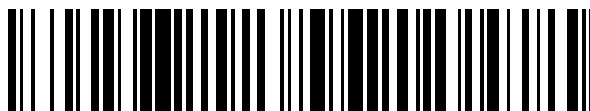


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 842**

51 Int. Cl.:

**C07D 205/04** (2006.01)

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 31/06** (2006.01)

**A61P 31/08** (2006.01)

**A61P 21/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09793424 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2379499**

54 Título: **Sal clorhidrato del ácido 1-(4-(1-((E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil)-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico**

30 Prioridad:

**18.12.2008 US 203051 P**

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

**23.07.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DE LA CRUZ, MARILYN;  
KARPINSKI, PIOTR H. y  
LIU, YUGANG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 478 842 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 clorhidrato del ácido 1-(4-(1-((E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil)-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico.

## Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a nuevas formas de sal del ácido 1-(4-(1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil)-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (de ahora en adelante denominado como Compuesto I), a las composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas de sal, a los procesos para su formación, y a su uso en el tratamiento médico. Además, la presente invención también se refiere a las formas polimórficas particulares de las nuevas formas de sal del Compuesto I, así como a las composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas polimórficas, a los procesos para obtenerlas, y su uso en un tratamiento médico.

## Antecedentes de la Invención

Es importante identificar las formas de un fármaco que se puede fabricar, formular y administrar convenientemente a un paciente.

15 Adicionalmente, en la fabricación de composiciones orales del fármaco, es importante que el fármaco este en una forma que proporcione concentraciones en plasma fiables y reproducibles, después de la administración a un paciente.

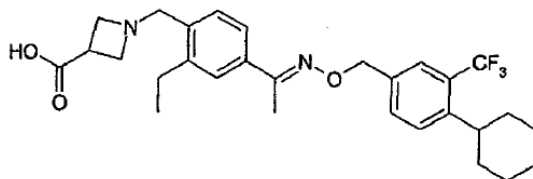
La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido y la "vida útil" de la sustancia farmacéutica también son factores particularmente importantes. La sustancia farmacéutica, y las composiciones que la contienen, idealmente deberían ser capaces de ser almacenadas de forma efectiva durante periodos de tiempo apreciables, sin mostrar un cambio significativo en las características físico-químicas 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 farmacéuticos amorfos pueden presentar algunos problemas en este aspecto. Por ejemplo, dichos materiales por lo general son difíciles de manipular y de formular, proveen una solubilidad poco fiable, y a menudo se encuentra que son inestables y químicamente impuros.

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. Por lo tanto, en la fabricación de, composiciones farmacéuticas comercialmente viables, y farmacéuticamente aceptables, es importante, siempre que sea posible, proveer un fármaco en una forma estable y sustancialmente cristalina. Es de notar, sin embargo, que esta meta no siempre es alcanzable. En efecto, basándose en la estructura molecular sola, por lo general no es posible predecir que el comportamiento de cristalización de un compuesto, ya sea como tal o en la forma de una sal, será. Esto solo se puede determinar empíricamente.

35 WO2004/103306, revela una serie de compuestos capaces de inhibir los receptores de EDG. WO2004/103306 enseña que los compuestos revelados en este documento son agentes potencialmente útiles para utilizar en la terapia de un número de condiciones médicas mediadas por los linfocitos, tales como, por ejemplo, rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes y cáncer. Una lista completa de las posibles condiciones se detalla 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-benziloxiimino]-etil)-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), del cual se muestra a continuación la estructura.



**Compuesto I**

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

Divulgación de la Invención

5 Hemos encontrado que las determinadas formas cristalinas de sal del Compuesto I poseen ventajosas propiedades farmacéuticas.

La Sal Clorhidrato del Compuesto I

Hemos encontrado que el Compuesto I puede ser obtenido como una sal clorhidrato, que posee un número de ventajosas propiedades farmacéuticas (incluyendo, por ejemplo, una estabilidad favorable y baja higroscopicidad).

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

10 La sal clorhidrato del Compuesto I puede existir en una forma cristalina.

De manera adecuada, la sal clorhidrato del Compuesto I es sustancialmente cristalina.

15 Por "sustancialmente cristalina", entendemos que el grado de cristalinidad, como se determina por datos de difracción de rayos X de polvos, es convenientemente mayor de aproximadamente 20%, más convenientemente mayor del 60%, incluso más convenientemente mayor de aproximadamente 80%, y preferiblemente mayor de aproximadamente 90%.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del compuesto I.

