

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 559**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2005 E 05802077 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 1799215**

54 Título: **Sales de un compuesto heterocíclico que se une a quimiocinas, y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

29.09.2004 US 614790 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.09.2016

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)
500 Kendall Street
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**CRAWFORD, JASON B.;
ZHU, YONGBAO;
CHEN, GANG;
BAIRD, IAN R. y
SKERLJ, RENATO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

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

ES 2 581 559 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 de un compuesto heterocíclico que se une a quimiocinas, y métodos de uso de las mismas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a sales de un compuesto heterocíclico que se une a quimiocinas, y divulga métodos para su uso y métodos para la preparación de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

Las citocinas quimiotácticas, o quimiocinas, son una familia de proteínas, de aproximadamente 8-10 kDa de tamaño que funcionan, al menos en parte, mediante la modulación de un complejo y la superposición de un conjunto de actividades biológicas importantes para el movimiento de células linfoides y la extravasación e infiltración tisular de leucocitos en respuesta a agentes provocadores (véase, por ejemplo: P. Ponath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7:1-18, 1998). Los receptores celulares para esas proteínas se clasifican en función del ligando de quimiocina natural. Los receptores de β -quimiocinas se designan con el prefijo "CCR", mientras que los receptores de α -quimiocinas se designan con el prefijo CXCR". El ligando de quimiocina natural para el receptor CXCR4 es el factor derivado de células estromales 1 (SDF-1).

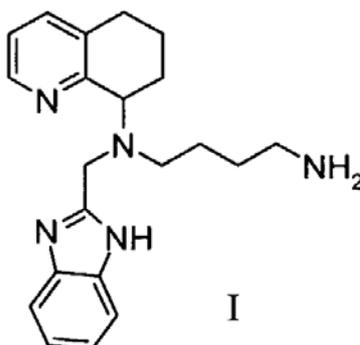
La inhibición de la unión del SDF-1 al CXCR4 por inhibidores de molécula pequeña específicos se ha demostrado en un modelo que reduce la gravedad de la patogenia de la artritis inducida por colágeno II (P. Matthys, S. Hatse, K. Vermiere, A. Wuyts, G. Bridger, G.W. Henson, E. De Clercq, A. Billiau y D. Schols, *J. Immunol.* 107: 4686-4692, 2001). Este modelo, que se usa como modelo de estudio para la patogenia de la artritis reumatoide en seres humanos, demuestra que el SDF-1 desempeña un papel clave en la patogenia de la artritis murina inducida por colágeno. Análogamente, el uso de inhibidores del CXCR4 de molécula pequeña se ha demostrado, en un modelo murino, que reduce una serie de parámetros patológicos relacionados con la inflamación de tipo asmático en la inflamación inducida por alérgenos (N. W. Lukacs, A. Berlin, D. Schols, R.T. Skerlj, G. J. Bridger, *Am. J. Pathology*, 160 (4): 1353-1360, 2002).

Se han implicado dos receptores de quimiocina específicos, el CXCR4 y el CCR5, en la etiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El fenotipo viral con tropismo por la línea celular T (T-trópico) del VIH requiere para la infección una asociación con el receptor CXCR4, que se expresa en la superficie de determinadas células del sistema inmune (Carroll et al., *Science*, 276: 274-276, 1997). Específicamente, se requiere una interacción entre el VIH y el receptor CXCR4 para la fusión de la membrana, una etapa necesaria en la infección de las células inmunes del huésped.

Los compuestos heterocíclicos divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 5.583.131, la patente de Estados Unidos n.º 5.698.546 y la patente de Estados Unidos n.º 5.817.807 se unen selectivamente al receptor CXCR4, inhibiendo la unión del ligando natural SDF-1. Tal unión puede mostrar efectos antiinflamatorios. La unión también evita de un modo competitivo la unión del VIH T-trópico con el receptor, y confiere, por tanto, un efecto preventivo frente a la infección por VIH.

El compuesto de Fórmula I, la (S)-(N'-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-1,4-butanodiamina, se divulga y se reivindica junto con las sales, las formas profármaco y las formas estereoisoméricas del mismo en el documento WO 03055876.

Preferentemente entre las sales farmacéuticamente aceptables descritas en el documento WO 03055876, y es la única forma de sal preparada en el mismo, está la sal bromhidrato. Se pretende usar el compuesto de Fórmula I como agente farmacéutico dosificado por vía oral en el tratamiento de infecciones por VIH, y las presentes sales de Fórmula I presentan problemas asociados a la higroscopicidad.



Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevas sales cristalinas farmacéuticamente aceptables de Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones. Se divulgan también métodos para la preparación de las mismas. La presente invención
5 divulga también métodos para el uso de las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención.

La presente invención divulga un método para la preparación de una sal cristalina de Fórmula I, usando un ácido orgánico como contraión. En un ejemplo particular, la presente invención divulga un método para la preparación de una sal de Fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula I con un ácido en un disolvente
10 para obtener una sal de un compuesto de Fórmula I, en el que dicha sal es citrato, edetato, lactato, maleato, mandelato, mesilato, tereftalato, benzoato sustituido o no sustituido, orotato, bencenosulfonato sustituido o no sustituido, naftoato, napsilato o tosilato.

