

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 174**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/42** (2006.01)

**C07D 261/14** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2011 PCT/US2011/063817**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12078805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2011 E 11805292 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2648726**

54 Título: **Antagonista de LPA1 policíclico y usos del mismo**

30 Prioridad:

**07.12.2010 US 420599 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.06.2018**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (50.0%)  
Route 206 & Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US y  
AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BRITAIN, JASON, EDWARD;  
SEIDERS, THOMAS, JON;  
KING, CHRISTOPHER, DAVID y  
ROSSO, VICTOR, W.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 674 174 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

Antagonista de LPA1 policíclico y usos del mismo

5 **Campo de la Invención**

Se describe en el presente documento el antagonista del receptor de LPA ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico (Compuesto 1), sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, fases amorfas, metabolitos del mismo, así como composiciones farmacéuticas del mismo, y métodos de uso del mismo en el tratamiento o prevención o diagnóstico de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de uno o más de los receptores de ácido lisofosfatídico (LPA, por sus siglas en inglés).

**Antecedentes de la Invención**

15 Los lisofosfolípidos son mediadores lípidos bioactivos derivados de membrana. Los lisofosfolípidos afectan funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis. Estas funciones influyen muchos procesos biológicos que incluyen, pero no están limitados a, neurogénesis, angiogénesis, sanación de heridas, fibrosis, inmunidad y carcinogénesis.

20 El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido que ha mostrado actuar a través de conjuntos de receptores acoplados a proteína G (GPCRs, por sus siglas en inglés) específicos de una forma autocrina y paracrina. La unión de LPA a sus GPCRs cognados (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) activa vías de señalización intracelular para producir varias respuestas biológicas. Antagonistas de los receptores de LPA encuentran uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en los cuales LPA juega un papel.

25 **Sumario de la Invención**

Se describe en el presente documento divulgación ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico (Compuesto 1), incluyendo todos los formatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), profármacos, polimorfos, fases amorfas y metabolitos del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 incluyendo (incluyendo hidratos), profármacos, polimorfos, fases amorfas y metabolitos del mismo, y métodos de uso del mismo. Compuesto 1, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se usa en la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por LPA y/o dependientes de LPA. Compuesto 1 es un antagonista de LP<sub>1</sub>. La presente invención se refiere a formas cristalinas del Compuesto 1 o a un solvato del mismo que tiene al menos una de las características de la reivindicación 2 adjunta, para hidratar las formas cristalinas del Compuesto 2, la sal de sodio del Compuesto 1, que tiene al menos una de las características de la reivindicación 1 adjunta y a las formas cristalinas como se define en las reivindicaciones adjuntas 1 y 2 para su uso en un método para tratar la fibrosis en un mamífero. Las realizaciones descritas en el presente documento divulgación, que no se incluyen en las reivindicaciones adjuntas, no son parte de la presente invención.

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la sal sodio) como el ingrediente activo en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto cristalino 1, o solvato del mismo. En algunas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto 2 cristalino, o solvato del mismo. En algunas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un hidrato del Compuesto cristalino.

50 En un aspecto, se describen ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico o ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos. En otro aspecto, se describe una sal farmacéuticamente aceptable de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, o ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, o solvato de los mismos. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 está sustancialmente libre del isómero S. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es cristalina. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es cristalina y está sustancialmente libre de la sal farmacéuticamente aceptable amorfa.

65 En un aspecto, se describe una sal farmacéuticamente aceptable de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico (Compuesto 1), o solvato del mismo. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sodio, sal calcio, sal potasio, sal amonio, sal L-arginina, sal L-lisina, o sal N-meil-D-glucamina, o solvato de las mismas. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sodio, o solvato de la misma. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es

ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, sal sodio (Compuesto 2), o solvato del mismo. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es amorfa. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es cristalina. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una forma cristalina del Compuesto 2, o solvato de la misma. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una forma cristalina hidratada del Compuesto 2, En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una fase amorfa del Compuesto 2, o solvato de la misma.

En un aspecto, se describe una forma cristalina de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico o ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sodio, sal calcio, sal potasio, sal amonio, sal L-arginina, sal L-lisina o sal N-metil-D-glucamina, o solvato de las mismas. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sodio, o solvato de la misma.

En algunas modalidades, se describe una forma cristalina de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En algunas modalidades, se describe una forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, o solvato del mismo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento la forma cristalina es hidratada. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento la forma cristalina es un monohidrato.

En algunas modalidades, se describe una forma cristalina de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, sal sodio.

En algunas modalidades, se describe una forma cristalina de un hidrato de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, sal sodio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del hidrato de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico, sal sodio (Compuesto 2):

(a) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 13,2° 2-Theta, 17,2° 2-Theta, 19,3° 2-Theta, 22,4° 2-Theta y 25,6° 2-Theta;

(b) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la figura 4;

(c) tiene un análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) o un DSC sustancialmente similar a los mostrados en la figura 5 y figura 6;

(d) tiene un espectro infrarrojo sustancialmente similar al mostrado en la figura 7; y/o

(e) se obtuvo a partir de metil etil cetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano/éter *ter*-butílico, metil etil cetona (MEK)/*ter*-butil metilo, o etanol/heptano; y puede ser que dicha forma cristalina del Compuesto 2 además

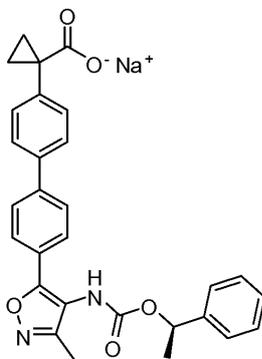
(f) tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a 25 °C:

a(Å)	13,8714(2)
b(Å)	7,7379(2)
c(Å)	25,5253(5)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	103,863(1)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	2659,96(9)
Z	4
Densidad calculada	1,305
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	P2 <sub>1</sub>
R1	0,0301
Sitios Sol.	1H <sub>2</sub> O

En la presente invención, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a), (b), (c), (d) y (e). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 tiene al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a), (b), (c), (d), (e) y (f). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 tiene al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a), (b), (c), (d), (e) y (f). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 tiene al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a), (b), (c), (d), (e) y (f). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 tiene al menos cinco de las propiedades seleccionadas de (a), (b), (c), (d), (e) y (f). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 tiene las propiedades (a), (b), (c), (d), (e) y (f).

En una modalidad, se describe una forma cristalina de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, sal sodio (Compuesto 2), o un solvato de la misma.

5 En una modalidad, se describe una forma cristalina de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, sal sodio (Compuesto 2):

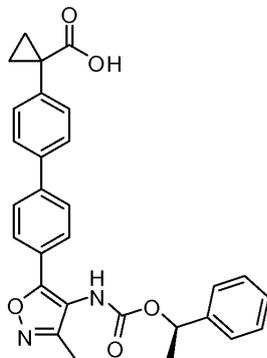


- 10 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 es hidratada.
- En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) con picos característicos en 13,2° 2-Theta, 17,2° 2-Theta, 19,3° 2-Theta, 22,4° 2-Theta, y 25,6° 2-Theta.
- 15 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (RXPd, por sus siglas en inglés) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 4**,
- En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 tiene un termograma por DSC sustancialmente similar al mostrado en la **figura 6**, En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al mostrado en la **figura 5**,
- 20 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 tiene un análisis termogravimétrico (TGA) o una DSC (sustancialmente similar a las mostradas en la **figura 5** y **figura 6**,
- 25 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 se obtuvo a partir de:
- (i) metil etil cetona;
  - (ii) metil etil cetona, éter *ter*-butílico de metilo y agua;
  - (iii) metil etil cetona, y agua;
  - (iv) acetonitrilo o acetonitrilo y tetrahidrofurano;
  - (v) 1,4-dioxano y éter metílico de *ter*-butilo;
  - (vi) metil etil cetona y *ter*-butil metilo; o
  - (vii) etanol y heptano.
- 30
- 35 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 está sustancialmente libre del isómero S.
- En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 está sustancialmente libre de la fase amorfa del Compuesto 2,
- 40 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) después de una semana de almacenamiento a humedad relativa elevada.
- En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 2 tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) después de almacenamiento durante una semana a 40 °C/75 % de humedad relativa o 25 °C/95 % de humedad relativa.
- 45
- En un aspecto, se describe en el presente documento ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico amorfo, sal sodio (Compuesto). En algunas modalidades, el Compuesto 2 amorfo está sustancialmente libre del isómero S.
- 50 En el presente documento invención, la forma cristalina del Compuesto 2 es el Patrón 1. En algunas modalidades de la presente divulgación no conforme a la presente invención, la forma cristalina del Compuesto 2 es Patrón 2 o Patrón 3.

En algunas modalidades, se describe una forma cristalina de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1) o solvato del mismo.

En algunas modalidades, se describe una forma cristalina de un compuesto con la siguiente estructura:

5



En la presente invención, la forma cristalina del compuesto 1 se caracteriza por tener las características (b) o (d) siguientes y pueden también mostrar otras características entre (a), (c), (e) y/o (f):

- 10 (a) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 4,7° 2-Theta, 9,4° 2-Theta, 14,5° 2-Theta y 21,0° 2-Theta;
- (b) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la **figura 1**,
- (c) un termograma por DSC con una endotermia a aproximadamente 172 °C-176 °C;
- (d) una DSC o un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a los mostrados en la **figura 2** y **figura 3**;
- 15 (e) sustancialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) después de almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa durante una semana;
- (f) parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a 25 °C:

a(Å)	26,2070(8)
b(Å)	37,700(1)
c(Å)	5,0051(2)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	90
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4945,1(3)
Z	8
Densidad calculada	1,296
Sistema cristalino	Ortorrómbico
SG	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
R1	0,0418
Sitios Sol.	-

- 20 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos a 4,7° 2-Theta, 9,4° 2-Theta, 14,5° 2-Theta y 21,0° 2-Theta.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la **figura 1**.

25

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene un termograma por DSC con una endotermia a aproximadamente 176 °C.

- 30 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene una DSC o un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a los mostrados en la **figura 2** y **figura 3**.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) después de almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa durante una semana.

- 35 En algunas modalidades de la presente divulgación, no conforme a la presente invención, la forma cristalina del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene:

(a) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la **figura 12**;

(b) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 6,3° 2-Theta, 12,8° 2-Theta, 16,4° 2-Theta, 17,0° 2-Theta y 19,7° 2-Theta;

## ES 2 674 174 T3

(c) parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	30,3522(9)
b(Å)	7,8514(3)
c(Å)	22,4570(7)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	111,665(2)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4973,6(3)
Z	8
Densidad calculada	1,289
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	C2
R1	0,0298
Sitios Sol.	-

o

5 (d) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades de la presente divulgación, no conforme a la presente invención, la forma cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por que tiene:

- 10 (a) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la **figura 13**;  
 (b) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 5,5° 2-Theta, 5,9° 2-Theta, 12,6° 2-Theta y 16,7° 2-Theta;  
 (c) parámetros en celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	32,3574(9)
b(Å)	5,1057(2)
c(Å)	33,148(1)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	114,846(2)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4969,4(3)
Z	8
Densidad calculada	1,290
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	C2
R1	0,0553
Sitios Sol.	-

15 o

(d) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del isómero S.

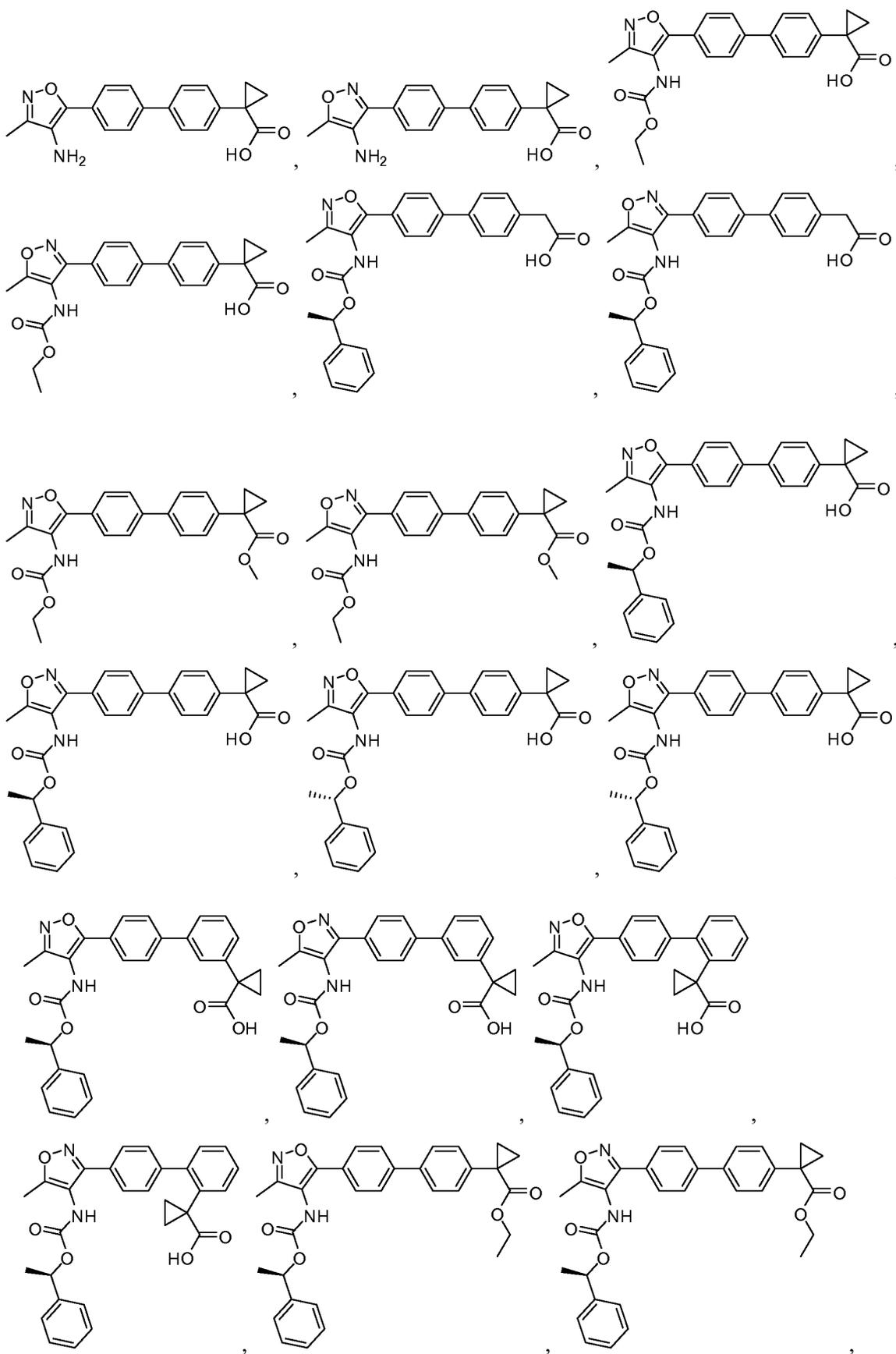
20 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del Compuesto 1 amorfo.

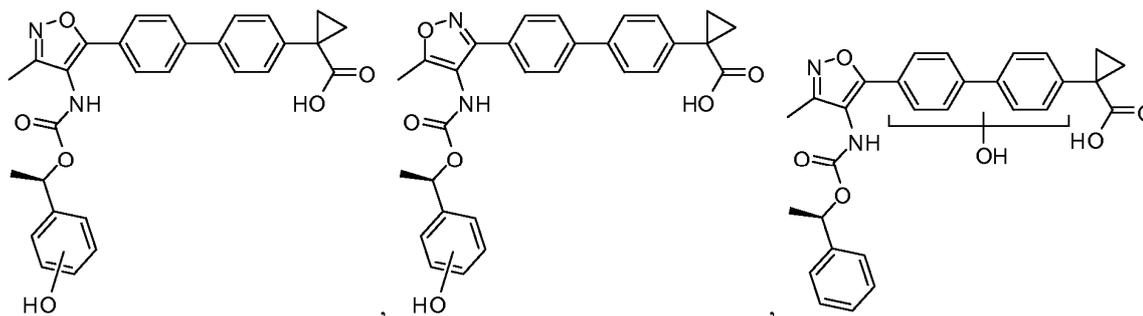
En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 se cristaliza a partir de etanol, metanol, 2-metoxietanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, acetato de butilo, acetona, metiletil cetona, anisol, tolueno, nitrometano, acetonitrilo, acetato de etilo, cumeno, 1-4-dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, heptano o combinaciones de los mismos.

25 En la presente invención, la forma cristalina del Compuesto 1 es Patrón 1, En algunas modalidades e la presente divulgación, no conforme a la presente invención, la forma cristalina del Compuesto 1 es Patrón 2 o Patrón 3,

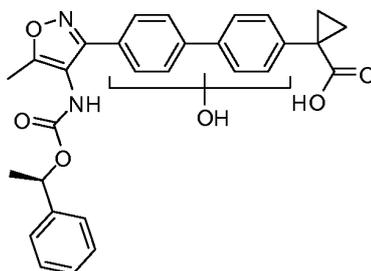
30 En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 incluye una cantidad detectable de paladio que es inferior a 20 ppm. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 incluye una cantidad detectable de paladio que es menor que 15 ppm. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 no incluye una cantidad detectable de paladio.

35 En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:





o



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es amorfo. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es cristalino.

15 En algunas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina del Compuesto 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina del Compuesto 2, o solvato del mismo. En algunas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina hidratada del Compuesto 2, En algunas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto 2 (Patrón 1).

25 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un ingrediente inactivo seleccionado de portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el Compuesto 2, o un solvato de mismo.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el Compuesto 2 cristalino, o solvato del mismo.

30 En algunas modalidades, el Compuesto 2, o solvato del mismo es mayor que 96 % puro. En algunas modalidades, el Compuesto 2, o solvato del mismo es mayor que 97 % puro. En algunas modalidades, el Compuesto 2, o solvato del mismo es mayor que 98 % puro.

35 En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

40 En algunas modalidades, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de aerosol nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, una gota para ojos o una gota para oídos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral a un mamífero.

45 En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una píldora, cápsula, comprimido, solución

acuosa, suspensión acuosa, solución no acuosa o suspensión no acuosa.

5 En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una cápsula. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una cápsula de liberación inmediata o una cápsula con recubrimiento entérico. En algunas modalidades, la cápsula es una cápsula de gelatina dura o cápsula de hipromelosa (HPMC, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos un excipiente además de la cápsula de gelatina dura o cápsula de hipromelosa (HPMC).

10 En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido de liberación inmediata, un comprimido con recubrimiento entérico o un comprimido de liberación prolongada. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido con recubrimiento de barrera a la humedad.

15 En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una solución acuosa o suspensión acuosa.

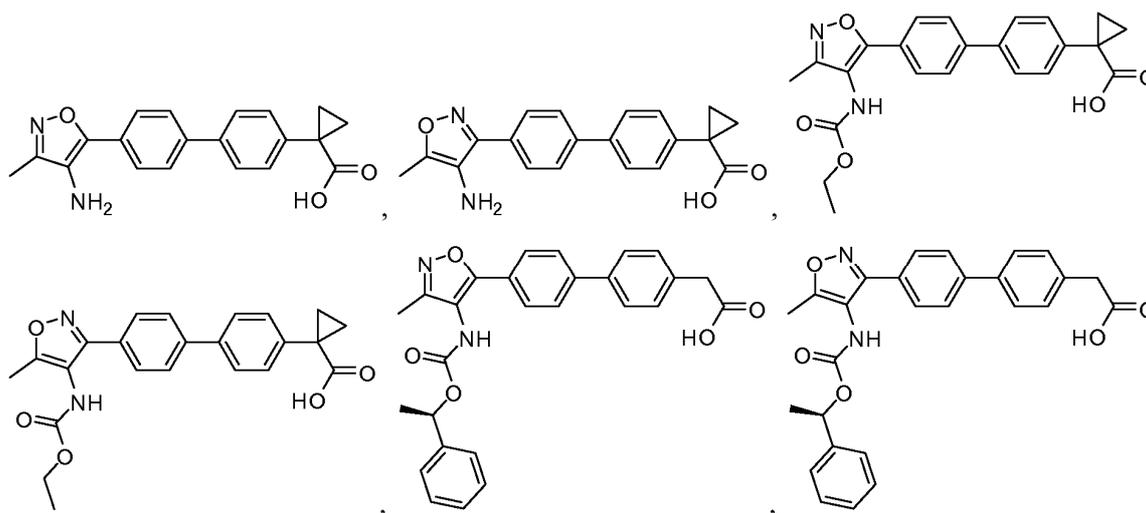
En algunas modalidades, una sola dosis de la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg del Compuesto 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

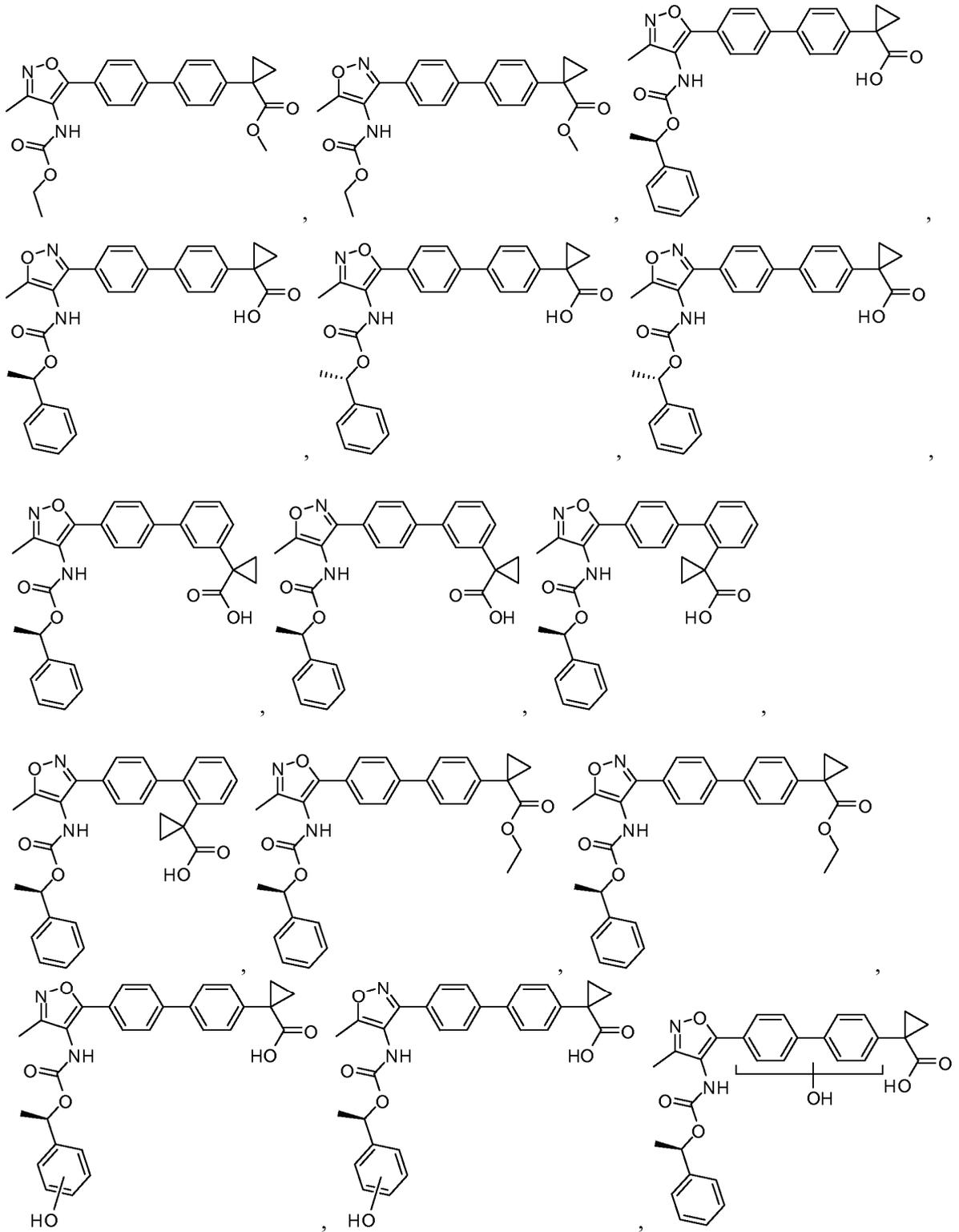
20 En algunas modalidades, una sola dosis de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg. Aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1.000 mg del Compuesto 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

25 En algunas modalidades, una sola dosis de la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg del Compuesto 2, o solvato del mismo.

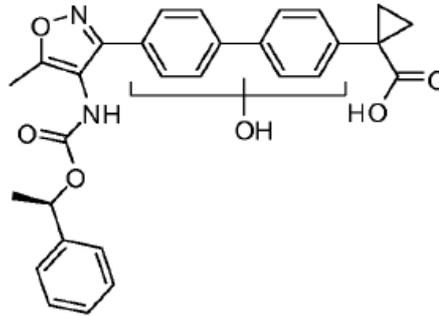
30 En algunas modalidades, una sola dosis de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1.000 mg del Compuesto 2, o solvato del mismo.

35 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden una cantidad detectable de un compuesto con la estructura:





o



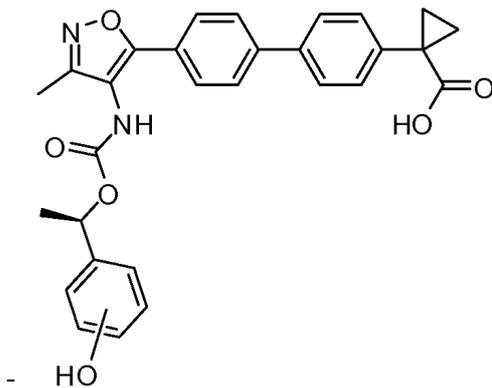
En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que proporciona al menos un metabolito del Compuesto 1 después de su administración a un mamífero.

5

En algunas modalidades, el por lo menos un metabolito se selecciona de entre:

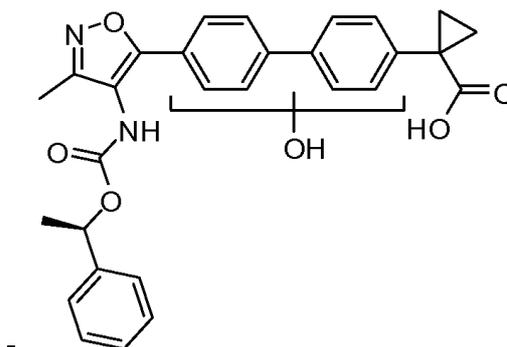
- glucuronidación del Compuesto 1;

10 - glucuronidación del Compuesto 1 más oxidación;



o

15



En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para inhibir la actividad fisiológica de LPA en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera.

20

En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera.

25

En algunas modalidades, la enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA se selecciona de fibrosis pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda,

5 enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, fibrosis de piel, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo de órganos trasplantados, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética, enfermedad vascular por colágeno, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud o dolor neuropático.

10 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se usa en el tratamiento o prevención de fibrosis, inflamación o cáncer en un mamífero.

15 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para controlar la activación de receptores de LPA en un tejido en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera. En algunas modalidades, la activación de receptores de LPA en un tejido en un mamífero se traduce en fibrosis.

20 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de fibrosis en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera. En algunas modalidades, la fibrosis comprende fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática o fibrosis cutánea.

25 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para mejorar la función pulmonar en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo a un mamífero que lo requiera. En algunas modalidades, el mamífero ha sido diagnosticado porque tiene fibrosis pulmonar.

30 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para tratar fibrosis pulmonar idiopática en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera.

35 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para controlar una acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o reclutamiento de fibroblastos incrementado en un tejido de un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera.

En algunas modalidades, la acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o reclutamiento de fibroblastos incrementado en el tejido resulta en fibrosis.

40 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de esclerodermia en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera.

45 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para reducir engrosamiento dérmico no deseado o anormal en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo requiera Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades, el engrosamiento dérmico está asociado con esclerodermia.

50 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para controlar una acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o reclutamiento de fibroblastos incrementado en tejidos dérmicos de un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo requiera Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades, la acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o reclutamiento de fibroblastos incrementado en los tejidos dérmicos se traduce en fibrosis dérmica. En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para reducir el contenido de hidroxiprolina en tejidos dérmicos de un mamífero con fibrosis cutánea, que comprende administrar a un mamífero que lo requiera Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo.

60 En algunas modalidades, se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de fenómeno de Raynaud en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), o una composición farmacéutica del mismo al mamífero que lo requiera.

65 En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra diariamente al mamífero. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día al mamífero. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra dos veces al día al mamífero.

En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

5 En algunas modalidades, en cualquiera de los métodos de tratamiento que incluyen un mamífero, al mamífero se le administran uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales aparte del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas modalidades, en cualquiera de los métodos de tratamiento que incluyen un mamífero, la mamífero se le administra uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticosteroides, inmunosupresores, analgésicos, agentes anticáncer, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de formación de leucotrieno, inhibidores de monoacilglicerol cinasa, inhibidores de fosfolipasa A<sub>1</sub>, inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub> e inhibidores de fosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes y agonistas de  $\beta$ -2,

15 En algunas modalidades, se proporciona un método que comprende administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), a un ser humano con una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA. En algunas modalidades, al humano ya se le está administrando uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que no son el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En algunas modalidades, el método comprende administrar uno o más agentes terapéuticamente efectivos adicionales que no son Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

25 En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que no son Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se seleccionan de: corticosteroides, inmunosupresores, analgésicos, agentes anticáncer, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de formación de leucotrieno, inhibidores de monoacilglicerol cinasa, inhibidores de fosfolipasa A<sub>1</sub>, inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub> e inhibidores de fosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes y agonistas de  $\beta$ -2.

30 En otro aspecto está el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en la cual la actividad de por lo menos un receptor de LPA contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En una modalidad de este aspecto, el receptor de LPA se selecciona de LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> y LPA<sub>6</sub>. En algunas modalidades, el receptor de LPA es LPA<sub>1</sub> o LPA<sub>2</sub> o LPA<sub>3</sub>. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en el presente documento.

35 También se proporciona un método para inhibir la actividad fisiológica de LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), al mamífero que lo requiera.

40 En un aspecto se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

45 En un aspecto, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, pero no están limitadas a, fibrosis de órganos o tejidos, cicatrización, enfermedades hepáticas, afecciones dermatológicas, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedades o afecciones respiratorias, enfermedad inflamatoria, enfermedad del tracto gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad asociada con el tracto urinario, enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente, enfermedad de páncreas, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica y fibromialgia.

50 En algunas modalidades, la enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA se selecciona de fibrosis pulmonar idiopática; otras enfermedades pulmonares parenquimáticas difusas de diferentes etiologías incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis inducida por ocupación y/o ambiente, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía de hipersensibilidad), enfermedad vascular por colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades heredadas (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); esclerodermia; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por asbesto; síndrome de distensión respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés); fibrosis renal; fibrosis de tubulointersticio; nefritis glomerular; esclerosis glomerular segmental focal; nefropatía por IgA; hipertensión; Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática tóxica/inducida por fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés); lesión de ductos biliares; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por infección; fibrosis hepática inducida por virus y hepatitis autoinmune; cicatrización corneal; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Duputren; queloides; fibrosis cutánea;

esclerodermia cutáneo; lesión/fibrosis de médula espinal; mielofibrosis; restenosis vascular; aterosclerosis; arteriosclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie, leucemia linfocítica crónica; metástasis tumoral; rechazo de órganos trasplantados; endometriosis, síndrome de distensión respiratoria neonatal y dolor neuropático.

5 En un aspecto, se describe un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), al mamífero que lo requiera.

10 En un aspecto, se describe un método para tratar o prevenir fibrosis en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), al mamífero que lo requiera.

15 En un aspecto, se describe un método para tratar o prevenir fibrosis pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, fibrosis cutánea, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo de órganos trasplantados, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con edad (AMD), retinopatía diabética, enfermedad vascular por colágeno, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud, o dolor neuropático en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), al mamífero que lo requiera.

20 En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de fibrosis orgánica en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), a un mamífero que lo requiera. En algunas modalidades, la fibrosis orgánica comprende fibrosis pulmonar, fibrosis renal o fibrosis hepática.

25 En un aspecto, se proporciona un método para mejorar la función pulmonar en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), al mamífero que lo requiera. En un aspecto, el mamífero ha sido diagnosticado porque tiene fibrosis pulmonar.

30 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual) en un mamífero.

35 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar fenómeno de Raynaud. El fenómeno de Raynaud comprende tanto enfermedad de Raynaud (en donde el fenómeno es idiopático) como síndrome de Raynaud, en donde es causado por algún otro factor instigador.

40 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar enfermedades pulmonares intersticiales parenquimáticas difusas en un mamífero: Inducida por fármacos iatrogénicos, ocupacional/ambiental (pulmón del granjero), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular de colágeno (esclerodermia y otros), proteinosis alveolar, granulomatosis de células de langerhans, linfangioleiomiomatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar.

45 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar fibrosis post-trasplante asociada con rechazo crónico en un mamífero (por ejemplo, bronquiolitis obliterante para trasplante pulmonar).

50 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar fibrosis cutánea en un mamífero (por ejemplo, esclerodermia cutáneo, enfermedad de Dupuytren, queloides).

55 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar fibrosis hepática con o sin cirrosis en un mamífero: tóxica/inducida por fármacos (hemocromatosis), enfermedad hepática alcohólica, hepatitis viral (por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, HCV), enfermedad hepática no alcohólica (NASH), metabólica y autoinmune.

60 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar fibrosis renal en un mamífero: fibrosis tubulointersticial, esclerosis glomerular.

65 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que incluyan el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA se describen modalidades adicionales que comprenden administrar al menos un

agente adicional además de la administración del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En algunas modalidades, cada agente se administra en cualquier orden, incluyendo simultáneamente.

5 En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran a un ser humano. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran oralmente a un ser humano.

10 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA o para el tratamiento de una enfermedad o afección que se beneficiaría a partir de la inhibición de la actividad de al menos un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA<sub>1</sub>.

15 En otras modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de LPA<sub>1</sub>.

20 En otras modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en la preparación de un medicamento para usarse en medicina. En otras modalidades, el Compuesto 2 se usa en la preparación de un medicamento para usarse en medicina. En otras modalidades, el Compuesto 2 monohidratado se usa en la preparación de un medicamento para usarse en medicina. En otras modalidades, el Compuesto 2 (Patrón 1) se usa en la preparación de un medicamento para usarse en medicina.

25 También se proporciona un artículo de manufactura que comprende varias dosis únicas de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida oral descrita en el presente documento en una botella de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) equipada con una tapa de polietileno de alta densidad (HDPE).

30 En algunas modalidades, la botella de polietileno de alta densidad (HDPE) comprende además un sello de inducción de papel aluminio y desecante de gel de sílice.

35 En cualquiera de las modalidades mencionadas arriba están modalidades adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), incluyendo modalidades adicionales en las cuales Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), es (i) administrado una vez al día; (ii) se administra dos veces al día; o (iii) se administra varias veces durante el tiempo de un día.

40 En cualquiera de las modalidades mencionadas arriba están modalidades adicionales que comprenden varias administraciones de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo modalidades adicionales en las cuales (i) el compuesto se administra en una sola dosis; (ii) el tiempo entre varias administraciones es cada 6 horas; (iii) el tiempo entre varias administraciones es cada 8 horas; (iv) el tiempo entre varias administraciones es cada 12 horas.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra diariamente al mamífero.

45 En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en ciclos de tratamiento que comprenden: (a) un primer periodo durante el cual Compuesto 2 se administra diariamente al mamífero; y (b) un segundo periodo durante el cual el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra al mamífero en una cantidad reducida en comparación con (a) o no se administra.

50 En algunas modalidades, los métodos de tratamiento o prevención descritos en el presente documento comprenden un descanso de fármaco, en donde la administración del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se suspende temporalmente o la dosis que se esté administrando se reduce temporalmente; al final del descanso de fármaco la dosis se reanuda. En algunas modalidades, la longitud del descanso de fármaco varía de 2 días a 1 año.

55 El compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. En algunas modalidades, el Compuesto 1 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es amorfo.

60 Una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) para usarse en cualquiera de los usos y métodos descritos en el presente documento.

65 También se describe en el presente documento un proceso para la preparación del Compuesto 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En un aspecto, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es la sal sodio (Compuesto 2).

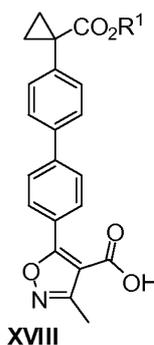
En una modalidad se proporciona un proceso para preparar ácido 1-{4'-[3-metil-1-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico cristalino (Compuesto 1) que comprende aislar Compuesto 1 a partir de: etanol, metanol, 2-metoxietanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, acetato de butilo, acetona, metiletil cetona, anisol, tolueno, nitrometano, acetonitrilo, acetato de etilo, cumeno, 1-4-dioxano o tetrahidrofurano.

5 En una modalidad se proporciona un proceso para preparar ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico cristalino, sal sodio (Compuesto 2), que comprende aislar Compuesto 2 a partir de:

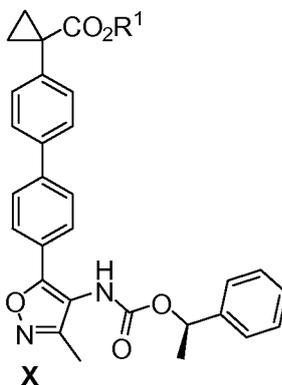
- 10 (i) metil etil cetona;  
 (ii) metil etil cetona, metil éter *ter*-butílico y agua;  
 (iii) metil etil cetona, y agua;  
 (iv) acetonitrilo;  
 (v) 1,4-dioxano y éter metílico de *ter*-butilo;  
 15 (vi) metil etil cetona y *ter*-butil metilo; o  
 (vii) etanol y heptano.

En una modalidad se proporciona un proceso para la preparación de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1), que comprende las etapas de:

- 20 (1) tratamiento de un compuesto de la fórmula XVIII con azida de difenilfosforilo en presencia de (R)-(+)-1-feniletanol:



- 25 en donde,  
 R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 para proporcionar un compuesto de la fórmula X:

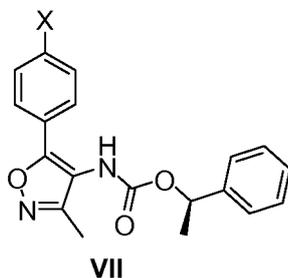


- 30 (2) hidrólisis de la porción de éster del compuesto de la fórmula X para proporcionar Compuesto 1,

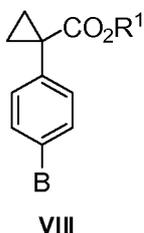
35 En algunas modalidades, la etapa (2) comprende tratamiento del compuesto de la fórmula X con hidróxido de sodio en un disolvente adecuado seguido por un ajuste de pH.

En una modalidad se proporciona un proceso para la preparación de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1) que comprende las etapas de:

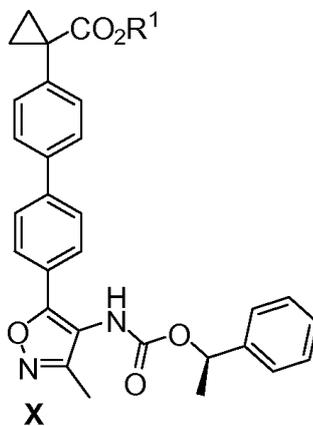
(1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII:



5 en donde  
X es un grupo saliente;  
con un compuesto de la fórmula VIII:

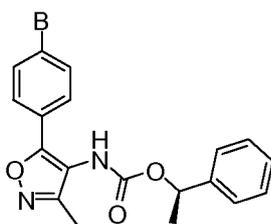


10 en donde,  
R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y B es un ácido borónico o éster de boronato;  
en presencia de un catalizador de acoplamiento, una base adecuada y en un disolvente adecuado, para  
proporcionar un compuesto de la fórmula X:



15 (2) hidrólisis de la porción de éster del compuesto de la fórmula X para proporcionar Compuesto 1,  
20 En otra modalidad se proporciona un proceso para la preparación de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-  
etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1) que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX:

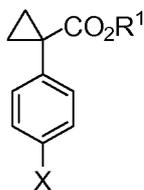


IX

en donde,

B es un ácido borónico o éster de boronato;  
con un compuesto de la fórmula XII:

5



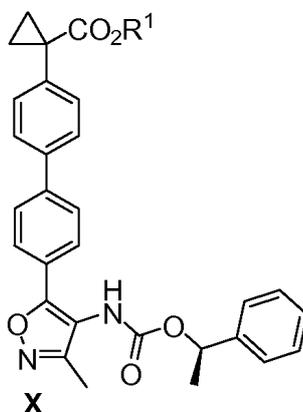
XII

en donde,

R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y X es un grupo saliente;

en presencia de un catalizador de acoplamiento, una base adecuada y en un disolvente adecuado, para proporcionar un compuesto de la fórmula X:

10



X

15

(2) hidrólisis de la porción de éster del compuesto de la fórmula X para proporcionar Compuesto 1,

En algunas modalidades, el catalizador de acoplamiento es un catalizador de paladio. En algunas modalidades, el catalizador de paladio es tetrakis(trifenilfosina)paladio o (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II).

20

En algunas modalidades, R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas modalidades, la base adecuada es trietilamina, diisopropilamina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, tributilamina, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio o fosfato de potasio.

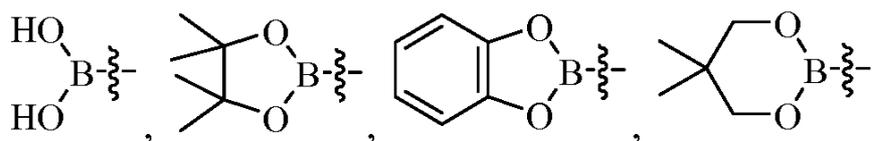
25

En algunas modalidades, el disolvente adecuado es tetrahidrofurano, dioxano, agua o combinaciones de los mismos.

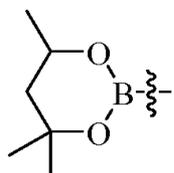
30

En algunas modalidades, X se selecciona de Cl, Br, I, -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OSO<sub>2</sub>(4-metilfenilo), -OSO<sub>2</sub>(fenilo) y -OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, X es Br.

En algunas modalidades, B es

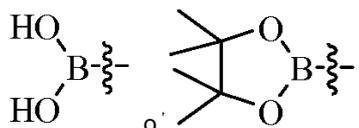


o



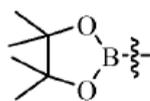
5

En algunas modalidades, B es



10

En algunas modalidades, B es



En algunas modalidades, la etapa (1) comprende además aislar el compuesto de la fórmula X antes de la etapa (2).

15

En algunas modalidades, la etapa (1) comprende además una etapa de purificación para reducir la cantidad de paladio a menos de 20 ppm.

20

Los procesos descritos proporcionan la síntesis del Compuesto 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). Los procesos descritos en el presente documento son particularmente aplicables a la producción química a gran escala del Compuesto 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

En algunas modalidades, en cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente o solvato del mismo, se reemplaza con: a) Compuesto 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de pureza quiral más baja; b) ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera pureza óptica; o (c) ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, o una al o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), se usa Compuesto 1 amorfo. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), se usa Compuesto 1 cristalino. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), se usa Compuesto 1 cristalino (Patrón 1). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), se usa Compuesto 1 cristalino (Patrón 2). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), se usa Compuesto 1 (Patrón 3) cristalino.

40

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo método, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), se usa Compuesto 2 amorfo. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa Compuesto 1 cristalino. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa Compuesto 2 parcialmente cristalino. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa Compuesto 2 cristalino (Patrón 1). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa Compuesto 2 cristalino

45

(Patrón 2). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa Compuesto 2 (Patrón 3).

5 En algunas modalidades, en cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con un metabolito activo del Compuesto 1, En algunas modalidades, el metabolito activo está en una forma cristalina. En algunas modalidades, el metabolito activo está en una fase amorfa. En algunas modalidades, en cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia en combinación, etc.), Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con un profármaco del Compuesto 1, o un análogo deuterado del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otros objetivos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en el presente documento se volverán aparentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indiquen modalidades específicas, se dan a manera de ilustración únicamente, toda vez que varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán aparentes para aquellos expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

### 20 Breve Descripción de las Figuras

La figura 1 ilustra el XRPD de Patrón 1 del Compuesto 1 cristalino.  
 La figura 2 ilustra el TGA de Patrón 1 del Compuesto 1 cristalino.  
 La figura 3 ilustra la DSC de Patrón 1 del Compuesto 1 cristalino.  
 La figura 4 ilustra el XRPD de Patrón 1 del Compuesto 2 cristalino.  
 25 La figura 5 ilustra el TGA de Patrón 1 del Compuesto 2 cristalino.  
 La figura 6 ilustra la DSC de Patrón 1 del Compuesto 2 cristalino.  
 La figura 7 ilustra el espectro IR de Patrón 1 del Compuesto 2 cristalino.  
 La figura 8 ilustra el XRPD de Patrón 2 del Compuesto 2 cristalino.  
 La figura 9 ilustra el XRPD de Patrón 3 del Compuesto 2 cristalino.  
 30 La figura 10 ilustra el XRPD del Compuesto 2 amorfo.  
 La figura 11 ilustra la DSC del Compuesto 2 amorfo.  
 La figura 12 ilustra el XRPD de Patrón 2 del Compuesto 1 cristalino.  
 La figura 13 ilustra el XRPD de Patrón 3 del Compuesto 1 cristalino.  
 La figura 14 ilustra los resultados del Compuesto 1 en grosor dérmico en un modelo de ratón de esclerodermia inducido por bleomicina.  
 35 La figura 15 ilustra los resultados del Compuesto 1 en el contenido de colágeno en un modelo de ratón de esclerodermia inducido por bleomicina.

### 40 Descripción Detallada de la Invención

Los lisofosfolípidos (tales como ácido lisofosfatídico (LPA)) llevan a cabo funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis celular. Estas funciones influyen muchos procesos biológicos que incluyen neurogénesis, angiogénesis, sanación de heridas, inmunidad y carcinogénesis.

45 LPA Actúa a través de conjuntos de receptores acoplados a proteína G (GPCRs) específicos de una forma autocrina y paracrina. La unión de LPA a sus GPCRs cognados (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) activa vías de señalización intracelular para producir varias respuestas biológicas.

50 LPA Tiene un papel como una molécula efectora biológica, y tiene una diversa gama de acciones fisiológicas tales como, pero no limitadas a, efectos en presión sanguínea, activación plaquetaria y contracción de músculo liso, y varios efectos celulares, los cuales incluyen crecimiento celular, redondeo celular, retracción de neuritas y formación de fibras por estrés de actina y migración celular. Los efectos de LPA son predominantemente mediados por receptor.

55 La activación de los receptores de LPA con LPA media una gama de cascadas de señalización descendentes. La vía real y criterio logrado dependen de una gama de variables que incluyen uso de receptor, tipo de célula, nivel de expresión de una proteína receptora o de señalización, y concentración de LPA. Recientemente casi todas las células de mamífero, tejidos y órganos co-expresan varios subtipos del receptor de LPA, lo cual indica que los receptores de LPA señalizan de una manera cooperativa. LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> Comparten alta similitud de secuencia de aminoácidos.

60 LPA Regula muchas funciones importantes de fibroblastos en sanación de heridas, incluyendo proliferación, migración, diferenciación y contracción. La proliferación de fibroblastos se requiere en sanación de heridas para llenar una herida abierta. En contraste, la fibrosis se caracteriza por intensa proliferación y acumulación de miofibroblastos que sintetizan activamente ECM y citocinas proinflamatorias. LPA Puede ya sea incrementar o

suprimir la proliferación de tipos de células importantes en sanación de heridas.

La lesión tisular inicia una compleja serie de respuestas de sanación de herida del anfitrión; si es exitosa, estas respuestas restablecen la estructura y función tisular normales. Si no, estas respuestas pueden llevar a fibrosis tisular y a pérdida de función.

Un número de distrofias musculares se caracterizan por un debilitamiento y emaciación progresiva de la musculatura, y por extensa fibrosis. Se ha demostrado que el tratamiento con LPA de mioblastos cultivados indujo expresión significativa de factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF, por sus siglas en inglés). CTGF induce posteriormente expresión de colágeno, fibronectina e integrina e induce desdiferenciación de estos mioblastos. El tratamiento de varios tipos de células induce inducción reproducible y a alto nivel de CTGF. CTGF Es una citocina profibrótica, señalizando descendentemente y en paralelo con TGF $\beta$ .

