

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 197**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009 E 09793413 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2379497**

54 Título: **Sal hemifumarato del ácido 1- [4- [1- (4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino) -etil] -2 -etil-bencil]-azetidina-3- carboxílico.**

30 Prioridad:

18.12.2008 US 203053 P

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

27.12.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CISZEWSKI, LECH;
DE LA CRUZ, MARILYN;
KARPINSKI, PIOTR H.;
MUTZ, MICHAEL;
RIEGERT, CHRISTIAN;
VOGEL, CASPAR y
SCHNEEBERGER, RICARDO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 436 197 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

Sal hemifumarato del ácido 1- [4- [1- (4-ciclohexil-3 -trifluorometil-benciloxiimino) -etil] -2 -etil-bencil]-azetidina-3-carboxílico.

Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a una nueva forma de sal del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (denominada en lo sucesivo como el Compuesto I), a las composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma de sal, a los procesos para formar esta forma de sal y a su uso en el tratamiento médico. Además, la presente invención también se refiere a las formas polimórficas particulares de la nueva forma de sal de Compuesto I descritas en este documento, así como a las composiciones farmacéuticas que
10 comprenden estas formas polimórficas, a los procesos para su obtención, y su uso en el tratamiento médico.

Antecedentes de la Invención

Es importante identificar las formas de un fármaco que puede ser fabricado, formulado y administrado convenientemente a un paciente.

15 Por otra parte, es importante que en la fabricación de las composiciones farmacéuticas orales, el fármaco este en una forma que proporcione concentraciones plasmáticas fiables y reproducibles después de la administración a un paciente.

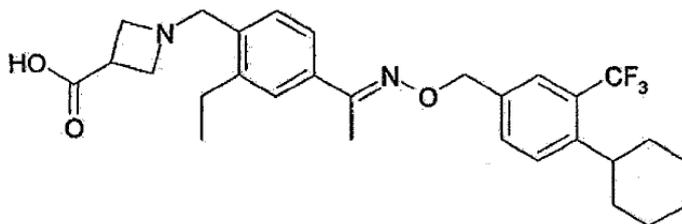
La estabilidad química, la estabilidad del estado sólido y la "vida útil" de la sustancia farmacéutica también son factores particularmente importantes. La sustancia farmacéutica, y las composiciones que la contienen, idealmente deberían ser capaces de ser almacenadas efectivamente durante periodos apreciables de tiempo, sin mostrar un
20 cambio significativo en las características fisicoquímicas del componente activo (por ejemplo su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Además, también es importante que sea capaz de proveer un fármaco en una forma que sea tan pura químicamente como sea posible.

25 Se sabe que los materiales de fármacos amorfos pueden presentar algunos problemas en este sentido. Por ejemplo, normalmente tales materiales son difíciles de manipular y formular, proporcionan una solubilidad poco fiable, y a menudo se encuentra que son inestables e impuros químicamente.

Por consiguiente, el experto apreciará que, si un fármaco se puede obtener fácilmente en una forma cristalina estable, muchos de los anteriores problemas se pueden resolver. De este modo, en la fabricación de composiciones farmacéuticas viables comercialmente, y farmacéuticamente aceptables, es importante, siempre que sea posible,
30 proveer un fármaco en una forma sustancialmente cristalina y estable. Sin embargo, se debe tener en cuenta, que este objetivo no siempre se logra. De hecho, basándose solo en la estructura molecular, por lo general no es posible predecir el comportamiento de cristalización que un compuesto tendrá, ya sea como tal o en la forma de una sal. Esto sólo se puede determinar empíricamente.

WO2004/103306 revela una serie de compuestos capaces de inhibir los receptores de EDG. WO2004/103306
35 enseña que los compuestos revelados en esta, son agentes potencialmente útiles para utilizar en la terapia de un número de condiciones médicas mediadas por los linfocitos, tales como, por ejemplo, rechazo del trasplante, condiciones autoinmunes y el cáncer. Una lista completa de posibles condiciones se enumera en la página 13, línea 9 a página 14, línea 3 de WO2004/103306. Un compuesto particular revelado en WO2004/103306 es el ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), cuya estructura se muestra a continuación.
40



Compuesto I

Sin embargo, no hay ninguna revelación en WO2004/103306 de cualquiera de las formas cristalina o de sal del Compuesto I.

Resumen de la Invención

En un primer aspecto, se provee una sal hemifumarato del Compuesto I.

5 En otro aspecto, se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del compuesto I.

En otro aspecto, se provee la forma cristalina B de la sal hemifumarato del compuesto I.

En otro aspecto, se provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del compuesto I.

En otro aspecto, se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del compuesto I.

En otro aspecto, se provee la forma cristalina E de la sal hemifumarato del compuesto I.

10 En otro aspecto, se provee un proceso para la producción de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del compuesto I, que comprende las etapas de:

(i) proveer una solución que contiene la sal hemifumarato del compuesto I; y

(ii) someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, durante un tiempo tal que tenga lugar la formación de cristales de la forma C de la sal hemifumarato del compuesto I.

15 Resumen de las Figuras

Figura 1 muestra un difractograma XRPD representativo de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Figura 2 muestra un difractograma XRPD de la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I.

20 Figura 3 muestra un difractograma XRPD representativo de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Figura 4 muestra un difractograma XRPD de la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Figura 5 muestra un espectro FT-Raman representativo de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I.

25 Figura 6 muestra un espectro FT-Raman representativo de la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Figura 7 muestra un espectro FT-Raman representativo de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Figura 8 muestra un espectro FT-Raman representativo de la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I.

30 Figura 9 muestra un espectro FT-Raman de la forma cristalina E de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Divulgación de la Invención

La Sal Hemifumarato del Compuesto I

35 Actualmente, se ha encontrado que el Compuesto I se puede obtener como una sal hemifumarato, que posee un número de propiedades farmacéuticas ventajosas (incluyendo, por ejemplo, una favorable estabilidad y baja higroscopicidad) lo que permite que sea manejado, procesado y formulado convenientemente para la administración a un paciente.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención provee una sal hemifumarato del Compuesto I.

La sal hemifumarato del Compuesto I puede existir en la forma amorfa o puede existir en una o más formas cristalinas, como se describe más adelante.

5 En consecuencia, la sal hemifumarato del Compuesto I es sustancialmente cristalina. Por "sustancialmente cristalina", tratamos de decir que el grado de cristalinidad, como se determina por los datos de difracción de rayos X en polvos, es convenientemente mayor de aproximadamente 20%, más convenientemente mayor de 60%, aún más convenientemente mayor de aproximadamente 80%, y preferiblemente mayor de aproximadamente 90%.

Las formas cristalinas de la presente invención se pueden caracterizar por difracción de rayos X en polvos (XRPD). También se puede utilizar, otras técnicas, tales como espectroscopía FT-Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC) y sorción dinámica de vapor.

10 Forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del compuesto I.

La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, se caracteriza porque provee un patrón de difracción de rayos X en polvos sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

15 Los picos de difracción de rayos X en polvos más prominentes para la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, se muestran en la tabla 1:

Tabla 1 - Picos más prominentes de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I

2-Teta en grados	valor d en Angstrom	Intensidad
6.9	12.780	Media
10.1	8.711	Media
10.6	8.315	Media
12.1	7.280	Media
15.7	5.641	Media
16.2	5.471	Baja
17.5	5.053	Media
18.1	4.895	Media
20.4	4.357	Media
20.7	4.278	Fuerte
22.1	4.028	Media
24.0	3.713	Media
27.3	3.268	Media

20 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 20.7°.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 6.9°, 17.5°, 18.1°, o 20.7°.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente $2\text{-teta} = 6.9^\circ, 17.5^\circ, 18.1^\circ, \text{ y } 20.7^\circ$.

5 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-teta} = 6.9^\circ, 10.1^\circ, 10.6^\circ, 12.1^\circ, 17.5^\circ, 18.1^\circ \text{ o } 20.7^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente $2\text{-teta} = 6.9^\circ, 10.1^\circ, 10.6^\circ, 12.1^\circ, 17.5^\circ, 18.1^\circ \text{ o } 20.7^\circ$.

10 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente los valores enumerados en la anterior Tabla 1.

15 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X en polvos mostrado en la Figura 1.

La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, además se caracteriza por tener un espectro FT-Raman, sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 5.

También de acuerdo con la presente invención, se provee un proceso para la producción de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del compuesto I, que comprende las etapas de:

20 (i) proveer una solución que contiene la sal hemifumarato del compuesto I; y

(ii) someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, durante un tiempo tal que de lugar a la formación de cristales de la forma A de la sal hemifumarato del compuesto I.

Forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I

25 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee la forma cristalina B de la sal hemifumarato del compuesto I.

La forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I, se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvos, sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

La forma cristalina B posee solo un único pico de XRPD a 2.7° (2-teta).

30 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con un pico específico a aproximadamente $2\text{-teta} = 2.7^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X en polvos mostrado en la Figura 2.

35 La forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I, además se caracteriza por tener un espectro FT-Raman, sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 6.

Forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del compuesto I.

40 La forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvos, sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

Los picos más prominentes de difracción de rayos X en polvos para la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2 - Picos más prominentes de la Forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I

2-Teta en grados	Intensidad
7.0	fuerte
9.5	media
11.3	media
12.5	media
15.2	media
18.0	media
19.4	media
21.4	fuerte
21.8	media
24.7	media

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 7°.

- 5 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 21.4°.

- 10 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente 2-teta = 7° y 21.4°.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente 2-teta = 7°, 9.5°, 12.5°, 15.2° y 21.4°.

- 15 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente los valores 2-teta enumerados anteriormente en la Tabla 2.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X en polvos mostrado en la Figura 3.

- 20 Además la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, se caracteriza por tener un espectro FT-Raman, sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 7.

También de acuerdo con la presente invención, se provee un proceso para la producción de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del compuesto I, que comprende las etapas de:

- (i) proveer una solución que contiene la sal hemifumarato del compuesto I; y
- 25 (ii) someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, durante un tiempo tal que de lugar a la formación de cristales de la forma C de la sal hemifumarato del compuesto I.

Forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del compuesto I.

La forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvos, sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

- 5 Los picos más prominentes de difracción de rayos X en polvos para la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3 - Picos más prominentes de la Forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I

2-Teta en grados	Intensidad
3.5	media
7.1	media
10.7	fuerte
12.0	media
14.3	media
20.0	media
21.5	fuerte
25.2	media

- 10 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 10.7°.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 21.5°.

- 15 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente 2-teta = 10.7° y 21.5°.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 7.1°, 10.7°, o 21.5°.

- 20 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente 2-teta = 7.1°, 10.7° y 21.5°.

- 25 De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, con picos específicos a aproximadamente los valores mostrados anteriormente en la Tabla 3.

De acuerdo con la presente invención se provee la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos, sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X en polvos mostrado en la Figura 4.

- 30 Además, la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, se caracteriza por tener un espectro FT-Raman, sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 8.

Forma cristalina E de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee la forma cristalina E de la sal hemifumarato del compuesto I.

La forma cristalina E de la sal hemifumarato del Compuesto I, se caracteriza porque proporciona un espectro FT-Raman, sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 9.

- 5 Se ha encontrado que, las formas cristalinas de la sal hemifumarato del Compuesto I, particularmente la forma cristalina A, tiene especialmente buena estabilidad y baja higroscopicidad.

El término "estabilidad" como se define en este documento incluye estabilidad química y/o estabilidad del estado sólido.

- 10 Por "estabilidad química", se incluye que los compuestos respectivos se pueden almacenar en una forma aislada, o en la forma de una formulación en la cual esta se provee en mezcla con portadores, diluentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en una forma de dosificación, tal como comprimido, cápsula etc.), en condiciones normales de almacenamiento, con un grado limitado de degradación o descomposición química.

