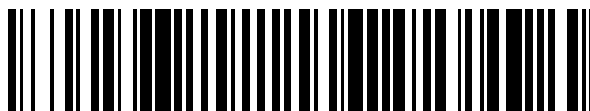


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 555**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009 E 09744242 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2315765**

54 Título: **Formas sólidas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol y métodos de utilización de las mismas**

30 Prioridad:

18.06.2008 US 73398 P

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

22.04.2013

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**BURGOON, HUGH ALFRED;
BUTTAR, SUZANNE MARIE y
FRAMPTON, CHRISTOPHER STEPHEN**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 401 555 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

Formas sólidas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol y métodos de utilización de las mismas.

5

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional US no. 61/073,398 presentada el 18 de junio de 2008.

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas sólidas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol.

2. Antecedentes de la invención

Diferentes formas sólidas del mismo compuesto pueden presentar propiedades sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la forma amorfa de un fármaco puede mostrar diferentes características de disolución y diferentes patrones de biodisponibilidad que su forma o formas cristalinas, propiedades que pueden afectar a cómo debe administrarse el fármaco para conseguir un efecto óptimo. Las formas amorfas y cristalinas de un fármaco también pueden presentar diferentes propiedades de manipulación (por ejemplo la fluidez y la compresibilidad), tasas de disolución, solubilidades y estabildades, la totalidad de las cuales puede afectar a la preparación de las formas de dosificación. En consecuencia, el acceso a múltiples formas de un fármaco resulta deseable por una diversidad de motivos. Además, las autoridades reguladoras (por ejemplo la U.S. Food and Drug Administration) pueden requerir la identificación de todas las formas sólidas (por ejemplo polimórficas) de una nueva sustancia farmacológica antes de que los productos la contengan. A. Goho, Science News 166(8):122-123, 2004.

15

Los compuestos pueden existir en una o más formas cristalinas, pero la existencia y las características de dichas formas no puede predecirse con certeza. Además, no existen procedimientos estándares para la preparación de todas las formas polimórficas posibles de un compuesto. Incluso, después de identificar un polimorfo, la existencia y las características de otras formas sólo puede determinarse mediante experimentación adicional. Id.

20

25

30

3. Descripción resumida de la invención

La presente invención se refiere, en parte, a formas sólidas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butan-1,2,3,4-tetraol e hidratos del mismo. Algunas formas sólidas particulares son cristalinas.

35

Una realización de la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas indicadas en la presente memoria.

40

Otra realización comprende métodos de tratamiento, control y prevención de diversas enfermedades y condiciones, comprendiendo la utilización de las formas sólidas indicadas en la presente memoria.

45

4. Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de los polvos (XRPD) de hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol cristalino. El difractograma se obtuvo utilizando un sistema Bruker D8 Advance (radiación K α de Cu) con un detector VANTEC-1.

50

La figura 2 es un espectro de FT-Raman de hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol cristalino. El espectro se obtuvo utilizando un Bruker RFS100 con excitación a 1.064 nm.

55

La figura 3 es un patrón XRPD de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol anhidro cristalino. El difractograma se obtuvo utilizando un sistema Bruker D8 Advance (radiación K α de Cu) con un detector VANTEC-1.

60

La figura 4 es un espectro de FT-Raman de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol anhidro cristalino. El espectro se obtuvo utilizando un Bruker RFS100 con excitación a 1.064 nm.

65

La figura 5 es una representación de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol anhidro a partir de una única estructura cristalina del compuesto. Se muestran los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos no hidrógeno al nivel de probabilidad del 50 por ciento. Se muestran los átomos de hidrógeno con un radio arbitrariamente pequeño.

5. Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, en parte, a formas sólidas (por ejemplo cristalinas) de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol e hidratos del mismo. El compuesto es un inhibidor de la S1P liasa, y se cree

que resulta útil en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. Ver la solicitud de patente US nº 12/038.872, de Augeri *et al.*, presentada el 28 de febrero de 2008.

5 La presente invención se refiere además a formas de dosificación que comprenden formas sólidas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol e hidratos del mismo, y a métodos de utilización de los mismos.

5.1. Definiciones

10 A menos que se indique lo contrario, los términos "controla", "controlando" y "control" comprenden prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno y/o alargar el tiempo durante el que un paciente quien ha sufrido la enfermedad o trastorno permanece en estado de remisión. Los términos comprenden modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o modificar la manera en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

15 A menos que se indique lo contrario, los términos "previene", "previniendo" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente empiece a sufrir la enfermedad o trastorno especificado, lo que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos comprenden la profilaxis.

20 A menos que se indique lo contrario, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o condición, o uno o más síntomas asociados a la enfermedad o condición, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad o condición. La expresión "cantidad profilácticamente efectiva" puede comprender una
25 cantidad que mejora la profilaxis global o que incrementa la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A menos que se indique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o condición, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o condición. Una cantidad
30 terapéuticamente efectiva de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el control de la enfermedad o condición. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" puede comprender una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de una enfermedad o condición, o que incrementa la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

35 A menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente sufre la enfermedad o trastorno especificado, reduciendo la severidad de la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas, o retrasando o enlenteciendo la progresión de la enfermedad o trastorno.

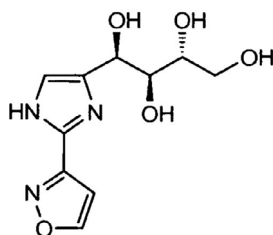
40 A menos que se indique lo contrario, el término "incluyen" presenta el mismo significado que "incluyen, aunque sin limitación", y el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, aunque sin limitación". De manera similar, la expresión "tal como" presenta el mismo significado que la expresión "tal como, aunque sin limitación".

45 A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente antes de una serie de nombres debe interpretarse como aplicable a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos" presenta el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

50 Debe indicarse además que cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se supone que se encuentra unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos ilustrados con una línea continua paralela a una línea discontinua comprenden enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo aromáticos), en caso de permitirlo las valencias. Las estructuras que representan compuestos con uno o más centros quirales pero que no indican la estereoquímica (por ejemplo con líneas en negrita o líneas de puntos)
55 comprenden estereoisómeros puros y mezclas (por ejemplo mezclas racémicas) de los mismos. De manera similar, los nombres de compuestos que presentan uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de dichos centros comprenden estereoisómeros puros y mezclas de los mismos.