La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I se caracteriza porque provee un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

20 Los picos de difracción de rayos X de polvos más prominentes para la Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1 - Los picos más prominentes de la Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I

<b>2-Theta en grados</b>	<b>d en Angstrom</b>	<b>valor Intensidad*</b>
8.1	10.870	Media
10.2	8.668	Media
11.5	7.679	Media
12.2	7.232	Fuerte
12.8	6.934	Media
13.3	6.642	Media
13.9	6.356	Media
14.3	6.206	Media
15.2	5.807	Media
15.8	5.601	Fuerte
16.4	5.409	Media
16.6	5.324	Media

17.7	5.020	Media
18.9	4.683	Fuerte
19.3	4.602	Media
19.7	4.497	Fuerte
20.5	4.334	Media
21.2	4.182	Media
22.0	4.033	Media
22.3	3.980	Media
23.8	3.731	Media

---

\* las intensidades del pico se asignaron de la siguiente manera: Pequeña = 1% a 19.9% de la intensidad del pico más intenso; Media = 20% a 79.9% de la intensidad del pico más intenso; y Fuerte = 80% o por encima de la intensidad del pico más intenso

---

De acuerdo con la presente invención se provee La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 12.2°, 15.8°, 18.9°, o 19.7°.

- 5 De acuerdo con la presente invención se provee La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 12.2°, 15.8°, 18.9°, y 19.7°.

- 10 De acuerdo con la presente invención se provee La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 8.1°, 12.2°, 15.8°, 18.9°, o 19.7°.

De acuerdo con la presente invención se provee La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 8.1°, 12.2°, 15.8°, 18.9°, y 19.7°.

- 15 De acuerdo con la presente invención se provee La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente los valores enumerados en la anterior Tabla 1.

De acuerdo con la presente invención se provee La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente el mismo que el del patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 1.

- 20 La Sal Malato del Compuesto I

También hemos encontrado que el Compuesto I se puede obtener como una sal malato, que también posee un número de ventajosas propiedades farmacéuticas.

Por lo tanto, en la presente invención es de interés una sal malato del Compuesto I.

La sal malato del Compuesto I puede existir en una forma cristalina.

- 25 De manera adecuada, la sal malato del Compuesto I es sustancialmente cristalina.

De acuerdo con un aspecto adicional, en la presente invención es de interés La Forma Cristalina A de la sal malato del compuesto I.

La Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I, se caracteriza porque provee un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

Los picos de difracción de rayos X de polvos más prominentes para la Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2 - Los picos más prominentes de la Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I

<b>2-Theta en grados</b>	<b>d en Angstrom</b>	<b>valor Intensidad*</b>
6.8	12.968	Media
10.2	8.668	Pequeña
11.5	7.704	Pequeña
13.7	6.478	Fuerte
15.8	5.616	Media
17.2	5.164	Media
18.8	4.713	Media
20.5	4.320	Media
24.1	3.693	Media

\* las intensidades del pico se asignaron de la siguiente manera: Pequeña = 1% a 19.9% de la intensidad del pico más intenso; Media = 20% a 79.9% de la intensidad del pico más intenso; y Fuerte = 80% o por encima de la intensidad del pico más intenso

5

Se provee La Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con un pico específico a aproximadamente 2-theta = 13.7°.

10 Se provee La Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 6.8°, 13.7°, 15.8°, 17.2° o 20.5°.

Se provee La Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 6.8°, 13.7°, 15.8°, 17.2° y 20.5°.

15 Se provee La Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente los valores enumerados en la anterior Tabla 2.

20 Se provee La Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 2.

La Sal Oxalato del Compuesto I

También hemos encontrado que el Compuesto I, se puede obtener como una sal oxalato, que también posee un número de ventajosas propiedades farmacéuticas.

Por lo tanto, en la presente invención es de interés una sal oxalato del Compuesto I.

25 La sal oxalato del Compuesto I puede existir en una forma cristalina.

De manera adecuada, la sal oxalato del Compuesto I es sustancialmente cristalina.

De acuerdo con un aspecto adicional, en la presente invención es de interés La Forma Cristalina A de la sal oxalato del compuesto I.

5 La Forma Cristalina A de la sal oxalato del Compuesto I se caracteriza porque provee un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

Los picos de difracción de rayos X de polvos más prominentes para la Forma Cristalina A de la sal oxalato del Compuesto I se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3 - Los picos más prominentes de la Forma Cristalina A de la sal oxalato del Compuesto I

<b>2-Theta en grados</b>	<b>d en Angstrom</b>	<b>valor Intensidad*</b>
7.3	12.025	Fuerte
9.9	8.921	Pequeña
12.5	7.051	Pequeña
14.7	6.022	Pequeña
16.02	5.529	Media
17.97	4.930	Pequeña
18.3	4.840	Media
21.4	4.155	Pequeña
22.3	3.991	Media
23.5	3.774	Pequeña
25.9	3.434	Pequeña

\* las intensidades del pico se asignaron de la siguiente manera: Pequeña = 1% a 19.9% de la intensidad del pico más intenso; Media = 20% a 79.9% de la intensidad del pico más intenso; y Fuerte 80% o por encima de la intensidad del pico más intenso

10 Se provee La Forma Cristalina A de la sal oxalato del Compuesto I, de interés en la presente invención I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 7.3°.