LPA y LPA<sub>1</sub> Juegan papeles patógenos clave en fibrosis pulmonar. La actividad de quimioatracción de fibroblastos juega un papel importante en los pulmones en pacientes con fibrosis pulmonar. Los efectos profibróticos de estimulación con receptor de LPA<sub>1</sub> se explica por derrame vascular mediado por receptor de LPA<sub>1</sub> y reclutamiento de fibroblastos incrementado, ambos eventos profibróticos. La vía LPA-LPA<sub>1</sub> juega un papel en mediar la migración de fibroblastos y el derrame vascular en IPF. El resultado final es el proceso de sanación aberrante que caracteriza esta condición fibrótica.

La vía LPA-LPA<sub>2</sub> contribuye a la activación de la vía de TGF- $\beta$  en fibrosis pulmonar. En algunas modalidades, compuestos que inhiben LPA<sub>2</sub> muestran eficacia en el tratamiento de fibrosis pulmonar. En algunas modalidades, compuestos que inhiben tanto LPA<sub>1</sub> como LPA<sub>2</sub> muestran eficacia mejorada en el tratamiento de fibrosis pulmonar en comparación con compuestos que sólo inhiben LPA<sub>1</sub> o LPA<sub>2</sub>.

LPA y LPA<sub>1</sub> Están implicados en la etiología de fibrosis renal. En factores invalidados para el receptor de LPA<sub>1</sub> (LPA<sub>1</sub><sup>-/-</sup>), el desarrollo de fibrosis renal se atenuó significativamente. Ratones con obstrucción uretral unilateral (UUO; modelo animal de fibrosis renal) tratados con el antagonista del receptor LPA Ki16425 simulaban estrechamente a los ratones LPA<sub>1</sub> (-/-).

LPA Está implicado en enfermedad y fibrosis hepática. Los niveles de LPA en plasma y autotoxina en suero son elevados en pacientes con hepatitis y modelos animales de lesión hepática en correlación con fibrosis incrementada. LPA También regula la función de células hepáticas. Receptores de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>2</sub> son expresados por células esteladas hepáticas de ratón y LPA estimula la migración de miofibroblastos hepáticos.

LPA Está implicado en sanación de heridas en el ojo. Receptores de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>2</sub> son detectables en las células epiteliales corneales de conejo normal, queratocitos y células endoteliales y la expresión de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>2</sub> se incrementa en células epiteliales corneales después de lesión.

LPA Está presente en el humor acuoso y el fluido de glándulas lagrimales del ojo de conejo y estos niveles son implementados en un modelo de lesión corneal de conejo.

LPA Induce formación de fibras por estrés de actina en células endoteliales y epiteliales corneales de conejo y promueve la contracción de fibroblastos corneales. LPA También estimula la proliferación de células epiteliales pigmentadas retinales humanas.

LPA Está implicado en infarto de miocardio y fibrosis cardiaca. Los niveles de LPA en suero son incrementados en pacientes después de infarto de miocardio (MI, por sus siglas en inglés) y LPA estimula proliferación y producción de colágeno (fibrosis) por fibroblastos cardiacos de rata. Receptores tanto de LPA<sub>1</sub> como de LPA<sub>3</sub> son altamente expresados en tejido cardiaco humano.

En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar o prevenir fibrosis en un mamífero. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar o prevenir fibrosis de un órgano o tejido en un mamífero.

Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrosante", según se usan en el presente documento, se refieren a condiciones que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o reclutamiento de fibroblastos incrementado incluyen pero no están limitadas a fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, tracto musculoesquelético y digestivo.

Ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis incluyen, pero no están limitados a: Enfermedades pulmonares asociadas con fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica tal como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis fibrosante criptógena, fibrosis inducida por radiación, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), asma crónica,

5 silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por asbesto, lesión pulmonar aguda y distensión respiratoria aguda (incluyendo inducida por neumonía bacteriana, inducida por trauma, inducida por neumonía viral, inducida por ventiladores, inducida por sepsis no pulmonar e inducida por aspiración); nefropatías crónicas asociadas con  
 10 lesión/fibrosis (fibrosis renal), por ejemplo, glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas tales como lupus y esclerodermia, diabetes, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmental focal, nefropatía por IgA, hipertensión, aloinjerto y Alport; fibrosis intestinal, por ejemplo, esclerodermia y fibrosis intestinal inducida por radiación; fibrosis hepática, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no  
 15 alcohólica (NASH), lesión de ductos biliares, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática inducida por infección no viral (por ejemplo, infección por HCV crónica), y hepatitis autoinmune; fibrosis de cabeza y cuello, por ejemplo, inducida por radiación; cicatrización corneal, por ejemplo, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por láser), trasplante corneal y trabeculectomía; cicatrización hipertrófica y queloides, por ejemplo, inducida por quemadura o quirúrgica; y otras  
 20 enfermedades fibróticas, por ejemplo, esclerodermia, lesión/fibrosis de médula espinal, mielofibrosis, restenosis vascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de tejidos conectivos mixta y enfermedad de Peyronie.

15 En un aspecto, un mamífero que sufra de una de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones a modo de ejemplo no limitativas se beneficiará con terapia con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2): aterosclerosis, trombosis, enfermedad cardíaca, vasculitis, formación de tejido cicatrizante, restenosis, flebitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis  
 20 pulmonar, inflamación pulmonar, adhesiones intestinales, fibrosis de vejiga y cistitis, fibrosis de los conductos nasales, sinusitis, inflamación mediada por neutrófilos y fibrosis mediada por fibroblastos.

25 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar trastornos dermatológicos en un mamífero. Los trastornos dermatológicos incluyen, pero no están limitados a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica, trastornos bullosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriáticas, esclerodermia, dermatitis, dermatitis por contacto, eczema, urticaria, rosácea, esclerodermia, sanación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria.

30 LPA Es liberado después de lesión tisular. LPA<sub>1</sub> juega un papel en el inicio de dolor neuropático. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en el tratamiento de dolor en un mamífero. En un aspecto, el dolor es dolor agudo o dolor crónico. En otro aspecto, el dolor es dolor neuropático. En otro aspecto, el dolor es dolor de cáncer. En otro aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en el tratamiento de fibromialgia.

35 La señalización de receptor de lisofosfolípidos juega un papel en la etiología de cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a proteína G (GPCRs) LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y/o LPA<sub>3</sub> juegan un papel en el desarrollo de varios tipos de cánceres.

40 LPA Contribuye a tumorigénesis al incrementar motilidad e invasividad de células. LPA Ha estado implicado en el inicio o prevención de cáncer ovárico. LPA Está presente a concentraciones significativas (20-80 μM) en el fluido ascítico de pacientes de cáncer de ovario. Los receptores de LPA (LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub>) también son sobre-expresados en células de cáncer de ovario en comparación con células epiteliales de superficie ovárica normales. LPA También ha estado implicado en el inicio o progresión de cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y  
 45 cuello, cáncer intestinal (cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, glioblastoma y otros cánceres).

50 Los receptores de LPA median tanto migración de cómo invasión por líneas de células de cáncer pancreático: Ki16425 y siARN específico de LPA<sub>1</sub> bloqueó efectivamente la migración *in vitro* en respuesta a LPA y fluido peritoneal (ascites) de pacientes de cáncer pancreático; además, Ki16425 bloqueó la actividad de invasión inducida por LPA e inducida por ascites de una línea de células de cáncer pancreático metastásico altamente peritoneal (Yamada *et al. J. Biol. Chem.* 279, 6595-6605, 2004).

55 Las líneas de células de carcinoma colorrectal muestran expresión significativa de ARNm de LPA<sub>1</sub> y responden a LPA por migración celular y producción de factores angiogénicos. La sobreexpresión de receptores de LPA tiene un papel en la patogénesis de cáncer de tiroides. LPA<sub>3</sub> fue clonado originalmente a partir de células de cáncer de próstata, de acuerdo con la capacidad de LPA para inducir la proliferación autocrina de células de cáncer de próstata.

60 LPA Tiene papeles estimulatorios en progresión de cáncer en muchos tipos de cáncer. LPA Se produce a partir de e induce la proliferación de líneas de células de cáncer de próstata. LPA Induce proliferación, migración, adhesión y secreción por células LD1 de carcinoma de colon humano de factores angiogénicos a través de señalización de LPA<sub>1</sub>. En otras líneas de células de carcinoma de colon humano (HT29 y WiDR), LPA incrementa la proliferación y secreción celular de factores angiogénicos. En otras líneas de células de cáncer de colon, la activación del receptor de LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> se traduce en proliferación de las células. LPA<sub>1</sub> Está implicado en metástasis de hueso (Boucharaba  
 65 *y col., Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.*, 103, 9643-9648, 2006).

En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en el tratamiento de cáncer. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en el tratamiento de enfermedad proliferativa maligna y benigna. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para prevenir o reducir proliferación de células tumorales, invasión y metástasis de carcinomas, mesotelioma pleural o mesotelioma peritoneal, dolor por cáncer, metástasis de hueso. En un aspecto está un método para tratar cáncer en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), y un segundo agente terapéutico, en donde el segundo agente terapéutico es un agente anticáncer. En algunas modalidades, también se usa terapia de radiación.

Los tipos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, tumores sólidos (tales como aquellos de la vejiga, intestino, cerebro, seno, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (tales como las leucemias) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.

Ejemplos no limitativos adicionales de cánceres incluyen, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, carcinoma de células basales, cáncer de ductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma de tallo cerebral, tumores cerebrales, tumores de cerebro y médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma de células T cutáneo, tumores embrionarios, cáncer endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, la familia de tumores de sarcoma Ewing, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), tumor de células estromales gastrointestinales, tumor de células germinales, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de las isletas (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de hígado, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pulmonar microcítico, linfoma de Burkitt, linfoma de células T cutáneo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor de células germinales ováricas, tumor de bajo potencial maligno ovárico, cáncer pancreático, papilomatosis, cáncer paratiroides, cáncer penil, cáncer de faringe, tumores parenquimáticos renales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de pituitaria, neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales (riñón), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivares, sarcoma, la familia de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de celulares escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström y tumor de Wilms.

En un aspecto, LPA es un contribuyente a la patogénesis de enfermedades respiratorias. Los efectos proinflamatorios de LPA incluyen desgranulación de mastocitos, contracción de células de músculo liso y liberación de citocinas a partir de células dendríticas. LPA Induce la secreción de IL-8 a partir de células epiteliales bronquiales humanas. IL-8 Se encuentra en concentraciones incrementadas en fluidos BAL de pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis pulmonar y síndrome de distensión respiratoria aguda, e IL-8 ha mostrado exacerbar la inflamación de vía aérea y remoción de vía aérea de asmáticos. Los receptores de LPA1, LPA2 y LPA3 todos han demostrado contribuir a la producción de IL-8 inducida por LPA.

La administración de LPA *in vivo* induce hipersensibilidad de vía aérea, respuestas de comezón y prurito, infiltración y activación de eosinófilos y neutrófilos, remodelación vascular y respuestas plexoras nociceptivas. LPA También induce liberación de histamina a partir de mastocitos de ratón y rata. En un aspecto, los efectos de LPA son mediados a través de LPA<sub>1</sub> y/o LPA<sub>2</sub>. En un aspecto, el Compuesto 1 se usa en el tratamiento de varios trastornos alérgicos en un mamífero. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en el tratamiento de asma en un mamífero. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa en el tratamiento de asma crónica en un mamífero.

El término "enfermedad respiratoria", según se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan los órganos que están implicados en respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tubos de Eustaquio,

tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales), y nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no están limitadas a, asma, síndrome de distensión respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma severa aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de inicio en la niñez, asma de inicio en la adultez, asma de variante con tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de vía aérea y fibrosis quística, e hipoxia.

En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en el tratamiento o prevención de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero no está limitada a, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de vía aérea, y fibrosis quística.

El sistema nervioso es un principal sitio para expresión de LPA<sub>1</sub>. En un aspecto, se proporciona Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), para usarse en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. El término "trastorno del sistema nervioso", según se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, ictus, esclerosis múltiple, neuropatías, mal de Parkinson, esclerosis múltiple, isquemia retinal, disfunción cognitiva post-quirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de médula espinal, edema cerebral y lesión de cabeza.

La angiogénesis, la formación de nuevas redes capilares a partir de vasculatura persistente, normalmente es invocada en sanación de heridas, crecimiento de tejido y angiogénesis miocardiaca después de lesión isquémica. Factores de crecimiento de péptidos y lisofosfolípidos controlan la proliferación, migración, adhesión, diferenciación y ensamble coordinados de células endoteliales vasculares (VECs, por sus siglas en inglés) y células de músculo liso vasculares circundantes (VSMCs, por sus siglas en inglés). En un aspecto, la desregulación del proceso que media la angiogénesis lleva a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento de tumor, artritis reumatoide y retinopatía diabética.

En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar o prevenir enfermedad cardiovascular en mamíferos, incluyendo pero no limitados a: arritmia (atrial o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones en el ritmo cardiaco; isquemia miocardiaca; infarto de miocardio; aneurisma cardiaco o vascular; vasculitis; ictus; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión de perfusión después de isquemia del cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardiaca valvular, insuficiencia cardiaca, presión sanguínea anormal; choque; vasoconstricción (incluyendo aquella asociada con migrañas); anormalidad vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento métodos para prevenir o tratar vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas isquemia miocardiaca, infarto de miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis e ictus, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En algunas modalidades, el antagonista de LPA descrito en el presente documento se usa para tratar fenómeno de Raynaud. El fenómeno de Raynaud comprende tanto enfermedad de Raynaud (en donde el fenómeno es idiopático) como síndrome de Raynaud, en donde es causado por algún otro factor instigador.

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento métodos para reducir lesión por reperfusión cardiaca después de isquemia miocardiaca y/o choque endotóxico, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

En un aspecto, se proporciona en el presente documento métodos para reducir la constricción de vasos sanguíneos en un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento métodos para reducir o prevenir un incremento en la presión arterial de un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

LPA Está asociado con varias enfermedades inflamatorias/inmunes. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar o prevenir inflamación en un mamífero. En un aspecto, los antagonistas de LPA<sub>1</sub> y/o LPA<sub>3</sub> encuentran uso en el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios/inmunes en un mamífero.

Ejemplos de trastornos inflamatorios/inmunes incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad intestinal inflamatoria, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad de músculos inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, eczema, trasplante alogeneico o xenogenico (de órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos) rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ejemplo, de Hashimoto y tiroiditis autoinmune), miastenia grave, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis de recaída crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

De acuerdo con un aspecto, son métodos para tratar, prevenir, invertir, detener o reducir la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA una vez que se vuelva clínicamente evidente, o tratar los síntomas asociados con o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA, al administrar al mamífero Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En ciertas modalidades, el sujeto ya tiene una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en el momento de la administración, o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

En ciertos aspectos, están métodos para prevenir o tratar reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o células T, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

En ciertos aspectos, están métodos para el tratamiento de cistitis, incluyendo, por ejemplo, cistitis intersticial, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

De acuerdo con un aspecto, los métodos descritos en el presente documento incluyen el diagnóstico o determinación de si un paciente está sufriendo o no de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA al administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), y determinar si el paciente responde o no al tratamiento.

En un aspecto se proporciona en el presente documento Compuesto 1, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, el cual es un antagonista de al menos un receptor de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>) y se usa para tratar pacientes que sufran de una o más afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, incluyendo, pero no limitadas a fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, cicatrización, esclerodermia, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de distensión respiratoria del adulto, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y condiciones inflamatorias. En algunas modalidades, las afecciones o enfermedades dependientes de LPA incluyen aquellas en las que un exceso absoluto o relativo de LPA está presente y/o se observa.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, pero no están limitadas a, fibrosis de órganos, fibrosis de tejidos, asma, trastornos alérgicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o pleural, fibrosis peritoneal, artritis, alergia, cáncer, enfermedad cardiovascular, síndrome de distensión respiratoria del adulto, infarto del miocardio, aneurisma, ictus y cáncer.

En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para mejorar la reducción de la sensibilidad corneal causada por operaciones corneales tales como queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK, por sus siglas en inglés) u operación de cataratas, reducción en la sensibilidad corneal causada por degeneración corneal y síntoma de ojo seco causado por la misma.

En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en el tratamiento o prevención de inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernácula y conjuntivitis papilar en un mamífero.

En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en el tratamiento o prevención de enfermedad de Sjogren o enfermedad inflamatoria con ojos secos en un mamífero.

En un aspecto, LPA y receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) están implicados en la patogénesis de osteoartritis. En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en el tratamiento o prevención de osteoartritis en un mamífero.

En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>3</sub>) contribuyen a la patogénesis de artritis reumatoide. En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en el tratamiento o prevención de artritis reumatoide en un mamífero.

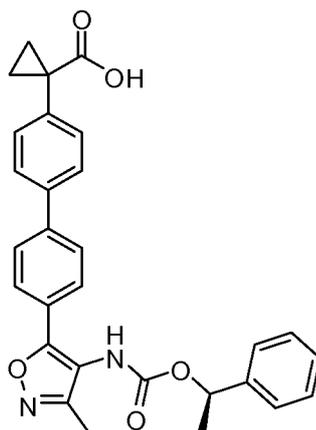
5 En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) contribuyen a adipogénesis. En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en la promoción de formación de tejido adiposo en un mamífero.

10 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se usa para tratar fenómeno de Raynaud en un mamífero. El fenómeno de Raynaud comprende tanto enfermedad de Raynaud (en donde el fenómeno es idiopático) como síndrome de Raynaud, en donde es causado por algún factor instigador.

15 Se describen en el presente documento composiciones, composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento, métodos para formular, métodos para producir, métodos para fabricar, estrategias de tratamiento, estrategias farmacocinéticas usando Compuesto 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

**Compuesto 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo**

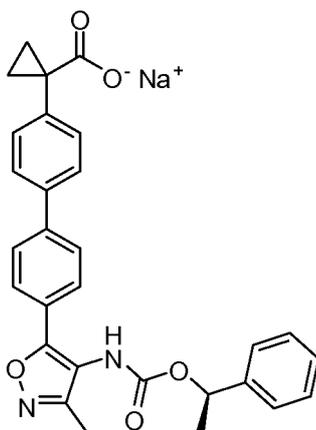
20 “Compuesto 1” o “ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico”, “carbamato de (R)-1-feniletil-5-(ácido 4-bifenil-4-ciclopropanocarboxílico)-3-metilisoxazol-4-ilo” o cualquier otro nombre similar se refiere al compuesto con la siguiente estructura:



25 En algunas modalidades, el Compuesto 1 está sustancialmente libre del isómero S.

30 “Sustancialmente libre” con respecto a un enantiómero, significa que el enantiómero referenciado no está presente o hay menos de 5 %, menos de 4 %, menos de 3 %, menos de 2 % o menos de 1 % del enantiómero referenciado.

35 “Compuesto 2” o “ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, sal sodio” o “1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxilato de sodio” o “sal sodio de carbamato de (R)-1-feniletil-5-(ácido 4-bifenil-4-ciclopropanocarboxílico)-3-metilisoxazol-4-ilo” o cualquier otro nombre similar se refiere al compuesto con la siguiente estructura:



En algunas modalidades, el Compuesto 2 está sustancialmente libre de isómero S.

5 Una amplia variedad de sales farmacéuticamente aceptables se forman a partir del Compuesto 1 e incluyen:

- sales formadas cuando el protón ácido del ácido carboxílico del Compuesto 1 es reemplazado por un ión metálico, tal como por ejemplo, un ión de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ión alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio), o un ión de aluminio, o es reemplazado por un catión de amonio ( $\text{NH}_4^+$ );
- 10 - sales formadas al hacer reaccionar Compuesto 1 con una base orgánica farmacéuticamente aceptable, la cual incluye alquilaminas, tales como colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina, dicitclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

15 En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con un aminoácido para formar una sal.

En otras modalidades, el Compuesto 1 se trata con colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina, arginina, lisina, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares para formar una sal.

20 El término "sal farmacéuticamente aceptable" en referencia al Compuesto 1 se refiere a una sal del Compuesto 1, la cual no causa irritación significativa a un mamífero al cual se administra y no detiene sustancialmente la actividad biológica y propiedades del compuesto. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una sal litio, sal sodio, sal potasio, sal magnesio, sal calcio, sal amonio, sal colina, sal etanolamina, sal dietanolamina, sal trietanolamina, sal trometamina, sal *N*-metilglucamina, sal dicitclohexilamina, sal tris(hidroximetil)metilamina, sal arginina, o sal lisina. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una al sodio.

30 Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición con disolvente (solvatos). Los solvatos contienen cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el proceso de formación de producto o aislamiento con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, éter metil *ter*-butílico, isopropanol, acetonitrilo, heptano y similares. En un aspecto, los solvatos se forman usando, pero no limitados a, disolventes de clase 3, Las categorías de disolventes se definen en, por ejemplo, the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (noviembre de 2005). Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. En una modalidad, solvatos del Compuesto 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Además, Compuesto 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, existen en forma no solvatada. En algunas modalidades Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidratado. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es hidratado.

45 En algunas modalidades, el Compuesto 2 es un monohidrato. En otras modalidades más, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se prepare de varias formas, incluyendo, pero no limitadas a, fase amorfa, formas molidas y formas en nanopartículas.

### **Compuesto 1 amorfo**

50 En algunas modalidades, el Compuesto 1 es amorfo. En algunas modalidades, la Fase Amorfa del Compuesto 1 tiene un patrón XRPD que muestra una falta de cristalinidad.

**Compuesto 1 - Patrón 1**

En algunas modalidades, el Compuesto 1 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 1 es Patrón 1 cristalino. Patrón 1 cristalino del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene:

- 5 (a) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 4,7° 2-Theta, 9,4° 2-Theta, 14,5° 2-Theta y 21,0° 2-Theta;  
 (b) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la figura 1;  
 (c) un termograma por DSC con una endotermia a aproximadamente 172-176 °C;  
 (d) una DSC o un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a los mostrados en la figura 2 y figura 3;  
 10 (e) sustancialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) post-almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa durante una semana;  
 (f) parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a 25 °C:

a(Å)	26,2070(8)
b(Å)	37,700(1)
c(Å)	5,0051(2)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	90
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4945,1(3)
Z	8
Densidad calculada	1,296
Sistema cristalino	Ortorrómico
SG	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
R1	0,0418
Sitios Sol.	-

- 15 o  
 (g) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del isómero S. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del Compuesto 1 amorfo.

- 20 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 es cristalizada a partir de etanol, metanol, 2-metoxietanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, acetato de butilo, acetona, metiletilcetona, anosol, tolueno, nitrometano, acetonitrilo, acetato de etilo, cumeno, 1-4-dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, heptano, o combinaciones de los mismos.

- 25 En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a), (b), (c), (d), (c) y (f).

- 35 En algunas modalidades, el Compuesto 1 cristalino tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 4,7° 2-Theta, 9,4° 2-Theta, 14,5° 2-Theta, y 21,0° 2-Theta.

- 40 En algunas modalidades, el Compuesto 1 cristalino tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la **figura 1**.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 cristalino tiene un termograma por DSC con una endotermia a aproximadamente 172°-176 °C.

- 45 En algunas modalidades, el Compuesto 1 cristalino tiene una DSC o un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a los mostrados en la **figura 2** o **figura 3**.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 cristalino tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X (XRDP) post-almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa durante una semana.

- 50 En una modalidad, el Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	26,2070(8)
b(Å)	37,700(1)
c(Å)	5,0051(2)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	90
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4945,1(3)
Z	8
Densidad calculada	1,296
Sistema cristalino	Ortorrómico
SG	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
R1	0,0418
Sitios Sol.	-

En una modalidad más, Patrón Cristalino 1 del Compuesto 1 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente iguales a las listadas en la Tabla 2.

### 5 **Compuesto 1 - Patrón 2**

En algunas modalidades, el Compuesto 1 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 1 es Patrón 2 cristalino. Patrón 2 Cristalino del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene:

- 10 (a) patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la figura 12;  
 (b) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos a 6,3° 2-Theta, 12,8° 2-Theta, 16,4° 2-Theta, 17,0° 2-Theta y 19,7° 2-Theta;  
 (c) parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	30,3522(9)
b(Å)	7,8514(3)
c(Å)	22,4570(7)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	111,665(2)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4973,6(3)
Z	8
Densidad calculada	1,289
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	C2
R1	0,0298
Sitios Sol.	-

- 15 o  
 (d) combinaciones de los mismos.

20 En algunas modalidades, Patrón Cristalino 2 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a) a (c). En algunas modalidades, Patrón Cristalino 2 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a) a (c). En algunas modalidades, Patrón Cristalino 2 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a), (b) y (c).

25 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del isómero S. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del Compuesto 1 amorfo. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la figura 12, En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 6,3° 2-Theta, 12,8° 2-Theta, 16,4° 2-Theta, 17,0° 2-Theta, y 19,7° 2-Theta.

30 En una modalidad, Patrón Cristalino 2 del Compuesto 1 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	30,3522(9)
b(Å)	7,8514(3)
c(Å)	22,4570(7)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	111,665(2)
$\gamma^\circ$	90

V(Å <sup>3</sup> )	4973,6(3)
Z	8
Densidad calculada	1,289
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	C2
R1	0,0298
Sitios Sol.	-

En una modalidad más, Patrón Cristalino 2 del Compuesto 1 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente iguales a las listadas en la tabla 4.

### 5 **Compuesto 1 - Patrón 3**

En algunas modalidades, el Compuesto 1 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 1 es cristalino Patrón 3, Patrón 3 Cristalino del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene:

- 10 (a) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la figura 13;  
 (b) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 5,5° 2-Theta, 5,9° 2-Theta, 12,6° 2-Theta y 16,7° 2-Theta;  
 (c) parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	32,3574(9)
b(Å)	5,1057(2)
c(Å)	33,148(1)
α°	90
β°	114,846(2)
γ°	90
V(Å <sup>3</sup> )	4969,4(3)
Z	8
Densidad calculada	1,290
Sistema cristalino	Monocíclico
SG	C2
R1	0,0553
Sitios Sol.	-

- 15 o  
 (d) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 3 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a) a (c). En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 3 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a) a (c). En algunas modalidades, el Patrón Cristalino 3 del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene al menos una de las propiedades seleccionadas de (a), (b) y (c).

25 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del isómero S. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 está sustancialmente libre del Compuesto 1 amorfo. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la figura 13. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 5,5° 2-Theta, 5,9° 2-Theta, 12,6° 2-Theta, 16,7° 2-Theta.

30 En una modalidad, Patrón Cristalino 3 del Compuesto 1 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	32,3574(9)
b(Å)	5,1057(2)
c(Å)	33,148(1)
α°	90
β°	114,846(2)
γ°	90
V(Å <sup>3</sup> )	4969,4(3)
Z	8
Densidad calculada	1,290
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	C2

R1	0,0553
Sitios Sol.	-

En una modalidad más, Patrón Cristalino 3 del Compuesto 1 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente iguales a las listadas en la tabla 6.

## 5 **Compuesto 2 amorfo**

En algunas modalidades, el Compuesto 2 es amorfo. En algunas modalidades, la fase amorfa del Compuesto 2 tiene un patrón XRPD que muestra una falta de cristalinidad. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es amorfo y tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 10**. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es amorfo y tiene una DSC sustancialmente similar a la mostrada en la **figura 11**.

## **Compuesto 2 - Patrón 1**

En algunas modalidades, el Compuesto 2 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es cristalino e hidratado. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es Patrón 1 cristalino.

En algunas modalidades, se describe una forma cristalina hidratada del Compuesto 2 (Patrón 1), en donde la forma cristalina hidratada del Compuesto 2:

- (a) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 13,2° 2-Theta, 17,2° 2-Theta, 19,3° 2-Theta, 22,4° 2-Theta y 25,6° 2-Theta;
- (b) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 4**;
- (c) tiene un análisis termogravimétrico (TGA) o una DSC sustancialmente similar a las mostradas en la **figura 5** y **figura 6**;
- (d) tiene un espectro infrarrojo sustancialmente similar al mostrado en la **figura 7**;
- (e) se obtuvo a partir de metil etil cetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano/éter *ter*-butilmetílico, metil etil cetona (MEK)/*ter*-butil metilo, o etanol/heptano;
- (f) tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a 25 °C:

a(Å)	13,8714(2)
b(Å)	7,7379(2)
c(Å)	25,5253(5)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	103,863(1)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	2659,96(9)
Z	4
Densidad calculada	1,305
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	P2 <sub>1</sub>
R1	0,0301
Sitios Sol.	1H <sub>2</sub> O

- o  
(g) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 (Patrón 1) se caracteriza porque tiene al menos una propiedad seleccionada de (a) a (f). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 (Patrón 1) se caracteriza porque tiene al menos una propiedad seleccionada de (a) a (f). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 (Patrón 1) se caracteriza porque tiene al menos una propiedad seleccionada de (a) a (f). En algunas modalidades, la forma cristalina hidratada del Compuesto 2 (Patrón 1) se caracteriza porque tiene al menos una propiedad seleccionada de (a) a (f).

En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 13,2° 2-Theta, 17,2° 2-Theta, 19,3° 2-Theta, 22,4° 2-Theta y 25,6° 2-Theta.

En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 4**.

En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) tiene un análisis termogravimétrico (TGA) o una DSC sustancialmente similares a los mostrados en la **figura 5** y **figura 6**. En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al mostrado en la figura 5. En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) tiene una DSC sustancialmente similar a la mostrada en la **figura 6**.

En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) tiene un espectro infrarrojo sustancialmente similar al mostrado en la **figura 7**.

5 En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) se obtuvo de metil etil cetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano/éter *ter*-butilmetílico, metil etil cetona (MEK)/*ter*-butil metilo o etanol/heptanos.

En algunas modalidades, Patrón Cristalino 1 del Compuesto 2 se obtiene de:

- 10 (i) metil etil cetona;  
 (ii) metil etil cetona, éter *ter*-butílico de metilo y agua,  
 (iii) metil etil cetona, y agua;  
 (iv) acetonitrilo;  
 (v) 1,4-dioxano y éter metílico de *ter*-butilo;  
 15 (vi) metil etil cetona y *ter*-butil metilo; o  
 (vii) etanol y heptano.

En una modalidad, Patrón Cristalino 1 del Compuesto 2 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de 25 °C:

a(Å)	13,8714(2)
b(Å)	7,7379(2)
c(Å)	25,5253(5)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	103,863(1)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	2659,96(9)
Z	4
Densidad calculada	1,305
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	P2 <sub>1</sub>
R1	0,0301
Sitios Sol.	1H <sub>2</sub> O

20 En una modalidad más, Patrón Cristalino 1 del Compuesto 2 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente iguales a las listadas en la tabla 8.

### **Compuesto 2 - Patrón 2**

25 En algunas modalidades, el Compuesto 2 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es Patrón cristalino 2. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es cristalino y tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 8**.

### **Compuesto 2 - Patrón 3**

30 En algunas modalidades, el Compuesto 2 es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es Patrón 3 cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 2 es cristalino y tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 9**.

### **Profármacos del Compuesto 1**

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se prepara como un profármaco.

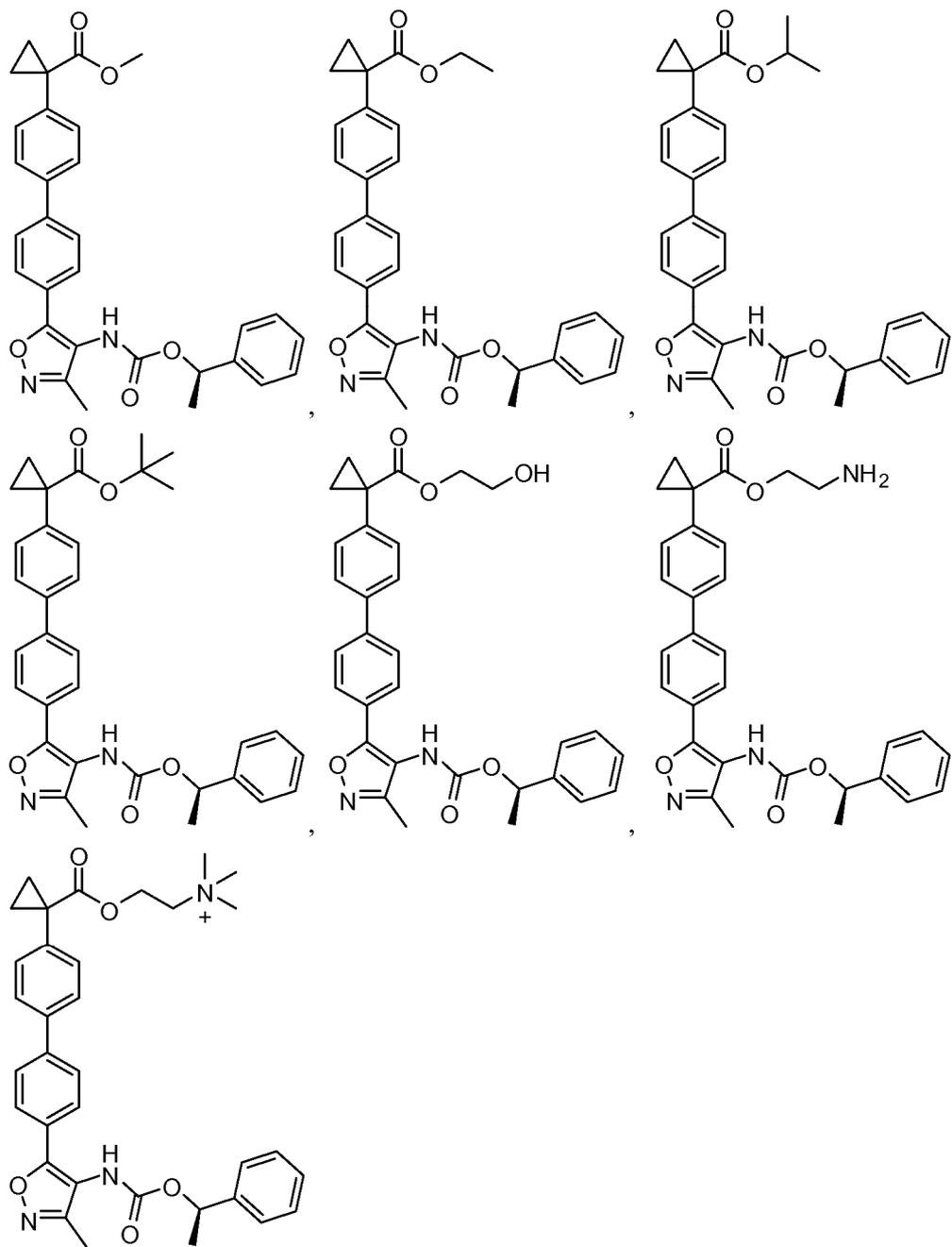
40 Un "profármaco del Compuesto 1" se refiere a un compuesto que se convierte en Compuesto 1 *in vivo*. Los profármacos comúnmente son útiles toda vez que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco de origen. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el de origen no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco de origen. En algunas modalidades, los profármacos facilitan la transmisión a través de una membrana celular en donde la solubilidad en agua es dañina para la movilidad pero que luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula en donde la solubilidad en agua es benéfica. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un éster del Compuesto 1 (el "profármaco"). Un ejemplo más de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en donde el péptido es metabolizado para revelar la porción activa.

50 Los profármacos son generalmente precursores de fármaco que, después de su administración a un sujeto y posterior absorción, se convierten en una especie activa, o una especie más activa por medio de algún proceso, tal

como conversión por una vía metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que los hace menos activos y/o confiere solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico ha sido cortado y/o modificado del profármaco, el fármaco activo es generado. Los profármacos comúnmente son útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco de origen. En ciertas modalidades, el profármaco del Compuesto 1 incrementa la biodisponibilidad del Compuesto 1 cuando se administra oralmente. En algunas modalidades, el profármaco del Compuesto 1 tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el Compuesto 1.

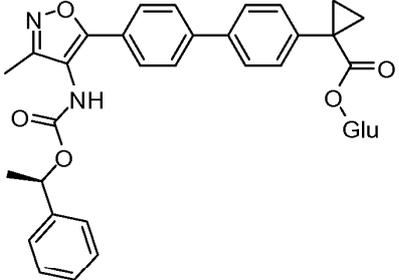
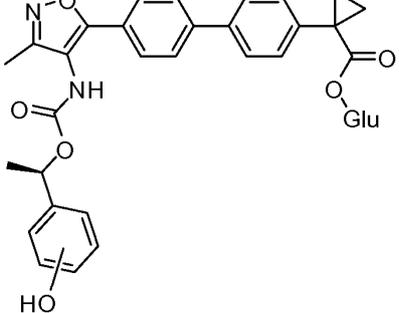
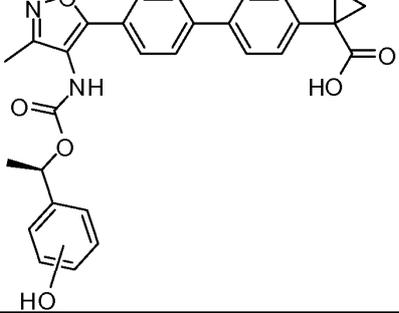
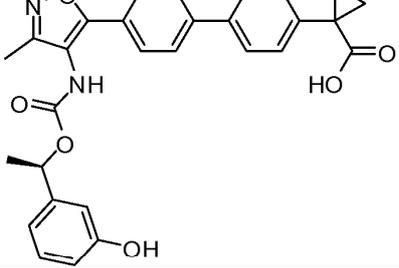
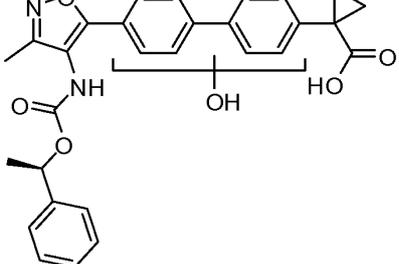
- 5
- 10 En algunas modalidades, un profármaco del Compuesto 1 es un éster alquílico del Compuesto 1, tal como, por ejemplo, éster metílico, éster etílico, éster n-propílico, éster isopropílico, éster n-butilico, éster sec-butilico o éster *ter*-butílico.

Ejemplos no limitativos de profármacos del Compuesto 1 incluyen:



**Metabolitos del Compuesto 1**

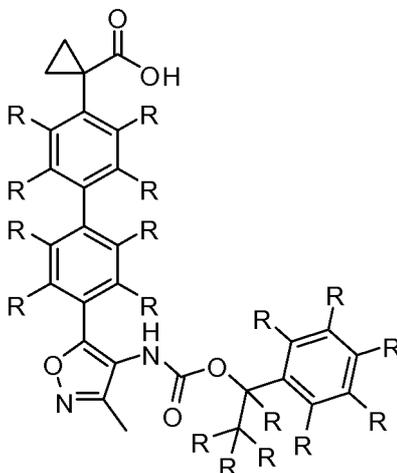
5 Los metabolitos del Compuesto 1 formados durante incubación del Compuesto 1 con: microsomas de hígado de rata, perro, mono y humano; hepatocitos de rata, perro y humano; así como aquellos generados *in vivo* y aislados a partir de bilis de rata y plasma de rata y perro fueron investigados. Se observaron los siguientes metabolitos del Compuesto 1:

Metabolito	Estructura	Descripción de Metabolito
M1		Glucuronidación de Compuesto 1
M2		Glucuronidación de Compuesto 1 más oxidación
M3		Oxidación de anillo fenilo de grupo bencilo.
M4		Oxidación de anillo fenilo de grupo bencilo.
M5		Oxidación de bifenilo

En algunas modalidades, sitios en Compuesto 1 son susceptibles a varias reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes adecuados en Compuesto 1 reducirá, minimizará o eliminará esta vía metabólica. En modalidades específicas, el sustituyente adecuado para reducir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, a manera de ejemplo únicamente, un grupo halógeno, deuterio o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

En algunas modalidades, el Compuesto 1 es marcado isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o mediante otros medios, incluyendo, pero no limitados a, el uso de cromóforos o porciones fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes. En algunas modalidades, el Compuesto 1 es marcado isotópicamente, el cual es idéntico a Compuesto 1 pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa normalmente encontrada en la naturaleza. En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados con deuterio. En algunas modalidades, los sitios metabólicos en Compuesto 1 son deuterados. En algunas modalidades, la sustitución con deuterio brinda ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos.

En un aspecto, se describe un compuesto con la siguiente estructura:



en donde,  
cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o deuterio,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es una sal sodio.

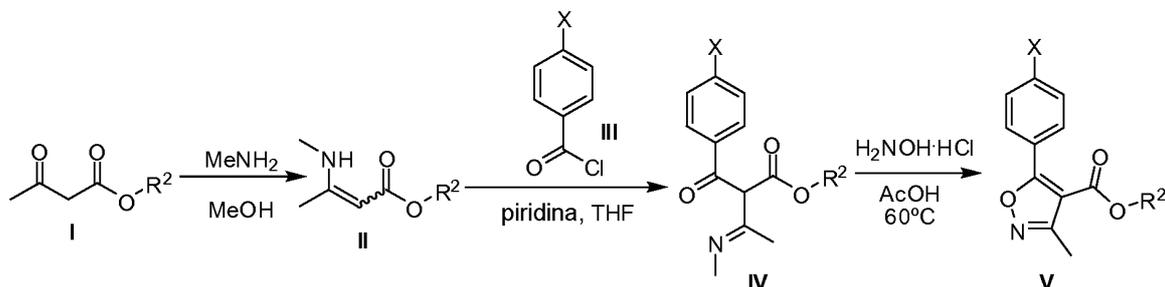
#### **Síntesis del Compuesto 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo**

El compuesto 1, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se sintetizan como se describe en el presente documento. Además, los disolventes, las temperaturas y las otras condiciones de reacción presentadas en el presente documento pueden variar.

Los materiales de partida usados para la síntesis son ya sea sintetizados u obtenidos a partir de fuentes comerciales, tales como, pero no limitadas a, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific, y similares. Los métodos generales para la preparación de compuestos pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones adecuadas para la introducción de varias porciones encontradas en las estructuras provistas en el presente documento.

En un aspecto, la preparación del Compuesto 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo (por ejemplo, sal sodio) comienza con las etapas delineadas en el esquema 1,

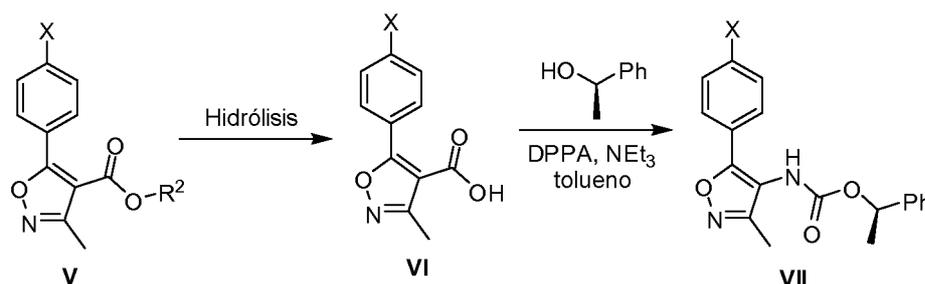
## Esquema 1.



5 En un aspecto, la síntesis del Compuesto 1 comienza con la reacción de un acetoacetato de alquilo con metilamina para proporcionar un compuesto de la estructura II. Los compuestos de la estructura II se hacen reaccionar con un cloruro de benzoilo 4-sustituido (estructura III) para proporcionar compuestos de estructura IV. X es haluro, triflato o cualquier otro grupo saliente adecuado para usarse en una reacción de acoplamiento de Suzuki. En algunas modalidades, X es -Cl, -Br, -I, -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OSO<sub>2</sub>(4-metilfenilo) y -OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, X es un haluro. En algunas modalidades, X es -Br. R<sup>1</sup> es un alquilo o bencilo. En algunas modalidades, R<sup>2</sup> es metilo, etilo, propilo o bencilo. Otros acetoacetatos de alquilo contemplados incluyen, acetoacetato de etilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de bencilo. El tratamiento de compuestos de la estructura IV con hidroxilamina y ácido acético proporciona isoxazoles de la estructura V. Los isoxazoles de la estructura V se utilizan como se delinea en el esquema 2,

15

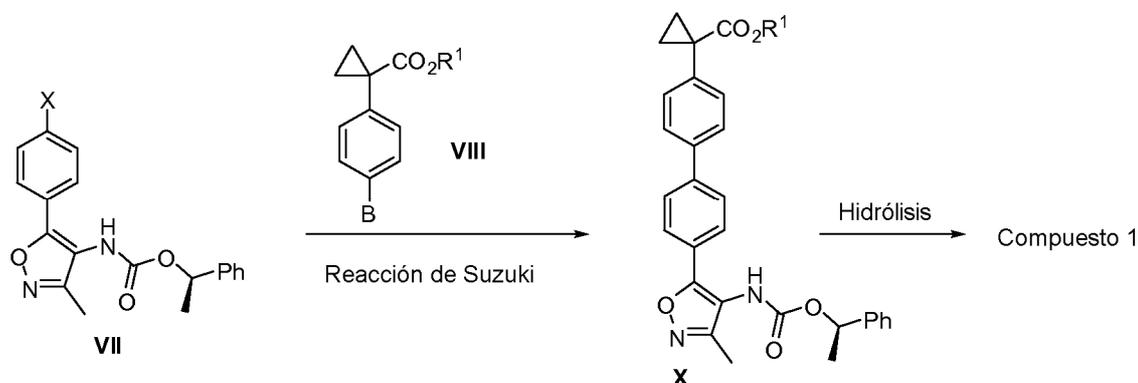
## Esquema 2



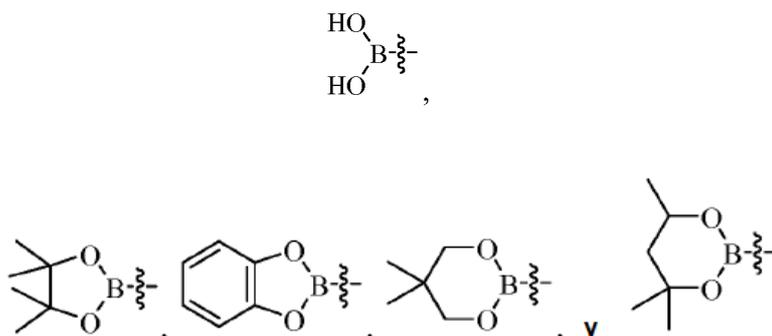
20 La hidrólisis del grupo éster de isoxazoles de estructura V proporciona ácidos carboxílicos de estructura VI. La hidrólisis también se puede lograr con el uso de bases adecuadas, tales como hidróxido de litio o hidróxido de sodio. Los disolventes adecuados para la hidrólisis incluyen agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o combinaciones de los mismos. Una redistribución de Curtius de ácidos carboxílicos de la estructura VI en presencia de alcohol (R)-1-feniletílico proporciona compuestos carbamatos de estructura VII.

25

## Esquema 3.

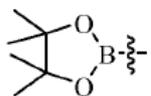


30 algunas modalidades, una reacción de Suzuki entre compuestos de la estructura VII y compuestos de la estructura VIII se usa para proporcionar compuestos de la estructura X. En algunas modalidades, R<sup>1</sup> es un alquilo. En algunas modalidades, B es ácido borónico o éster borónico. En algunas modalidades, X es



En algunas modalidades,

5



En algunas modalidades, X es -Cl, -Br, -I, -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OSO<sub>2</sub>(4-metilfenilo) y -OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, X es un haluro. En algunas modalidades, X es -Br. En algunas modalidades, la reacción de Suzuki incluye el uso de un catalizador de paladio, una base adecuada y un disolvente adecuado. En algunas modalidades, el catalizador de paladio es un catalizador de paladio que contiene fosfina. En algunas modalidades, el catalizador de paladio es Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. En algunas modalidades, la base adecuada para la reacción de Suzuki es una base inorgánica. En algunas modalidades, la base adecuada para la reacción de Suzuki es trietilamina, diisopropilamina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, tributilamina, bicarbonato de sodio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, KOAc, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Otras reacciones de acoplamiento mediadas por metales se conocen para la preparación de compuestos de la estructura **X**.

10

15

Otras reacciones de acoplamiento mediadas por metales para formar biarilos incluyen, pero no están limitadas a reacciones de Suzuki, acoplamiento cruzado de Stille, acoplamiento de Negishi, acoplamiento de Kumada, reacciones de Ullman, acoplamiento de Hiyama y variantes de los mismos (Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere (Editor), Francois Diedereich (Editor), John Wiley & Sons; 2ª edición, 2004; Özdemir, y col., Tetrahedron, 2005, 61, 97971-9798; Ackermann, y col., Org. Lett., 2006, 8, 3457-3460; Blakey, y col., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6046-6047; Dai, y col., Org. Lett., 2004, 6, 221-224; Yoshikai, y col., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 17978-17979; Tang, y col., J. Org. Chem., 2006, 71, 2167-2169; Murata, y col., Synthesis, 2001, 2231-2233).