En un ejemplo particular, el ácido es ácido benzoico, opcionalmente sustituido con un sustituyente orgánico o inorgánico conocido en la técnica. Por ejemplo, el ácido puede ser un ácido benzoico sustituido con hidroxí o amino.
15

En el método anterior, la proporción de ácido orgánico con respecto al compuesto de Fórmula I puede ser de aproximadamente 1:1. De modo alternativo, la proporción de ácido orgánico con respecto al compuesto de Fórmula I puede ser de aproximadamente 2:1 o 3:1.
20

En el método anterior, el disolvente puede comprender un alcohol, y puede comprender adicionalmente un medio acuoso. En una realización, una solución del compuesto de Fórmula I y el ácido se concentra hasta que la solución resultante se vuelve turbia en comparación con la solución antes de su concentración. Asimismo, una solución del compuesto de Fórmula I y el ácido se puede sembrar con una sal. En ejemplos particulares, el ácido es ácido 4-hidroxibenzoico en un disolvente que comprende alcohol y agua. El alcohol se puede calentar antes de añadir el agua, y el agua se puede añadir hasta que la solución resultante se vuelve turbia en comparación con la solución antes de la adición de agua. Ejemplos de alcoholes que se pueden usar en los métodos de la invención incluyen, si bien no se limitan a los mismos, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, o una mezcla de los mismos. En ejemplos particulares, el alcohol es metanol.
25
30

En ejemplos particulares, un compuesto de Fórmula I se puede poner en contacto con ácido 4-hidroxibenzoico para proporcionar una solución metanólica que tiene una molaridad de aproximadamente 0,5 M. La solución metanólica se puede calentar hasta una temperatura entre 30 y 80 grados Celsius, preferentemente hasta una temperatura entre 45 y 60 grados Celsius, o más preferentemente hasta aproximadamente 50 grados Celsius. En ejemplos particulares, se añaden aproximadamente tres volúmenes de agua a la solución metanólica, y la solución resultante se calienta hasta aproximadamente 50 grados Celsius. La solución metanólica se puede sembrar con una pequeña cantidad de la sal 4-hidroxibenzoato cristalina del compuesto de Fórmula I. La solución metanólica también se puede enfriar para precipitar un compuesto de Fórmula I en forma de una sal 4-hidroxibenzoato cristalina.
35

La presente invención divulga métodos para producir sales de Fórmula I que son más estables cuando se almacenan a granel antes de la fabricación, particularmente antes de la formación de comprimidos. Adicionalmente, el proceso actual evita problemas asociados a la higroscopicidad cuando se produce una absorción de humedad durante el almacenado. Debido a que el fármaco puede ser eficaz en dosificaciones pequeñas, es particularmente importante la precisión en la dosis. Una menor tendencia a la higroscopicidad es importante ya que la precisión en la pesada del compuesto a granel para fines analíticos y de fabricación, particularmente de formación de comprimidos, podría verse afectada si el peso del compuesto se puede atribuir parcialmente al peso del agua de hidratación. Así pues, sería necesario un ensayo continuo para asegurar que se proporciona la cantidad adecuada de fármaco activo.
40
45

La presente invención proporciona también sales farmacéuticas cristalinas que exhiben una estabilidad química y térmica mejorada con respecto a otras sales. En ejemplos particulares, la presente invención proporciona una sal cristalina farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I, siendo la sal 4-hidroxibenzoato, 4-aminobenzoato, 4-hidroxibencenosulfonato, 4-aminobencenosulfonato, benzoato u orotato. En ejemplos más particulares, la sal es 4-hidroxibenzoato, 4-aminobenzoato, 4-hidroxibencenosulfonato o 4-aminobencenosulfonato.
50
55 En ejemplos aún más particulares, la sal es 4-hidroxibenzoato. La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una sal benzoato cristalina de un compuesto de Fórmula I, que tiene menos higroscopicidad que la sal bromhidrato o clorhidrato de dicho compuesto de Fórmula I. La sal benzoato es más estable durante el almacenado que la sal bromhidrato o clorhidrato de dicho compuesto de Fórmula I. La sal benzoato tiene también una estabilidad mejorada en comparación con la base libre, cuando se mide a una temperatura de aproximadamente 30 grados Celsius y superior, o de aproximadamente 40 grados Celsius y superior. En un ejemplo particular, la sal benzoato puede ser 4-hidroxibenzoato.
60
65

Asimismo, la presente invención divulga métodos para la modulación de un receptor CXCR4, un receptor CCR5, o ambos, que comprende poner en contacto una célula que tiene el receptor con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal de un compuesto de Fórmula I tal y como se ha descrito previamente, y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En ejemplos particulares, la presente invención divulga un método para el tratamiento de una afección mediada por un receptor CXCR4, un receptor CCR5, o ambos, que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de las sales y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Ejemplos de afecciones mediadas por un receptor CXCR4 o CCR5 incluyen, si bien no se limitan a las mismas, angiogénesis, aterosclerosis o trombosis aguda, infecciones retrovirales como la del VIH, artritis tal como artritis reumatoide, alergia, enfermedades inflamatorias tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda mediada por neutrófilos, y lesión por isquemia/reperfusión hasta enfermedades crónicas tales como asma, o un tumor (sólido o metastásico) que incluye, si bien no se limita a los mismos, glioblastoma, neoplasias malignas relacionadas con la sangre tales como linfoma (linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin), mieloma, fibroma, astrocitoma, leucemia aguda y crónica y tumores del sistema nervioso central (SNC), es decir, ependimoglioma, meduloblastoma, oligodendroglioma y espongiblastoma. El tumor puede ser de cerebro, de ovario, de mama, de próstata, de pulmón o de tejido hematopoyético. Otros ejemplos de afecciones mediadas por un receptor CXCR4 o CCR5 incluyen rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial, anafilaxia sistémica o reacciones de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a las picaduras de insectos, enfermedades autoinmunes, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes de aparición juvenil, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo a injertos tal como rechazo de aloinjertos o enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondiloartropatías, esclerodermia, psoriasis, dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria, vasculitis, miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica, o una afección asociada a la inmunosupresión.

En los métodos de tratamiento anteriores, el sujeto puede ser un ser humano o un animal. En ejemplos particulares, el sujeto puede estar sometido a quimioterapia, radioterapia, curación de heridas, tratamiento de quemaduras, o terapia para una enfermedad autoinmune.