Se provee La Forma Cristalina A de la sal oxalato del Compuesto I, de interés en la presente invención I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente los valores enumerados en la anterior Tabla 3.

15 Se provee La Forma Cristalina A de la sal oxalato del Compuesto I, de interés en la presente invención I, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 3.

La Sal Tartrato del Compuesto I

20 También hemos encontrado que el Compuesto I se puede obtener como una sal tartrato, que posee un número de ventajosas propiedades farmacéuticas (incluyendo, por ejemplo, buena estabilidad química).

Por lo tanto, en la presente invención es de interés una sal tartrato del Compuesto I.

La sal tartrato del Compuesto I puede existir en una forma cristalina.

De manera adecuada, la sal tartrato del Compuesto I es sustancialmente cristalina.

De acuerdo con un aspecto adicional, en la presente invención es de interés La Forma Cristalina A de la sal tartrato del compuesto I.

- 5 La Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I se caracteriza porque provee un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

Los picos de difracción de rayos X de polvos más prominentes para la Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I se muestran en la Tabla 4:

Tabla 4 - Los picos más prominentes de la Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I

2-Theta en grados	d en Angstrom	valor Intensidad*
6.8	13.033	Media
11.6	7.601	Media
12.0	7.386	Media
12.5	7.097	Media
13.6	6.498	Fuerte
15.9	5.565	Media
17.1	5.186	Media
17.9	4.959	Fuerte
20.5	4.327	Media
21.7	4.090	Media
22.3	3.988	Media
24.1	3.692	Media

\* las intensidades del pico se asignaron de la siguiente manera: Pequeña = 1% a 19.9% de la intensidad del pico más intenso; Media = 20% a 79.9% de la intensidad del pico más intenso; y Fuerte 80% o por encima de la intensidad del pico más intenso

- 10 Se provee La Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 13.6° o 17.9°.

- 15 Se provee La Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 13.6° y 17.9°.

Se provee La Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 6.8°, 13.6°, o 17.9°.

- 20 Se provee La Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 6.8°, 13.6° y 17.9°.

Se provee La Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a aproximadamente los valores enumerados en la anterior Tabla 4.

5 Se provee La Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I, de interés en la presente invención, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 4.

Las formas cristalinas de las sales del Compuesto I descritas en este documento poseen propiedades farmacéuticas beneficiosas que entonces las hacen posibles candidatos para el desarrollo farmacéutico. Una de dichas propiedades benéficas podría ser la estabilidad.

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

Por "estabilidad química", incluimos que los respectivos compuestos se pueden almacenar en una forma aislada, o en la forma de una formulación en la cual se provee en mezcla con portadores, diluentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en una forma de dosificación oral, tales como comprimidos, cápsulas etc.), en condiciones de almacenamiento normales, con un grado limitado de descomposición o de degradación química.

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

Se conoce en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X de polvos que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como los equipos, preparación de la muestra o máquina utilizada). En particular, se sabe en general que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvos pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de difracción de rayos X de polvos se darán cuenta que la intensidad relativa de los picos se puede afectar por, por ejemplo, granos por encima de 30 micras de tamaño y relaciones de aspecto no unitario, que pueden afectar el análisis de muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de reflexiones se puede afectar por la altura precisa a la cual la muestra se coloca en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. La planaridad 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 presentado en el presente documento no se deben interpretar como absolutos (para una información adicional véase 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 las sales del Compuesto I definidas en este documento de la presente invención no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvos idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvos mostrados en las Figuras adjuntas y cualquiera de los cristales que proveen patrones de difracción de rayos X de 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 de polvos es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X de polvos.

En los párrafos anteriores que definen los picos de difracción de rayos X de polvos para las formas cristalinas de las sales del Compuesto I definidas en este documento, el término "a aproximadamente" se utiliza en la expresión "...a aproximadamente 2-theta =..." para indicar que la posición precisa de los picos (i.e. los valores de ángulo 2-theta recitados) no se deben interpretar como valores absolutos. También se indica en los párrafos anteriores que las formas cristalinas de las sales del compuesto I definidas en este documento proveen "sustancialmente" los patrones de difracción de rayos X de polvos iguales que los patrones de difracción de rayos X de polvos mostrados en las figuras anexas. Se apreciaría que el uso del término "sustancialmente" en este contexto también tiene la intención de indicar los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X de polvos puede variar ligeramente como consecuencia de las inherentes variaciones experimentales que pueden ocurrir con estas mediciones. En consecuencia, las trazas de picos mostrados en las Figuras no se pueden interpretar como absolutos.

