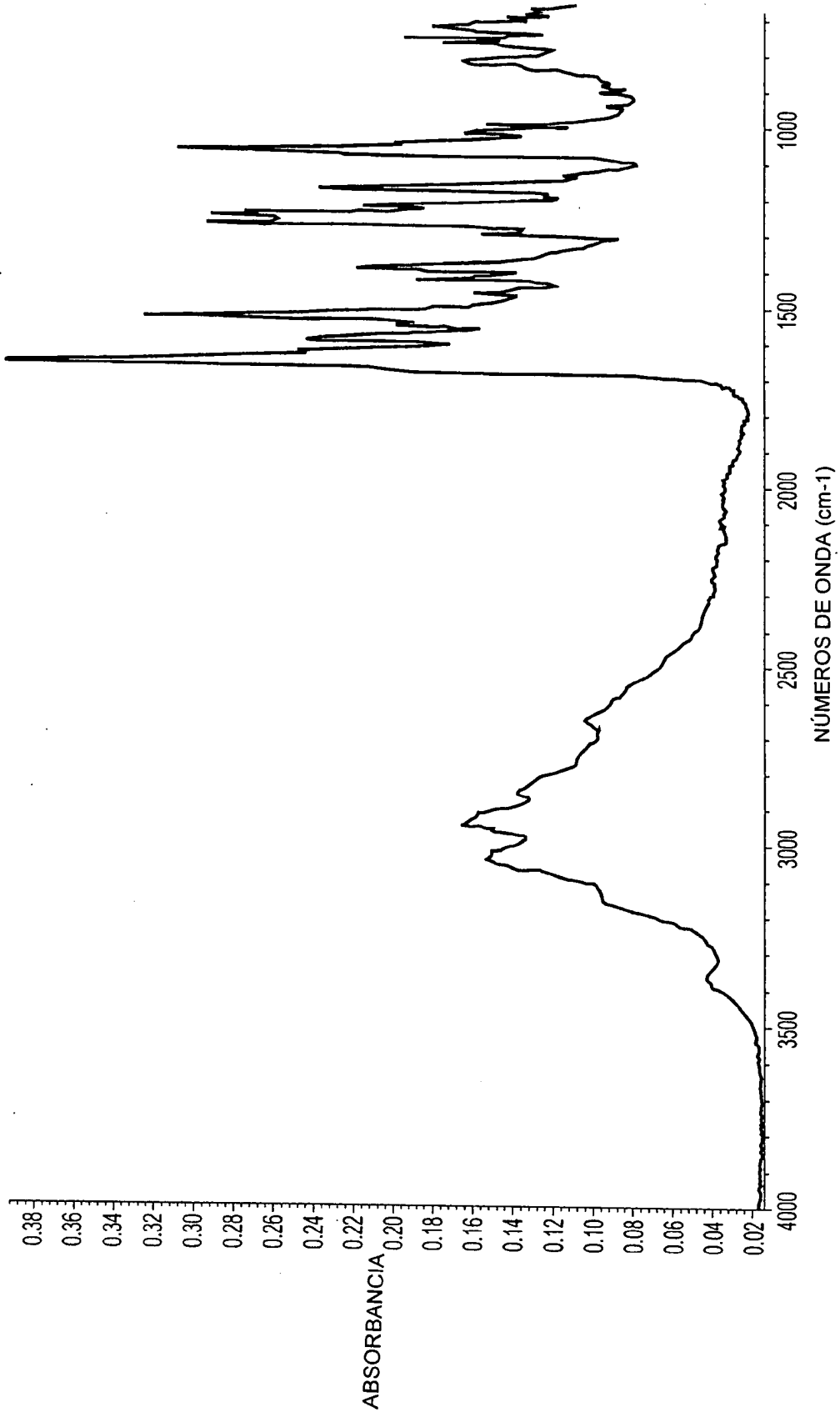


FIG. 6