5.2. Formas sólidas

60 La presente invención se refiere a formas sólidas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol:



e hidratos del mismo. Algunas formas sólidas particulares son cristalinas.

5 Una realización de la invención comprende hidratos cristalinos de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol. Un hidrato particular presenta una proporción de agua:compuesto de aproximadamente 0,7 (es decir, aproximadamente 0,7 moles de agua a 1,0 mol de compuesto). En el presente compuesto, el término "aproximadamente se refiere a $\pm 0,2$ moles de agua.

10 Un hidrato particular presenta un endotermo de calorimetría de escaneo diferencial (DSC) con un pico en aproximadamente 164°C. En este contexto, el término "aproximadamente" indica $\pm 5,0^\circ\text{C}$. En una realización, el hidrato proporciona un patrón de difracción de rayos X de los polvos (XRPD) que contiene picos en aproximadamente 9,2, 11,2, 15,8, 16,8, 20,4, 21,0 y/o 22,5 grados 2θ . En este contexto, el término "aproximadamente" indica $\pm 0,3$ grados. Tal como es conocido por el experto en la materia, las intensidades relativas de picos en un patrón de XRPD pueden variar dependiendo de cómo la muestra se prepara y de cómo se recogen los datos. Considerando lo anterior, un ejemplo de un patrón de XRPD de esta forma se proporciona en la figura 1. Un ejemplo de un espectro de FT-Raman de esta forma se proporciona en la figura 2.

20 Otra realización comprende (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol anhidro cristalino. Una forma de este compuesto presenta un endotermo de DSC con un pico en aproximadamente 204°C. En este contexto, el término "aproximadamente" indica $\pm 5,0^\circ\text{C}$. Esta forma proporciona un patrón de XRPD que contiene picos en aproximadamente 8,6, 17,3, 18,0, 25,2 y/o 26,1 grados 2θ . En este contexto, el término "aproximadamente" indica $\pm 0,2$ grados. Un ejemplo de un patrón de XRPD de esta forma se proporciona en la figura 3. Un ejemplo de un espectro de FT-Raman de esta forma se proporciona en la figura 4.

25 Las formas sólidas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol pueden obtenerse en forma de cristales simples, y pueden utilizarse cristales simples de calidad suficiente para obtener estructuras de rayos X de cristales simples del compuesto. Por ejemplo, un cristal simple de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol anhidro se utilizó para generar la estructura tridimensional mostrada en la figura 5.

30 La presente invención comprende sólidos que son mezclas de formas amorfas y formas cristalinas. Determinados sólidos comprenden (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol cristalino o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de por lo menos aproximadamente 50, 75, 80, 85, 90, 95 ó 99 por ciento en peso.

35 **5.3. Métodos de utilización**

La presente invención comprende un método para modular (por ejemplo incrementar) la cantidad de S1P en un paciente (por ejemplo un ser humano) que necesita del mismo, que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (es decir, un compuesto dado a conocer en la presente memoria).

Otra realización comprende un método para reducir el número de células T en la sangre de un paciente, que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

45 Otra realización comprende un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad afectada (o que presenta síntomas afectados por) los niveles de S1P, que comprende administrar en un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Otra realización comprende un método para suprimir una respuesta inmunológica en un paciente, que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

55 Otra realización comprende un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de enfermedades y trastornos se incluyen la espondilitis anquilosante, el asma (por ejemplo el asma bronquial), la dermatitis atópica, la enfermedad de Behcet, la enfermedad del injerto contra el huésped, el síndrome de Kawasaki, el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, la polinosis, la soriasis, la artritis sorriática, la artritis reumatoide, el

escleroderma, el rechazo del trasplante (por ejemplo de órgano, de células o de médula ósea), la diabetes de tipo 1 y la uveítis.

Entre las enfermedades y trastornos adicionales se incluyen la enfermedad de Addison, el síndrome antifosfolípido, la gastritis atrófica autoinmunitaria, aclorhidria autoinmunitaria, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, el síndrome de Cushing, la dermatomiositis, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la atrofia adrenal idiopática, trombocitopenia idiopática, el síndrome de Lambert-Eaton, penfigoide, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Raynaud, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de Schmidt, síndrome de Sjogren, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, tirotoxicosis, colitis ulcerosa y granulomatosis de Wegener.

La cantidad, vía de administración y programa de dosificación de un compuesto dependerán de factores tales como la indicación específica que debe tratarse, o controlarse, y de la edad, sexo y condición del paciente. Las funciones desempeñadas por dichos factores son bien conocidos de la técnica, y pueden incluirse en la experimentación rutinaria. En una realización particular, se administra un compuesto de la invención en un paciente humano en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mpk.

5.4. Formulaciones farmacéuticas

La presente invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Determinadas composiciones farmacéuticas son formas individuales de dosificación unitaria para la administración oral, mucosal (por ejemplo nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o la administración transdérmica en un paciente. Entre las formas de dosificación se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, tabletas, comprimidos ovalados, cápsulas tales como cápsulas de gelatina blanda elásticas, sellos, trociscos, pastillas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (pastas húmedas), pastas, polvos, apósitos, cremas, cubiertas, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo sprays nasales o inhaladores), geles, formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral o mucosal en un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires, formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral en un paciente, y sólidos estériles (por ejemplo sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral en un paciente.

La formulación debe adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de la presente invención de la degradación dentro del tracto gastrointestinal. De manera similar, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la administración del ingrediente o ingredientes activos en el sitio de acción. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos en formulaciones liposómicas con el fin de protegerlas de los enzimas degradativos, facilitar el transporte en el sistema circulatorio y llevar a cabo el transporte a través de las membranas celulares hasta los sitios intracelulares.

La composición, forma y tipo de una forma de dosificación variará dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes activos comprendidos en la misma, que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Ésta y otras maneras en las que se diferencian formas de dosificación específicas comprendidas en la presente invención resultarán evidentes para el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA, 1990.

5.4.1. Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, aunque sin limitarse a ellas, tabletas (por ejemplo tabletas masticables), comprimidos ovalados, cápsulas y líquidos (por ejemplo jarabes saborizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA, 1990.

