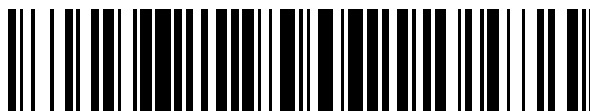


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 806**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01) **A61P 35/04** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) **A61P 37/02** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04747846 .6**
96 Fecha de presentación: **23.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1650205**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Compuesto ácido ciclohexanocarboxílico**

30 Prioridad:
24.07.2003 JP 2003201062

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2012

73 Titular/es:
Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1 Nihonbashi-honcho Chuo-ku
Toyko, JP

72 Inventor/es:
ONO, Makoto y
NOGUCHI, Shigeru

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 382 806 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

Compuesto ácido ciclohexanocarboxílico

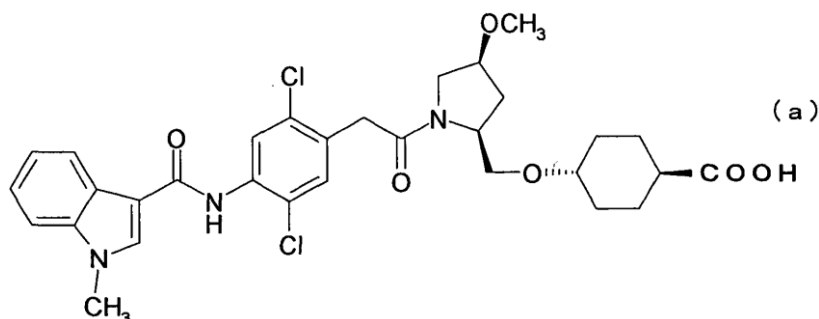
Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto ácido ciclohexanocarboxílico que resulta excelente en cuanto a la solubilidad en agua, la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo y la acción inhibitoria de VLA-4 (antígeno muy tardío tipo 4), por lo tanto resulta útil como fármaco profiláctico y/o terapéutico para los trastornos debidos a la adhesión celular. Esta invención también se refiere a un fármaco que contiene el compuesto.

Técnica anterior

- 10 Se sabe que determinadas enfermedades pueden evitarse y tratarse inhibiendo la adhesión celular ya que tal relación patológica viene a ser cada vez más clara. Algunas moléculas de adhesión celular están implicadas en la adhesión celular, y se sabe que VLA-4 es una molécula que tiene un papel en la mediación de la adhesión de los leucocitos. En base a este conocimiento, se han desarrollado una variedad de inhibidores de VLA-4. El documento de patente 1 describe un compuesto que presenta una excelente actividad inhibitoria de VLA-4 y por lo tanto resulta útil como fármaco profiláctico y/o terapéutico para los trastornos debidos a la adhesión celular.
- 15 El ejemplo 170 del documento de patente 1 describe que se aisló ácido trans-4-[1-[2,5-dicloro-4-[(1-metil-1H-3-indolilcarbonil)amino] fenilacetil]-(4S)-metoxi-(2S)-pirrolidinilmetoxi] ciclohexanocarboxílico (en lo sucesivo denominado compuesto (a)) como un sólido incoloro.

[Fórmula química 1]



- 20 [Documento de patente 1.] WO 02/053534

Descripción detallada de la invención

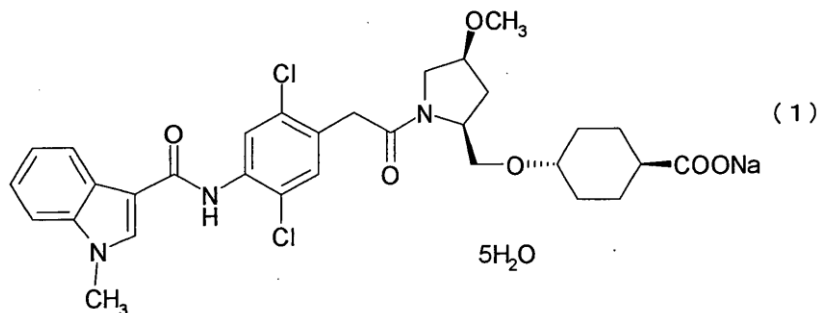
Problema a ser resuelto por la invención

- 25 Sin embargo, el compuesto (a), aislado como un sólido incoloro en el documento de patente 1, tiene una baja solubilidad en agua y un aspecto preocupante con relación a la estabilidad a largo plazo. La solubilidad en agua y la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo son factores cruciales que deben considerarse en el desarrollo de un producto farmacéutico a partir del compuesto (a).