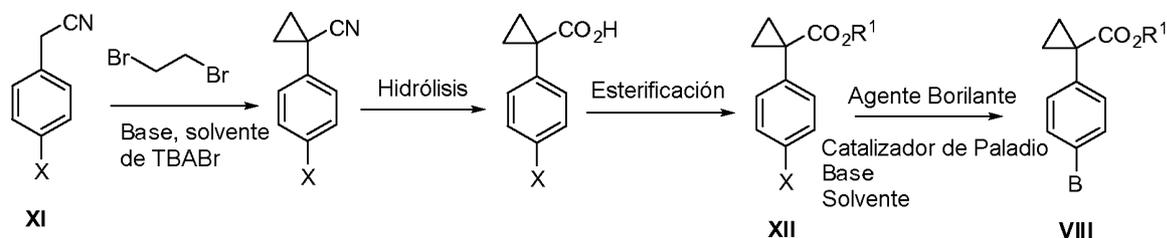
20

25

En algunas modalidades, los compuestos de la estructura **VIII** se preparan como se detalla en el esquema 4,

#### Esquema 4.

30

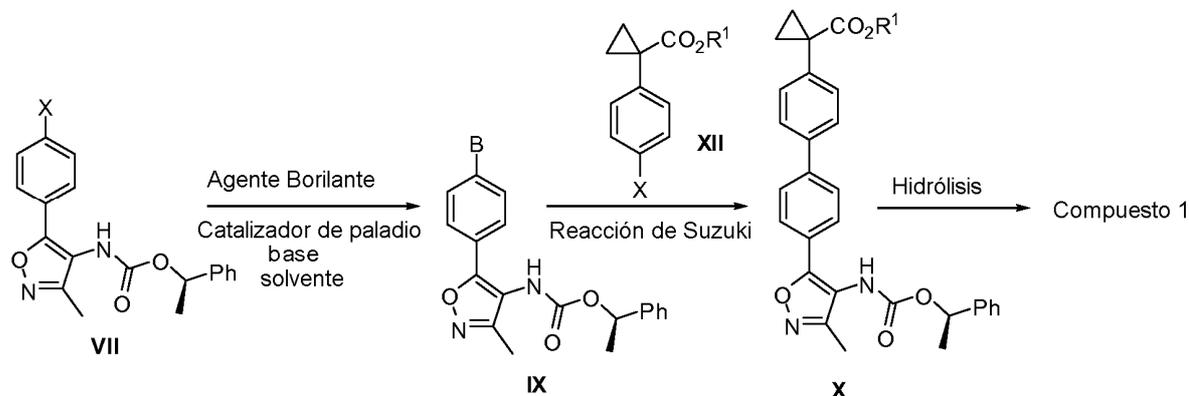


En algunas modalidades, los compuestos de la estructura **XI** se tratan con un compuesto dihalo alquilo, tal como 1,2-dibromoetano, para formar un grupo cicloalquilo. El grupo ciano es hidrolizado al ácido y se forma un éster a partir del ácido para proporcionar compuestos tricíclicos de estructura **XII**. En algunas modalidades, los compuestos de la estructura **XII** se hacen reaccionar con un agente borilante usando condiciones de reacción mediadas por metales de transición para formar compuestos de boronato de la estructura **VII**. En algunas modalidades, R<sup>1</sup> es etilo. En algunas modalidades, X es un haluro. En algunas modalidades, X es -Br.

35

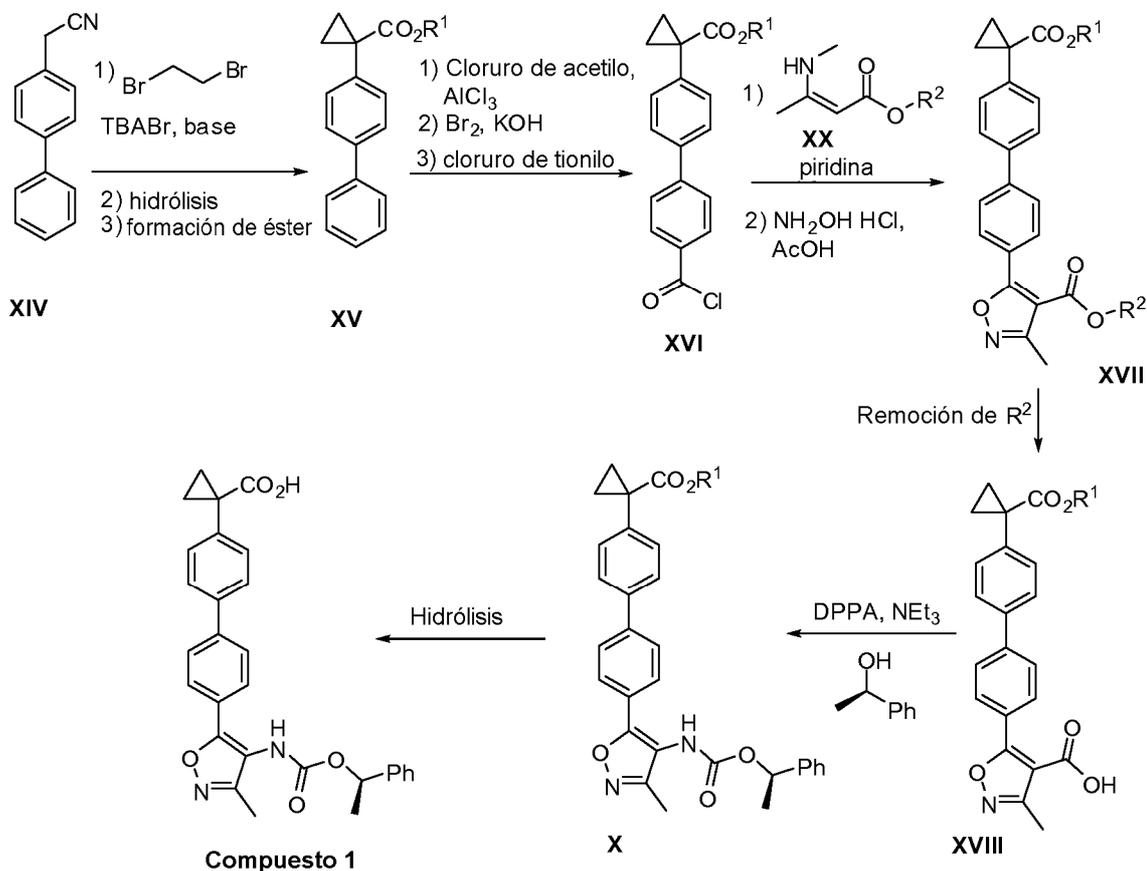
40

## Esquema 5.



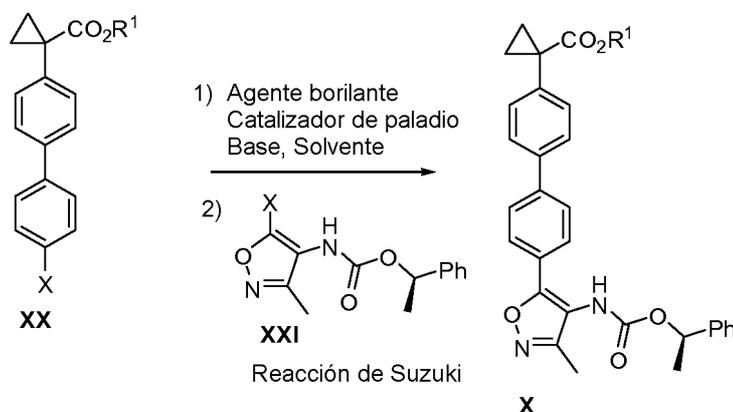
- 5 En algunas modalidades, los compuestos de la estructura **VII** se hacen reaccionar con un agente borilante usando condiciones de reacción mediadas con metales de transición para formar compuestos boronato de la estructura **IX**. En algunas modalidades, la reacción de borilación para formar **IX** incluye el uso de un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en presencia de una base adecuada, tal como acetato de potasio. En algunas modalidades, el reactivo de borilación se selecciona de entre pinacolborano, catecolborano, bis(neopentilglicolato)diboro, bis(pinacolato)diboro, bis(hexilenglicolato)diboro y bis(catecolato)diboro. En algunas modalidades, el reactivo de borilación es bis(pinacolato)diboro. En algunas modalidades, la reacción de borilación se lleva a cabo con calentamiento. Los compuestos de boronato de la estructura **IX** se hacen reaccionar con compuestos de la estructura **XII** bajo condiciones de acoplamiento mediadas con paladio (condiciones de reacción de Suzuki) para formar compuestos de la estructura **X**.
- 10
- 15 En algunas modalidades, el Compuesto 1 se prepara como se describe en el esquema 6.

## Esquema 6.



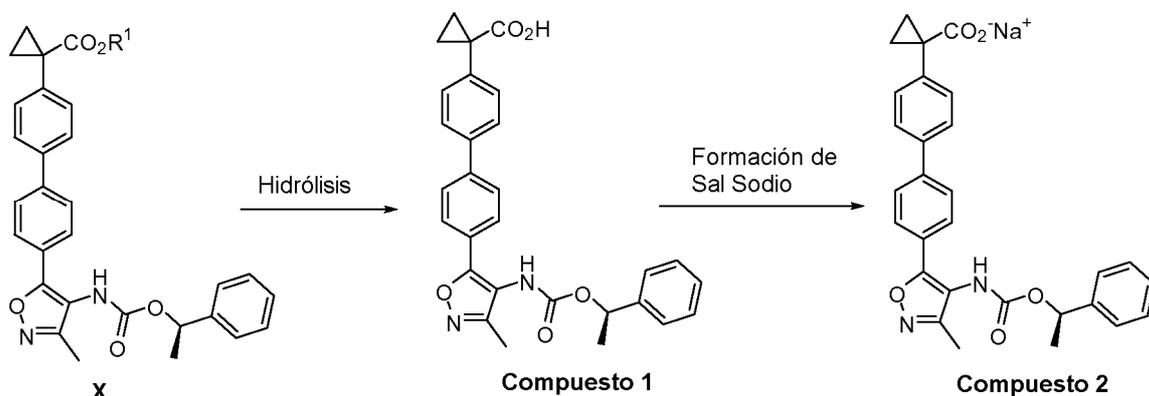
- En algunas modalidades, compuestos bifenilo de la estructura **XIV** se elaboran en el compuesto 1 policíclico como se muestra en el esquema 6, Compuestos bifenilo de la estructura **XIV** se tratan con un compuesto dihaloalquilo, tal como 1, 2-dibromoetano, para formar un grupo cicloalquilo. El grupo ciano se hidroliza al ácido y se forma un éster a partir del ácido para proporcionar compuestos tricíclicos de la estructura **XV**. En algunas modalidades,  $R^1$  es etilo. En algunas modalidades,  $R^1$  es isopropilo. Compuestos tricíclicos de estructura **XV** se tratan después con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis adecuado, seguidos por conversión del grupo acetilo en el ácido carboxílico y tratamiento del ácido carboxílico con cloruro de tionilo para proporcionar cloruros de ácido de la estructura **XVI**. Los cloruros de ácido de la estructura **XVI** se usan después para preparar isoxazoles de la estructura **XVII** como se describe en el esquema 1, En algunas modalidades,  $R^2$  es un grupo alquilo. En algunas modalidades,  $R^2$  es metilo y  $R^2$  se retira de isoxazoles de la estructura **XVII** bajo condiciones de hidrólisis. En algunas modalidades,  $R^2$  es bencilo y  $R^2$  se retira de isoxazoles de la estructura **XVII** bajo condiciones de hidrogenación (por ejemplo,  $H_2$ , Pd/C). Una redistribución de curtius de ácidos carboxílicos de la estructura **XVIII** en presencia de alcohol (R)-1-feniletílico proporciona compuestos carbamato de la estructura **X**.
- Una ruta alternativa adicional para la síntesis del Compuesto **X** se delinea en el esquema 7,

### Esquema 7.



- La conversión del grupo X en compuesto de bifenilo **XX** en un ácido borónico o éster boronato produce un socio de acoplamiento para compuesto **XXI** en una reacción de Suzuki que proporciona compuesto **X**.
- La hidrólisis del grupo éster en compuesto **X** para proporciona Compuesto 1 y Compuesto 2 se delinea en el esquema 8,

### Esquema 8.



- La hidrólisis de ésteres alquílicos de estructura **X** con una base adecuada en un disolvente adecuado produce Compuesto 1 después del ajuste de pH. Las bases adecuadas para la hidrólisis incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de litio e hidróxidos de sodio. Los disolventes adecuados para la hidrólisis incluyen, pero no están limitados a, agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o combinaciones de los mismos. Compuesto 1 se trata después con hidróxido de sodio en tetrahidrofurano, metanol y agua para dar Compuesto 2.
- En algunas modalidades, el Compuesto 2 se prepara a partir del Compuesto **X** al llevar a cabo una hidrólisis de una etapa y reacción de formación de sal. En algunas modalidades, la hidrólisis de una etapa y reacción de formación de

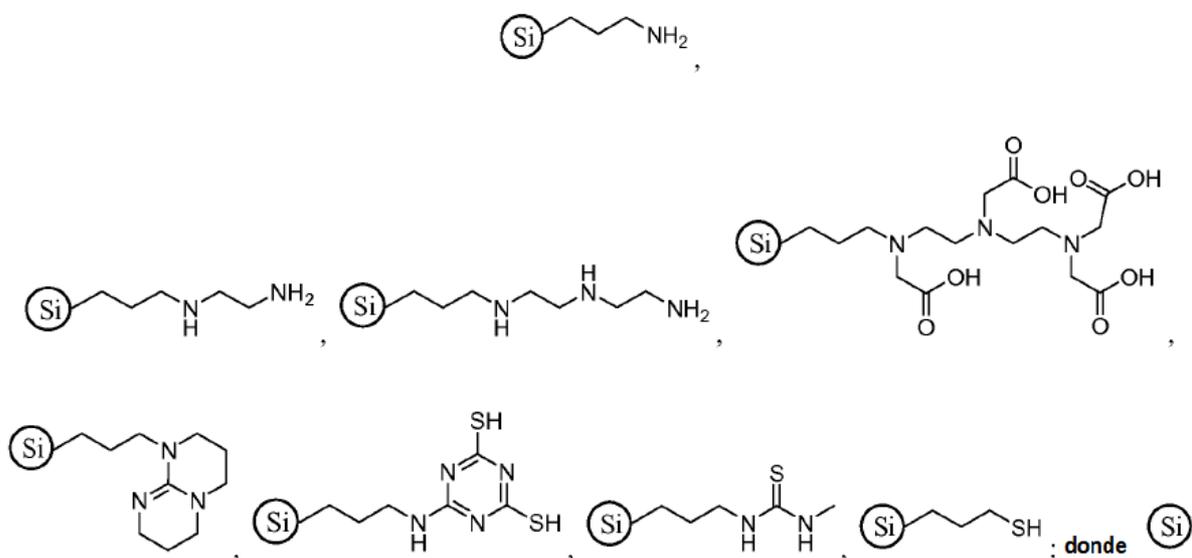
sal incluye tratamiento del Compuesto X con hidróxido de sodio en un disolvente adecuado.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con hidróxido de potasio en un disolvente para formar Compuesto 1, sal potasio. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con hidróxido de litio en un disolvente para formar Compuesto 1, sal litio. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con hidróxido de calcio en un disolvente para formar Compuesto 1, sal calcio.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con diciclohexilamina en un disolvente para formar la sal correspondiente. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con *N*-metil-D-glucamina en un solvente para formar la sal correspondiente. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con colina en un disolvente para formar la sal correspondiente. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con tris(hidroxiometil)metilamina en un disolvente para formar la sal correspondiente.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con arginina en un disolvente para formar la sal correspondiente. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se trata con lisina en un disolvente para formar la sal correspondiente.

En algunas modalidades, debido al hecho de que los métodos sintéticos descritos anteriormente utilizan un catalizador de metal de transición, se llevan a cabo etapas de purificación para reducir la cantidad de paladio en el producto. Las etapas de purificación para reducir la cantidad de paladio en un producto se llevan a cabo de tal manera que ingredientes farmacéuticos activos cumplan los lineamientos de especificaciones de paladio. ("Guideline on the Specification Limits for Residuos of Metal Catalysts" European Medicines Agency *Pre-autorisation Evaluation of Medicines for Human Use*, Londres, enero de 2007, Doc. Ref. CPMP/SWP/QWP/4446/00 corr.). En algunas modalidades, las etapas de purificación para reducir la cantidad de paladio en un producto incluyen, pero no están limitadas a, tratamiento con trimercaptotriacina sólida (TMT, por sus siglas en inglés), TMT unida a poliestireno, TMT unida a poliestireno mercapto-poroso, etilendiamina unida a poliestireno, carbón activado, esponjas de esferas de vidrio, Smopex™, dióxido de silicio, depuradores unidos a sílice, gel de sílice derivado con tiol, *N*-acetilcisteína, *n*-Bu<sub>3</sub>P, cristalización, extracción, 1-cisteína, *n*-Bu<sub>3</sub>P/ácido láctico. (Garrett *et al.*, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 889-900). En algunas modalidades, carbón activado incluye pero no está limitado a DARCO® KB-G, DARCO® KB-WJ. En un aspecto depuradores unidos a sílice incluyen pero no están limitados a



indica gel de sílice. En algunas modalidades, las etapas de purificación para reducir la cantidad de paladio incluyen el uso de carbón activado, gel de sílice, gel de sílice derivado (por ejemplo, gel de sílice derivado con tiol), o combinaciones de los mismos.

Aunque los esquemas de reacción anteriores ejemplificaron la síntesis con alcohol (R)-1-feniletílico, los mismos procesos sintéticos podrían llevarse a cabo con alcohol (S)-1-feniletílico o alcohol (R/S)-1-feniletílico en lugar de alcohol (R)-1-feniletílico. En algunas modalidades, alcohol (R)-1-feniletílico es ópticamente puro. En algunas modalidades, el alcohol (R)-1-feniletílico tiene un exceso enantiomérico de aquél de al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 %.

En un aspecto, el Compuesto 1 se prepara como se detalla en los ejemplos. En un aspecto, el Compuesto 2 se prepara como se delinea en los ejemplos.

**Disolventes adecuados**

Los agentes terapéuticos que pueden administrarse a mamíferos, tales como humanos, deben prepararse siguiendo lineamientos regulatorios. Estos lineamientos regulados por el gobierno se conocen como la buena práctica de fabricación (GMP). Los lineamientos de GMP delinean niveles de contaminación aceptables de agentes terapéuticos activos, tales como, por ejemplo, la cantidad de disolvente residual en el producto final. Los disolventes preferidos son aquellos que son adecuados para usarse en instalaciones GMP y que cumplen con las normas de seguridad industrial. Las categorías de disolvente se definen en, por ejemplo, the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C (R3), (noviembre de 2005).

Los disolventes se clasifican en tres clases. Los disolventes de clase 1 son tóxicos y deben ser evitados. Los disolventes de clase 2 son disolventes que deberán ser limitados en uso durante la fabricación del agente terapéutico. Los disolventes de clase 3 son disolventes con bajo potencial tóxico y de menor riesgo para la salud humana. Los datos para disolventes de clase 3 indican que son menos tóxicos en estudios agudos o a corto plazo y negativos en estudios de genotoxicidad.

Los disolventes de clase 1, que deben evitarse, incluyen: benceno; tetracloruro de carbono; 1,2-dicloroetano; 1,1-dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

Ejemplos de disolventes de clase 2 son: acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutil cetona, metilciclohexano, N-metilpirrolidina, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralin, tolueno, 1,1,2-tricloroetano y xileno.

Disolventes de clase 3, los cuales poseen baja toxicidad, incluyen: ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, butil acetato, éter *ter*-butilmetílico (MTBE), cumeno, sulfóxido de dimetilo, etanol, etil acetato, éter etílico, etil formiato, ácido fórmico, heptano, isobutil acetato, isopropil acetato, metil acetato, 3-metil-1-butanol, metiletil cetona, metilisobutil cetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano.

Los disolventes residuales en ingredientes farmacéuticos activos (APIs, por sus siglas en inglés) se originan a partir de la fabricación de API. En algunos casos, los disolventes no son completamente eliminados por técnicas de fabricación prácticas. La selección adecuada del disolvente para la síntesis de APIs puede incrementar el rendimiento, o determinar características tales como formas de cristal, pureza y solubilidad. Por lo tanto, el disolvente es un parámetro crítico en el proceso sintético.

En algunas modalidades, composiciones que comprenden sales del Compuesto 1 comprenden disolventes orgánicos. En algunas modalidades, las composiciones que comprenden sales del Compuesto 1 comprenden una cantidad residual de un disolvente orgánico. En algunas modalidades, las composiciones que comprenden sales del Compuesto 1 comprenden una cantidad de un disolvente Clase 3. En algunas modalidades, el disolvente orgánico es un disolvente Clase 3. En algunas modalidades, el disolvente Clase 3 se selecciona del grupo que consiste en: ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, éter *ter*-butilmetílico, cumeno, sulfóxido de dimetilo, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, metil acetato, 3-metil-1-butanol, metil etil cetona, metilisobutil cetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el disolvente Clase 3 se selecciona de acetato de etilo, acetato de isopropilo, éter *ter*-butilmetílico, heptano, isopropanol y etanol.

En algunas modalidades, las composiciones que comprenden una sal del Compuesto 1 incluyen una cantidad detectable de un disolvente orgánico. En algunas modalidades, la sal del Compuesto 1 es una sal sodio (es decir, Compuesto 2). En algunas modalidades, el disolvente orgánico es un disolvente Clase 3.

En un aspecto, la sal del Compuesto 1 es una sal sodio, sal potasio, sal litio, sal calcio, sal magnesio, sal amonio, sal colina, sal dicitlohexilamina protonada, sal *N*-metil-D-glucamina protonada, sal tris(hidroxiometil)metilamina protonada, sal arginina o sal lisina. En un aspecto, la sal del Compuesto 1 es una sal sodio.

En otras modalidades están composiciones que comprenden Compuesto 2, en donde la composición comprende una cantidad detectable de disolvente que es menor que aproximadamente 1 %, en donde el disolvente se selecciona de acetona, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, heptano, y 2-propanol. En una modalidad más, están composiciones que comprenden Compuesto 2, en donde la composición comprende una cantidad detectable de disolvente que es menor que aproximadamente 5,000 ppm. En una modalidad más están composiciones que comprenden Compuesto 2, en donde la cantidad detectable de disolvente es menor que aproximadamente 5,000 ppm, menor que aproximadamente 4,000 ppm, menor que aproximadamente 3,000 ppm, menor que aproximadamente 2,000 ppm, menor que aproximadamente 1.000 ppm, menor que aproximadamente 500 ppm, o menor que aproximadamente 1000 ppm.

**Ciertos términos**

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la descripción y reivindicaciones, tienen las definiciones dadas abajo. Se debe notar que, según se usa en la descripción y las reivindicaciones anexas, las formas singulares “uno”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, síntesis orgánica, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la capacidad de la técnica son empleadas. En esta solicitud, el uso de “o” significa “y/o” a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término “que incluye” así como otras formas, tales como “incluyen”, “incluye” e “incluido”, no es limitativo.

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable”, según se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un portador, diluyente, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, agente espesante, etc., que permite procesamiento del ingrediente farmacéutico activo (API) en una forma adecuada para su administración a un mamífero. En un aspecto, el mamífero es un ser humano. Excipientes farmacéuticamente aceptables se refieren a materiales que no abrogan sustancialmente la actividad biológica deseada o propiedades deseadas del compuesto (es decir, API), y son relativamente no tóxicos, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de una manera dañina con ninguno de los componentes de la composición en la cual está contenido.

Un “ingrediente farmacéutico activo” o API se refiere a un compuesto que posee una actividad biológica deseada o propiedades deseadas. En algunas modalidades, un API es Compuesto 1. En algunas modalidades, un API es Compuesto 2. En el presente documento se proporciona un ingrediente farmacéutico activo (API), Compuesto 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), con una pureza de más de 80 %, más de 85 %, más de 90 %, más de 95 %, más de 96 %, más de 97 %, más de 98 %, más de 98 %, o más de 99 %. En modalidades específicas, se proporciona en el presente documento un ingrediente farmacéutico activo (API), Compuesto 2, con una pureza de más de 80 %, más de 85 %, más de 90 %, más de 95 %, más de 96 %, más de 97 %, más de 98 %, o más de 99 %.

El término “combinación farmacéutica” según se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo de intervención específicos, en donde esta administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último aplica también a la terapia de coctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla del Compuesto 1, o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, excipientes, etc. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero.

La administración de una combinación de agentes, según se usa en el presente documento, incluye administración de los agentes descritos en una sola composición o en una terapia de combinación en donde uno o más agentes se administran por separado de al menos otro agente.

Un grupo “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. La porción alquilo es ramificada, de cadena recta o cíclica. El grupo alquilo puede ser designado como “alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”. En un aspecto, un alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, etenilo, propenilo, alilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

“Cantidad detectable” se refiere a una cantidad que se puede medir usando métodos analíticos estándares (por ejemplo, cromatografía iónica, espectrometría de masas, RMN, HPLC, cromatografía de gases, análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría por emisión atómica en plasma acoplada inductivamente, USP<231>Method II, etc.) (ICH guidances, Q2A *Text on Validation of Analytical Procedures* (marzo de 1995) y Q2B *Validation of Analytical Procedures: Methodology* (noviembre de 1996)).

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, según se usa en el presente documento, significa que no tiene efectos dañinos persistentes en la salud general del sujeto que esté siendo tratado.

Las expresiones “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, según se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente que esté siendo administrado y la cual aliviará hasta cierto punto uno

o más de los síntomas de la enfermedad o afección que esté siendo tratada. El resultado puede ser reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz para usos terapéuticos" es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como el descrito en el presente documento necesaria para proporcionar una reducción clínicamente significativa en síntomas de enfermedad. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente efectiva. La cantidad eficaz se seleccionará con base en el paciente particular y el nivel de enfermedad. Se entiende que "una cantidad eficaz" o "una cantidad terapéuticamente eficaz" varía de sujeto en sujeto, debido a la variación en metabolismo de fármaco, edad, peso, condición general del sujeto, la afección que esté siendo tratada, la severidad de la afección que esté siendo tratada y el juicio del médico encargado del tratamiento. En una modalidad, una cantidad "efectiva" adecuada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis.

Los términos "co-administración" o similares, según se usan en el presente documento, intentan abarcar administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están diseñados para incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes se administran por la misma o diferente ruta de administración o en el mismo o diferente tiempo.

Los términos "incrementan" o "incrementar", según se usan en el presente documento, significan incrementar o prolongar ya sea en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto a incrementar el efecto de agentes terapéuticos, el término "incrementar" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz para incrementar", según se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para incrementar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "kit" y "artículo de manufactura" se usan como sinónimos.

Un "metabolito" de un compuesto descrito en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado (biotransformado). El término "metabolizado", según se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no limitados a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, citocromo P450 cataliza varias reacciones oxidantes y reductivas mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas (UGT) catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres (por ejemplo, reacciones de conjugación). En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento son metabolizados para proporcionar metabolitos de taurina. Información adicional sobre metabolismo está disponible en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª edición, McGraw-Hill (1996). En una modalidad, metabolitos de los compuestos descritos en el presente documento se identifican ya sea por administración de compuestos a un anfitrión y análisis de muestras de tejido del anfitrión, o por incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes.

El término "modular", según se usa en el presente documento, significa interactuar con un objetivo ya sea directa o indirectamente para de esta manera alterar la actividad del objetivo, incluyendo, a manera de ejemplo únicamente, incrementar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

El término "modulador", según se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo ya sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no están limitadas a, las interacciones de un agonista y un antagonista.

El término "agonista", según se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador de enzima o un modulador de hormona que se une a un receptor específico y activa una respuesta en la célula. Un agonista imita la acción de un ligando endógeno (tal como prostaglandina, hormona, o neurotransmisor) que se une al mismo receptor.

El término "antagonista", según se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, que disminuye, inhibe o previene la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

El término "dependiente de LPA" según se usa en el presente documento, se refiere a condiciones o trastornos que no se presentarían, o no se presentarían al mismo grado, en ausencia de LPA.

El término "mediado por LPA", según se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que podrían presentarse en ausencia de LPA pero que pueden presentarse en presencia de LPA.

El término “sujeto” o “paciente” abarca mamíferos. En un aspecto, el mamífero es un ser humano. En otro aspecto, el mamífero es un primate no humano tal como chimpancé, y otras especies de simios y monos. En un aspecto, el mamífero es un animal de granja tal como ganado, caballo, borrego, cabra o cerdo. En un aspecto, el mamífero es un animal doméstico tal como conejo, perro o gato. En un aspecto, el mamífero es un animal de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayos, y similares.

“Biodisponibilidad” se refiere al porcentaje del peso del Compuesto 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, dosificado que se suministra a la circulación general del animal o humano que esté siendo estudiado. La exposición total ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa normalmente se define como 100 % biodisponible (F %). “Biodisponibilidad oral” se refiere al grado al cual Compuesto 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se absorbe en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma oralmente en comparación con inyección intravenosa.

“Concentración en plasma sanguíneo” se refiere a la concentración del Compuesto 1, en el componente plasmático de la sangre de un mamífero. Se entiende que la concentración plasmática del Compuesto 1 puede variar significativamente entre sujetos, debido a variabilidad con respecto a metabolismo y/o interacciones con otros agentes terapéuticos. En un aspecto, la concentración en plasma sanguínea del Compuesto 1 varía de sujeto en sujeto. Asimismo, valores tales como concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) o tiempo para alcanzar concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ), o área total bajo la curva de tiempo de concentración de plasma ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) varían de sujeto en sujeto. Debido a esta variabilidad, en una modalidad, la cantidad necesaria para constituir “una cantidad terapéuticamente eficaz” del Compuesto 1 varía de sujeto en sujeto.

“Absorción de fármaco” o “absorción” se refiere normalmente al proceso de movimiento de fármaco del lugar de administración de un fármaco a través de una barrera al interior de un vaso sanguíneo o el sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se mueve del tracto gastrointestinal a la vena portal o sistema linfático.

“Concentración en suero” o “concentración en plasma” describe la concentración en suero sanguíneo o plasma sanguíneo, medida normalmente en mg,  $\mu$ g o ng del agente terapéutico por ml, dl o l de suero sanguíneo, absorbida en el torrente sanguíneo después de administración. Las concentraciones en plasma se miden normalmente en ng/ml o  $\mu$ g/ml.

“Farmacodinámica” se refiere a los factores que determinan la respuesta biológica observada con relación a la concentración de fármaco en un sitio de acción.

“Farmacocinética” se refiere a los factores que determinan el logro y mantenimiento de la concentración adecuada de fármaco en un sitio de acción.

“Estado fijo” según se usa en el presente documento, es cuando la cantidad de fármaco administrada es igual a la cantidad de fármaco eliminada dentro de un intervalo de dosificación que resulta en una planicie o exposición a fármaco en plasma constante.

Los términos “trata”, “tratando” o “tratamiento”, según se usan en el presente documento, incluyen aliviar, abatir o reducir al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

### **Composiciones/formulaciones farmacéuticas**

Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. Las técnicas, portadores y excipientes adecuados incluyen aquellos encontrados en, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, diecinueveava edición (Easton, Pa.; Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, séptima edición (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad.

Una composición farmacéutica, según se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de la fórmula (I) con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como portadores, excipientes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes desintegrantes, agentes dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizadores, agentes de humedad, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de penetración, agentes humectantes, agentes anti-formación de espuma, antioxidantes, conservadores, o una o más combinaciones de los mismos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto en varias formas mediante varias rutas de administración, incluyendo pero no limitadas a las rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, inyecciones intramedulares, intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática, inyecciones intranasales), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitadas a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones auto-emulsificables, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosis sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retrasada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones microparticuladas y formulaciones de liberación inmediata y controlada mixtas.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se administra oralmente.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se administra tópicamente. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formula en varias composiciones tópicamente administrables tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champúes, frotadores, frotis, barras medicadas, vendajes medicados, bálsamos, cremas o pomadas. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se administra tópicamente a la piel.

En otro aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se administra por inhalación.

En otro aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formula para administración intranasal. Estas formulaciones incluyen aerosoles nasales, nebulizaciones nasales y similares.

En otro aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formula como gotas para ojos.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente están modalidades adicionales en las cuales la cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), es: (a) administrada sistémicamente al mamífero; y/o (b) administrada oralmente al mamífero; y/o (c) administrada por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) administrada por inhalación al mamífero; y/o (e) administrada por administración nasal al mamífero; o y/o (f) administrada por inyección al mamífero; y/o (g) administrada tópicamente al mamífero; y/o (h) administrada por administración oftálmica y/o (i) administrada rectalmente al mamífero; y/o (j) administrada no sistémicamente o localmente al mamífero.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente están modalidades adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo modalidades adicionales en las cuales (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero varias veces durante el periodo de un día; (iii) continuamente; o (iv) de forma continua.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente están modalidades adicionales que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo modalidades adicionales en las cuales (i) el compuesto se administra continuamente o intermitentemente: como una sola dosis; (ii) en el momento entre varias administraciones en cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En modalidades adicionales o alternativas, el método comprende un descanso de fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se esté administrando se reduce temporalmente; al final del descanso de fármaco, la dosis del compuesto se reanuda. En una modalidad, la longitud del descanso de fármaco varía de 2 días a 1 año.

En ciertas modalidades, un compuesto como el descrito en el presente documento se administra de una manera local en lugar de sistémica.

En algunas modalidades, el compuesto descrito en el presente documento se administra tópicamente. En algunas modalidades, el compuesto descrito en el presente documento se administra sistémicamente.

En algunas modalidades, para administración oral, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formula combinando el compuesto activo con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos portadores hacen posible que Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formule como comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones, lechadas y similares, para ingestión oral por un paciente que será tratado. En algunas modalidades, para administración oral, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formula sin combinar el compuesto activo con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y se pone directamente en una cápsula para su administración a un mamífero.

5 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas incluirán por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y compuesto activo como un ingrediente activo en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y Compuesto 2,

10 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen Compuesto 1. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen Compuesto 1 amorfo. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen Compuesto 1 cristalino.

15 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen Compuesto 2. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen Compuesto 2 amorfo. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen Compuesto 2 cristalino.

20 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen: (a) Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2); y uno o más de los siguientes: (b) aglutinantes; (c) desintegrantes; (d) cargas (diluyentes); (e) lubricantes; (f) deslizantes (incrementadores de flujo); (g) auxiliares de compresión; (h) colores; (i) edulcorantes; (j) conservadores; (k) agentes de suspensión/dispersión; (l) formadores de película/recubrimientos; (m) saborizantes; (o) tintas de impresión; (p) solubilizadores; (q) agentes alcalizantes; (r) agentes reguladores de pH; (s) antioxidantes; (t) agentes efervescentes.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen: (a) Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2); y (b) una cubierta de cápsula.

30 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen uno o más de los siguientes además del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2): (a) estearato de magnesio; (b) lactosa; (c) celulosa microcristalina; (d) celulosa microcristalina silicificada; (e) manitol; (f) almidón (maíz); (g) dióxido de silicio; (h) dióxido de titanio; (i) ácido esteárico; (j) glicolato de almidón de sodio; (k) gelatina; (l) talco; (m) sacarosa; (n) aspartame; (o) estearato de calcio; (p) povidona; (q) almidón pregelatinizado; (r) hidroxipropilmetilcelulosa; (s) productos OPA (recubrimientos y tintas); (t) croscarmelosa; (u) hidroxipropilcelulosa; (v) etilcelulosa; (w) fosfato de calcio (dibásico); (x) crospovidona; (y) goma laca (y glaceo); (z) carbonato de sodio; (aa) hipromelosa.

40 En una modalidad, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen al mezclar uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se añaden agentes desintegrantes, tales como la croscarmelosa de sodio entrelazada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

50 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan en cualquier forma de dosis adecuada, incluyendo pero no limitada a, dispersiones orales acuosas, formas de dosis orales sólidas, formulaciones de derretimiento rápido, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación controlada, comprimidos de recubrimiento entérico, polvo inhalado, dispersión inhalada, formulaciones IV.

En modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento pueden ser provistas como comprimidos comprimidos, triturados de comprimido, comprimidos de disolución rápida, comprimidos múltiples comprimidos, o comprimidos de recubrimiento entérico, de recubrimiento de azúcar o comprimidos con recubrimiento de película.

60 Las formas de dosis farmacéuticas pueden formularse en varios métodos y pueden proporcionar varios perfiles de liberación de fármaco, incluyendo liberación inmediata, liberación prolongada y liberación retrasada. En algunos casos puede ser deseable evitar la liberación del fármaco después de la administración del fármaco hasta que cierta cantidad de tiempo haya pasado (es decir, liberación con tiempo), para proporcionar liberación sustancialmente continua durante un periodo de tiempo predeterminado (es decir, liberación prolongada) o para proporcionar

liberación inmediatamente después de la administración del fármaco (es decir, liberación inmediata).

En algunas modalidades, las formulaciones proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), que haga posible, por ejemplo, administración una vez por semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, un día sí y otro no, una vez al día, dos veces al día (b.i.d.), o tres veces al día (t.i.d.) si se desea. En una modalidad, la formulación proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), que hace posible administración una vez al día.

En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formula en una forma de liberación inmediata que proporciona administración una vez al día. Hablando generalmente, se deseará administrar una cantidad del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), que sea efectiva para lograr un nivel en plasma de acuerdo con las concentraciones encontradas como efectivas *in vivo* durante un periodo de tiempo efectivo para provocar un efecto terapéutico.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente dentro de menos de aproximadamente 10 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, o menos de aproximadamente 40 minutos, después de administración oral, liberando así la formulación del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en el fluido gastrointestinal.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento en una forma de dosis de liberación inmediata son capaces de liberar no menos de 75 % del ingrediente terapéuticamente activo o combinación y/o cumplir con los requisitos de desintegración o disolución para comprimidos de liberación inmediata de los agentes terapéuticos particulares o combinación incluidos en el núcleo del comprimido, tal como se establece en USP XXII, 1990 (The United States Pharmacopeia). Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, soluciones orales, polvos, esferas, gránulos, partículas y similares.

Los excipientes usados en composiciones farmacéuticas deben seleccionarse con base en compatibilidad con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), y las propiedades de perfil de liberación de la forma de dosis deseada. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de carga, tensioactivos, solubilizadores, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares.

Los aglutinantes imparten cohesividad a las formulaciones en forma de dosis oral sólida: para formulación de cápsula rellena con polvo, ayudan en la formación de tapón que se llenan en cápsulas de cubierta suave o dura y para formulación de comprimidos, aseguran que el comprimido permanezca intacta después de su compresión y ayudan a asegurar uniformidad de la mezcla antes de una etapa de compresión o llenado.

En algunas modalidades, los aglutinantes se seleccionan de almidones, azúcares, povidona, celulosa o celulosa modificada tal como celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa o alcoholes de azúcar tal como xilitol, sorbitol o maltitol. En algunas modalidades, el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas modalidades, el aglutinante es hipromelosa (por ejemplo, Methocel E5).

En general, se usan niveles de aglutinantes de 20-70 % en formulaciones de cápsula de gelatina de relleno con polvo. El nivel de uso de aglutinante en formulaciones de comprimido varía si la compresión directa, granulación en húmedo, compactación con rodillo o uso de otros excipientes tales como cargas actuará a su vez como aglutinante moderado.

Agentes de dispersión y/o agentes moduladores de viscosidad incluyen materiales que controlan la difusión y homogeneidad de un fármaco a través de medios líquidos o un método de granulación o método de mezcla. En algunas modalidades, estos agentes también facilitan la efectividad de un recubrimiento o matriz erosionable.

Los diluyentes incrementan el grueso de la composición para facilitar compresión o crear suficiente volumen para mezcla homogénea para relleno de cápsulas.

El término "desintegran" incluye tanto la disolución como la dispersión de la forma de dosis cuando se pone en contacto con fluido gastrointestinal. "Agentes de desintegración" o "desintegrantes" facilitan la degradación o desintegración de una sustancia. En algunas modalidades, un aspecto, formas de dosis sólidas orales incluyen hasta 15 % p/p de desintegrante. En algunas modalidades, el desintegrante es croscarmelosa de sodio. En otro aspecto, el desintegrante es glicolato de almidón de sodio o crospovidona.

Los agentes de relleno incluyen compuestos tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de

calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

- 5 En un aspecto, la carga es lactosa (por ejemplo, monohidratada). En otro aspecto, la carga es manitol o fosfato dicálcico. En otro aspecto, la carga es manitol, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico o sorbitol.

10 Fluido gastrointestinal es el fluido de secreciones estomacales de un sujeto o la saliva de un sujeto después de administración oral de una composición descrita en el presente documento, o el equivalente de la misma. Un "equivalente de secreción estomacal" incluye, por ejemplo, un fluido *in vitro* que tiene contenido similar y/o pH al de las secreciones del estómago tal como una solución de dodecilsulfato de sodio al 1 % o solución de HCl 0,1N en agua. Además, fluido intestinal simulado (USP) es un sistema tampón de fosfato acuoso a pH 6,8.

- 15 Los lubricantes y deslizantes son compuestos que previenen, reducen o inhiben la adhesión o fricción de materiales. En un aspecto, las formas de dosis orales sólidas incluyen aproximadamente 0,25 % p/p a aproximadamente 2,5 % p/p de lubricante. En otro aspecto las formas de dosis orales sólidas incluyen aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de lubricante.

20 En algunas modalidades, las formas de dosis sólidas descritas en el presente documento están en forma de un comprimido (incluyendo un comprimido de liberación inmediata, un comprimido de liberación extendida, un comprimido de liberación prolongada, un comprimido de recubrimiento entérico, un comprimido de suspensión, un comprimido de rápida fusión, un comprimido de desintegración con mordida, un comprimido de desintegración rápida, un comprimido efervescente o una capleta), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo envasado estéril, un polvo suministrable o un polvo efervescente), una cápsula (incluyendo cápsulas tanto suaves como duras, por ejemplo, cápsulas hechas a partir de gelatina derivada de animal o HPMC derivada de plantas, o "cápsulas de espolvoreo"), dispersión sólida, formas de dosis de varias partículas, pelotillas o gránulos.

25 En otras modalidades, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En otras modalidades más, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, incluyendo pero no limitada a, un comprimido de liberación inmediata. Además, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran como dosis individuales o en varias dosis. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres, o cuatro comprimidos.

30 En algunas modalidades, las formas de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes y cápsulas, se preparan al mezclar Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla global. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla globales como homogéneas, se intenta decir que las partículas del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se dispersan uniformemente a lo largo de la composición de tal manera que la composición sea capaz de ser fácilmente subdividida en formas de dosis únicas igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras o cápsulas. En una modalidad, las dosis unitarias individuales también incluyen recubrimientos de película, los cuales se desintegran después de la ingestión oral o después de contacto con diluyente. En una modalidad, estas formulaciones se fabrican por técnicas convencionales.

35 Las técnicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmeda o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman y col., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por aspersion, recubrimiento de bombo, granulación en fusión, granulación, secado por aspersion en lecho fluidizado o recubrimiento (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, aspersion superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

40 Los comprimidos comprimidos son formas de dosis sólidas preparadas al compactar las formulaciones de mezcla global descritas arriba. En varias modalidades, comprimidos comprimidas que están diseñadas para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otras modalidades, los comprimidos comprimidas incluirán una película que rodee el comprimido comprimida final. En algunas modalidades, el recubrimiento de película ayuda a la cooperación del paciente (por ejemplo, recubrimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película que comprende Opadry® varían normalmente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso del comprimido. En otras modalidades, los comprimidos comprimidas incluyen uno o más excipientes.

45 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas en formas de dosis recubiertas con película, las cuales comprenden una combinación de un ingrediente activo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes de formación de comprimidos para formar un núcleo de comprimido usando procesos de formación de comprimidos convencionales y posteriormente recubriendo el núcleo. Los núcleos de comprimido pueden producirse usando métodos de granulación convencionales, por ejemplo, granulación en húmedo o seco, con pulverización opcional de los gránulos y con compresión y recubrimiento subsecuentes.

Además se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas en formas de dosis de recubrimiento entérico, las cuales comprenden una combinación de un ingrediente activo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes de control de liberación para usarse en una forma de dosis de recubrimiento entérico. Las composiciones farmacéuticas también comprenden excipientes de control no de liberación.

Los recubrimientos entéricos son recubrimientos que resisten la acción del ácido estomacal pero se disuelven o desintegran en el intestino.

En un aspecto, la forma de dosis sólida oral descrita en el presente documento incluye un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos incluyen uno o más de los siguientes: acetato ftalato de celulosa; copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico; acetato succinato de celulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (acetato succinato de hipromelosa; acetato ftalato de polivinilo (PVAP); copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico; copolímeros de ácido metacrílico, acetato de celulosa (y su versión succinato y ftalato); copolímeros de ácido estiroil maleico; copolímero de ácido polimetacrílico/ácido acrílico; ftalato de hidroxietilcelulosa; acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato tetrahidroftalato de celulosa; resina acrílica; goma laca.

Un recubrimiento entérico es un recubrimiento puesto sobre un comprimido, píldora, cápsula, gránulo, esfera, partícula, etc., de tal manera que no se disuelve hasta que alcance el intestino delgado.

Los comprimidos con recubrimiento de azúcares son comprimidos comprimidos rodeadas por un recubrimiento de azúcar, lo cual puede ser benéfico para cubrir sabores y olores objetables y para proteger a los comprimidos de la oxidación.

Los comprimidos con recubrimiento de película son comprimidos comprimidos que son cubiertas con una capa delgada o película de un material hidrosoluble. Los recubrimientos de película incluyen, pero no están limitados a, hidroxietilcelulosa, carboxietilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que las del recubrimiento de azúcar. Comprimidos comprimidos múltiples son comprimidos comprimidos hechas mediante más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos estratificadas y comprimidos de recubrimiento con prensa o recubrimiento en seco. En algunas modalidades, los comprimidos son recubiertas con un recubrimiento de película independiente de pH e hidrosoluble el cual permite desintegración inmediata para liberación activa y rápida (por ejemplo, productos Opadry).

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento están en forma de dosificación de liberación controlada. Según se usa en el presente documento, el término "liberación controlada" se refiere a una forma de dosis en la cual la velocidad o lugar de liberación de los ingredientes activos es diferente a aquella de una forma de dosis inmediata cuando se administra oralmente. Las formas de dosis de liberación controlada incluyen liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, modificada, dirigida y programada. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosis de liberación controlada se preparan usando varios dispositivos y métodos de liberación modificados incluyendo, pero no limitados a, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada de varias partículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de capas múltiples y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación de los ingredientes activos también puede modificarse al variar los tamaños de partícula.

En contraste con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten el suministro de un agente a un ser humano durante un periodo de tiempo extendido de acuerdo con un perfil predeterminado. Estas velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente efectivos de agente durante un periodo de tiempo extendido y de esta manera proporcionar un periodo de respuesta farmacológica más largo. Estos periodos de respuesta más largos proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las preparaciones de liberación inmediata correspondientes. En un aspecto, composiciones de liberación controlada del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan niveles terapéuticamente efectivos del Compuesto 1 durante un periodo de tiempo extendido y de esta manera proporcionan un periodo de respuesta farmacológica más largo.

La liberación retrasada según se usa en el presente documento se refiere al suministro de tal manera que la liberación pueda lograrse en algún lugar generalmente predecible en el tracto intestinal más distal de aquél donde se hubiera logrado si no hubiera habido alteraciones en la liberación retrasada. En algunas modalidades el método para el retraso de liberación es recubrimiento. Cualquier recubrimiento debe ser aplicado hasta un espesor suficiente de tal manera que el recubrimiento completo no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH debajo de 5, pero se disuelva a un pH de aproximadamente 5 y arriba.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento están en una forma de dosis de liberación modificada que se fabrique usando un dispositivo de liberación controlada de matriz (véase Takada *et al* en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

5 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento en una forma de dosis de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, el cual se puede hinchar con agua, y son polímeros erosionables o solubles, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros de origen natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

10 En algunas modalidades, un sistema de liberación de matriz controlada incluye un recubrimiento entérico de tal manera que no se libere fármaco en el estómago.