Las formas de dosificación oral típicas se preparan mediante combinación del ingrediente o ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. Los excipientes pueden presentar una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Por su forma de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas

formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos convencionales. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, conformando después el producto en la presentación deseada en caso necesario. Pueden incorporarse desintegrantes en las formas de dosificación sólidas para facilitar la rápida disolución. También pueden incorporarse lubricantes, para facilitar la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo tabletas).

5.4.2. Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse en los pacientes por diversas vías, incluyendo, aunque sin limitación, las vías subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales del paciente frente a los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizadas previamente a la administración en el paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación parenteral se incluyen, aunque sin limitación, soluciones listas para la inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para la inyección, suspensiones listas para la inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por el experto en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, aunque sin limitarse a ellos, cloruro sódico para inyección, solución de Ringer para inyección, solución de dextrosa para inyección, solución de dextrosa y cloruro sódico para inyección y solución de Ringer-lactato para inyección; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitarse a ellos, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol, y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitarse a ellos, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5.4.3. Formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal

Entre las formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, soluciones oftálmicas, sprays, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, ediciones 16a y 18a, Mack Publishing, Easton PA, 1980 y 1990, e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4a edición, Lea & Febiger, Philadelphia, 1985. Entre las formas de dosificación transdérmica se incluyen los parches de "tipo reservorio" o de "tipo matriz", que pueden aplicarse en la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal son bien conocidos por el experto en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular en el que se aplicará una composición o forma de dosificación farmacéutica dada.

Dependiendo del tejido específico que debe tratarse, pueden utilizarse componentes adicionales previamente o conjuntamente con el tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden utilizarse potenciadores de la penetración para ayudar a administrar los ingredientes activos en el tejido.

El pH de una composición o forma de dosificación farmacéutica o del tejido en el que se aplica la composición o forma de dosificación farmacéutica también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De manera similar, puede ajustarse la polaridad de un solvente portador, su fuerza iónica o tonicidad para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a las composiciones o formas de dosificación farmacéutica para alterar ventajosamente la hidrofiliicidad o lipofiliicidad de uno o más ingredientes activos, de manera que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir de vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o surfactante, y como agente potenciador de la administración o de la penetración. Pueden utilizarse diferentes sales, hidratos o hidratos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

6. Ejemplos

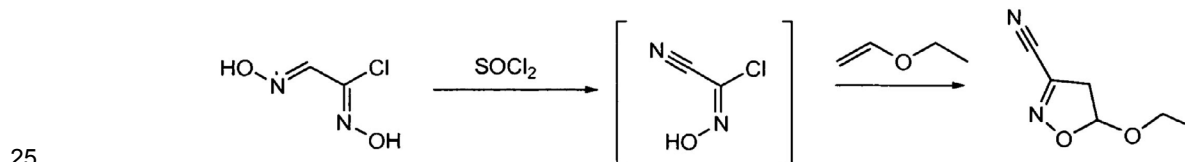
Se entenderán aspectos de la presente invención a partir de los ejemplos siguientes.

6.1. Preparación de cloruro de (1Z,2E)-N-hidroxi-2-(hidroxiimino)-acetimidoilo



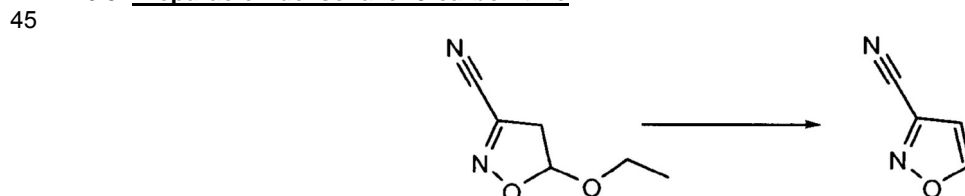
En un matraz de tres cuellos de 50 litros seco dotado de un controlador termométrico, un agitador mecánico y un embudo de introducción protegido bajo nitrógeno se cargaron 6.060 g (2,4X) de agua y 3.151 g (1,26X) de hidrocloreto de hidroxilamina. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 10 a 30 minutos hasta la disolución de los sólidos. A la solución se añadió gota a gota una solución transparente de 3.134 g (1,25X) de carbonato potásico y 28.000 g (11,2X) de agua durante 30 a 50 minutos a una temperatura de entre 20°C y 25°C, seguido de 2.500 g (1,0X) de hidrato de cloral en porciones a una temperatura de entre 20°C y 28°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 25°C y 30°C durante 4 a 5 horas y se consideró completa según la HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de entre 0°C y 5°C, seguido de la adición de 9.673 g (3,87X) de hidróxido sódico al 25% durante 60 a 90 minutos a una temperatura de entre 0°C y 5°C. Tras la adición, la mezcla de agitación se acidificó con 12.200 g (4,89X) de ácido sulfúrico al 25% a una temperatura de entre 0°C y 5°C hasta un pH de 3,0 a 3,5. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 2.775 g (1,11X) de éter metil-t-butílico. La capa orgánica agrupada se secó con 1.000 g (0,4X) de sulfato sódico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida hasta 1.500 g (0,6X) de volumen, que se diluyeron con 2.670 g (1,08X) de n-heptano y se concentraron nuevamente a 1.500 g (0,6X) de volumen. A la suspensión resultante se añadieron 2.670 g (1,08X) de n-heptano, y después se enfrió a una temperatura de entre 0°C y 5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Tras la filtración, se lavó dos veces la torta húmeda con 250 g (0,1X) de n-heptano. La torta húmeda se secó bajo vacío durante 48 horas a una temperatura de entre 30°C y 38°C, rindiendo 737,0 g de sólido blanquecino (ensayo: 98,3%; pureza: 99,2%, rendimiento: 40%). RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,44 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,27 (s, 1H); RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 143,19, 137,83; análisis elemental: observado: C, 19,54; N, 22,30; H, 2,64. Calculado para C₂H₃N₂O₂Cl: C: 19,61; N: 22,87; H: 2,47.