Medios para resolver el problema

- 30 En vista de lo anteriormente indicado, los inventores de la presente invención realizaron extensos estudios para obtener un compuesto que no sólo ejerciese efectos farmacológicos, sino que tuviese también una estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo y una solubilidad en agua excelentes y por lo tanto resultase útil como fármaco medicinal. Al final, se descubrió que una sal sódica pentahidratada del compuesto (a) descrito anteriormente podía conseguir una mayor solubilidad en agua en comparación con otras sales del compuesto (a), estaba libre de cualquier problema con respecto a la adsorción/desorción de humedad al tiempo que mantenía la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo, resultando por lo tanto un componente útil de un producto medicinal. De esta manera se consiguió la presente invención.

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona trans-4-[1-[2,5-dicloro-4-[(1-metil-1H-3-indolilcarbonil)amino] fenilacetil]-(4S)-metoxi-(2S)-pirrolidinilmetoxi] ciclohexanocarboxilato de sodio pentahidratado (denominado en lo sucesivo en este documento "compuesto (1)"), representado por la siguiente fórmula (1)

[Fórmula química 2]

La presente invención también proporciona cristales del compuesto (1).

La presente invención también proporciona un medicamento que contiene el compuesto (1) como ingrediente activo.

- 5 La presente invención también proporciona una composición medicinal que contienen el compuesto (1) y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto (1) para la fabricación de un medicamento.

También se describe un método para el tratamiento de trastornos debidos a la adhesión celular, caracterizado por la administración de un compuesto (1) en una dosis eficaz.

10 Efecto ventajoso de la invención

El compuesto (1) de la presente invención tiene una alta solubilidad en agua. El peso del compuesto (1) cambia un poco por la adsorción/desorción de agua, y de esta manera el compuesto (1) tiene una excelente estabilidad durante el almacenamiento. El compuesto (1) también tiene una excelente actividad inhibitoria de VLA-4. Por lo tanto, el compuesto (1) de la presente invención resulta útil como fármaco profiláctico y/o terapéutico para los trastornos debidos a la adhesión celular.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el comportamiento de adsorción/desorción de humedad del compuesto (a).

La Fig. 2 muestra el comportamiento de adsorción/desorción de humedad de una sal de t-butilamina del compuesto (a).

- 20 La Fig. 3 muestra el comportamiento de adsorción/desorción de humedad del compuesto (1).

La Fig. 4 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de los cristales de tipo I y de los cristales de tipo II del compuesto (1).

La Fig. 5 muestra el comportamiento de adsorción/desorción de humedad de los cristales de tipo I (A) y de los cristales de tipo II (B) del compuesto (1).

25 Mejor modo de llevar a cabo la invención

El compuesto (1) es una sal sódica pentahidratada del compuesto (a) descrito en el documento de patente 1. Por lo tanto, el compuesto (1) puede producirse por la reacción del compuesto (a) o de una mezcla que contiene el compuesto (a) con un compuesto capaz de proporcionar iones de sodio y la cristalización del producto de reacción a partir de un disolvente hidratado. Ejemplos del compuesto capaz de proporcionar iones de sodio incluyen sales de sodio tales como hidróxido de sodio y carbonato de sodio, siendo el hidróxido de sodio especialmente preferente. La reacción del compuesto (a) con el compuesto que proporciona iones de sodio puede llevarse a cabo a una temperatura de 20 a 35°C por la adición de una solución acuosa de 1,0 a 1,2 moles del compuesto que proporciona iones de sodio sobre la base del compuesto (a).