En general, un error de medida de un ángulo de difracción de un difractograma de rayos X de polvos es aproximadamente 2-theta = 0.2° o menos y tal grado de un error de medida se debe tener en cuenta, cuando se consideran los datos del patrón de difracción de rayos X de polvos descritos en este documento. Por lo tanto, dónde se afirma, por ejemplo, que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 15.2° entonces esto se puede interpretar como 2-theta = 15.2° más o menos 0.2°.



## Proceso de preparación

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de preparación de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, dicho método que comprende la etapa de reacción de la base libre del Compuesto I con el ácido correspondiente en la presencia de un solvente o mezclas de solventes apropiados.

Por lo tanto, en un aspecto particular de la invención, se provee un método de preparación de una sal clorhidrato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, dicho método que comprende la etapa de hacer reaccionar la base libre del Compuesto I con ácido clorhídrico en la presencia de solvente o mezcla de solventes apropiados.

10 De interés en la invención, se provee un método de preparación de una sal malato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, dicho método que comprende la etapa de hacer reaccionar la base libre del Compuesto I, con ácido málico en la presencia de un solvente o mezcla de solventes apropiados.

15 De interés en la invención, se provee un método de preparación de una sal oxalato del Compuesto I, (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, dicho método que comprende la etapa de hacer reaccionar la base libre del Compuesto I, con ácido oxálico en la presencia de un solvente o mezcla de solventes apropiados.

20 De interés en la invención, se provee un método de preparación de una sal tartrato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, dicho método que comprende la etapa de hacer reaccionar la base libre del Compuesto I, con ácido tartárico en la presencia de solvente o mezcla de solventes apropiados.

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

25 Cualquier solvente o mezcla de solventes apropiados se puede utilizar para formar las sales del compuesto I, definidas en este documento. Un solvente particularmente apropiado es el etanol.

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

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

35 Las sales del Compuesto I definidas en este documento se pueden aislar utilizando técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo decantación, filtración o centrifugación. De manera adecuada, la sal se recolecta por medio de filtración.

40 El método adicionalmente puede comprender las etapas adicionales de lavado de la sal 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 de secado y el tiempo de secado puede afectar las propiedades del estado sólido de los compuestos que están en la forma de solvatos de solvatos (por ejemplo, la desolvatación puede ocurrir a temperaturas elevadas y/o presión reducida).

Detalles experimentales adicionales se proporcionan en los Ejemplos.

## Preparaciones Farmacéuticas y Usos Médicos

45 De acuerdo con la invención, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento se puede administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea, por vía bucal, rectal, dérmica, nasal, a través de la tráquea, bronquial, por medio de cualquier ruta parenteral, o por inhalación, en la forma de una preparación farmacéutica que comprende una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento en una farmacéuticamente aceptable forma de dosificación.

- 5 Generalmente, por consiguiente, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento se puede administrar por vía oral o parenteral ("por vía 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 superiores, tales como humanos, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento se puede administrar sola como una alternativa a la administración como composiciones en combinación con diluentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 10 Dependiendo del trastorno, y el paciente que se va a tratar, así como la ruta de administración, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento se puede administrar a diferentes dosis (véase más adelante).
- Una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento además se puede procesar antes de su formulación en una formulación farmacéutica apropiada, por ejemplo se pueden triturar o moler en partículas más pequeñas.
- 15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- La cantidad de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) que se emplea en dicha composición dependerá de la condición, y paciente, que se va a tratar, pero esta se puede determinar no-inventivamente.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral en consecuencia comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no-acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Ejemplos de portadores, diluentes, solventes o vehículos apropiados acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y apropiadas mezclas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, con el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y por el uso de agentes tensoactivos.
- 25 Estas composiciones también puede contener adyuvantes tales como conservantes, agentes de humectación, agentes emulsificantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol o ácido fenol 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 se puede provocar mediante la inclusión de agentes (por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina) que retrasan la absorción.
- 30 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa hidrosolubilidad. 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 de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
- 35 Las formas de depósito inyectables en consecuencia se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, por ejemplo poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco con el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración por medio de un filtro de retención bacteriana o incorporando agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes del uso.
- 40 Las formas de dosificación sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento 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) agentes de carga o suplementos 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;
- 45 d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido
- 50
- 55

algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes de humectación tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerina; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicoles sólidos, sodio lauril sulfato y mezclas de los mismos. 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 se pueden emplear como agentes de carga en cápsulas de gelatina rellenas blandas y suaves que utilizan excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicol de alto peso molecular, por ejemplo.