6.2. Preparación de 5-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-carbonitrilo



En un matraz de tres cuellos de 10 litros seco dotado de un controlador termométrico, un agitador mecánico y un embudo de introducción protegido bajo nitrógeno se cargaron 6.966,7 g (7,3X) de tetrahydrofurano y 950,0 g (1,0X) de compuesto cloruro de (1Z,2E)-N-hidroxi-2-(hidroxiimino)acetimidóilo. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C, seguido de la adición gota a gota de 1.845,2 g (1,9X) de cloruro de tionilo durante 60 a 90 minutos a una temperatura de entre 0°C y 5°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 10°C y 15°C durante 6 a 7 horas y se consideró completa según la HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío a una temperatura de entre 15°C y 20°C hasta aproximadamente 1,0 l (1,0X), seguido de la adición de un total de 950 g (0,9X) de tetrahydrofurano y la destilación para eliminar el cloruro de tionilo residual. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una solución de 2.755 g (2,9X) de etoxieteno, 6.764 g (7,12X) de tetrahydrofurano y 715,0 g (0,75X) de carbonato sódico en 3.200,0 g (3,4X) de agua durante 30 a 40 minutos a una temperatura de entre 0°C y 5°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 0°C y 5°C durante 1 a 2 horas y se consideró completa según la HPLC. La mezcla resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con 1.900 g (2,0X) de éter metil-t-butílico y después la capa orgánica agrupada se secó con 380 g (0,4X) de sulfato sódico, se filtró y después se concentró, proporcionando 549,7 g de aceite amarillo (ensayo: 60,3%; pureza: 97,0%; rendimiento: 30,5%). RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,76 (dd, J=2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,21 (dd, J=6,8 Hz, 11,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=2,0 Hz, 16H, 1H), 1,21 (T, J=6,8 Hz, 1H).

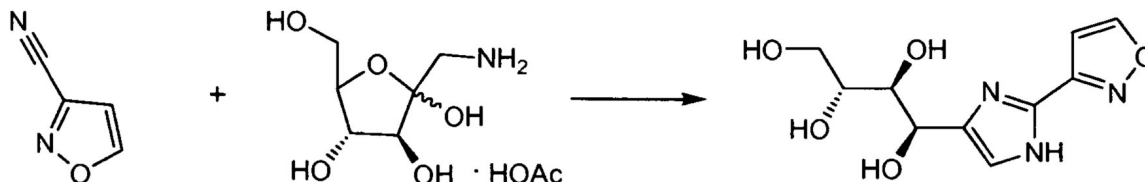
6.3. Preparación de isoxazol-3-carbonitrilo



En un matraz de tres cuellos de 10 litro seco dotado de un controlador termométrico, un agitador mecánico y un embudo de introducción protegido bajo nitrógeno se cargaron 52.000 g (18,6X) de diclorometano y 289,8 g (1,0X, 449,3 g sometidos a ensayo al 64,5% en peso, 289,8 g reales) de 5-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-carbonitrilo. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C, seguido de la adición gota a gota de 173,8 g (0,6X) de diazabicyclo[5.4.0]undeceno durante 20 a 30 minutos a una temperatura de entre 0°C y 5°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 0°C y 5°C durante 2 a 3 horas y se consideró completa según la HPLC. La mezcla de agitación se neutralizó con 1.000,0 g (3,45X) de cloruro de hidrógeno 0,1 N a una temperatura de entre 0°C y 5°C a un pH de entre 6,5 y 7,0. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 1.170 g (4,0X) de éter metil-t-butílico. Tras la separación, la capa orgánica agrupada se secó con 116 g (0,4X) de

sulfato sódico, se filtró y después se concentró bajo vacío, proporcionando isoxazol-3-carbonitrilo crudo (544,6 g sometidos a ensayo al 21,99% en peso, 119,8 g reales, rendimiento: 62%). La posterior destilación (40°C/5 mm de Hg) proporcionó 97,3 g de aceite incoloro (pureza: 99%; rendimiento: 50%). RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,64 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J=1,6 Hz, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 160,92, 139,19, 109,95, 107,40; análisis elemental: observado: C: 50,02; N: 27,74; H: 2,18. Calculado para C₄H₂N₂O: C: 51,07; N: 29,78; H: 2,14.

6.4. Preparación de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol



En un matraz de tres cuellos de 10 litros seco dotado de un controlador termométrico, un agitador mecánico y un embudo de introducción protegido bajo nitrógeno se cargaron 336,2 g (1,0X) de isoxazol-3-carbonitrilo y 4.125 g (12,3X) de metanol. A la solución bajo agitación se añadieron 449,2 g (1,34X) de metóxido sódico en metanol (al 25-30% en peso) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante la noche. La solución anteriormente indicada se transfirió a una suspensión de 880,68 g (2,62X) de sal de ácido acético fructosamina en 4.125 g (12,3X) de metanol durante 15 minutos y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 6 horas. A continuación, se añadieron 400,0 g (1,2X) de metóxido sódico en metanol (al 25-30% en peso) a la mezcla durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 6 horas adicionales y se consideró completa según la HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 3.362,3 g (10,0X) de agua y se concentró bajo presión para eliminar el metanol, se filtró y la torta se lavó dos veces con 243,2 g (0,7X) de agua, rindiendo 1.140 g de sólido blanquecino (pureza: 99,0%, ensayo: 60%).

6.5. Cristalización de hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol

Se disolvieron cinco gramos de la sal di-HCl de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol en 50 ml de agua, proporcionando una solución transparente. A esta solución se añadió NaOH 1 M hasta que el pH alcanzó un valor de aproximadamente 10 y precipitaron los sólidos. Se filtraron los sólidos y se recogieron, obteniendo 5,6 g de torta húmeda de base libre de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol.

A la torta húmeda obtenida anteriormente se añadieron 50 ml de agua (10X) y la mezcla resultante se calentó a una temperatura de 99-100°C, proporcionando una solución de color pardo transparente. Tras el enfriamiento, los sólidos iniciaron su precipitación como cristales. El enfriamiento posterior provocó que cristalizasen más sólidos hasta que la agitación resultó problemática. En este punto se filtraron los sólidos, se recogieron (2,36 g de base libre) y se secaron bajo vacío durante la noche a 50°C. Con el enfriamiento posterior, el filtrado produjo una segunda cantidad de cristales.