Descripción detallada de la invención

La invención divulga métodos para preparar nuevas formas cristalinas del compuesto de Fórmula I. En general, los procedimientos implican el mezclado del compuesto de Fórmula I básico con un contraión ácido, seguido del aislamiento de la sal.

La invención divulga un proceso sencillo para la formación de una sal entre el compuesto de Fórmula I y una serie de ácidos inorgánicos. La proporción estequiométrica del ácido con respecto al compuesto de Fórmula I puede ser variada. La lista siguiente de ácidos inorgánicos adecuados que representan ácidos adecuados para su uso en la formación de una sal con el compuesto de Fórmula I incluye, por ejemplo, cloruro, sulfato, fosfato, nitrato, bromuro, fluoruro, yoduro.

Asimismo, la presente invención divulga un proceso para la formación de una sal entre un ácido orgánico y el compuesto de Fórmula I. La lista siguiente de ácidos orgánicos adecuados que representan ácidos adecuados para su uso en la formación de sales de acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente invención incluye, por ejemplo, acetato, aspartato, bencenosulfonato, citrato, edetato, lactato, maleato, mandelato, mesilato, D-tartrato, L-tartrato, tereftalato, 4-hidroxibenzoato, 4-aminobenzoato, orotato, 4-hidroxibencenosulfonato, 4-aminobencenosulfonato, benzoato, naftotato, napsilato, tosilato.

Asimismo, la presente invención divulga un proceso nuevo para la formación de una sal cristalina entre un ácido orgánico y el compuesto de Fórmula I. Aniones orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, 4-hidroxibenzoato, 4-aminobenzoato, 4-aminobencenosulfonato, 4-hidroxibencenosulfonato, benzoato, bencenosulfonato, orotato.

El proceso se ilustra mediante la formación de una sal 4-hidroxibenzoato del compuesto de Fórmula I. En un ejemplo, un compuesto de Fórmula I se disuelve en un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado es normalmente un alcohol, que incluye, si bien no se limita a los mismos, metanol, etanol, isopropanol, butanol o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de otros disolventes adecuados incluyen dimetilformamida, N-metilpirrolidina, etilenglicol. Solventes preferentes son el metanol o el etanol o el isopropanol. Después se añade ácido 4-hidroxibenzoico en forma de un sólido o en forma de una solución en el mismo disolvente. El ácido se usa normalmente en una relación molar de 1,0:1 a 1,2:1 con respecto al compuesto de Fórmula I. La concentración del compuesto de Fórmula I en el disolvente seleccionado es normalmente de aproximadamente 0,5 moles/l, o de aproximadamente 4,5 equivalentes en peso de disolvente. Seguidamente la mezcla se agita y se calienta para conseguir la solvatación, la cual se produce generalmente a 30-80 °C, y preferentemente a aproximadamente 45-60 °C. Se añade después un segundo disolvente, que normalmente es agua. Por lo general se añaden 8-10 equivalentes en peso para conseguir una ligera turbiedad. El pH de la solución se puede ajustar opcionalmente en este momento hasta un intervalo entre 7 y 8 con hidróxido sódico acuoso y/o ácido clorhídrico. A continuación la

mezcla se enfría, con agitación, para causar la precipitación de la sal, normalmente en forma de cristales. Se puede efectuar una siembra de la mezcla durante el enfriamiento. La sal se aísla mediante filtración.

5 Las sales preparadas mediante los procedimientos descritos exhiben unas características deseables cuando se comparan con la base libre cristalina, tal como una estabilidad química y térmica mejorada.

Utilidad y administración

10 La invención se dirige a sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I que modulan la actividad de los receptores de quimiocina. Los receptores de quimiocina incluyen, si bien no se limitan a los mismos, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR3, y CXCR4.

15 La invención proporciona sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I que muestran efectos protectores sobre células diana frente a la infección por VIH mediante su unión específica al receptor de quimiocina, influyendo, por tanto, en la unión de un ligando natural al CCR5 y/o CXCR4 de una célula diana.

20 Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención son útiles como agentes que influyen en receptores de quimiocina, tales como CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR3, CXCR4, en los que tales receptores de quimiocina se han correlacionado como importantes mediadores de muchas enfermedades inflamatorias y también inmunorreguladoras.

25 Otras enfermedades que también están implicadas con las quimiocinas como mediadores incluyen angiogénesis, y tumorigénesis tales como tumores de cerebro y de mama. Por tanto, un compuesto que modula la actividad de tales receptores de quimiocina es útil para el tratamiento o la prevención de tales enfermedades.

30 El término "moduladores" tal como se usa en el presente documento se pretende que englobe antagonistas, agonistas, antagonistas parciales y/o agonistas parciales, es decir, inhibidores, y activadores. En una realización de la presente invención, las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I muestran un efecto protector frente a la infección por VIH mediante la inhibición de la unión del VIH a un receptor de quimiocina tal como CCR5 y/o CXCR4, de una célula diana. Tal modulación se obtiene mediante un método que comprende poner en contacto una célula diana con una cantidad del compuesto que es eficaz para inhibir la unión del virus al receptor de quimiocina.

35 Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención que inhiben la actividad y la función de los receptores de quimiocina se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la inflamación, y que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxia sistémica o reacciones de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a las picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo a injertos, que incluye rechazo de aloinjertos o enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo la psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; y cánceres.

