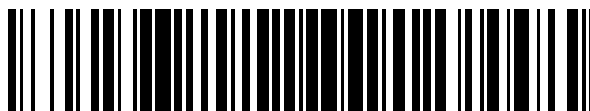


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 991**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2009** **E 09708402 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013** **EP 2303267**

54 Título: **Forma polimórfica de un derivado de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

04.02.2008 US 25879

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2013

73 Titular/es:

PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

72 Inventor/es:

BUTCHER, KENNETH JOHN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 423 991 T3

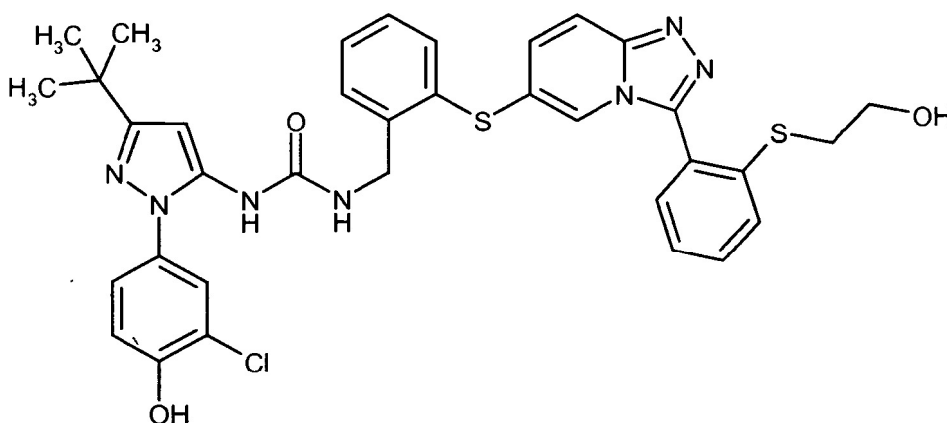
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Forma polimórfica de un derivado de [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]piridina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

La presente invención se refiere a un polimorfo de *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea y a composiciones farmacéuticas que lo comprenden y a procedimientos para fabricar dicho polimorfo. La invención se refiere además al uso del polimorfo en el tratamiento de varias afecciones, en particular al tratamiento de afecciones inflamatorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El compuesto *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea que tiene la fórmula estructural (I):



(I)

se divulga en el documento WO-A-06/018718 (véase la página 147, líneas 19-20). El compuesto es uno de un género de compuestos que se divulgan como inhibidores de la p38 MAP quinasa y, por tanto, útil en el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias alérgicas o no alérgicas, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Si un compuesto se va a desarrollar como fármaco, es importante proporcionar una forma de dicho compuesto (habitualmente conocido como sustancia farmacológica), que se pueda preparar fácilmente y purificar a gran escala, que sea estable y que no se degrade durante su almacenamiento. Dichas características normalmente se encuentran en una sustancia farmacológica cristalina y de un punto de fusión alto; un sólido cristalino con un punto de fusión alto tiende a ser fácil de purificar mediante recristalización y estable durante el almacenamiento. Además, la sustancia farmacológica debe ser adecuada para formular en una forma de dosificación escogida de acuerdo con la vía de administración prevista. Para la formulación como un polvo seco adecuado para inacción, la no higroscopicidad es particularmente importante para obtener buenas características de flujo. La compatibilidad con excipientes convencionales en el campo de inhalación, tal como lactosa y almidón, es un requisito obligatorio adicional. Además, la sustancia farmacológica normalmente requerirá el procesamiento con el fin de alcanzar un tamaño de partícula adecuado para inhalación y cualquier forma cristalina debe ser estable durante dicho procesamiento de modo que las propiedades del producto final sean predecibles y fiables. En resumen, si un compuesto es o no adecuado para comercializar como fármaco depende de hallar una forma del compuesto con una combinación única de propiedades determinadas de acuerdo con la vía de administración prevista.

Ahora, ha sido posible preparar una forma cristalina de *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea, conocida como forma B, que tiene características singulares que la hacen ideal para su administración en una formulación de polvo seco. Este polimorfo es altamente cristalino, tiene un punto de fusión de aproximadamente 226 °C, es esencialmente no higroscópico y se puede micronizar mediante molturación en chorro sin inducir cualquier cambio en forma cristalina. Es un polimorfo de baja energía y no se convierte fácilmente en cualquier otra forma polimórfica o hidratada/solvatada del compuesto. Además, muestra buena estabilidad cuando se mezcla con lactosa monohidrato y se almacena en condiciones agresivas de calor y humedad y la mezcla de lactosa se aeroliza bien cuando se usa junto con inhaladores de polvo seco.

Por tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, la forma polimórfica B de *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea.

La invención proporciona además: la forma polimórfica B de *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-

N-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea para su uso como medicamento; la forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por TNF o mediada por p38; el uso de la forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea para la fabricación de un medicamento para una enfermedad mediada por TNF o mediada por p38; una composición farmacéutica que comprende la forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea y un excipiente farmacéuticamente aceptable; una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad mediada por TNF o mediada por p38 que comprende la forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea; y un procedimiento de tratar una enfermedad mediada por TNF o mediada por p38 en un mamífero que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea. Enfermedades preferidas son enfermedades respiratorias inflamatorias, tales como asma y EPOC, en particular EPOC.

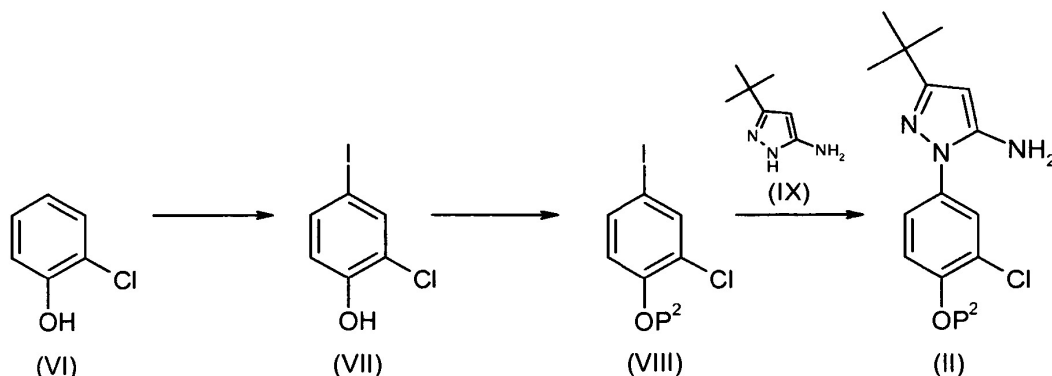
Cuando la *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea se prepara usando, por ejemplo, las vías indicadas en el documento WO-A-06/018718, se obtiene en una forma amorfa o una forma cristalina conocida como forma A. La cristalización de la forma amorfa a partir de disolventes orgánicos estándar también proporciona la forma A. No obstante, los inventores han encontrado, sorprendentemente, aunque la forma A no es la única forma cristalina del compuesto. Usando condiciones especialmente desarrolladas, la forma A se puede convertir en una segunda forma cristalina conocida como forma B. Además, la forma B es una forma más estable, de menor energía del compuesto que tiene propiedades particularmente deseables convirtiéndola en una sustancia farmacológica ideal para la administración en una formulación en polvo seco.

Con el fin de convertir la forma A en la forma B, es necesario que los cristales tomen una forma A que tenga una pureza de al menos un 95% y su reflujo en un disolvente orgánico durante un periodo extendido. El progreso de la conversión se puede monitorizar mediante análisis de muestras de acuerdo con técnicas estándar descritas más adelante, tal como difracción en polvo de rayos X. Normalmente es necesario un tiempo de reacción de al menos 12 horas, normalmente un tiempo de reacción de 12 a 48 horas, para completar la conversión, pero la reacción se puede acelerar añadiendo un cristal semilla del producto de la forma B. No obstante, el uso de una semilla no es crucial para el éxito de la reacción. Por otro lado, la pureza del material de partida es un factor importante. Si la forma A que tiene una pureza menor (p. ej., 70-80 %) se somete a las mismas condiciones, no se producirá la conversión y el producto será la forma A no modificada. Este es el caso incluso cuando la reacción se somete a tiempos de reacción largos en presencia de una semilla. Una muestra de la forma A que tiene el grado requerido de pureza se puede preparar mediante simple recristalización en varios disolventes orgánicos. El uso de una temperatura elevada también es importante, ya que la recristalización de la forma A a bajas temperaturas no conduce a la conversión en la forma B. Normalmente, la reacción se realiza a la temperatura de reflujo en un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición de más de aproximadamente 60°C (a presión atmosférica). El metanol es un disolvente preferido.

Por tanto, la invención también proporciona un procedimiento para la preparación de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea, forma B, que comprende calentar una pasta de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea, forma A, con una pureza de al menos un 95%, a reflujo, en un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición de más de aproximadamente 60°C.

El compuesto *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*'-(2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil)urea se puede preparar construyendo el grupo urea con una fuente de carbonilo tal como fenilcloroformiato y componentes amina relevantes, como se divulga en las páginas 29 y 30 del documento WO-A-06/018718. Un procedimiento preferido se establece en el Esquema 1 siguiente, en el que pH es fenilo y P¹ y P² son ambos grupos protectores de oxígeno adecuados. Ejemplos de dichos grupos protectores de oxígeno adecuados se pueden encontrar en 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Greene and Peter Wuts (tercera edición, 1999, John Wiley & Sons). Grupos protectores preferidos son grupos are tri(C₁-C₆)alquilsililo. Más preferentemente, P¹ y P² son triisopropilsililo.

Esquema 2



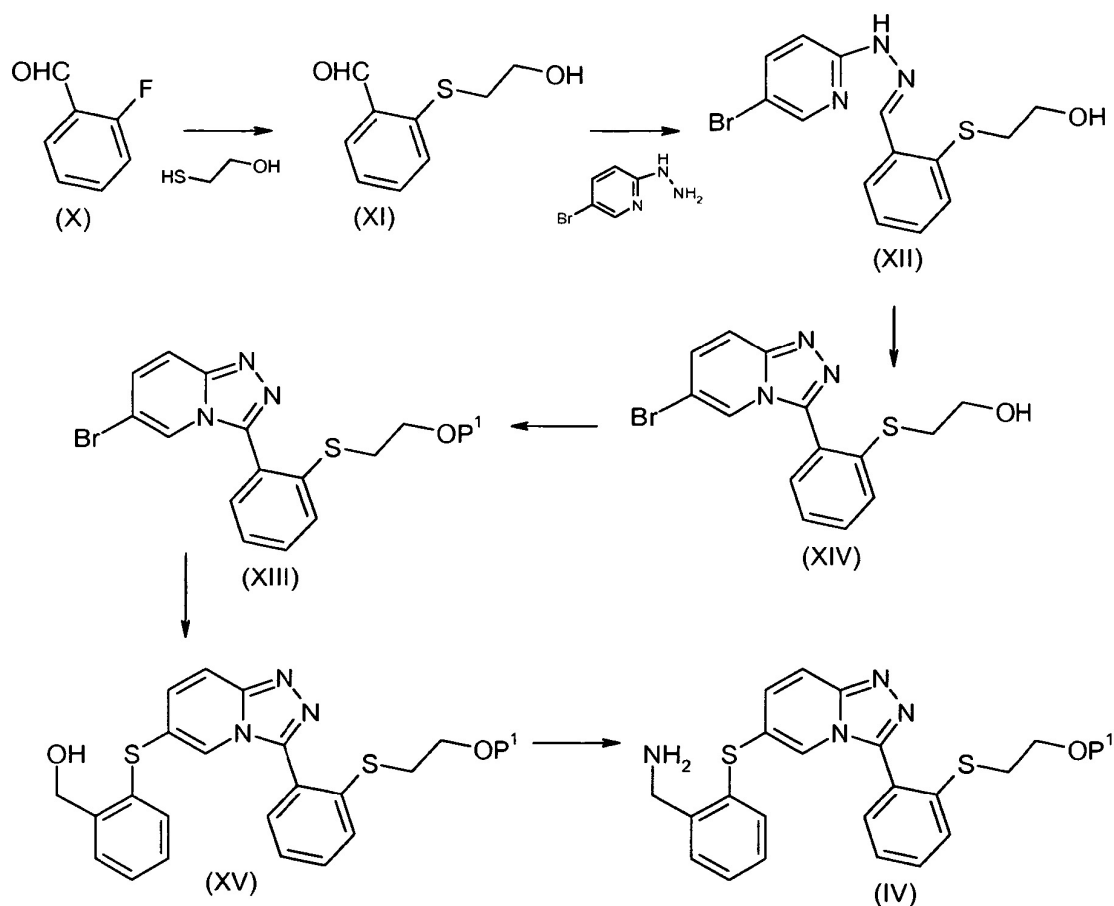
Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante acoplamiento de un yodo de fórmula (VIII) con un pirazol de fórmula (IX). Normalmente, una solución de los reactantes en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, se trata con un catalizador organometálico, tal como yoduro de cobre (I)/trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base, tal como carbonato potásico, y se calienta a, por ejemplo, 111 °C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (VIII) mediante protección del grupo hidroxilo en un compuesto de (VII). Las condiciones adecuadas que se deben escoger de acuerdo con la elección realizada para P² se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis' al que se ha hecho referencia anteriormente. Si, por ejemplo, P² es triisopropilsililo, una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, se puede tratar con cloruro de triisopropilsililo y una base, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar mediante yodinación de 2-clorofenol. Normalmente, una solución de 2-clorofenol en un disolvente orgánico adecuado se trata con una mezcla de yoduro sódico e hipoclorito sódico.

Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar mediante la vía indicada en el Esquema 3 más adelante, en el que P¹ es un grupo protector de oxígeno adecuado. Ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados se pueden encontrar en 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Greene and Peter Wuts (tercera edición, 1999, John Wiley & Sons). Un grupo protector preferido es un grupo tri(C₁-C₆)alquilsililo. Más preferentemente, P¹ es triisopropilsililo.

Esquema 3



Se puede preparar un compuesto de fórmula (IV) mediante activación del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (XV) en sustitución nucleofílica y desplazamiento con amoníaco. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (XV) en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, se trata con un agente de activación, tal como anhídrido de metanosulfonilo y una base, tal como trietilamina, con el fin de activar el grupo hidroxilo. A continuación, la mezcla de reacción se trata con amoníaco, preferentemente con una solución de amoníaco en metanol.

Un compuesto de fórmula (XV) se puede preparar mediante desplazamiento del átomo de bromo en un compuesto de fórmula (XIII) con (2-sulfanylfenil)metanol. La reacción se cataliza mediante un complejo de metal de transición tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). En un procedimiento típico, una solución o pasta del compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, se trata con (2-sulfanylfenil)metanol, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) y una base, tal como terc-butilóxido sódico, por ejemplo a aproximadamente 111°C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XIII) mediante protección del grupo hidroxilo en un compuesto de (XIV). Las condiciones adecuadas que se deben escoger de acuerdo con la elección realizada para P¹ se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis' al que se ha hecho referencia anteriormente. Si, por ejemplo, P¹ es triisopropilsililo, una solución o pasta del compuesto de fórmula (XIV) en un disolvente orgánico adecuado, tal como 2-metiltetrahidrofurano, se puede tratar con cloruro de triisopropilsililo y una base, tal como imidazol. Preferentemente, la reacción se calienta a aproximadamente 50°C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XIV) mediante ciclación de un compuesto de (XII). La ciclación se consigue, preferentemente, tratando una solución de un compuesto de fórmula (XII) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, con diaceroxiyodobenceno y metanol.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XII) mediante condensación del aldehído de fórmula (XI) con 5-bromopiridin-2-ilhidrazina. La hidrazina se puede preparar usando los procedimientos establecidos en el documento WO-A-06/018718 (véase la preparación 25). Normalmente, una solución de los reactivos en un disolvente orgánico adecuado, tal como propionitrilo, se calienta a, por ejemplo, aproximadamente 85 °C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XI) mediante desplazamiento del átomo de flúor de 2-fluorobenzaldehído con 2-mercaptoetanol. Normalmente, una solución de los reactivos en un disolvente orgánico adecuado, tal como propionitrilo, se trata con una base, tal como carbonato potásico y la mezcla de reacción se

calienta a, por ejemplo, aproximadamente 85 °C.

La presente invención incluye todas las formas marcadas isotópicamente de la forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2-[(3-{2-[(2-hidroxi-etil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil]urea proporcionada por la invención. En una forma marcada isotópicamente, uno o más átomos están sustituidos por un átomo o átomos que tienen el mismo número atómico, pero con una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los isótopos adecuados incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H ; de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; y de azufre, tales como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados isotópicamente, tales como los que incorporan isótopos radioactivos, son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y el medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos de emisión de positrones tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación por el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en la sección experimental adjunta, usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

La presente invención incluye todas las formas marcadas isotópicamente de la forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2-[(3-{2-[(2-hidroxi-etil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil]urea proporcionada por la invención es un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAP quinasa), en particular la p38 α MAP quinasa y, en consecuencia, inhibe la producción de interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Puede ser útil en el tratamiento de las afecciones siguientes:

- Enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, obstructivas o restrictivas tratables de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular una enfermedad inflamatoria, obstructiva o restrictiva de las vías respiratorias, tales como:

o asma, en concreto asma atópica, asma alérgico, asma bronquial atópico mediado por la IgE, asma no atópico, asma bronquial, asma no alérgico, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducido por emoción, asma extrínseco causado por factores ambientales, asma inducido por aire frío, asma ocupacional, asma ineficaz causada o asociada con infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante, bronquiolitis, asma con variante de tos o asma inducido por fármacos.

o hiperrespuesta bronquial a agentes ambientales;

o rinitis o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis perenne, rinitis vasomotora, goteo posnasal, sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoidal

o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOL), enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD) u obstrucción de las vías respiratorias pequeñas de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis obliterante, neumonía de organización con bronquiolitis obliterante (BOOP), neumonía de organización crónica (COP), bronquiolitis fibrosa obliterante, bronquiolitis foliculitis o disnea asociada;

o bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis de croupus, bronquitis crónica, bronquitis seca; bronquitis asmática infecciosa; bronquitis productiva; bronquitis de estafilococos o de estreptococos y, bronquitis vesicular;

o bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquiectasia cilíndrica; bronquiectasia saculada; bronquiectasia fusiforme; bronquiectasia capilar; bronquiectasia quística, fibrosis quística, síndrome de Kartageners; bronquiectasia seca; y bronquiectasia folicular;

o Síndromes eosinófilos pulmonares de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular neumonía eosinofílica aguda (idiopática o por fármacos o parásitos), eosinofilia pulmonar simple, síndrome de Loeffle, eosinofilia pulmonar del trópico, neumonía eosinofílica crónica, micosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), síndrome de Churg-Strauss o síndrome hipereosinófilo idiopático;

o enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) o fibrosis pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante crigénica, alveolitis fibrosante, ILD o fibrosis pulmonar asociada con enfermedad del tejido conjuntivo (lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjörgen, esclerosis sistémica, esclerodermia, artritis reumatoide), neumonía intersticial usual (UIP), neumonía intersticial descamativa

- (DIP), enfermedad pulmonar granulomatosa, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, histiocitosis X, granulomatosis de las células de Langerhan, neumonitis por hipersensibilidad, alveolitis alérgica extrínseca, silicosis, neumonía eosinófila crónica, linfangioliomatosis, fibrosis pulmonar o ILD inducida por fármacos, fibrosis pulmonar o ILD inducida por radiación, proteinosis alveolar, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), rechazo de trasplante pulmonar, ILD o fibrosis pulmonar debido a exposición ambiental/ocupacional, BOOP, COP, bronquiolitis fibrosa obliterante, bronquiolitis folicular, neumonitis intersticial aguda idiopática (síndrome de Hamman Rich) o síndromes de hemorragia alveolar;
- o neumoconiosis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular aluminosis o enfermedad de los trabajadores de bauxita, antracosis o asma del minero, fibrosis masiva progresiva (PMF), asbestosis o asma de montador de calderas y tuberías de vapor, calcicosis o enfermedad de pedernal, ptilosis causada por inhalación de polvo de plumas de avestruz, siderosis causada por la inhalación de partículas de hierro, silicosis o enfermedad del molinero, bisinosis o asma de polvo de algodón o neumoconiosis por talco;
- o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto o lesión pulmonar aguda de cualquier tipo, etiología o patogenia;
- trastornos por aspiración de cualquier tipo, etiología o patogenia que conducen a neumonitis por aspiración o neumonía por aspiración:
- o hemorragia alveolar de cualquier tipo, etiología o patogenia en particular un miembro del grupo que consiste en hemosiderosis pulmonar idiopática, hemorragia alveolar debido a fármacos u otros agentes exógenos, hemorragia alveolar asociada con VIH o trasplante de médula ósea o hemorragia alveolar autoinmunitaria (p.ej., asociada con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis pauci-inmunitaria);
- o faringitis o laringitis aguda o crónica;
- o tos de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular tos idiopática o tos asociada con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), fármacos, hipersensibilidad bronquial, asma, EPOC, EPOL, COAD, bronquitis, bronquiectasia, síndromes eosinófilos pulmonares, neumoconiosis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, trastornos por aspiración, rinitis, laringitis o faringitis;
- anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 de cualquier etiología;
 - trastornos de la piel atópicos, alérgicos, autoinmunitarios o inflamatorios, de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema alérgica o atópica, liquen plano, mastocitosis, eritema nodoso, eritema multiforme, pénfigo familiar benigno, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, epidermiólisis ampollosa, dermatitis hepatoforme, psoriasis, urticaria mediada por inmunidad, urticaria mediada por complemento, urticaria inducida por material urticariogénico, urticaria inducida por agente físico, urticaria inducida por stress, urticaria idiopática, urticaria aguda, urticaria crónica, angioedema, urticaria colinérgica, urticaria fría en forma autosómica dominante o en forma adquirida, urticaria por contacto; urticaria gigante y urticaria papular;
 - conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular conjuntivitis actínica, conjuntivitis catarral aguda, conjuntivitis contagiosa aguda, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis atópica, conjuntivitis catarral crónica, conjuntivitis purulenta o conjuntivitis vernal;
 - esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular esclerosis múltiple primaria progresiva o esclerosis múltiple recidivante remitente;
 - enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular trastornos hematológicos autoinmunitarios, anemia hemolítica; anemia aplásica; anemia de células rojas puras, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, esclerosis sistémica, oolimalgia reumática, dermatomiositis, polimiositis, policondritis, granulomatosis de Wegner, hepatitis activa crónica; miastemia gravis; síndrome de Steven-Johnson; esprú idiopático, enfermedades intestinales inflamatorias autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil o diabetes mellitus tipo 1, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis epidémica, glomerulonefritis con o sin síndrome nefrótico, glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico idiopático, nefropatía de cambio mínimo, trastornos autoinmunitarios asociados con enfermedad pulmonar intersticial y/o fibrosis pulmonar o trastornos de la piel autoinmunitarios o inflamatorios;
 - enfermedad intestinal inflamatoria (EII) de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular colitis colagenosa, colitis poliposa, colitis transmural, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (EC).
 - hipertensión pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogenia, incluyendo hipertensión arterial pulmonar, hipertensión venosa pulmonar, hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, hipertensión pulmonar por enfermedad trombótica y/o embólica crónica e hipertensión pulmonar por trastornos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar;
 - artritis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular artritis reumatoide osteoartritis, artritis gotosa, artropatía por pirofosfatos, periartrosis calcifica aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis asociada con un trastorno del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso esclerosis sistémica, esclerodermia, sarcoidosis, polimialgia reumática, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondilosis cervical, artritis vertebral, artritis juvenil (enfermedad de Still), amiloidosis, hiperostosis vertebral anquilosante (enfermedad de Forrestier), síndrome de Behçet, artritis inducida por fármacos, fiebre familiar del mediterráneo, síndrome de hipermovilidad, osteocondritis desecante, osteocondromatosis, reumatismo palindrómico, sinovitis vilonodular pigmentado, policondritis recidivante,

síndrome de la disfunción dolorosa temporomandibular o artritis asociada con hiperlipidemia:

- un trastorno relacionado con eosinófilos de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular síndromes eosinófilos pulmonares, aspergiloma, eosinófilos que contienen granulomas, angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa (PAN) o vasculitis necrotizante sistémica;
- uveítis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular inflamación de toda o parte de la úvea, uveítis anterior, uveítis posterior, coroiditis o corioretinitis;
- shock séptico de cualquier tipo, etiología o patogenia;
- trastornos del depósito /resorción ósea, incluidos osteoporosis y osteopenia;
- trastornos linfoproliferativos (p. ej., linfoma, mieloma);
- VIH o trastornos relacionados con el SIDA;
- infección, especialmente infección por virus, en la que dichos virus aumentan la producción de TNF- α en el huésped o en el que dichos virus son sensibles a la regulación por aumento de TNF- α en su huésped de modo que su replicación u otras actividades vitales se ven afectadas de forma adversa, incluyendo un virus que es un miembro seleccionado de grupo que consiste en VIH-1, VIH-2 y VIH-2, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus y herpesvirus, incluidos herpes zóster y herpes simple;
- infecciones por levaduras y hongos, en las que la levadura o el hongo es sensible a la regulación por aumento de TNF- α o provoca la producción de TNF- α en el huésped, por ejemplo meningitis fúngica, particularmente cuando se administra junto con otros fármacos de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas por levaduras u hongos, incluidos, entre otros, polimixinas (p. ej., polimixina B), imidazoles (p. ej., clotrimazol, econazol, miconazol, y ketoconazol), triazoles (p. ej., fluconazol e itranazol) y anfotericinas (p. ej., anfotericina B y anfotericina B liposómica);e
- infecciones micobacterianas, por ejemplo debidas a *Mycobacterium tuberculosis*.

La forma polimórfica B de *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*M*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxi-etil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea proporcionada por la invención (en lo sucesivo en el presente documento denominado el compuesto de la invención) se puede administrar sola pero, en general, se administra como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente memoria descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto a el(los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración del compuesto de la invención y procedimientos para su preparación serán evidentes con facilidad para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

El compuesto de la invención se puede administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidos con carga líquida), masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, formulaciones para nebulización y líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un transportador, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el compuesto de la invención puede componer desde 1% en peso hasta un 80% en peso de la forma farmacéutica, más normalmente del 5% en peso al 60% en peso de la forma farmacéutica.

Además, los comprimidos normalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo menor, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma farmacéutica.

En general, también se usan aglutinantes para proporcionar calidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas

naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato liofilizado, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

- 5 Los comprimidos también puede comprender opcionalmente agentes de superficie activa, tales como laurel sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes de superficie activa pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

- 10 En general, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurel sulfato sódico. En general, los lubricantes comprenden de 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes de los comprimidos incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del gusto.

- 15 Comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % del fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

- 20 Las mezclas para el comprimido se pueden comprimido directamente o mediante compactación por rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas para comprimidos pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o en fusión, congelarse en fusión o extruirse para formar comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; incluso puede encapsularse.