6.6. Cristalización alternativa de hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol

En un matraz de tres cuellos de 20 litros seco dotado de un controlador termométrico, un agitador mecánico y un embudo de introducción protegido bajo nitrógeno se cargaron 1.200 g de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol y 14.000,0 g (11,7X) de agua. La mezcla se calentó a una temperatura de entre 90°C y 97°C hasta disolver el sólido por completo. Tras la filtración final, la solución se enfrió hasta una temperatura de entre 15°C y 20°C, se filtró, se lavó con 1.200 g (1,0X) de agua y 1.200 g (1,0X) de etanol, después se secó bajo vacío a una temperatura de entre 40°C y 45°C, rindiendo 980 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

6.7. Cristalización de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol anhidro

Se calentó hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol (726 g) en 7.200,0 g (10,0X) de etanol durante 3 a 3,5 horas a una temperatura de entre 75°C y 80°C y después se enfrió lentamente hasta una temperatura de entre 10°C y 15°C y se agitó durante 2 a 2,5 horas a una temperatura de entre 10°C y 15°C. Se filtraron los sólidos, se lavaron con 726 g (1,0X) de etanol y se secaron bajo vacío durante 20 horas a una temperatura de entre 30°C y 40°C, rindiendo 663 g de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol anhidro en forma de sólido blanquecino. RMN-¹H (DMSO-d₆ con una gota de DCl, 400 MHz) δ 8,71 (t, J=0,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,89 (t, J=0,8 Hz, 1H), 5,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 3,53-3,69 (m, 3H), 3,49-3,52 (m, 1H); RMN-¹³C (DMSO-d₆ con una gota de DCl, 100 MHz) δ 163,2, 149,6, 139,0, 133,0, 118,5, 104,8, 73,4, 71,4, 65,2, 63,8; análisis elemental: observado: C: 44,50; N: 15,77; H: 5,39. Calculado para C₁₀H₁₃N₃O₅: C: 47,06; N: 16,46; H: 5,13.

6.8. Estructura de cristal simple de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol anhidro

5 Se hicieron crecer cristales de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol a partir de nitrometano mediante evaporación lenta tras la maduración durante 48 horas. Se observaron cristales que presentaban dos tipos de morfología: agujas muy finas y bastones. Se utilizó un cristal con forma de varilla para obtener una estructura de cristal simple del compuesto.

10 Los datos se obtuvieron utilizando un detector de área de CCD Pt-135 Apex, ánodo de Cu giratorio Microstar H (K α de Cu) y software Bruker SHELXTL. La técnica de afinamiento fue la de cuadrados mínimos (matriz completa) en F². La bondad de ajuste de F² fue de 1,004. La forma de cristal simple mostraba las propiedades indicadas en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1. Muestra y datos del cristal

Hábito cristalino	Listón incoloro	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Dimensiones de la celda unitaria	a=4,8401(3) Å	$\alpha=90^\circ$
	b=20,2537(13) Å	$\beta=92,042(2)^\circ$
	c=5,5882(4) Å	$\gamma=90^\circ$
Volumen	547,46(6) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,548 mg/m ³	

15

La figura 5 proporciona una vista de una molécula del compuesto a partir de la estructura cristalina.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que es (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol cristalino o un hidrato del mismo.
- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, que es hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol cristalino.
3. Compuesto según la reivindicación 2, que presenta un endotermo de DSC con un pico en $164 \pm 5,0^{\circ}\text{C}$.
- 10 4. Compuesto según la reivindicación 2, que presenta un patrón de RPD que contiene picos en $9,2 \pm 0,3$ grados 2θ , o que presenta un patrón de XRPD que contiene picos en $15,8$ y $16,8 \pm 0,3$ grados 2θ , o que presenta un patrón de XRPD que contiene picos en $20,4$, $21,0$ y $22,5 \pm 0,3$ grados 2θ , en el que el patrón de XRPD se obtiene utilizando radiación de $K\alpha$ de Cu.
- 15 5. Compuesto según la reivindicación 1, que es (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol anhidro cristalino.
6. Compuesto según la reivindicación 5, que presenta un endotermo de DSC con un pico en $204 \pm 5,0^{\circ}\text{C}$.
- 20 7. Compuesto según la reivindicación 5, que presenta un patrón de XRPD que contiene picos en $8,6$ y $17,3 \pm 0,2$ grados 2θ , o que presenta un patrón de XRPD que contiene picos en $18,0$ y $25,2 \pm 0,2$ grados 2θ , en el que el patrón de XRPD se obtiene utilizando radiación de $K\alpha$ de Cu.
- 25 8. Compuesto según la reivindicación 1, que es (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)bután-1,2,3,4-tetraol anhidro cristalizado en un grupo espacial $P2_1$.
9. Forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 ó una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 9, para la utilización como medicamento.
- 35 11. Compuesto o forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, en el que dicho medicamento está destinado al tratamiento, control o prevención de la espondilitis anquilosante, el asma (por ejemplo el asma bronquial), la dermatitis atópica, la enfermedad de Behcet, la enfermedad del injerto contra el huésped, el síndrome de Kawasaki, el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, la polinosis, la soriasis, la artritis sorriática, la artritis reumatoide, el escleroderma, el rechazo del trasplante (por ejemplo de órgano, de células o de médula ósea), la diabetes de tipo 1 y la uveitis.
- 40 12. Compuesto o forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 11, en el que dicho medicamento está destinado al tratamiento, control o prevención de la esclerosis múltiple.
- 45 13. Compuesto o forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 11, en el que dicho medicamento está destinado al tratamiento, control o prevención de la artritis reumatoide.