- 30 Después de haber disuelto completamente el compuesto (a) en la mezcla, se elimina la materia insoluble de la misma que resulte necesario, y se cristaliza el compuesto (1) a partir de un disolvente hidratado. Ejemplos del disolvente hidratado empleado en la presente invención incluyen acetona hidratada, acetonitrilo hidratado, 1-propanol hidratado, 2-propanol hidratado, y etanol hidratado. La acetona hidratada resulta especialmente preferente.

- 40 El compuesto (1) así producido resultó tener una alta solubilidad en agua en comparación con el compuesto (a) y otras sales tales como una sal de etanolamina, una sal de dibenciletilendiamina y una sal de litio del compuesto (a),

como se muestra en los Ejemplos descritos más adelante.

Se estudió la adsorción/desorción de humedad de diferentes sales del compuesto (a), y se determinó la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo de cada sal a partir de los resultados. El compuesto (a) presentó un cambio de peso, de manera que resultaba imposible determinar su forma hidratada. El compuesto (1) y un sal de litio, una sal de etanolamina, una sal dibenciletilendiamina del compuesto (a) no presentaron ningún cambio de peso en condiciones típicas de humedad y resultaron estables. Una sal de t-butilamina del compuesto (a) presentó un ligero cambio de peso.

De estos compuestos, sólo el compuesto (1) resultó presentar buenas características de solubilidad en agua y de adsorción/desorción de humedad (estabilidad durante el almacenamiento).

Durante la cristalización del compuesto (1), se induce el polimorfismo cristalino mediante estimulación por agitación. Cuando una estimulación por agitación de este tipo es débil, se producen cristales laminares (tipo II), mientras que cuando es fuerte, se producen agujas (tipo I). Los cristales de tipo II presentan picos característicos del ángulo de difracción (2 θ) a 7,2, 17,3, 18,9, 19,4, 20,4 y 21,6 ($^{\circ}$), medido por difracción de rayos X en polvo. Por otro lado, los cristales de tipo I presentan picos característicos del ángulo de difracción (2 θ) a 7,2, 12,9, 17,3, 18,9, 19,8, 21,6, 26,8 y 30,5 ($^{\circ}$), medido por difracción de rayos X en polvo.

Tanto los cristales de tipo I como de tipo II del compuesto (1) resultaron tener una alta solubilidad en agua y una buena estabilidad durante el almacenamiento (propiedad de adsorción/desorción de humedad). Sin embargo, desde el punto de vista del control de las condiciones de cristalización y de la manipulación durante la producción en masa, resultan preferentes los cristales de tipo II.

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto (1) de la presente invención tiene una alta solubilidad en agua y una buena estabilidad durante el almacenamiento. Como se describe en el documento de patente 1, el compuesto (1) de la presente invención puede inhibir selectivamente la unión de moléculas de adhesión celular con el VLA-4. Por lo tanto, el compuesto (1) de la presente invención resulta útil como fármaco profiláctico y/o terapéutico para los trastornos debidos a la adhesión celular que implican VLA-4; es decir, mediados por la migración y la adhesión de los leucocitos. Ejemplos de tales trastornos incluyen las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, las metástasis cancerosas, el asma bronquial, la obstrucción nasal, la diabetes, la artritis, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la enfermedad intestinal inflamatoria y el rechazo de trasplante.

El medicamento de la presente invención puede administrarse por vía oral o por otras vías de administración. Cuando se utiliza el medicamento de la invención como inyección, el medicamento puede ser administrado por cualquier vía, como inyección intravenosa, inyección intramuscular o inyección subcutánea.

La forma de dosificación del medicamento puede determinarse dependiendo de las vías de administración adoptadas, y la preparación puede producirse mediante un método convencional.

Ejemplos de la forma de dosificación para un fármaco oral incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones basadas en aceite o basadas en agua. Una preparación para inyección puede contener, por ejemplo, un estabilizador, un conservante, o un solubilizador. Una solución que puede contener cualquiera de estos agentes auxiliares puede contenerse en un envase y, si se desea, puede someterse a liofilización o a un proceso similar, para producir de ese modo un producto sólido, que puede devolverse a la solución tras el uso. Ejemplos de formulaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y lociones lechosas. Cuando se produce cualquiera de estos fármacos líquidos, pueden utilizarse aditivos tales como agentes de suspensión y emulsionantes.