15 Las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento pueden ser provistas en formas de dosis única o formas de varias dosis. Formas de dosis única, según se usa en el presente documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para su administración a sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis única contiene una cantidad predeterminada de los ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos necesarios. Ejemplos de formas de dosis única incluyen comprimidos y cápsulas envasadas individualmente. Las formas de dosis única pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis única idénticas envasadas en un solo recipiente para ser administradas en forma de dosis única segregada. Ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen botellas de comprimidos o cápsulas.

20 En otras modalidades un polvo que comprende las formulaciones del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), descritas en el presente documento se formulan para incluir uno o más excipientes farmacéuticos y saborizantes. Modalidades adicionales también comprenden un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla global se subdivide uniformemente en unidades de envase de dosis única o de envase de varias dosis. El término "uniforme" significa que la homogeneidad de la mezcla global se mantiene sustancialmente durante el proceso de envasado.

25 En otras modalidades más, se preparan polvos efervescentes. Sales efervescentes han sido usadas para dispersar medicinas en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal y en una mezcla seca, normalmente compuesta de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico.

30 El método de preparación de los gránulos efervescentes descritos en el presente documento emplea tres procesos básicos: granulación en húmedo, granulación en seco y fusión. El método de fusión se usa para la preparación de la mayoría de los polvos efervescentes comerciales. Debe notarse que, aunque estos métodos están destinados para la preparación de gránulos, las formulaciones de sales efervescentes descritas en el presente documento, en una modalidad, también se preparan como comprimidos, de acuerdo con tecnología para preparación de comprimidos.

35 En una modalidad, las preparaciones farmacéuticas que se usan oralmente incluyen cápsulas de ajuste por empuje hechas de gelatina, así como cápsulas selladas y suaves hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En una modalidad, las cápsulas de ajuste por empuje contienen los ingredientes activos mezclados con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o ácido esteárico y, opcionalmente, estabilizadores. En una modalidad, las cápsulas de ajuste por empuje contienen al ingrediente activo sólo sin ingredientes inactivos adicionales. En una modalidad, en cápsulas suaves, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, en una modalidad, se añaden estabilizadores. En otras modalidades, la formulación se pone en una cápsula de espolvoreo, en donde la cápsula se traga completa o la cápsula es abierta y los contenidos espolvoreados en alimento antes de comerse.

Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

40 En algunas modalidades, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) y por lo menos un agente de dispersión o agente de suspensión para administración oral a un sujeto. En una modalidad, la formulación es un polvo y/o gránulos para suspensión, y después de su mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

45 Una suspensión es "sustancialmente uniforme" cuando es principalmente homogénea, es decir, cuando la suspensión está compuesta de aproximadamente la misma concentración de Compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) en cualquier punto a lo largo de la suspensión (UPS capítulo 905).

50 Las formas de dosis de formulación líquida para administración oral son suspensiones acuosas o suspensiones no acuosas.

- Las formas de dosis de formulación líquida para administración oral son suspensiones acuosas seleccionadas de, pero no limitadas a, dispersiones, emulsiones, soluciones y jarabes orales acuosos farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Singh *et al*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2ª edición, páginas 754-757 (2002). Además de incluir Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), las formas de dosis líquidas incluyen aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes de dispersión; (c) agentes humectantes; (d) conservadores; (e) agentes de incremento de viscosidad; (f) agentes edulcorantes; (g) agentes saborizantes; (h) agentes solubilizadores (potenciadores de biodisponibilidad).
- En una modalidad, las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en el presente documento permanecen en un estado homogéneo, como se definió arriba en USP capítulo 905, durante al menos 4 horas.
- Las composiciones líquidas ilustrativamente tienen la forma de un líquido en donde el agente (por ejemplo, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2)) está presente en solución, suspensión o ambas. En una modalidad, la composición líquida es acuosa.
- Las composiciones líquidas ilustrativamente adoptan la forma de un líquido cuando el agente (por ejemplo, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2)) está presente en solución, en suspensión o ambas. En una modalidad, la composición líquida no es acuosa.
- En una modalidad, la suspensión acuosa también contiene uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros hidrosolubles tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo entrelazados. En una modalidad, las composiciones útiles también comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas también incluyen uno o más agentes de ajuste de pH o agentes reguladores de pH, incluyendo ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y reguladores de pH tales como citrato/dextrosa, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Estos ácidos, bases y reguladores de pH están incluidos en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas líquidas también incluyen una o más sales en una cantidad necesaria para llevar osmolaridad de la composición a un intervalo aceptable. Estas sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas también incluyen uno o más conservadores para inhibir la actividad microbiana.
- Otras composiciones más incluyen uno o más tensioactivos para incrementar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y éteres alquílicos de polioxietileno y éteres alquilfenílicos, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40,
- Otras composiciones más incluyen uno o más antioxidantes para incrementar la estabilidad química cuando se requiera. Los antioxidantes adecuados incluyen, a manera de ejemplo únicamente, ácido ascórbico, tocoferol y metabisulfito de sodio.
- En una modalidad, las composiciones acuosas son envasadas en recipientes no recerrables de dosis individual. Como alternativa, se usan recipientes recerrables de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservador en la composición.
- En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas acuosas no incluyen un conservador y se usan dentro de 24 horas de preparación.
- En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas acuosas incluyen uno o más solubilizadores que ayudan a incrementar la biodisponibilidad del ingrediente farmacéutico activo. En algunas modalidades, el solubilizador se selecciona de Labrasol, Lutrol (macrogeles, poloxámeros) y otros conocidos en la técnica.
- Las formulaciones farmacéuticas orales descritas en el presente documento son benéficas para la administración a bebés (menos de 2 años de edad), niños de menos de 10 años de edad y cualquier grupo de pacientes que sea incapaz de tragar o ingerir formas de dosis orales sólidas.

Para administración bucal o sublingual, en una modalidad, las composiciones adoptan la forma de comprimidos, pastillas o geles formulados de una manera convencional (véanse, por ejemplo, patentes de E.U.A. Nos. 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386 y 5,739,136).

5 En una modalidad, núcleos de grageas se preparan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se usan soluciones de azúcar concentradas, las cuales contienen opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. En una modalidad, colorante o pigmentos se añaden a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del Compuesto activo.

10 Se debe entender que muchos portadores y excipientes pueden tener varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

15 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se formula en forma de una composición farmacéutica que es adecuada para suministro por inhalación/nasal. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una solución, suspensión, emulsión, dispersión coloidal, aerosol, polvo seco, espray o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que se usa comúnmente en composiciones farmacéuticas nasales/inhalables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra con un atomizador, un insuflador, un nebulizador, un vaporizador o un inhalador de dosis medida. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se inhala nasalmente u oralmente. En algunas modalidades, el Compuesto 1 cristalino se usa en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el Compuesto 2 cristalino se usa en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el Compuesto 1 amorfo se usa en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el Compuesto 2 amorfo se usa en la composición farmacéutica.

25 Formulaciones nasales/de inhalación representativas se describen en, por ejemplo, Ansel, H. C. y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, sexta edición (1995); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21ª edición, 2005.

30 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se formula en forma de un aerosol nasal, nebulización nasal y similares.

35 Para su administración por inhalación, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se formula para usarse como un aerosol, una niebla o un polvo.

40 En algunas modalidades, composiciones farmacéuticas adecuadas para administración nasal/por inhalación se suministran convenientemente en forma de una presentación de espray en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Pueden formularse cápsulas y cartuchos para usarse en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo del compuesto descrito en el presente documento y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

45 En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de un polvo para suministro nasal/por inhalación a un mamífero. En algunas modalidades, los polvos comprenden partículas micronizadas y/o en tamaño nano del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), mezcladas con partículas portadoras más grandes que previenen la agregación. Por ejemplo, en una modalidad se prepara una formulación en polvo seco como sigue: Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se muele con chorro. Lactosa se muele con chorro y los dos ingredientes se mezclan y la mezcla final se envasa en insufladores estériles. En algunos casos formulaciones inhalables en polvo descritas en el presente documento comprenden partículas cristalinas del Compuesto 1. En algunos casos las formulaciones inhalables en polvo descritas en el presente documento comprenden partículas cristalinas del Compuesto 2. En algunas modalidades, las formulaciones inhalables en polvo descritas en el presente documento comprenden partículas amorfas del Compuesto 1. En algunas modalidades, las formulaciones inhalables en polvo descritas en el presente documento comprenden partículas amorfas del Compuesto 2.

55 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se prepara como formas de dosis transdérmicas. En una modalidad, las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento incluyen por lo menos tres componentes: (1) una formulación del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2); (2) un potenciador de penetración y (3) un adyuvante acuoso. En algunas modalidades, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero no limitados a, agentes de gelificación, cremas y bases para pomadas y similares. En algunas modalidades, la formulación transdérmica incluye además un material de respaldo tejido o no tejido para incrementar la absorción y evitar la remoción de la formulación transdérmica de la piel. En otras modalidades, las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento pueden mantener un estado saturado o súper saturado para promover difusión en la piel.

65

En un aspecto, las formulaciones adecuadas para administración transdérmica de compuestos descritos en el presente documento emplean dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas de pH regulado, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En un aspecto, estos parches se construyen a partir del suministro continuo, pulsátil o bajo de banda de agentes farmacéuticos. Además, el suministro transdérmico de los compuestos descritos en el presente documento pueden lograrse por medio de parches iontoforéticos y similares. En un aspecto, los parches transdérmicos proporcionan suministro controlado del compuesto activo. En un aspecto, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el suministro a la piel.

En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se formula en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa. En un aspecto, las formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos. En algunas modalidades, las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea también contienen aditivos tales como agentes conservadores, humectantes, emulsionantes y de suministro. En algunos casos es deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede propiciarse mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, tales como monostearato de aluminio y gelatina.

Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en soluciones acuosas, de preferencia en reguladores de pH fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampónsalino fisiológico. Para administración transmucosal, los penetradores adecuados para la barrera que será permeada se usan en la formulación. Estos penetradores se conocen generalmente en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, de preferencia con reguladores de pH o excipientes fisiológicamente compatibles. Esos excipientes se conocen.

Las inyecciones parenterales pueden incluir inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis única, por ejemplo, en ampolletas o en recipientes de varias dosis, con un conservador agregado. La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En un aspecto, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos y estéril, antes de usar.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se administra tópicamente y puede formularse en varias composiciones tópicamente administrables, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Estos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes de incremento de tonicidad, reguladores de pH y conservadores.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), se administra tópicamente y se puede formular en varias composiciones tópicamente administrables, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas.

#### **Cantidades de dosis del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2)**

En ciertas modalidades, la cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g por dosis, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1,5 g por dosis, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.500 mg por dosis o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 g por día, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2 g por día, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1,5 g por día, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,5 g por día, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g por día.

En una modalidad, la cantidad eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) es aproximadamente 5 mg por dosis, aproximadamente 10 mg por dosis, aproximadamente 15 mg por dosis, aproximadamente 20 mg por dosis, aproximadamente 25 mg por dosis, aproximadamente 50 mg por dosis, aproximadamente 100 mg por dosis, aproximadamente 150 mg por dosis, aproximadamente 200 mg por dosis, aproximadamente 250 mg por dosis, aproximadamente 300 mg por dosis,

aproximadamente 350 mg por dosis, aproximadamente 400 mg por dosis, aproximadamente 450 mg por dosis, aproximadamente 500 mg por dosis, aproximadamente 550 mg por dosis, aproximadamente 600 mg por dosis, aproximadamente 650 mg por dosis, aproximadamente 700 mg por dosis, aproximadamente 750 mg por dosis, aproximadamente 800 mg por dosis, aproximadamente 850 mg por dosis, aproximadamente 900 mg por dosis, aproximadamente 1.000 mg por dosis o aproximadamente 1.500 mg por dosis.

En algunas modalidades, soluciones farmacéuticas orales incluyen aproximadamente 0,01 mg/ml a alrededor de 10 mg/ml del Compuesto 2. En algunas modalidades, las soluciones farmacéuticas orales incluyen aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml del Compuesto 2.

En un aspecto, los comprimidos de liberación inmediata incluyen aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 50 % p/p del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En algunas modalidades, los comprimidos de liberación inmediata incluyen aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 50 % p/p del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En algunas modalidades, los comprimidos de liberación inmediata incluyen aproximadamente 5 % p/p, aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 15 % p/p, aproximadamente 20 % p/p, aproximadamente 25 % p/p, aproximadamente 30 % p/p, aproximadamente 33 % p/p, aproximadamente 35 % p/p, aproximadamente 40 % p/p del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

En un aspecto, las cápsulas de liberación inmediata incluyen aproximadamente 1,25 % p/p a aproximadamente 50 % p/p del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2). En algunas modalidades, las cápsulas de liberación inmediata incluyen Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) y la cubierta de cápsula únicamente.

#### **Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento**

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas que incluyen Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) descritas en el presente documento se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufra de una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente detener al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. En ciertas modalidades, las cantidades efectivas para este uso dependen de la severidad y curso de la enfermedad o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente, pes y respuesta a los fármacos y/o el juicio del médico encargado del tratamiento.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) descritas en el presente documento se administran a un paciente susceptible de o de otra manera en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Esta cantidad se define como una "cantidad profilácticamente efectiva o dosis". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso del paciente y similares. Cuando se usan en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán en la severidad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el juicio del médico encargado del tratamiento.

En ciertas modalidades, la administración del compuesto, composiciones en terapias como los descritos en el presente documento incluye administración crónica. En ciertas modalidades, la administración crónica incluye administración durante un periodo de tiempo extendido, incluyendo, por ejemplo, a lo largo de la duración de la vida del paciente para de esta manera reducir o de otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente. En algunas modalidades, la administración crónica incluye administración diaria.

En algunas modalidades, la administración de los compuestos, composiciones o terapias descritos en el presente documento se da continuamente. En modalidades alternativas, la dosis de fármaco que se esté administrando se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante cierta longitud de tiempo (es decir, un "descanso de fármaco"). La longitud del descanso de fármaco varía entre 2 días y 1 años, incluyendo a manera de ejemplo únicamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, y 365 días. La reducción de dosis durante un descanso de fármaco es de 10 %-100 %, incluyendo a manera de ejemplo únicamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % y 100 %.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra una vez al día a un mamífero que lo requiera. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra dos veces al día a un mamífero que lo requiera. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra 3 veces al día a un mamífero que lo requiera.

En algunas modalidades, los compuestos, composiciones o terapias descritos en el presente documento se administran en al menos una dosis de preparación, seguida por al menos una dosis de mantenimiento. En ciertas modalidades, una dosis de preparación de los agentes se administra hasta que los síntomas del trastorno, enfermedad o afección tratado hayan sido reducidos (por ejemplo, hasta un nivel satisfactorio). Después de la reducción, una dosis de mantenimiento de los compuestos, composiciones o terapias descritos en el presente documento se administra si se desea o si es necesario. En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento comprende administración de los agentes descritos en el presente documento en una cantidad suficiente para al menos parcialmente mantener la reducción lograda por la administración de la dosis de preparación. En varias modalidades, la dosis de mantenimiento, en comparación con la dosis de comparación, incluye una reducción en la dosis y/o frecuencia de administración del agente o uno o más de los agentes administrados en el método. Sin embargo, en ciertas modalidades, tratamiento intermitente con frecuencia incrementada y/o cantidades de dosis, puede ser necesario después de la reocurrencia de síntomas.

En ciertas modalidades, la cantidad de un agente dado que corresponde a una cantidad de preparación o mantenimiento varía de dependiendo de factores que incluyen, a manera de ejemplo no limitativo, los agentes específicos utilizados, la condición de enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o anfitrión que requiera tratamiento y/o la ruta de administración. En varias modalidades, la dosis deseada se presenta convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un periodo de tiempo corto) o a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.

#### **Análisis de farmacocinética y farmacodinámica**

En una modalidad, se usa cualquier protocolo de farmacocinética estándar para determinar el perfil de concentración de plasma sanguíneo en humanos después de la administración de una formulación descrita en el presente documento (que incluye Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2)). Por ejemplo, un estudio cruzado de dosis individual aleatorizado se lleva a cabo usando un grupo de sujetos humanos adultos saludables. El número de sujetos es suficiente para proporcionar control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y es normalmente de aproximadamente 10 o más, aunque para ciertos propósitos es suficiente un grupo más pequeño. Tal sujeto recibe la administración en tiempo cero de una sola dosis de una formulación del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), normalmente aproximadamente las 8 am después de un ayuno nocturno. Los sujetos continúan ayunando y permanecen en una posición vertical durante aproximadamente 12 horas después de la administración. Se toman muestras de sangre de cada sujeto antes de la administración (por ejemplo, 15 minutos) y en varios intervalos después de la administración. En ciertos casos, se toman varias muestras dentro de la primera hora y se toman menos frecuentemente en adelante. De manera ilustrativa, se toman muestras de sangre en suero (pre-dosis), 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 16 horas después de la administración y 24, 36, 48, 60 y 72 horas después de la administración. Si los mismos sujetos van a ser usados para el estudio de una segunda formulación de prueba, un periodo de al menos 10 días debe transcurrir antes de la administración de la segunda formulación. El plasma se separa de las muestras de sangre por centrifugación y el plasma separado se analiza para Compuesto 1 por un proceso validado de cromatografía de líquidos de alto rendimiento/espectrometría de peso en tándem (LC/APCI-MS/MS) tal como, por ejemplo, Ramu y col., *Journal of Chromatography B*, 751 (2001) 49-59.

Cualquier formulación que dé el perfil farmacocinético deseado es adecuada para su administración de acuerdo con los presentes métodos.

#### **Selección de pacientes**

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que incluyen la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por LPA están modalidades adicionales que comprenden identificar pacientes al tamizar para SNPs del gen receptor de LPA. Un SNP ubicado en la región promotora de LPA<sub>1</sub> mostró asociación significativa con osteoartritis de rodilla en dos poblaciones independientes (Mototani y col., *Hum. Mol. Genetics*, vol. 17, No. 12, 2008). Los pacientes pueden seleccionarse además con base en la expresión del receptor de LPA incrementada en el tejido de interés. Por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) se caracteriza por la acumulación de linfocitos B CD19+/CD5+B en la sangre periférica, médula ósea y órganos linfoides que se presenta como resultado de un bloqueo en la apoptosis de linfocitos B. LPA Puede proteger algunas células de CLL contra apoptosis y las células que son protegidas por LPA tienen altos niveles de ARNm de LPA<sub>1</sub>. En algunas modalidades, los pacientes de CLL se seleccionan con base en la expresión de LPA1R. La expresión del receptor de LPA se determina por métodos que incluyen, pero no están limitados a, Northern blotting, western blotting, PCR cuantitativa (qPCR), citometría de flujo, autorradiografía (incluyendo un radioligando de molécula pequeña o ligando de PET). En algunas modalidades, los pacientes se seleccionan con base en la concentración de LPA en suero o tejido medida por espectrometría de masas. Las concentraciones de LPA son altas en ascites de cáncer ovárico y en algunas efusiones de cáncer de mama. En algunas modalidades, los pacientes se seleccionan con base en una combinación de los marcadores anteriores (concentraciones de LPA incrementadas y expresión del receptor de LPA incrementada).

**Terapias de combinación**

En ciertos casos, es adecuado administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) en combinación con otro agente terapéutico. A manera de ejemplo únicamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente después de recibir uno de los compuestos de el presente documento es inflamación, entonces puede ser adecuado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial.

O, en una modalidad, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se incrementa por la administración de un adyuvante (es decir, en sí mismo el adyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico total para el paciente es incrementado). O, en algunas modalidades, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa al administrar uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (el cual incluye también un régimen terapéutico) que tiene también beneficio terapéutico.

En una modalidad específica, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se co-administra con un segundo agente terapéutico, en donde el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) y el segundo agente terapéutico modulan diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o afección que esté siendo tratada, proporcionando así un mayor beneficio total que la administración de cada agente terapéutico solo.

En cualquier caso, no obstante de la enfermedad, trastorno o afección que esté siendo tratado, el beneficio total experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En ciertas modalidades, diferentes dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos descritos en el presente documento se utilizarán en formular composición farmacéutica y/o en regímenes de tratamiento cuando los compuestos descritos en el presente documento se administren en combinación con uno o más agentes adicionales, tales como un fármaco terapéuticamente efectivo adicional, un adyuvante o similares. Las dosis terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para usarse en regímenes de tratamiento en combinación pueden determinarse por medios similares a aquellos mostrados anteriormente en el presente documento para los propios activos. Además, los métodos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento abarcan el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más bajas y más frecuentes para de esta manera minimizar los efectos secundarios tóxicos. En algunas modalidades, un régimen de tratamiento en combinación abarca regímenes de tratamiento en los cuales la administración del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) es iniciada antes de, durante o después del tratamiento con un segundo agente descrito en el presente documento, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la conclusión del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los cuales Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) y el segundo agente que se estén usando en combinación se administran simultáneamente o en momentos diferentes y/o a intervalos cada vez más bajos o cada vez más altos durante el periodo de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que inician y se detienen en varios momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente.

Se proporcionan en el presente documento composiciones y métodos para terapia de combinación. De acuerdo con un aspecto, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA.

Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o reducir las afecciones para las cuales se busque alivio, se modifica de acuerdo con varios factores. Estos factores incluyen la enfermedad, trastorno o afección de la cual sufra el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto. Así, en algunos casos el régimen de dosificación realmente empleado varía y, en algunas modalidades, se desvía de los regímenes de dosificación mostrados en el presente documento.

Para terapias en combinación descritas en el presente documento, las dosis de los compuestos co-administrados varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que esté siendo tratada y así sucesivamente. En modalidades adicionales, cuando se co-administra con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto provisto en el presente documento se administra ya sea simultáneamente con el uno o más agentes terapéuticos, o secuencialmente.

En terapias de combinación, los agentes terapéuticos múltiples (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en el presente documento,) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los agentes terapéuticos múltiples son, a manera de ejemplo únicamente, provistos en una forma unificada e individual, o en formas múltiples (por ejemplo, como una sola píldora o como dos píldoras separadas). En una modalidad, uno de los agentes terapéuticos se da en varias dosis, y en otra, dos (o más) si están presentes se dan como dosis múltiples. En algunas modalidades de administración no simultánea, la

sincronización entre las dosis múltiples varía de más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones o formulaciones no deben ser limitados al uso de sólo dos agentes; el uso de varias combinaciones terapéuticas también se contempla.

5 Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) y terapias en combinación se administran antes, durante o después de la presentación de una enfermedad o afección, y la sincronización de administración de la composición que contenga un compuesto varía. Así, en una modalidad, los compuestos descritos en el presente documento se usan como un profiláctico y se administran continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades para de esta manera evitar que se presente la enfermedad o afección. En otra modalidad, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas. En modalidades específicas, un compuesto descrito en el presente documento se administra tan pronto como sea practicable después de que el inicio de una enfermedad o afección se detecte o se sospeche, y durante una longitud de tiempo necesaria para el tratamiento de la enfermedad. En algunas modalidades, la longitud requerida para tratamiento varía, y la longitud de tratamiento se ajusta para adecuarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en modalidades específicas, un compuesto descrito en el presente documento o una formulación que contenga el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 2 mes a aproximadamente 5 años.

20 A manera de ejemplo, terapias que combinan Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) con inhibidores de síntesis de LPA o antagonistas del receptor de LPA, ya sea que actúen en el mismo o en otros puntos en la síntesis de LPA o vía de señalización, son abarcados en el presente documento para tratar enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA.

25 En otra modalidad descrita en el presente documento, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, tales como trastornos proliferativos, incluyendo cáncer, comprenden la administración a un mamífero del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) en combinación con al menos un agente adicional seleccionado, a manera de ejemplo únicamente, de alemtuzumab, trióxido arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos a base de platino tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecano, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina o clases de fármacos incluyen hormonas (por ejemplo, un anti-estrógeno, un anti-andrógeno o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferón tal como interferón alfa, mostazas nitrogenadas tales como busulfan o melfalan o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecano o topotecano, inhibidores de tirosina cinasa tales como gefitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por tales terapias incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetron/ondasetron/palonosetron, dronabinol.

35 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra o formula en combinación con uno o más agentes anticáncer. En algunas modalidades, uno o más de los agentes anticáncer son agentes proapoptóticos. Ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero no están limitados a, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo trans-retinoico (ATRA, por sus siglas en inglés), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con factor de necrosis tumoral (TRAIL, por sus siglas en inglés), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo trans retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™ (paclitaxel), y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. Los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica estructural común, también han mostrado tener la capacidad de tener a las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar cáncer en combinación con los compuestos descritos en el presente documento.

50 Ejemplos adicionales de agentes anticáncer para usarse en combinación con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) incluyen inhibidores de señalización de proteína cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).

55 Otros agentes anticáncer para usarse en combinación con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) incluyen uno o más de los siguientes abiraterona; abarelix; adriamicina; aactinomicina; acivicin; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleucin; alemtuzumab; alopurinol; alitretinoína; altretamina; ambomicin; acetato de ametantrona, aminoglutetimida; ácido aminolevulínico; amifostina; amsacrina; anastrozol; antramycin; apreptiant; trióxido arsénico; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicin; batimastat; clorhidrato de bendamustina; benzodepa; bevacizumab; baxoroteno; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; bleomicin; sulfato de bleomicin; bortezomib; sodio brequinar; bropirimina; busulfan; cactinomicin; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatin; carmustina; clorhidrato de carubicin; carzelesin; capecitabina; cedefingol; cetuximab; cloramubicil; cirolemicin; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dasatinib; clorhidrato de daunorrubicina; dactinomicin; darbepoyetina alfa; decitabina; degarelix; denileucin diffitox; dexormaplatin; clorhidrato de

dexrazoxano; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; eltrombopag olamina; enloplatino; enpromato; epiropidina; clorhidrato de epirubicina; epoyetina alfa; erbulozol; clorhidrato de erlotinib; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sodio de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato etopósido; etoprina; everolimus; exemestano; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; gemcitabina-cisplatino; gemtuzumab ozogamicin; acetato de goserelina; acetato de histrelina; hdroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; ibritumomab tiuxetan; idarrubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; imiquimod; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante o rIL2 ), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón  $\beta$ -1a; interferón gamma-1b; ioprolatino; clorhidrato de irinotecan; ixabepilona; acetato lanreótido; lapatinib; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprolida; leucovorina calcio; acetato de leuprolida; levamisol; citarabina liposomal; clorhidrato de liarozol; lomestról sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoxsalen; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicina C; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; fenpropionato de nandrolona; nelarabina; nilotinib; nocodazoie; nofetumomab; nogalamicina; ofatumumab; oprelvekin; ormaplatin; oxaliplatin; oxisuran; paclitaxel; palifermin; clorhidrato de palonosetron; pamidronato; pegfilgrastim; pemetrexed disodio; pentostatina; panitumumab; clorhidrato de pazopanib; pemetrexed disodio; plerixafor; pralatrexato; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomycin; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicin; plomestano; porfímero sodio; porfiromycin; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; quinacrina; clorhidrato de raloxifeno; rasburicasa; vacuna bivalente para HPV recombinante; vacuna cuadrivalente para HPV recombinante; riboprina; roglitimida; rituximab; romidepsin; romiplostim; safingol; clorhidrato de safingol; sargramostim; semustina; simtraceno; sipuleucel-T; sorafenib; sparfosato sodio; sparsomicin; clorhidrato de spirogermanio; espiromustina; espiroplatin; estreptonigrin; streptozocin; sulofenur; maleato de sunitinib; talisomicin; citrato de tamoxifen; tecogalan sodio; tegafur, clorhidrato de teloxantrona; temozolomida; temoporfin; temsirolimus; tenipósido; teroxirona; testolactona; talidomida; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; clorhidrato de topotecan; toremifeno; tositumomab; tositumomab y yodo I 131; trastuzumab; acetato de trestolona; tretinoína; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; valrubicina; vaporeótido; verteporfina; vinblastina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorinostat; vorozol; zeniplatino; zinostatina; ácido zoledrónico; clorhidrato de zorrubicina.

Otros agentes anticáncer más para usarse en combinación incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfan), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.) o triacenos (dacarbazina, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen pero no están limitados a análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), o análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de productos naturales para usarse en combinación con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) incluyen pero no están limitados a vinca alcaloides (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) o modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

Ejemplos de agentes alquilantes para usarse en combinación con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) incluyen, pero no están limitados a, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfan), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triacenos (dacarbazina, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no están limitados a análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de hormonas y antagonistas para usarse en combinación con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) incluyen, pero no están limitadas a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifen), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), análogo de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que pueden usarse en los métodos y composiciones descritos en el presente documento para el tratamiento o prevención de cáncer incluyen complejos de coordinación con platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxíurea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotiano, aminoglutetimida).

Ejemplos de agentes anticáncer que actúan al detener a las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados incluyen sin limitación los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo:

5 Erbulozol, Dolastatin 10, isotionato de Mivobulin, vincristina, NSC-639829, discodermolida, ABT-751, altorirtins (tales como altorirtin A y altorirtin C), espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), clorhidrato de cemadotin, epotilonas (tales como epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, epotilona E, epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B, 21-hidroxi-epotilona D, 26-fluoroepotilona, auristatin PE, soblidotin, sulfato de vincristina, criptoficina 52, vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina, oncocidina A1, fijianolida B, laulimalida, narcosina, naspapina, hemiasterlina, acetilacetato de vanadoceno, indanocina, eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desaeleuterobina, isoeleuterobina A, y Z-eleuterobina), caribaeosida, caribaeolina, halicondrina B, diazonamida A, taccalonolida A, diostostatina, (-)-fenilhistina, mioseverina B, fosfato sódico de resverastin.

15 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se co-administra con agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplase, anistreplase, estreptocinasa, urocinasa, o activador de plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (por ejemplo, etexilato de dabigatran), inhibidores de factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, o BIBR 1048.

20 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se usa en combinación con agentes antieméticos para tratar náusea o émesis. Los agentes antieméticos incluyen, pero no están limitados a: antagonistas del receptor de neurocinina-1, antagonistas del receptor 5HT3 (tales como ondansetron, granisetron, tropisetron, Palonosetron y zatisetron), agonistas del receptor de GABA<sub>B</sub> (tales como baclofen), corticosteroides (tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, u otros), antagonistas de dopamina (tales como, pero no limitados a, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistamínicos (antagonistas del receptor de histamina H1, tales como pero no limitados a, ciclizina, difenilhidramina, dimethydrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina), canabinoides (tales como pero no limitados a, cannabis, marinol, dronabinol) y otros (tales como, pero no limitados a, trimetobenzamida; jengibre, emetrol, propofol).

25 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de anemia. Este agente de tratamiento de anemia es, por ejemplo, un activador de receptor de eritropoyesis continuo (tal como epoyetina- $\alpha$ ).

30 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de neutropenia. Ejemplos de agentes útiles en el tratamiento de neutropenia incluyen, pero no están limitados a, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tal como un factor estimulador de colonia de granulocitos humano (G-CSF, por sus siglas en inglés). Ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

35 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se usa en combinación con terapia de radiación (o radioterapia). La terapia de radiación es el tratamiento de cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La terapia de radiación puede usarse para tratar tumores sólidos localizados, tales como cánceres de la piel, lengua, laringe, cerebro, seno, próstata, colon, útero y/o cuello interino. Se puede usar también para tratar leucemia y linfoma (cánceres de las células formadoras de sangre y sistema linfático, respectivamente).

40 Una técnica para suministrar radiación a células cancerosas es poner implantes radioactivos directamente en un tumor o cavidad corporal. Esto es llamado radioterapia interna (braquiterapia, irradiación intersticial e irradiación intracavitaria son tipos de radioterapia interna). Usando radioterapia interna, la dosis de radiación se concentra en un área pequeña, y el paciente permanece en el hospital pocos días. La radioterapia interna se usa frecuentemente para cánceres de la lengua, útero, próstata, colon y cuello uterino.

45 El término "radioterapia" o "radiación ionizante" incluye todas las formas de radiación, incluyendo pero no limitadas a radiación  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  y luz ultravioleta.

50 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se usa para tratar o reducir fibrosis en un mamífero. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra en combinación con uno o más inmunosupresores. La terapia inmunosupresora se usa clínicamente para tratar o prevenir el rechazo de órganos y tejidos trasplantados (por ejemplo, médula ósea, corazón, riñón, hígado); tratamiento de enfermedades autoinmunes o enfermedades que muy probablemente son de origen autoinmune (por ejemplo, artritis reumatoide, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); y tratamiento de algunas otras enfermedades inflamatorias no autoinmunes (por ejemplo, control de asma alérgica a largo plazo), y en el

tratamiento de condiciones fibróticas.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra con corticosteroides. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra con un agente terapéutico seleccionado de entre: inhibidores de calcineurina (tales como, pero no limitados a, ciclosporina, tacrolimus); inhibidores de mTOR (tales como, pero no limitados a, sirolimus, everolimus); antiproliferativos (tales como, pero no limitados a, azatioprina, ácido micofenólico); corticosteroides (tales como, pero no limitados a, prednisona, cortisona, acetato, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, hidrocortisona); anticuerpos (tales como, pero no limitados a, anticuerpos anti-receptor IL-2R $\alpha$  monoclonales (basiliximab, daclizumab), anticuerpos anti-células T policlonales (anti-globulina timocítica (ATG, por sus siglas en inglés), anti-globulina linfocítica (ALG, por sus siglas en inglés)), antagonistas de células B, rituximab, natalizumab.

Otros agentes terapéuticos incluyen, pero no están limitados a: ciclofosfamida, penicilamina, ciclosporina, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, análogos de pirimidina, inhibidores de síntesis de proteínas, dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina, mitramicina, Atgam<sup>®</sup>, Thymoglobuline<sup>®</sup>, OKT3<sup>®</sup>, basiliximab, daclizumab, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, interferones (IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), opioides, proteínas de unión a TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), leflunomida, tioglucosa de oro, tionalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxicloroquinina, minociclina, rapamicina, ácido micofenólico, micofenolato mofetil, FTY720, así como aquellos listados en US 7,060,697.

En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra en combinación con ciclosporina A (CsA) o tacrolimus (FK506). En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra a un mamífero en combinación con un agente antiinflamatorio incluyendo, pero no limitado a, fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINESs, por sus siglas en inglés) y corticosteroides (glucocorticoides).

Los AINES incluyen, pero no están limitados a: aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de colina magnesio, salicilato de colina, salicilato de colina magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, flurobiprofeno, ibuprofeno, quetoprofeno, nabutona, ketorolaco, ketorolaco trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindac, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, inhibidores específicos de COX-2 (tales como, pero no limitados a, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337 y NS398).

Los corticosteroides incluyen, pero no están limitados a: betametasona, prednisona, alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budenosida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflurasona, diflucortolona, difluprednato, flucolorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, flucortin, flucortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona y ulobetasol.

En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra en combinación con antagonistas del receptor de leucotrieno.

En otra modalidad descrita en el presente documento, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, tales como arterosclerosis, comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con por lo menos un agente adicional seleccionado, a manera de ejemplo únicamente, de inhibidores de inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas en sus formas lactonizada o dihidroxi ácido abierto y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, incluyendo pero no limitados a lovastatina; simvastatina; simvastatina dihidroxi ácido abierto, particularmente las sales amonio o calcio de la misma; provastatina, particularmente la sal sodio de la misma; fluvastatina, particularmente la sal sodio de la misma; atorvastatina, particularmente la sal calcio de la misma; nisvastatina, también conocida como NK-104; rosuvastatina); agentes que tienen tanto efectos de alteración de lípidos como otras actividades farmacéuticas; inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de absorción de colesterol tales como ezetimibe; inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol ( CETP, por sus siglas en inglés), por ejemplo, JTT-705 y CP529, 414; inhibidores de escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (conocidos también como inhibidores de escualeno sintasa); inhibidores de acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT, por sus siglas en inglés) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores dobles de ACAT-1 y -2; inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP, por sus siglas en inglés); probucol; niacina; secuestrantes de ácidos biliares; inductores de receptor LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de

agregación plaquetaria, por ejemplo, antagonistas del receptor de glicoproteína IIb/fibrinógeno IIIa y aspirina; agonistas del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas humano (PPAR $\gamma$ , por sus siglas en inglés), incluyendo los compuestos conocidos comúnmente como glitazonas, por ejemplo, troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona e incluyendo aquellos compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidinodionas así como aquellos agonistas de PPAR $\gamma$  fuera de la clase estructural de tiazolidinodiona; agonistas de PPAR $\alpha$  tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado, y gemfibrozil; agonistas dobles  $\alpha/\gamma$  de PPAR tales como 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-benzamida, conocida como KRP-297; vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tales como la sal clorhidrato; vitamina B12 (conocida también como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo tal como la sal sodio y la sal metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno; beta-bloqueadores; antagonistas de angiotensina II tales como losartan; inhibidores de enzima de conversión de angiotensina tales como enalapril y captopril; bloqueadores de canales de calcio tales como nifedipino y diltiazam; antagonistas de endotelina; agentes que incrementan la expresión del gen ABC1; ligandos de FXR y LXR incluyendo tanto inhibidores como agonistas; compuestos de bisfosfonato tales como alendronato sólido e inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como refocoxib y celecoxib.

En otra modalidad descrita en el presente documento, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, tales como la terapia de ictus, comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con por lo menos un agente adicional seleccionado de, a manera de ejemplo únicamente, inhibidores de COX-2; inhibidores de óxido nítrico sintasa, tales como N-(3-(aminometil)encil)acetamidina; inhibidores de cinasa Rho, tales como fasudil; antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II, incluyendo candesartan, losartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan y valsartan; inhibidores de glicógeno sintasa cinasa 3; bloqueadores de canales de sodio o calcio, incluyendo crobenetina; inhibidores de cinasa p38 MAP, incluyendo SKB 239063; inhibidores de tromboxano AX-sintetasa, incluyendo isbogrel, ozagrel, ridogrel y dazoxiben; estatinas (inhibidores de HMG CoA reductasa), incluyendo lovastatina, simvastatina, simvastatina de hidroxí ácido abierto, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina y rosuvastatina; neuroprotectores, incluyendo depuradores de radicales libres, bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de aminoácidos excitatorios, factores de crecimiento, antioxidantes, tales como edaravona, vitamina C, Trolox<sup>TM</sup>, citicolina y miniciclina, e inhibidores de astrocitos reactivos, tales como ácido (2R)-2-propiloctanoico; bloqueadores beta-adrenérgicos, tales como propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol; antagonistas del receptor de NMDA, incluyendo memantina; antagonistas de NR2B, tales como traxoprodil; agonistas de 5-HT1A; antagonistas del receptor de fibrinógenos plaquetarios de receptores, incluyendo tirofiban y lamifiban; inhibidores de trombina; antitrombóticos, tales como argatroban; agentes antihipertensivos, tales como enalapril; vasodilatadores, tales como ciclandelato; antagonistas de nociceptina; antagonistas de DP1V; agonistas inversos de GABA 5 y moduladores del receptor de andrógenos selectivos.

En otra modalidad escrita en el presente documento, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por LPA o dependientes de LPA, tales como la terapia de cistitis intersticial, comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con por lo menos un agente adicional seleccionado, a manera de ejemplo únicamente, de sulfóxido de dimetilo, omalizumab y polisulfato de pentosan.

En otra modalidad más descrita en el presente documento, los métodos para tratar afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, tales como la terapia de trastornos respiratorios (por ejemplo, asma, EPOC y rinitis), comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con por lo menos un agente usado en un tratamiento de afecciones respiratorias. Los agentes usados en el tratamiento de afecciones respiratorias incluyen, pero no están limitados a, broncodilatadores (por ejemplo, agentes simpatomiméticos y derivados de xantina), antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de formación de leucotrieno, moduladores de leucotrieno, descongestionantes nasales, enzimas respiratorias, tensioactivos pulmonares, antihistamínicos (por ejemplo, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bromfeniramina, triprolidina, cetirizina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, loratadina, desloratidina, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatadina, cetotifen, acrivastina, astemizol, cetirizina, mizolastina, terfenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, levocetirizina, fexofenadina), mucolíticos, corticosteroides, anticolinérgicos, antitusivos, analgésicos, expectorantes, albuterol, efedrina, epinefrina, foterol, metaproterenol, terbutalina, budesonida, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, acetónido de triamcinolona, bromuro de ipratropio, pseudoefedrina, teofilina, montelukast, zafirlukast, ambroxantol, bosentan, enrasentan, sitaxsentan, tezosentan, iloprost, treprostinil, pirfenidona, inhibidores de proteína de activación de 5-lipoxigenasa (FLAP), moduladores de FLAP e inhibidores de 5-LO.

En una modalidad específica descrita en el presente documento, los métodos para tratar afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, tales como la terapia de asma y/o EPOC, comprenden la administración a un paciente de agentes antiinflamatorios. En ciertas modalidades, los métodos para tratar afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, tales como la terapia de asma y/o EPOC, comprenden la

administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con por lo menos un agente adicional seleccionado de, pero no limitado a, epinefrina, isoproterenol, orciprenalina, broncodilatadores, glucocorticoides, modificadores de leucotrienos, estabilizadores de mastocitos, xantinas, anticolinérgicos, agonistas de  $\beta$ -2, inhibidores de FLAP, moduladores de FLAP o inhibidores de 5-LO. Los agonistas de  $\beta$ -2 incluyen, pero no están limitados a, agonistas de  $\beta$ -2 de acción corta (por ejemplo, salbutamol (albuterol), levalbuterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol y mesilato de betolterol) y agonistas de  $\beta$ -2 de larga acción (por ejemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol y clenbuterol). Los inhibidores de FLAP y/o moduladores de FLAP incluyen, pero no están limitado a, ácido 3-[3-*ter*-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, ácido 3-[3-*ter*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, MK-886, MK-0591, BAY-x1005 y compuestos encontrados en las publicaciones de US 2007/0225285, US 2007/0219206, US 2007/0173508, US 2007/0123522 y US 2007/0105866 (cada uno de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia). Los glucocorticoides incluyen, pero no están limitados a, beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona y mometasona. Los anticolinérgicos incluyen, pero no están limitados a, ipratropio y tiotropio. Los estabilizadores de mastocitos incluyen, pero no están limitados a, cromoglicato y nedocromil. Las xantinas incluyen, pero no están limitadas a, aminofilina, teobromina y teofilina. Los antagonistas de leucotrieno incluyen, pero no están limitados a, montelukast, tomelukast, pranlukast y zafirlukast. Los inhibidores de 5-LO incluyen, pero no están limitados a, zileuton, VIA-2291 (ABT761), AZ-4407 y ZD-2138 y compuestos encontrados en US 2007/0149579, WO2007/016784.

En otra modalidad específica descrita en el presente documento, los métodos para tratar afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, tales como la terapia de enfermedades o afecciones alérgicas, comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con por lo menos un agente adicional seleccionado de, a manera de ejemplo únicamente, antihistamínicos, antagonistas de leucotrieno, corticosteroides y descongestionantes. Los antagonistas de leucotrieno incluyen, pero no están limitados a, montelukast, tomelukast, pranlukast y zafirlukast.

En un aspecto, los antagonistas del receptor de LPA descritos en el presente documento se administran en combinación con uno o más agentes usados para tratar asma, incluyendo, pero no limitados a: inhaladores de combinación (inhalación oral de fluticasona y salmeterol (por ejemplo, ADVAIR<sup>®</sup>)); agonistas de  $\beta$ -2 inhalados (inhalador de albuterol; solución nebulizadora de albuterol; formoterol; inhalación oral de isoproterenol; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación en aerosol de salmeterol; inhalación de polvo de salmeterol; inhalador de terbutalina); corticosteroides inhalados (inhalación oral de beclometasona; solución para inhalación de budesonida; inhalador de budesonida; inhalación oral de flunisolida; aerosol para inhalación de fluticasona; polvo de fluticasona para inhalación oral; polvo para inhalación de mometasona; inhalación oral de triamcinolona); modificadores de leucotrieno (montelukast; zafirlukast; zileuton); estabilizadores de mastocitos (inhalador de cromolina; inhalación oral de nedocromil); anticuerpos monoclonales (omalizumab); agonistas de  $\beta$ -2 orales (jarabe oral de albuterol; comprimidos orales de albuterol; metaproterenol; terbutalina); broncodilatadores (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

En un aspecto, los antagonistas del receptor de LPA descritos en el presente documento se administran en combinación con uno o más agentes usados para tratar alergia, incluyendo, pero no limitados a: combinaciones de antihistamínicos y descongestionantes (cetirizina y pseudoefedrina; desloratadina y pseudoefedrina ER; fexofenadina y pseudoefedrina; loratadina y pseudoefedrina); antihistamínicos (espray nasal deazelastina; bromfeniramina; suspensión oral de bromfeniramina; carbinoxamina; cetirizina; clorfeniramina; clemastina; desloratadina; dexclorfeniramina ER; jarabe oral de desclorfeniramina; difenhidramina oral; fexofenadina; loratadina; prometazina); descongestionantes (pseudoefedrina); modificadores de leucotrieno (montelukast; gránulos de montelukast); anticolinérgicos nasales (ipratropio); corticosteroides nasales (inhalación nasal de beclometasona; inhalador nasal de budesonida; inhalación nasal de flunisolida; inhalación nasal de fluticasona; espray nasal de mometasona; inhalación nasal de triamcinolona; espray nasal de triamcinolona); descongestionantes nasales (fenilefrina); estabilizadores de mastocitos nasales (espray nasal de cromolina).

En un aspecto, los antagonistas del receptor de LPA descritos en el presente documento se administran en combinación con uno o más agentes usados para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo pero no limitados a: anticolinérgicos - inhalación oral de bromuro de ipratropio); inhaladores de combinación (albuterol e ipratropio (por ejemplo, Combivent, DuoNeb); inhalación oral de fluticasona y salmeterol (por ejemplo, Advair)); corticosteroides (comprimidos de dexametasona; acetato de fludrocortisona; comprimidos de hidrocortisona; metilprednisolona; prednisolona líquida; prednisona oral; triamcinolona oral); agonistas de  $\beta$ -2 inhalados (inhalador de albuterol; solución nebulizadora de albuterol; formoterol; inhalación oral de isoproterenol; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación de aerosol de salmeterol; inhalación de polvo de salmeterol; inhalador de terbutalina); corticosteroides inhalados (inhalación oral de beclometasona; solución de inhalación de budesonida; inhalador de budesonida; inhalación oral de flunisolida; aerosol para inhalación de fluticasona; polvo de fluticasona para inhalación oral; inhalación oral de triamcinolona); mucolíticos (guaifenesina); agonistas orales de  $\beta$ -2 (jarabe oral de albuterol; comprimidos orales de albuterol;

metaproterenol; terbutalina); broncodilatadores (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra a un paciente en combinación con corticosteroides inhalados.

En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra a un paciente en combinación con agonistas de receptor  $\beta$ 2-adrenérgico. En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra a un paciente en combinación con agonistas del receptor  $\beta$ 2-adrenérgico de acción corta. En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se administra a un paciente en combinación con agonistas del receptor  $\beta$ 2-adrenérgico de larga acción.

En una modalidad, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2) se combina con o se administra en combinación con uno o más agentes que son inhibidores de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT). Los inhibidores de UGT incluyen aquellos descritos en U.S. 2003/0215462; U.S. 2004/0014648, En algunas modalidades, la co-administración de un inhibidor de UGT permite que se administren dosis más bajas del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2).

Los compuestos individuales para estas combinaciones se administran ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una modalidad, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis adecuadas de agentes terapéuticos conocidos se apreciarán por aquellos expertos en la técnica.

Las combinaciones mencionadas en el presente documento se presentan convenientemente para usarse en forma de composiciones farmacéuticas junto con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

#### **Kits/artículos de manufactura**

Para usarse en los métodos terapéuticos de uso descritos en el presente documento, kits y artículos de fabricación también se describen aquí. Estos kits incluyen un portador, envase o recipiente que tiene compartimientos para recibir uno o más recipientes tales como frascos, tubos y similares, cada uno de los recipientes comprende uno de los elementos separados que se usarán en un método descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, frascos, jeringas y tubos de ensayo. En una modalidad, los recipientes se forman a partir de varios materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de manufactura provistos en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para usarse en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, patentes de E.U.A. Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no están limitados a, envases de burbuja, botellas, tubos, bolsas, recipientes, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento deseados. Una amplia variedad de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se contemplan al igual que varios tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o afección que pudiera beneficiarse por el antagonismo de receptores de LPA.