La formulación de los comprimidos se trata en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

- 25 El compuesto de la invención también se puede administrar por vía oral en forma de una película oral consumible para uso humano o veterinario. Dicha película normalmente es una forma farmacéutica de película fina flexible hidrosoluble o hinchable en agua que pueden disolverse rápidamente o son mucoadhesivas y normalmente comprende el compuesto de la invención, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y normalmente está presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

- 35 Otros posibles ingredientes de la película incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores salivares, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes inertes, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del gusto.

Las películas de acuerdo con la invención normalmente se preparan mediante desecación evaporativa de películas acuosas finas recubiertas en un soporte de parte trasera pelable o papel. Esto se puede realizar en un horno o túnel de secado, normalmente un secador recubridor combinado, o mediante liofilización o desecación al vacío.

- 40 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 45 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. n° 6,106,864. En "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, by Verma y col (2001) se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de administración adecuada tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. El uso de goma masticable para alcanzar liberación controlada se describe en el documento WO-A-00/35298.

- 50 El compuesto de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, el músculo o en un órgano interno. Dicha administración parenteral incluyen las vías intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Formulaciones parenterales son, normalmente, soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden

formularse de un modo más adecuad en forma de una solución no acuosa estéril o en forma desecada para usarse junto con un vehículo adecuado tale como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, pueden conseguirse con facilidad usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica.

- 5 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto de la invención. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y microesferas de ácido poli(*D*-láctico-coglicólico) (PGLA).

10 El compuesto de la invención también pueden administrarse tópicamente en la piel o la mucosa, es decir dérmica o transdérmicamente. Entre las formulaciones típicas para este fin se incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los transportadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración- véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (Octubre1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (*p. ej.*, Powderject™, Bioject™,).

- 20 Las formulaciones para administración tópica pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

25 El compuesto de la invención se pueden administrar también intranasalmente o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol a partir de un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa productos electrohidrodinámicos para producir un vapor fino), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. La administración en forma de un polvo seco a partir de un inhalador de polvo seco es una forma de liberación particularmente preferida.

35 El recipiente, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador presurizado contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprenden, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o continuar liberación del principio activo, propulsor(es) como disolvente(s) y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

40 Antes de su uso en un polvo seco o formulación de suspensión, el producto de fármaco se microniza a un tamaño adecuado para administrar mediante inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de pulverización apropiado, tal como molturación por chorro en espiral, molturación por chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización por alta presión, o secado por pulverización.

45 Se pueden formular cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), burbujas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de realización tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

50 Una formulación de disolución adecuada para su uso en un atomizador que usa productos electrohidrodinámicos para producir un vapor fino puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de la actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender el compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Disolventes alternativos los cuales se pueden usar en vez de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención deseadas para administración inhalada/intranasal.

55 Se pueden formular formulaciones para administración inhalada/intranasal para liberarse de forma inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. La liberación modificada incluye liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación puede determinarse por medio de una válvula la cual administra una cantidad medida. La dosis diaria general se puede administrar en una dosis única, o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

5 El compuesto de la invención se puede administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo en forma de un supositorio, pesario o enema. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque se pueden usar varias alternativas adecuadas. El compuesto de la invención puede administrarse también por vía ocular o aural.

10 El compuesto de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, el índice de disolución, el enmascaramiento del gusto, la biodisponibilidad y/o la estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

15 En general, se encuentra que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir como un transportador, diluyente o solubilizante. De uso más habitual para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

20 Para administrar a pacientes humanos, la dosis diaria total del compuesto de la invención normalmente estará en el intervalo de 0,002 mg/kg a 100 mg/kg dependiendo del curso y del modo de administración. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y pueden, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo típico dado en el presente documento.

Para evitar dudas, las referencias en el presente documento al "tratamiento" incluyen tratamientos curativo, paliativo y profiláctico.

25 Los inhibidores de la p38 MAP quinasa, como el compuesto de la invención, se pueden administrar de forma ventajosa en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, en particular en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ejemplos de estos agentes terapéuticos adicionales incluyen: (i) inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) (ii) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluidos antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄; (iii) antagonistas del receptor de la histamina incluidos los antagonistas de H₁, H₃ y H₄; (iv) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas del α_1 - y α_2 -adrenoceptor para uso como descongestivo nasal; (v) antagonistas del receptor M₃ muscarínico o agentes anticolinérgicos; (vi) inhibidores de la PDE, por ejemplo inhibidores de PDE₃, PDE₄ y PDE₅; (vii) teofilina; (viii) cromoglicato sódico; (ix) inhibidores de la COX, tanto inhibidores selectivos como no selectivos de la COX, COX-1 o COX-2 (AINE); (x) glucocorticosteroides orales o inhalados, tales como DAGR (agonistas disociados del receptor de corticoides); (xi) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas; (xii) agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α); (xiii) inhibidores de la molécula de adhesión incluido antagonistas de VLA-4; (xiv) antagonistas de los receptores quinina-B₁ - y B₂; (xv) agentes inmunosupresores; (xvi) inhibidores de las matriz metaloproteasas (MMP); (xvii) antagonistas del receptor de taquicina NK₁, NK₂ y NK₃; (xviii) inhibidores de la elastasa; (xix) agonistas del receptor de adenosina A_{2a}; (xx) inhibidores de la uroquinasa; (xxi) compuestos que actúan sobre los receptores de la dopamina, por ejemplo, agonistas de D₂; (xxii) moduladores de la vía de NF κ B, por ejemplo inhibidores de IKK; (xxiii) moduladores de las vías de señalización de las citoquinas tales como p38 MAP quinasa o inhibidor de la JAK; (xxiv) agentes que se pueden clasificar como mucolíticos o antitusivos; (xxv) antibióticos; (xxvi) inhibidores de HDAC; (xxvii) inhibidores de la PI3 quinasa; (xxviii) agonistas de β_2 ; y (xxix) compuestos dobles activos como agonistas de β_2 y antagonistas del receptor muscarínico M₃. Ejemplos preferidos de estos agentes terapéuticos incluyen: (a) glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con menos efectos secundarios sistémicos, flunisolida, triamcinolona acetónido, beclomeasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida, y mometasona furoato; (b) antagonistas del receptor muscarínico M₃ y agentes anticolinérgicos incluidos sales de opatropio tales como bromuro, sales de tiotropio tales como las sales bromuro, de oxitropio tales como los agonistas de brmo, perenzepina y telencepina; y (c) agonistas β_2 incluidos salbutamol, terbutalina, bambuterol, fenoterol, salmeterol, formoterol, tulobuterol. Cualquiera de los agentes mencionados específicamente se puede usar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

45 Cuando es deseable administrar una combinación de compuestos activos, dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene el compuesto de la invención, se pueden combinar de forma conveniente en forma de un kit adecuado para coadministración.

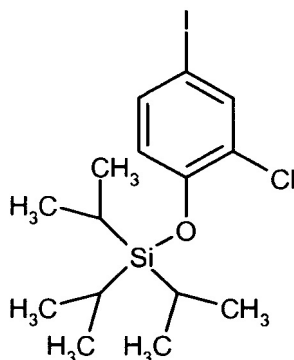
55 Dicho kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene el compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de tipo blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

Dicho kit es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo formas de

dosificación orales y parenterales, para administrar las diferentes composiciones a diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones distintas una con otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit normalmente comprende instrucciones para administración y puede proporcionar la denominada ayuda de recuerdo.

Ejemplos de preparaciones

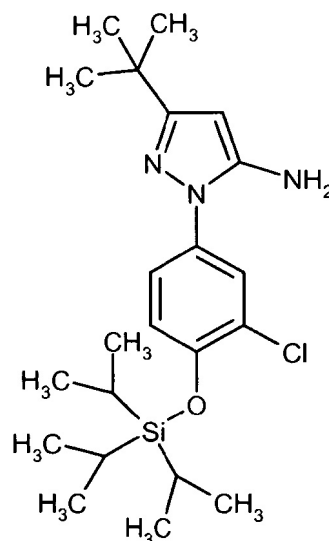
5 Ejemplo 1. Preparación de (2-cloro-4-yodofenoxi)(triisopropil)silano



10 A una solución de 2-cloro-4-yodofenol (351,2 g, 1,38 mol) en tolueno (1.750 ml) en nitrógeno se añadió trietilamina (168 g, 1,66 moles), dimetilaminopiridina (8,5 g, 0,069 moles) y clortriisopropilsilano (320 g, 1,66 moles), después se agitó durante 16 horas. Tras este tiempo, la reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (2 M, 1000 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (1.000 ml). La solución se secó mediante destilación azeotrópica de tolueno, para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (497 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,98 - 1,12 (m, 21H), 6,65 - 6,68 (d, 1H), 7,38 - 7,41 (d, 1H), 7,66 (s, 1H).

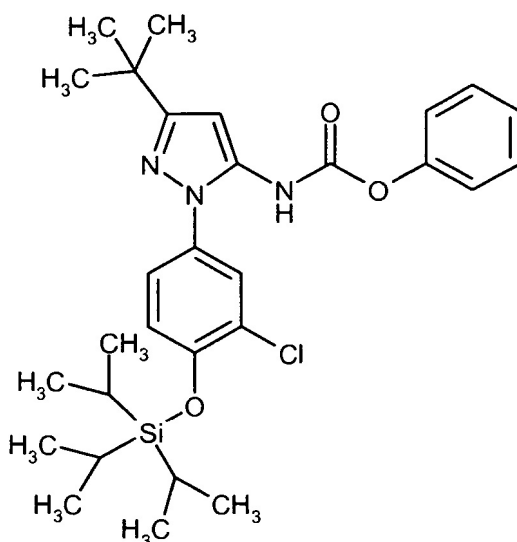
Ejemplo 2. Preparación de 3-*tert*-butil-1-[3-cloro-4-(triisopropilsililoxi)fenil]-1 *H*-pirazol-5-amina



15 A una solución de yoduro de arilo del Ejemplo 1 (493,6 g, 1.202 moles) en tolueno (1.000 ml) en nitrógeno se añadió 3-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-amina (184,2 g, 1,322 moles), seguido de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (16,2 g, 0,240 moles), carbonato potásico (348 g, 2,52 moles) y yoduro de cobre (I) (11,6 g, 0,061 moles). La mezcla se calentó a 111 °C durante 16 horas. Tras este tiempo, la reacción se enfrió hasta 20°C y se repartió entre agua (1.500 ml) y acetato de etilo (1.500 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución de ácido cítrico acuoso al 10% p/v (1.500 ml) y agua (1.500 ml). El disolvente se destiló a presión reducida y se sustituyó con n-heptano (1.500 ml). La solución se enfrió hasta 5 °C y se granuló durante 16 horas. El sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (334 g, 65 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,14 - 1,17 (d, 18H), 1,28 - 1,39 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 5,51 (s, 1H), 6,95 - 6,98 (d, 1H), 7,32 - 7,35 (d, 1H), 7,59 (s, 1H).

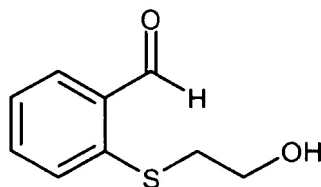
25 Ejemplo 3. Preparación de {3-*tert*-butil-1-[3-cloro-4-(triisopropilsililoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbamato de fenilo



A una solución de aminopirazol del ejemplo 2 (325 g, 0,707 moles) en acetato de etilo (1625 ml) en nitrógeno se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (8% p/v, 1.625 ml, 1,54 moles). Se añadió cloroformiato de fenilo (145 ml, 1,155 moles) durante 15 minutos y se agitó a 20 °C durante 16 horas. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (1.625 ml). El disolvente se destiló a presión reducida y se sustituyó con n-heptano (1.625 ml). La solución se enfrió hasta 5 °C y se granuló durante 3 horas. El sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (368 g, 88 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ =1,16 - 1,19 (d, 18H), 1,30 - 1,42 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,01 - 7,04 (d, 1H), 7,14 - 7,17 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,55 (s, 1H).

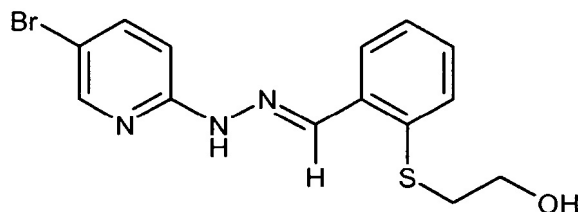
Ejemplo 4 - Preparación de 2-[(2-hidroxietyl)sulfanil]benzaldehído



A una pasta de carbonato potásico (362 g, 2,62 moles) en propionitrilo (1.000 ml) en nitrógeno se añadió 2-mercaptoetanol (184 ml, 2,618 moles) como una solución en propionitrilo (750 ml). Se añadió 2-fluorobenzaldehído (250 g, 2,014 moles) se añadió como una solución en propionitrilo (750 ml) y se calentó a 85 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 20°C y se lavó secuencialmente con agua (1.500 ml), solución de hidróxido sódico 1M (500 ml) y agua (1.000 ml). La solución final se secó mediante destilación azeotrópica para dar el compuesto del título en forma de una solución amarillo transparente en propionitrilo (4.250 ml). Una muestra pequeña se concentró para dar el cálculo (348,7 g, 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ =3,08 - 3,12 (t, 2H), 3,6 - 3,67 (m, 2H), 4,96 - 5,00 (t, 1H), 7,35 - 7,40 (t, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,85 - 7,88 (d, 1H), 10,24 (s, 1H).