- 15 Por "estabilidad del estado sólido", se incluye que los compuestos respectivos se pueden almacenar en una forma sólida aislada, o en la forma de una formulación sólida en la cual esta se provee en mezcla con portadores, diluentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en una forma de dosificación, tal como comprimido, cápsula etc.), en condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformación de estado sólido (por ejemplo cristalización, recristalización, transición de fase de estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

- 20 Se sabe en la técnica que un patrón de difracción de rayos X en polvos, se puede obtener que tenga uno o más errores de medición, dependiendo de las condiciones de medición (tales como equipo, preparación de la muestra o maquinaria utilizada). En particular, generalmente se conoce que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvos pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de difracción de rayos X en polvos se darán cuenta que la intensidad relativa de los picos se pueden afectar mediante, por ejemplo, granos por encima de 30 micras en tamaño y relaciones de aspecto no-unitario, que pueden afectar el análisis de muestras. El experto también se dará cuenta que la posición de reflexiones se puede afectar por la altura precisa a la cual la muestra se encuentra en el difractor y la calibración cero del difractor. La planitud de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto un experto en la técnica apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en este documento no deben ser interpretados como absolutos (para información adicional ver Jenkins, R & Snyder, R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons, 1996). Por lo tanto, se entenderá que las formas cristalinas de la sal hemifumarato del Compuesto I de la presente invención no se limitan a los cristales que proveen patrones de difracción de rayos X en polvos idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvos mostrados en las Figuras acompañantes y cualquiera de los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvos sustancialmente iguales que los mostrados en las Figuras caen dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica de difracción de rayos X en polvos es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvos.

- 40 En los párrafos anteriores que definen los picos de difracción de rayos X en polvos, para las formas cristalinas de la sal hemifumarato del Compuesto I, el término "a aproximadamente" se utiliza en la expresión "...a aproximadamente 2-teta = ..." para indicar que la posición precisa de los picos (i.e. los valores de ángulo de 2-teta enumerados) no deben interpretarse como valores absolutos. También se indica en los párrafos anteriores que las formas cristalinas de la sal hemifumarato del compuesto I proveen los patrones de difracción de rayos X en polvos "sustancialmente" iguales que los patrones de difracción de rayos X en polvos mostrados en las figuras acompañantes. Será apreciado que el uso del término "sustancialmente" en este contexto también tiene la intención de indicar que los valores de ángulo 2-teta de los patrones de difracción de rayos X en polvos puede variar levemente como consecuencia de las variaciones experimentales inherentes que puedan ocurrir con estas mediciones. En consecuencia, los rastros de picos mostrados en las Figuras no pueden ser interpretados como absolutos.

- 50 Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractor de polvos de rayos-X es aproximadamente 2-teta = 0.2° o menos y tal grado de un error de medición se debe tener en cuenta, cuando al considerar los datos del patrón de difracción de rayos X en polvos descritos en este documento. Por lo tanto, donde se indica, por ejemplo, que la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvos de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 15.2° entonces, esto se puede interpretar como 2-teta = 15.2° más o menos 0.2°.

- 55 Del mismo modo, la intensidad de picos individuales en un espectro FT-Raman también puede cambiar ligeramente dependiendo de la muestra en cuestión y las condiciones de medición, pero un experto en la técnica será capaz de determinar si dos espectros FT-Raman son sustancialmente iguales.

Proceso de preparación

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de preparación de una sal hemifumarato del Compuesto I, dicho método que comprende la etapa de reacción de la base libre del Compuesto I, con ácido fumárico en la presencia de un solvente apropiado.

- 5 La base libre del Compuesto I, se puede preparar de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 3 de WO2004/103306.

Cualquier solvente apropiado se puede utilizar para formar la sal hemifumarato del compuesto I, aunque el solvente y las condiciones experimentales utilizadas pueden influenciar la forma de estado sólido de la sal hemifumarato que se obtiene.

- 10 Un experto en la técnica será capaz de seleccionar los tiempos de reacción apropiados y las condiciones para llevar a cabo la reacción de formación de la sal.

- 15 Convenientemente, la base libre del compuesto I, se disuelve junto con el ácido fumárico en un solvente apropiado (tal como los descritos en los ejemplos acompañantes). Alternativamente, una solución de base libre del Compuesto I, se puede disolver en un solvente apropiado y mezclar con una solución de ácido fumárico (que se disuelve en ya sea el mismo solvente o uno compatible). De conformidad, la solución se agita para facilitar la mezcla de la base libre del Compuesto I y el ácido fumárico. La solución se puede mezclar a temperatura ambiente aunque el procedimiento también se puede realizar a temperaturas superiores.

- 20 La forma de sal hemifumarato del Compuesto I de la invención se puede aislar utilizando técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo decantación, filtración o centrifugación. Convenientemente, la sal se recolecta por filtración.

- 25 El método adicionalmente puede comprender las etapas adicionales de lavado de la sal hemifumarato del Compuesto I con un solvente apropiado; y el secado de la sal. Preferiblemente la sal lavada se seca con vacío. Será apreciado por el experto que la temperatura secado y el tiempo de secado puede afectar las propiedades de estado sólido de los compuestos que están en la forma de solvatos (por ejemplo la desolvatación puede ocurrir a temperaturas elevadas y/o presión reducida).

Las formas cristalinas A a E particulares de la sal hemifumarato del Compuesto I, se pueden formar por medio de la cristalización de la sal hemifumarato a partir de diferentes sistemas de solventes y bajo diferentes condiciones, como se describe adicionalmente en los ejemplos acompañantes.

- 30 En algunos casos, una forma cristalina particular de la sal hemifumarato del Compuesto I, se puede formar por la reacción de la base libre del Compuesto I con el ácido fumárico, bajo condiciones específicas. En otros casos, una forma cristalina particular se puede preparar por la recristalización de la sal hemifumarato del Compuesto I, bajo ciertas condiciones específicas.

La invención también provee, un proceso de preparación de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del compuesto I, que comprende las etapas de:

- 35 (i) proveer una solución que contiene la sal hemifumarato del compuesto I; y
(ii) someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, durante un tiempo tal que dé lugar a la formación de cristales de la forma C de la sal hemifumarato del compuesto I.

- 40 En el método anterior, la solución de la etapa (i), se puede suministrar disolviendo la sal hemifumarato en un solvente apropiado. La selección de un solvente apropiado está dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Un ejemplo de un solvente apropiado para la preparación de la forma C de la sal hemifumarato es un alcohol, por ejemplo el etanol.

La solución de la etapa (i) se puede suministrar a una temperatura elevada i.e. una temperatura por encima de las condiciones ambientales (por ejemplo 25°C). La temperatura elevada preferiblemente es menos de 70°C, tales como menos de 60°C, por ejemplo menos de 50°C o menos de 45°C.

- 45 A partir de una temperatura de perfil de solubilidad generado para las formas cristalinas A y C, se ve que ambas formas muestran un perfil de solubilidad similar en etanol a temperaturas por debajo de 50°C (con la forma C mostrando una solubilidad mayor a temperaturas mayores de 50°C). Sin embargo, sorprendentemente, es posible obtener altos rendimientos de la Forma C (por ejemplo mayor de 60%, 70%, 80%, 90%, 99%) a temperaturas

menores de 50°C, utilizando el método anterior. Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que este sorprendente resultado se debe a la Forma C, que muestra cinéticas de precipitación más rápidas que la forma A.

5 Cuando se somete la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, se pueden reducir la temperatura, la presión o ambas. En modalidades preferidas, tanto la temperatura como la presión se reducen, por ejemplo por medio de la reducción de la temperatura y luego reduciendo la presión.

Después de la etapa de someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, la solución se puede someter a una etapa de filtración con el fin de recuperar los cristales de Forma C, formadas en el proceso.

10 En modalidades donde la temperatura se reduce, la reducción de la temperatura puede ser mayor de 5°C. La reducción de la temperatura también puede ser menor de 30°C, por ejemplo menor de 20°C o menor de 15°C. En un aspecto, la reducción de la temperatura está en el rango de 8-12°C, por ejemplo aproximadamente 10°C.

En las modalidades donde la presión se reduce, la presión se puede reducir a un valor de menos de 200mBar, por ejemplo menos de 100mBar o menos de 50mBar. Cuando se reduce, la presión generalmente será mayor de 10 mBar. En un aspecto, la presión se reduce a un valor en el rango de 10-30 mBar, por ejemplo aproximadamente 20 mBar.

15 El tiempo requerido para la formación de cristales del polimorfo C en solución durante y/o después de la etapa de reducción de la temperatura y/o presión de la sal hemifumarato (por ejemplo antes del aislamiento de los cristales de la solución por ejemplo por filtración) dependerá de las condiciones de reacción. En general, para evitar una pérdida significativa de cristales de la forma C una vez formados (por ejemplo por la conversión a cristales de la forma A) en solución, el tiempo será menor de 4 horas, por ejemplo menor de 3 horas, tal como menor de 2 horas o menor de 90 minutos por ejemplo aproximadamente una hora.

20 Con el fin de maximizar el rendimiento de los cristales de la forma C a partir de la solución, el tiempo requerido para la formación de cristales de polimorfo C en solución durante y/o después de la etapa de reducción de la temperatura y/o presión de la sal hemifumarato (por ejemplo antes del aislamiento de los cristales a partir de la solución por ejemplo por filtración) generalmente será mayor de 1 minuto, por ejemplo mayor de 5 minutos o mayor de 15 minutos tal como mayor de 30 minutos.

Con el fin de optimizar la formación de forma C i.e. maximizar su formación a partir de la solución y minimizar su pérdida debido a la conversión a otras formas, el tiempo puede estar en el rango de 30-90 minutos, por ejemplo 45-75 minutos por ejemplo aproximadamente una hora.

30 La invención también provee, un proceso de preparación de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del compuesto I, que comprende las etapas de:

(i) proveer un solvente que contiene la sal hemifumarato del compuesto I; y

(ii) someter el líquido a condiciones de temperatura y/o presión reducida, durante un tiempo tal que dé lugar a la formación de cristales de la forma A de la sal hemifumarato del compuesto I.

35 En el método anterior, la solución de la etapa (i), se puede suministrar disolviendo la sal hemifumarato en un solvente apropiado. La selección de un solvente apropiado está dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Un ejemplo de un solvente apropiado para la preparación de la forma A de la sal hemifumarato es un alcohol por ejemplo etanol. El solvente también puede ser una mezcla de alcohol (por ejemplo etanol) con ácido (por ejemplo ácido fumárico) y opcionalmente agua por ejemplo una mezcla de etanol, ácido fumárico y agua por ejemplo, una solución saturada al 4.35% de ácido fumárico en una mezcla etanol: agua 80%:20%.

40 El líquido que contiene la sal hemifumarato del compuesto I, también se puede proporcionar mediante la siembra de un solvente (por ejemplo cualquiera de los solventes mencionados anteriormente) con la sal hemifumarato del compuesto I, en forma de cristal por ejemplo para proveer una solución que contiene los cristales de la sal hemifumarato del compuesto I, por ejemplo los cristales de la forma A.

45 La solución de la etapa (i), se puede suministrar a una temperatura elevada i.e. una temperatura por encima de condiciones ambientales (por ejemplo 25°C). La temperatura elevada preferiblemente es menor de 70°C, tales como menor de 60°C o menor de 55°C. La temperatura elevada también puede ser mayor de 30°C, por ejemplo mayor de 40°C o 45°C. En un aspecto, la temperatura elevada es aproximadamente 50°C.

50 Después de la etapa (i), en casos donde la solución contiene cristales de la sal hemifumarato del compuesto I, la solución se puede ciclar a través de un ciclo de temperatura durante el cual la temperatura de la solución se eleva a un nivel mayor de la temperatura elevada (por ejemplo un nivel al cual más del 80%, por ejemplo más del 90% por

ejemplo más del 99%, por ejemplo sustancialmente la totalidad de los cristales presentes en solución están en la Forma A) y luego se reducen a un nivel por debajo de la temperatura elevada (por ejemplo a una temperatura a la cual más del 80%, por ejemplo más del 90% por ejemplo más del 99%, por ejemplo sustancialmente la totalidad de los cristales presentes en solución están en la Forma C) antes de elevar la temperatura de nuevo a un valor por encima de la temperatura elevada. Esta etapa de ciclado asegura que los cristales predominantemente sean en la forma A requerida antes de la etapa de someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida en la anterior etapa (ii). Además, la transformación de los cristales de la forma A a C y confirmar otra vez también sirve para reducir el nivel de impurezas dentro de los cristales. La solución se puede ciclar como se describe anteriormente una o más veces por ejemplo 2 o más; 3 o más o 4 o más veces. La solución se puede ciclar 10 o menos veces, por ejemplo 8 o menos veces, tales como 6 o menos veces. En un aspecto, la solución se cicla 1-3 por ejemplo dos veces.