Por ejemplo, los recipientes incluyen Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como el descrito en el presente documento. Estos kits incluyen opcionalmente una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Un kit incluye normalmente etiquetas que listan contenidos y/o instrucciones para uso, e insertos de envase con instrucciones para uso. Un conjunto de instrucciones también se incluirá normalmente.

En una modalidad, una etiqueta está sobre o asociada con el recipiente. En una modalidad, una etiqueta está sobre un recipiente cuando letras, números u otros caracteres que formen la etiqueta son unidas, moldeadas o grabadas en el propio recipiente; una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene al recipiente, por ejemplo, como un inserto de envase. En una modalidad, una etiqueta se usa para indicar que los contenidos se van a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica instrucciones para el uso de los contenidos, tal como los métodos descritos en el presente documento.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se presentan en un dispositivo de empaque o despacho que contiene una o más formas de dosis únicas que contienen un compuesto provisto en el presente documento. El empaque, por ejemplo, contiene papel metálico o de plástico, tal como un envase de burbuja. En una modalidad, el empaque o dispositivo despachador está acompañado por instrucciones para administración. En una modalidad, el empaque o despachador también está acompañado con una notificación asociada con el recipiente en forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de farmacéuticos, notificación que

refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Esta notificación, por ejemplo, es la etiqueta aprobada por la Administración Estadounidense de Alimentos y Fármacos para fármacos de prescripción, o el inserto de producto aprobado. En una modalidad, las composiciones que contienen un compuesto provisto en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible también se preparan, se ponen en un recipiente adecuado y se etiquetan para tratamiento de una afección indicada.

Debe entenderse que según se use en el presente documento, las composiciones farmacéuticas descritas como comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento, por ejemplo, soluciones líquidas, abarcan composiciones farmacéuticas que comprenden las formas asociadas y/o disociadas de la sal. Así, por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento que comprende una solución acuosa del Compuesto 2 abarca una composición que comprende una población de cationes de sodio y una población de aniones de 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxilato.

### Ejemplos

Los siguientes ingredientes, formulaciones, procesos y procesos para practicar los métodos descritos en el presente documento corresponden a aquellos descritos arriba. Los siguientes procesos describen con particularidad una modalidad ilustrativa y no limitativa de formulaciones que incluyen un Compuesto 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y perfiles farmacocinéticos y efectos farmacodinámicos del mismo. A manera de ejemplo únicamente, Compuesto 1 se prepara opcionalmente como se detalla en la solicitud de patente de E.U.A. 12,793,440, o como se delinea en el presente documento.

#### Ejemplo 1: Síntesis de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1)

**Etapas 1: Éster metílico de ácido 3-metilamino-but-2-enoico:** A una solución de acetoacetato de metilo (29,4 g, 253 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió metilamina (33 % en peso en EtOH; 48 mL, 385 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora, y luego se concentró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

**Etapas 2: Éster metílico de ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico:** A éster metílico de ácido 3-metilamino-but-2-enoico (5,0 g, 39,1 mmol) en THF (70 mL) se le añadió piridina (3,7 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió por goteo durante 2 minutos cloruro de 4-bromobenzoilo (8,55 g, 39,1 mmol) en THF (30 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso dio el compuesto del título.

**Etapas 3: Éster metílico de ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico:** Éster metílico de ácido 2-(4-bromo-benzoil)-3-oxo-butírico (11 g, 39 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,66 g, 39 mmol) se combinaron en ácido acético (50 mL), y la reacción se agitó a 115 °C durante 1 hora. Después de enfriar, el tratamiento acuoso dio el compuesto del título.

**Etapas 4: Ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico:** Hidróxido de litio (2 g, 47,7 mmol) se añadió a una solución de éster metílico de ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (7 g, 23,6 mmol) en MeOH (50 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL), y la reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. El tratamiento ácido del compuesto del título.

**Etapas 5: Éster (R)-1-fenil-etílico de ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (2,0 g, 7,09 mmol) y trietilamina (0,99 mL, 7,09 mmol) se disolvieron en tolueno (50 mL). Se añadió azida de difenilfosforilo (1,5 mL, 7,09 mmol), seguida por alcohol (R)-(+)-1-feniletílico (0,865 g, 7,09 mmol; disponible comercialmente o preparado usando procesos descritos en el presente documento o en la literatura: por ejemplo, E.J. Corey y col., *J. Am. Chem.*, 1987, 109, 5551-5553), y la reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

**Etapas 6: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Éster (R)-1-fenil-etílico de ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico (0,248 g, 0,62 mmol), ácido 4-(1'-carboxil-ciclopropil)fenilborónico (0,160 g, 0,62 mmol), y carbonato de sodio (0,155 g, 1,85 mmol) se combinaron en 2:1 de DME:H<sub>2</sub>O. La solución se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos, y luego se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,047 g, 0,06 mmol). La reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos adicionales, y luego se agitó en un tubo sellado a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. Datos de espectrometría de masas (M+H) = 483.

**Ejemplo 2: Síntesis alternativa de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico (Compuesto 1)**

5 **Etapa 1: 1-(Bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo:** 4-Fenil-fenilacetoneitrilo (VWR scientific, 100 g, 518 mmol) se añadió a una solución de KOH (174 g, 3,1 moles) en agua (175 mL) y tolueno (500 mL) a temperatura ambiente. Se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (8,33 g, 26 mmol) seguido por 1,2-dibromoetano (116,3 g, 622 mmol), y la solución se calentó a 60 °C durante 4 horas. Se añadieron 10 mL de dibromoetano y se continuó calentando a 60 °C durante otras 20 horas. La reacción se completó aproximadamente al 50 %. Se añadieron KOH (116 g, 622 mmol), dibromoetano (20 mL) y bromuro de tetrabutilamonio (8,33 g, 26 mmol) y se calentó a 80 °C durante 24 horas más. La reacción se completó por TLC (20 % de EtOAc/hexanos). La capa orgánica se extrajo con agua (500 mL) una vez y ácido clorhídrico diluido (500 mL, pH ~3) una vez. La capa orgánica se evaporó para dar el producto.

15 **Etapa 2: Ácido 2-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo** (112 g, 511 mmol), KOH (114 g, 2,04 moles) y etilenglicol (400 mL) se calentaron a 170 °C durante 3 horas. La solución se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua (900 mL) y la solución se acidificó con ~150 mL de HCl concentrado (lentamente) para precipitar el producto. El producto se filtró y se lavó con 500 mL de agua. El sólido se resuspendió en agua (800 mL), se agitó durante ~15 minutos y se filtró. El sólido húmedo resultante se secó al vacío durante la noche a 80 °C para dar el producto.

20 **Etapa 3: Éster etílico de ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (116 g, 487 mmol), etanol (400 mL) y ácido sulfúrico (50 mL) se calentaron a reflujo durante 16 horas. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) y agua (800 mL), se secó, se filtró y se evaporó para dar el producto.

25 **Etapa 4: Éster etílico de ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** A éster etílico de ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (90 g, 376 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (450 mL) se añadió cloruro de acetilo (31,7 g, 406 mmol) seguido por cloruro de aluminio (94,5 g, 710 mmol) durante ~30 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió lentamente en HCl 1M (500 mL) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó 2 veces con agua (500 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar el producto.

30 **Etapa 5: Ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico:** A éster etílico de ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (10,1 g, 33 mmol) en dioxano (200 mL) a ~10 °C se le añadió una solución de bromo (26,4 g, 165 mmol), hidróxido de sodio (22,4 g, 561 mmol) en agua (150 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió en agua (500 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. Se añadió metabisulfito de sodio hasta que se disipara el color de bromo café. El producto se filtró y se secó en un vacío durante la noche a 40 °C para producir 10 g de ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico.

35 **Etapa 6: Éster bencilico de ácido 3-metilamino-but-2-enoico:** A acetoacetato de bencilo (29 g, 151 mmol) en etanol (30 mL) se le añadió metilamina (33 % en etanol, 7,02 g, 226 mmol). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente seguida por evaporación para producir un aceite amarillo.

40 **Etapa 7: 1-(4'-(2-(Benciloxicarbonil)-3-(metilamino)but-2-enil)bifenil-4-il)ciclopropancarboxilato de etilo:** ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico (80 g, 258 mmol), dicloroetano (400 mL), DMF (0,1 mL), cloruro de tionilo (2,3 mL, 32 mmol) se calentaron a 80 °C durante 1,5 horas. (La formación de cloruro de ácido se monitoreó al añadir una pequeña alícuota (100 µL) a una solución de bencilamina en acetonitrilo y analizando para la bencilamida por LCMS; no se observó material de partida por LCMS). La solución se evaporó en un evaporador giratorio hasta un aceite oscuro y se añadió una solución de eneamina (68,4 g, 335 mmol), piridina (44,8 g, 568 mmol) en THF (400 mL). La solución se agitó a 50 °C durante 2 horas y luego los materiales volátiles se evaporaron usando un evaporador giratorio para producir el producto crudo como un semisólido oscuro.

45 **Etapa 8: 5-(4'-(1-(Etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxilato de bencilo.** Al material crudo de la reacción anterior se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (26,7 g, 387 mmol) y ácido acético (400 mL). La solución se calentó a 95 °C durante 1 hora, se enfrió a la temperatura ambiente, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua 3 veces, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó al correr a través de un tapón de sílice (~200 gramos de SiO<sub>2</sub>) eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, luego se recristalizó en etanol para dar producto.

50 **Etapa 9: Ácido 5-(4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxílico.** El éster bencilico (54 g, 112 mmol) en THF (300 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió 10 % de paladio en carbón activado (1,2 g, 1,1 mmol) y la solución se burbujeó con hidrógeno por medio de un balón. El balón de hidrógeno se mantuvo en el espacio superior y la solución se agitó durante 20 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se evaporó hasta la sequedad. El sólido se trituró con una solución 1/1 de hexano/acetato de etilo (~300 mL) y se filtró para dar producto. La evaporación de licor madre seguida por trituración del sólido con 1/1 de hexanos/acetato de etilo dio producto adicional.

55 **Etapa 10: Éster etílico de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico:** Al ácido de la etapa 9 (0,5 g, 1,28 mmol) en tolueno (5 mL) se le añadieron (R)-1-feniletanol (0,16 g, 1,34 mmol), trietilamina (0,26 g, 2,56 mmol) y difenil fosforil azida (0,39 g, 1,4 mmol). La solución

se calentó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió a la temperatura ambientales y se extrajo con agua 3 veces. La capa orgánica se secó y se evaporó para producir 0,61 g. El producto se purificó más mediante columna de 0 a 40 % de EtOAc/hexano para dar producto.

5 **Etapa 11: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico:** A éster etílico (22,7 g, 44 mmol) en metanol (300 mL) se le añadió hidróxido de litio (9,1 g, 222 mmol). La solución se calentó a 65 °C durante 2 horas. Se extrajo en cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar producto.

10 **Ejemplo 3: Síntesis alternativa de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico (Compuesto 1)**

15 **Etapa 1: Éster isopropílico de ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (10 g, 42 mmol), isopropanol (100 mL), cloruro de tionilo (6,8 mL, 92 mmol) se calentaron a 65 °C durante 4 horas. Se añadió ácido sulfúrico (20 mL) y se calentó a 65 °C durante la noche. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua (2X), se secó y se evaporó para dar producto.

20 **Etapa 2: Éster isopropílico de ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** A éster isopropílico de ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (10,2 g, 36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) se le añadió cloruro de aluminio (10,2 g, 76,5 mmol) seguido por cloruro de acetilo (5,97 g, 76,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambientales durante 1,5 horas y luego se vertió lentamente en agua. La capa orgánica se separó y se extrajo 1 vez con solución de tartrato de potasio de sodio (20 g en 250 mL de agua). La capa orgánica se secó y se evaporó para dar producto.

25 **Etapa 3: Ácido 4'-(1-(isopropoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico:** A éster isopropílico de ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (11,6 g, 36 mmol) y dioxano (200 mL) a -10 °C se le añadió una solución de bromo (28,8 g, 180 mmol), hidróxido de sodio (24,5 g, 612 mmol) en agua (150 mL). La solución se agitó a temperatura ambientales durante 30 minutos, se vertió en agua (500 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. Se añadió metabisulfito de sodio hasta que se disipara el color del bromo café. El producto se filtró y se secó en un horno de vacío durante la noche a 40 °C para dar producto.

30 **Etapa 4: 1-(4'-(2-(Benciloxicarbonil)-3-(metilamino)but-2-enil)bifenil-4-il)ciclopropancarboxilato de isopropilo:** Ácido 4'-(1-(isopropoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico (9,2 g, 28 mmol), dicloroetano (50 mL), DMF (0,1 mL), cloruro de tionilo (5,5 mL, 62 mmol) se calentaron a 75 °C durante 1,5 horas. (La formación del cloruro de ácido se monitoreó al añadir una pequeña alícuota (100 µL) a una solución de bencilamina en acetonitrilo y analizando para la bencilamida por LCMS; no se observó material de partida por LCMS). La solución se evaporó en un evaporador giratorio y se añadió THF (10 mL). La solución del cloruro de ácido en THF se añadió por medio de jeringa a una solución de éster metílico de ácido 3-metilamino-but-2-enoico (4,0 g, 31,2 mmol) y piridina (5,5 mL, 70 mmol) en THF (50 mL). La solución se agitó a temperatura ambientales durante la noche. Los materiales volátiles se evaporaron en un evaporador giratorio para dar el producto crudo.

35 **Etapa 5: 5-(4'-(1-Isopropoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisocazol-4-carboxilato de metilo:** Al material crudo de la reacción anterior se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,9 g, 42 mmol) y ácido acético (50 mL). La solución se calentó a 100 °C durante 30 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua (4 veces, la segunda y tercera vez se hicieron básicas con bicarbonato de sodio). La fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó en columna (220 g de sílice; 0 a 20 % de EtOAc/hexanos) para dar producto.

40 **Etapa 6: Ácido 5-(4'-(1-(propoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxílico:** Al éster metílico de la etapa 5 (5,2 g, 12,4 mmol) en THF (100 mL) y etanol (20 mL) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (1,5 g, 37,2 mmol) en agua (40 mL). La solución sea agitó a temperatura ambientales 3 horas. Aproximadamente 50 mL de disolvente se evaporaron y 200 mL de agua fueron añadidos. El producto se precipitó de la solución con ácido clorhídrico diluido a pH 2, El producto se aisló por filtración para dar producto.

45 **Etapa 7: Éster isopropílico de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico:** Al ácido de la etapa 6 (4,0 g, 10 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió R-1-fenil etanol (1,33 g, 11 mmol), trietilamina (2,02 g, 20 mmol) y azida de difenilfosforilo (3,16 g, 11,5 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió a la temperatura ambientales y se extrajo con agua 3 veces. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar producto.

50 **Etapa 8: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico:** Al éster isopropílico de la etapa 7 (5,2 g, 10 mmol) en THF (30 mL), MeOH (10 mL) se le añadió NaOH (2 g, 50 mmol) en agua (10 mL). La solución se calentó a 65 °C durante 5 horas. La solución se enfrió a la temperatura ambiente, se extrajo con cloruro de metileno y ácido clorhídrico diluido. El material orgánico se secó y se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar producto.

55

60

65

**Ejemplo 4: Síntesis de éster etílico de ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico**

**Etapa 1: 1-(4-Bromo-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo:** Hidróxido de potasio (14,3 g, 255 mmol) se disolvió en H<sub>2</sub>O (5 mL) y tolueno (40 mL). Se añadieron 4-bromo fenilacetónitrilo (5,0 g, 25,5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,41 g, 1,3 mmol), seguidos por 1,2-dibromoetano (3,25 mL, 3,8 mmol) por goteo durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se trató para dar el compuesto del título.

**Etapa 2: Ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico:** 1-(4-Bromo-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo (5 g, 22,5 mmol) e hidróxido de potasio (5 g, 89,3 mmol) se combinaron en etilenglicol (70 mL), y la reacción se agitó a 180 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O, se acidificó y se filtró para dar el compuesto del título.

**Etapa 3: Éster etílico de ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico:** Ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico (5 g, 20,7 mmol) en EtOH (50 mL) se trató con ácido sulfúrico (2 mL), y la reacción se agitó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se trató para dar el compuesto del título.

**Etapa 4: Éster etílico de ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico:** Éster etílico de ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico (3,6 g, 13,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,37 g, 16,1 mmol) y acetato de potasio (2,8 g, 29 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (30 mL). La solución se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos, y luego se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,50 g, 0,65 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. El tratamiento acuoso, seguido por cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtAc en hexanos) dio el compuesto del título.

**Ejemplo 5: Síntesis de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico**

**Etapa 1: Éster 1-fenil-etílico de ácido (S)-[5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico.** Preparados de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (S)-(-)-1-feniletanol (disponible comercialmente o preparado usando procesos descritos en el presente documento o en la literatura: por ejemplo, E.J. Corey y col., *J. Am. Chem.* 1987, 109,5551-5553).

**Etapa 2: Éster etílico de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Preparado de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1, etapa 6 usando los siguientes materiales de partida: Éster 1-fenil-etílico de ácido (S)-[5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y éster etílico de ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

**Etapa 3: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** A éster etílico de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (1 equivalente) en 2:1 de MeOH:H<sub>2</sub>O se le añadió hidróxido de litio (3-10 equivalentes), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se viera material de partida mediante LCMS analítica. La mezcla se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar el compuesto del título. Datos de espectrometría de masas (M+H) = 483.

**Ejemplo 6: Síntesis de ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico racémico**

Preparado de una manera similar a los procesos descritos en el ejemplo 1 usando (R/S)-1-fenil-etanol en lugar de (R)-1-fenil-etanol. Datos de espectrometría de masas (M+H) = 483.

**Ejemplo 7: Síntesis de ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi-d9-carbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico**

**Etapa 1: Éster etílico de ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi-d9-carbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Preparado de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1, etapa 5 usando los siguientes materiales de partida: ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-feniletanol-d9 (obtenido de Carbocore).

**Etapa 2: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi-d9-carbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** A éster etílico de ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxi-d9-carbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (1 equivalente) en 2:1 de MeOH:H<sub>2</sub>O se le añadió hidróxido de litio (3-10 equivalentes), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se viera material de partida mediante LCMS analítica. La mezcla se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título. Datos de espectrometría de masas (M+H) = 492.

En algunas modalidades, los datos espectrométricos de masas (datos spec. de masas) se obtienen con un Shimadzu LCMS 2010A.

**Ejemplo 8: Preparación de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico cristalino (Compuesto 1)**

Se añadieron 20 mg del Compuesto 1 a un frasco de HPLC. Se añadieron 40 µl de etanol y el frasco se calentó a reflujo con una pistola de aire caliente. La solución se enfrió a la temperatura ambiente y los sólidos fueron filtrados. Se obtuvo Compuesto 1 cristalino (Patrón 1) según se determina por XRPD. De la misma manera que la descrita a partir de etanol, los siguientes disolventes también proporcionaron Compuesto 1 cristalino (Patrón 1): metanol, 2-metoxietanol, etanol; 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, acetato de butilo, acetona, metiletil cetona, anisol, tolueno, 5 volúmenes (es decir, 100 µL) de los siguientes disolventes con calentamiento también proporcionaron Compuesto 1 cristalino (Patrón 1): nitrometano, acetonitrilo, acetato de etilo, cumeno.

Compuesto 1 disuelto en 2 volúmenes (es decir, 40 µL) de los siguientes disolventes a temperatura ambiente: 1,4-dioxano, tetrahidrofurano. Los frascos fueron destapados y dejados evaporar lentamente. Esto proporcionó Compuesto 1 cristalino (Patrón 1).

En otra modalidad, 4,6 mg del Compuesto 1 se disolvieron en 0,2 ml de acetonitrilo y 0,1 ml de H<sub>2</sub>O. La solución resultante se cubrió y se evaporó lentamente a 50 °C. Cristales en forma de aguja fueron obtenidos a partir de la solución después de 5 días. Esto proporcionó Compuesto 1 cristalino (Patrón 1).

En otra modalidad, 4,9 mg del Compuesto 1 se disolvieron en 0,2 ml de alcohol isopropílico y 0,1 ml de H<sub>2</sub>O. La solución resultante se cubrió y se evaporó lentamente a 50 °C. Se obtuvieron cristales en forma de aguja a partir de la solución después de 3 días. Esto proporcionó Compuesto 1 cristalino (Patrón 1).

En una modalidad, 4,5 mg del Compuesto 1 se disolvieron en 0,2 ml de metanol y 0,05 ml de H<sub>2</sub>O. La solución resultante se cubrió y se evaporó lentamente a 50 °C. Se obtuvieron cristales en forma de aguja de la solución después de 3 días. Esto proporcionó Compuesto 1 cristalino (Patrón 2). En otra modalidad, 115 mg del Compuesto 1 se disolvieron en 0,98 mL de metanol y 0,12 mL de tetrahidrofurano. La solución se evaporó hasta la sequedad y luego se añadió lo siguiente: a) 1 mL de acetonitrilo y 1 mL de agua; o b) 0,5 mL de etanol, 0,5 mL de propilenglicol y 1 mL de heptanos; o c) 1 mL de acetato de etilo y mL de heptanos; o d) 1 mL de metil isobutil cetona y 1 mL de heptanos. La cristalización se agitó después durante 72 horas. Esto proporcionó Compuesto 1 (Patrón 2).

En otra modalidad, 305 mg del Compuesto 2 se disolvieron en 10,0 mL de THF. Esta solución se colocó en una placa de cristalización de alta emisión y se añadieron disolventes de prueba. Cristales en forma de aguja se recuperaron del pocillo que consistía en la mezcla de disolventes de 1:2 de THF y H<sub>2</sub>O. Esto proporcionó Compuesto 1 cristalino (Patrón 3).

En otra modalidad, 2,2 mg del Compuesto 1 se disolvieron en 0,15 ml de metanol y 0,05 ml de H<sub>2</sub>O. La solución resultante se cubrió y se almacenó a condiciones ambiente. Se obtuvieron cristales en forma de aguja a partir de la solución después de 2 días. Esto proporcionó Compuesto 1 cristalino (Patrón 3).

El Compuesto 1 exhibe buena solubilidad en una gama de disolventes, con sólo agua y disolventes altamente no polares (por ejemplo, ciclohexano, heptano) probaron ser inadecuados.

**Ejemplo 9: Preparación del Compuesto 2 a partir del Compuesto 1**

Compuesto 1 se suspendió en 10 volúmenes de etanol y 1,0 equivalente de hidróxido de sodio al 50 % en peso fueron añadidos. Después se añadió heptano (20 volúmenes) durante un periodo de 2-4 horas. El etanol se retiró al vacío y el disolvente se cambió con heptano. El sólido se recogió bajo nitrógeno y filtración al vacío y el producto se secó a aproximadamente 60 °C-100 °C en un horno de vacío. Este proceso dio Compuesto 2 en alta pureza.

**Ejemplo 10: Preparación del Compuesto 2 Cristalino**

**Maduración del Compuesto 2**

Se añadieron 100 mg del Compuesto 2 a cinco frascos. A cada frasco se le añadió un disolvente separado: 1.000 µl de nitrometano; 1.000 µl de acetonitrilo; 500 µl de 2-propanol; 500 µl de 1-butanol; 1.000 µl de anisol. Los frascos fueron después ciclados entre ambientales y 50 °C, con periodos de 4 horas a cada temperatura, durante 4 días. Cualquier sólido presente en este momento se filtró y se analizó mediante XRPD. Los sólidos fueron luego secados al vacío a 50 °C durante 2 días y vueltos a analizar por XRPD. Material amorfo se obtuvo a partir de nitrometano. Material parcialmente cristalino se obtuvo a partir de 2-propanol, 1-butanol y anisol. Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) fue aislado de acetonitrilo.

Se notó que los sólidos obtenidos a partir de 1-butanol contenían 2/3 de un equivalente de 1-butanol por  $^1\text{H}$  RMN. El análisis TGA también se llevó a cabo y una pérdida de masa se observó hasta 160 °C, cuando se tomó con los datos de  $^1\text{H}$  RMN, indica que un solvato de 1-butanol de la sal sodio fue obtenido. Una pérdida de masa de 12,43 % en el TGA es igual a 0,92 equivalentes de 1-butanol que está presente la muestra.

5

#### Condiciones mediadas por anti-solvente

Se añadieron 20 mg del Compuesto 2 en frascos de HPLC. A cada frasco se le añadieron 100  $\mu\text{l}$  de una mezcla de 1:1 de disolvente:anti-solvente. Los frascos fueron luego agitados a 30 °C durante un periodo de 12 días. Después de este periodo cualquier sólido se filtró y se analizó por XRPD.

10

Experimentos usando 1,4-dioxano/éter *ter*-butilmetílico y metil etil cetona (MEK)/éter *ter*-butilmetílico produjeron compuesto 2 cristalino (Patrón 1) con el mismo patrón de difracción que aquél aislado a partir del experimento de maduración de acetonitrilo. Material parcialmente cristalino se obtuvo a partir de acetato de etilo/éter *ter*-butilmetílico y anisol/éter *ter*-butilmetílico.

15

#### Preparación del Compuesto 2 cristalino hidratado (Patrón 1)

16,5 g Del Compuesto 2 amorfo, 83 ml (5 volúmenes) de metil etil cetona (MEK) y 4,1 ml (0,25 volumen) de agua se hicieron suspensión a 60 °C durante 30 minutos. Se añadieron 165 ml (10 volúmenes) de MEK y la suspensión se sembró con aproximadamente 15 mg del Compuesto 2 (Patrón 1). La suspensión se enfrió a 50 °C durante 6 horas y luego se enfrió más a 15 °C durante 6 horas y se agitó a temperatura ambientales durante 10 horas más. Se filtró y se secó al vacío durante 21 horas. Recuperación = 15,7 g (91 %). Este proceso proporcionó el Compuesto 2 cristalino hidratado (Patrón 1) sin contenido amorfo significativo. Al menos 97 % puro.

20

En un proceso alternativo, 4,8 mg del Compuesto 2 se disolvieron en 0,2 ml de acetonitrilo y 0,2 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se evaporó lentamente a 50 °C. Cristales individuales en forma de placa fueron recuperados después de 3 días.

25

#### Preparación del Compuesto 2 cristalino (Patrón 2)

Se añadieron 1 g del Compuesto 1 en metil etil cetona (MEK) (5 mL, 5 volúmenes). Se añadieron hidróxido de sodio (83 mg) y agua (213 mg, 0,21 volumen). La solución se calentó a 60 °C y se añadió lentamente MEK (10 ml, 10 volúmenes) a la solución a 60 °C. La mezcla de reacción se sembró con 10 mg del Compuesto 2 cristalino hidratado y se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución turbia se enfrió después hasta 20 °C durante 2 horas. El sólido se recogió y se secó al vacío a 40 °C durante 24 horas.

30

#### Preparación del Compuesto 2 cristalino (Patrón 3)

En un matraz de fondo redondo de varios cuellos de 50L se cargaron 31 L de metanol (MeOH), 3,1 kg del Compuesto 1 y 514,0 g de hidróxido de sodio al 50 % y se agitaron hasta que se obtuviera una solución completa. Los contenidos del reactor se destilaron hasta que ~10 L permanecieran manteniendo una temperatura de camisa de aproximadamente 45 °C. Se cargaron 25,0 kg de etanol al reactor y se destiló hasta que ~15 L permaneciera. Se cargaron 25,0 kg de etanol al reactor y se destiló hasta que ~15 L permanecieran. Se cargaron 12,1 kg de etanol al reactor y se agitó con una temperatura de camisa de 20 °C durante al menos 20 minutos. Se cargaron 42,1 kg de heptano al reactor durante un periodo de al menos 4 horas. El reactor se agitó durante 4 horas antes de destilar hasta que ~ de 45 L permanecieran en el reactor. 32,0 kg De heptano se cargaron y se destilaron dos (2) veces antes de cargar 32,1 kg de heptano y filtrar los contenidos del reactor. La torta del filtro se lavó con 16,0 kg de heptano y la torta se secó con aire. La torta de filtro se secó en el horno manteniendo una temperatura de aproximadamente 65 °C. El Compuesto 2 seco se cargó al reactor con una solución pre-hecha de 12,6 kg de metil etil cetona (MEK), 45,9 kg de éter metil *t*-butílico (MTBE) y 0,31 kg de agua. El reactor se agitó a  $45 \pm 5$  °C durante 16 horas. Los contenidos del reactor se agitaron 21,5 horas más. 60 g De cristales de semilla del Compuesto 2 se suspendieron en 1552 g de MTBE. El reactor se agitó durante 52,3 horas. Se añadieron 150 mL de agua. El reactor se agitó durante 11 horas. El tiempo total a partir del inicio de la cristalización hasta que se considerara que la cristalización estaba completa fueron 7 días. El reactor se agitó a  $20 \pm 5$  °C durante 1 hora antes de que los contenidos del reactor se filtraran. La torta del filtro no se lavó. La torta del filtro se secó en el horno manteniendo una temperatura de aproximadamente 65 °C.

40

El compuesto 2 se tamizó usando un tamiz de 20 mallas y se regresó al horno para ser secado a una temperatura de aproximadamente 85 °C. El Compuesto 2 se mantuvo en el horno durante 4 horas.

45

El compuesto 2 se tamizó usando un tamiz de 20 mallas y se regresó al horno para ser secado a una temperatura de aproximadamente 85 °C. El Compuesto 2 se mantuvo en el horno durante 4 horas.

50

El compuesto 2 se tamizó usando un tamiz de 20 mallas y se regresó al horno para ser secado a una temperatura de aproximadamente 85 °C. El Compuesto 2 se mantuvo en el horno durante 4 horas.

55

El compuesto 2 se tamizó usando un tamiz de 20 mallas y se regresó al horno para ser secado a una temperatura de aproximadamente 85 °C. El Compuesto 2 se mantuvo en el horno durante 4 horas.

60

#### Ejemplo 11: Sales adicionales del Compuesto 1

El ácido libre (Compuesto 1; 20 mg) se puso en un frasco para HPLC y se trató con acetonitrilo (200  $\mu\text{L}$ ), etanol (200  $\mu\text{L}$ ), acetato de etilo (200  $\mu\text{L}$ ) o tolueno (400  $\mu\text{L}$ ). El frasco se tapó, se calentó y se agitó hasta que se lograra una disolución completa. Se añadió un equivalente de base. Las soluciones de base incluían KOH 10 M (agua); L-

65

arginina 5M (agua); L-lisina 10M (agua);  $\text{NH}_4\text{OH}$  2M (solución acuosa al 28 %) o N-Me-glucamina 1M (agua). Los frascos fueron tapados y dejados reposar a temperatura ambiente 6 días. Cualquier sólido formado se filtró.

Usando este proceso, sales del Compuesto 1 con L-lisina, amonio y sales N-metil-D-glucamina fueron aisladas.

La sal L-lisina cristalina del Compuesto 1 se obtuvo en etanol y acetato de etilo.

La sal amonio cristalina del Compuesto 1 se obtuvo en tolueno.

La sal N-metil-D-glucamina cristalina del Compuesto 1 se obtuvo en acetonitrilo.

### **Ejemplo 12: Caracterización por rayos X**

Las formas cristalinas fueron analizadas usando uno o más de los métodos de prueba descritos abajo. Se entiende que ligeras variaciones en las coordenadas y datos de picos para las mediciones de rayos X son posibles y se consideran como dentro del alcance de la presente invención. En algunas modalidades, los valores máximos 2-Theta que son proporcionados para la XRPD están dentro  $\pm 0,1^\circ$  2-Theta.

### **Difracción en polvo de rayos X (XRPD)**

Los patrones de difracción en polvo de rayos X fueron recabados en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS o Bruker AXS D8.

#### **Bruker AXS C2 GADDS**

Los patrones de difracción en polvo de rayos X fueron recabados en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automática, microscopio de video láser para colocación de auto-muestras en un detector de área bidimensional HiStar. Los lentes de rayos X consistieron en un espejo de capas múltiples Göbel individual acoplado a un colimador de orificio de 0,3 mm. La divergencia de haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo  $\theta$ - $\theta$  con una distancia muestra-detector de 20 cm lo cual da una escala  $2\theta$  efectiva de  $3,2^\circ$ - $29,7^\circ$ . Normalmente la muestra sería expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recolección de datos fue GADDS para WNT 4,1,16 y los datos fueron analizados y presentados usando *DiffraC Plus* EVA v 9,0,0,2 o v 13,0,0,2.

#### **Condiciones ambientales**

Las muestras corridas bajo condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana usando polvo según se recibió sin molienda. Aproximadamente 1-2 mg de la muestra se prensaron ligeramente en un portaobjetos de vidrio para tener una superficie plana.

#### **Condiciones no ambientales**

Las muestras corridas bajo condiciones no ambientales se montaron en una oblea de silicio con compuesto conector de calor. La muestra se calentó después hasta la temperatura adecuada a aproximadamente  $10^\circ\text{C min}^{-1}$  y se mantuvo subsecuentemente isotérmicamente durante aproximadamente 2 minutos antes de que se iniciara la recolección de los datos.

#### **Bruker AXS D8 Avance**

Patrones de difracción en polvo de rayos X se recabaron en un difractómetro Bruker D8 usando radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  (40 kV, 40 mA), goniómetro de  $\theta$ - $2\theta$ , y divergencia de  $V_4$  y hendiduras receptoras, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. El instrumento se revisó en rendimiento usando un estándar de Corundum certificado (NIST 1976). El software usado para recolección de datos fue *DiffraC Plus XRD Commander* v2,5,0 y los datos fueron analizados y presentados usando *DiffraC Plus* EVA v 11,0,0,2 o v 13,0,0,2. Las muestras se corrieron bajo condiciones ambientales como especímenes de placa plana usando polvo. Aproximadamente 5 mg de la muestra se empacaron suavemente en una cavidad cortada en una oblea de silicio de fondo cero pulida (510). La muestra se giró sobre su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recolección de datos son:

- Intervalo angular: 2 a  $42^\circ 2\theta$
- Tamaño de etapa:  $0,05^\circ 2\theta$
- Tiempo de recolección:  $0,5 \text{ s} \cdot \text{etapa}^{-1}$

**XRPD en ácido libre Patrón 1 (Compuesto 1)**

El patrón de difracción en polvo de rayos X para Patrón 1 del ácido libre (Compuesto 1) se despliega en la figura 1. Los picos característicos incluyen 4,7° 2-Theta, 9,4° 2-Theta, 14,5° 2-Theta, y 21,0° 2-Theta.

No se notó ningún cambio de forma mediante XRPD después de ya sea el análisis GVS o almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa durante 1 semana.

**XRPD en Compuesto 2 cristalino hidratado (Patrón 1)**

El patrón de difracción en polvo de rayos X para Patrón 1 de la sal sodio (Compuesto 2) se presenta en la figura 4. Los picos característicos incluyen 8,5° 2-Theta, 13,2° 2-Theta, 17,2° 2-Theta, 19,3° 2-Theta, 22,4° 2-Theta, y 25,6° 2-Theta.

**XRPD en Compuesto 2 cristalino (Patrón 2)**

El patrón de difracción en polvo de rayos X para Patrón 2 de la sal sodio (Compuesto 2) se presenta en la figura 8.

**XRPD en Compuesto 2 cristalino (Patrón 3)**

El patrón de difracción en polvo de rayos X para Patrón 3 de la sal sodio (Compuesto 2) se presenta en la figura 9.

**XRPD en Compuesto 2 amorfo**

El patrón de difracción en polvo de rayos X para sal sodio amorfa (Compuesto 2) se presenta en la figura 10.

**XRPD en Compuesto 1 cristalino (Patrón 2)**

Los datos de difracción en polvo de rayos X (XPRD) se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS. La radiación fue Cu K $\alpha$  (40 KV, 40 mA). La distancia muestra-detector fue 15 cm. Muestras de polvo se pusieron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se hizo girar durante la recolección de los datos. Los datos se recabaron para  $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$  con un tiempo de exposición de muestra de al menos 1.000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes fueron integrados para crear un patrón de XPRD unidimensional tradicional con un tamaño de etapa de 0,02 grados  $2\theta$  en el intervalo de 3 a 35 grados  $2\theta$ .

El patrón de difracción en polvo de rayos X para Patrón 2 del ácido libre (Compuesto 1) se presenta en la figura 12, Picos característicos incluyen 6,3° 2-Theta, 12,8° 2-Theta, 16,4° 2-Theta, 17,0° 2-Theta, 19,7° 2-Theta.

**XRPD en Compuesto 1 cristalino (Patrón 3)**

Los datos de difracción en polvo se obtuvieron con un difractómetro Bruker D8 GADDS (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania) el cual se equipó con una fuente de CuK $\alpha$  monocromada que operaba a una carga de tubo de 40 kV y 40 mA. Las muestras de polvo se pusieron en capilares de vidrio selladas de 0,5 mm o 0,6 mm de diámetro. El capilar se hizo girar durante la recolección de los datos. La distancia muestra-detector fue 15 cm. Los datos se recabaron para  $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$  con un tiempo de exposición de muestra de al menos 1,200 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón de XPRD unidimensional tradicional con un tamaño de etapa de 0,02 grados  $2\theta$  en el intervalo de 3 a 35 grados  $2\theta$ .

El patrón de difracción en polvo de rayos X para Patrón 3 del ácido libre (Compuesto 1) se presenta en la figura 1. Los picos característicos incluyen 5,5° 2-Theta, 5,9° 2-Theta, 12,6° 2-Theta, 16,7° 2-Theta.

**Datos de cristal individual**

Los datos fueron recabados en un difractómetro Bruker X8 APEX2 CCD (Bruker AXS, Inc.; Madison, WI). Las intensidades se midieron usando radiación de Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ) a una temperatura constante con  $\phi$  y  $\omega$  de técnica de barrido variable y se corrigieron sólo para los factores de polarización de Lorentz. La indexación y procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con un paquete de software APEX2/suite de programa. Como alternativa, datos de cristal individual se recabaron en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación de Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ). La indexación y procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software HKL2000 (Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) en *Macromolecular Crystallography*, eds., Carter, W. C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), vol. 276, páginas 307-326) en la suite de programa Collect (Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998). Cuando se indicara, los cristales fueron ampliados en el flujo frío de nitrógeno líquido de un criosistema Oxford (Oxford Cryosystems Cryostream cooler; J. Cosier y A.M. Glazer, J. Appl. Cryst., 1986, 19, 105) durante la recolección de los datos.

Las estructuras fueron disueltas mediante métodos directos y refinadas con base en las reflexiones observadas usando ya sea el SDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716) paquete de software con modificaciones locales menores o los paquetes cristalográficos MAXUS (maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland, maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data) o SHELXTL (SHELXTL: Bruker-AXS, 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI, 53711, E.U.A.).

Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de últimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en las refinaciones fue  $\sum_w(|F_o1|-|F_c1|)^2$  R se define como  $\sum 1|F_o|-F_c|/|\sum F_o|$  mientras que  $R_w = [\sum_w(|F_o1|-|F_c|)^2/\sum_w|F_o|^2]^{1/2}$  en donde w es una función de ponderación adecuada con base en errores en las intensidades observadas. Mapas de diferencia fueron examinadas en todas las etapas de refinación. Se introdujeron hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero ningún parámetro de hidrógeno fue variado.

Las mediciones de rayos X de un solo cristal para Compuesto 1 (Patrón 1) se muestran en la tabla 1 y tabla 2, Para Compuesto 1 (Patrón 1), cuando los cristales individuales fueron inestables a temperatura ambiente, los experimentos de difracción de rayos X normalmente se llevarían a cabo a una temperatura más baja para ayudar a estabilizar el cristal y para obtener datos de difracción suficientes para la solución y refinación de la estructura. La regulación de datos a baja temperatura tiene también la ventaja de incrementar la relación de señal/fondo y mejora entonces las intensidades de difracción y la resolución en general. En este caso, la estructura de cristal se resolvió primero con el programa de software SHELXTL (Bruker-AXS, 2008, Madison, WI) usando un conjunto de datos completo recabado a 203K. Una recolección de datos corta de 20 minutos se llevó a cabo después a temperatura ambiente para determinar los parámetros de celda unitaria a temperatura ambiente por medio de software APEX 2 (Bruker-AXS, 2010, Madison, WI). La estructura de cristal a temperatura ambiente se generó después al refinar las coordenadas atómicas usando los datos de intensidad LT y los parámetros de celda unitaria obtenidos en RT usando software SHELXTL. Un patrón de rayos X en polvo a temperatura ambiente se calculó a partir de las coordenadas atómicas ajustadas en temperatura y parámetros de celda unitaria usando software Lattice View, y el patrón simulado se igualó con el PXRD global recabado a RT. Este proceso puede aplicarse cuando no haya transición de fases dentro del intervalo de temperaturas y las estructuras iso sean puras.

**Tabla 1. Datos de cristal del Compuesto 1 (Patrón 1) a 25 °C**

a(Å)	26,2070(8)
b(Å)	37,700(1)
c(Å)	5,0051(2)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	90
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4945,1(3)
Z	8
Densidad calculada	1,296
Sistema cristalino	Ortorrómico
SG	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
R1	0,0418
Sitios Sol.	-

**Tabla 2. Coordenadas atómicas fraccionales para Compuesto 1 (Patrón 1) a 25 °C**

Átomo	x	y	z
O1	0,2368	0,8973	0,6933
O2	0,2386	0,8401	0,5701
H2A	0,2617	0,8474	0,4743
O3	0,0273	0,5978	0,4093
O4	0,1763	0,5542	0,1454
O5	0,2241	0,5349	0,4986
N1	0,0212	0,5620	0,3259
N2	0,1500	0,5615	0,5784
H2	0,1599	0,5632	0,7419
C1	0,2189	0,8662	0,6972
C2	0,1723	0,8581	0,8574
C3	0,1644	0,8804	1,1107
H3A	0,1478	0,8692	1,2617
H3B	0,1909	0,8973	1,1577
C4	0,1330	0,8881	0,8707
H4A	0,1403	0,9097	0,7723
H4B	0,0972	0,8816	0,8762

ES 2 674 174 T3

C5	0,1542	0,8201	0,8423
C6	0,1176	0,8102	0,6565
H6	0,1012	0,8276	0,5560
C7	0,1051	0,7749	0,6186
H7	0,0808	0,7692	0,4901
C8	0,1274	0,7476	0,7649
C9	0,1621	0,7580	0,9599
H9	0,1769	0,7407	1,0675
C10	0,1752	0,7932	0,9992
H10	0,1984	0,799	1,1326
C11	0,1146	0,7098	0,7087
C12	0,0793	0,7011	0,5088
H12	0,0639	0,7192	0,4122
C13	0,0665	0,6662	0,4502
H13	0,0425	0,6615	0,3178
C14	0,0889	0,6384	0,5860
C15	0,1243	0,6465	0,7876
H15	0,1396	0,6282	0,8831
C16	0,1367	0,6815	0,8462
H16	0,1604	0,6861	0,9802
C17	0,0756	0,6020	0,5125
C18	0,0643	0,5464	0,3846
C19	0,0725	0,5077	0,3186
H19A	0,0414	0,4948	0,3492
H19B	0,0990	0,4982	0,4303
H19C	0,0822	0,5054	0,1345
C20	0,0991	0,5703	0,5047
C21	0,1831	0,5502	0,3847
C22	0,2633	0,5211	0,3136
H22	0,2716	0,5395	0,1823
C23	0,2440	0,4882	0,1668
H23A	0,2164	0,4947	0,0508
H23B	0,2323	0,4710	0,2944
H23C	0,2713	0,4782	0,0629
C24	0,3100	0,5150	0,4952
C25	0,3297	0,5435	0,6389
H25	0,3148	0,5658	0,6209
C26	0,3710	0,5392	0,8083
H26	0,3839	0,5584	0,9034
C27	0,3932	0,5058	0,8349
H27	0,4209	0,5027	0,9487
C28	0,3743	0,4776	0,6936
H28	0,3895	0,4554	0,7105
C29	0,3324	0,4818	0,5248
H29	0,3194	0,4624	0,4321
O11	0,3128	0,8572	0,2537
O12	0,3166	0,9142	0,3767
H12A	0,2926	0,9081	0,4708
O13	0,5345	0,6293	-0,3192
O14	0,3763	0,6325	-0,3003
O15	0,3344	0,6304	-0,6979
N11	0,5380	0,5933	-0,4024
N12	0,4180	0,6211	-0,6935
H12B	0,4147	0,6179	-0,8627
C31	0,3350	0,8862	0,2512
C32	0,3840	0,8912	0,1076
C33	0,4171	0,9226	0,1868
H33A	0,4058	0,9370	0,3365
H33B	0,4538	0,9199	0,1722
C34	0,3876	0,9250	-0,0628
H34A	0,4062	0,9236	-0,2299
H34B	0,3583	0,9407	-0,0655
C35	0,4071	0,8572	0,0081

C36	0,4501	0,8421	0,1226
H36	0,4675	0,8542	0,2566
C37	0,4674	0,8090	0,0384
H37	0,4964	0,7995	0,1185
C38	0,4431	0,7896	-0,1606
C39	0,4003	0,8057	-0,2798
H39	0,3832	0,7941	-0,4169
C40	0,3832	0,8386	-0,1964
H40	0,3549	0,8485	-0,2795
C41	0,4586	0,7529	-0,2356
C42	0,5056	0,6984	-0,1486
H42	0,5292	0,6862	-0,045
C43	0,4948	0,7336	-0,0908
H43	0,5121	0,7447	0,0482
C44	0,4813	0,6813	-0,3607
C45	0,4465	0,7006	-0,5135
H45	0,4304	0,6899	-0,6578
C46	0,4358	0,7355	-0,4529
H46	0,4127	0,7478	-0,5591
C47	0,4915	0,6438	-0,4254
C48	0,4975	0,5878	-0,5550
C49	0,4884	0,5527	-0,6848
H49A	0,5124	0,5357	-0,6172
H49B	0,4926	0,5550	-0,8746
H49C	0,4543	0,5449	-0,6461
C50	0,4669	0,6186	-0,5731
C51	0,3764	0,6286	-0,5416
C52	0,2903	0,6492	-0,5923
H52	0,2884	0,6459	-0,3984
C53	0,2435	0,6324	-0,7266
H53A	0,2415	0,6078	-0,6790
H53B	0,2465	0,6346	-0,9170
H53C	0,2131	0,6444	-0,6675
C54	0,2947	0,6885	-0,6562
C55	0,2676	0,7132	-0,5051
H55	0,2474	0,7053	-0,3642
C56	0,2700	0,7492	-0,5600
H56	0,2513	0,7653	-0,4585
C57	0,3005	0,7610	-0,7671
H57	0,3030	0,7851	-0,8036
C58	0,3273	0,7366	-0,9201
H58	0,3475	0,7445	-1,0606
C59	0,3242	0,7008	-0,8664
H59	0,3422	0,6848	-0,9719

Un XRPD simulado obtenido a partir de los datos de un solo cristal para Compuesto 1 (Patrón 1) igualó el XRPD experimental.

- 5 Las mediciones por rayos X de un solo cristal para Compuesto 1 (Patrón 2) se muestran en la tabla 3 y tabla 4.