Un medicamento que contenga el compuesto (1) de la presente invención se administra preferentemente a adultos mediante administración repetida una vez al día a intervalos adecuados. La dosis diaria del compuesto (1) es de 0,01 mg a 2.000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 1.000 mg.

El medicamento de la presente invención puede utilizarse, en caso necesario, en combinación con un agente antiinflamatorio, un fármaco antiartrítico, un adrenocorticosteroide (corticosteroide), un inmunosupresor, un fármaco antisoriásico, un broncodilatador, un fármaco contra el asma bronquial o un fármaco antidiabético, mientras el efecto del medicamento de la presente invención no se vea alterado.

Ejemplos

A continuación se describirá la presente invención en mayor detalle a modo de ejemplos.

Ejemplo de referencia 1 (Síntesis del compuesto (a))

Se disolvió trans-4-[(4S)-metoxi-(2S)-pirrolidinilmetoxi] ciclohexanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml). A la solución se añadieron ácido [2,5-dicloro-4-[(1-metil-1H-3-indolilcarbonil)amino]fenil] acético (140 mg, 0,37 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (95 mg, 0,70 mmol), dimetilaminopiridina (DMAP) (cantidad catalítica) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC·HCl) (107 mg, 0,56 mmol). Se agitó la

mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción a HCl 1M, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Se lavó el extracto resultante con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidrato, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen a presión moderada, cloroformo/metanol 10:0 a 97:3, 20 ml/min, ϕ 50 mm x 150 mm). Se disolvió el éster así obtenido en THF (4 ml) y se añadió al mismo NaOH 0,25M (2,4 ml, 0,61 mmol). Se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo por adición de HCl 1M. Se recogieron los cristales precipitados por filtración a presión reducida, se lavaron con agua, y a continuación se secaron a presión reducida, para proporcionar de ese modo un compuesto (a) (150 mg, 66%) como un sólido incoloro.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10-1,40 (m, 4H), 1,80-2,20 (m, 8H), 3,15-4,30 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). MS (ESI) m/z 617 ($M+1$) $^+$;

Anál. Calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 59,52; H, 5,80; N, 6,72.

Encontrado: C, 59,36; H, 5,72; N, 6,68.

15 Ejemplo 1 (Síntesis del compuesto (1): Tipo I)

Se suspendió el compuesto (a) (5,0 g, 8,1 mol) en acetona (100 ml) y se añadió a la suspensión NaOH acuoso 1M (8,1 ml), seguido de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente mediante el uso de un agitador. Se recogieron los cristales precipitados por filtración a presión reducida, se lavaron con acetona y a continuación se secaron a presión reducida. Se controlaron las condiciones de humedad de los cristales así secados en un ambiente con una humedad relativa del 52% o superior, para proporcionar así 5,6 gr. (95%) del compuesto (1) del título como agujas blancas. Se identificó el compuesto como del tipo I por difracción de rayos X en polvo. Anál. Calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C, 51,10; H, 6,09; N, 5,76; Cl, 9,73; Na, 3,16

Encontrado: C, 50,80; H, 5,99; N, 5,60; Cl, 9,70; Na, 3,41

Ejemplo 2 (Síntesis del compuesto (1): Tipo II)

25 Se disolvió el compuesto (1) (15,0 g) en acetona hidratada al 50% (90 ml) a una temperatura de 30 a 40°C. Se eliminó la materia insoluble por filtración, y se añadió al filtrado acetona (360 ml), seguido de agitación durante 20 horas a temperatura ambiente mediante el uso de palas de agitación. Se recogieron los cristales precipitados por filtración a presión reducida, se lavaron con acetona hidratada al 10% y a continuación se secaron a presión reducida. Se controlaron las condiciones de humedad de los cristales así secados en una atmósfera de una humedad relativa del 52% o superior, para proporcionar de ese modo 14,2 gr. (95%) del compuesto (1) del título como cristales laminares blancos. Se identificó el compuesto así obtenido como de tipo II por difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo Comparativo 1 (Síntesis de una sal de litio del compuesto (a))