50 Además, las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención que activan y promueven la función de los receptores de quimiocina se usan para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la inmunosupresión tal como en personas sometidas a quimioterapia, radioterapia, curación de heridas y tratamiento de quemaduras, terapia para una enfermedad autoinmune u otra terapia con fármacos (por ejemplo, terapia con corticoides) o una combinación de fármacos convencionales usada en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y el rechazo a injertos/transplantes, lo que causa la inmunosupresión; la inmunosupresión debida a una deficiencia congénita en la función de los receptores u otras causas; y enfermedades infecciosas, tales como enfermedades parasitarias que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, infecciones por helmintos tales como nemátodos (gusanos redondos); tricuriasis, enterobiasis, ascariasis, anquilostomas, estrongiloidiasis, triquinosis, filariasis; trematodos; gusanos viscerales, larva migratoria visceral (por ejemplo, *Toxocara*), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, *Anisakis spp.*, *Phocanema ssp.*), larva migratoria cutánea (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*); el protozoo que causa la malaria *Plasmodium vivax*, citomegalovirus humano, herpesvirus saimiri y herpesvirus del sarcoma de Kaposi, también conocido como herpesvirus humano 8, y el poxvirus *Moluscum contagiosum*.

65 Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden usar en combinación con cualquier otro agente activo o composición farmacéutica en los que tal terapia de combinación es útil para modular la

actividad de los receptores de quimiocina y, por tanto, para prevenir y tratar enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

5 Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden usar adicionalmente en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención y el tratamiento del VIH. Ejemplos de tales agentes incluyen:

- 10 (1) inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido tal como el fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina/zidovudina; abacavir/lamivudina/zidovudina; emtricitabina; amdoxovir; alovudina; DPC-817; SPD-756; SPD-754; GS7340; ACH-126-443 (beta)-L-F d4C; didanosina, zalcitabina, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina todoxilo, etc.;
- 15 (2) inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidante tal como immunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, TMC-125; DPC-083; capravarina; calanolida A, series SJ-3366, etc.;
- (3) inhibidores de la proteasa tales como saquinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, TMC-114, DPC684, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, etc.;
- (4) inhibidores de la entrada tales como T-20; T-1249; PRO-542; PRO-140; TNX-355; series BMS-806; y 5 hélices;
- 20 (5) inhibidores del receptor CCR5 tales como SCH-C (o SCH351125); SCH-D y SCH350634; TAK779; UK 427,857 TAK 449; y GSK-873,140 (ONO-4128)
- (6) inhibidores de la integrasa tales como L-870,810; GW-810781 (S-1360); y
- (7) inhibidores de la gemación tales como PA-344; y PA-457.

25 Las combinaciones de las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención con agentes anti-VIH no se limitan a (1), (2), y/o (3), sino que incluyen combinaciones con cualquier agente útil en el tratamiento del VIH. Las combinaciones de los compuestos de la invención y otros agentes anti-VIH se pueden administrar por separado o conjuntamente. La administración de un agente puede ser antes, durante o después de la administración de otro agente o agentes.

30 Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden administrar por vía oral, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, mediante infusión o inyección intracisternal, inyección subcutánea, administración transdérmica o transmucosa, o mediante implante. También se pueden administrar mediante un pulverizador de inhalación, o por vía nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular por separado o conjuntamente, en unidades de dosificación adecuadas que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales, no tóxicos, apropiados para cada vía de administración.

35

Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se usan para tratar animales, incluyendo ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos y monos. Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención son también eficaces para su uso en seres humanos.

40

Las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden administrar por separado o como una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, etc.; formulaciones líquidas tales como jarabes, inyecciones, etc.) y se pueden administrar por vía oral o por vía no oral. Ejemplos de formulaciones no orales incluyen inyecciones, gotas, supositorios, óvulos vaginales.

45

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de los receptores de quimiocina, un nivel de dosificación apropiado será por lo general de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del sujeto y por día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a 250 mg/kg por día. Se entenderá que el nivel de dosificación específica y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente en particular se pueden variar y dependerán de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia que esté recibiendo el paciente.

50

55

Habiendo descrito ahora la invención de un modo general, será más fácil entender la misma haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan a título ilustrativo.

60 Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención. Para los expertos en la materia, será evidente que las variaciones y modificaciones de las condiciones de reacción para preparar y aislar las sales descritas pueden ser obvias.

65

Se usan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos:

- g = gramos
 mg = miligramos
 5 μ l = microlitros
 ml = mililitros
 l = litros
 mmol = milimoles
 equiv. = equivalentes estequiométricos
 10 N = normal
 ee = exceso enantiomérico
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 GC = Cromatografía de gases
 p.f. = punto de fusión
 15 DSC = calorimetría diferencial de barrido
 RMN = resonancia magnética nuclear
 TA = temperatura ambiente
 EtOAc = acetato de etilo
 MeOH = metanol
 20 Et₂O = éter dietílico
 nBuOH = n-butanol
 iPrOH = isopropanol

1. Ejemplo de referencia: Sal clorhidrato del Compuesto de Fórmula I:

25 Cabe señalar que todas las sales clorhidrato se sintetizaron usando el mismo procedimiento general con equivalentes diversos de ácido clorhídrico.

30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el compuesto de Fórmula I (0,258 g, 0,738 mmol) en metanol calidad reactivo (5 ml) para generar una solución incolora. La solución se diluyó con agua (15 ml) y después se añadió ácido clorhídrico acuoso (0,0978 N, 7,56 ml, 1 equiv.) en una porción. La solución resultante se agitó a 70 °C durante una hora. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo vítreo transparente resultante se disolvió en agua (5 ml) y se transfirió a una botella de plástico de 30 ml. La solución se congeló con nitrógeno líquido y después se liofilizó durante dos días para dar un sólido blanco esponjoso que se molió posteriormente para dar un polvo blanco fino de la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula I (0,280 g, 98 %). HPLC: 98 % (> 99 % ee). GC: CH₂Cl₂ (5 ppm), EtOAc (4 ppm), MeOH (0 ppm). Anal. Calc. para C₂₁H₂₇N₅ · 1,1 HCl · 1,4 H₂O: C, 60,81; H, 7,51; N, 16,88; Cl, 9,40. Encontrado: C, 60,80; H, 7,20; N, 16,81; Cl, 9,40.