**Tabla 3. Datos de cristal del Compuesto 1 (Patrón 2) a 25 °C**

a(Å)	30,3522(9)
b(Å)	7,8514(3)
c(Å)	22,4570(7)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	111,665(2)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4973,6(3)
Z	8
Densidad calculada	1,289
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	C2
R1	0,0298

Sitios Sol.	-
-------------	---

Tabla 4. Coordenadas atómicas fraccionales para Compuesto 1 (Patrón 2) a 25 °C

Átomo	x	y	z
O1A	0,4270	0,2955	0,8458
O2A	0,3936	0,3803	0,7425
O3A	0,2474	0,2796	0,6497
O4A	0,3113	-0,8496	0,4058
H4OA	0,2947	-0,9101	0,3763
O5A	0,3678	-0,9522	0,3764
N1A	0,3520	0,2317	0,7904
H1NA	0,3536	0,1616	0,8206
N2A	0,2455	0,4272	0,6847
C1A	0,4836	0,8847	0,8164
H1A	0,486	0,9997	0,8081
C2A	0,4490	0,8319	0,8373
H2A	0,4285	0,9105	0,8442
C3A	0,4447	0,6587	0,8481
H3A	0,4213	0,6220	0,8626
C4A	0,4748	0,5422	0,8377
C5A	0,5098	0,6023	0,8171
H5A	0,5306	0,5254	0,8097
C6A	0,5144	0,7727	0,8074
H6A	0,5386	0,8110	0,7948
C7A	0,4732	0,3557	0,8491
H7A	0,4824	0,2940	0,8175
C8A	0,5065	0,3071	0,9156
H8A	0,5066	0,1855	0,9202
H8B	0,4960	0,3592	0,9467
H8C	0,5379	0,3456	0,922
C9A	0,3915	0,3095	0,7889
C10A	0,3084	0,2691	0,7412
C11A	0,2818	0,4188	0,7385
C12A	0,2925	0,5557	0,7873
H12A	0,3185	0,6233	0,7859
H12B	0,3009	0,5058	0,8291
H12C	0,2651	0,6266	0,7786
C13A	0,2863	0,1884	0,6849
C14A	0,2963	0,0390	0,6532
C15A	0,3254	-0,0908	0,6873
H15A	0,3374	-0,0878	0,7319
C16A	0,3371	-0,2254	0,6561
H16A	0,3561	-0,3131	0,6798
C17A	0,3205	-0,2305	0,5894
C18A	0,2905	-0,1011	0,5557
H18A	0,2784	-0,1041	0,5112
C19A	0,2783	0,0314	0,5864
H19A	0,2580	0,1161	0,5627
C20A	0,3360	-0,3652	0,5546
C21A	0,3417	-0,5332	0,5743
H21A	0,335	-0,565	0,6100
C22A	0,3570	-0,6542	0,5419
H22A	0,3599	-0,7669	0,5556
C23A	0,3682	-0,6111	0,4896
C24A	0,3622	-0,4441	0,4694
H24A	0,369	-0,4130	0,4338
C25A	0,3462	-0,3214	0,5010
H25A	0,3422	-0,2096	0,4863
C26A	0,3879	-0,7421	0,4571
C27A	0,4357	-0,8181	0,4939
H27A	0,4517	-0,7817	0,5380
H27B	0,4407	-0,9366	0,4859
C28A	0,4317	-0,6961	0,4438

ES 2 674 174 T3

H28A	0,4341	-0,7387	0,4046
H28B	0,4452	-0,5838	0,4567
C29A	0,3555	-0,8585	0,4099
O1B	0,4377	-0,2507	0,3549
O2B	0,4102	-0,4137	0,2659
O3B	0,2606	-0,3039	0,1508
O4B	0,3053	0,8448	-0,0891
H4OB	0,2891	0,8813	-0,1247
O5B	0,3592	1,0126	-0,1017
N1B	0,3614	-0,2468	0,2959
H1NB	0,3593	-0,1765	0,3241
N2B	0,2589	-0,4546	0,1844
C1B	0,5329	0,2266	0,3192
H1B	0,5434	0,3320	0,3108
C2B	0,4877	0,2084	0,3179
H2B	0,4672	0,3014	0,3082
C3B	0,4722	0,0515	0,3311
H3B	0,4415	0,0405	0,3301
C4B	0,5017	-0,0872	0,3456
C5B	0,5478	-0,0661	0,3465
H5B	0,5685	-0,1581	0,3565
C6B	0,5625	0,0896	0,3329
H6B	0,5930	0,1015	0,333
C7B	0,4864	-0,2622	0,3584
H7B	0,4880	-0,3413	0,3255
C8B	0,5159	-0,3299	0,4230
H8D	0,5070	-0,4455	0,4267
H8E	0,5109	-0,2617	0,4554
H8F	0,5488	-0,3258	0,4284
C9B	0,4038	-0,3123	0,3020
C10B	0,3201	-0,2928	0,2434
C11B	0,2947	-0,4451	0,2392
C12B	0,3045	-0,5818	0,2877
H12D	0,2986	-0,5405	0,3243
H12E	0,3371	-0,6162	0,3007
H12F	0,2844	-0,6776	0,2697
C13B	0,2984	-0,2109	0,1873
C14B	0,3079	-0,0562	0,1578
C15B	0,3415	0,0597	0,1925
H15B	0,3572	0,0427	0,2363
C16B	0,3522	0,2009	0,1639
H16B	0,3753	0,2767	0,1886
C17B	0,3293	0,2316	0,0989
C18B	0,2950	0,1181	0,0647
H18B	0,2787	0,1369	0,0212
C19B	0,2838	-0,0235	0,0929
H19B	0,2601	-0,0973	0,0684
C20B	0,3416	0,3837	0,0688
C21B	0,3521	0,5360	0,1009
H21B	0,351	0,5437	0,1417
C22B	0,3643	0,6776	0,0743
H22B	0,3708	0,7792	0,0972
C23B	0,3672	0,6726	0,0147
C24B	0,3570	0,5200	-0,0175
H24B	0,3590	0,5123	-0,0577
C25B	0,3438	0,3773	0,0083
H25B	0,3364	0,2766	-0,0151
C26B	0,3823	0,8252	-0,0134
C27B	0,4147	0,9571	0,0303
H27C	0,4101	1,0750	0,0165
H27D	0,4243	0,9405	0,0761
C28B	0,4342	0,8400	-0,0049
H28C	0,4557	0,7516	0,0194

H28D	0,4415	0,8862	-0,0402
C29B	0,3486	0,9014	-0,0728

Un XRPD simulado obtenido a partir de los datos de un solo cristal para Compuesto 1 (Patrón 2) se muestra en la figura 12.

- 5 Las mediciones de rayos X de un solo cristal para Compuesto 1 (Patrón 3) se muestran en la tabla 5 y tabla 6.

**Tabla 5. Datos de cristal del Compuesto 1 (Patrón 3) a 25 °C**

a(Å)	32,3574(9)
b(Å)	5,1057(2)
c(Å)	33,148(1)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	114,846(2)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	4969,4(3)
Z	8
Densidad calculada	1,290
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	C2
R1	0,0553
Sitios Sol.	-

**Tabla 6. Coordenadas atómicas fraccionales para Compuesto 1 (Patrón 3) a 25 °C**

Átomo	x	y	z
O1	0,1645	1,6687	0,7626
O2	0,1196	1,8240	0,6962
H2A	0,1105	1,9124	0,7115
O3	0,4706	0,3023	0,8618
O4	0,4183	0,5185	0,9547
O5	0,3861	0,1933	0,9771
N1	0,5029	0,1165	0,8877
N2	0,4213	0,0950	0,9346
H2	0,4133	-0,0632	0,9369
C1	0,1537	1,6790	0,7220
C2	0,1783	1,5407	0,7005
C3	0,1817	1,6969	0,6629
H3A	0,1686	1,8713	0,6573
H3B	0,2093	1,6782	0,6584
C4	0,1515	1,4832	0,6515
H4A	0,1598	1,3284	0,6397
H4B	0,1191	1,5215	0,6386
C5	0,2169	1,3620	0,7273
C6	0,2519	1,3129	0,7160
H6	0,2525	1,4003	0,6916
C7	0,2863	1,1405	0,7387
H7	0,3091	1,1133	0,7291
C8	0,2881	1,0073	0,7753
C9	0,2529	1,0501	0,7870
H9	0,2526	0,9599	0,8113
C10	0,2179	1,2214	0,7644
H10	0,1947	1,2446	0,7736
C11	0,3260	0,8265	0,8007
C12	0,3678	0,8417	0,7985
H12	0,3719	0,9683	0,7804
C13	0,4037	0,6776	0,8222
H13	0,4311	0,6947	0,8197
C14	0,3989	0,4867	0,8497
C15	0,3570	0,4654	0,8518
H15	0,3527	0,3365	0,8695
C16	0,3216	0,6341	0,8279
H16	0,2940	0,6173	0,8302
C17	0,4360	0,3115	0,8747

ES 2 674 174 T3

C18	0,4879	0,0253	0,9154
C19	0,5138	-0,1823	0,9479
H19A	0,5361	-0,2572	0,9393
H19B	0,4932	-0,3164	0,9482
H19C	0,5287	-0,1069	0,9770
C20	0,4461	0,1449	0,9092
C21	0,4095	0,2913	0,9558
C22	0,3667	0,3783	0,9973
H22	0,3847	0,5400	1,0041
C23	0,3719	0,2503	1,0408
H23A	0,4030	0,1984	1,0574
H23B	0,3526	0,0989	1,0344
H23C	0,3634	0,3729	1,0579
C24A	0,3174	0,4369	0,9600
C25A	0,2892	0,2301	0,9360
H25A	0,2994	0,0587	0,943
C26A	0,2468	0,2743	0,9024
H26A	0,2288	0,1355	0,8864
C27A	0,2314	0,5309	0,8929
H27A	0,2026	0,5649	0,8706
C28A	0,2590	0,7367	0,9167
H28A	0,2487	0,9084	0,9103
C29A	0,3020	0,6860	0,9500
H29A	0,3205	0,8246	0,9656
C24B	0,3186	0,4368	0,9689
C25B	0,2986	0,4076	0,9229
H25B	0,3156	0,3433	0,9084
C26B	0,2532	0,4745	0,8987
H26B	0,2398	0,4550	0,8679
C27B	0,2277	0,5706	0,9204
H27B	0,1973	0,6153	0,9041
C28B	0,2477	0,5997	0,9663
H28B	0,2307	0,6640	0,9808
C29B	0,2932	0,5329	0,9906
H29B	0,3066	0,5524	1,0213
O11	0,5855	-0,3790	0,7389
O12	0,6296	-0,5381	0,8053
H12A	0,6393	-0,6256	0,7904
O13	0,2850	1,0407	0,6414
O14	0,3349	1,5830	0,5527
O15	0,3640	1,2869	0,5212
N3	0,2519	1,2154	0,6127
N4	0,3300	1,1471	0,5621
H4	0,3369	0,9966	0,5549
C31	0,5959	-0,3928	0,7792
C32	0,5705	-0,2559	0,8006
C33	0,5664	-0,4182	0,8373
H33A	0,5385	-0,4026	0,8413
H33B	0,5797	-0,5922	0,8426
C34	0,5967	-0,2012	0,8499
H34A	0,6291	-0,2382	0,8632
H34B	0,5880	-0,0487	0,8619
C35	0,5326	-0,0721	0,7736
C36	0,4979	-0,0179	0,7855
H36	0,497	-0,1041	0,8099
C37	0,4639	0,1609	0,7626
H37	0,4414	0,1940	0,7724
C38	0,4626	0,2888	0,7263
C39	0,4972	0,2384	0,7136
H39	0,4975	0,3244	0,6890
C40	0,5316	0,0621	0,7366
H40	0,5546	0,0328	0,7273
C41	0,4251	0,4749	0,7008

C42	0,3839	0,4726	0,7041
H42	0,3795	0,3514	0,7230
C43	0,3493	0,6423	0,6808
H43	0,3221	0,6343	0,684
C44	0,3543	0,8260	0,6524
C45	0,3958	0,8349	0,6494
H45	0,4003	0,9590	0,6311
C46	0,4304	0,6626	0,6730
H46	0,4578	0,6725	0,6703
C47	0,3177	1,0047	0,6270
C48	0,2656	1,2775	0,5823
C49	0,2379	1,4597	0,5459
H49A	0,2094	1,4936	0,5475
H49B	0,2322	1,3818	0,5177
H49C	0,2541	1,6212	0,5490
C50	0,3070	1,1500	0,5896
C51	0,3423	1,3576	0,5461
C52	0,3836	1,4958	0,5041
H52	0,3667	1,6577	0,5027
C53	0,3743	1,4176	0,4576
H53A	0,3424	1,3812	0,4413
H53B	0,3916	1,2637	0,4582
H53C	0,3829	1,5576	0,4434
C54A	0,4328	1,5290	0,5409
C55A	0,4615	1,3163	0,5609
H55A	0,4510	1,1470	0,552
C56A	0,5049	1,3533	0,5933
H56A	0,5235	1,2105	0,6066
C57A	0,5205	1,6071	0,6059
H57A	0,5499	1,6351	0,6275
C58A	0,4923	1,8191	0,5861
H58A	0,5028	1,9889	0,5945
C59A	0,4484	1,7772	0,5537
H59A	0,4296	1,9195	0,5407
C54B	0,4328	1,5319	0,5311
C55B	0,4607	1,5550	0,5089
H55B	0,4484	1,5408	0,4781
C56B	0,5071	1,5994	0,5328
H56B	0,5258	1,6148	0,5180
C57B	0,5256	1,6207	0,5788
H57B	0,5566	1,6504	0,5948
C58B	0,4976	1,5976	0,6010
H58B	0,5099	1,6119	0,6318
C59B	0,4512	1,5532	0,5772
H59B	0,4325	1,5378	0,5920

Un XRPD simulado obtenido a partir de los datos de cristal individual para Compuesto 1 (Patrón 3) se muestra en la figura 13.

- 5 Las mediciones de rayos X de un solo cristal para Compuesto 2 (Patrón 1) se muestran en la tabla 7 y tabla 8,

**Tabla 7. Datos de cristal del Compuesto 2 (Patrón 1) a 25 °C**

a(Å)	13,8714(2)
b(Å)	7,7379(2)
c(Å)	25,5253(5)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	103,863(1)
$\gamma^\circ$	90
V(Å <sup>3</sup> )	2659,96(9)
Z	4
Densidad calculada	1,305
Sistema cristalino	Monoclínico
SG	P2 <sub>1</sub>

R1	0,0301
Sitios Sol.	1H <sub>2</sub> O

Tabla 8. Coordenadas atómicas fraccionales para Compuesto 2 (Patrón 1) a 25 °C

Átomo	x	y	z
Na1	0,5534	0,5155	0,7376
Na2	0,4268	0,1578	0,7661
O1	0,5791	0,6272	0,8275
O2	0,4955	0,3834	0,8159
O3	0,9547	0,9797	0,8944
O4	0,7250	0,4863	0,7547
O5	0,8692	0,6302	0,7635
O11	0,4860	0,2928	0,6884
O12	0,4095	0,0426	0,6759
O13	-0,0533	-0,8204	0,4086
O14	-0,2536	-0,3596	0,2463
O15	-0,1150	-0,5250	0,2643
N1	0,8774	1,0896	0,8666
N2	0,7799	0,6684	0,8247
H2A	0,7369	0,6305	0,8411
N11	-0,1310	-0,9306	0,3820
N12	-0,2104	-0,5182	0,3228
H12A	-0,2539	-0,4666	0,3362
C1	0,5492	0,4898	0,8454
C2	0,5797	0,4598	0,9052
C3	0,4988	0,3880	0,9302
H3A	0,4986	0,4245	0,9665
H3B	0,4336	0,3698	0,9066
C4	0,5795	0,2744	0,9234
H4A	0,5637	0,186	0,8957
H4B	0,6287	0,2407	0,9556
C5	1,3459	0,0837	1,0622
C6	1,3747	0,2412	1,0465
H6	1,4415	0,2714	1,0560
C7	1,3071	0,3555	1,0170
H7	1,3291	0,4614	1,0072
C8	1,2061	0,3160	1,0015
C9	1,1770	0,1582	1,0172
H9	1,1102	0,1277	1,0076
C10	1,2455	0,0434	1,0473
H10	1,2237	-0,0621	1,0575
C11	1,1333	0,4415	0,9706
C12	1,1456	0,6172	0,9799
H12	1,1993	0,6559	1,0066
C13	1,0812	0,7356	0,9508
H13	1,0925	0,8527	0,9579
C14	0,9995	0,6851	0,9111
C15	0,9854	0,5090	0,9018
H15	0,9309	0,4708	0,8755
C16	1,0508	0,3897	0,9310
H16	1,0396	0,2725	0,9240
C17	0,9295	0,8131	0,8832
C18	0,8097	0,9856	0,8392
C19	0,7147	1,0541	0,8044
H19A	0,7093	1,1752	0,8113
H19B	0,6596	0,9937	0,8124
H19C	0,7146	1,0373	0,7671
C20	0,8390	0,8108	0,8477
C21	0,7864	0,5881	0,7789
C22	0,8734	0,5694	0,7100
H22	0,8543	0,4473	0,7061
C23	0,9804	0,5886	0,7073
H23A	1,0223	0,5267	0,7367

ES 2 674 174 T3

H23B	0,9983	0,7087	0,7098
H23C	0,9887	0,5425	0,6738
C24	0,8038	0,6735	0,6678
C25	0,8000	0,8512	0,6713
H25	0,8405	0,9078	0,7006
C26	0,7367	0,9449	0,6320
H26	0,7344	1,0646	0,6348
C27	0,6772	0,8642	0,5888
H27	0,6343	0,9287	0,5624
C28	0,6801	0,6930	0,5843
H28	0,6395	0,6381	0,5546
C29	0,7438	0,5963	0,6238
H29	0,7455	0,4768	0,6202
C31	0,4410	0,1780	0,6584
C32	0,4204	0,2015	0,5979
C33	0,4254	0,3816	0,5778
H33A	0,3815	0,4114	0,5433
H33B	0,4374	0,4742	0,6041
C34	0,5076	0,2623	0,5774
H34A	0,5699	0,2814	0,6037
H34B	0,5140	0,2186	0,5428
C35	0,3483	0,0785	0,5641
C36	0,3786	-0,0804	0,5489
H36	0,4453	-0,1107	0,5597
C37	0,3122	-0,1948	0,5183
H37	0,3350	-0,3003	0,5087
C38	0,1813	0,0035	0,5165
H38	0,1147	0,0343	0,5057
C39	0,2112	-0,1555	0,5014
C40	0,2480	0,1178	0,5473
H40	0,2252	0,2232	0,5571
C41	0,1393	-0,2825	0,4702
C42	0,1502	-0,4561	0,4816
H42	0,2045	-0,4932	0,5081
C43	0,0831	-0,5762	0,4551
H43	0,0927	-0,6926	0,4640
C44	0,0018	-0,5265	0,4155
C45	-0,0105	-0,3529	0,4038
H45	-0,0648	-0,316	0,3772
C46	0,0569	-0,2331	0,4310
H46	0,0465	-0,1165	0,4228
C47	-0,0718	-0,6564	0,3900
C48	-0,1921	-0,8294	0,3485
C49	-0,2850	-0,9024	0,3122
H49A	-0,2753	-1,0228	0,3059
H49B	-0,2995	-0,8416	0,2784
H49C	-0,3394	-0,8894	0,3291
C50	-0,1585	-0,6569	0,3520
C51	-0,1972	-0,4595	0,2751
C52	-0,0952	-0,4900	0,2111
H52	-0,0361	-0,5577	0,2100
C53	-0,0661	-0,3036	0,2074
H53A	-0,0165	-0,2728	0,2392
H53B	-0,1234	-0,2313	0,2045
H53C	-0,0400	-0,2880	0,1762
C54	-0,1780	-0,5628	0,1670
C55	-0,2312	-0,4637	0,1244
H55	-0,2167	-0,347	0,1222
C56	-0,3051	-0,5386	0,0854
H56	-0,3410	-0,4712	0,0572
C57	-0,3266	-0,7096	0,0874
H57	-0,3763	-0,7582	0,0603
C58	-0,2751	-0,8119	0,1294

H58	-0,2896	-0,9287	0,1315
C59	-0,2012	-0,7330	0,1681
H59	-0,1655	-0,8002	0,1964
O21	0,5365	0,7582	0,6857
H21A	0,5740	0,7620	0,6607
H21B	0,5040	0,8610	0,6889
O22	0,4576	-0,0839	0,8173
H22A	0,4060	-0,1190	0,8329
H22B	0,5040	-0,1760	0,8212

Un XRPD simulado obtenido a partir de los datos de un solo cristal para Compuesto 2 (Patrón 1) coincidió con el XRPD experimental.

### 5 **Ejemplo 13: Calorimetría de barrido diferencial (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)**

Los datos de DSC fueron recabados en un TA Instruments Q2000 equipado con un auto-muestreador de 50 posiciones. La calibración para capacidad térmica se llevó a cabo usando zafiro y la calibración para energía y temperatura se llevó a cabo usando indio certificado. Normalmente, 0,5-3 mg de cada muestra, en un sartén de aluminio con orificios pequeños, se calentó a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Una purga de nitrógeno seco a  $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  se mantuvo sobre la muestra. El software de control de instrumento fue Advantage for Q Series v2,8,0,392 y Thermal Advantage v4,8,3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4,3A.

Los datos de TGA se recabaron en un TA Instruments Q500 TGA, equipado con un auto-muestreador de 16 posiciones. El instrumento fue calibrado en temperatura usando Alumel certificado. Normalmente, 5-30 mg de cada muestra se cargaron en un crisol de platino pre-tarado y sartén DSC de aluminio, y se calentó a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  desde la temperatura ambientales hasta  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno a  $60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  sobre la muestra. El software de control de instrumento fue Advantage for Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3.

### 20 **Ácido libre Patrón 1 (Compuesto 1)**

Una muestra del ácido libre (Compuesto 1) se analizó mediante TGA y DSC y los termogramas se muestran en la **figura 2** y **figura 3**. No se da otra pérdida de masa en el TGA hasta  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  y una aguda endotermia, atribuida a una fusión, se observa alrededor del inicio de  $172\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $176\text{ }^{\circ}\text{C}$  en la DSC.

### 25 **Compuesto 2 amorfo**

Una muestra del ácido sal sodio amorfo (Compuesto 2) se analizó mediante TGA y DSC. Se observa una pérdida de masa de 2,79 % en la TGA hasta  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , probablemente atribuible a pérdida de etanol y agua. Un termograma de DSC se muestra en la **figura 11**.

### 30 **Compuesto 2 cristalino (Patrón 1)**

Una muestra de la sal sodio cristalina hidratada (Compuesto 2) se analizó por TGA y DSC y los termogramas se muestran en la **figura 5** y **figura 6**.

### 40 **Ejemplo 14: Determinación de agua por titulación de Karl Fischer (KF)**

El contenido de agua de cada muestra se midió en un Mettler Toledo DL39 Coulometer usando un reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Muestras sólidas ponderadas fueron introducidas en el recipiente en un sartén TGA de platino que se conectó a un sello subacuático para evitar ingreso de agua. Aproximadamente 10 mg de muestra se usaron por titulación y se hicieron determinaciones por duplicado.

El contenido de agua del Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) se determinó como 4,1 % m/m mediante titulación de Karl Fisher, que se correlaciona con la pérdida de masa observada en la TGA y calcula como 1,2 mol de agua por mol de API. Todos los datos coinciden con Compuesto 2 cristalino (Patrón 1) que es una forma cristalina hidratada.

### 45 **Ejemplo 15: Absorción de vapor gravimétrica (GVS)**

En algunas modalidades, se obtuvieron isoterms de absorción usando un analizador de absorción de humedad SMS DVS intrínseco, controlado por software SMS Analysis Suite. La temperatura de la muestra se mantuvo a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  por los controles del instrumento. La humedad se controló al mezclar corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de  $200\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ . La humedad relativa se midió por una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de 1,0-100 % RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso (relajación de masa) de la muestra como una función de % de RH se monitoreó constantemente por el microequilibrio (precisión  $\pm 0,005\text{ mg}$ ). Normalmente, 5-20 mg de muestra se pusieron en una canasta de acero inoxidable de malla tarada bajo condiciones

ambiente. La muestra se cargó y se descargó a 40 % de RH y 25 °C (condiciones ambientales típicas). Una isoterma de absorción de humedad se llevó a cabo como se delinea abajo (2 barridos dando 1 ciclo completo). La isoterma estándar se llevó a cabo a 25 °C a intervalos de 10 % de RH durante un intervalo de 0,5-90 % de RH.

5

**Tabla 9. Parámetros de método para experimentos intrínsecos de SMS DVS**

Parámetros	Valores
Absorción - escaneo 1	4-90
Desorción/adsorción-escaneo 2	85-seco, seco-40
Intervalos (% de RH)	10
Número de escaneos	2
Velocidad de flujo (ml.min <sup>-1</sup> )	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C.min <sup>-1</sup> )	0,2
Tiempo de absorción (horas)	tiempo de 6 horas

La muestra se recuperó después de la conclusión de isoterma y se volvió a analizar por XRPD.

**Compuesto 1 cristalino (Patrón 1)**

10

El ácido libre (Compuesto 1) es menos higroscópico que la sal sodio, con sólo una ganancia de masa de 0,45 % entre 0 % y 90 % de humedad relativa. El XRPD del ácido libre cristalino fue sustancialmente igual después del almacenamiento a 40 °C/75 % de RH durante una semana.

**Compuesto 2 amorfo**

15

Compuesto 2 amorfo exhibe higroscopicidad, incrementados en masa en más de 20 % hasta elevar la humedad relativa de 0 % a 90 %. Ningún cambio de forma se observa durante este proceso.

20

El material sigue siendo ampliamente amorfo en naturaleza después de almacenamiento a 40 °C/75 % de RH durante una semana.

**Compuesto 2 cristalino (Patrón 1)**

25

Compuesto 2 Cristalino (Patrón 1) exhibe higroscopicidad más baja que su contraparte amorfa y no muestra pérdida de cristalinidad después de almacenamiento durante una semana a 40 °C/75 % de RH o 25 °C/95 % de RH.

**Ejemplo 16: Solubilidad acuosa termodinámica**

30

La solubilidad acuosa se determinó al suspender compuesto suficiente en agua para dar una concentración final máxima de  $\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  de la forma libre de origen del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 horas y luego el pH se midió. La suspensión se filtró después a través de un filtro en C de fibra de vidrio en una placa de 96 pocillos a menos que se indique lo contrario. El filtrado se diluyó después con un factor de 101. La cuantificación fue mediante HPLC con referencia a una solución estándar de aproximadamente  $0,25 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  en DMSO. Diferentes volúmenes de las soluciones de muestra estándar, diluida y no diluida fueron inyectados. La solubilidad se calculó usando las áreas pico determinada por la integración del pico encontrado en el mismo tiempo de reacción que el pico principal en la inyección estándar.

35

40

Para la evaluación de la solubilidad a varios niveles de pH suficiente material para producir una concentración máxima de  $10 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  de API se trataron con solución de NaCl 0,15M y luego el pH se ajustó con HCl o soluciones de NaOH para lograr los niveles de pH deseados. Las suspensiones se dejaron equilibrar durante 2 horas y el pH se midió y se ajustó si fue necesario. Las suspensiones se filtraron después y la cantidad de API disuelto se cuantificó por HPLC contra una solución de referencia estándar.

45

**Tabla 10. Parámetros del método de HPLC para mediciones de solubilidad**

Tipo de método:	Fase inversa con elución de gradiente
Columna:	Phenomenex Luna, C18(2) 5 $\mu\text{m}$ 50 x 4,6 mm
Temperatura de columna (°C):	25
Inyecciones estándares ( $\mu\text{l}$ ):	1, 2, 3, 5, 7, 10
Inyecciones de prueba ( $\mu\text{l}$ ):	1, 2, 3, 10, 20, 50
Detección: longitud de onda, longitud de banda (nm):	260,80
Velocidad de flujo ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ):	2
Fase A:	0,1% de TFA en agua
Fase B:	0,085% de TFA en acetonitrilo

<b>Itinerario:</b>	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

El análisis se llevó a cabo en un sistema Agilent HP1100 series equipado con un detector de disposición de diodos y usando software ChemStation vB.02.01-SR1.

5 La solubilidad acuosa termodinámica tanto del ácido libre (Compuesto 1) como de la sal sodio (Compuesto 2) fueron determinadas.

**Tabla 11. Solubilidad acuosa termodinámica**

Forma	Solvente	pH de solución saturada	Apariencia	Solubilidad (mg/ml, equivalente de forma libre)
Ácido libre	Agua	7,07	Suspensión	0,028
Ácido libre	Agua	6,93	Suspensión	0,031
Sal sodio	Agua	8,90	Solución clara	>=20
Sal sodio	Agua	9,07	Solución clara	>=10

10 La solubilidad tanto del ácido libre como de la sal sodio amorfa se determinó a una escala de valores de pH. Los resultados se muestran en las tablas 14 y 15.

**Tabla 12. Perfil de solubilidad para Compuesto 2 (amorfo)**

pH Objetivo	Apariencia después de 2 horas	pH después de 2 horas	Apariencia después de 24 horas	pH después de 24 horas	Solubilidad (mg/ml)
pH3	Sólido residual	4,04	Sólido residual	2,90	<0,001
pH4	Sólido residual	4,29	Sólido residual	4,28	<0,001
pH5	Sólido residual	5,34	Sólido residual	5,11	<0,00
pH6	Sólido residual	6,42	Sólido residual	6,23	0,0017
pH7	Suspensión	7,18	Suspensión	7,17	0,3
pH8	Suspensión fina	8,08	Suspensión fina	8,01	5,6
pH9	Solución clara	9,09	Solución clara	9,07	17
pH11	Solución clara	11,07	Solución clara	11,01	16

15 **Tabla 13. Perfil de solubilidad para Compuesto 1**

pH Objetivo	Apariencia después de 2 horas	pH después de 2 horas	Apariencia después de 24 horas	pH después de 24 horas	Solubilidad (mg/ml)
pH3	Sólido residual/sólido en superficie	3,04	Sólido residual/sólido en superficie	3,04	<0,001
pH4	Sólido residual/sólido en superficie	3,88	Sólido residual/sólido en superficie	3,86	<0,001
pH5	Sólido residual/sólido en superficie	4,81	Sólido residual/sólido en superficie	4,81	<0,001
pH6	Sólido residual/sólido en superficie	5,83	Sólido residual/sólido en superficie	5,82	<0,001
pH7	Sólido residual/sólido en superficie	6,92	Suspensión/sólido residual	6,85	0,0033
pH8	Suspensión	7,95	Suspensión	7,90	0,035
pH9	Suspensión	8,92	Suspensión	8,90	0,93
pH11	Suspensión	8,84	Solución clara	11,05	13

**Ejemplo 17. Determinación de la pureza química**

Se llevó a cabo un análisis de pureza mediante HPLC en un sistema Agilent serie HP1100 equipado con un detector de disposición de diodos y usando software vB.02,01-SR1.

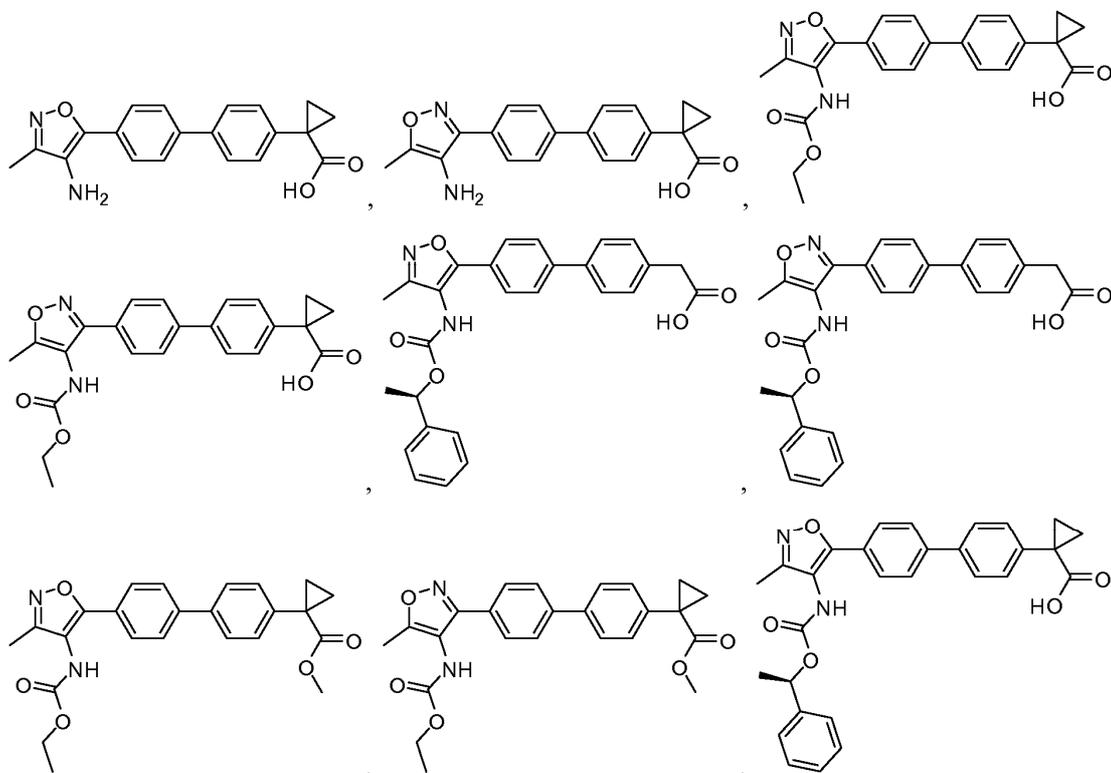
5

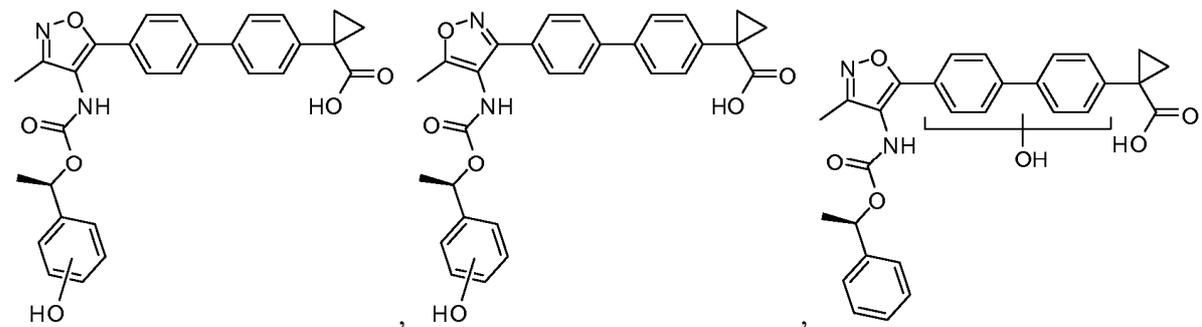
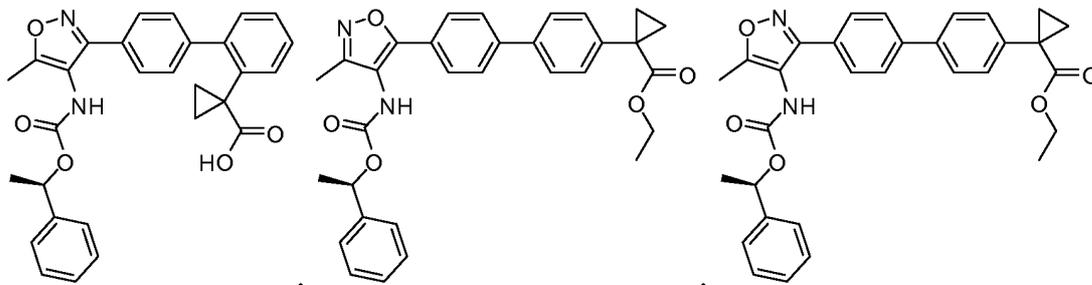
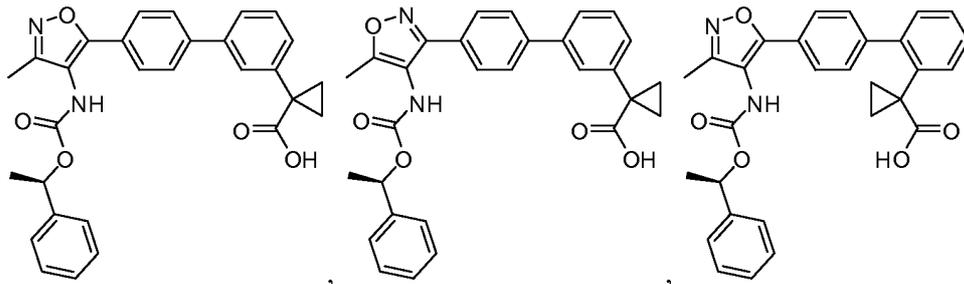
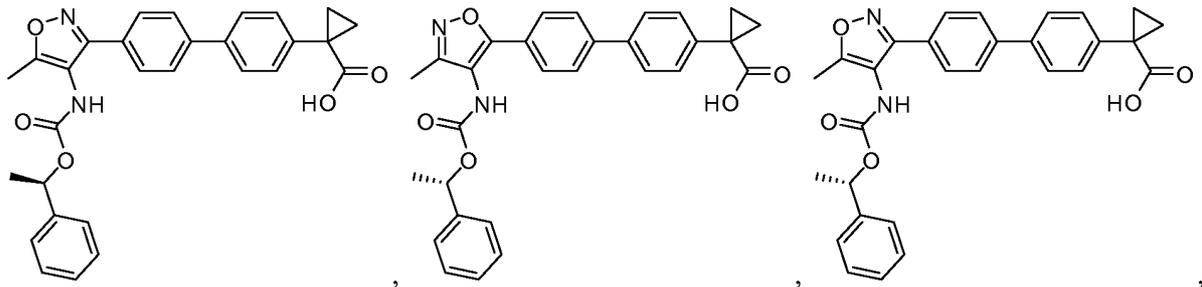
**Tabla 14. Parámetros del método de HPLC para determinaciones de pureza química**

<b>Preparación de muestra:</b>	~0,5 mg/ml en acetonitrilo: agua 1:1 v/v		
<b>Columna:</b>	Supelco Ascentis Express C18, 100x4,6 mm, 2,7 $\mu\text{m}$		
<b>Temperatura de columna (°C):</b>	25		
<b>Inyección (<math>\mu\text{l}</math>):</b>	2-5		
<b>Detección:</b>	255,90		
<b>Longitud de onda, longitud de banda (nm):</b>			
<b>Velocidad de flujo (<math>\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}</math>):</b>	2,0		
<b>Fase A:</b>	0,1 % de TFA en agua		
<b>Fase B:</b>	0,085 % de TFA en acetonitrilo		
<b>Tabla de tiempo:</b>	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

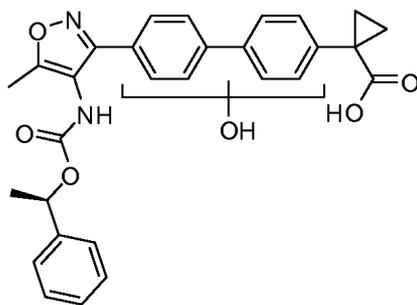
10 Muestras del Compuesto 1 y el Compuesto 2 se encontró que eran mayor que 90 % puras. En algunas modalidades, se encontró que las muestras del Compuesto 1 eran más de 95 % puras, más de 96 % puras, más de 97 % puras, más de 98 % puras, más de 99 % puras. En algunas modalidades, se encontró que muestras del Compuesto 2 eran más que 94 % puras, más que 95 % puras, más que 96 % puras, más que 97 % puras, más que 98 % puras, más que 99 % puras.

15 En algunas modalidades, muestras del Compuesto 1 o Compuesto 2 incluyen una cantidad detectable de un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:





5 o



;

o combinaciones de las mismas.

10

**Ejemplo 18. Pureza quiral**

Se llevó a cabo un análisis de pureza quiral por HPLC en un sistema Agilent HP1100 series equipado con un detector de disposición de diodos y usando software vB.02.01-SR1.

5

**Tabla 15. Parámetros del método de HPLC para determinaciones de pureza química**

<b>Preparación de muestra:</b>	~0,5 mg/ml en metanol		
<b>Columna:</b>	Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm		
<b>Temperatura de columna ( °C):</b>	35		
<b>Inyección (µl):</b>	5		
<b>Detección:</b>	290		
<b>Longitud de onda, longitud de banda (nm):</b>			
<b>Velocidad de flujo (ml min<sup>-1</sup>):</b>	1,0		
<b>Fase A:</b>	Hexano (0,05 % de TFA)		
<b>Fase B:</b>	Isopropanol		
<b>Tabla de tiempo:</b>	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	80	20
	35	80	20

Se determinó la pureza quiral (% de exceso enantiomérico; % e.e.). En algunas modalidades, muestras del Compuesto 1 y Compuesto 2 se encontró que tenían una pureza quiral mayor que 98 %. En algunas modalidades, se encontró que muestras del Compuesto 1 tenían una pureza quiral mayor que 95 %, mayor que 96 %, mayor que 97 %, mayor que 98 %, mayor que 99 %. En algunas modalidades, se encontró que muestras del Compuesto 2 tenían una pureza quiral mayor que 94 %, mayor que 95 %, mayor que 96 %, mayor que 97 %, mayor que 98 %, mayor que 99 %.

10

**Ejemplo 19: Metales pesados (Pd) por ICP-AES**

Paladio de traza (Pd) que resulte del uso de cantidades catalíticas de Pd en la síntesis es ensayado por espectrometría de emisión atómica en plasma acoplada inductivamente (ICP-AES, por sus siglas en inglés). El contenido de Pd por IPC-AES es una cantidad detectable de paladio que es menor que aproximadamente 20 ppm. El contenido de Pd por ICP-AES es menor de aproximadamente 20 ppm. El contenido de Pd por IPC-AES es una cantidad detectable de paladio que es menor que 20 ppm, menor que 15 ppm, menor que 10 ppm, o menor que 5 ppm. El contenido de Pd por ICP-AES es menor que 20 ppm, menor que 15 ppm, menor que 10 ppm, o menor que 5 ppm. En algunas modalidades, muestras o composiciones farmacéuticas no incluyen una cantidad detectable de paladio.

20

25

**Ejemplo 20: Metales pesados (como plomo)**

Esta prueba se lleva a cabo de acuerdo con USP<231> Método II.

**Ejemplo 21: Espectroscopia IR del Compuesto 2 cristalino (Patrón 1)**

Una muestra del Compuesto 2 cristalino (Patrón 1; hidratado) se analizó por espectroscopia infrarroja. Los datos se recabaron en un instrumento Perkin-Elmer Spectrum One equipado con un accesorio de muestreo Attenuated Total Reflectance (ATR) universal. Intervalo de barrido = 4,000 cm<sup>-1</sup> a 600 cm<sup>-1</sup> con 64 barridos y una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>. Los datos se analizaron usando software Spectrum v5.0.1.

35

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad (% T)
3627	93
3345	94
3078	94
1707	80
1636	93
1574	75
1436	91
1376	78
1350	85
1325	85
1299	86
1194	91
1087	89
1059	89
1029	87
951	90
884	91
823	85
791	87
773	85
762	85
741	89
699	76
665	91

### **Composiciones farmacéuticas**

5 Composiciones farmacéuticas que incluyen Compuesto 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, el Compuesto 2) y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyen varias formas. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas están en forma de formas de dosificación oral. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan como: soluciones orales, suspensiones orales, comprimidos, píldoras, cápsulas, pomadas, cremas o geles.

10

### **Ejemplo 22: Soluciones orales**

En un aspecto, se prepara una composición farmacéutica oral en forma de una solución oral como se delinea abajo.

15 Se prepara una solución oral a 50 mg/ml del Compuesto 1 o el Compuesto 2,

### **Solución oral A:**

En una modalidad, se prepara una composición farmacéutica oral con los siguientes ingredientes:

20

- 50 mg/ml del Compuesto 1 o Compuesto 2
- 0,5 % de metocel
- 0,5 % de saborizante de cereza
- 0,5 % de sucralosa

25

- agua, cantidad suficiente para

El proceso de fabricación para las soluciones orales del Compuesto 1 o Compuesto 2 descrito arriba es el siguiente: se pesa la cantidad requerida de metocel y se transfiere al contenedor. Se añade la cantidad requerida de agua para hacer una solución al 0,5 % y se mezcla hasta disolver. Se pesa la cantidad requerida de sabor de cereza y sucralosa y se añade esto a la solución y se mezcla hasta ser homogénea. Se pesa la cantidad requerida del Compuesto 1 o Compuesto 2 y se añade lentamente a la solución. Se mezcla hasta que todo Compuesto 1 o Compuesto 2 se disuelva (sonicar, calentar o agitar si es necesario).

30

**Ejemplo 23: Formulaciones para cápsula****Cápsulas de liberación inmediata**

- 5 En una modalidad, se prepara una formulación de cápsula del Compuesto 1 o Compuesto 2 para su administración a humanos con los siguientes ingredientes:

Componente	Función	Cantidad por cápsulas tamaño 4	Cantidad por cápsula tamaño 1
		Mg	Mg
Compuesto 1 o Compuesto 2	Activo	10 a 500 mg	100 a 1.000 mg
Hipromelosa, USP	Cubierta de cápsula	1 cápsula	1 cápsula

- 10 El proceso para preparar Compuesto 1 o Compuesto 2 en una cápsula es el siguiente: Se pesa la cantidad requerida del Compuesto 1 o Compuesto 2, se añade en la cápsula de tamaño adecuado, y se cierra la cápsula. Por ejemplo, 10-500 mg del Compuesto o Compuesto 2 se ponen en una Cápsula Tamaño 4, En una modalidad, 100-500 mg del Compuesto 1 o Compuesto 2 se ponen en una Cápsula Tamaño 1,

**Ejemplo 24: Comprimidos de liberación inmediata**

- 15 Ejemplos no limitativos de comprimidos de liberación inmediata que incluyen Compuesto 2 se presentan a continuación.

**Tabla 16. Comprimidos de liberación inmediata**

Ingredientes	Comprimido 1		Comprimido 2	
	% p/p	mg/unidad	% p/p	mg/unidad
Compuesto 2	35,05	262,85	7,07	53,0
Fosfato de calcio dibásico anhidro	19,98	149,85	29,31	219,8
Celulosa microcristalina silicificada	39,96	299,70	58,62	439,7
Glicolato de almidón de sodio	3,00	22,50	3,00	22,50
Laurilsulfato de sodio	1,00	7,50	1,00	7,50
Estearato de magnesio	1,00	3,75	1,00	7,5
Total	100,00	750,00	100,00	750,00

- 20 Un ejemplo no limitativo para la preparación de comprimidos de liberación inmediata se describe a continuación. Otras cantidades de dosis se contemplan. En algunos casos, los comprimidos se recubren con una película delgada (por ejemplo, recubrimiento de opadry).

- 25 Equipo de fabricación/analítico usado normalmente en la preparación de comprimidos incluye: formulación (tamiz de prueba estándar E.U.A.; mezcladora de cubierta en V; probador de dureza ERWEKA TBH300 MD; probador de friabilidad Vanderkamp; prensa Manesty beta, estación dieciséis); analítico (HPLC Agilent 1100 serie con detector de longitud de onda variable; aparato de disolución VanKel modelo VK7000; automuestreador de disolución VanKel modelo VK8000).

- 30 A un recipiente de mezcla de tamaño adecuado se le añadió lo siguiente. La ½ de la celulosa microcristalina silicificada HD90, ½ del fosfato de calcio dibásico anhidro, Compuesto 2, laurilsulfato de sodio, glicolato de almidón de sodio (porción intra-granular), el restante ½ del fosfato de calcio dibásico anhidro, restante ½ de la celulosa microcristalina silicificada HD90. Se mezclan los ingredientes. Se pasa la mezcla a través de una malla de tamiz y se transfiere de regreso al recipiente de mezcla. Se mezclan los ingredientes. Se pre-tamiza ½ de estearato de magnesio (cantidad intra-granular) a través de una pantalla de tamiz. Se añade la mezcla en polvo y se mezclan los ingredientes. Se lleva a cabo compactación con rodillo de la mezcla usando un compactador de rodillo y parámetros adecuados para generar cintas con propiedades mecánicas adecuadas. Se recicla la derivación (es decir, polvo o polvo flojamente compactado) a través del compactador de rodillos para lograr densificación adicional. Las cintas se pasan a través de un molino para lograr una granulación de distribución de tamaño de partícula adecuada para formación de comprimidos. Se transfiere la granulación al recipiente de mezcla adecuado. Se mezcla la granulación. Se pre-tamiza ½ de estearato de magnesio (cantidad extra-granular) a través de una pantalla de tamiz. Se añade a granulación y se mezclan ingredientes.

- 45 Se transfiere la granulación final a una prensa de comprimidos y se comprime en comprimidos.

**Estudios de disolución**

En algunas modalidades, todos los comprimidos se prueban para disolución usando los siguientes parámetros:

Parámetros de Disolución	
Aparato:	Paletas USP2
Velocidad:	60 rpm
Disolución media:	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> regulador de pH, pH 7,4, 2 % CTAB
Volumen de disolución:	900 mL
Temperatura media:	37 ± 0,5 °C
Volumen de muestreo:	1,5 mL

Comprimidos de liberación inmediata muestran liberación no menor que (NLT) 75 % del Compuesto 1 o Compuesto 2 dentro de 45 minutos.

En algunas modalidades, los comprimidos son envasados opcionalmente en botellas HDPE, con tapas CRC y sello de inducción por calor.

#### **Ejemplo 25: Comprimidos de recubrimiento entérico**

En algunas modalidades, se preparan comprimidos de recubrimiento entérico con los ingredientes listados en la tabla 17.