De manera adecuada, 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 tensioactivos 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 polioxietileno hidrogenado, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno, alquil éteres de polioxietileno, alquil éteres de metoxipolioxietileno, alquilfenil éteres polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, alquilaminas de polioxietileno, alquil tioéteres de polioxietileno, copolímeros polioxietileno polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, ésteres de ácidos monograsos de propilenglicol, ésteres de ácidos monograsos de polioxietileno propilenglicol, ésteres de ácidos grasos polioxietileno sorbitol, alquilolamidas de ácido graso, y óxidos de alquilamina; ácidos biliares y las sales de los mismos (por ejemplo ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido dehidrocólico y las sales de los mismos, y conjugados de glicina o taurina de los mismos); agentes tensioactivos iónicos, tales como laurilsulfato de sodio, jabones de ácidos grasos, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, fosfatos de éter, sales de ácido graso de aminoácidos básicos; jabón de trietanolamina, y sales de alquil amonio cuaternario; y agentes tensioactivos anfóteros, tales como betaínas y sales de ácidos aminocarboxílicos.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se puede preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere solamente el(los) ingrediente(s) activo(s), o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, y/o en forma retardada. Ejemplos de composiciones de imbibición incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento puede estar en una forma dividida finamente, por ejemplo puede ser micronizada.

Las formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, las formas de dosificación líquidas pueden contener los diluentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilén glicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, de cacahuete, de germen, de maíz, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilén glicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes de humectación, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, agentes de sabor y perfumantes. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar por medio de la mezcla de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento con excipientes o portadores no-irritantes apropiados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, también se pueden administrar en la forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas derivan por lo general de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados 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 liposomas puede 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), tanto naturales como sintéticos. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p 33 y siguientes.

5 Ventajosamente, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento puede ser activa por vía oral, tener un rápido inicio de la actividad y baja toxicidad.

10 Los niveles de dosificación actuales de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento 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, las composiciones, y el modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto, la ruta de administración, la gravedad de la condición que está siendo tratada y the condición y la historia médica previa del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores que los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

15 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 los compuestos preferidos en la página 8, línea 19, a la página 11, línea 28. Adicionalmente, WO2004/103306 también enseña que los compuestos descritos en este documento son inhibidores eficaces de los receptores de EDG y en consecuencia son agentes útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con las interacciones de los linfocitos dónde una alteración en la actividad del receptor EDG contribuye a la patología o sintomatología de la enfermedad.

20 Por consiguiente, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento es, por lo tanto, útil en la terapia de enfermedades o trastornos mediados por las interacciones de los linfocitos, tales como, por ejemplo, en trasplantes, tales como rechazo agudo o crónico de allo- o xeno injertos de células, tejidos u órganos o función retardada 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 esta, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otros; enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica/conjuntivitis, dermatitis alérgica de contacto; enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión inflamatoria pulmonar, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad ocular inflamatoria, queratoconjuntivitis, miopatía inflamatoria; miocarditis o hepatitis; lesión por reperfusión/isquemia 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, de choque tóxico (por ejemplo inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto 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 o de órganos sólidos incluyen, por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o el esófago. Para los usos anteriores la dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

Adicionalmente, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento es potencialmente útil en la quimioterapia del cáncer, en particular para la quimioterapia del cáncer de tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de mama, o como un agente anti-angiogénico.

45 Además, una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento puede ser útil en la terapia de una variedad de neuropatías periféricas, particularmente agudas o neuropatías desmielinizantes crónicas. Una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, por lo tanto puede ser útil en la terapia de una o más de síndrome de Guillain-Barré (GBS), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (MMN) y neuropatía periférica desmielinizante paraproteinémica (PDN). En particular, la neuropatía es CIPD. La eficacia de los compuestos puede variar entre pacientes.

55 Una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento es potencialmente útil para el tratamiento de la esclerosis múltiple, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, enfermedades infecciosas (por ejemplo, infecciones virales), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) y polimiositis.

El uso terapéutico del compuesto puede incluir el uso profiláctico para prevenir, controlar o reducir la gravedad de una neuropatía periférica que el sujeto está en riesgo de sufrir, así como el tratamiento para controlar o reducir la

gravedad de la enfermedad existente. Una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, se puede administrar antes de la aparición de los síntomas o puede ser administrado después de la aparición de los síntomas. Se puede administrar a un sujeto en riesgo de sufrir una neuropatía periférica.