40 2. Ejemplo de referencia: Sal sulfato del Compuesto de Fórmula I:

45 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el compuesto de Fórmula I (0,513 g, 1,47 mmol) en metanol calidad reactivo (5 ml) para generar una solución incolora. Se añadió ácido sulfúrico acuoso (2 N, 0,735 ml, 1 equiv.) en una porción y la mezcla de resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo vítreo transparente resultante se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió gota a gota (durante 15 minutos) a éter dietílico (150 ml) a temperatura ambiente. La suspensión blanca resultante se agitó durante 20 minutos y el sólido blanco se aisló mediante filtración con succión (bajo un flujo constante de nitrógeno). Se hizo pasar un flujo forzado de nitrógeno a través de la torta de filtrado durante 10 minutos y después el sólido se deshizo con una espátula y se transfirió al aparato de nitrógeno caliente. Se hizo pasar nitrógeno caliente (~ 75 °C) a través de una cámara cargada con el sólido blanco durante 72 horas para dar un polvo blanco fino (0,637 g, 97 %).
 50 Los datos espectrales para la sal sulfato del compuesto de Fórmula I son los siguientes: HPLC: 98 % (> 99 % ee). GC: Et₂O (1839 ppm), CH₂Cl₂ (11 ppm), MeOH (0 ppm). Anal. Calc. para C₂₁H₂₇N₅ · 1,1 H₂SO₄ · 1,3 H₂O: C, 52,46; H, 6,67; N, 14,57; S, 7,34. Encontrado: C, 52,60; H, 6,67; N, 14,62; S, 7,19.

55 La sal trisulfato se puede sintetizar usando el mismo procedimiento citado anteriormente con la adición de tres equivalentes de ácido sulfúrico.

3. Ejemplo de referencia: Sal fosfato del Compuesto de Fórmula I:

60 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el compuesto de Fórmula I (0,393 g, 1,13 mmol) en metanol calidad reactivo (3 ml) para generar una solución incolora. La solución se diluyó con agua (2 ml) y después se añadió ácido fosfórico acuoso (14,7 N, 77 μ l, 1 equiv.) en una porción, seguido de la adición de agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo vítreo transparente resultante se disolvió de nuevo en agua (5 ml) y los disolventes se eliminaron después al vacío (se repitió dos veces más). El residuo vítreo final incoloro se molió hasta dar un polvo fino y se secó al vacío a 40 °C durante la noche para dar la sal fosfato del compuesto de Fórmula I (0,441 g, 87 %). HPLC: 99 % (> 99 % ee). GC: CH₂Cl₂ (3 ppm), MeOH (0 ppm). Anal. Calc. para C₂₁H₂₇N₅ · 1,0 H₃PO₄ · 0,6 H₂O: C, 55,04; H, 6,86; N, 15,28.

Encontrado: C, 55,16; H, 6,66; N, 15,03.

4. Ejemplo de la invención: Sal benzoato del Compuesto de Fórmula I:

5 A una solución del compuesto de Fórmula I (1,40 g, 4,01 mmol) en metanol (25 ml) se añadió ácido benzoico (0,488 g, 4,00 mmol). Después se añadió agua (25 ml) a la solución. La solución resultante se concentró al vacío mediante evaporación rotatoria hasta ligera turbiedad. Se añadió después una pequeña cantidad de metanol (aproximadamente 0,2 ml) para clarificar la solución. La solución se dejó después que se evaporara lentamente en condiciones ambientales. La siembra es opcional en este momento. Se formaron cristales a lo largo de un periodo
10 de 48 horas. Los cristales se aislaron mediante filtración. Rendimiento de la sal benzoato del compuesto de Fórmula I: 0,995 g (51 %: $C_{27}H_{27}N_5 \cdot C_7H_6O_2 \cdot H_2O$) en forma de un sólido blanquecino (p.f. 90 °C (DSC)): RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , δ ppm) 1,35-1,70 (m, 5H), 1,80-2,04 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,60-2,90 (m, 5H), 3,95 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,11 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 3H), 7,75-7,95 (m, 2H), 8,49 (d, 1H, J = 4,5 Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD , δ ppm) 22,57, 23,79, 26,65, 26,86, 30,27, 40,59, 51,19, 52,04, 63,49, 115,81, 123,55, 123,77, 128,89, 130,37, 131,50, 137,00, 139,00, 139,36, 139,59, 147,87, 156,26, 157,97, 175,50; Anal. Calc. para $C_{28}H_{33}N_5O_2 \cdot H_2O$: C, 68,69; H, 7,20; N, 14,30; S; Encontrado: C, 68,64; H, 7,18; N, 14,35.

5 Ejemplo de referencia: Sal bencenosulfonato del Compuesto de Fórmula I:

20 El compuesto de Fórmula I (2,43 g, 6,95 mmol) se disolvió en etanol (20 ml). Se añadió ácido bencenosulfónico (1,10 g, 6,95 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó después a presión reducida. Se añadió etanol (10 ml) al residuo y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió agua hasta que la solución se volvió lechosa. La mezcla se calentó hasta 40 °C hasta disolución completa, y se
25 enfrió lentamente hasta 0 °C con agitación. Durante el proceso, la solución se sembró cuando la temperatura llegó a 30 °C con aproximadamente 10 mg de sal benzoato cristalina del compuesto de Fórmula I. La mezcla se agitó una hora más a 0 °C, y el sólido se recogió mediante filtración. Finalmente el sólido se secó a 40 °C al vacío durante 1 día para dar la sal bencenosulfonato cristalina del compuesto de Fórmula I (2,58 g, 74 %, $C_{21}H_{27}N_5 \cdot C_6H_6O_3S \cdot 0,5 H_2O$) en forma de un sólido blanquecino (p.f. 87 °C (DSC)): RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , δ ppm) 1,35-1,60 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,60-2,90 (m, 5H), 3,95 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,02 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,14 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,75-7,85 (m, 2H), 8,49 (d, 1H, J = 4,5 Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD , δ ppm) 22,84, 24,04, 26,89, 27,03, 30,54, 40,85, 51,41, 52,30, 63,76, 116,00, 123,86, 124,09, 127,31, 129,73, 131,71, 137,32, 139,70, 146,74, 148,13, 156,46, 158,21; Anal. Calc. para $C_{21}H_{27}N_5 \cdot C_6H_6O_3S \cdot 0,5 H_2O$: C, 62,77; H, 6,63; N, 13,56; S, 6,21; Encontrado: C, 62,93; H, 6,66; N, 13,61; S, 6,10.