En un aspecto, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada en aproximadamente 20°C o menos, por ejemplo aproximadamente 15°C o menos o aproximadamente 10°C o menos, por ejemplo aproximadamente 5°C o menos. La temperatura también se puede elevar por encima de la temperatura elevada en aproximadamente 1°C o más, por ejemplo aproximadamente 2°C o más, tal como 3°C o más. En un aspecto, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10°C, por ejemplo aproximadamente 4-10°C tal como 5-10°C por ejemplo aproximadamente 5°C.

En un aspecto, la temperatura se reduce por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 20°C o menos, por ejemplo aproximadamente 15°C o menos o aproximadamente 10°C o menos por ejemplo aproximadamente 5°C o menos. La temperatura se puede reducir por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 1°C o más, por ejemplo aproximadamente 2°C o más, tal como 3°C o más. En un aspecto, la temperatura se reduce por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10°C, por ejemplo aproximadamente 4-10°C tal como 5-10°C, por ejemplo aproximadamente 5°C.

Durante el ciclo, el aumento de la temperatura puede ser el mismo o diferente a partir de la disminución de la temperatura, por ejemplo el mismo. En un aspecto, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada y luego se baja por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 20°C o menos, por ejemplo aproximadamente 15°C o menos, o aproximadamente 10°C o menos por ejemplo aproximadamente 5°C o menos, por ejemplo aproximadamente 5°C. Alternativa o adicionalmente, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada y luego se baja por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10°C, por ejemplo aproximadamente 4-10°C tal como 5-10°C, por ejemplo aproximadamente 5°C.

Cuando la solución se somete a condiciones de temperatura y/o presión reducida, se pueden reducir la temperatura, la presión o ambas. En modalidades preferidas, tanto la temperatura como la presión se reducen. La temperatura se puede reducir ya sea simultáneamente, en secuencia (por ejemplo por medio de la reducción de la temperatura y luego reduciendo la presión o viceversa) o en etapas (por ejemplo por medio de la reducción de la temperatura, reduciendo la presión y luego reduciendo además la temperatura).

En las modalidades dónde la temperatura y la presión se reducen en etapas, preferiblemente la temperatura inicialmente se reduce a una temperatura de 25°C o más antes de someter la solución a condiciones de presión reducida, esta temperatura inicial preferiblemente también es menor de 35°C, por ejemplo aproximadamente 30°C. A continuación, la solución se puede someter a condiciones de presión reducida.

Después de la etapa dónde la solución se somete a condiciones de temperatura y/o presión reducida, la solución se puede someter a una etapa de filtración con el fin de recuperar los cristales de la Forma A, formada en el proceso.

En las modalidades dónde la temperatura se reduce, la reducción total de la temperatura puede ser mayor de 5°C, por ejemplo mayor del 10°C, mayor del 15°C, mayor del 20°C o mayor del 25°C. La reducción de la temperatura también puede ser menor de 40°C, por ejemplo menor de 30°C, por ejemplo menor de 20°C. En un aspecto, la reducción de la temperatura está en el rango de 35-25°C, por ejemplo aproximadamente 30°C.

Con el fin de maximizar la cantidad de forma de cristal A, la reducción de la temperatura preferiblemente se produce lentamente por ejemplo a una velocidad de 10°C/hora o menos, por ejemplo 8°C/hora o menos, 6°C/hora o menos, o 4°C/hora o menos. La temperatura también se puede reducir a una velocidad mayor de 1°C/hora por ejemplo mayor de 2°C/hora.

En las modalidades dónde la presión se reduce, la presión se puede reducir a un valor de menos de 300 mBar, por ejemplo menos de 200 mBar o menos de 100 mBar. Cuando se reduce, la presión generalmente será mayor de 30 mBar. En un aspecto, la presión se reduce a un valor de aproximadamente 100mBar. La reducción de la presión generalmente será utilizada para reducir el nivel de solvente por ejemplo en más del 5%, por ejemplo más del 10%, tal como más del 15%. El nivel de solvente se puede reducir en menos del 50%, por ejemplo menos del 40% tal como menos del 30% o menos del 20%.

5 El tiempo requerido para la formación de cristales del polimorfo A en solución durante y/o después de la etapa de reducción de la temperatura y/o presión de la sal hemifumarato (por ejemplo antes del aislamiento de los cristales a partir de la solución por ejemplo por filtración) dependerá de las condiciones de reacción. En general, para promover la formación de cristales de la forma A, el tiempo puede ser mayor de 2 horas, por ejemplo mayor de 3 horas, por ejemplo mayor de 4 mayor o mayor de 5 o 6 horas. El tiempo también puede ser menor de 36 horas, por ejemplo menor de 24 horas, por ejemplo menor de 12 o 8 horas.

En un aspecto preferido, se provee un proceso de preparación de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del compuesto I, que comprende las etapas de:

10 (i) proveer un solvente que contiene la sal hemifumarato del compuesto I, en donde la solución se provee a temperatura elevada y contiene la sal hemifumarato en forma de cristal; y

15 (ii) someter el líquido a condiciones de temperatura y/o presión reducida, durante un tiempo tal que dé lugar a la formación de cristales de la forma A de la sal hemifumarato del compuesto I, en donde antes de la etapa (ii) la solución se cicla a través de un ciclo de temperatura durante el cual la temperatura de la solución se eleva a un nivel mayor de la temperatura elevada y luego se reduce a un nivel por debajo de la temperatura elevada antes de elevar la temperatura otra vez a un valor por encima de la temperatura elevada.

En este aspecto, la temperatura elevada puede ser aproximadamente 50°C.

En este aspecto, la temperatura se puede elevar por encima de la temperatura elevada y luego se baja por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10°C, por ejemplo aproximadamente 4-10°C.

20 En este aspecto, la etapa (ii) reducción de la temperatura se puede producir en etapas i.e. la temperatura se reduce, la presión se reduce y luego la temperatura se reduce otra vez. La temperatura inicialmente se puede reducir a un valor de 25-35°C, por ejemplo aproximadamente 30°C antes de que la presión se reduzca. A continuación, la temperatura se puede reducir a aproximadamente 20-25°C, por ejemplo aproximadamente 20°C.

Otros detalles experimentales se proporcionan en los Ejemplos.

Preparaciones Farmacéuticas y Usos Médicos

25 De acuerdo con la invención, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E como se define en este documento) se puede administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, vía dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por medio de cualquier otra ruta parenteral, o vía inhalación, en la forma de una preparación farmacéutica que comprende la sal o una de sus formas cristalinas A a E en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

30 Por lo general, por consiguiente, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) de la invención se puede administrar por vía oral o parenteral ("parenteral" como se utiliza en este documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular e infusión) a un huésped. En el caso de animales grandes, tales como humanos, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) se puede administrar sola como una alternativa a la administración como composiciones en combinación con diluentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Dependiendo del trastorno, y el paciente que va a ser tratado, así como la ruta de administración, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) se puede administrar a dosis variables (ver a continuación).

40 La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) además puede ser procesada antes de la formulación en una formulación farmacéutica apropiada, por ejemplo se pueden moler o triturar en partículas más pequeñas.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) como se define en este documento en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de la sal hemifumarato del Compuesto I de la invención que se emplea en dicha composición dependerá de la condición, y el paciente, que va a ser tratado, así como la(s) forma(s) cristalina(s) que es/son empleada(s), pero esto se puede determinar no-inventivamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral apropiadamente comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para reconstitución en dispersiones o soluciones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de apropiados portadores, diluentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y apropiadas mezclas de estos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de agentes tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol o fenol ácido sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares o cloruro de sodio, por ejemplo. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasen la absorción (por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina).

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se producen apropiadamente formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, por ejemplo poliláctido-poliglicolido. La velocidad de liberación del fármaco se puede controlar, dependiendo de la proporción del fármaco con el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de las bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E), por lo general se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o uno o más: a) rellenos o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amino cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, sodio lauril sulfato y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleadas como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras de llenado utilizando tales excipientes como lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicol de alto peso molecular, por ejemplo.

Convenientemente, las formulaciones orales contienen un auxiliar de disolución. El auxiliar de disolución no se limita en cuanto a su identidad con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen agentes tensoactivos no iónicos, tales como ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo trioleato de sorbitán), polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, alquil éteres de polioxietileno, alquil éteres de metoxipolioxietileno, alquilfenil éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, alquilaminas de polioxietileno, alquil tioéteres de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol de polioxietileno, ésteres de pentaeritritol de ácidos grasos, monoésteres de ácidos grasos propilenglicol, monoésteres de ácidos grasos polioxietileno-propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polioxietileno, alquilamidas de ácido graso, y óxidos de alquilamina; ácidos biliares y las sales de estos (por ejemplo ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido dehidrocólico y las sales de estos, y glicina o taurina conjugada de estos); agentes tensoactivos iónicos, tales como laurilsulfato de sodio, jabones de ácido graso, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, éter fosfatos, sales de ácidos grasos de aminoácidos básicos; jabón de trietanolamina, y sales de alquil amonio cuaternario; y agentes tensoactivos anfotéricos, tales como betainas y sales de ácido aminocarboxílico.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se puede preparar con recubrimientos y cubiertas tales como cubiertas entéricas y otras cubiertas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solos, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, y/o en forma retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión incluyen ceras y sustancias poliméricas.

La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) puede estar en forma finamente dividida, por ejemplo puede ser micronizada.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E), las formas de dosificación líquidas pueden contener diluentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, etil carbonato, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, de ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos. Además los diluentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoesterílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto y mezclas de estos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que se pueden preparar por medio de la mezcla de la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) de esta invención con apropiados excipientes o portadores no-irritantes tales como mantequilla de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y por consiguiente se funde en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) también puede ser administrada en la forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas por lo general se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no-tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), ambos naturales y sintéticos. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p 33 y siguientes.

Ventajosamente, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) de la invención puede ser activo por vía oral, tienen rápido inicio de la actividad y baja toxicidad.

Los niveles de dosificación reales de la sal hemifumarato del Compuesto I, en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del fármaco activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composiciones, y modo de administración. El nivel de dosificación deseado dependerá de la actividad del compuesto, la ruta de administración, la severidad de la condición que se trata y la condición y la historia médica previa del paciente que se trata. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores de las requeridas con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

WO2004/103306 revela el Compuesto I de la presente invención en el Ejemplo 3 (en la página 29, líneas 1 a 15) y también se menciona como uno de una lista de compuestos preferidos en la página 8, línea 19, a página 11, línea 28. Por otra parte, WO2004/103306 también enseña que los compuestos descritos en este son inhibidores efectivos de los receptores de EDG y por consiguiente son útiles agentes para tratar las enfermedades asociadas con interacciones de linfocitos, donde una alteración en la actividad del receptor de EDG contribuye a la patología o sintomatología de la enfermedad.

En consecuencia, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo sus formas cristalinas A a E), por lo tanto, es útil en la terapia de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, tales como, por ejemplo, en trasplante, tales como rechazo crónico o agudo de allo o xenoinjertos de células, tejidos u órganos o función retrasada del injerto, enfermedad de injerto contra huésped; enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I

o II y los trastornos asociados con estas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveitis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras; enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica/conjuntivitis, dermatitis alérgica por contacto; enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miopatía inflamatoria; miocarditis o hepatitis; lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático; linfomas de células T o leucemias de células T; enfermedades infecciosas, por ejemplo shock tóxico (por ejemplo, inducido por superantígeno), shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda o infecciones virales, por ejemplo SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica; enfermedades musculares, por ejemplo polimiositis; o demencia senil. Ejemplos de trasplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejidos córneos, tejidos neuronales, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Para los usos anteriores la dosificación necesaria por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que va a ser tratada y el efecto deseado.

Por otra parte, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo sus formas cristalinas A a E) es potencialmente útil en la quimioterapia del cáncer, particularmente para la quimioterapia del cáncer de tumores sólidos, por ejemplo cáncer de mama, o como un agente anti-angiogénico.