35 Se suspendió el compuesto (a) (112 mg, 0,18 mmol) en etanol (5 ml) y se añadió a la suspensión LiOH acuoso 1M (0,18 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida, de manera que se secó la mezcla hasta convertirse en un sólido. Se disolvió el residuo en acetonitrilo hidratado al 20% (3 ml) con calor, y se dejó reposar la solución durante dos días a 4°C. Se recogieron los cristales así precipitados por filtración a presión reducida y a continuación se secaron a temperatura ambiente durante un día, para proporcionar de ese modo 98 mg (78%) de una sal de litio del compuesto (a) como cristales blancos. Anál. Calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{LiN}_3\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C, 53,61; H, 6,10; N, 6,05; Cl, 10,21

40 Encontrado: C, 53,47; H, 6,08; N, 6,02; Cl, 10,33

De forma similar, se prepararon una sal de etanolamina, una sal de dibenciletilendiamina, y una sal de t-butilamina del compuesto (a).

Ejemplo de Ensayo 1

45 Se evaluaron, respectivamente, el compuesto (1), el compuesto (a) y las sales del compuesto (a) preparados en el Ejemplo 1, en el Ejemplo de Referencia 1 y en el Ejemplo Comparativo 1, en términos de adsorción/desorción de humedad. En concreto, se determinó la cantidad de agua adsorbida en o desorbida de cada compuesto sometiendo los cristales (aproximadamente 20 mg) de cada compuesto a una microbalanza (aparato automático de adsorción de vapor) y midiendo el tiempo transcurrido para el cambio en el peso a unas humedades relativas (RH) comprendidas entre el 10 y el 90%.

50 Como resultado, el compuesto (a) resultó presentar un cambio en el peso a una RH del 40 al 60%, y fue difícil determinar su forma hidratada (Fig. 1). La sal de t-butilamina del compuesto (a) resultó presentar un ligero cambio en el peso, lo que indica que la sal plantea una preocupación con respecto a la estabilidad durante el almacenamiento (Fig. 2). Por el contrario, el compuesto (1) resultó no presentar ningún cambio en el peso en

condiciones típicas de humedad y por lo tanto era estable (Fig. 3). La sal de litio, la sal de etanolamina y la sal de dibenciletilendiamina del compuesto (a) resultaron ser estables en condiciones típicas de humedad.

Ejemplo de Ensayo 2

5 Se evaluaron, respectivamente, el compuesto (1), el compuesto (a) y las sales del compuesto (a) preparados en el Ejemplo 1, en el Ejemplo de Referencia 1 y en el Ejemplo Comparativo 1, en términos de solubilidad en agua (37°C).

Como resultado, como se muestra en la Tabla 1, el compuesto (a) resultó tener una solubilidad en agua considerablemente baja. Por el contrario, el compuesto (1) resultó y la sal de t-butilamina del compuesto (a) resultaron tener una solubilidad en agua muy alta.

Tabla 1

	Agua
	Solubilidad (µg/ml)
Compuesto (a)	0,653
Sal de etanolamina	896
Sal de dibenciletilendiamina	74,3
Sal de litio	838
Sal de t-butilamina	>1.000
Compuesto (1)	>1.000

10

Ejemplo 3

Los Ejemplos 1 y 2 muestran que las formas de los cristales producidos varían dependiendo de las condiciones de cristalización. Se realizaron intentos para controlar el polimorfismo cristalino. Los resultados indican que la forma cristalina no puede controlarse mediante la temperatura de cristalización, el contenido de agua del disolvente hidratado o el tiempo de agitación, pero puede controlarse mediante estimulación por agitación. En concreto, cuando una estimulación por agitación de ese tipo es débil (agitación con palas), se producían cristales de tipo II (cristales laminares) mientras que cuando era fuerte (agitación con agitador), se producían cristales de tipo I (agujas). Los inventores han estudiado la transición cristalina a lo largo del tiempo en agitación con palas en acetona hidratada al 10%. Como resultado de la difracción de rayos X en polvo de los cristales generados, los patrones de difracción muestran que aparecía un pico de $2\theta=20^\circ$ atribuido a los cristales de tipo I tres días después de iniciar la agitación, y el pico crecía a medida que se prolongaba el tiempo de agitación. Estos resultados sugieren que la transición cristalina a tipo I se produce bajo agitación con palas a temperatura ambiente.