6. Ejemplo de la invención: Sal 4-aminobenzoato del Compuesto de Fórmula I:

40 A una solución del compuesto de Fórmula I (2,80 g, 8,01 mmol) en metanol (25 ml) se añadió una solución de ácido 4-aminobenzoico (1,00 g, 8,01 mmol) en metanol (25 ml). Después se añadió agua (50 ml), y la mezcla se colocó al vacío, y se concentró hasta el momento en el que la solución se volvió turbia. Se añadió entonces una pequeña cantidad de metanol para clarificar la solución, y la solución se filtró después a través de un papel de filtro. Después la solución se sembró con una pequeña cantidad de sal 4-aminobenzoato cristalina, y se enfrió hasta 0 °C durante
45 30 minutos. La mezcla se filtró después, y la torta de filtrado se secó al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento de cristales blanquecinos de la sal 4-aminobenzoato del compuesto de Fórmula I (p.f. 139 °C (DSC)): 3,15 g (81 %). RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , δ ppm) 1,35-1,65 (m, 5H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,57-2,85 (m, 5H), 3,92 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,02 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,05 (m, 1H), 6,58 (d, 2H, 8,4 Hz), 7,18 (m, 3H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,72 (d, 2H, 8,4 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 3,6 Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD , δ ppm) 22,56, 23,78, 26,67, 27,03, 30,27, 40,57, 51,21, 52,03, 63,47, 114,80, 115,81, 123,53, 123,74, 127,16, 132,20, 136,98, 139,32, 139,60, 147,86, 152,00, 156,27, 157,97, 176,07; Anal. Calc. para $C_{21}H_{27}N_5 \cdot C_7H_7NO_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 67,86; H, 7,12; N, 16,96; Encontrado: C, 68,02; H, 7,04; N, 16,96.

7. Ejemplo de la invención: Sal 4-hidroxibencenosulfonato del Compuesto de Fórmula I:

55 A una solución del compuesto de Fórmula I (1,40 g, 4,01 mmol) en metanol (30 ml) se añadió una solución de ácido 4-hidroxibencenosulfónico en metanol (40 ml de una solución 0,10 M, 4,0 mmol). La solución ligeramente rosa se filtró a través de un papel de filtro, y después la mezcla se colocó al vacío, y se concentró hasta el momento en el que la solución se volvió turbia. Después la solución se sembró con una pequeña cantidad de sal 4-hidroxibencenosulfonato cristalina, y se enfrió hasta 0 °C durante 2 minutos. La mezcla se filtró después, y la torta de filtrado se secó al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento de cristales ligeramente rosas de la sal 4-hidroxibencenosulfonato del compuesto de Fórmula I (p.f. 152 °C (DSC)): 1,11 g (50 %). RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , δ ppm) 1,38-1,57 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,62-2,85 (m, 5H), 3,92 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,12 (m, 1H), 6,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,51-7,55 (m, 3H), 7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 4,2 Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD , δ ppm) 22,56, 23,78, 26,62, 26,76, 30,27, 40,58, 51,12, 52,05, 63,49, 115,85, 123,59, 123,80, 128,87, 137,03, 137,39, 139,40, 147,86, 156,18,

157,93, 160,72; Anal. Calc. para $C_{21}H_{27}N_5 \cdot C_6H_7SO_4 \cdot 1,5 H_2O$: C, 58,89; H, 6,59; N, 12,72; S, 5,82; Encontrado: C, 58,84; H, 6,62; N, 12,69; S, 5,76.

8. Ejemplo de la invención: Sal 4-aminobenzenosulfonato del Compuesto de Fórmula I:

5 A una solución del compuesto de Fórmula I (2,00 g, 5,72 mmol) en metanol (25 ml) se añadió ácido 4-aminobenzenosulfónico (0,991 g, 5,72 mmol). Después se añadió agua (25 ml). La mezcla se colocó después al vacío, y se concentró hasta el momento en el que la solución se volvió turbia. La solución se expuso a la atmósfera, y se dejó que se evaporara lentamente a temperatura ambiente para iniciar la cristalización. Al cabo de 24 horas, la
10 mezcla se filtró después, y la torta de filtrado se secó al vacío a temperatura ambiente. Las aguas madre se recogieron y se sembraron, y se dejaron evaporar hasta dar una segunda cosecha de cristales. Rendimiento de cristales blanquecinos de la sal 4-aminobenzenosulfonato del compuesto de Fórmula I (p.f. 137-139 °C (DSC)): 2,21 g (71 %, ambas cosechas combinadas). RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , δ ppm) 1,38-1,54 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,62-2,85 (m, 5H), 3,92 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 15,5 Hz),
15 4,12 (m, 1H), 6,61 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,18 (m, 3H), 7,52-7,54 (m, 5H), 8,47 (d, 1H, J = 4,2 Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD , δ ppm) 22,57, 23,78, 26,62, 26,78, 30,26, 40,58, 51,12, 52,05, 63,47, 114,76, 115,93, 123,57, 123,79, 128,43, 134,59, 137,03, 139,37, 147,87, 151,68, 156,21, 157,94; Anal. Calc. para $C_{21}H_{27}N_5 \cdot C_6H_7NSO_3 \cdot H_2O$: C, 59,98; H, 6,71; N, 15,54; S, 5,93; Encontrado: C, 60,06; H, 6,65; N, 15,59; S, 5,79.