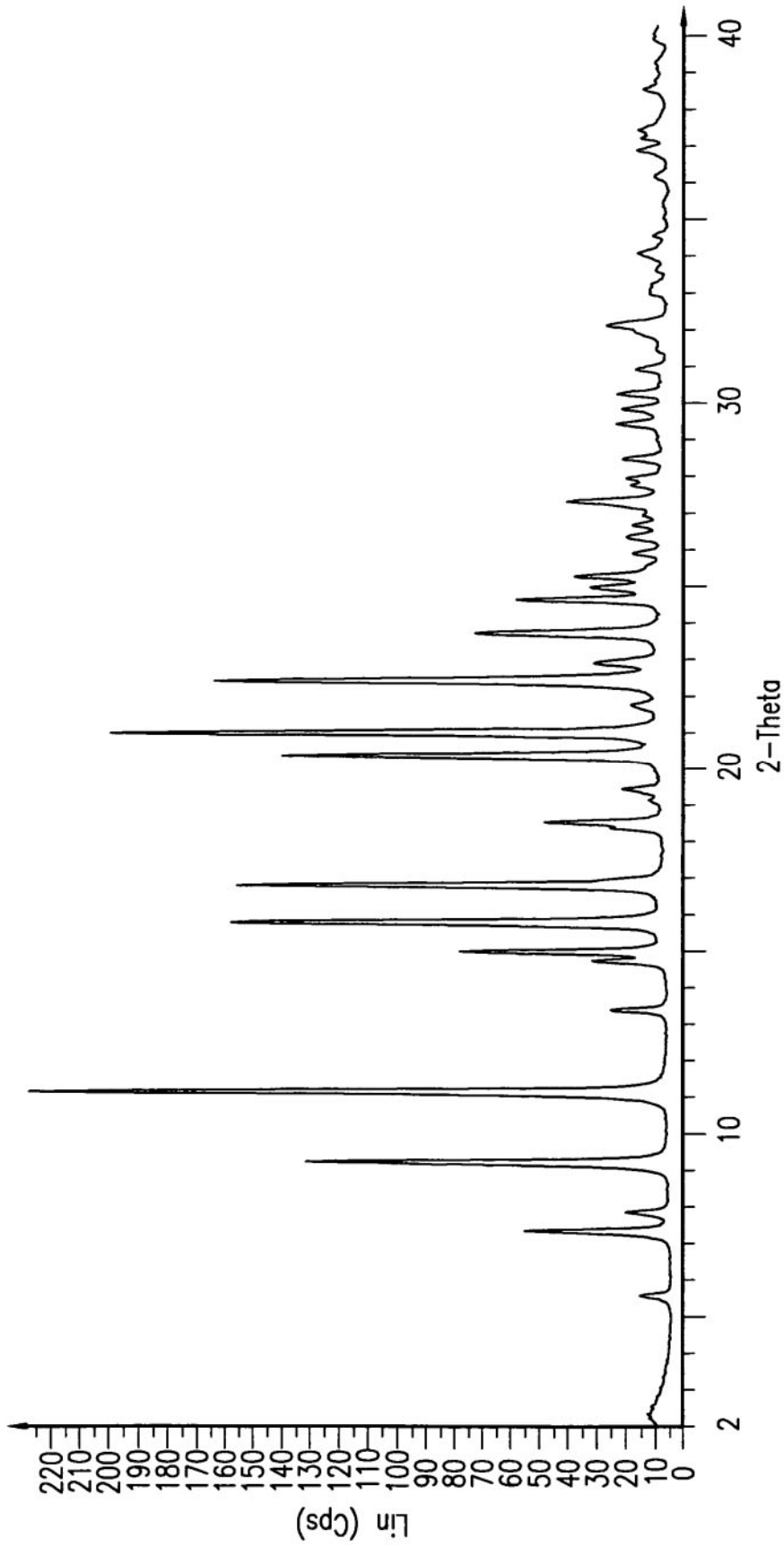


FIG. 1

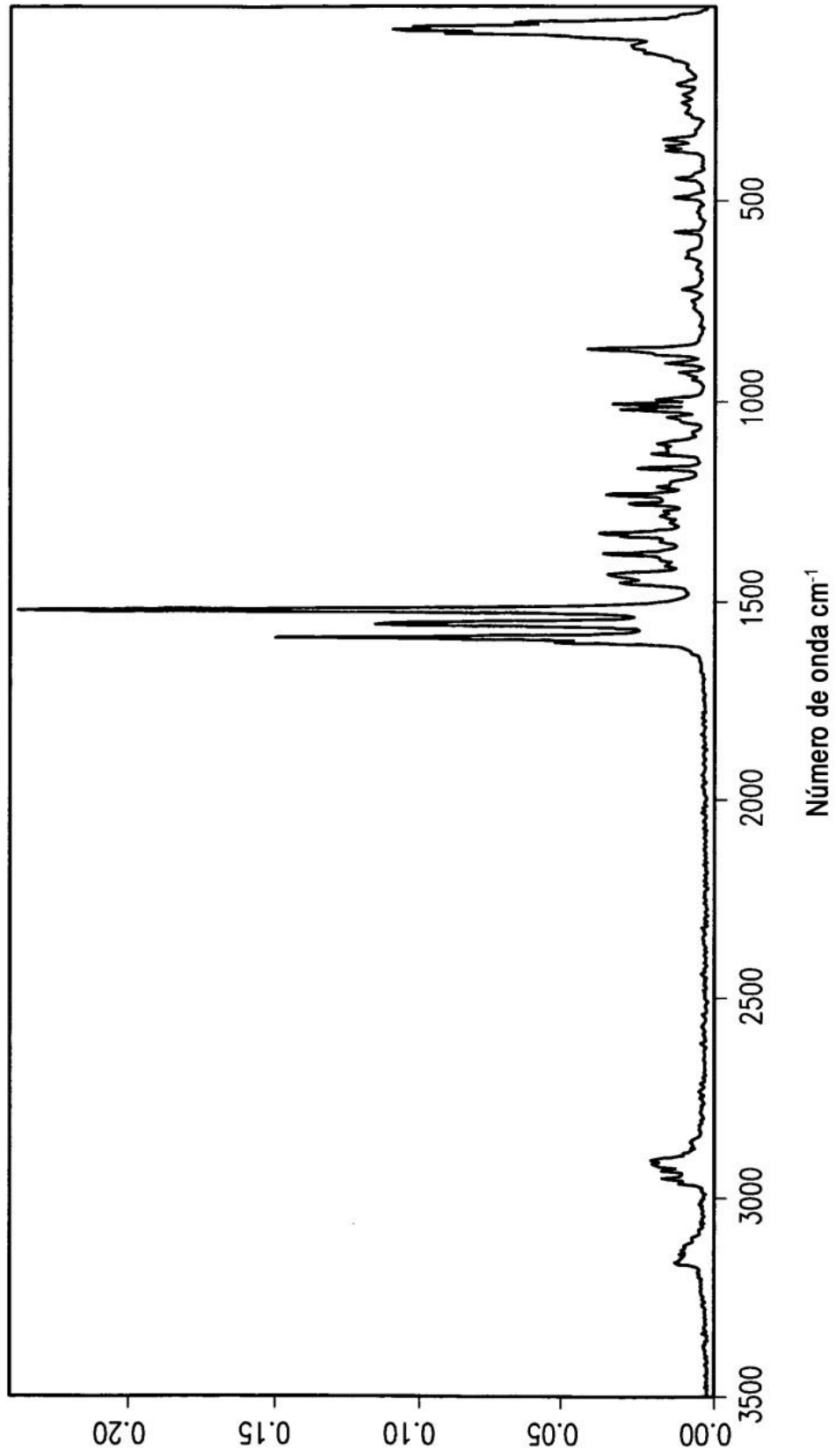