La Fig. 4 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de los cristales de tipo I y de tipo II, y la Tabla 2 muestra los picos de los patrones.

25

Tabla 2

Cristales de tipo I		Cristales de tipo II	
Ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$	Intensidad	Ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$	Intensidad
7,2	Intenso	7,2	Intenso
9,6	Débil	9,5	Débil
12,0	Débil	11,9	Débil
12,5	Débil	12,7	Débil
12,9	Débil	13,4	Débil
13,3	Débil	14,4	Intermedio
14,4	Débil	14,8	Débil
15,0	Intermedio	15,8	Débil

17,3	Ligeramente intenso	17,3	Ligeramente intenso
18,5	Débil	18,6	Intermedio
18,9	Débil	18,9	Ligeramente intenso
19,8	Intermedio	19,4	Débil
21,6	Intenso	20,4	Débil
22,7	Intermedio	21,6	Intenso
24,1	Ligeramente intenso	22,7	Ligeramente intenso
24,6	Débil	24,0	Intermedio
25,1	Intermedio	24,3	Intermedio
25,8	Débil	24,6	Intermedio
26,8	Intermedio	25,0	Débil
27,1	Débil	25,9	Intermedio
27,7	Débil	27,6	Intermedio
29,0	Intermedio	28,9	Intermedio
29,6	Débil	29,6	Débil
30,5	Intermedio	31,5	Intermedio
31,5	Intermedio	33,6	Débil
32,2	Débil	35,0	Débil
32,9	Débil	35,5	Débil
34,1	Débil		

Se evaluaron los cristales de tipo I y de tipo II en términos de adsorción/desorción de humedad y de solubilidad en agua de manera similar a la descrita en los Ejemplos de Ensayo 1 y 2. Los resultados se muestran en la Fig. 5 y en la Tabla 3.

5

Tabla 3

Forma cristalina	Agua
	Solubilidad ($\mu\text{g/ml}$)
Tipo I	>1.000
Tipo II	>1.000

El compuesto (1) de la presente invención resultó tener una actividad inhibitoria de VLA-4 comparable a la del compuesto (a).

REIVINDICACIONES

1. Trans-4-[1-[2,5-dicloro-4-[(1-metil-1H-3-indolilcarbonil) amino]fenilacetil]-(4S)-metoxi(2S)-pirrolidinilmetoxi] ciclohexanocarboxilato de sodio pentahidratado.
- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, que se encuentra en forma de cristales.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que se encuentra en forma de cristales laminares.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se encuentra en forma de cristales que presentan picos característicos del ángulo de difracción (2θ), medido por difracción de rayos X en polvo, a 7,2, 17,3, 18,9, 19,4, 20,4 y 21,6 ($^{\circ}$).
- 10 5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que se encuentra en forma de agujas.
6. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 5, que se encuentra en forma de cristales que presentan picos característicos del ángulo de difracción (2θ), medido por difracción de rayos X en polvo, a 7,2, 12,9, 17,3, 18,9, 19,8, 21,6, 26,8 y 30,5 ($^{\circ}$).
- 15 7. Medicamento que contiene, como ingrediente activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Medicamento según la reivindicación 7, que es un fármaco profiláctico y/o terapéutico para un trastorno debido a la adhesión celular.
9. Medicamento según la reivindicación 8, en el que el trastorno debido a la adhesión celular se selecciona de entre las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, las metástasis cancerosas, el asma bronquial, la obstrucción nasal, la diabetes, la artritis, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la enfermedad intestinal inflamatoria y el rechazo de trasplante.
- 20 10. Composición medicinal que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como medicamento.
- 25 12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento, en el que el medicamento es un fármaco profiláctico y/o terapéutico para un trastorno debido a la adhesión celular.
13. Uso según la reivindicación 12, en el que el trastorno debido a la adhesión celular se selecciona de entre las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, las metástasis cancerosas, el asma bronquial, la obstrucción nasal, la diabetes, la artritis, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la enfermedad intestinal inflamatoria y el rechazo de trasplante.
- 30