**Tabla 17. Comprimidos de recubrimiento entérico**

	Comprimido N.º 1	Comprimido N.º 2	Comprimido N.º 3
Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)		
Compuesto 1 o Compuesto 2 comprimido de liberación inmediata (750 mg)	750	750	750
Eudragit L 100-55	20		
Eudragit S 100		20	
Eudragit L 100			20
Citrato de trietilo	5	5	5
Acetona			
Agua purificada:			
Total	775	775	775

La preparación de los comprimidos de recubrimiento entérico es la siguiente: se pesan 388,0 g de acetona y 12,0 g de agua purificada y se mezclan en un vaso de precipitados en un agitador de espacio superior. Se pesan 40 g del Eudragit y se vierten en la mezcla de disolvente lentamente en porciones para evitar la formación de grumos. Se agita hasta que se haga una solución transparente. Luego se pesan 6 g de citrato de trietilo y se añaden a la solución clara y se continúa agitando hasta que se haga una solución homogénea. Se mezclan aproximadamente 60 g de comprimidos placebo con aproximadamente 80 de los 750 mg de comprimidos de liberación inmediata y se recubren con la mezcla de recubrimiento.

#### **Ejemplo 26: Comprimidos de Liberación Prolongada**

La mezcla de la formulación se prepara de la misma manera que los comprimidos de liberación inmediata (por ejemplo, tamizado, mezcla y compresión). Son aceptables otras preparaciones, tales como granulación en húmedo, lecho fluidizado, granulación de alto esfuerzo cortante, etc. La formulación incluye excipientes de liberación de modificación de fármaco. Estos excipientes incluyen, pero no están limitados a HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa), polímeros metacrílicos, acetato de polivinilo y povidona. La cantidad de excipiente modificador de liberación de fármaco varía de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 % en la formulación. El perfil de liberación de fármaco varía de 0 a 4 horas, 0 a 6 horas, 0 a 8 horas, 0 a 12 horas, 0 a 24 horas, 2 a 4 horas, 2 a 6 horas, etc. En algunas modalidades, las formulaciones son recubiertas con los recubrimientos Opadry después de compresión directa. Ejemplos de formulaciones de liberación prolongada se listan abajo.

**Tabla 18. Comprimido de liberación prolongada**

	Cantidad por comprimido (mg)	% p/p
Compuesto 1 o Compuesto 2	250,0	33,3
Manitol	90,0	12,0
Prosolv HD 90	177,5	23,7
Estearil fumarato de sodio	7,5	1,0
Methocel K4M	225,0	30,0
Total	750	100

**Tabla 19. Comprimido de liberación prolongada**

	Cantidad por tableta (mg)	% p/p
Compuesto 1 o Compuesto 2	250,0	33,3
Manitol	112,5	15,0
Prosolv HD 90	230,0	30,7
Estearil fumarato de sodio	7,5	1,0
Methocel K4M	150,0	20,0
Total	750,0	100

**Ejemplo 27: Composiciones de pomada**

- 5 Un ejemplo no limitativo de una composición de pomada se presenta en la tabla 20,

**Tabla 20. Composiciones de pomada de PEG**

Componentes (% p/p)	Fórmula N.º		
	AA	BB	CC
Compuesto 1 o Compuesto 2	5	5	5
Alcohol estearílico	4	-	1
PEG 3350	40	40	36
Hidroxi tolueno butilado (BHT)	0,1	0,1	0,1
Dimeticona (Q7-9120 fluido de silicón, 350CST)	-	-	1
Brij 721	-	-	3
PEG 400	50,9	54,9	53,9

**Ejemplo 28: Composiciones en gel**

10

Un ejemplo no limitativo de una composición en gel se presenta en la tabla 21,

**Tabla 21.**

Componentes	% en peso		
	1	2	3
Compuesto 1 o Compuesto 2	1	1,5	1
Transcutol P	-	10	-
Propilenglicol	10	-	10
PEG 400	40	40	15
Alcohol bencílico	1	1,0	2
Agente gelificante	1-2	1-2	1-2
EDTA disódico	0,5	0,5	0,5
Metilparabeno	0,17	0,17	0,17
Propilparabeno	0,03	0,03	0,03
Ajustador de pH	pH ajustado a 7	pH ajustado a 7	pH ajustado a 7
Agua purificada (o tampón)	c.s.a.d.	c.s.a.d.	c.s.a.d.

**Ejemplo 29: Composiciones en crema**

Un ejemplo no limitativo de una composición en crema se presenta en la tabla 22,

**Tabla 22.**

Componentes	Fórmula N.º			
	A	B	C	D
Transcutol P	25	25	25	25
Propilenglicol	20	20	20	20
Aceite mineral	5	5	5	5
Dimeticona (Q7-9120 silicón fluido 100 CST)	5	5	5	5
BHT	0,1	0,1	0,1	0,1
Brij 72	1,0	-	1,2	-
Brij 721	1,8	-	1,8	-
Monosterato de glicerilo SE	-	10	-	-
Monosterato de sorbitano	-	-	-	2,5
Pamulen TR1	-	0,3	-	-
Alcohol estearílico	1,0	-	5	5
Alcohol cetílico	0,5	-	3	3
EDTA disódico	0,05	0,05	0,05	0,05

Metilparabeno	0,17	0,17	0,17	0,17
Propilparabeno	0,03	0,03	0,03	0,03
Carbopol Ultrez 10	0,4	0,2	-	-
4 % de NaOH	cs pH 7	cs pH 7	-	-
Agua purificada	csad	csad	-	-
20 mM de tampón de fosfato (pH7)	-	-	csad	csad
Compuesto 1 o Compuesto 2	3 % (p/p)	3 % (p/p)	3 % (p/p)	3 % (p/p)

### **Ejemplo 30: Identificación de vías metabólicas**

5 Se investigaron los metabolitos del Compuesto 1 formados durante incubación del Compuesto 1 con: microsomas de hígado de rata, perro, mono y humano; hepatocitos de rata, perro y humano; así como los generados *in vivo* y aislados a partir de bilis de rata y plasma de rata y perro fueron investigados.

#### **Materiales**

10 Ratas Sprague-Dawley macho, perros beagle macho, y hepatocitos criopreservados humanos en fondo mixto fueron comprados de Celsis (Woburn, MA). Los hepatocitos humanos frescos se compraron de Life Technologies (lote 00583558, male; Carlsbad, CA). El medio KB fue de Celsis. UDPGA,  $\beta$ -NADPH y azul triptófano fueron de Sigma Chemical.

15 Compuesto 2 (2 mg/kg) se administró por vía intravenosa (IV) a ratas en ayunas con una solución en 0,9 % de solución salina mediante una inyección de bolo en la vena yugular (2 mg/ml; 2 ml/kg).

#### **Microsomas**

20 Para determinar el perfil metabólico cualitativo, 30  $\mu$ M del Compuesto 1 se incubaron aeróbicamente con microsomas de hígado de rata, perro, mono, o humano (1 mg/ml). Las incubaciones se llevaron a cabo en tampón de fosfato a pH 7,4, 37 °C, con la reacción iniciada por la adición de  $\beta$ -NADPH, GSH y/o UDPGA (1, 5 y 2 mM de concentración final, respectivamente). La reacción se terminó por la adición de 3 veces volumen de incubación de acetonitrilo después de 60 minutos. La muestra se centrifugó y el sobrenadante se transfirió, se secó por soplo de nitrógeno y se reconstituyó en 50 % de acetonitrilo en agua para el análisis LC/MS.

#### **Hepatocitos**

30 Hepatocitos de rata, perro, mono o humano se descongelaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Las células se contaron usando el método de azul Tripano, y luego se diluyeron a  $1 \times 10^6$  células viables/ml con medio KB. Compuesto 1 se probó a 30  $\mu$ M y se incubó durante hasta 2 horas en hepatocitos de rata y 4 horas en hepatocitos de perro, mono o humano a 37 °C. Las reacciones se terminaron con la adición de 3 veces volumen de incubación de acetonitrilo, se centrifugaron y los sobrenadantes se transfirieron, se secaron por soplo de nitrógeno y se reconstituyeron en 50 % de acetonitrilo en agua para análisis LC/MS.

#### **Canulación de ductos biliares de rata**

40 Ratas con ductos biliares puestos quirúrgicamente y cánula en vena yugular fueron compradas de Charles River Laboratories y se les dejó aclimatar durante 2 días. Se dosificó por vía intravenosa Compuesto 2 (2 mg/kg) a tres ratas como una solución en salina al 0,9 % (2 mg/ml; 1 ml/kg). Muestras de bilis se recogieron en puntos de tiempo 0-2, 2-5 y 5-8, y muestras de orina se recogieron en puntos de tiempo 0-4 y 4-8 horas post-dosis en frascos de centelleo de 8 mL y se almacenaron a -40 °C hasta análisis.

#### **Extracción del Compuesto 1 en plasma**

45 Concentraciones del Compuesto 1 en plasma de rata se determinaron mediante LC-MS/MS después de precipitación de proteínas. Plasma de rata (100  $\mu$ L) se trató con 400  $\mu$ L de solución estándar interna (ISTD, buspirona en acetonitrilo que contenía 1,5 % de ácido acético) para precipitar proteínas. Las muestras fueron remolinadas y luego centrifugadas durante 10 minutos a aproximadamente 4,000 rpm (3,700 x g) a 4 °C (Beckman centrifuge, Brea, CA).

#### **Instrumentos**

55 El análisis LC/MS/MS se llevó a cabo con un espectrómetro de masas en tándem Sciex API-4000Qtrap (Applied Biosystems/Life Technologies, Carlsbad, CA) interconectado a un sistema de cromatografía de líquidos de alto rendimiento que consistía en una bomba Agilent serie 1200 (Foster City, CA) y un autoinyector LEAP Technologies, PAL (Carrboro, NC).

**Procedimiento de LC/MS/MS**

Análisis progenitor/metabolito se llevó a cabo en el modo iónico positivo (ESI) mediante monitoreo por reacción múltiple del progenitor. Las fases móviles contenían 10 mM de acetato de amonio en agua con ácido fórmico al 0,05 % (solvente A) y 10 mM de acetato de amonio en acetonitrilo al 50 %/metanol al 50 % con ácido fórmico al 0,05 % (solvente B). Para Compuesto 1, la velocidad de flujo se mantuvo a 1 ml/min y el tiempo de ejecución total fue de 2,5 minutos. Los analitos se separaron en una columna YMC ODS-AQ (2,1 x 150 mm; 3 µm) y se eluyeron con un gradiente lineal como sigue:

1. la fase móvil se mantuvo durante 0,5 minutos a 5 % de B,
  2. B se incrementó de 5 % a 95 % durante los siguientes 0,2 minuto,
  3. B se mantuvo constante durante 1,3 minutos a 95 %, y
  4. B se devolvió a las condiciones de gradiente iniciales.
- 15 Aductos de GSH se investigaron en microsomas, hepatocitos y bilis de rata usando varios métodos incluyendo la pérdida neutra de piroglutamato (129 Da) así como un barrido iónico precursor del Compuesto 1 (105 Da, 318 Da y 438 Da).

Para la cuantificación de metabolitos, la velocidad de flujo se mantuvo a 0,25 ml/min y el tiempo de ejecución total fue 60 minutos. Los análisis se separaron usando un gradiente lineal como sigue:

1. la fase móvil se mantuvo durante 5 minutos a 5 % de B,
2. B se incrementó de 5 % a 95 % durante los siguientes 45 minuto,
3. B se mantuvo constante durante 5 minutos a 95 %, y
4. B se devolvió a las condiciones de gradiente iniciales.

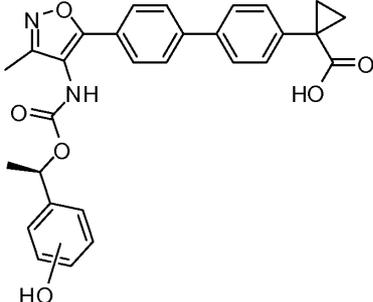
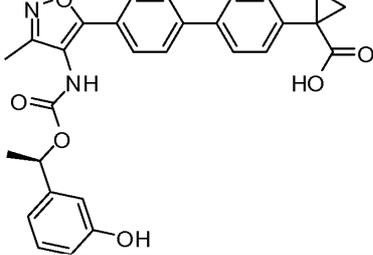
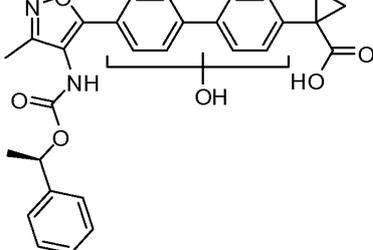
**Resultados**

Se observaron los siguientes metabolitos:

**Tabla 23. Metabolitos del Compuesto 1**

Metabolito	Estructura	Descripción de Metabolito
M1		Glucuronidación de Compuesto 1
M2		Glucuronidación de Compuesto 1 más oxidación

35

M3		Oxidación de anillo fenilo de grupo bencilo.
M4		Oxidación de anillo fenilo de grupo bencilo.
M5		Oxidación de bifenilo

5 Glucurónidos, incluyendo M1, son (directos e indirectos) los principales metabolitos observados en microsomas de hígado, hepatocitos y bilis de rata. Metabolitos de mono-oxidación en el anillo fenilo (M3 y M4) y el anillo bifenilo también se observan en microsomas de rata, perro y humano, hepatocitos así como en bilis de rata. Un glucurónico oxidado (M2) se observó en microsomas de hígado (rata, perro y humano), hepatocitos (perro) y bilis (rata). Ni la amina primaria (es decir, descarboxilación) ni sus metabolitos secundarios (glicosilación o glucuronidación) se observan en plasma (rata y perro), bilis de rata u orina. Ningún aducto de GSH se observó en el ensayo de tamizado *in vitro*, en hepatocitos de rata, perro o humano, y microsomas humanos. *In vivo*, ni se observa un aducto de GSH en bilis de rata, ni hay ningún metabolito en orina de rata. *In vivo*, los valores AUC de los metabolitos M1 y M4 están en 10 menos de 10 % del progenitor, Compuesto 1.

### Ejemplo 31. Farmacocinética en ratas Sprague-Dawley

15 La farmacocinética del Compuesto 1 y el Compuesto 2 se evaluó en ratas Sprague-Dawley macho y hembra (225-300 g a 10 semanas).

20 Compuesto 2 (1 mg/kg) se administró por vía intravenosa (IV) a ratas en ayunas (n=3) como una solución en agua purificada mediante inyección de bolo en la vena yugular (1 mg/ml; 1 ml/kg). Compuesto 1 (10 mg/kg) se administró oralmente (PO), a ratas en ayunas (durante al menos 12 horas) o no en ayunas (n=2 o 3) como una solución en metilcelulosa al 0,5 % a menos que se indique lo contrario por medio de una alimentación forzada oral al estómago (3,33 mg/ml; 3 ml/kg). Los animales no ayunados fueron ayunados durante al menos 12 horas y luego se les dio alimento *ad libitum* durante 1 hora antes de la dosificación. Los animales ayunados fueron dosificados 1, 10, 30, 100 o 300 mg/kg del Compuesto 1 como una solución en metilcelulosa al 0,5 % por medio de una alimentación forzada oral al estómago (0,69 mg/ml, 10 mg/ml, 33,3 mg/ml o 100 mg/ml) (n= 2 o 3 por grupo de dosis). En un estudio 25 gastrointestinal, las ratas fueron anestesiadas y Compuesto 1 se administró directamente al duodeno, yeyuno o íleon a 1 mg/kg en metilcelulosa al 0,5 %.

30 También se administraron cápsulas con Compuesto 2, Las cápsulas eran de gelatina tamaño 9 (Torpac, San Diego, CA).

Tabla 24. Peso de cápsula y Compuesto 2

N.º de Cápsula	Peso de cápsula (mg)	peso del Compuesto 2 (mg)
1	9,86	3,21

2	10,53	3,05
3	10,2	3,18
4	9,38	3,06

Muestras de sangre (aproximadamente 300  $\mu$ l de sangre total) se tomaron de cada rata por medio de la cánula en la vena yugular en pre-dosis, y un tiempo inicial de 5 o 15 minutos y luego varios puntos de tiempo de hasta 24 horas post-dosis (10-11 muestras por animal). Las muestras se recolectaron en hielo seco en tubos que contenían EDTA de potasio. Después de cada extracción de sangre, la cánula se enjuagó con un volumen equivalente de solución salina heparinizada (0,1 mL a 40 unidades/ml). Muestras de plasma, preparadas por centrifugación de sangre entera, se almacenaron congeladas (-80 °C) antes del análisis.

Todos los demás reactivos fueron de grado analítico.

Después de administración intravenosa (IV) (1 mg/kg), la depuración (5,1 a 5,2  $\mu$ g•hr/ml) fue baja para ratas tanto macho como hembra; el volumen de distribución fue moderado y fue aproximadamente dos veces el total del agua corporal. La vida media fue 3,8 y 3,2 horas en machos y hembras, respectivamente. No se notaron diferencias en PK relacionadas con género significativas después de dosificación intravenosa. Además, la suspensión del Compuesto 1 en metilcelulosa se dosificó como una alimentación forzada oral (PO) a animales macho/hembra en ayunas a dosis de 1, 10, 30, 100 y 300 mg/kg. Después de una dosis de 1 mg/kg, las concentraciones en plasma máximas resultantes fueron 0,4 y 0,3  $\mu$ g/ml (Cmax) en ratas macho y hembra, respectivamente. La exposición ajustada a dosis promedio ( $AUC_{0-24}/D$ ) fue 2,1 y 1,9  $\mu$ g•hr/ml en machos y hembras respectivamente, lo cual se tradujo en una biodisponibilidad aparente de 63 % (machos) y 58 % (hembras) para Compuesto 1. Como se indicó arriba (dosificación IV a 1 mg/kg), no se observaron diferencias en género significativas después de una administración PO. Luego de administración oral a 10 mg/kg a animales en ayunas, el valor AUC ajustado por dosis ( $AUC_{0-24D}$ ) fue 2,4 y 2,7  $\mu$ g•hr/ml en ratas macho y hembra, respectivamente. Estos datos sugieren que entre dosis PO de 1 y 10 mg/kg, la exposición a compuesto 1 es proporcional a la dosis cuando se administra como una suspensión. Sin embargo, al incrementarse la dosis a 30, 100 y 300 mg/kg, la exposición resultante se incrementó de una manera mayor que la proporcional a la dosis. Después de la administración oral a 1 mg/kg a animales alimentados, la exposición ( $AUC_{0-24}$ ) fue 1,6 y 1,4  $\mu$ g•hr/ml en ratas macho y hembra, respectivamente. La tendencia de exposición ligeramente más baja en animales alimentados contra en ayunas también se observó a 10 mg/kg. Se completaron dos estudios adicionales para evaluar la farmacocinética oral del Compuesto 2 formulado en forma de cápsula, o como un ácido libre en suspensión. La exposición normalizada a dosis del ácido libre, sal sodio y sal sodio en una cápsula de gelatina (10 mg/kg) fue 5,1, 2,4 y 2,1  $\mu$ g•hr/ml, respectivamente. La absorción regional del Compuesto 1 muestra buena disposición oral a lo largo del tracto gastrointestinal completo.

### **Ejemplo 32. Farmacocinética en perros Beagle macho**

La farmacocinética del Compuesto 1 y el Compuesto 2 se evaluó en perros Beagle macho.

La dosis de perros Beagle macho (n=3) fue llevada a cabo. Compuesto 1 y Compuesto 2 se dosificó por vía intravenosa a 2 mg/kg (en ayunas) y oralmente (en ayunas o no en ayunas) a 5 mg/kg. En los animales en ayunas, el alimento se retuvo un mínimo de 12 horas antes de la dosificación y luego se regresó 4 horas después de la dosis. Los animales no en ayunas fueron permitidos alimentarse 1 hora antes de la dosificación *ad libitum*. Cápsulas del Compuesto 2 se dieron mediante alimentación forzada oral en el estado en ayunas. Muestras de plasma se recolectaron por personal de estudio de Perry Scientific.

Las cápsulas se indican en la siguiente tabla 25, Las cápsulas eran de gelatina tamaño 0 (Capsugel, Peapack, NJ). Las formulaciones para comprimidos se indican en el ejemplo 24.

**Tabla 25. Peso de la cápsula y el Compuesto 2**

N.º de Cápsula	Peso de la cápsula (mg)	Peso del Compuesto 2 (mg)
1	90,64	55,24
2	88,41	55,31
3	91,55	64,91
4	87,57	60,26

Para la solución oral de producto de fármaco clínico de agente activo (1,67 mg/ml), se añade sucralosa (0,5 % p/p) y saborizante de cereza (0,5 % p/p) a la formulación como un edulcorante y agente de ocultamiento de sabor, respectivamente hasta una solución acuosa de metocel al 0,5 %.

Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 1 mL de sangre total) de cada perro en pre-dosis, y un tiempo inicial de 5 o 15 minutos y luego varios puntos de tiempo hasta 24 horas después de la dosis (10-11 muestras por animal). Las muestras se recolectaron en hielo húmedo en tubos que contenían EDTA potásico. Después de cada extracción de sangre, la cánula se enjuagó con un volumen equivalente de solución salina heparinizada (0,1 mL a 40

unidades/ml). Muestras de plasma, preparadas por centrifugación de sangre entera, se almacenaron congeladas (-80 °C) antes del análisis.

Todos los demás reactivos fueron de grado analítico.

5 Después de la administración intravenosa de 2 mg/kg del Compuesto 2, el compuesto mostró un valor de depuración sistémica de 10,5 ml/min/kg, un volumen estimado de valor de distribución de 0,6 L/kg, y una vida media terminal de 3,9 horas. La administración oral de 5 mg/kg del Compuesto 2 en el estado en ayunas mostró una biodisponibilidad oral aparente de 63 %, con un valor  $C_{max}$  de 5,5 µg/ml, mientras que en el estado alimentado mostró una biodisponibilidad oral aparente de 60 %. Cuando Compuesto 2 se dosificó como una forma de cápsula, la AUC se redujo 2,5 veces, y tuvo una biodisponibilidad oral aparente de 24 %. Cuando Compuesto 1 fue dosificado, tuvo exposición reducida, con una biodisponibilidad oral aparente de 19 %. Dos formulaciones de comprimido diferentes y una solución de dosis humana también fueron investigadas, y cada una mostró valores AUC similares y una biodisponibilidad oral aparente de 100, 52 y 57 %, respectivamente. Los resultados de farmacocinética sugieren que Compuesto 2 tiene exposición sistémica y el alimento tiene poco efecto en absorción en perros.

### **Ejemplo 33. Establecimiento de una línea de células CHO que expresan establemente LPA<sub>1</sub> humano**

20 Un ADNc de 1,1 kb que codificaba para el receptor de LPA<sub>1</sub> humano se clonó a partir de pulmón humano. ARN de pulmón humano (Clontech Laboratories, Inc., E.U.A.) se transcribió en forma inversa usando el kit RETROscript (Ambion, Inc.) y el ADNc de longitud completa para LPA<sub>1</sub> humano se obtuvo por PCR de la reacción de transcripción inversa. La secuencia de nucleótidos del LPA<sub>1</sub> humano clonado se determinó por secuenciamiento y se confirmó que era idéntica a la secuencia de LPA<sub>1</sub> humana publicada (An y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 231:619 (1997)). El ADNc se clonó en el plásmido de expresión pCDNA5/FRT y se transfectó en células CHO usando lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., E.U.A.). Los clones que expresaban establemente LPA<sub>1</sub> humano se seleccionaron usando higromicina y se identificaron como células que mostraban influjo de calcio en respuesta a LPA.

### **Ejemplo 34. Generación de células que expresan transitoriamente LPA<sub>2</sub> humano**

30 Un vector que contenía el ADNc del receptor de LPA<sub>2</sub> humano se obtuvo del Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org). El fragmento de ADNc de longitud completa para LPA<sub>2</sub> humano se obtuvo mediante PCR del vector. La secuencia de nucleótidos del LPA<sub>2</sub> humano clonado se determinó por secuenciamiento y se confirmó que era idéntica a la secuencia de LPA<sub>2</sub> humana publicada (NCBI número de registro NM\_004720). El ADNc se clonó en el plásmido de expresión pCDNA3,1 y se transfectó en células B103 (Invitrogen Corp., E.U.A.) al sembrar células en una placa recubierta con poli-D-lisina de 96 pocillos a 30,000-35,000 células por pocillo junto con 0,2 µl de lipofectamine 2000 y 0,2 µg del vector de expresión de LPA<sub>2</sub>. Las células se cultivaron durante la noche en medios completos antes de ser ensayadas para el influjo de calcio inducido por LPA.

### **Ejemplo 35. Establecimiento de una línea de células CHO que expresa establemente LPA<sub>3</sub> humano**

40 Un vector que contenía el ADNc del receptor de LPA<sub>3</sub> humano se obtuvo del S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org). El fragmento de ADNc de longitud completa para LPA<sub>2</sub> humano se obtuvo por PCR a partir del vector. La secuencia de nucleótidos del LPA<sub>3</sub> humano clonado se determinó por secuenciamiento y se confirmó que era idéntica a la secuencia de LPA<sub>3</sub> humano publicada (NCBI número de registro NM\_012152). El ADNc se clonó en el plásmido de expresión pCDNA5/FRT y se transfectó en células CHO usando lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., E.U.A.). Los clones que expresaban establemente LPA<sub>3</sub> humano fueron seleccionados usando higromicina e identificados como células que muestran influjo de calcio en respuesta a LPA.

### **Ejemplo 36. Ensayos de flujo de calcio para LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub>**

50 Células CHO que expresaban LPA<sub>1</sub> o LPA<sub>3</sub> humano se sembraron a 20,000-45,000 células por pocillo en una placa recubierta con poli-D-lisina de 96 pocillos uno o dos días antes del ensayo. Antes del ensayo, las células se lavaron una vez con PBS y luego se cultivaron en medio libre de suero durante la noche. El día del ensayo, un colorante indicador de calcio (calcio 4, Molecular Devices) en tampón de ensayo (HBSS con Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y que contenía 20 mM de HEPES y 0,3 % de albúmina sérica humana libre de ácidos grasos) se añadieron a cada pocillo y la incubación se continuó durante 1 hora a 37 °C. Se añadieron 10 µl del Compuesto de prueba en 2,5 % de DMSO y la incubación continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las células fueron luego estimuladas mediante la adición de 10 nM de LPA y el Ca<sup>2+</sup> intracelular se midió usando el Flexstation 3 (Molecular Devices). Los valores  $CI_{50}$  se determinan usando el análisis Graphpad prism en curvas de titulación de fármaco.

### **Ejemplo 37. Ensayo de flujo de calcio de LPA<sub>2</sub>**

65 Células de cáncer de mama humano BT-20 se siembran a 25,000-35,000 células por pocillo en 150 µl de medio completo en placas de fondo claro de pared negra recubiertas con poli-D-lisina. Después de un cultivo nocturno, las células se lavan una vez con PBS y luego se privan de suero durante 4-6 horas antes del ensayo. El día del ensayo, un colorante indicador de calcio (Calcio 5, Molecular Devices) en tampón de ensayo (HBSS con Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y que

contenía 20 mM de Hepes y albúmina sérica humana libre de ácidos grasos al 0,3 %) se añade a cada pocillo y la incubación se continúa durante 15 minutos a 37 °C. Se añaden 25 µl de compuestos de prueba en 2,5 de DMSO a las células y se continúa la incubación a 37 °C durante 15 minutos. Las células se estimulan mediante la adición de 100 nM de LPA y  $Ca^{2+}$  intracelular se mide usando el Flexstation 3 (Molecular Devices). Los valores  $CI_{50}$  se determinan usando el análisis Symyx Assay Explorer de curvas de titulación de fármaco.

Los datos biológicos *in vitro* ilustrativos se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla 26. Datos de  $CI_{50}$  para flujo de calcio**

	$CI_{50}$ De Flujo de Ca ( $\mu$ M)				
	LPA <sub>1</sub>	LPA <sub>2</sub>	LPA <sub>3</sub>	LPA <sub>4</sub>	LPA <sub>5</sub>
Compuesto 1	A	C	C	C	C
S-enantiómero del Compuesto 1	A	ND	C	ND	ND
Compuesto racémico 1	A	ND	C	ND	ND

A = menos de 0,2  $\mu$ M, B = 0,2-1,0  $\mu$ M, y C=mayor que 1  $\mu$ M; ND = ensayo no llevado a cabo.

### **Ejemplo 38. Ensayo de quimiotaxis de LPA1**

La quimiotaxis de las células de melanoma humano A2058 se midió usando las placas del sistema Neuroprobe Chemo Tx<sup>R</sup> (8  $\mu$ m de tamaño de poro, sitios de 5,7 mm de diámetro). Los sitios de filtro se recubrieron con 0,001 % de fibronectina (Sigma) en 20 mM de Hepes, pH 7,4 y se dejaron secar. Células A2058 fueron privadas de suero durante 24 horas, luego cosechadas con Cell Stripper y resuspendidas en DMEM que contenía 0,1 % de albúmina seca bobina libre de ácidos grasos (BSA, por sus siglas en inglés) hasta una concentración de  $1 \times 10^6$ /células se mezclaron con un volumen igual del Compuesto de prueba (2X) en DMEM que contenía 0,1 % de BSA libre de ácidos grasos y se incubaron a 37 °C durante 15 minutos. LPA (100 mL que contenía 0,1 % de BSA libre de ácidos grasos) o vehículo se añadió a cada pocillo de la cámara inferior y 50 µl de la mezcla de suspensión de células/compuesto de prueba se aplicaron a la porción superior de la placa Chemo Tx. Las placas se incubaron a 37 °C durante tres horas y luego las células se removieron de la porción superior al enjuagar con PBS y raspar. El filtro se secó y luego se tiñó con HEMA 3 Staining System (Fisher Scientific). La absorbancia del filtro se leyó a 590 nm y los valores  $CI_{50}$  se determinaron usando Symyx Assay Explorer.

Compuesto 1 inhibió la quimiotaxis excitada por LPA ( $CI_{50}$  de menos de 100 nM) de células de melanoma A2058 humanas.

### **Ejemplo 39: Modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones**

Ratones C57B1/6 hembra (Harlan, 25-30g) se alojan 4 por jaula, se les da acceso libre a alimento y agua y se les deja aclimatar durante al menos 7 días antes del inicio de la prueba. Después de la fase de habituación, los ratones son ligeramente anestesiados con isoflurano (5 % en 100 % de O<sub>2</sub>) y se les administra sulfato de bleomicina (0,01-5 U/kg, Henry Shein) mediante la instilación intratraqueal (Cuzzocrea S y col., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Mayo de 2007; 292 (5):L1095-104, Epub 2007 Jan 12). Los ratones son regresados a sus jaulas y se monitorean diariamente durante la duración del experimento. Compuesto de prueba o vehículo se suministra po, ip o sc diariamente. La ruta y frecuencia de dosificación se basan en propiedades farmacocinéticas previamente determinadas. Todos los animales son sacrificados usando isoflurano inhalado 3, 7, 14, 21 o 28 días después de la instilación de bleomicina. Después del sacrificio, los ratones son intubados con un angiocatéter calibre 20 unido a una jeringa de 1 ml. Los pulmones son lavados con solución salina para obtener fluido de lavado broncoalveolar (BALF, por sus siglas en inglés) y luego se extirpan y se fijan en 10 % de formalina de pH regulado neutro para análisis histopatológico subsecuente. BALF Se centrifuga durante 10 minutos a 800 x g para sedimentar las células y el sobrenadante celular se retira y se congela a -80 °C para análisis de proteínas subsecuente usando el kit de ensayo de proteínas DC (Biorad, Hércules, CA) y análisis de colágeno soluble usando Sircol (Biocolor Ltd, RU). BALF Se analiza para concentraciones de biomarcadores inflamatorios, pro-fibróticos y de lesión tisular incluyendo factor de crecimiento por transformación  $\beta$ 1, ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinas-1, metaloproteinas de matriz-7, factor de crecimiento tisular de tejido conectivo y actividad lactato deshidrogenasa, usando ELISA disponible comercialmente. El sedimento celular se resuspende en PBS. Los recuentos celulares totales se obtienen después usando un sistema de hematología Hemavet (Drew Scientific, Wayne, PA) y los recuentos de células diferenciales se determinan usando Shandon cytopsin (Thermo Scientific, Waltham, MA). Tejido pulmonar se tiñe usando hematoxilina y eosina (H&E) y tricromo y fibrosis pulmonar se determinan mediante puntuación histopatológica semicuantitativa (Ashcroft T. y col., *J. Clin. Path.* 1988; 41; 4, 467-470) usando microscopía de luz (ampliación 10x) y densitometría asistida por computadora cuantitativa de colágeno e inserciones de tejido pulmonar usando microscopía de luz. Los datos se grafican usando Graphpad y las diferencias estadísticas entre grupos se determinan.

En el escenario agudo (3 días), Compuesto 1 redujo significativamente las concentraciones totales de proteína y colágeno en fluido de lavado bronquealveolar (BALF). En un modelo de bleomicina de 7 días Compuesto 1 redujo colágeno de BALF, proteína, TGF $\beta$ 1, MMP-7, hialuronano e influjo de células inflamatorias. En el escenario crónico

(modelo de bleomicina de 14 días), Compuesto 1 redujo el colágeno pulmonar total cuando se dosificó ya sea profilácticamente (día 0-día 14) o terapéuticamente (día 3-día 14).

#### **Ejemplo 40: Modelo de fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) en ratón**

Ratones C57BL/6 hembra (Harlan, 20-25 g) alojados 4 por jaula tienen acceso a libre alimento y agua y se les deja aclimatar durante al menos 7 días antes del inicio de la prueba. Después de la fase de habituación, los ratones reciben CCl<sub>4</sub> (1,0 ml/kg de peso corporal) diluido en vehículo de aceite de maíz (volumen de 100 µL) por medio de inyección i.p. dos veces a la semana durante 8 días. (Higazi, A. A. y col., *Clin Exp Immunol.* 2008 abril; 152(1):163-73, Epub 14 de febrero de 2008). Los ratones de control reciben un volumen equivalente de vehículo de aceite de maíz únicamente. Compuesto de prueba o vehículo se suministra po, ip o sc diariamente. Al final del estudio (8 semanas después de la primera inyección i.p. de CCl<sub>4</sub>), los ratones son sacrificados usando isoflurano inhalado y se extrae sangre por medio de punción cardiaca para análisis subsecuente de los niveles de ALT/AST. El hígado se cosecha, y una mitad del hígado se congela a -80 °C y la otra mitad se fija en formalina de pH regulado neutra al 10 % para evaluación histológica de fibrosis hepática usando microscopia de luz (ampliación 10x). Homogenados de tejido hepático se analizan para niveles de colágeno usando Sircol (Biocolor Ltd, RU). Tejido hepático fijo se tiñe usando hematoxilina y eosina (H&E) y tricromo y fibrosis hepática se determinan mediante densitometría asistida por computadora cuantitativa de colágeno en secciones de tejido hepático usando microscopia de luz. Lisados de tejido hepático y plasma también se analizan para concentraciones de biomarcadores inflamatorios, pro-fibróticos y de lesión tisular incluyendo factor de crecimiento por transformación β1, ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, metaloproteinasa de matriz-7, factor de crecimiento de tejido conectivo y actividad lactado deshidrogenasa, usando ELISA disponible comercialmente. Los datos resultantes se grafican usando Graphpad prism y las diferencias estadísticas entre grupos se determinan.

En este experimento, el compuesto 1 redujo significativamente el incremento en el peso del hígado y la deposición de colágeno en el hígado en comparación con el grupo no tratado.

#### **Ejemplo 41: Liberación de histamina inducida por LPA intravenoso en ratón**

Se utiliza un modelo de liberación de histamina inducida por LPA intravenosa en ratón para determinar la potencia *in vivo* de antagonistas del receptor de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub>. Ratones CD-1 hembra (con un peso de 25-35 gramos) son administrados con compuesto (i.p., s.c. o p.o.) en un volumen de 10 ml/kg 30 minutos a 24 horas antes del ataque con LPA intravenoso (300 µg/ratón en 0,1 % de FAF BSA). Inmediatamente después del ataque con LPA los ratones son puestos en una cámara de Plexiglas cerrada y expuestos a isoflurano durante un periodo de 2 minutos. Son retirados, decapitados y se toma sangre del tronco en tubos que contienen EDTA. La sangre se centrifuga después a 10,000 X g durante 10 minutos a 4 °C. Las concentraciones de histamina en el plasma se determinan por EIA. Las concentraciones de fármaco en plasma se determinan mediante espectrometría de masas. La dosis para lograr una inhibición del 50 % de la liberación de histamina en sangre se calcula por regresión no lineal (Graphpad Prism) y se grafica como la ED<sub>50</sub>. La concentración en plasma asociada con esta dosis se grafica como la EC<sub>50</sub>.

#### **Ejemplo 42: Ensayo de derrame vascular dérmico en ratón**

Ratones BALB/c hembra (Harlan) con un peso de 20-25 gramos tuvieron acceso libre a alimento para ratón estándar y agua y se les dejó aclimatar durante 2 semanas antes de iniciar el estudio. Compuesto 1 se preparó en vehículo de agua a una concentración de 3 mg/ml y se suministró por alimentación forzada oral a un volumen de 10 ml/kg para producir una dosis de 30 mg/kg. Tres horas después de la dosis, los ratones fueron puestos en un dispositivo de restricción y se les dio colorante azul de Evan por vía intravenosa mediante inyección en la vena de la cola (0,2 ml de una solución al 0,5 %). Los ratones fueron luego anestesiados usando anestesia de isoflurano al 3 % para permitir inyección intradérmica de LPA (30 µg en 20 µl de BSA libre de ácidos grasos al 0,1 %). Treinta minutos después de la inyección con LPA los ratones fueron sacrificados mediante inhalación de CO<sub>2</sub> y la piel se retiró del sitio de ataque y se puso en 2 ml de formamida para extracción nocturna de colorante azul de Evan.

Después de la extracción, una alícuota de 150 µl de formamida para cada muestra de tejido se puso en una placa de 96 pocillos y se leyó a 616 nm usando un fotoespectrómetro. Los datos resultantes (unidades OD) fueron graficados usando GraphPad Prism. En este experimento Compuesto 1 redujo el derrame de colorante azul de Evan inducido por LPA en la piel.

#### **Ejemplo 43: Modelo de ratón de esclerodermia inducida por bleomicina**

Un modelo de ratón de esclerodermia inducida por bleomicina se usó para evaluar el efecto del Compuesto 1 en fibrosis dérmica. Los métodos fueron adaptados de (Yamamoto, T. y col., *The Journal of Investigative Dermatology*, 112: 456-462, 1999). Ratones C57B1/6 hembra fueron anestesiados con isoflurano (3,0-3,5 % en 100 % de O<sub>2</sub>) y dos áreas rasuradas bilateralmente en la región dorsolateral inferior. BLM (1-10 µg en 100 µl) preparado en PBS filtrado estéril se administró subcutáneamente a cada región rasurada una vez al día durante 5 a 7 días por semana para un total de 4 semanas (28 días).

Compuesto 1 se preparó en vehículo de agua y se suministró oralmente dos veces al día los días de la semana y una vez al día los fines de semana.

5 El día 28 todos los animales fueron sacrificados. La piel dorsolateral fue removida, recortada de grasa subcutánea adherente y una punción de biopsia de 8 mm se usó para colectar dos muestras de piel de cada sujeto. Una muestra se sumergió en 10 % de formalina de pH regulado neutro y se sometió a análisis histológico. La segunda muestra se congeló a -80 °C para procesamiento adicional de contenido de colágeno usando los métodos ya sea de Sircol o hidroxiprolina.

10 **Figuras 14 y 15:** Resultados del ensayo en modelo de ratón de esclerodermia inducido por gleomicina usando Compuesto 1, La figura 14 muestra el grosor dérmico. La figura 15 muestra el contenido de colágeno. #P <0,05 versus PBS; \*P<0,05 versus BLM; ANOVA. El Compuesto 1 redujo tanto el grosor dérmico como el contenido de colágeno.

#### 15 **Ejemplo 44: Modelo de fibrosis renal por obstrucción ureteral unilateral en ratón**

Ratones C57BL/6 hembra (Harlan, 20-25 g) alojados 4 por jaula tienen acceso libre a alimento y agua y se les deja aclimatar durante al menos 7 días antes de iniciar la prueba. Luego de la fase de habituación, los ratones son sometidos a cirugía de obstrucción ureteral unilateral (UUO, por sus siglas en inglés) o simulada para el riñón izquierdo. Brevemente, una incisión izquierda superior longitudinal se lleva a cabo para exponer el riñón izquierdo. La arteria renal se ubica e hilo de seda 6/0 se pasa entre la arteria y el uréter. El hilo en enrollado alrededor del uréter y se anuda 3 veces asegurando ligación completa del uréter. El riñón se regresa al abdomen, el músculo abdominal se sutura y la piel se engrapa para cerrar. Los ratones se regresan a sus jaulas y se monitorean diariamente durante la duración del experimento. Compuesto de prueba o vehículo se suministra po, ip o sc diariamente. La ruta y frecuencia de dosificación se basan en propiedades farmacocinéticas previamente determinadas. Todos los animales son sacrificados usando isoflurano inhalado 4, 8 o 14 días después de la cirugía UUO. Luego del sacrificio se toma sangre por medio de punción cardiaca, los riñones son cosechados y una mitad del riñón se congela a -80 °C y la otra mitad se fija en formalina de pH regulado neutro al 10 % para evaluación histológica de fibrosis renal usando microscopia de luz (ampliación 10x). Homogenados de tejidos de riñón se analizan para niveles de colágeno usando Sircol (Biocolo Ltd, RU). Tejido de riñón fijo también se tiñe usando hematoxilina y eosina (H y E) y tricromo y fibrosis renal se determinan mediante densitometría asistida por computadora cuantitativa de colágeno en secciones de tejido hepático usando microscopia de luz y contenido de colágeno en lisado de riñón. Plasma y lisados de tejido de riñón también se analizan para concentraciones de biomarcadores inflamatorios, profibróticos y de lesión tisular incluyendo factor de crecimiento por transformación  $\beta$ 1, ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, e inhibidor de activador de plasminógeno-1, usando ELISA disponible comercialmente. Los datos resultantes se grafican usando Graphpad prism y las diferencias estadísticas entre grupos se determinan.

40 En este experimento, Compuesto 1 redujo el colágeno en riñón total, colágeno tipo 1, factor de crecimiento por transformación  $\beta$ 1, ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 e inhibidor de activador de plasminógeno-1 en comparación con el grupo no tratado.

#### **Ejemplo 45: Prueba clínica en humanos con fibrosis pulmonar idiopática (IPF)**

##### 45 **Propósito**

Los propósitos de este estudio son evaluar la eficacia del tratamiento con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en comparación con placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés) y evaluar la seguridad del tratamiento con Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), en comparación con placebo en pacientes con IPF.

55 La variable de resultado primario es el cambio absoluto en el porcentaje de capacidad vital forzada (FVC) predicho a partir de la línea de base hasta la semana 72,

Las mediciones de resultados secundarios incluyen: resultados compuestos de eventos importantes relacionados con IPF; supervivencia libre de progresión; evaluación categórica de cambio absoluto en FVC predicha porcentual a partir de línea de base hasta semana 72; cambio en falta de aliento de la línea de base a semana 72; cambio en capacidad de difusión de monóxido de carbono corregida por hemoglobina (Hb) predicha porcentual (DLco) de los pulmones a partir de la línea de base hasta semana 72; cambio en saturación de oxígeno durante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) de la línea de base a semana 72; cambio en la evaluación por tomografía computada de alta resolución (HRCT) de la línea de base a la semana 72; cambio en la distancia caminada en la 6MWT de la línea de base a la semana 72,

65

**Criterios**

5 Los pacientes elegibles para este estudio incluyen aquellos pacientes que satisfagan los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico IPF; 40 a 80 años de edad; FVC  $\geq$  50 % valor predicho; DLco  $\geq$  35 % del valor predicho; ya sea FVC o DLco  $\leq$  90 % de valor predicho; sin mejora en el último año; capaz de caminar 150 metros en 6 minutos y mantener saturación  $\geq$  83 % mientras están en no más de 6 L/min de oxígeno complementario.

10 Los pacientes son excluidos de este estudio si satisfacen cualquiera de los siguientes criterios: incapaces de someterse a pruebas de función pulmonar; evidencia de enfermedad pulmonar obstructiva significativa o hipersensibilidad de vía aérea; en opinión clínica del investigador, el paciente se espera que requiera y sea elegible para un trasplante de pulmón dentro de 72 semanas de aleatorización; infección activa; enfermedad hepática; cáncer u otra afección médica que sea probable que resulte en muerte dentro de 2 años; diabetes; embarazo o lactancia; abuso de sustancias; historial personal o familiar de síndrome QT largo; otro tratamiento para IPF; incapaz de tomar medicamento de estudio; retiro de otras pruebas de IPF.

15 Los pacientes son dosificados oralmente ya sea con placebo o una cantidad del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Compuesto 2), (1 mg/día-1.000 mg/día). La variable de resultado primaria será el cambio absoluto en FVC predicha porcentual a partir de la línea de base hasta la semana 72. Los pacientes recibirán tratamiento de estudio en ciego desde el momento de la aleatorización hasta que el último paciente aleatorizado haya sido tratado durante 72 semanas. Un comité de monitoreo de datos (DMC, por sus siglas en inglés) revisará periódicamente datos de seguridad y eficacia para asegurar la seguridad del paciente.

20 Después de la semana 72, los pacientes que cumplan con la definición de progresión de enfermedad (POD, por sus siglas en inglés), que es una reducción absoluta de  $\geq$  10 % en el porcentaje de FVC predicho o una reducción absoluta de  $\geq$  15 % en DLco predicho porcentual, serán elegibles para recibir terapias de IPF permitidas además de su fármaco de estudio en ciego. Las terapias de IPF permitidas incluyen corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida y N-acetil-cisteína.

25 Los ejemplos y modalidades descritos en el presente documento son ilustrativos y varias modificaciones o cambios sugeridos para las personas expertas en la técnica deberán incluirse dentro de esta descripción. Según se aprecia por aquellos expertos en la técnica, los componentes específicos listados en los ejemplos anteriores pueden ser reemplazados con otros componentes funcionalmente equivalentes, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, cargas y similares.

35

**REIVINDICACIONES**

1, Una forma cristalina de una sal de sodio de ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, en donde la forma cristalina es un hidrato, en donde la forma cristalina:

- 5 (a) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en 13,2° 2-Theta, 17,2° 2-Theta, 19,3° 2-Theta, 22,4° 2-Theta y 25,6° 2-Theta;
- (b) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la figura 4;
- 10 (c) tiene una DSC o un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a los mostrados en la figura 5 y la figura 6;
- (d) tiene un espectro infrarrojo sustancialmente similar al mostrado en la figura 7;
- (e) se obtuvo a partir de metil etil cetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano/éter *ter*-butilmetílico, metil etil cetona (MEK)/*ter*-butil metilo o etanol/heptano;
- 15 o
- (g) combinaciones de los mismos.

2. Una forma cristalina de ácido 1-{4'-[3-metil-4-(R)-1-fenil-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 1) o solvato del mismo, en el que la forma cristalina se caracteriza por que tiene:

- 20 (b) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al XRPD mostrado en la figura 1;
- (d) tiene una DSC o un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a los mostrados en la figura 2 y figura 3;
- o
- 25 (g) combinaciones de los mismos.

3. Una forma cristalina de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en un procedimiento de tratar la fibrosis en un mamífero.