5 Los tratamientos para los que puede utilizarse una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento pueden, por tanto, mejorar, mantener o retrasar el deterioro de la condición médica y/o comodidad de un paciente que tiene, se sospecha que tiene, o en riesgo de tener, una neuropatía periférica

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

15 La dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que se va a tratar y el efecto deseado. En general, se indica que resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente en dosis diarias de entre aproximadamente 0.01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. El nivel de dosificación puede ser de 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 adecuado puede ser de aproximadamente 0.01 a 250 mg / kg por día, aproximadamente 0.05 a 20 100 mg / kg por día, o aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango, la dosificación puede ser de 0.05 a 0.5, 0.5 a 5 o de 5 a 50 mg / kg por día. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 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 pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una vez o dos veces por día. El régimen de dosificación puede 25 ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica.

De acuerdo con o de interés en la presente invención son:

30 1.01 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediados por linfocitos, por ejemplo, tal como se indicó anteriormente, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;

35 1.02 Un método para prevenir o tratar el rechazo del trasplante de órganos o tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades o condiciones inflamatorias, o enfermedades musculares en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;

1.03 Un método para prevenir o tratar el rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediada por células T, por ejemplo, como se indica más arriba, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;

40 1.04 Un método para inhibir o controlar la angiogénesis desregulada, por ejemplo, angiogénesis mediada por esfingosina-1-fosfato (S1P), en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;

45 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 en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como define en este documento;

50 1.06 Un método para prevenir o tratar el cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;

1.07 Un método para prevenir o tratar una neuropatía periférica en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;

- 5 1.08 Un método para prevenir o tratar una neuropatía periférica seleccionada del síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínémica, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento;
- 1.09 Un método para prevenir o tratar la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento.
- 10 1.10 Un método para prevenir o tratar la esclerosis múltiple en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento.
- 1.11 Un método para prevenir o tratar la uveítis en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento;
- 15 1.12 Un método para prevenir o tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;
- 20 1.13 Un método para prevenir o tratar la enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento;
- 1.14 Un método para prevenir o tratar la enfermedad de Crohn en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento;
- 25 1.15 Un método para prevenir o tratar la colitis ulcerosa en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en el presente documento;
- 30 1.16 Un método para prevenir o tratar enfermedades infecciosas (por ejemplo, infecciones virales) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento;
- 1.17 Un método para prevenir o tratar infecciones virales en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento;
- 35 1.18 Un método para prevenir o tratar la polimiositis en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento;
2. Una sal clorhidrato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento para utilizar como un producto farmacéutico
- 40 2.1 Una sal clorhidrato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, para utilizar como un producto farmacéutico en cualquiera de los métodos definidos en los párrafos 1.01 a 1.18 anteriores, o para el tratamiento de cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente en este documento;
- 45 3. Una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de los métodos definidos en los párrafos anteriores 1.01 a 1.18 o para el tratamiento de cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente en este documento, que comprende una sal clorhidrato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento en asociación con un diluyente o portador para este farmacéuticamente aceptable.
4. Una sal clorhidrato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, para utilizar en la preparación de una composición farmacéutica para utilizar en cualquiera de los

métodos definidos en los anteriores párrafos 1.01 a 1.18 o para el tratamiento de cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente en este documento.

5 La presente invención también se refiere al uso de una sal clorhidrato del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente en esta memoria o en los párrafos 1.1 a 1.18 anteriormente.

#### Terapias de combinación

10 Las sales del Compuesto I (incluyendo cualquiera de las formas cristalinas de los mismos) definidas en este documento se pueden administrar como el único ingrediente activo o en combinación con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos, tales como, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios en el tratamiento o la prevención de alo-o xenoinjerto de rechazo agudo o crónico o trastornos inflamatorios o autoinmunes; o un agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer, tal como, por ejemplo, un agente anti-proliferativo de células malignas. Por ejemplo, las sales del Compuesto I (incluyendo cualquiera de las formas cristalinas de los mismos) como se define en este documento pueden usarse en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-0 - (2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para 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 unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unido a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ej. Denominada ATCC 5 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas 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 aromatasasa,
- 30 ii. un anti-estrógeno, un anti-andrógeno (especialmente en el caso de cáncer de próstata) o un agonista de gonadorelina,
- iii. un inhibidor de topoisomerasa I o un inhibidor de la topoisomerasa II,
- iv. un agente activo microtúbulo, un agente alquilante, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,
- v. un compuesto que dirige/ disminuye una actividad de proteína o lípido quinas o una proteína o actividad fosfatasa de lípidos, un compuesto anti-angiogénico adicional o un compuesto que induce los procesos de diferenciación celular,
- 35 vi. un receptor de 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 sulfato de heparán), por ejemplo, PI-88, un modificador de la respuesta biológica, preferiblemente una linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón  $\gamma$ , un inhibidor de la ubiquitinación, o un inhibidor que bloquea las vías de anti-apoptóticos,
- 40 viii. un inhibidor de isoformas oncogénicas Ras, por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, o un inhibidor de farnesil transferasa, por ejemplo, L-744, 832 o DK8G557,
- ix. un inhibidor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina,
- x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de la metaloproteinasasa de la matriz, un inhibidor de aminopeptidasa metionina, por ejemplo, bengamida o un derivado del mismo, o un inhibidor de proteosoma, por ejemplo, PS-341, y/o
- 45 xi. un inhibidor de mTOR.