Además, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo sus formas cristalinas A a E) puede ser útil en la terapia de una variedad de neuropatías periféricas, particularmente neuropatías desmielinizantes agudas o crónicas. Por consiguiente, la sal hemifumarato del Compuesto I puede ser útil en la terapia de uno o más de síndrome de Guillain-Barré (GBS), poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción (MMN), y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica (PDN). En particular, la neuropatía es CIDP. La efectividad de los compuestos puede variar entre los pacientes.

La sal hemifumarato del compuesto I (incluyendo sus formas cristalinas A a E) es potencialmente útil para tratar la esclerosis múltiple, uveitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedades infecciosas (por ejemplo infecciones virales), poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y en particular la polimiositis.

El uso terapéutico del compuesto puede incluir el uso profiláctico para prevenir, controlar o reducir la severidad de una neuropatía periférica que el sujeto está en riesgo de sufrir, así como tratamiento para controlar o reducir la severidad de la enfermedad existente. El compuesto se puede administrar antes del inicio de los síntomas; se puede administrar después del inicio de los síntomas. Se pueden administrar a un sujeto en riesgo de sufrir una neuropatía periférica.

Por consiguiente, los tratamientos para los cuales la sal hemifumarato del Compuesto I, puede ser utilizada pueden mejorar, mantener o retrasar el deterioro de la condición médica y/o la comodidad de un paciente que tiene, se sospecha que tiene, o en riesgo de tener, una neuropatía periférica.

El término "terapia" incluye tratamiento para aliviar uno o más síntomas de una neuropatía periférica o para retrasar la progresión de dicha enfermedad; también incluye tratamiento para curar dicha enfermedad, para poner un sujeto en un estado funcional y/o mantener un sujeto en un estado funcional, o para prolongar el tiempo de recaída.

La dosificación necesaria por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que va a ser tratada y el efecto deseado. En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente a dosificaciones diarias de entre aproximadamente 0.01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. El nivel de dosificación puede ser aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; por ejemplo aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación apropiado puede ser aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango la dosificación puede ser 0.05 a 0.5, 0.5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se pueden suministrar en la forma de comprimidos que contienen 1.0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 o 1000.0 miligramos del ingrediente activo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una vez o dos veces por día. El régimen de dosificación se puede ajustar para proveer la respuesta terapéutica óptima.

De acuerdo con lo precedente, la presente invención además se refiere a:

- 1.01 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por los linfocitos, por ejemplo tal como se indicó anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 5 1.02 Un método para prevenir o tratar el rechazo de trasplantes de órganos o tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o condiciones, o enfermedades musculares en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 10 1.03 Un método para prevenir o tratar el rechazo del trasplante agudo o crónico o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por las células T, por ejemplo como se indicó anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 15 1.04 Un método para inhibir o controlar la angiogénesis desregulada, por ejemplo esfingosina-1-fosfato (SIP) angiogénesis mediada, en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 20 1.05 Un método para prevenir o tratar enfermedades mediadas por un proceso de neo-angiogénesis o asociadas con la angiogénesis desregulada en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 25 1.06 Un método para prevenir o tratar el cáncer en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 30 1.07 Un método para prevenir o tratar una neuropatía periférica en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 35 1.08 Un método para prevenir o tratar una neuropatía periférica seleccionada de síndrome de Guillain-Barré, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD), neuropatía motora multifocal con bloques de conducción, y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica, en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 40 1.09 Un método para prevenir o tratar la poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 45 1.10 Un método para prevenir o tratar la esclerosis múltiple en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 1.11 Un método para prevenir o tratar la uveítis en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 1.12 Un método para prevenir o tratar enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;
- 1.13 Un método para prevenir o tratar una enfermedad intestinal inflamatoria en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;

1.14 Un método para prevenir o tratar la enfermedad de Crohn en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;

5 1.15 Un método para prevenir o tratar la colitis ulcerativa en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;

10 1.16 Un método para prevenir o tratar enfermedades infecciosas (por ejemplo infecciones bacteriales o virales) en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;

1.17 Un método para prevenir o tratar infecciones virales en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;

15 1.18 Un método para prevenir o tratar la polimiositis en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento;

2. Una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento, para utilizar como un producto farmacéutico

20 2.1 Una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento, para utilizar como un producto farmacéutico, en cualquiera de los métodos definidos anteriormente en los párrafos 1.01 a 1.18, o para el tratamiento de cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente;

25 3. Una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de los métodos definidos anteriormente en los párrafos 1.01 a 1.18 o para el tratamiento de cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente, que comprenden una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento, en asociación con un diluyente o portador para estas farmacéuticamente aceptable.

30 4. Una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento, para utilizar en la preparación de una composición farmacéutica para utilizar en cualquiera de los métodos definidos anteriormente en los párrafos 1.01 a 1.18 o para el tratamiento de cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente.

La presente invención también se refiere al uso de una sal hemifumarato del Compuesto I, o cualquiera de sus formas cristalinas A a E, definidas en este documento, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente o arriba en los párrafos 1.01 a 1.18.

35 Terapias de combinación

La sal hemifumarato del Compuesto I, se puede administrar como el ingrediente activo solo o en conjunto con, por ejemplo como un adyuvante para, otros fármacos por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomodulantes u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención de rechazo crónico o agudo de allo o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente anti-proliferativo de células malignas. Por ejemplo, la sal hemifumarato del Compuesto I, se puede utilizar en combinación con un inhibidor de la calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-0-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado de este; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de estos, por ejemplo una porción de CTLA4 al menos extracelular o un mutante de esta unida a una secuencia de proteína no-CTLA4, por ejemplo CTLA4lg (por ejemplo, denominado ATCC 5 68629) o un mutante de este, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de la molécula de adhesión, por ejemplo antagonistas de LF A- I, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico.

Por el término "agente quimioterapéutico" se entiende cualquier agente quimioterapéutico e incluye pero no se limita a,

- i. un inhibidor de la aromatasa,
- 5 ii. un anti-estrógeno, un anti-andrógeno (especialmente en el caso de cáncer de próstata) o un agonista de la gonadorelina,
- iii. un inhibidor de la topoisomerasa I o un inhibidor de la topoisomerasa II,
- iv. un agente activo de microtúbulos, un agente de alquilación, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,
- 10 v. un compuesto que dirige/que disminuye una actividad de la proteína o lípido quinasa o una actividad de la proteína o lípido fosfatasa, un compuesto anti-angiogénico adicional o un compuesto que induce los procesos de diferenciación celular,
- vi. un receptor de la bradiquinina I o un antagonista de la angiotensina II,
- vii. un inhibidor de la ciclooxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de la histona desacetilasa, un inhibidor de la heparanasa (previene la degradación del heparan sulfato), por ejemplo PI-88, un modificador de la respuesta biológica, preferiblemente una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón γ , un inhibidor de la ubiquitinación, o un inhibidor que bloquea las rutas anti-apoptóticas,
- 15 viii. un inhibidor de isoformas oncogénicas Ras, por ejemplo H-Ras, K-Ras o N-Ras, o un inhibidor de la farnesil transferasa, por ejemplo L-744,832 o DK8G557,
- ix. un inhibidor de la telomerasa, por ejemplo telomestatin,
- 20 x. un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz, un inhibidor de la metionina aminopeptidasa, por ejemplo bengamida o un derivado de esta, o un inhibidor de la proteosoma, por ejemplo PS-341, y/o
- xi. un inhibidor de mTOR.

25 El término "inhibidor de la aromatasa" como se utiliza en este documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, i.e. la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y fomestano y, en particular, no-esteroides, especialmente amino glutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de la hormona, por ejemplo tumores de mama.

30 El término "anti-estrógeno" como se utiliza en este documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de estrógenos en el nivel del receptor del estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno y raloxifeno clorhidrato. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un anti-estrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores positivos para estrógenos, por ejemplo tumores de mama.

35 El término "anti-andrógeno" como se utiliza en este documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida.

El término "agonista de la gonadorelina" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina.

40 El término "inhibidor de la topoisomerasa I" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a topotecán, irinotecán, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A 1 en W099/17804).

45 El término "inhibidor de la topoisomerasa II" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

El término "agente activo del microtúbulo" se refiere a los agentes estabilizantes del microtúbulo y destabilizantes del microtúbulo incluyendo, pero no limitando a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas y epotilonas y derivados de estos, por ejemplo epotilona B o un derivado de esta.

- 5 El término "agente de alquilación" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a busulfan, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel™).

El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato y edatrexato.

- 10 El término "compuesto de platino" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a carboplatino, cisplatino y oxaliplatino.

El término "compuestos que dirigen/que disminuyen la actividad de proteína o lípido quinasa o compuestos anti-angiogénicos adicionales" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de la lípido quinasa, por ejemplo los compuestos que dirigen, que disminuyen o inhiben la actividad del factor de crecimiento epidérmico de la familia de receptores tirosinas quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros), la familia del factor de crecimiento endotelial vascular del receptor de tirosina quinasas (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-IR), la familia del receptor de tirosina quinasa Trk, la familia del receptor de tirosina quinasa Axl, el receptor tirosina quinasa Ret, el receptor tirosina quinasa Kit/ISCFR, miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica (por ejemplo BCR-Abl), miembros de la proteína quinasa C (PKC) y familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia quinasa MEK, SRC, JAK, FAK, PDK o PI(3), o de la familia quinasa PI(3)-quinasa-relacionada, y/o miembros de la familia quinasa dependiente de la ciclina (CDK) y compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionada con la inhibición de la proteína o lípido quinasa.

- 25 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de VEGFR son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben el receptor tirosina quinasa de VEGF, inhiben un receptor de VEGF o se unen con VEGF, y son en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genéricos y específicamente revelados en WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal de esta farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el succinato, en WO 00127820, por ejemplo un derivado de la amida del ácido N-aril(tio) antranílico por ejemplo 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil) fenil]benzamida o 2-[(1-oxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida, o en WO 00/09495, WO 00/159509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; los que se describen por M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, by F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, por Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999; en WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin™, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatin™, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285; amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del anti-receptor de VEGF, por ejemplo RhuMab.

- 40 Por anticuerpo se entiende los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos mientras que muestran la actividad biológica deseada.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa EGF, por ejemplo receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, o que tienen un efecto de inhibición doble en el receptor de ErbB y VEGF quinasa y son en particular los compuestos, las proteínas o los anticuerpos monoclonales genérica y específicamente revelados en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ej. 39, o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y WO 95103283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180) o PCT/EP02/08780; por ejemplo trastuzumab (Herpetin®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3.

- Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR son especialmente los compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib; PD180970; AG957; o NSC 680410.

5 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben los miembros de la familia de la actividad de proteína quinasa C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK y PDK, o PI(3) quinasa o miembros de la familia PI(3) quinasa-relacionados, y/o miembros de la familia quinasa dependiente de la ciclina (CDK) son especialmente los derivados de la estaurosporina revelados en EP 0 296 110, por ejemplo midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatín 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; o LY333531/LY379196.

10 Los compuestos anti-angiogénicos adicionales son por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado de este.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol o α -, γ - o δ -tocotrienol.

15 El término inhibidor de la ciclooxigenasa como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, por ejemplo celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenil acético.

El término "inhibidor de la histona desacetilasa" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a MS-275, SAHA, piroxamida, FR-901228 o ácido valproico.

20 El término "bisfosfonatos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

25 El término "inhibidor de metaloproteínasa de la matriz" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a inhibidores de colágeno peptidomiméticos y no-peptidomiméticos, derivados de la tetraciclina, por ejemplo inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 o AAJ996.

30 El término "inhibidor de mTOR" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a rapamicina (sirolimus) o un derivado de este, por ejemplo 32-deoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-40-0-(2-hidroxi)etil-rapamicina y, más preferiblemente, 40-0-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Otros ejemplos de derivados de la rapamicina incluyen por ejemplo CCI779 o 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]- rapamicina o una sal de esta farmacéuticamente aceptable, como se revela en USP 5,362,718, ABT578 o 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por ejemplo como se revela en WO 99/15530, o rapálogos como se revela por ejemplo en WO 98/02441 y WOO/14387, por ejemplo AP23573.