Ejemplo 5. Preparación de 2-[(2-{[5-bromopiridin-2-il]hidrazono}metil}fenil) sulfanil]etanol

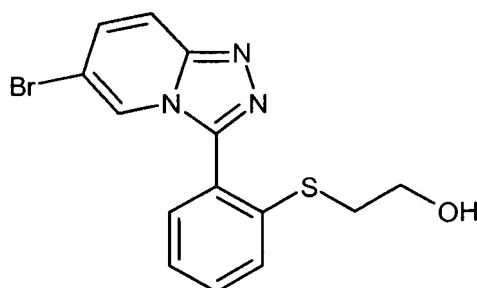


A una solución de aldehído del ejemplo 4 (314,0 g, 1,723 moles) en propionitrilo (3770 ml) se añadió 5-bromopiridin-2-il-hidracina en nitrógeno. La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta 5 °C y se granuló durante 18 horas. El sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (500,3 g, 82 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,07 - 3,11 (t, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,70 - 7,73 (d, 1H),

7,97 - 8,00 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,43 (s 1H), 8,77 (s, 1 H).

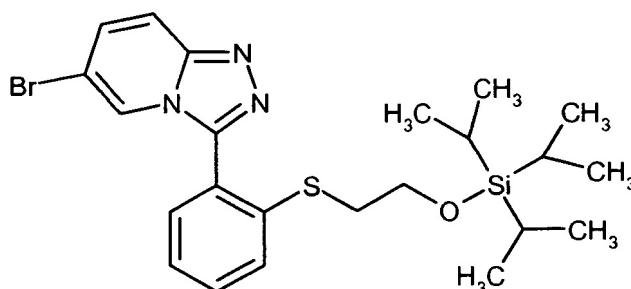
Ejemplo 6. Preparación de 2-[[2-(6-bromo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)fenil]sulfanil]etanol



A una solución de hidrazina del ejemplo 5 (200 g, 0,5678 moles) en diclorometano (2.500 ml) se añadió diacetoxiyodobenceno (192 g, 0,5962 moles). La mezcla se enfrió hasta 5 °C y se añadió metanol (280 ml) durante 20 minutos, después se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 5 °C y se añadió una solución de hidróxido sódico 2M (600 ml) durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con agua (800 ml) y el disolvente se destiló y substituyó con acetonitrilo fresco para dar un volumen final de 800 ml. La pasta resultante se enfrió hasta 5 °C y se granuló durante 1 hora, después se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (135,2 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ =2,98 - 3,01 (t, 2H), 3,68 - 3,72 (t, 2H), 7,37 - 7,40 (d, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

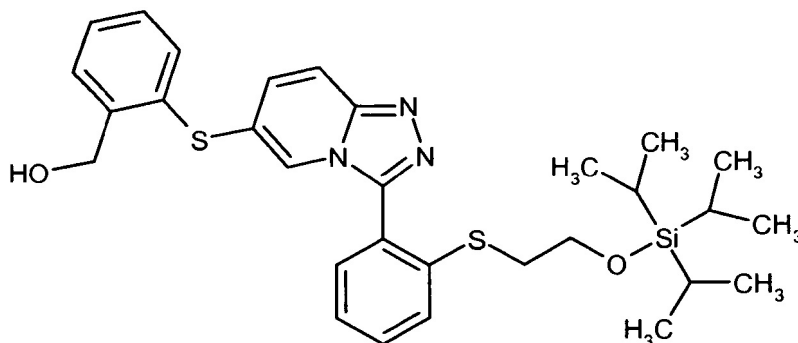
Ejemplo 7. Preparación de 6-bromo-3-(2-[[2-(triisopropilsiloxi)etil] sulfanil]fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



A una pasta de alcohol del ejemplo 6 (51,3 g, 0,146 moles) en 2-metiltetrahydrofurano (257 ml) se añadió imidazol (11,9 g, 0,175 moles) y dimetilaminopiridina (1,79 g, 0,015 moles). Se añadió clorotriisopropilsilano (33,9 g, 0,175 moles) durante 10 minutos y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 20°C y se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1M (257 ml) y la fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (103 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución de cloruro sódico al 10% en peso/volumen, después agua destilada a presión reducida y se substituyó con n-heptano para dar un volumen final de 513 ml. La pasta resultante se enfrió hasta 5 °C y se granuló durante 18 horas. El sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (63,0 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,99 - 1,08 (m, 21H), 2,97 - 3,01 (t, 2H), 3,76 - 3,81 (t, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,65 - 7,68 (d, 1H), 7,75 - 7,79 (d, 1H), 7,90 (s, 1H).

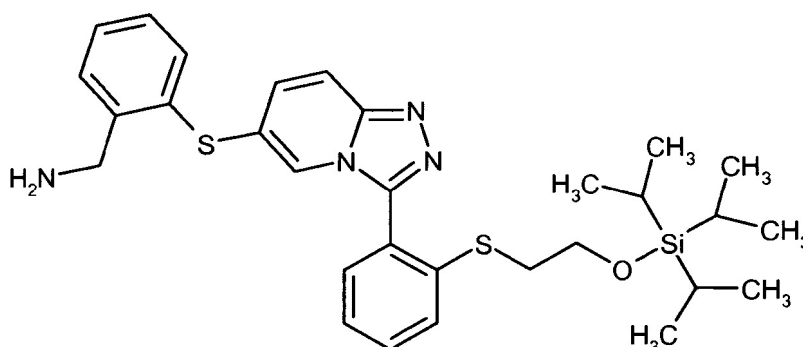
Ejemplo 8. Preparación de [2-((3-[2-((2-[[2-(triisopropilsilil)oxi]etil]sulfanil) fenil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)sulfanil]fenil]metanol



A una solución del bromuro de arilo del Ejemplo 7 (50,7 g, 0,10 moles) en tolueno (250 ml) se añadió (2-sulfanilfenil)metanol (16,8 g, 0,12 moles), terc-butoxido sódico (14,4 g, 0,15 moles) y .1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) (0,41 g, 0,0005 moles). La mezcla resultante se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después se calentó a 111 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta 20°C, se diluyó con acetato de isopropilo (200 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2M (250 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución de hidróxido sódico 1M (250 ml) y una solución de cloruro sódico al 10% p/p (250 ml). El disolvente de destiló a presión reducida y se sustituyó con (*tert*)-butilmetiléter para dar un volumen final de 250 ml. La pasta se enfrió hasta 5 °C y se granuló durante 5 horas, después se recogió el sólido mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (38,5 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ =0,99 - 1,05 (m, 21H), 2,93 - 2,98 (t, 2H), 3,74 - 3,79 (t, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,13 - 7,26 (d, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,43 (d, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 3H), 7,63 - 7,65 (d, 1H), 7,74 - 7,77 (m, 2H).

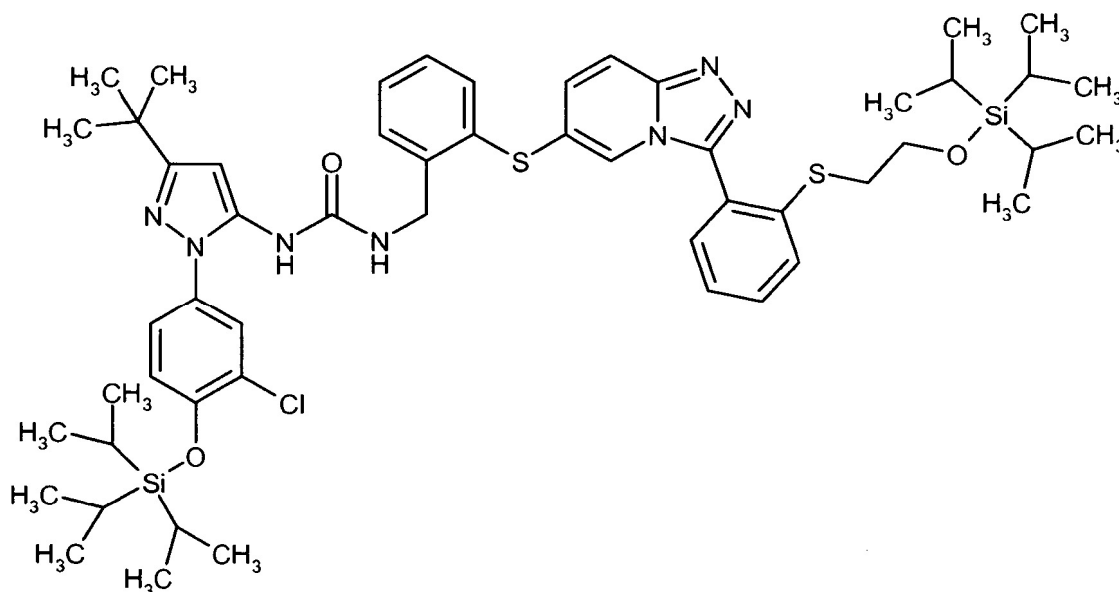
Ejemplo 9. Preparación de 1-[2-({3-[2-({2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}sulfanil) fenil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}sulfanil]fenil]metanamina



A una pasta de alcohol bencílico del Ejemplo 8 (25,0 g, 0,044 moles) en tolueno (250 ml) se añadió anhídrido metanosulfónico (10,77 g, 0,062 moles), después se enfrió hasta 5 °C. Se añadió trietilamina (93 g, 0,068 moles) durante 30 minutos y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La solución resultante se añadió a amoníaco 7M en solución de metanol (316 ml, 2,21 moles) y se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (250 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (250 ml). Las fases acuosas se extrajeron con tolueno (125 ml) y las capas orgánicas se secaron mediante destilación azeotrópica a presión reducida, para dar el compuesto del título como una solución marrón claro en tolueno (125 ml) (rendimiento cuantitativo supuesto).

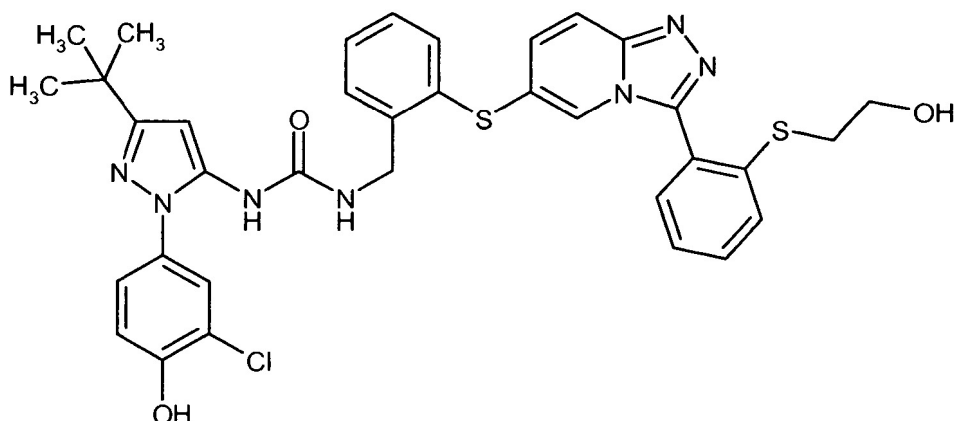
RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ =0,88 - 0,99 (m, 21H), 3,05 - 3,07 (t, 2H), 3,73 - 3,77 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,14 - 7,29 (m, H).

Ejemplo 10. Preparación de *N*-[3-*tert*-butil-1-[3-cloro-4-(triisopropilsiloxi) fenil]-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(2-([3-(2-([2-(triisopropilsiloxi)etil}sulfanil]fenil) [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}sulfanil]bencil)urea



A una solución de bencilamina del Ejemplo 9 (30,0 g, 0,053 moles) en tolueno (300 ml) se añadió el carbamato de fenilo del Ejemplo 3 (27,3 g, 0,50 moles) y diisopropiletilamina (7,31 g, 0,058 moles) y se agitó durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y se lavó secuencialmente con una solución de hidróxido sódico 1m (300 ml) y agua (300 ml). La solución se secó mediante destilación azeotrópica a presión reducida y el disolvente se sustituyó con metanol, para dar el compuesto del título como una solución marrón claro en metanol (125 ml) (rendimiento cuantitativo supuesto). El material se usó directamente en la siguiente etapa sin aislamiento ni purificación.

Ejemplo 11. Preparación de *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea (polimorfo A)

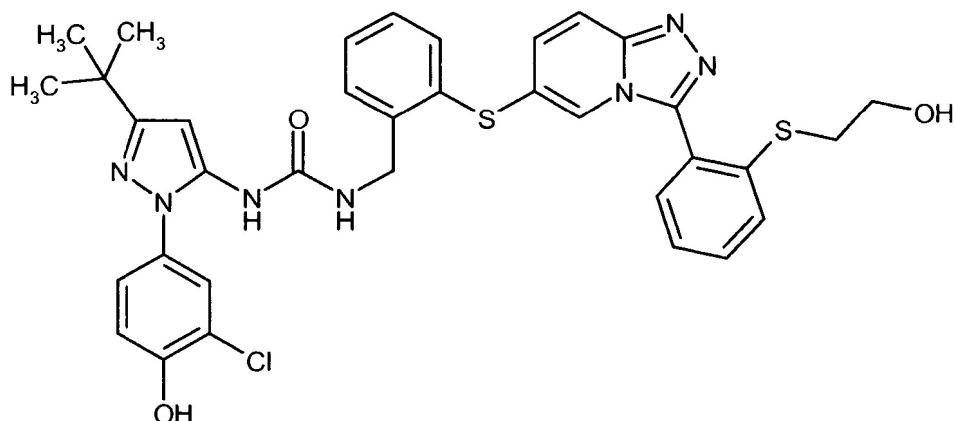


Una solución de urea del Ejemplo 10 (71,6 g, 0,707 moles) en metanol (360 ml) se calentó hasta 50 °C y se añadió ácido clorhídrico (360 ml) durante 75 minutos. La solución resultante se calentó a 65 °C durante 4 horas, después se enfrió hasta 20 °C. Se añadieron diclorometano (430 ml) y agua (215 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 215 ml). A las capas orgánicas combinadas se añadió metanol (35 ml) y se lavó con agua (215 ml). Las capas orgánicas se destilaron a presión reducida y se sustituyeron con metanol fresco para dar una solución final de 215 ml. La solución resultante se enfrió hasta -5 °C durante 16 horas y el sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto (polimorfo A) como un sólido blanco (27,3 g, 55 %).