- 5 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 la testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, glutetimida especialmente amino, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, 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 hormona, por ejemplo, tumores de mama.
- 10 El término "anti-estrógeno" como se usa en este documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un anti-estrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.
- 15 El término "anti-andrógeno" como se utiliza en este documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida.
- El término "agonista de la gonadorelina " como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina.
- El término "inhibidor de topoisomerasa I" tal como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9 - nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A 1 en W099/17804).
- 20 El término "inhibidor de la topoisomerasa II" tal como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a las antraciclina tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y podofilotoxinas etopósido y tenipósido.
- 25 El término "agente activo de microtúbulos" se refiere a la estabilización de microtúbulos y agentes de desestabilización de microtúbulos que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides de vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodennolides y epotilonas y sus derivados, por ejemplo, epotilona B o un derivado del mismo.
- El término "agente alquilante" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita al busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel <sup>TM</sup>).
- 30 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato y edatrexato.
- El término "compuesto de platino" tal como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a carboplatino, cisplatino y oxalplatino.
- 35 El término "compuestos que dirigen/disminuyen la actividad de una proteína o lípido quinasa o más compuestos anti-angiogénicos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, por ejemplo, compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia de factor de crecimiento epidérmico de receptores de tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros), la familia del factor de crecimiento del vascular endotelial del receptor tirosina quinasas (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), los receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-IR), la familia tirosina quinasa del receptor Trk, la familia tirosina quinasa del receptor de Axl, el receptor tirosina quinasa Ret, el receptor de la tirosina quinasa Kit/SCFR, los miembros de la familia c-Abl y sus productos fusión génica (por ejemplo, BCR-Abl), miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, los miembros de la MEK, SRC, JAK, FAK, PDK o familia quinasa de PI(3) o familia de quinasas relacionada con quinasa PI(3), y/o miembros de la familia de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa.
- 40
- 45
- 50 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 a VEGF, y en particular son los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente revelados en WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal del mismo 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-piridilmetil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida, o en WO 00/09495, WO 00/159509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos como se describe por M. Prewett et al en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan et al en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, Z. Zhu et al en 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; Angiostatina TM, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatina TM, 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 receptor de anti-VEGF, por ejemplo RhuMab.

Por anticuerpo se entiende los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y los fragmentos de anticuerpos siempre y cuando muestren 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 tirosina quinasa EGF, por ejemplo receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o unido con EGF o ligandos relacionados con EGF, o que tienen un efecto inhibidor dual sobre el ErbB y receptor de VEGF quinasa y en particular son los compuestos, proteínas o anticuerpos genéricos monoclonales y específicamente revelados en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejem. 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 compuesto ZD 1839) y WO 95103283 (por ejemplo 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, reducen o inhiben la actividad de PDGFR son especialmente compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib.

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

Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la proteína quinasa C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK y miembros de la familia PDK, o quinasa PI (3) o miembros de la familia relacionados con la quinasa PI (3), y/o miembros de la familia de las quinastas dependientes de la ciclina (CDK) son especialmente aquellos derivados de la estaurosporina descritos en EP 0 296 110, por ejemplo, midostaurina; ejemplos de otros compuestos incluyen por ejemplo, UCN-OI, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; o LY333531/LY379196.

Otros compuestos anti-angiogénicos son, por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípidos son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo, ácido octoico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular, por ejemplo ácido retinoico,  $\alpha$ -,  $\gamma$ - o  $\delta$ -tocoferol o  $\alpha$ -,  $\gamma$ - o  $\delta$ -tocotrienol.

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.

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.