35 Dónde la sal hemifumarato del Compuesto I, se administra en conjunto con otra terapia inmunosupresora, inmunomoduladora, anti-inflamatoria o quimioterapéutica, las dosificaciones del compuesto co-administrado inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, o quimioterapéutico por supuesto variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o un inhibidor de la calcineurina, en el fármaco específico empleado, de la condición que se trata y así sucesivamente.

40 Para el tratamiento de neuropatía periférica la sal hemifumarato del Compuesto I, se puede administrar con un agente terapéutico adicional útil para tratar una neuropatía periférica, por ejemplo una neuropatía periférica desmielinizante. A modo de ejemplo, un segundo agente terapéutico puede ser un inmunosupresor (por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK- 506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida, mizoribina, micofenolato de mofetilo, o 15-desoxispergualina), un esteroide (por ejemplo, prednisona o hidrocortisona), una inmunoglobulina, o interferón tipo 1.

45 La sal hemifumarato del Compuesto I y el segundo agente se pueden administrar de forma simultánea o consecutivamente.

De acuerdo con lo precedente la presente invención se refiere a un aspecto adicional más:

50 5. Un método como se define anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad no-tóxica terapéuticamente efectiva de una sal hemifumarato del Compuesto I y al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo como se indicó anteriormente.

6. Una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es una sal hemifumarato del Compuesto I, como se revela en este documento, y b) al menos un co-agente, por ejemplo un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo como se revela anteriormente.

5 El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Se entiende que los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en este documento abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están destinados a incluir los regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

10 El término "combinación farmacéutica" como se utiliza en este documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas y no-fijas del ingrediente activo. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo una sal hemifumarato del Compuesto I y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no-fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo una sal hemifumarato del Compuesto I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concomitantemente o en secuencia sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Ejemplos

20 La invención se ilustra, pero de ninguna manera se limita, por los siguientes Ejemplos y con referencia a las Figuras adjuntas.

Procedimientos Generales

Difracción de Rayos X en polvos

25 El análisis de difracción de rayos X en polvos (XRPD) se llevó a cabo en muestras preparadas de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo los descritos en Giacovazzo, C. et al (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York. Los análisis de rayos X se llevaron a cabo utilizando un Difractómetro de Rayos X en polvos Bruker D8 Advance. Las muestras fueron analizadas en forma de polvo y se colocan en forma de polvo en el soporte de la muestra.

Los ángulos de difracción de XRPD (2-teta) pueden variar en el rango de $+0.2^\circ$ (2-teta).

35 En algunos de los siguientes Ejemplos, la misma forma cristalina se prepara por diferentes procesos. En tales casos, se hace referencia a los mismos datos de caracterización representativos, ya que cada proceso produjo la misma forma cristalina que tiene "esencialmente" el mismo patrón de difracción XRPD. En otras palabras, era evidente de los patrones relevantes que la misma forma cristalina había sido preparada (permitiendo el error experimental).

Calorimetría de Barrido Diferencial

La calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo utilizando un instrumento Perkin Elmer DSC7, de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo los descritos en Höhne, G. W. H. et al (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

40 Sorción Dinámica de Vapor

Las mediciones de la Sorción Dinámica de Vapor se tomaron utilizando un analizador de sorción de vapor de agua DVS-1 (Surface Measurement Systems Ltd.) o un Projekt Messtechnik SPS11-100n. La muestra se dejó equilibrar a 50% de h.r. antes de iniciar un programa de humedad pre-definido (50-0-95-50% h.r., barrido con 5% Δ h.r. hora-1 y con varios periodos de equilibrio de isohumedad).

45 Espectroscopía Raman por Transformada de Fourier

Las mediciones de espectroscopía Raman por FT se llevan a cabo en un Bruker RFS100.

Preparación de materiales iniciales

A menos que se describa lo contrario en este documento, la forma de base libre del Compuesto I se puede preparar como se describe en el Ejemplo 3 de WO2004/103306.

Abreviaturas

EtOH	etanol
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
MEK	2-butanona
2PrOH	2-propanol
THF	tetrahidrofurano

5 **Ejemplo 1 - Preparación de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)**

Se prepararon 30g del compuesto I, utilizando el método del Ejemplo 3 de WO2004/103306.

10 A continuación, se preparó la sal hemifumarato de la invención por medio de la reacción de una suspensión de 30.0 g del compuesto I y 20 g de ácido fumárico (5 % conc.) en 200g de etanol absoluto (>99.9 %) a temperatura ambiente (25°C).

A continuación, se probó la estabilidad de la solución de sal hemifumarato con relación a la solución de base libre, sometiendo ambas soluciones a condiciones de temperatura elevada (40°C, 50°C y 60°C), durante un periodo de una semana.

La sal hemifumarato mostró un estabilidad superior bajo todas las condiciones probadas.

15 **Ejemplo 2 - Preparación de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)**

Método 1

4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-benzaldehído

20 (432g) y ácido azetidina-3-carboxílico (1.42g) fueron suspendidos en 75ml de metanol y se agitan a una temperatura de 23 - 27°C, durante 15 - 30 minutos. Se adicionó NaBH(OAc)₃ (3.81g) en porciones, durante un periodo de 1-2 horas a 23 - 27°C. Una vez que se completó la reacción, el metanol se destiló completamente. Se adicionaron otros 50 mL de acetato de etilo y a continuación se destilaron completamente. En la siguiente etapa, se adicionaron al residuo de destilación 50 mL de acetato de etilo, 2.55 mL de metanol y 25 mL de agua y la mezcla se agitó hasta que fueron obtenidas dos fases claras. El pH se ajustó a pH 6 por la adición de NaOH 2N y las fases se separaron.

25 La fase orgánica fue extraída con 10ml de agua y se concentra al 50% del volumen original. A continuación, se adicionó etanol absoluto para restablecer el volumen original. Estas etapas de concentración/destilación y adición de etanol absoluto se repitieron dos veces. A continuación, se adicionaron carbón vegetal (0.43g) y Cell-flock (0.43g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 25°C y a continuación se filtró. El filtrado luego se concentró a aproximadamente 50g y se adicionaron 0.87g de ácido fumárico como un sólido a una temperatura de

30 45°C. Cuando todo se había disuelto, la solución se sembró con 60mg del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enedioico. La cristalización se completó por medio de la agitación, durante 1 hora a una temperatura de 40 -45°C, seguido por el enfriamiento entre 20 - 25 °C en 1-2 horas y la agitación entre 20 - 25°C por otras 15 - 20 horas. El producto resultante se recolectó por filtración y se lavó para producir 4.9g del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-

35 bencil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enedioico como un polvo de color blanco.

Método 2

La base libre del Compuesto I (400 mg) y el ácido fumárico (89 mg), se adicionaron en 2 mL de EtOH. La mezcla se calentó a 50°C, durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente con agitación constante. A

continuación, se dejó enfriar en un refrigerador por 72 horas y a continuación se filtró con vacío para recolectar los sólidos de color blanco.

Método 3

5 La base libre del Compuesto I (100 mg) y 1.5 mL de ácido fumárico 0.125mM, se adicionaron a 1 mL de EtOH. La solución se calentó a 40°C y se dejó evaporar a sequedad. Se adicionó acetonitrilo (2 mL) y la mezcla se agitó. Los sólidos de color blanco se recolectaron mediante filtración con vacío utilizando papel filtro cualitativo.

Método 4

La base libre del Compuesto I (100 mg) y ácido fumárico (22.4 mg) se adicionaron a 2 mL de acetonitrilo. La solución se agitó durante la noche y la mezcla se filtró para recolectar el precipitado sólido de color blanco.

10 Método 5 - Método de Suspensión

La base libre del Compuesto I (400 mg) y el ácido fumárico (89mg) se adicionaron a 10mL de acetonitrilo. La solución fue sonicada y se calentó a 40°C, durante 30 minutos y a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La solución se agitó por otras 2 horas con la adición de 2 mL más de acetonitrilo. A continuación, la solución se transfirió a un refrigerador durante 72 horas y los sólidos de color blanco se recolectaron mediante filtración con vacío.

Método 6

20 La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I (33.9 mg) se disolvió en 3 ml de MEK a 70°C. A continuación, la solución de color ligeramente amarilla, clara se almacenó directamente en el refrigerador. Después de 2 días de almacenamiento en el refrigerador, el precipitado de color blanco se recolectó por filtración sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra, durante aproximadamente 3 minutos.

Método 7

25 La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I (34.6 mg) se disolvió en 5ml de acetona a 50°C y la solución incolora clara resultante se almacenó directamente en el refrigerador. Después de 1 día de almacenamiento el precipitado de color blanco se filtró sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra, durante aproximadamente 3 minutos.

Método 8

30 El ácido fumárico presente como una solución saturada al 4.35% en una mezcla de etanol: agua 80:20 se adiciona a un recipiente de reacción como una solución saturada al 4.35 % a una temperatura de entrada de 50°C en dos porciones. Primero se adiciona 10 % del ácido fumárico, a continuación la solución se siembra con la forma cristalina A (obtenible por los anteriores métodos 1-7) a una temperatura de entrada de 50°C, después de que la segunda porción del ácido fumárico (cantidad de 90%) se adiciona durante 2 horas a una temperatura de entrada de 50°C. A continuación, la suspensión de precipitado de color blanco se calienta a 55 °C y se enfría a 45°C dos veces con el fin de estabilizar la forma A Polimorfa.

35 A continuación, la cristalización se completa por el enfriamiento lento a una Temperatura de Cubierta de 30°C, durante 5 horas. A continuación, la suspensión se reduce por destilación a una Temperatura de Cubierta de 30°C y presión de 100 mbar para eliminar el 20 % de la cantidad de suspensión durante 2 horas, y a continuación se enfría a una temperatura interna de 20°C, durante 1 hora. Finalmente, la Forma A de la sal hemifumarato se aísla por filtración y se lava con ALANP antes del secado a temperatura de cubierta de 40°C bajo vacío durante la noche.

Análisis de la Forma cristalina A:

40 El análisis XRPD indicó que los productos de los anteriores Métodos 1 a 8 fue la Forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos enumerados en la anterior Tabla 1 y un rastro de XRPD que es igual, o esencialmente igual, como el rastro representativo mostrado en la Figura 1. La forma cristalina A producida por los Métodos 1 a 8 también proporciona un espectro FT-Raman que es igual, o esencialmente igual, como el rastro representativo mostrado en la Figura 5.

Las mediciones de la Sorción Dinámica de Vapor indicaron que la Forma cristalina A tiene una baja higroscopicidad.

También se probó la estabilidad de presión de la forma cristalina A, mediante la exposición de unos pocos miligramos de esta forma a una presión de 10 tons. durante 5 minutos. Las muestras iniciales y resultantes se analizaron bajo un microscopio Raman, no se observó ningún cambio en la forma.

5 **Ejemplo 3 - preparación de la forma cristalina B de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)**

49.7 mg de la Forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I se disolvió en 10 ml de EtOH y la solución incolora clara se filtró a través de un filtro de PTFE de 0.2µm y se dejó evaporar a condiciones ambientales a partir de un plato de cristalización de 9 cm de diámetro. Después de 2 días un residuo incoloro se observó y se raspó completamente del plato. El polvo de color blanco fino resultante fue obtenido y se analizó.

10 Análisis de la Forma cristalina B:

El análisis XRPD indicó que el producto fue la Forma cristalina B de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene un único pico a 2.7° (2-teta) y un rastro de XRPD como se muestra en la Figura 2. La forma cristalina B también se encontró que tiene un espectro Raman-FT como se muestra en la Figura 6.

15 **Ejemplo 4 - preparación de la Forma cristalina C de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)**

Método 1

103.9 mg de la Forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I se disolvieron en 2 ml de acetona / agua 1:1 a 70°C y la solución incolora clara se almacenó directamente en el refrigerador. Después de 1 día de almacenamiento el precipitado de color blanco se filtró sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra, durante aproximadamente 3 minutos.

Método 2

35.0 mg de la Forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I se disolvieron en 1 ml de 2PrOH a 75°C y la solución incolora clara formada se almacenó directamente en el refrigerador. Después de 1 día de almacenamiento el precipitado de color blanco se filtró sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra, durante aproximadamente 3 minutos. El polvo de color blanco fino resultante se analizó por espectroscopía FT-Raman y XRPD.