Fig. 1

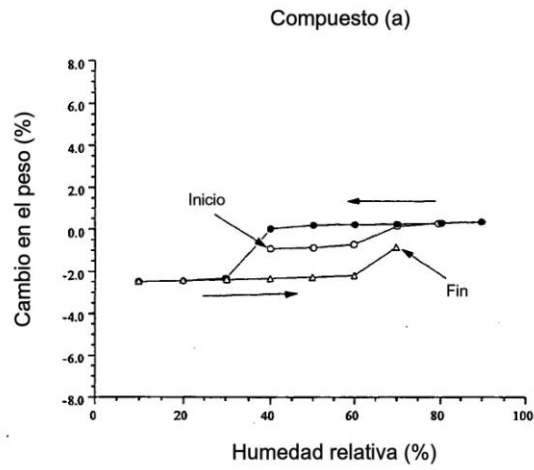


Fig. 2

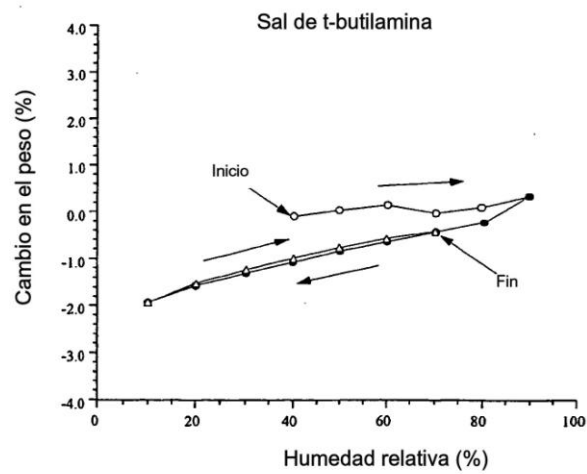


Fig. 3

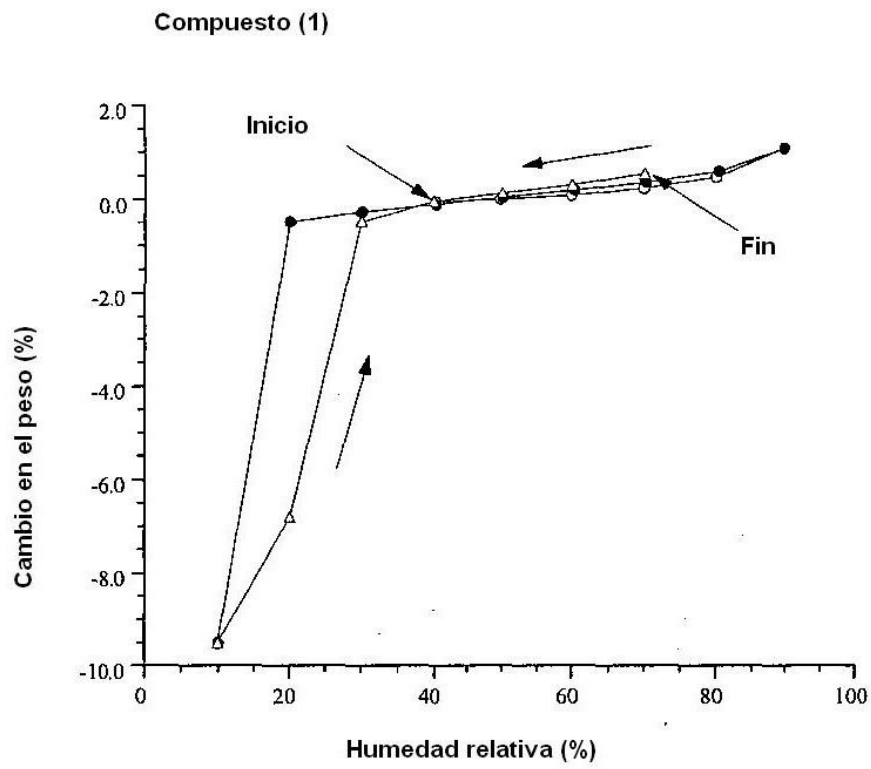