20 9a. Ejemplo de la invención: Sal 4-hidroxibenzoato del Compuesto de Fórmula I (Procedimiento A):

A una solución del compuesto de Fórmula I (6,99 g, 20,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió ácido 4-hidroxibenzoico (2,76 g, 20,0 mmol). Después se añadió agua (30 ml). La mezcla se colocó después al vacío, y se concentró hasta el momento en el que la solución se volvió turbia. Se añadió una pequeña cantidad de metanol
25 (aproximadamente 1 ml) para clarificar de nuevo la solución, la cual se filtró a través de un papel de filtro. La solución se sembró entonces con una pequeña cantidad de la sal 4-hidroxibenzoato cristalina, y se enfrió después hasta 0 °C durante 30 minutos, tiempo durante el cual se formaron cristales blancos. Después la mezcla se filtró. Seguidamente, las aguas madre se filtraron de nuevo para dar dos cosechas de cristales de la sal 4-hidroxibenzoato del compuesto de Fórmula I (p.f. 151 °C (DSC)): 8,86 g (91 %, ambas cosechas combinadas). RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , δ ppm) 1,38-1,54 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,84-2,05 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,62-2,85 (m, 5H), 3,93 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,03 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,12 (dd, 1H, J = 10,8, 3,0 Hz), 6,70 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,12-7,22 (m, 3H); 7,52-7,54 (m, 3H), 7,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 4,2 Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD , δ ppm) 22,56, 23,74, 26,65, 26,94, 30,28, 40,57, 51,22, 52,04, 63,51, 115,48, 115,81, 123,56, 123,79, 129,83, 132,43, 137,03, 139,38, 147,86, 156,26, 157,95, 161,15, 175,60; Anal. Calc. para $C_{21}H_{27}N_5 \cdot C_7H_6O_3 \cdot 0,4 H_2O$: C, 67,97; H, 6,88; N, 14,15; Encontrado: C, 68,02; H, 6,93; N, 14,24.

35 9b. Ejemplo de la invención: Sal 4-hidroxibenzoato del Compuesto de Fórmula I (Procedimiento B)

El compuesto de Fórmula I (37,2 g, 130 mmol) se disolvió en MeOH (260 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido 4-hidroxibenzoico (17,94 g, 0,9 equiv. basándose en el rendimiento teórico) y se comprobó la proporción
40 mediante RMN. Se añadió más ácido 4-hidroxibenzoico para asegurar un 5 ~ 10 % de exceso del ácido. Se comprobó el pH de la mezcla mediante papel de pH humedecido, y se añadió más ácido o NaOH si fue necesario para llevar el pH a 7 ~ 8. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se añadió agua (720 ml). La mezcla se enfrió lentamente y se sembró a ~ 40 °C. Comenzaron a formarse cristales. Tras agitar a temperatura ambiente durante la
45 noche, la mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con MeOH acuoso enfriado con hielo (agua-MeOH 3:1, 500 ml en dos lavados). El sólido se secó en una corriente de N_2 y después se secó a alto vacío durante la noche para dar el producto final en forma de un polvo ligeramente blanquecino: 43,3 g (71 %). Pureza: 99,9 % mediante HPLC; pureza quiral (HPLC): 97,1 % ee, p.f. 151 °C (DSC). Los datos espectrales son consistentes con los enumerados en el procedimiento 9a.

50 9c. Ejemplo de la invención: Sal 4-hidroxibenzoato del Compuesto de Fórmula I (Procedimiento C):

Una solución del compuesto de Fórmula I (560 g, 1,6 mol) en agua a pH 9-10 (2,3 l) se extrajo con dos porciones de *n*-butanol (2,3 l cada una). Las fracciones combinadas de *n*-butanol que contenían el compuesto de Fórmula I se
55 concentraron después a presión reducida a una temperatura de aproximadamente 35 °C hasta un volumen de aproximadamente 1,5 l. Después se añadió isopropanol (3,5 l) y la solución se concentró hasta un volumen final de 1,5 l a presión reducida a aproximadamente 35 °C. A continuación se efectuó un análisis para determinar el contenido de agua (pase de 0,1 % o inferior: si el contenido de agua es superior al 0,1 % p/p, se añade otra fracción de isopropanol y se repite la destilación). Se añadieron 3,5 l más de isopropanol a la solución.

60 En un recipiente separado se disolvió ácido 4-hidroxibenzoico (110 g, 0,8 mol, 0,5 equiv.) en isopropanol (3,5 l), y la solución ácida se añadió a la solución de isopropanol del compuesto de Fórmula I. Las proporciones relativas de ácido 4-hidroxibenzoico con respecto al compuesto de Fórmula I se comprobaron mediante RMN 1H , y se añadieron porciones adicionales (0,1 equiv.) hasta que se alcanzó un objetivo del 100-110 % molar de ácido 4-hidroxibenzoico
65 con respecto al compuesto de Fórmula I. La solución se concentró después a presión reducida a 30-50 °C hasta un volumen final de aproximadamente 1,5 l, y la proporción de disolventes de *n*-butanol con respecto al isopropanol se