Método 3

30 Una suspensión de 30.0 g de solución del compuesto I y 20 g de ácido fumárico (5 % conc.) en 200 g de etanol absoluto (>99.9 %) se calienta a temperatura de cubierta de 40°C. La temperatura de 40°C se mantiene durante 1 hora a una velocidad del agitador de 200 rpm. Posteriormente la solución se enfrió a 30 °C y la solución de etanol se destila a 20 mbar hasta que la solución precipita. Los cristales se recolectan directamente por filtración de la suspensión, a continuación se secan por 8 h a 40 °C y 10 mbar.

Se obtiene un rendimiento del 80% (i.e. 5.5 g)

35 Análisis de la Forma cristalina C:

40 El análisis XRPD llevado a cabo en los sólidos de color blanco obtenidos mediante los anteriores Métodos 1 y 2 indicó que el producto fue la Forma cristalina C de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos enumerados en la anterior Tabla 2 y un rastro de XRPD igual, o sustancialmente igual, como el rastro representativo mostrado en la Figura 3. También se encontró que la forma cristalina C tiene un espectro FT-Raman igual, o sustancialmente igual, que el rastro representativo mostrado en la Figura 7.

Las mediciones de Sorción Dinámica de Vapor indicaron que la Forma cristalina C no fue higroscópica.

Ejemplo 5 - preparación de la Forma cristalina D de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico - (Compuesto I)

45 100.6 mg de la Forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I se disolvieron en 4.5 ml de THF y una solución clara e incolora fue obtenida. Se adicionó agua como antisolvente (5.1 ml:8.2 ml) y un tipo de emulsión fue

5 obtenida. La mezcla se agitó por 20 minutos y se adicionaron 2.5 ml de agua y la solución se almacenó en el refrigerador. Después de 2 días el precipitado de color blanco formado, el cual se aisló sobre un filtro de vidrio P4. La solución no filtró bien. El aire fue aspirado durante aproximadamente 2 minutos a través de la muestra y el sólido de color blanco se analizó por espectroscopía FT-Raman y XRPD. Después de 6 días la muestra se secó por otros 15 minutos bajo vacío y se analizó otra vez por espectroscopía FT-Raman y XRPD.

Análisis de la Forma cristalina D:

10 El análisis XRPD llevado a cabo en el precipitado de color blanco indicó que el producto fue la Forma cristalina D de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos enumerados en la anterior Tabla 2 y un rastro de XRPD como se muestra en la Figura 4. También se encontró que la forma cristalina D tiene un espectro FT-Raman que es igual, o esencialmente igual que el rastro representativo mostrado en la Figura 8.

Ejemplo 6 - preparación de la Forma cristalina E de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)

15 100.8 mg de la Forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I se suspendieron en 1 ml de THF / agua 1:1 y se filtraron sobre un filtro de PTFE de 0.2 µm y fue obtenida una solución clara y ligeramente amarilla. Se adicionó 1 ml de n-hexano como antisolvente y apareció un precipitado de color blanco. A continuación, la mezcla se agitó por otros 5 minutos y a continuación se filtró a través de un filtro de centrifuga de 0.45 µm y todo el sólido pasó el filtro. La suspensión se volvió a filtrar sobre un filtro de centrifuga de 0.45 µm durante un tiempo más corto y el sobrenadante se decantó para permitir el aislamiento del polvo de color blanco. La torta húmeda se analizó por
20 espectroscopía FT-Raman y se mostró el patrón de la Forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I.

A continuación, el sólido se dejó secar bajo condiciones ambientales en el soporte de muestra FT-Raman. Posteriormente, la muestra se analizó por espectroscopía FT-Raman y mostró el espectro de la Forma cristalina E, que se muestra en la Figura 9.

25

REIVINDICACIONES

1. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico.
- 5 2. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal tiene un grado de cristalinidad mayor de aproximadamente 20%.
3. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal tiene un grado de cristalinidad mayor de aproximadamente 90%.
- 10 4. La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 6.9°, 10.1°, 10.6°, 12.1°, 17.5°, 18.1° o 20.7°.
- 15 5. La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 6.9°, 17.5°, 18.1° o 20.7°.
6. La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos con picos específicos a aproximadamente 2-teta = 6.9°, 17.5°, 18.1° y 20.7°.
- 20 7. La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que tiene al menos un pico específico a aproximadamente 2-teta = 20.7°.
8. La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos con picos específicos a aproximadamente 2-teta = 6.9°, 17.5°, 18.1°, 20.4°, o 20.7°.
- 25 9. La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos con picos específicos a aproximadamente el valor enumerado en la Tabla 1:

Tabla 1

2-Teta en grados	Valor d en Angstrom	Intensidad
6.9	12.780	Media
10.1	8.711	Media
10.6	8.315	Media
12.1	7.280	Media
15.7	5.641	Media
16.2	5.471	Baja
17.5	5.053	Media
18.1	4.895	Media
20.4	4.357	Media
20.7	4.278	Fuerte

22.1	4.028	Media
24.0	3.713	Media
27.3	3.268	Media

5 **10.** La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X en polvos mostrado en la Figura 1 a continuación:

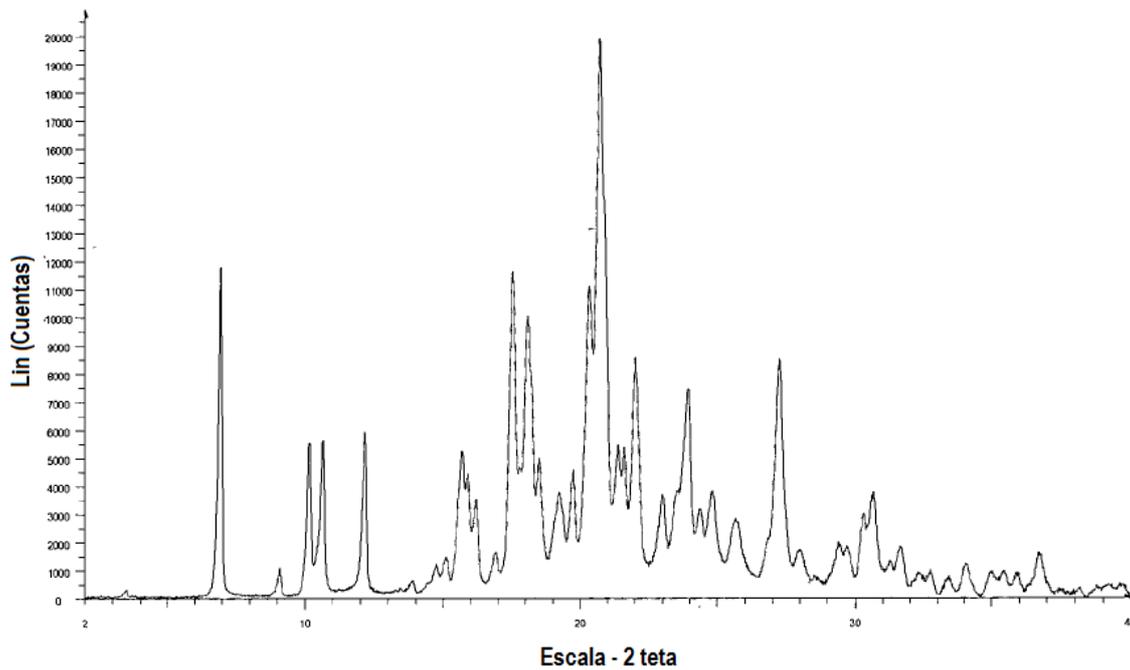
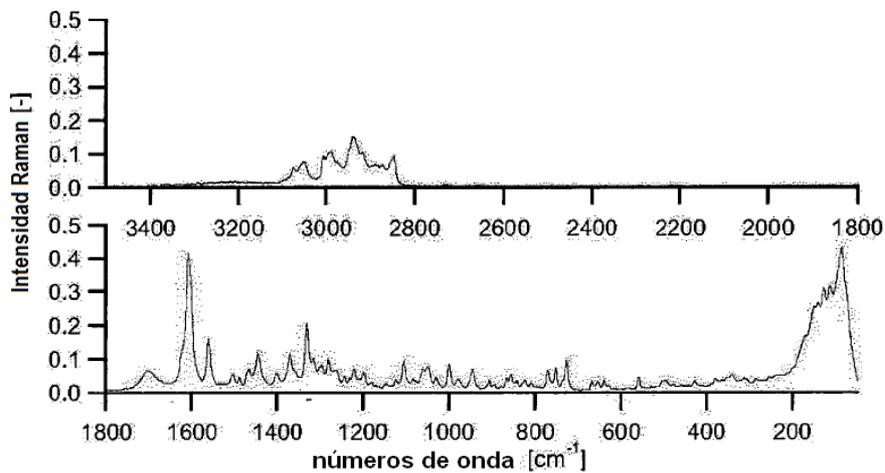


Figura 1

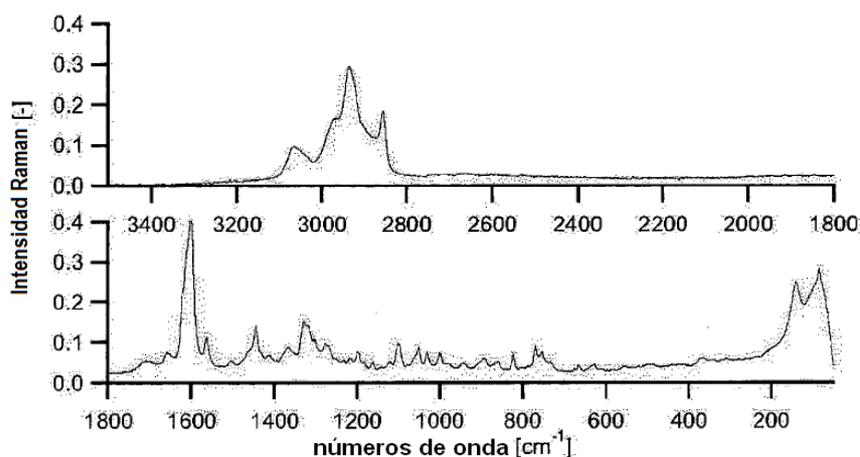
11. La forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada por** el siguiente espectro FT-Raman:



12. La forma cristalina B de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que tiene un pico específico a aproximadamente $2\text{-teta} = 2.7^\circ$.

5 13. La forma cristalina B de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con la Reivindicación 12, **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que tiene solo un pico específico a aproximadamente $2\text{-teta} = 2.7^\circ$.

14. La forma cristalina B de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada por** el siguiente espectro FT-Raman:

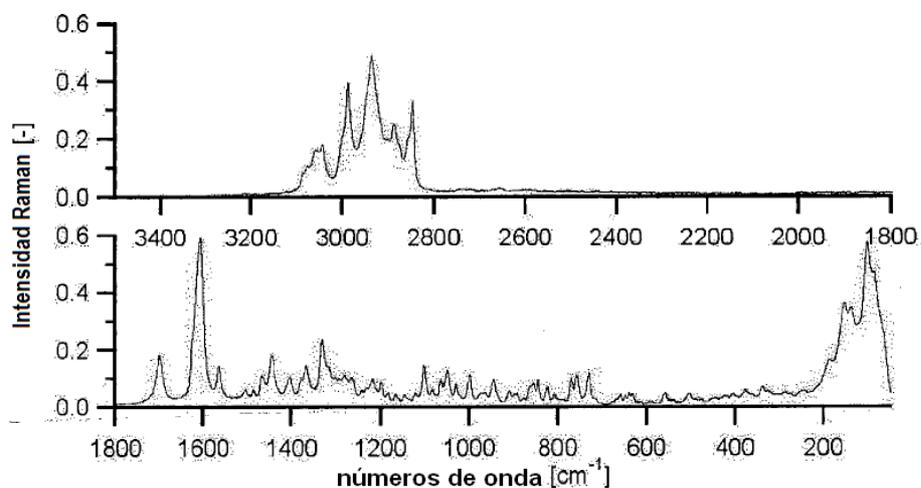


10

15. La forma cristalina C de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que tiene al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-teta} = 7^\circ$ o 21.4° .