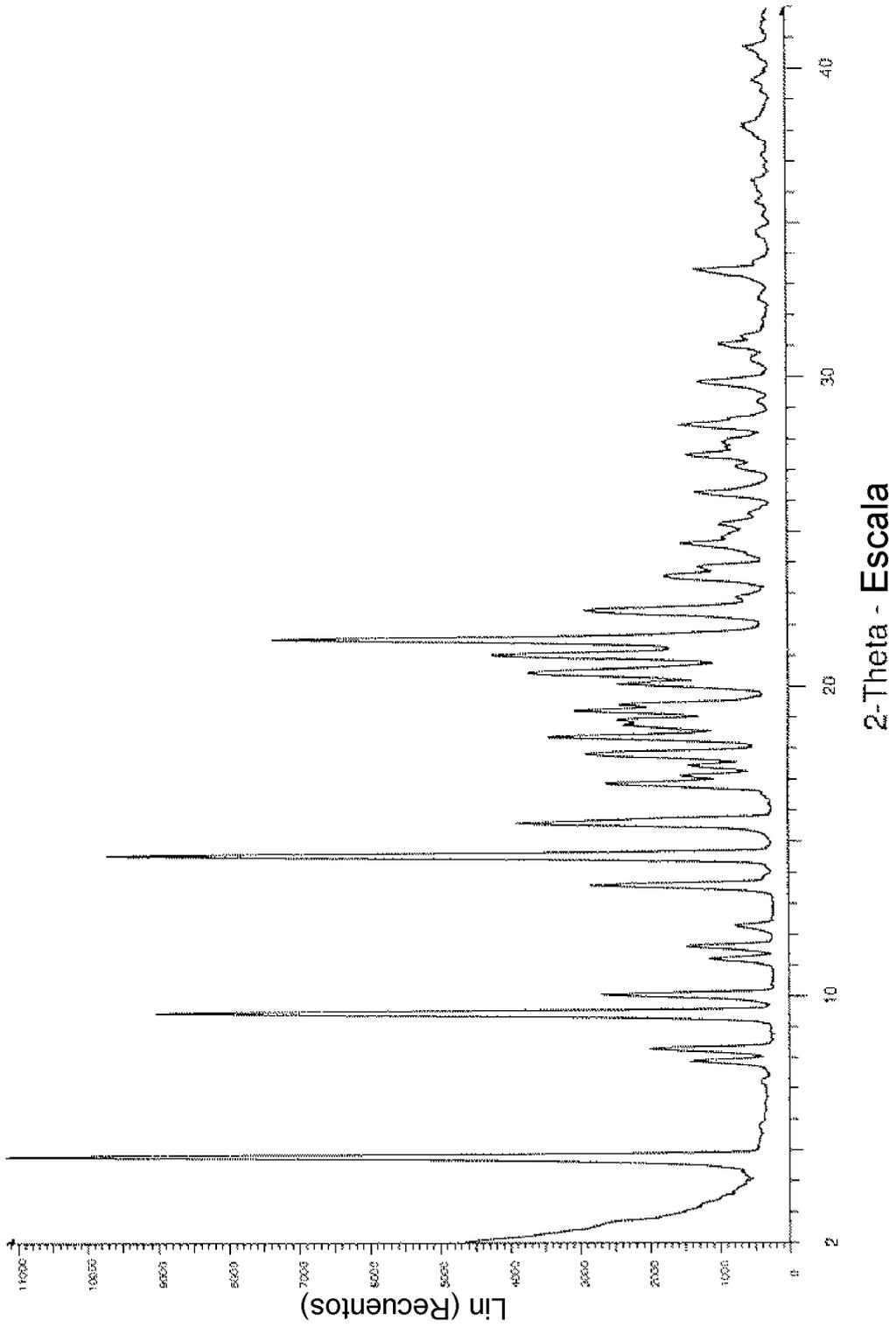


FIG.1 XRPD del patrón 1 del compuesto 1

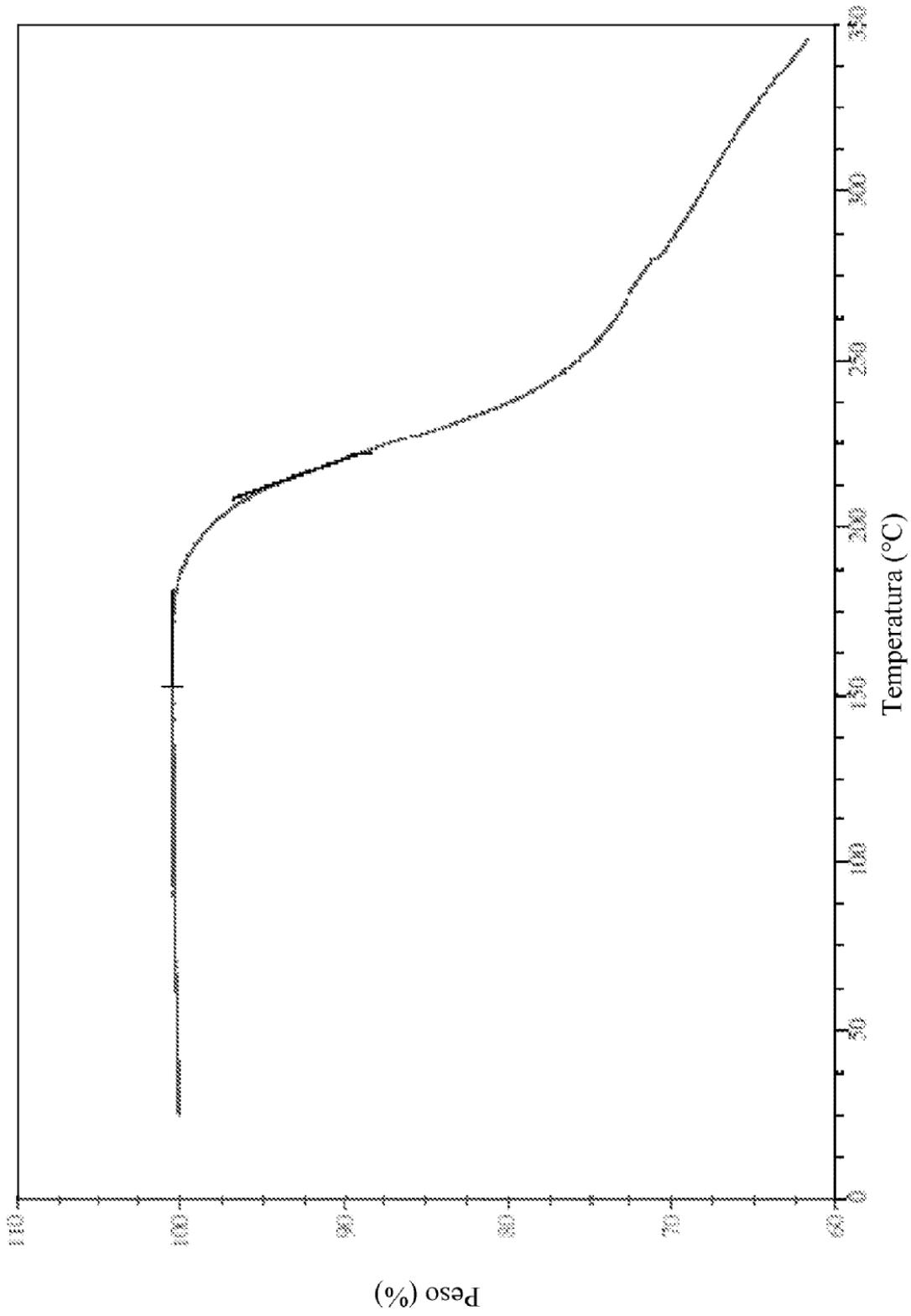


FIG.2 TGA del patrón 1 del compuesto 1

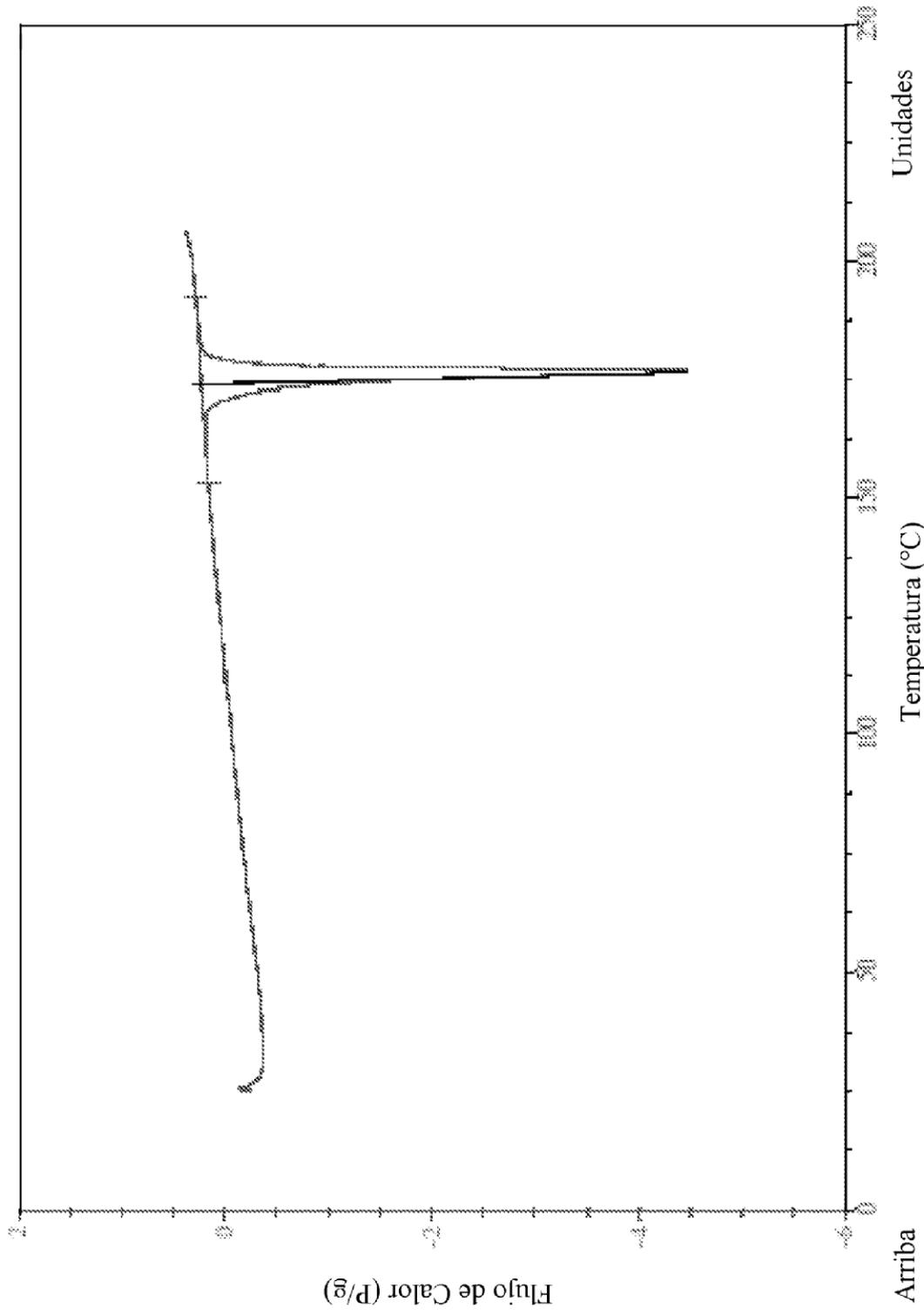


FIG.3 DSC del patrón 1 del compuesto 1 **FIG 3**

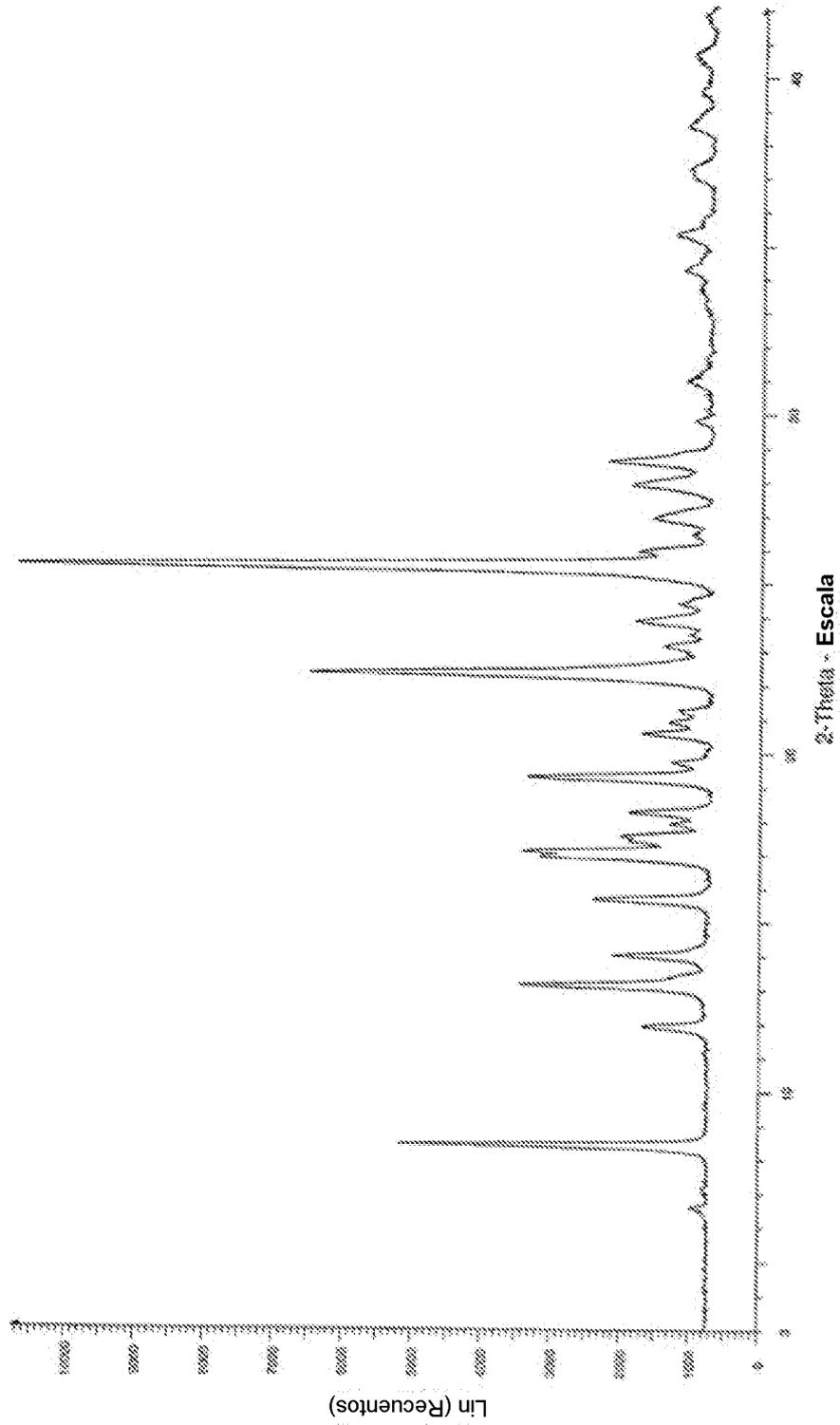


FIG.4 XRPD del patrón 1 del compuesto 2

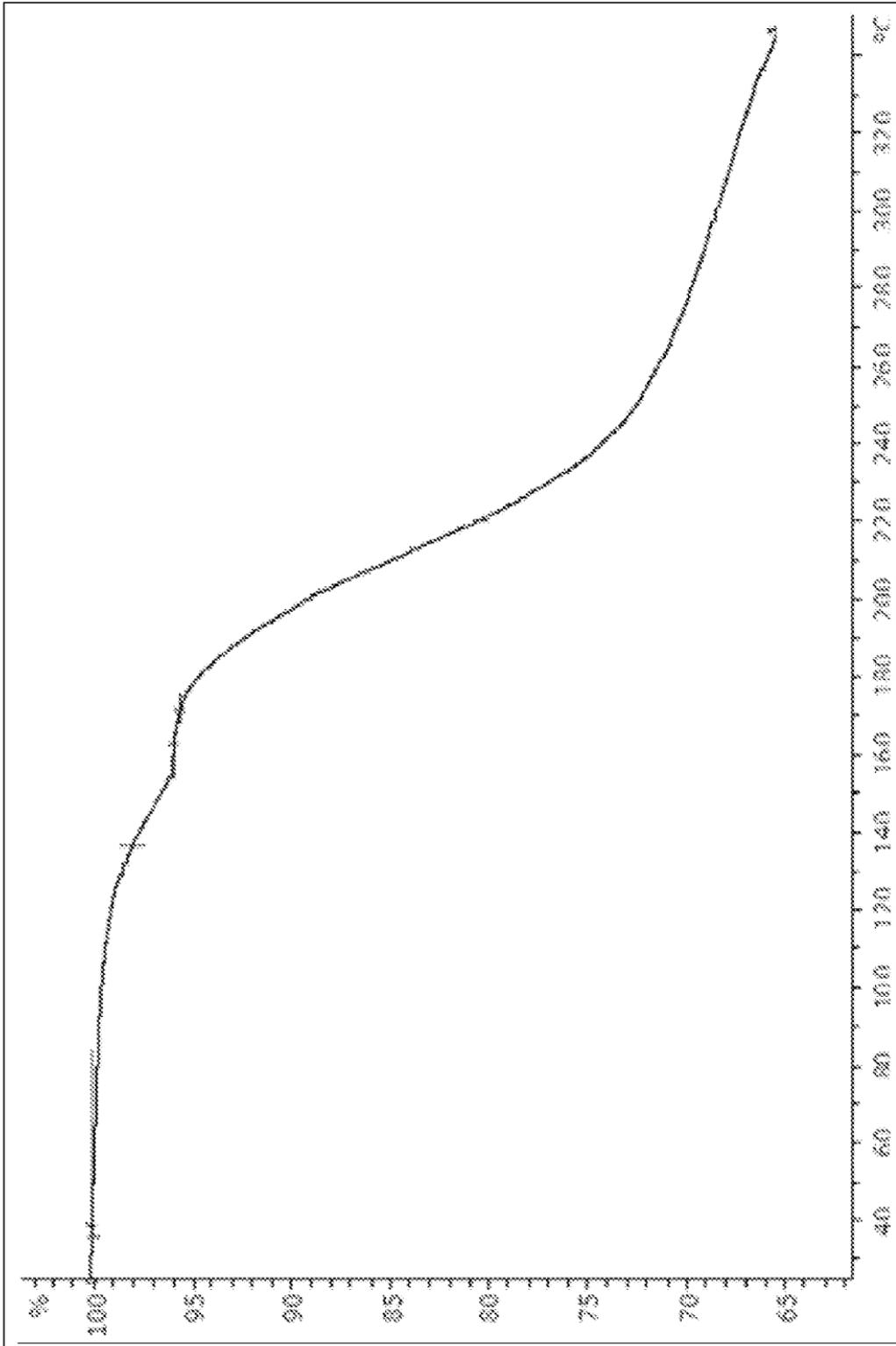


FIG. 5 TGA del patrón 1 del compuesto 2

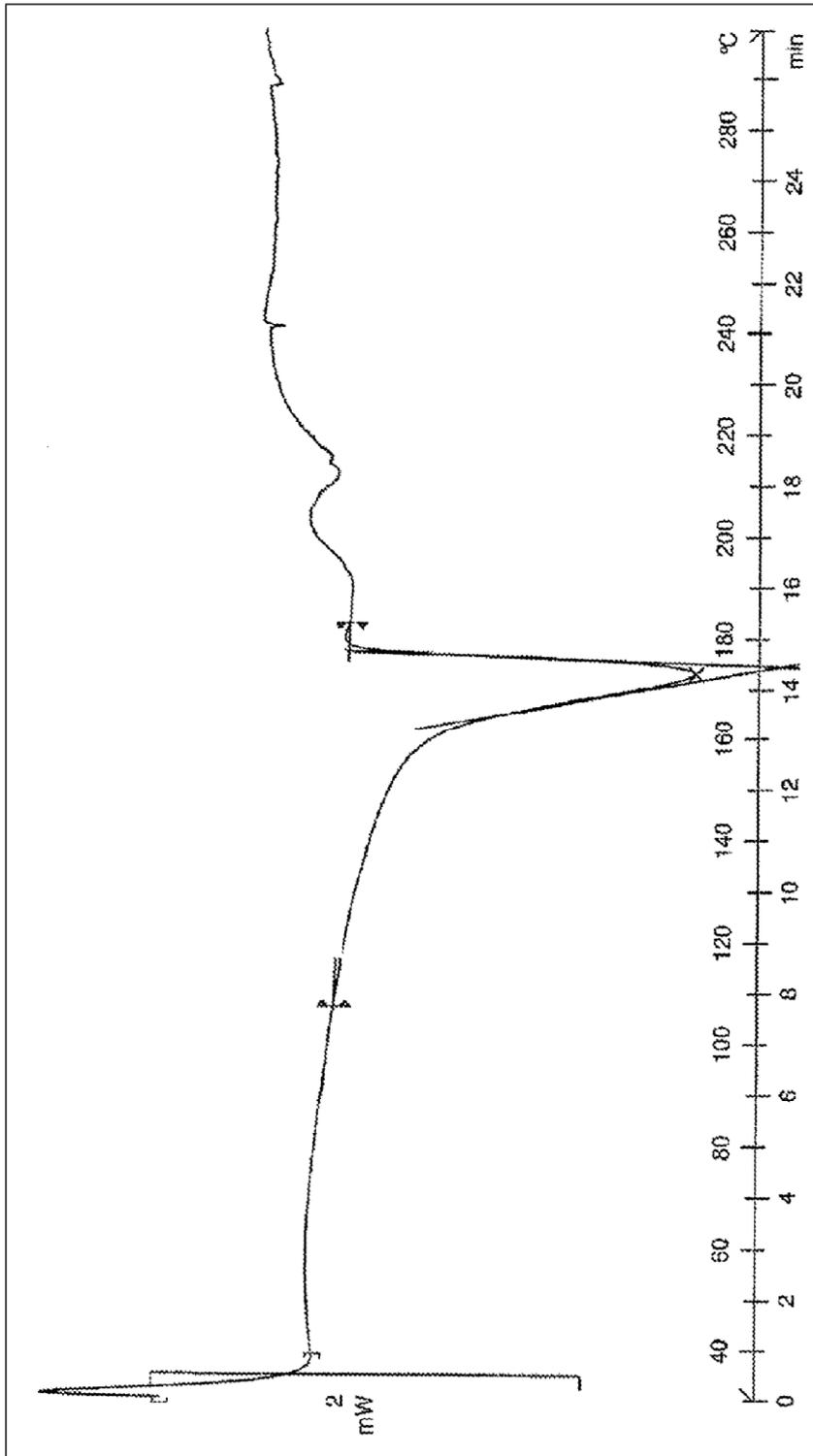


FIG.6 DSC del patrón 1 del compuesto 2

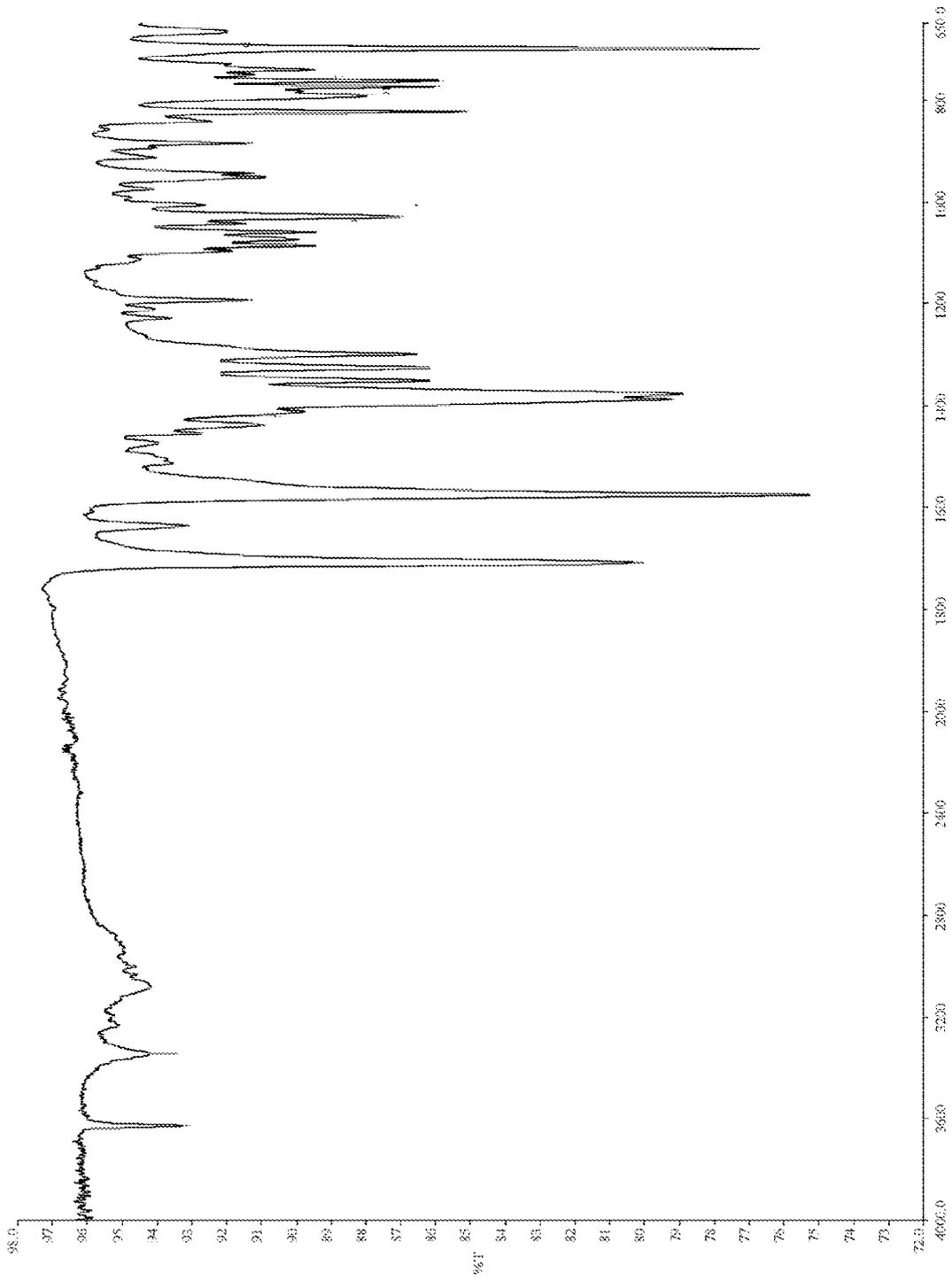


FIG.7 IR del patrón 1 del compuesto 2

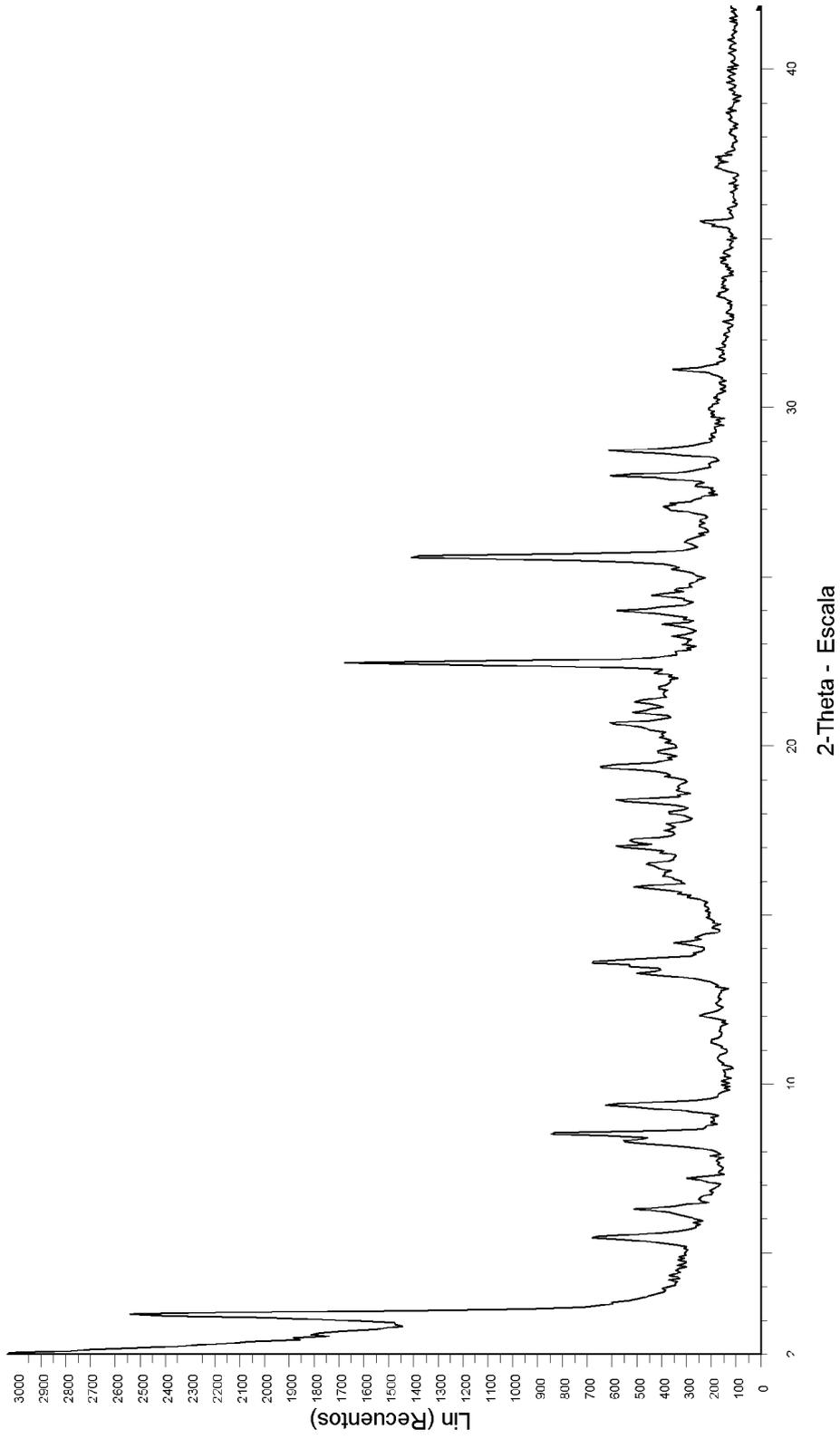


FIG.8 XRPD del patrón 2 del compuesto 2

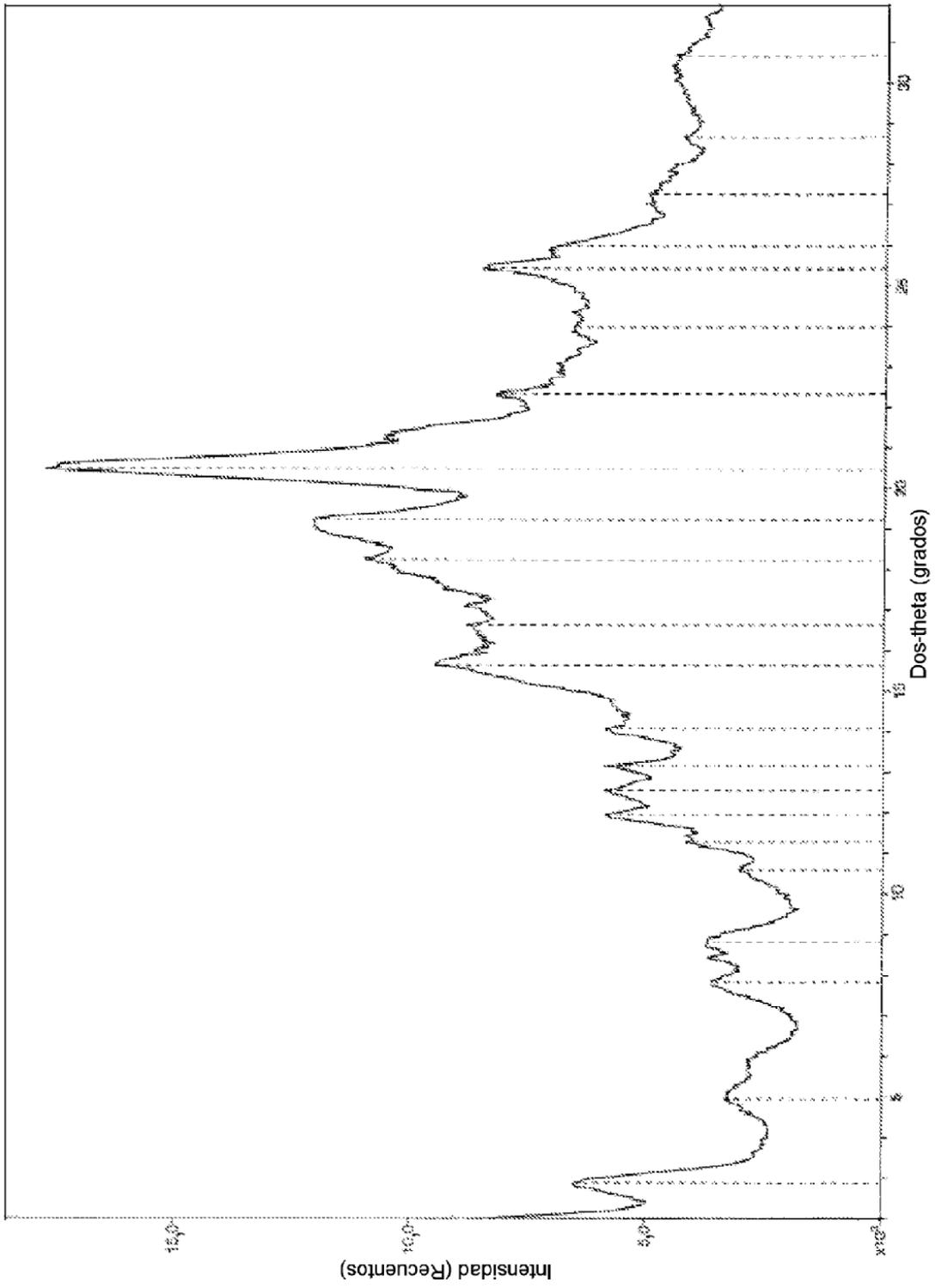


FIG. 9 XRPD del patrón 3 del compuesto 2

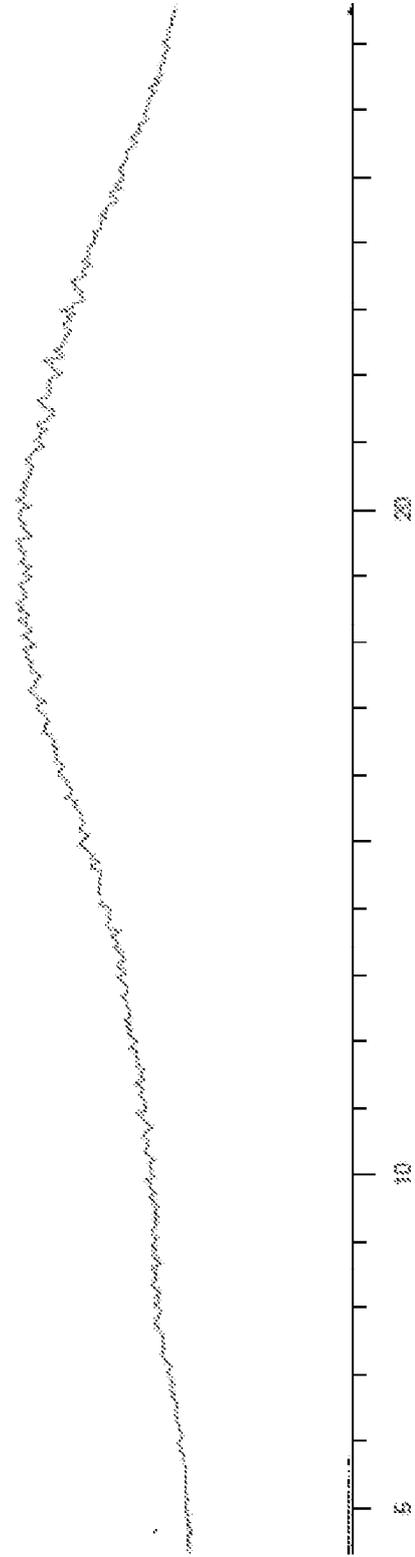


FIG.10 XRPD del compuesto 2

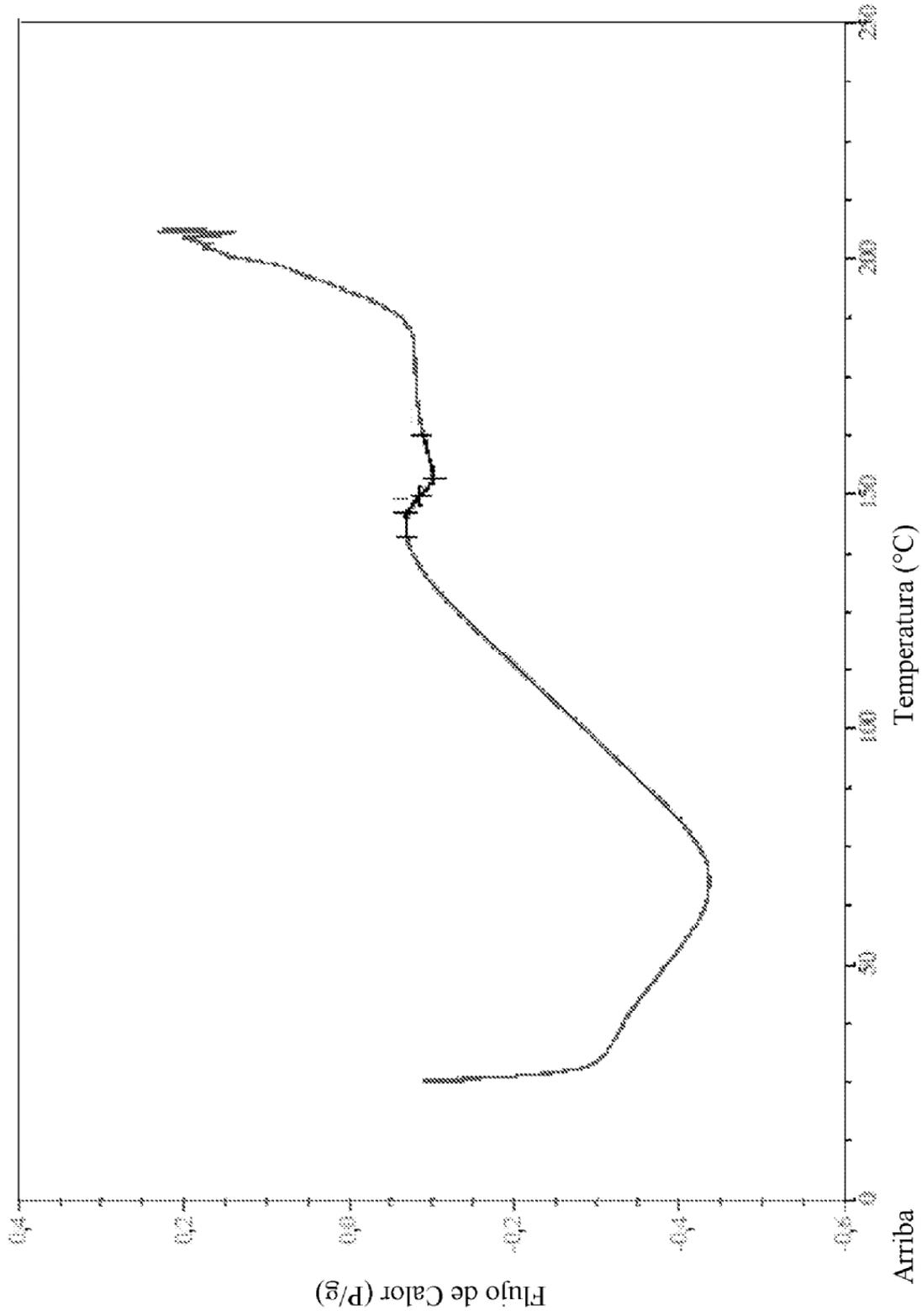


FIG.11 DSC del compuesto 2

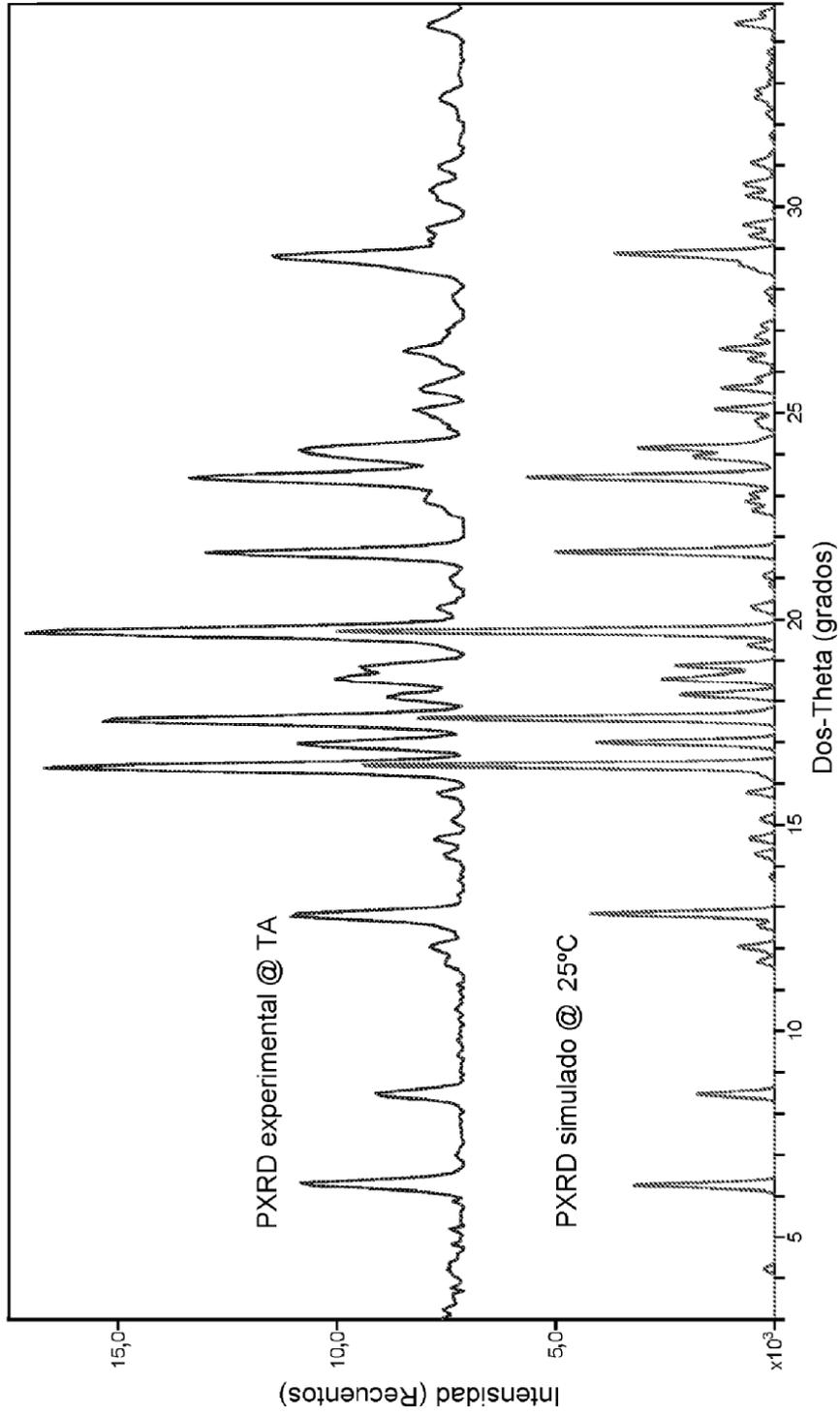


FIG.12 XRPD del patrón 2 del compuesto 1

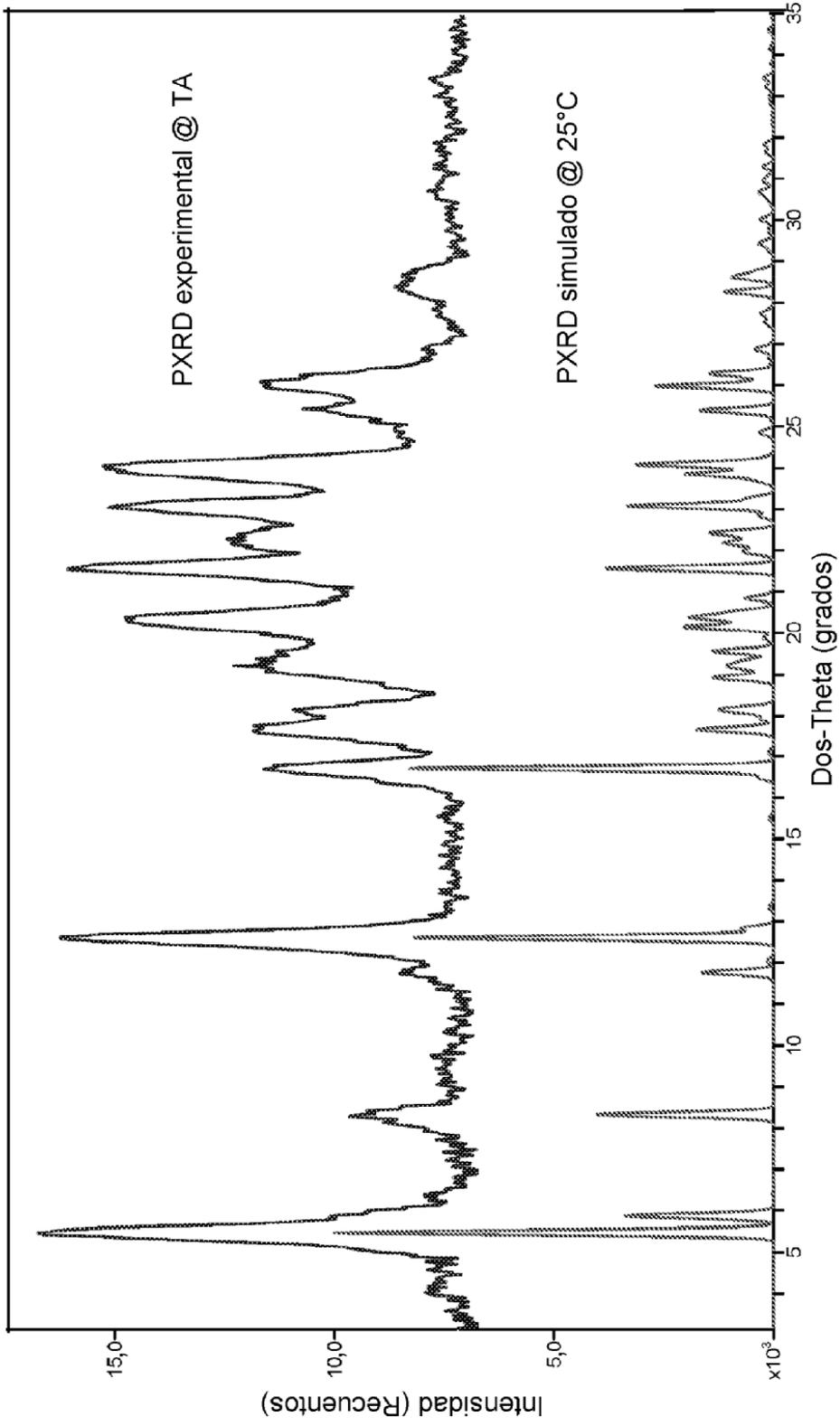


FIG.13 XRPD del patrón 3 del compuesto 1

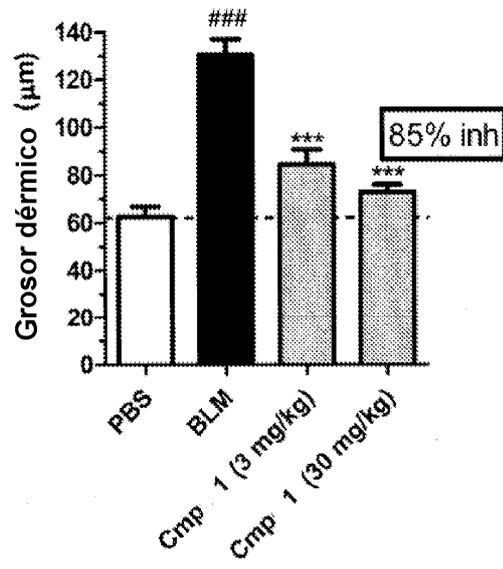


FIG. 14

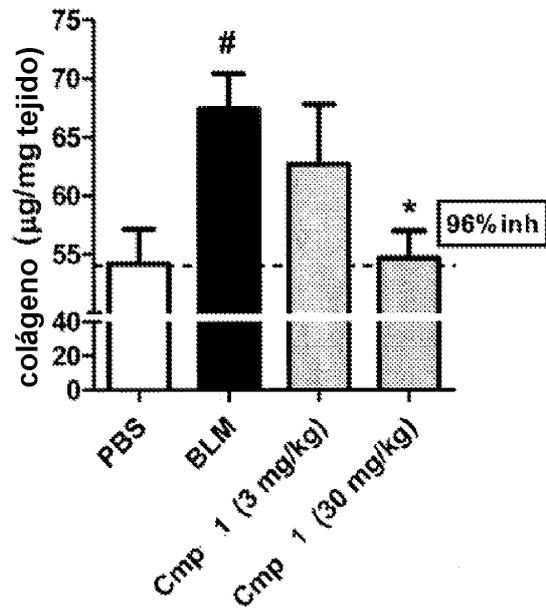


FIG. 15