Polimorfo A identificado mediante PXRD.

RMN de ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ=1,24 (s, 9H), 2,96 - 3,01 (t, 2H), 3,47 - 3,51 (t, 2H), 4,36 - 4,38 (d, 2H), 4,89 (br s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,93 - 6,97 (t, 1H), 7,03 - 7,06 (d, 1H), 7,21 - 7,42 (m, 6H), 7,55 - 7,67 (m, 3H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 12. Preparación de *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea (polimorfo B)



Una suspensión de polimorfo A del Ejemplo 10 (15,0 g, 0,0214 moles) en metanol (450 ml) se calentó a 65 °C durante 5 horas. El metanol se eliminó mediante destilación para dar un volumen de 225 ml, punto en el cual se añadió una semilla del polimorfo B. Se continuó con el calentamiento a 65 °C a este volumen durante 16 horas más. El volumen se redujo más mediante destilación de metanol hasta 75 ml, se enfrió hasta -5 °C y se granuló a esta temperatura durante 3 horas. El sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (polimorfo B) en forma de un sólido blanco (13,5 g, 90 %).

Polimorfo B identificado mediante PXRD.

RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ =1,24 (s, 9H), 2,96 - 3,01 (t, 2H), 3,47 - 3,51 (t, 2H), 4,36 - 4,38 (d, 2H), 4,89 (br s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,93 - 6,97 (t, 1H), 7,03 - 7,06 (d, 1H), 7,21 - 7,42 (m, 6H), 7,55 - 7,67 (m, 3H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 8,20 (s, 1H).

Caracterización

5 (a) Difracción de en polvo rayos X (PXRD)

Los patrones de difracción en polvo de rayos X se determinaron usando un difractómetro de polvo de rayos X Bruker-AXS Ltd. D4 equipado con un intercambiador de muestras automático, un goniómetro teta-teta, hendidura de divergencia de haz automático, y un detector PSD Vantec-1. La muestra se preparó para su análisis montando sobre un montaje de muestras de oblea de silicona de fondo. La muestra se rotó al tiempo que se irradiaba con rayos X K-alpha₁ de cobre (longitud de onda= 1,5406 Angstroms) con el tubo de rayos X accionado a 40kV/30mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro en modo continuo fijado para un recuento de 0,2 segundos por etapa de 0,018° en un intervalo de grado dos teta de 2° a 55°. Los picos se seleccionaron manualmente usando el software de evaluación Bruker-AXS Ltd.

Como apreciará el experto en la técnica, las intensidades relativas de los diversos picos proporcionados más adelante pueden variar debido a una serie de factores, tales como, por ejemplo, los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden desplazarse para variaciones de la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se ha definido.

El experto también apreciará que las mediciones usando una longitud de onda diferente tendrá como resultado desplazamientos diferentes de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$. Estos patrones PXRD adicionales generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas se consideran representaciones alternativas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y, como tales, están dentro del alcance de la presente invención.

Para los patrones PXRD calculados, se calcularon los ángulos 2θ y las intensidades relativas para la estructura monocristalina usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys MS Modelling™ [versión 3,0]. Los parámetros de simulación pertinentes fueron: Longitud de onda= 1,5406 Å (Cu K α)

Factor de polarización = 0,5

Perfil pseudo-Voight (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

El patrón PXRD para la Forma A se muestra en la Figura 1. Los picos principales (más del 10% de intensidad relativa) se enumeran a continuación en la Tabla 1. La Forma A muestra picos de difracción característicos a 6,7, 7,4, 9,5, 12,2 and 14,9 grados dos teta ($\pm$ 0,1 grados).

Tabla 1. Picos principales del PXRD de la Forma A

2-Teta (°)	Intensidad (%)	2-Teta (°)	Intensidad (%)	2-Teta (°)	Intensidad (%)
6,7	69,1	18,9	65,6	25,1	26,0
7,4	55,8	19,1	40,4	25,7	30,4
7,5	33,2	19,9	39,4	26,9	30,4
9,4	31,3	20,1	51,9	27,5	49,6
9,5	62,2	20,5	62,7	28,3	25,6
11,4	42,0	21,1	60,3	28,7	28,1
12,2	59,5	21,9	37,4	29,3	33,4
14,9	61,7	22,1	40,6	29,9	27,2
15,5	39,3	22,4	39,5	30,1	23,9
16,6	25,9	22,8	100,0	31,2	24,3
17,2	32,6	23,8	31,5	32,2	28,0
17,8	31,6	24,0	45,5	34,7	24,0
18,2	24,6	24,3	34,6	34,9	30,6
18,3	24,3	24,4	33,8	38,3	24,7

El patrón PXRD para la Forma B se muestra en la Figura 2. Los picos principales (más del 10% de intensidad relativa) se enumeran a continuación en la Tabla 2. La Forma B muestra picos de difracción característicos a 8,5,

10,3, 11,5, 14,0 and 21,5 grados dos teta (($\pm$ 0,1 grados).

Tabla 2. Picos principales del PXRD de la Forma B

2-Teta (°)	Intensidad (%)	2-Teta (°)	Intensidad (%)	2-Teta (°)	Intensidad (%)
8,5	21,4	20,8	11,0	25,8	9,4
10,3	100,0	21,1	12,0	26,2	19,0
11,5	54,1	21,5	56,8	27,0	25,9
14,0	30,1	22,1	51,9	27,6	12,9
17,0	20,9	22,3	23,6	28,4	11,2
17,8	11,2	23,4	9,6	28,6	17,2
18,0	49,1	23,9	32,0	28,7	14,4
18,9	10,1	24,4	19,6	31,7	15,4
19,2	13,1	24,6	15,5	33,5	15,7
20,0	17,2	25,0	9,2	34,8	9,2

(b) Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

- 5 Las muestras se calentaron de 20 a 300 °C a razón de 10 °C por minuto usando un TA Instruments Q1000 DSC con placa y tapa de aluminio ventiladas. Como gas de purga se usó nitrógeno.

El termograma de DSC para la Forma A PF-03715455 se muestra en la Figura 3. Se observa una endotermia brusca con una temperatura de inicio de 164 °C y un pico máximo a 174 °C.

- 10 El termograma de DSC para la Forma B PF-03715455 se muestra en la Figura 4. Se observa una endotermia brusca con una temperatura de inicio de 224 °C y un pico máximo a 226 °C.

(c) Análisis termogravimétrico (TGA)

La pérdida de masa por desecación se midió usando TA Instruments Thermogravimetric analyser TGA2950 Hi-Res con nitrógeno como gas de purga. Las muestras se calentaron desde la temperatura ambiente a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

- 15 A curva de la pérdida de masa obtenida del análisis termogravimétrico de la Forma A se muestra en la Figura 5. El calentar desde la temperatura ambiente hasta 150 °C se observó una pérdida de masa de 0,41 %.

A curva de la pérdida de masa obtenida del análisis termogravimétrico de la Forma B se muestra en la Figura 6. El calentar desde la temperatura ambiente hasta 150 °C se observó una pérdida de masa de 0,30 %.

(d) Análisis por infrarrojos mediante transformada de Fourier (FT-IR)

- 20 Los espectros de FT-IR se adquirieron usando un espectrómetro ThermoNicolet Nexus FTIR con un accesorio de ATR para reflejos 'DurasampIR' single (superficie de diamante sobre sustrato de seleniuro de cinc) y un detector d-TGS KBr. El espectro se recogió a una resolución de 2cm⁻¹ y una co-adición de 256 barridos para todos los compuestos. Se usó apodización de Happ-Genzel. Dado que el espectro de FT-IR se registró usando ATR de reflejo único no se requirió ninguna preparación de muestras. El uso de ATR FT-IR producirá que las intensidades relativas de las bandas de infrarrojos difieran de las observadas en un espectro de transmisión FT-IR usando un disco de KBr o preparaciones de la muestra nujol mull. Debido a la naturaleza dl ATR FT-IR, las bandas en un número de onda más bajo son más intensas que las que tienen un número de onda mayor. El error experimental, a menos que se indique lo contrario, fue $\pm$ 2 cm⁻¹.

- 30 Los picos se escogieron usando el software ThermoNicolet Omnic 6.0a. Las asignaciones de intensidad son relativas a la banda principal en el espectro y, por tanto, no se basan en valores absolutos medidos con respecto al basal.

- 35 El espectro FT-IR para la Forma A se ilustra en la Figura 7, Los picos principales se enumeran más adelante en la Tabla 3 (d= débil, m= medio, f= fuerte); el error experimental es de 2 cm⁻¹ a excepción de los picos marcados con *, en los que la posición de error de pueda considerar más extensamente. La forma A muestra bandas de absorción características a 769, 806, 1211, 1295 y 1517 cm⁻¹.

Tabla 3. Picos de FT-IR de la Forma A

Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
3.363m*	1536m	1280m	806s
3204m*	1517m	1211s	769s
3083m	1495m	1130w	756m
2951m	1435w	1043s	747m
2899w	1414s	987m	724m
2863w	1360w	939w	716w
1679s	1352w	907w	708m
1577s	1317w	885w	655m
1569m	1295s	821w	

- 5 El espectro FT-IR para la Forma B se ilustra en la Figura 8, Los picos principales se enumeran más adelante en la Tabla 4 (d= débil, m= medio, f= fuerte); el error experimental es de 2 cm⁻¹ a excepción de los picos marcados con *, en los que la posición de error de pueda considerar más extensamente. La forma B muestra bandas de absorción características a 790, 880, 995, 1507 y 1.542 cm⁻¹.

Tabla 4. Picos de FT-IR de la Forma B

Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
3355w*	1507m	1228m	818s
3263w*	1493m	1183w	811w
3210w*	1444w	1164m	790s
3063w	1431m	1143w	756s
2953w	1413m	1051s	744s
2866w	1345m	1043m	728w
1691s	1319m	995s	721m
1566s	1290s	880s	684m
1542s	1238m	835m	657w

(e) Análisis de Raman mediante transformada de Fourier (FT-Raman)

- 10 Los espectros de Raman se recogieron usando un espectrómetro Bruker Vertex70 FT-Raman con módulo RamII equipado con un láser de NdYAG a 1064 nm y un detector LN-Germanio. El espectro se registró usando resolución de 2 cm⁻¹ y apodización de 4 términos de Blackman-Harris. La potencia del láser era de 300mW y se recogieron 4096 barridos co-añadidos a excepción de la muestra amorfa, en la que la potencia del láser era de 400 mW. Cada muestra se colocó en un vial de vidrio y se expuso a la radiación láser. Los datos se presentan como la intensidad
- 15 como una función del desplazamiento de Raman y se corrigen para la respuesta del instrumento y la dispersión dependiente de la frecuencia usando un espectro de luz blanca desde una lámpara de referencia. Para la corrección se usó la función Bruker Raman Correct. (Bruker software - OPUS 6,0). El error experimental, a menos que se indique lo contrario, fue ± 2 cm⁻¹.

- 20 Los picos se escogieron usando el software ThermoNicolet Omnic 6,0a. Las asignaciones de intensidad son relativas a la banda principal en el espectro y, por tanto, no se basan en valores absolutos medidos con respecto al basal.

- 25 El espectro FT-IR para la Forma A se ilustra en la Figura 9, Los picos principales se enumeran más adelante en la Tabla 5 (d= débil, m= medio, f= fuerte, mf= muy fuerte); el error experimental es de ± 2 cm⁻¹ a excepción de los picos marcados con *, en los que el error es ± 1 cm⁻¹). La forma A muestra bandas de absorción características a 81, 122, 290, 1039 y 1.518 cm⁻¹.

Tabla 5. Picos de FT-Raman de la Forma A

Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
3160w	1533m	1131m	447m
3081m	1518s	1039s	426m
3063s	1497s	989m	404m
3028w	1447m	965w	388m
2976w	1414m	945m	355m
2937m	1379m	881m	290m
2903m	1353s	810m	264m
2860w	1319m	749w	211m
2848w	1298w	718m	173s
2718w	1271m	656m	152s
1682m	1201w	601m	122vs**
1609w	1167m	591m	81vs**
1592s	1151w	542w	
1570m	1142w	528w	

5 El espectro FT-IR para la Forma B se ilustra en la Figura 10. Los picos principales se enumeran más adelante en la Tabla 6 (d= débil, m= medio, f= fuerte, mf= muy fuerte); el error experimental es de ± 2 cm⁻¹ a excepción de los picos marcados con *, en los que el error podía ser considerablemente mayor y los picos marcados con ** en los que el error es ± 1 cm⁻¹. La forma B muestra bandas de absorción características a 85, 111, 272, 997 y 1.513 cm⁻¹.

Tabla 6. Picos de FT-Raman de la Forma B

Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
3361w*	1513s	997w	383w
3178w	1494m	989w	354w
3087m	1446m	942m	335w
3069m	1414m	887w	283w
3046w	1379m	881w	272m
2975w	1346s	812m	259w
2956m	1321w	746w	211w
2930m	1290w	720w	195w
2902w	1277w	686w	182w
2719w	1168w	586w	169m
1694m	1145w	463w	111s
1610m	1132w	454w	97m
1592s	1067m	429w	85vs
1560m	1044m	423w	74m
1525s	1034m	401w	59s
(f) Resonancia magnética nuclear ¹³ C de estado sólido (SSNMR)			

10 Aproximadamente 80 mg de cada muestra se empaquetaron fuertemente en un rotador de ZrO₂ de 4 mm. Los espectros se recogieron en condiciones ambientales con una sonda Bruker-Biospin 4mm BL HFX CPMAS colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de poro amplio. El rotador se colocó en el ángulo mágico y se centrifugó a 15,05 kHz. La velocidad de rotación rápida minimizó las intensidades de las bandas laterales en rotación. El número de barridos se ajustó para obtener una proporción señal-ruido adecuada. El espectro en estado sólido ¹³C se recogió usando un experimento de rotación en el ángulo mágico de polarización cruzada desacoplado de protones (CPMAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones de aproximadamente 90 kHz. Los espectros se reverenciaron usando un patrón externo de adamantano cristalino y fijando la resonancia campo arriba en 29,5 ppm.