15 16. La forma cristalina C de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con la Reivindicación 15, **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que tiene al menos los picos específicos a aproximadamente $2\text{-teta} = 7^\circ, 9.5^\circ, 12.5^\circ, 15.2^\circ$ y 21.4° .

17. La forma cristalina C de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada por** el siguiente espectro FT-Raman:

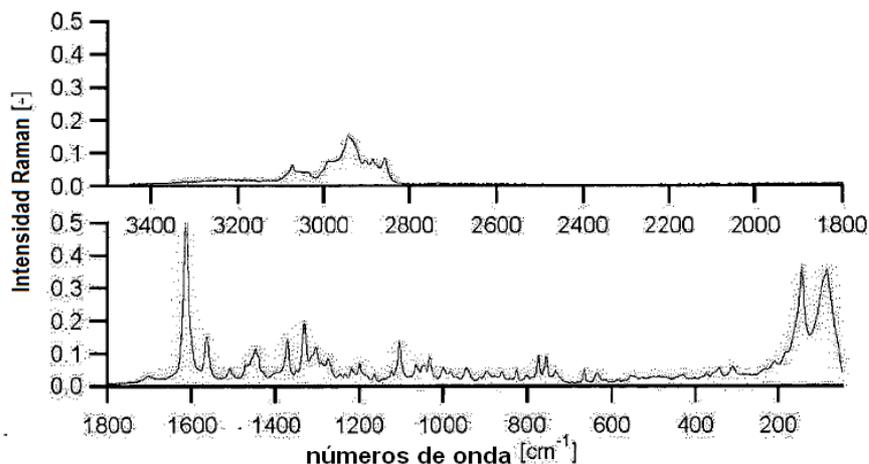


20

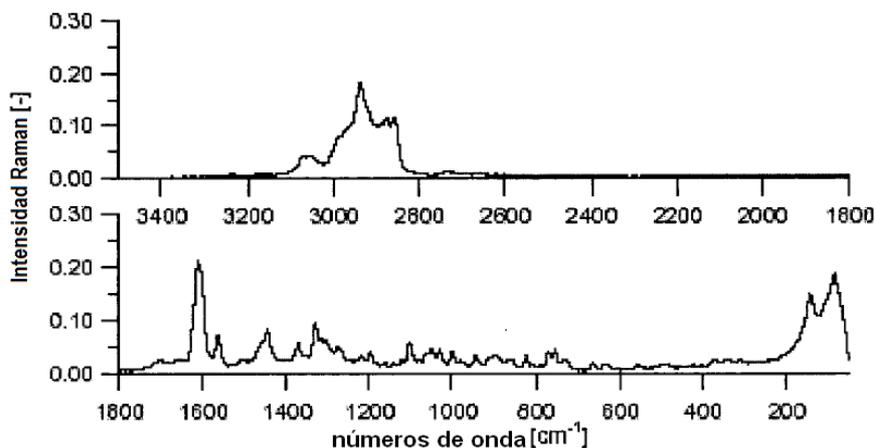
18. La forma cristalina D de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que tiene al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-teta} = 10.7^\circ$ o 21.5° .

5 19. La forma cristalina D de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada porque** la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que tiene al menos los picos específicos a aproximadamente $2\text{-teta} = 7.1^\circ$, 10.7° o 21.5° .

20. La forma cristalina D de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada por** el siguiente espectro FT-Raman:



10 21. La forma cristalina E de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico **caracterizada por** el siguiente espectro FT-Raman:



15 22. Una composición farmacéutica que comprende una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