FIG. 2

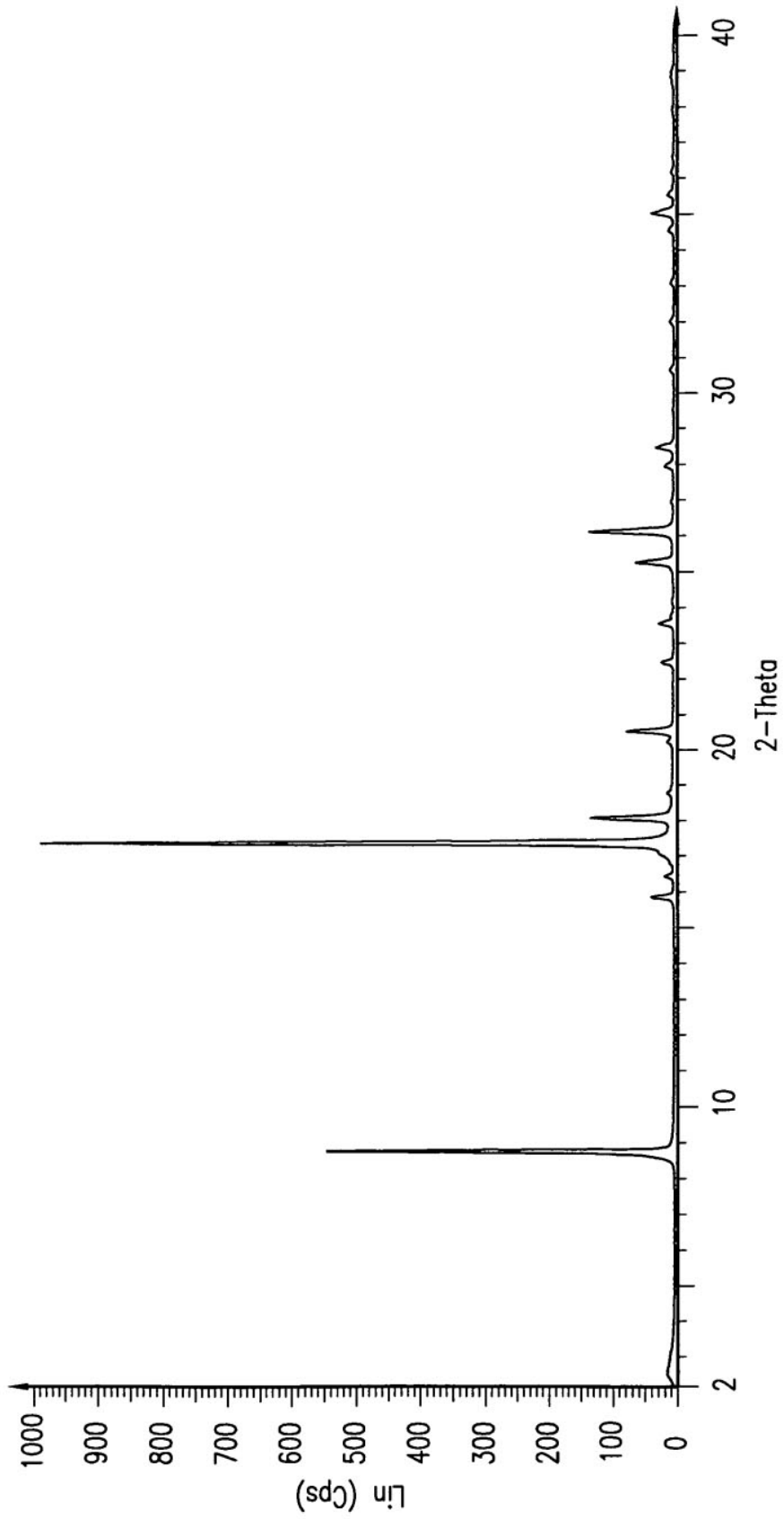


FIG. 3