15

El espectro de ^{13}C SSNMR para la Forma A, la Forma B y el material amorfo se muestra en la Figura 11 (amorfo en la parte superior, la forma B en el medio y la forma A en la parte inferior). Los correspondientes picos se enumeran más adelante en las tablas 7-9 a continuación. La intensidad se define como la altura del pico que varía dependiendo del parámetro real de los parámetros experimentales de CPMAS y el historial térmico de la muestra. Las intensidades de CPMAS no son, necesariamente, cuantitativas.

5

Tabla 7. Datos de ^{13}C SSNMR de la Forma A

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad	Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad	Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad
162,5	1,53	134,2	2,29	120,0	1,27
160,7	1,71	133,8	1,88	117,9	2,14
156,1	2,63	132,7	2,24	117,1	1,79
154,9	4	132,1	2,38	116,3 hombro	-
148,9	2,48	131,5 hombro	-	115,9	1,65
148,6	2,5	130,9 hombro	-	114,1	1,62
147,0	2,48	130,5	3,46	91,0	1,29
143,2	2,92	129,7	3,27	89,0	1,33
142,2	2,86	128,9	3,69	61,2	7,85
141,6	1,43	128,4	4,44	41,9 hombro	-
141,3 hombro	-	127,1	6,1	41,6	1,54
141,0 hombro	-	126,5	5,22	40,8 hombro	-
139,7	5,12	125,4	3,32	40,6	1,56
139,1 hombro	-	125,1	2,75	33,0	6,37
138,8 hombro	-	124,6	2,85	32,5	12
136,1	1,98	124,2	2,36	31,7	10,03
135,5	2,2	123,3	2,36		
135,1	2,34	121,9	2,79		

La forma A muestra los desplazamientos químicos característicos a 160,7, 147,0, 143,2, 127,1, 117,9, 40,6 y 33,0 ppm.

10

Tabla 8. Datos de ^{13}C SSNMR de la Forma B

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad	Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad	Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad
162,3	1,56	131,7	4,11	120,0	0,31
155,4	2,66	130,8	1,05	116,6	1,93
148,6	1,96	129,7	2,04	114,3	1,85
146,2	1,44	128,8	2,17	92,9	1,22
144,3	3,51	127,7 hombro	-	60,0	3,37
140,0 hombro	-	127,6	3,17	42,7 hombro	-
139,4	3,75	125,4	2,8	42,5	1,4
136,6	2,15	125,1 hombro	-	35,2	2,6
135,2	2,25	123,8	2,61	32,4	2,68
133,4	2,17	123,0	3,67	31,6	12
131,9	5,17	122,2	3,31		

La forma B muestra los desplazamientos químicos característicos a 155,4, 146,2, 144,3, 116,6, 42,5 y 35,2 ppm.

Tabla 9. Datos de ^{13}C SSNMR de I material amorfo

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad	Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad	Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad
162,1	1,46	130,9	8,92	102,7	0,07
154,9 hombro	-	129,3 hombro	-	91,6	0,05
153,8	1,99	128,4 hombro	-	61,0	1,37
149,0	2,98	127,0 hombro	-	42,4	1,37
146,4	1,86	125,6 hombro	-	35,3	0,59
144,4 hombro	-	121,0 hombro	-	32,6 hombro	-
137,4 hombro	-	116,7	2,68	30,9	12

La forma amorfa muestra los desplazamientos químicos característicos a 153,8, 149,0, 130,9, 116,7 y 30,9 ppm.

Datos de estabilidad:

- 5 Se realizó un cribado de energía baja usando *N*-[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*M*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea, forma B, para investigar si es la forma de energía menor del compuesto. Las muestras de la forma B se suspendieron durante 2 semanas en varios disolventes a 4 °C, a temperatura ambiente (~22° C) y a 40° C. El análisis de las suspensiones húmedas y secas se llevó a cabo tras 2 semanas y 4 meses usando PXRD. Todas permanecieron como forma B. Los sistemas de disolvente usados incluyen dimetilacetamida, N-metil-pirrolidina y piridina.

Se realizó un cribado de hidrato suspendiendo las muestras de la forma B durante 2 semanas a 4°C, temperatura ambiente (~22° C) y 40°C en piridina acuosa. Los tres sistemas de disolvente seleccionados contenían 50%, 75% y 90% de agua. No se observaron formas hidratadas. No se detectaron cambios en la forma cristalina.

REIVINDICACIONES

1. La forma polimórfica B de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*M*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil} [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea que tiene desplazamientos en aproximadamente 155,4, 146,2, 144,3, 116,6, 42,5 y 35,2 ppm cuando **se caracteriza por** una RMN ¹³C en estado sólido referenciado a un patrón externo del adamantano cristalino, fijando su resonancia campo arriba en 29,5 ppm.

2. Una composición farmacéutica que comprende la forma polimórfica B definida en la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. La forma polimórfica B definida en la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

4. La forma polimórfica B definida en la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad seleccionada de

Enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, obstructivas o restrictivas tratables de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular una enfermedad inflamatoria, obstructiva o restrictiva de las vías respiratorias, tales como:

o asma, en concreto asma atópica, asma alérgico, asma bronquial atópico mediado por la IgE, asma no atópico, asma bronquial, asma no alérgico, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducido por emoción, asma extrínseco causado por factores ambientales, asma inducido por aire frío, asma ocupacional, asma ineficaz causada o asociada con infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante, bronquiolitis, asma con variante de tos o asma inducido por fármacos.

o hiperrespuesta bronquial a agentes ambientales;

o rinitis o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis vasomotora, goteo posnasal, sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoidal

o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOL), enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD) u obstrucción de las vías respiratorias pequeñas de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis obliterante, neumonía de organización con bronquiolitis obliterante (BOOP), neumonía de organización crónica (COP), bronquiolitis fibrosa obliterante, bronquiolitis foliculitis o disnea asociada;

o bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis de croupus, bronquitis crónica, bronquitis seca; bronquitis asmática infecciosa; bronquitis productiva; bronquitis de estafilococos o de estreptococos y, bronquitis vesicular;

o bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquiectasia cilíndrica; bronquiectasia saculada; bronquiectasia fusiforme; bronquiectasia capilar; bronquiectasia quística, fibrosis quística, síndrome de Kartageners; bronquiectasia seca; y bronquiectasia folicular;

o síndromes eosinófilos pulmonares de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular neumonía eosinofílica aguda (idiopática o por fármacos o parásitos), eosinofilia pulmonar simple, síndrome de Loeffle, eosinofilia pulmonar del trópico, neumonía eosinofílica crónica, micosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), síndrome de Churg-Strauss o síndrome hipereosinófilo idiopático;

o enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) o fibrosis pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante crigénica, alveolitis fibrosante, ILD o fibrosis pulmonar asociada con enfermedad del tejido conjuntivo (lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjörgen, esclerosis sistémica, esclerodermia, artritis reumatoide), neumonía intersticial usual (UIP), neumonía intersticial descamativa (DIP), enfermedad pulmonar granulomatosa, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, histiocitosis X, granulomatosis de las células de Langerhan, neumonitis por hipersensibilidad, alveolitis alérgica extrínseca, silicosis, neumonía eosinofílica crónica, linfangioliomatosis, fibrosis pulmonar o ILD inducida por fármacos, fibrosis pulmonar o ILD inducida por radiación, proteinosis alveolar, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), rechazo de trasplante pulmonar, ILD o fibrosis pulmonar debido a exposición ambiental/ocupacional, BOOP, COP, bronquiolitis fibrosa obliterante, bronquiolitis folicular, neumonitis intersticial aguda idiopática (síndrome de Hamman Rich) o síndromes de hemorragia alveolar;

o neumoconiosis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular aluminosis o enfermedad de los trabajadores de bauxita, antracosis o asma del minero, fibrosis masiva progresiva (PMF), asbestosis o asma de montador de calderas y tuberías de vapor, calcicosis o enfermedad de pedernal, ptilosis causada por inhalación de polvo de plumas de avestruz, siderosis causada por la inhalación de partículas de hierro, silicosis o enfermedad del molinero, bisinosis o asma de polvo de algodón o neumoconiosis por talco;

o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto o lesión pulmonar aguda de cualquier tipo, etiología o patogenia:

o trastornos por aspiración de cualquier tipo, etiología o patogenia que conducen a neumonitis por aspiración o neumonía por aspiración:

o hemorragia alveolar de cualquier tipo, etiología o patogenia en particular un miembro del grupo que consiste en hemosiderosis pulmonar idiopática, hemorragia alveolar debido a fármacos u otros agentes exógenos, hemorragia alveolar asociada con VIH o trasplante de médula ósea o hemorragia alveolar autoinmunitaria (p.ej., asociada con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis pauci-inmunitaria); o o faringitis o laringitis aguda o crónica;

o tos de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular tos idiopática o tos asociada con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), fármacos, hipersensibilidad bronquial, asma, EPOC, EPOL, COAD, bronquitis, bronquiectasia, síndromes eosinófilos pulmonares, neumoconiosis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, trastornos por aspiración, rinitis, laringitis o faringitis;

- anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 de cualquier etiología;

- trastornos de la piel atópicos, alérgicos, autoinmunitarios o inflamatorios, de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema alérgica o atópica, liquen plano, mastocitosis, eritema nodoso, eritema multiforme, pénfigo familiar benigno, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, epidermiólisis ampollosa, dermatitis hepatoformis, psoriasis, urticaria mediada por inmunidad, urticaria mediada por complemento, urticaria inducida por material urticariogénico, urticaria inducida por agente físico, urticaria inducida por stress, urticaria idiopática, urticaria aguda, urticaria crónica, angioedema, urticaria colinérgica, urticaria fría en forma autosómica dominante o en forma adquirida, urticaria por contacto; urticaria gigante y urticaria papular;

- conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular conjuntivitis actínica, conjuntivitis catarral aguda, conjuntivitis contagiosa aguda, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis atópica, conjuntivitis catarral crónica, conjuntivitis purulenta o conjuntivitis vernal;

- esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular esclerosis múltiple primaria progresiva o esclerosis múltiple recidivante remitente:

- enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular trastornos hematológicos autoinmunitarios, anemia hemolítica; anemia aplásica; anemia de células rojas puras, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, esclerosis sistémica, oolimalgia reumática, dermatomiositis, polimiositis, policondritis, granulomatosis de Wegener, hepatitis activa crónica; miastemia gravis; síndrome de Steven-Johnson; esprú idiopático, enfermedades intestinales inflamatorias autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil o diabetes mellitus tipo 1, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis epidémica, glomerulonefritis con o sin síndrome nefrótico, glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico idiopático, nefropatía de cambio mínimo, trastornos autoinmunitarios asociados con enfermedad pulmonar intersticial y/o fibrosis pulmonar o trastornos de la piel autoinmunitarios o inflamatorios;

- enfermedad intestinal inflamatoria (EII) de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular colitis colagenosa, colitis poliposa, colitis transmural, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (EC).

- hipertensión pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogenia, incluyendo hipertensión arterial pulmonar, hipertensión venosa pulmonar, hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, hipertensión pulmonar por enfermedad trombótica y/o embólica crónica e hipertensión pulmonar por trastornos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar:

- artritis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular artritis reumatoide osteoartritis, artritis gotosa, artropatía por pirofosfatos, periartrosis calcifica aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis asociada con un trastorno del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso esclerosis sistémica, esclerodermia, sarcoidosis, polimialgia reumática, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosantes, espondilosis cervical, artritis vertebral, artritis juvenil (enfermedad de Still), amiloidosis, hiperostosis vertebral anquilosante (enfermedad de Forrestier), síndrome de Behçet, artritis inducida por fármacos, fiebre familiar del mediterráneo, síndrome de hiper movilidad, osteocondritis desecante, osteocondromarosis, reumatismo palindrómico, sinovitis vilonodular pigmentado, policondritis recidivante, síndrome de la disfunción dolorosa temporomandibular o artritis asociada con hiperlipidemia:

- un trastorno relacionado con eosinófilos de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular síndromes eosinófilos pulmonares, aspergiloma, eosinófilos que contienen granulomas, angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa (PAN) o vasculitis necrotizante sistémica;

- uveítis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular inflamación de toda o parte de la úvea, uveítis anterior, uveítis posterior, coroiditis o corioretinitis:

- shock séptico de cualquier tipo, etiología o patogenia;

- trastornos del depósito /resorción ósea, incluidos osteoporosis y osteopenia;

- trastornos linfoproliferativos (p. ej., linfoma, mieloma);

- VIH o trastornos relacionados con el SIDA;

- infección, especialmente infección por virus, en la que dichos virus aumentan la producción de TNF- α en el huésped o en el que dichos virus son sensibles a la regulación por aumento de TNF- α en su huésped de modo que su replicación u otras actividades vitales se ven afectadas de forma adversa, incluyendo un virus

que es un miembro seleccionado de grupo que consiste en VIH-1, VIH—2 y VIH-2, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus y herpesvirus, incluidos herpes zóster y herpes simple;

- infecciones por levaduras y hongos, en las que la levadura o el hongo es sensible a la regulación por aumento de TNF- α o provoca la producción de TNF- α en el huésped, por ejemplo meningitis fúngica, particularmente cuando se administra junto con otros fármacos de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas por levaduras u hongos, incluidos, entre otros, polimixinas (p. ej., polimixina B), imidazoles (p. ej., clotrimazol, econazol, miconazol, y ketoconazol), triazoles (p. ej., fluconazol e itranazol) y anfotericinas (p. ej., anfotericina B y anfoterixina B liposómica); e

infecciones micobacterianas, por ejemplo debidas a *mycobacterium tuberculosis*.