Fig. 4

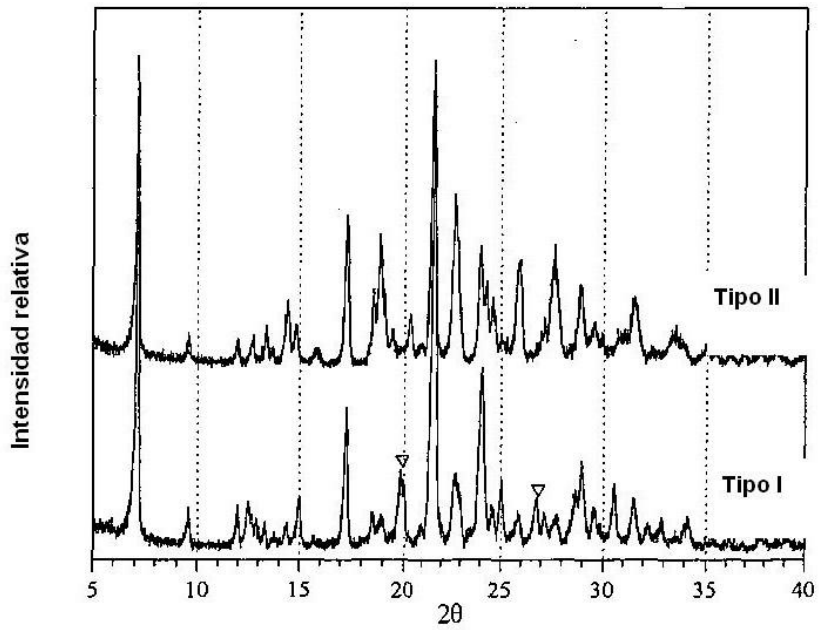
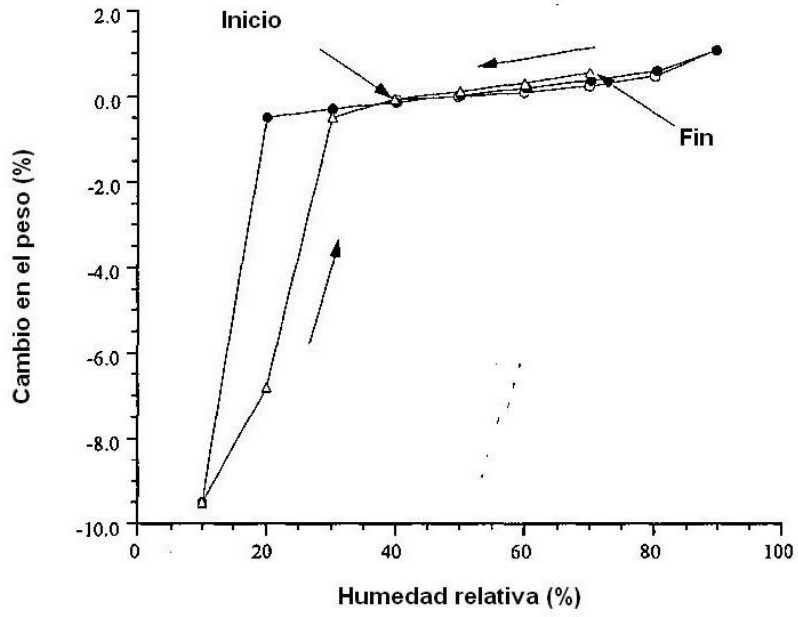


Fig. 5

A (Tipo I)



B (Tipo II)