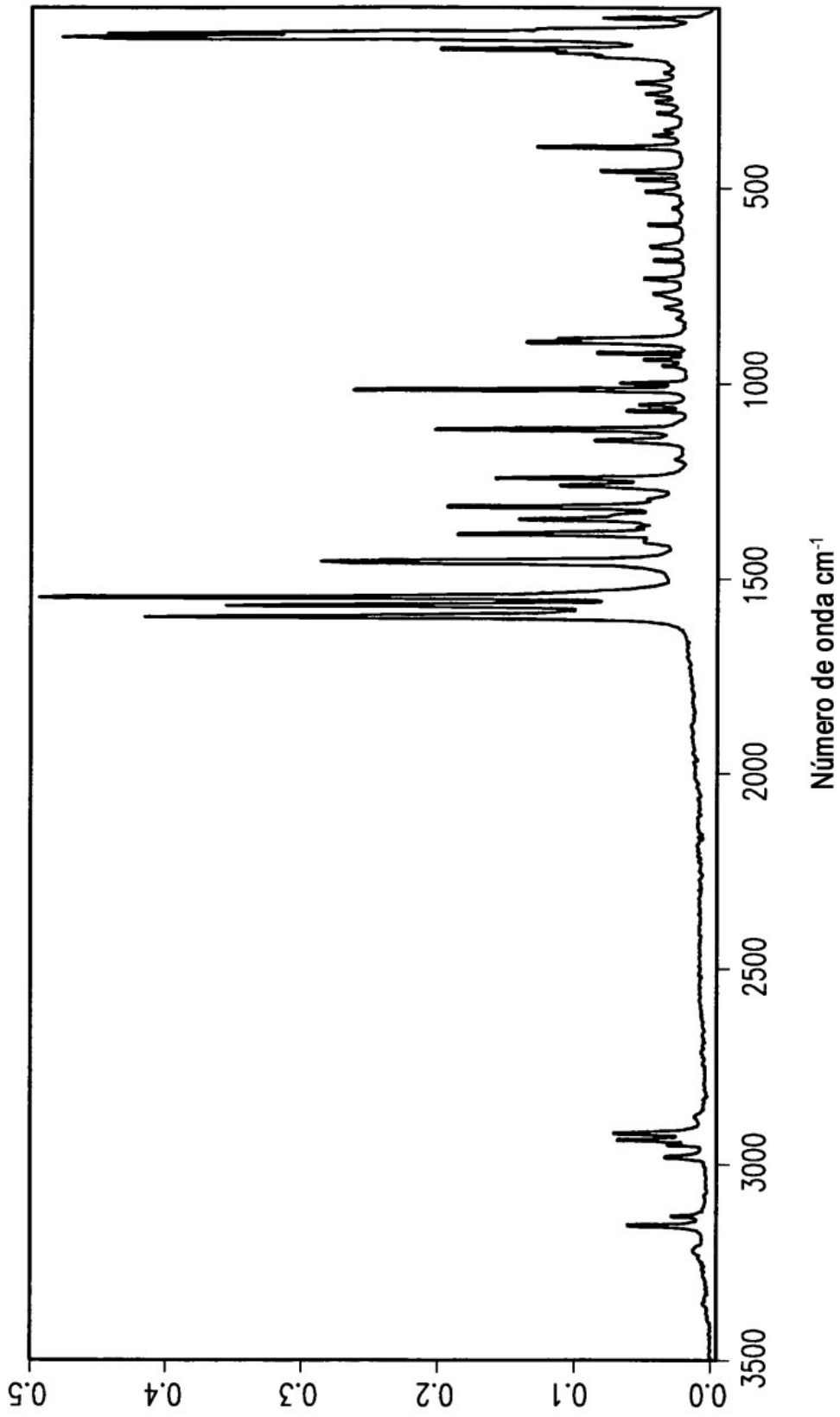


FIG. 4

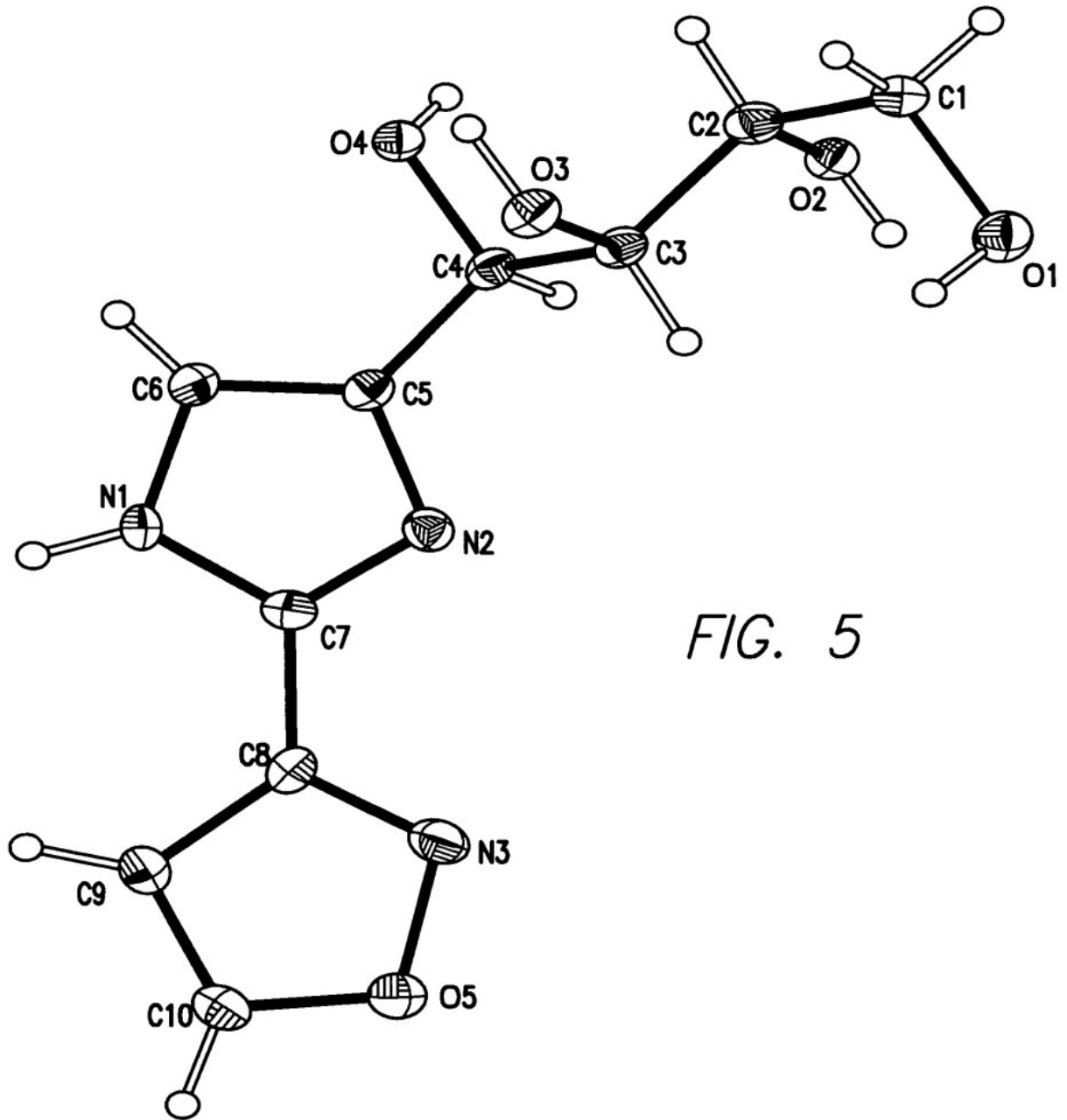


FIG. 5