5 10 5. La forma polimórfica B para su uso como se ha definido en la reivindicación 4, en la que la enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

6. Una combinación de la forma polimórfica B definida en la reivindicación 1 y una segunda sustancia farmacológicamente activa.

15 7. Un procedimiento de preparación de la forma polimórfica B definida en la reivindicación 1, que comprende calentar una pasta de *N*-[3-*terc*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-{2-[(3-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)sulfanil]bencil}urea, forma A, de una pureza de al menos el 95%, a reflujo, en un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición superior a aproximadamente 60 °C.

Figura 1

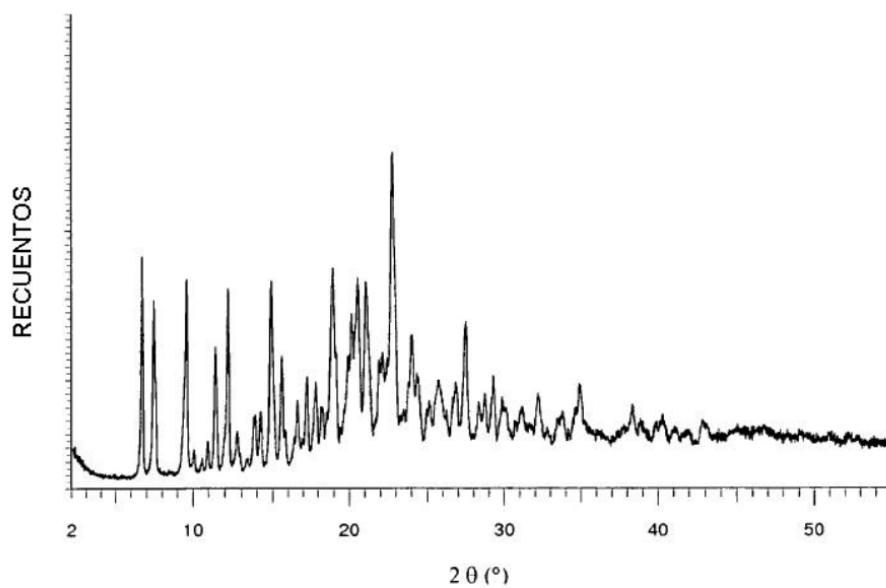


Figura 2

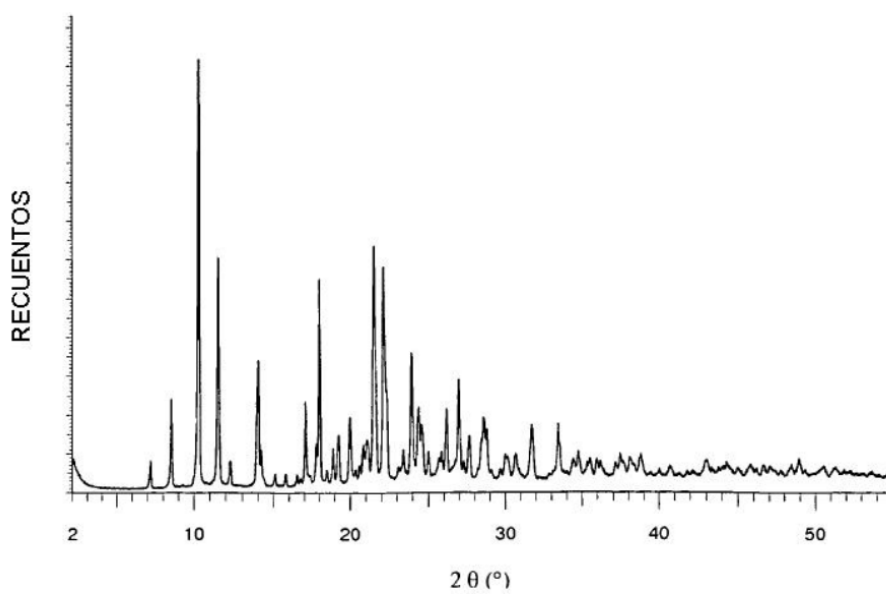


Figura 3

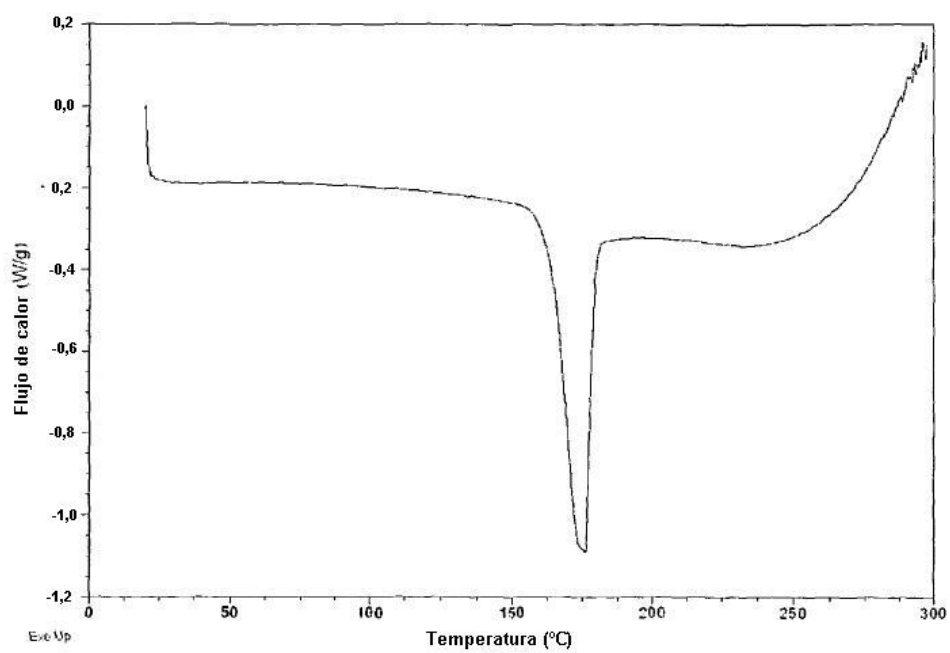


Figura 4

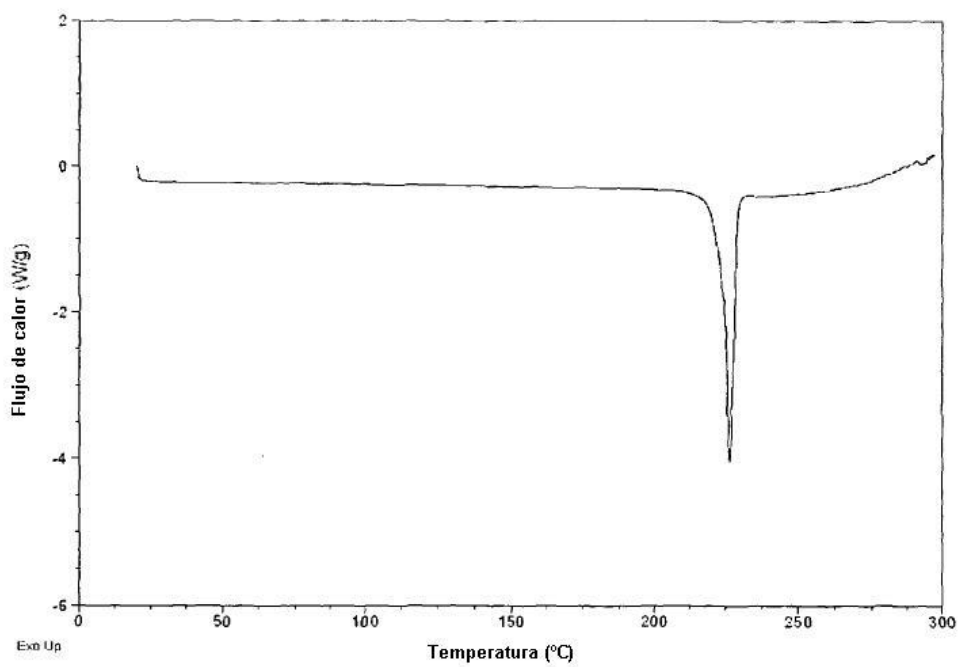


Figura 5

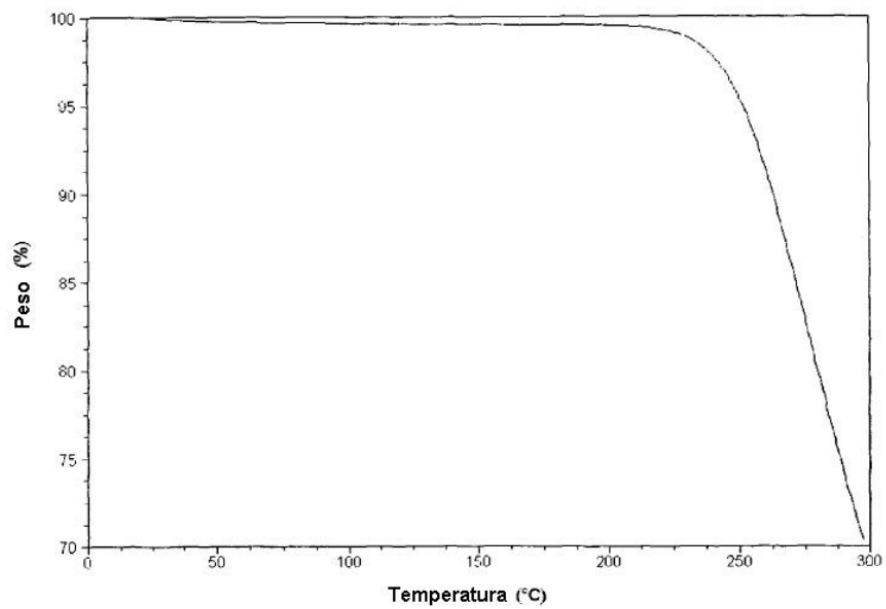


Figura 6

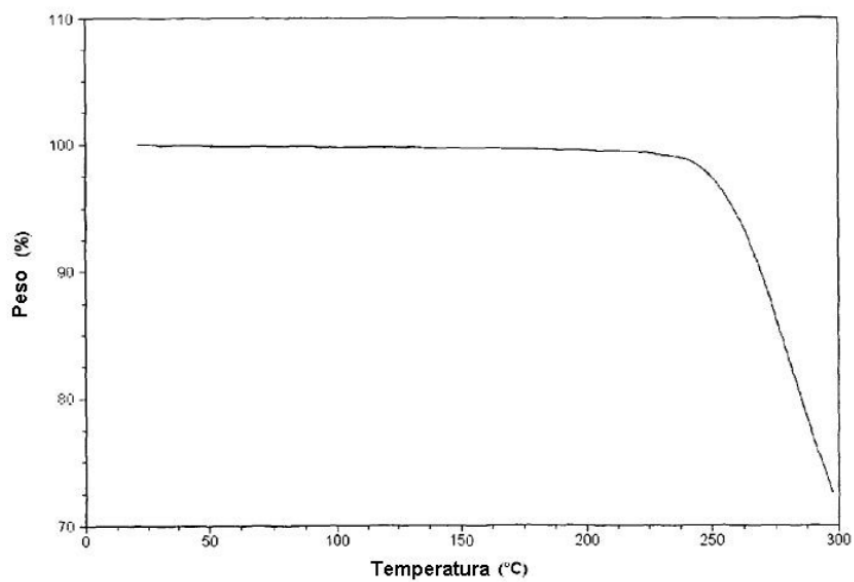


Figura 7

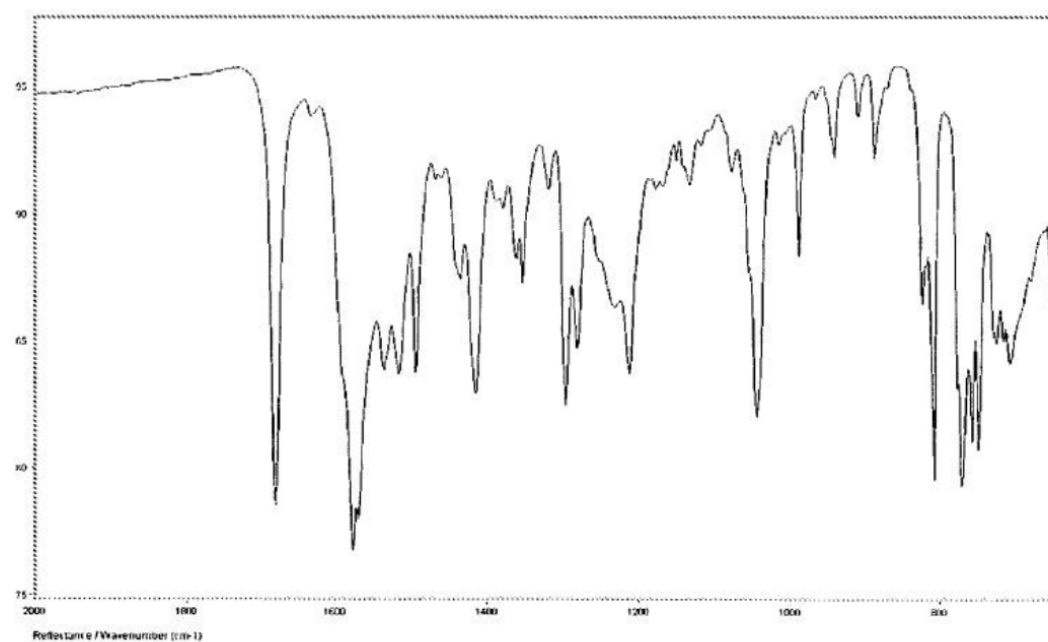
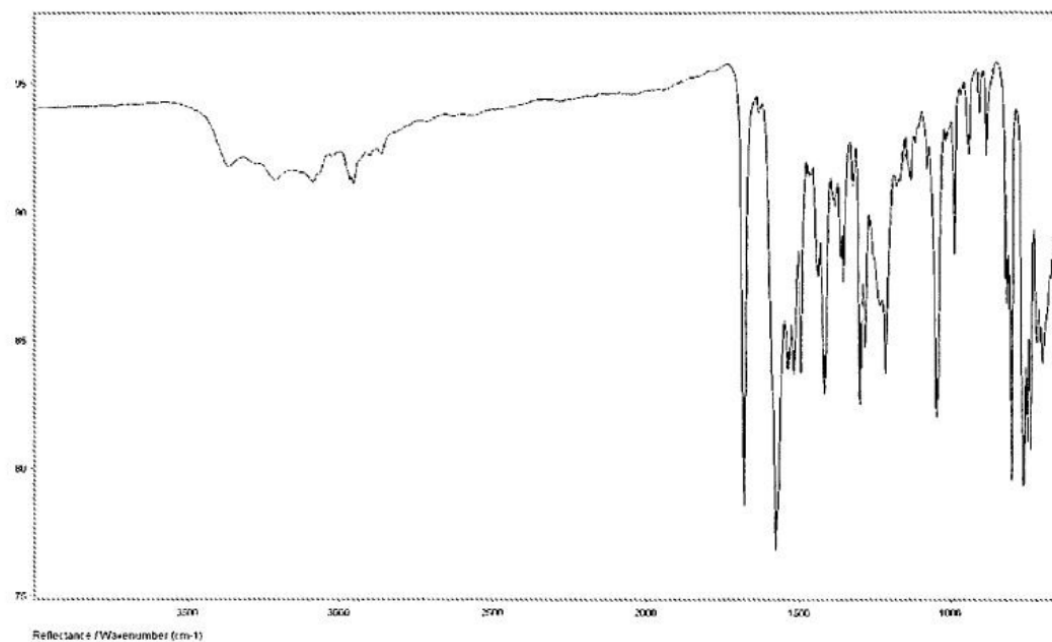


Figura 8

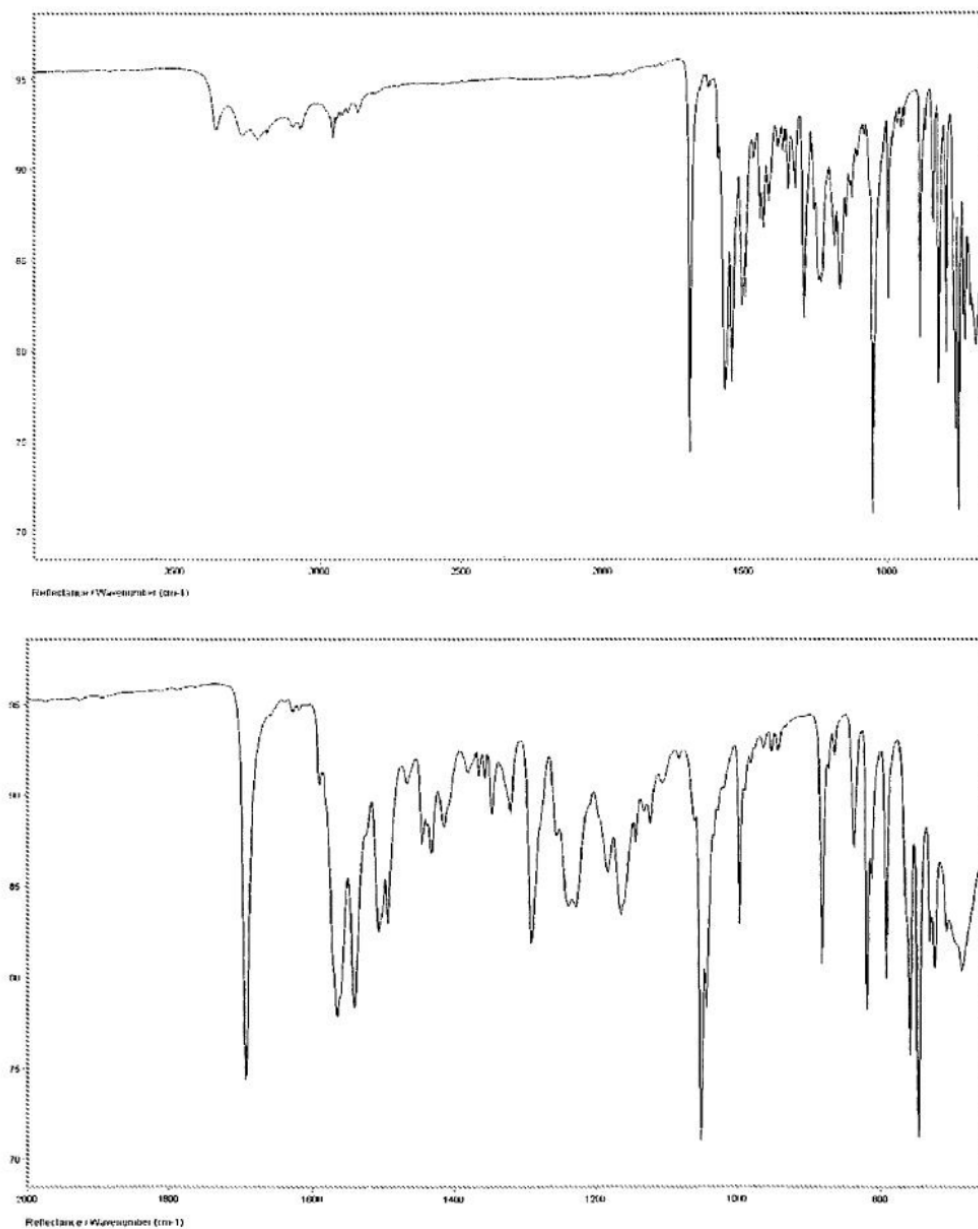


Figura 9

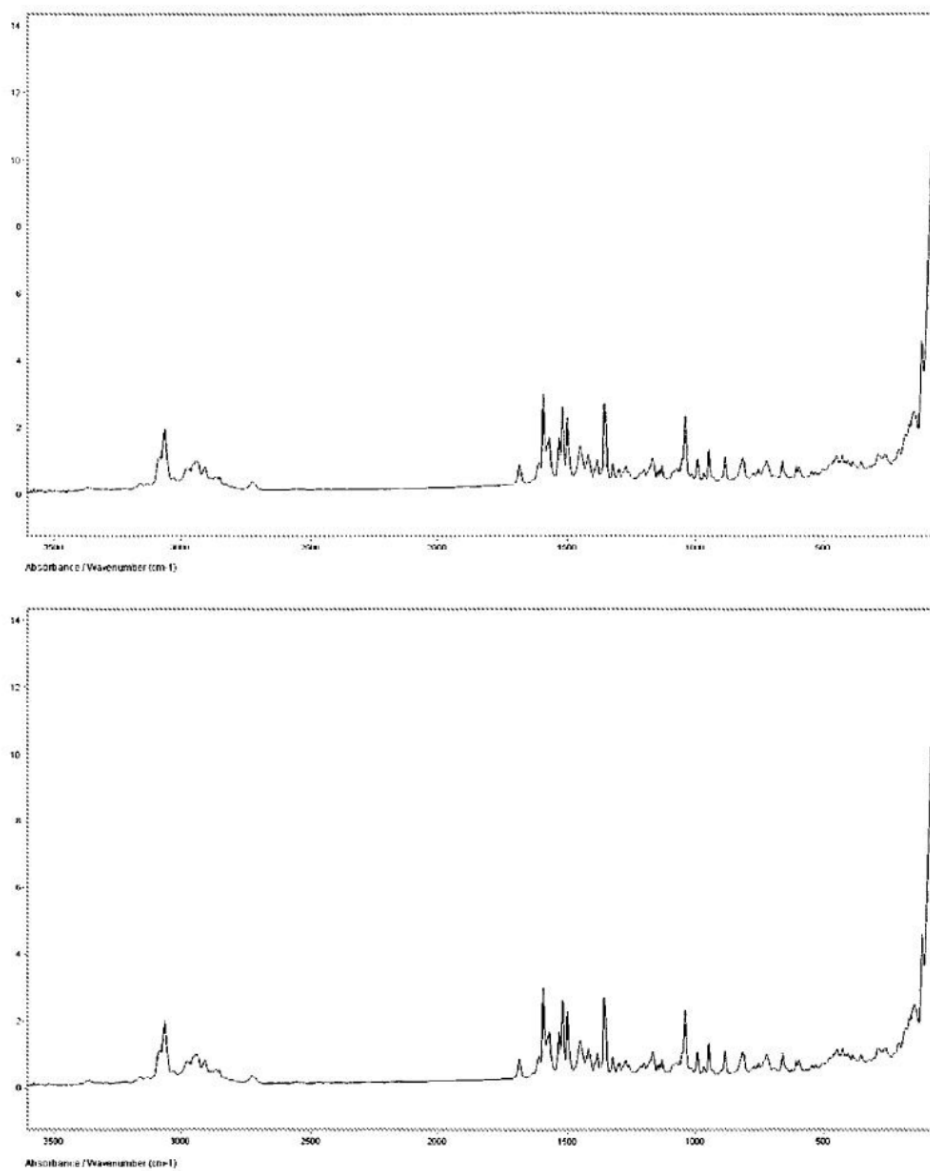


Figura 10

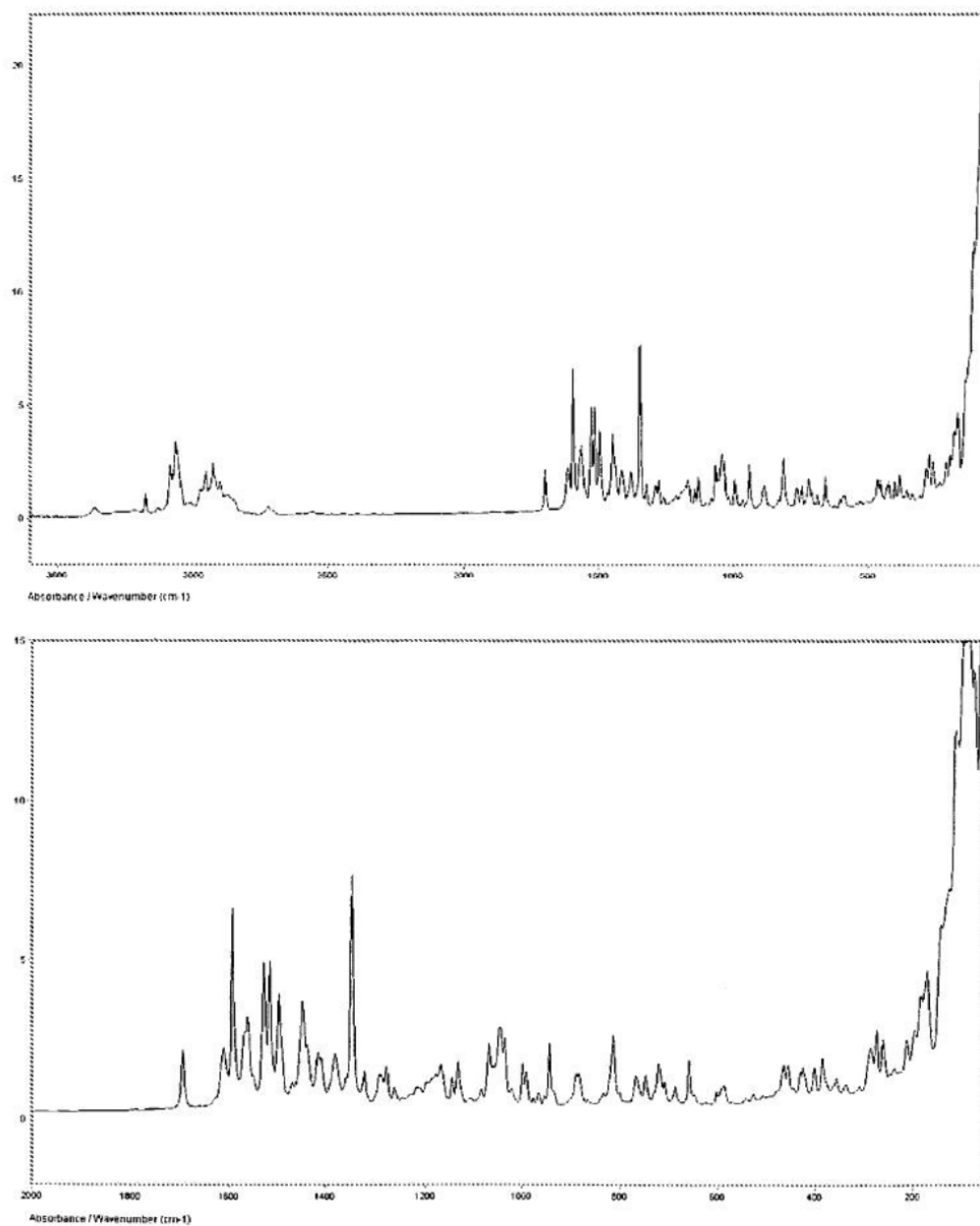


Figura 11