comprobó mediante RMN ^1H (esperando aproximadamente un 25 % de *n*-butanol con respecto al isopropanol). La solución se filtró después, y se añadió entonces isopropanol (0,75 l). La solución se calentó hasta 50-55 °C, y después se añadió agua lentamente (9 l) manteniendo la temperatura entre 50 y 55 °C. El pH de la solución se ajustó después a 7,5-8 con un 10 % p/p de hidróxido sódico. La solución se enfrió hasta 38-40 °C, y seguidamente se añadieron cristales de siembra (3,8 g) para iniciar la cristalización. Tras agitar a 38-40 °C durante aproximadamente 45 minutos, la mezcla se enfrió durante 2-3 horas hasta 0-5 °C. Después la suspensión se agitó a 0-5 °C durante 1 hora. El producto, la sal del ácido 4-hidroxibenzoico del compuesto de Fórmula I, se aisló mediante filtración, y la torta de filtrado se secó a 40-50 °C en un horno de vacío hasta que el contenido de agua fue < 2,0 % p/p. Se aislaron 620 g (77 %) de la sal del ácido 4-hidroxibenzoico del compuesto de Fórmula I en forma de un sólido cristalino blanquecino y esponjoso: Pureza del 96,8 % (p/p ensayo sobre una base anhidra mediante HPLC: Impurezas totales del 0,14 % p/p). Pureza quiral > 99 % ee. Los datos espectrales son consistentes con los enumerados en el procedimiento 9a.

10. Ejemplo de la invención: Sal orotato del Compuesto de Fórmula I:

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el compuesto de Fórmula I (2,00 g, 5,73 mmol) en metanol calidad reactivo (20 ml) para generar una solución incolora. La solución se diluyó con agua (5 ml) y después se añadió ácido orótico monohidrato (1,00 g, 5,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo vítreo amarillo claro resultante se suspendió en acetato de etilo (30 ml). La suspensión amarilla clara se calentó hasta 80 °C y se añadió metanol lentamente hasta que el sólido se disolvió por completo (18 ml de MeOH en total). Se añadieron después cinco gotas de agua para promover la cristalización y la solución amarilla clara se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente dando como resultado la formación de un sólido cristalino blanco. Al cabo de 18 horas a temperatura ambiente, el sólido se deshizo con una espátula y el sólido blanco microcristalino se aisló mediante filtración y después secó al vacío a 50 °C durante 16 horas (2,75 g, 95 %). HPLC: 99,7 % (> 99 % ee). GC: EtOAc (45 ppm), MeOH (11 ppm).

11. Sales cristalinas (especificadas en la Tabla 1) y base libre de N¹-(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina, estabilidad, preparación de las muestras y condiciones de almacenado:

Se colocaron aproximadamente 100 mg de material en un vial transparente de 4 ml. Se cerraron a mano las tapas sobre los viales herméticamente y los viales se almacenaron a 25 °C/60 % HR, 40 °C/75 % HR y 70 °C en un desecador. Para cada punto de tiempo, se tomaron aproximadamente de 0,3 a 0,6 mg de muestra y se disolvieron en HCl 0,1 M:MeOH 1:1 para preparar una solución de 0,5 mg/ml. Las muestras se analizaron mediante HPLC y se usaron los porcentajes de las áreas de los picos del compuesto N¹-(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina y de los productos de degradación como indicación de la estabilidad.

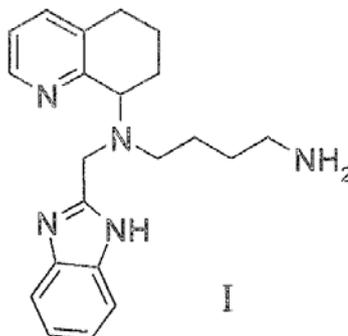
La Tabla 1 ilustra el perfil de estabilidad, a varias temperaturas, de tipos de sales de la N¹-(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina.

Tabla 1

Sal	Meses	70 °C	40 °C/ 75 % HR	25 °C/ 60 % HR
Base libre	1	45,9 %	86,6 %	99,5 %
p-hidroxibenzoato	3	99,3 %	99,8 %	99,7 %
p-aminobenzoato	3	99,0 %	99,5 %	99,7 %
p-hidroxibencenosulfonato	1	99,8 %	99,9 %	100,0 %
p-aminobencenosulfonato	1	99,2 %	99,7 %	100,0 %
Benceno sulfonato	0,5	88,4 %	99,2 %	99,9 %
Benzoato	1	85,1 %	99,5 %	100,0 %
Orotato	0,5	95,0 %	99,8 %	100,0 %

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I



5

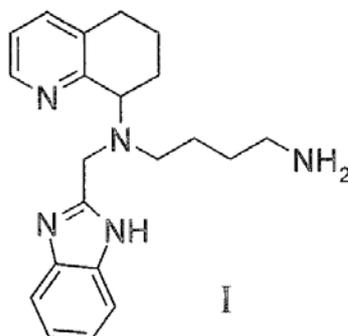
donde dicha sal es benzoato, 4-aminobenzoato, 4-hidroxibenzoato, orotato, 4-hidroxibencenosulfonato o 4-aminobencenosulfonato.

10 2. La sal de la reivindicación 1, donde dicha sal es 4-aminobenzoato, 4-hidroxibencenosulfonato, 4-aminobencenosulfonato, u orotato.

3. La sal de la reivindicación 1, donde dicha sal es 4-hidroxibenzoato.

15 4. Una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Una sal benzoato cristalina de un compuesto de Fórmula I



20

que tiene menos higroscopicidad que la sal bromhidrato o clorhidrato de dicho compuesto de Fórmula I.

25 6. La sal de la reivindicación 5, donde dicho benzoato es 4-hidroxibenzoato.

7. La sal de la reivindicación 5, donde dicha sal es más estable durante el almacenado que la sal bromhidrato o clorhidrato de dicho compuesto de Fórmula I.

30 8. La sal de la reivindicación 5, donde dicha sal tiene una estabilidad mejorada en comparación con la base libre a 30 °C y superior; a 40 °C y superior; o a 70 °C y superior.