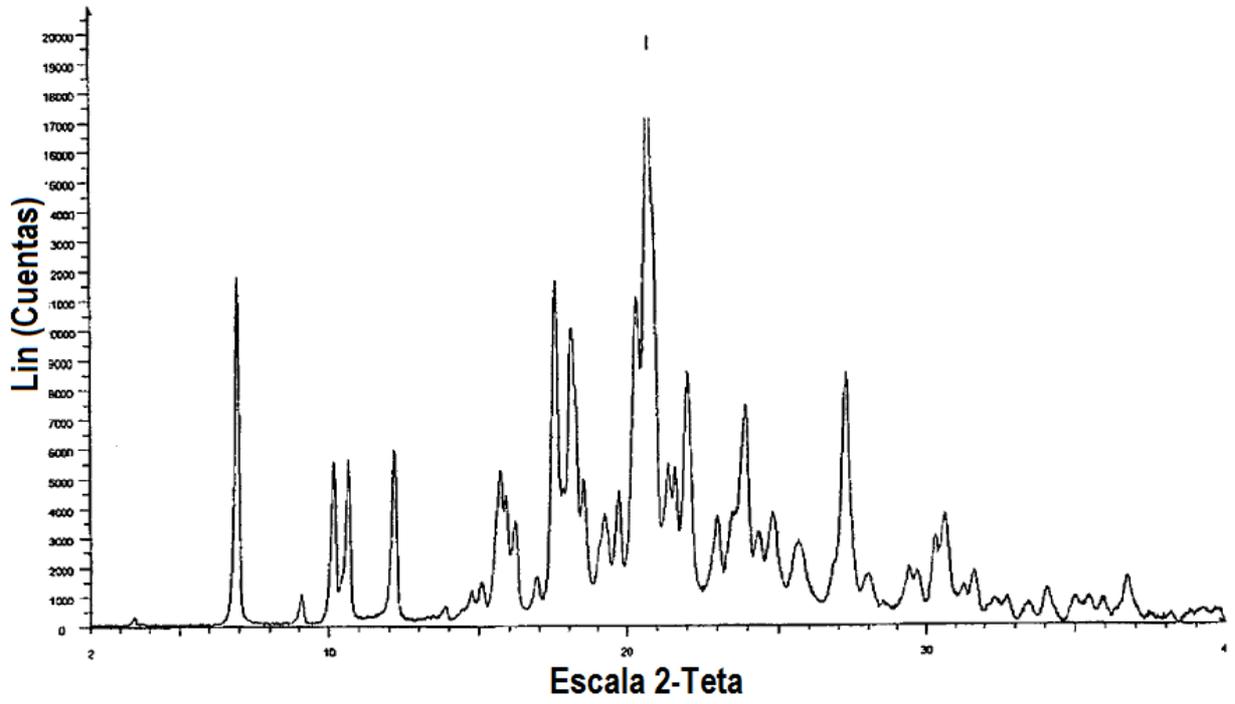


Fig. 1

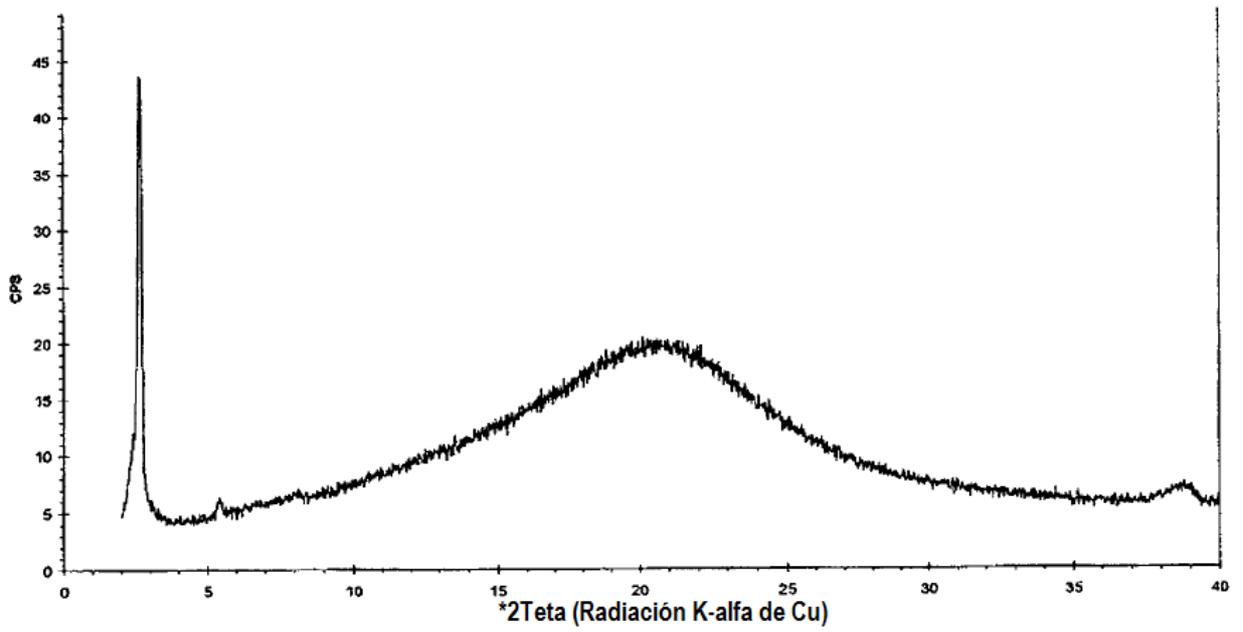


Fig. 2

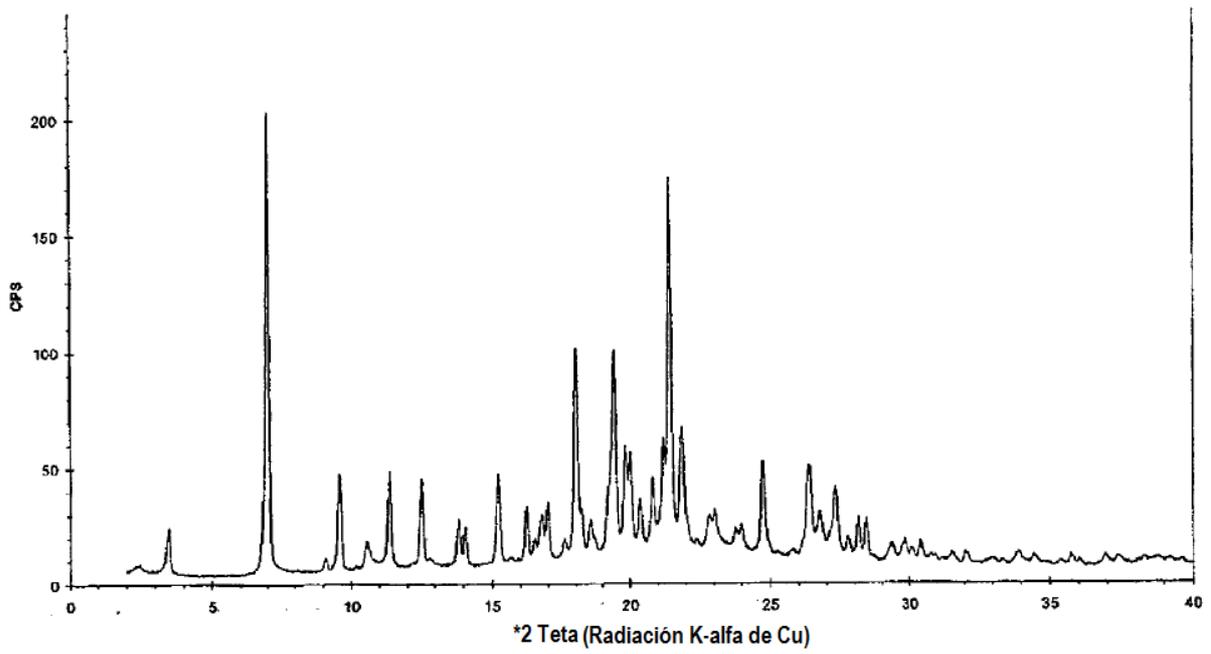


Fig. 3

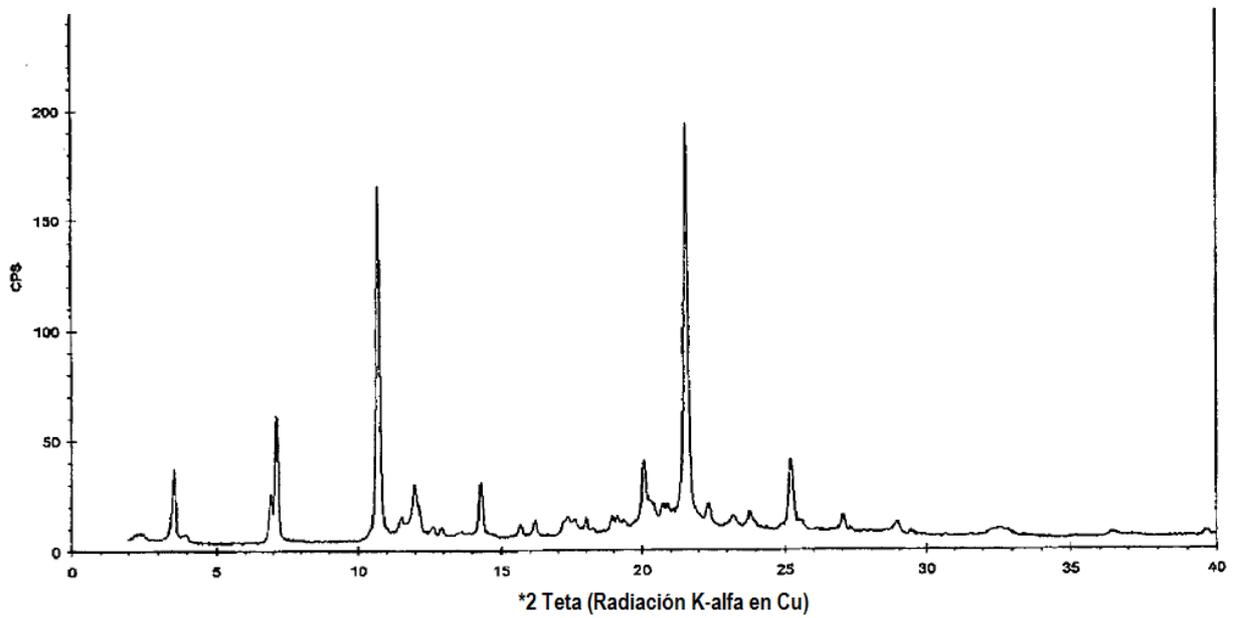


Fig. 4

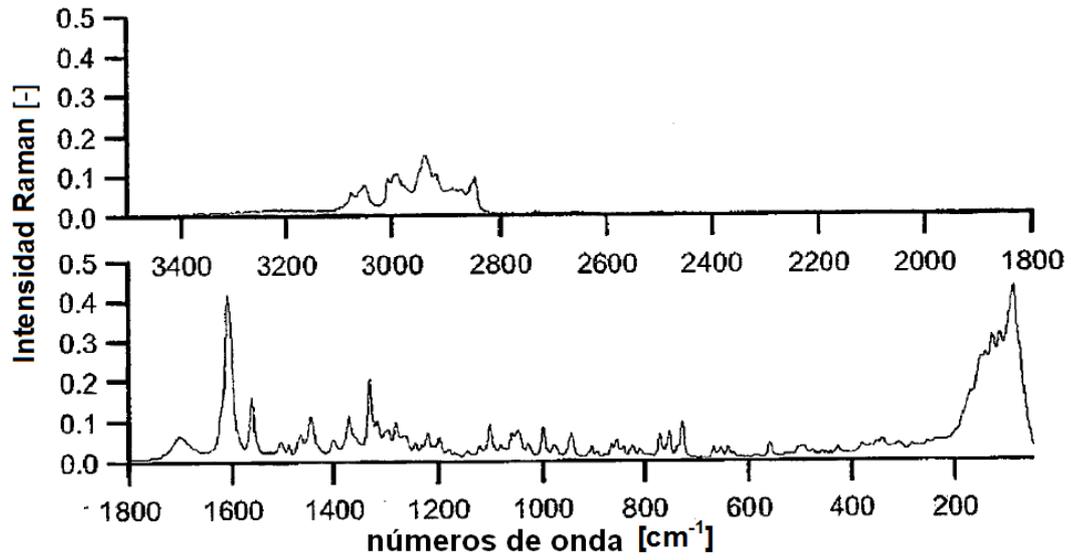


Fig. 5

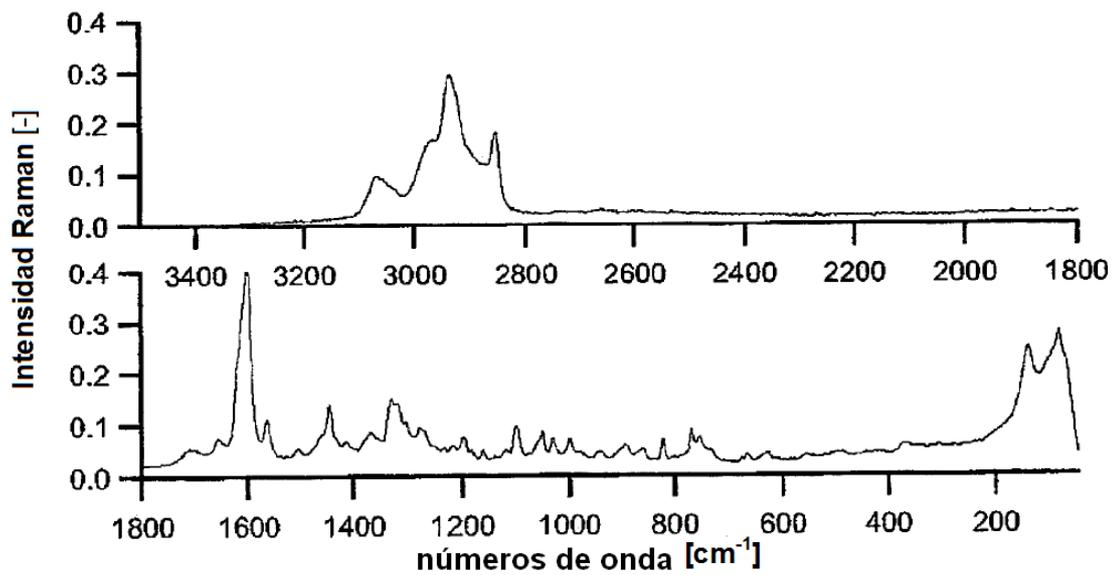


Fig. 6

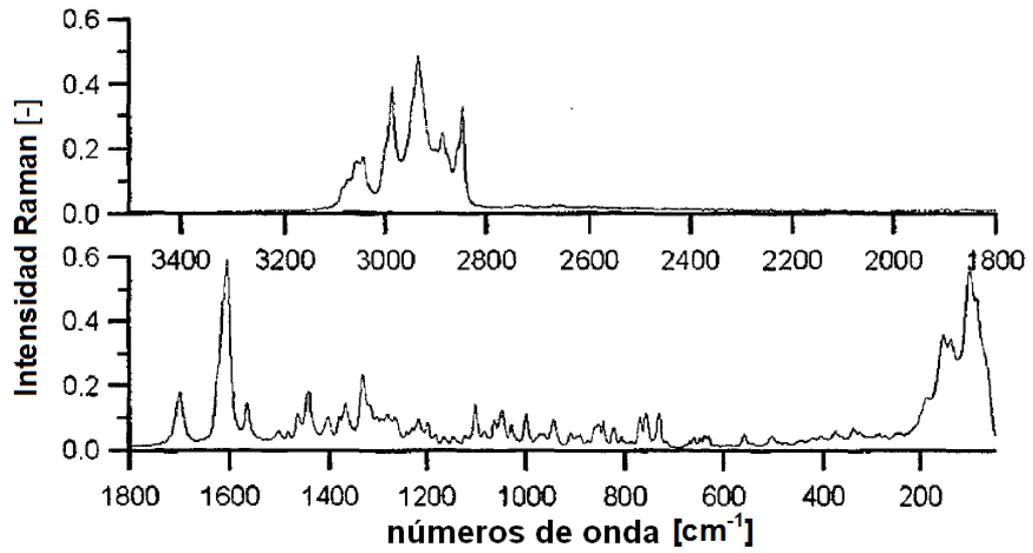


Fig. 7

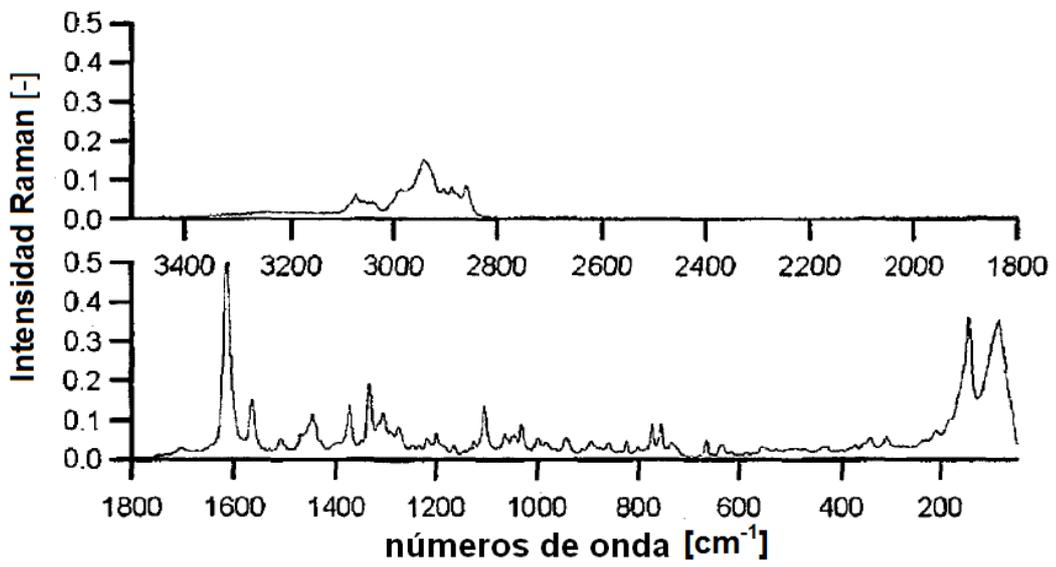


Fig. 8

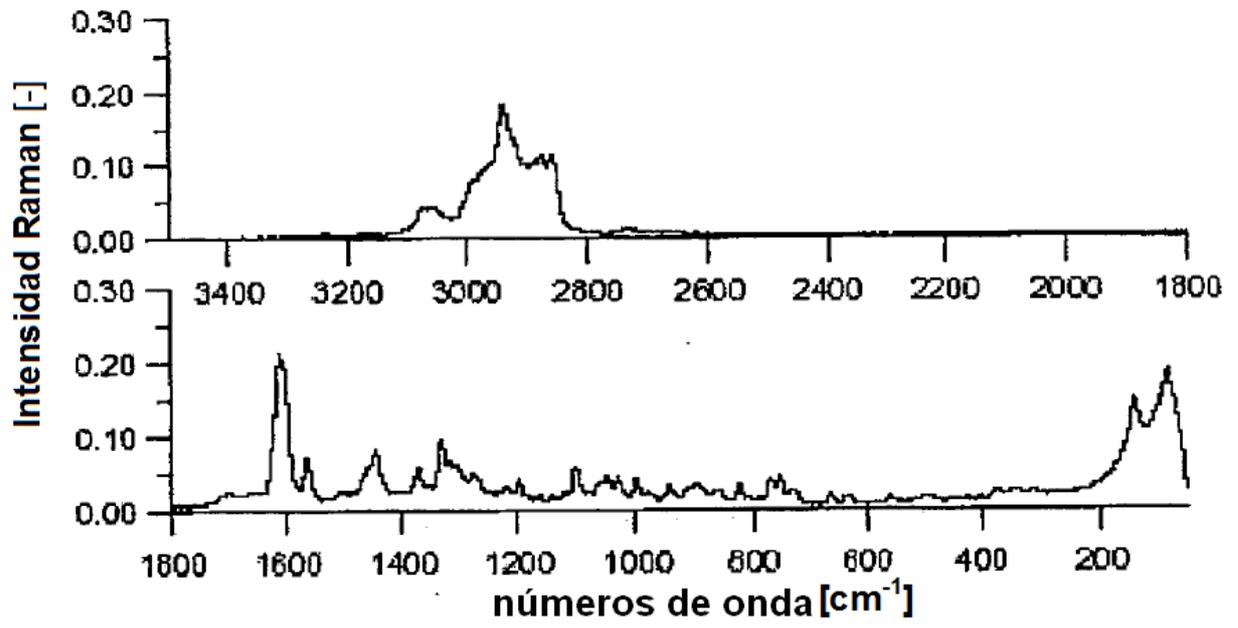


Fig. 9