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

El término "inhibidor de mTOR" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la rapamicina (sirolimus) o un derivado del mismo, por ejemplo, 32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-desoxorapamicina, 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-hidroxietil)-rapamicina. Otros ejemplos de derivados de rapamicina incluyen por ejemplo, CCI779 o 40 - [3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el documento USP 5.362.718, ABT578 o 40 - (tetrazolilo)-rapamicina, en particular, 40-epi-(tetrazolilo)-rapamicina, por ejemplo, como se describe en el documento WO 99/15530, o rapálogos como por ejemplo se describe en el documento WO 98/02441 y WOO/14387, por ejemplo, AP23573. Cuando se administra una sal de Compuesto I en combinación con otro inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio o terapia quimioterapéutica, las dosis del inmunosupresor coadministrado, inmunomodulador, anti-inflamatorio, o un compuesto quimioterapéutico, por supuesto, varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo, si se trata de un esteroide o un inhibidor de calcineurina, del fármaco específico empleado, de la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

Para el tratamiento de la neuropatía periférica una sal del Compuesto I como se define en este documento, 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, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida, mizoribina, micofenolato mofetilo, o 15-desoxiespergualina), un esteroide (por ejemplo, prednisona o hidrocortisona), una inmunoglobulina, o interferón tipo 1. Una sal del Compuesto I tal como se define en este documento y el segundo agente se puede administrar simultáneamente o consecutivamente.

De acuerdo con o de interés en la presente invención son:

5. Un método como se define anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad no tóxica terapéuticamente eficaz de una sal del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento y al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo, un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, un antiinflamatorio 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 del Compuesto I (incluyendo una forma cristalina del mismo) como se define en este documento, y b) al menos un co-agente, por ejemplo, un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo, como se revela anteriormente.

El kit puede comprender las instrucciones para su administración.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en este documento están destinados a abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrado por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

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 como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, una sal de Compuesto I (incluyendo cualquiera de las formas cristalinas de los mismos) tal como se define en este documento y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, una sal de Compuesto I (incluyendo cualquiera de las formas cristalinas de los mismos) tal como se define en este documento y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

## Ejemplos

La invención se ilustra, pero en ningún modo se limita, mediante los siguientes Ejemplos y con referencia a las figuras adjuntas.

### Procedimientos Generales

#### Difracción de Rayos X de Polvos

El análisis de rayos X de difracción de polvo (XRPD) se realizó sobre 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. y 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 y Sons, New York. Los análisis de rayos X se realizaron utilizando un Bruker D8 Avance Difractómetro de rayos X de polvos. Las muestras se analizaron en forma de polvo y se colocan en forma de polvo en el soporte de la muestra

- 5 Los ángulos de difracción de XRPD (2-theta) pueden variar en el rango de  $\pm 0,2^\circ$  (2-theta).

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

Preparación de materiales iniciales

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

Resumen de las Figuras

- 15 Los cristales obtenidos como se describe en este documento se analizaron mediante XRPD, y los resultados se tabulan anteriormente y se muestran en las respectivas figuras.

Figura 1 muestra el difractograma XRPD de la Forma Cristalina A de la sal HCl del Compuesto I.

Figura 2 muestra el difractograma XRPD de la Forma Cristalina A de la sal malato del Compuesto I.

Figura 3 muestra el difractograma XRPD de la Forma Cristalina A de la sal oxalato del Compuesto I.

- 20 Figura 4 muestra el difractograma XRPD de la Forma Cristalina A de la sal tartrato del Compuesto I.

**Ejemplo 1 - Preparación de la Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico (Compuesto I)**

Método 1

- 25 La base libre del Compuesto I (100 mg) y HCL 1 N (193.5  $\mu$ L) se adicionaron a 1 mL de etanol. La solución resultante se agitó durante 72 horas. A continuación, se adicionó acetonitrilo (2 ml) y la solución se agitó durante la noche. El precipitado sólido de color blanco se recogió por filtración a vacío

Método 2

- 30 La base libre del Compuesto I (200 mg) y HCl 1 N (387  $\mu$ l) se adicionaron a 2 ml de etanol. Una vez que la base libre del Compuesto I se había disuelto, la solución se evaporó a sequedad y se formó un cristal amorfo. Se adicionó acetonitrilo (4 ml) al producto de cristal amorfo en alícuotas mientras que se sonica en un baño de agua caliente durante 20 minutos. Después, la solución resultante se dejó en agitación durante la noche y el producto sólido de color blanco formado se recogió por filtración a vacío.

Análisis de la Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del Compuesto I:

- 35 El análisis de XRPD indicó que el producto era la Forma cristalina A de la sal de clorhidrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloximino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos más prominentes mostrados en la anterior Tabla 1 y una traza de XRPD como se muestra en la Figura 1.

**Ejemplo 2 - Preparación de la Forma Cristalina A de la sal malato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil-3-trifluorometilbenziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico (Compuesto I)**

- 40 El ácido málico sólido (26 mg) y la base libre del Compuesto I (100 mg) se adicionaron a 1 ml de etanol. La solución se agitó durante 72 horas y luego se evaporó a sequedad con un flujo de gas de nitrógeno para formar cristal amorfo. Se adicionó acetonitrilo (2 ml) al cristal amorfo y el sólido blanco resultante se recogió por filtración con vacío.

El análisis de XRPD indicó que el producto era la Forma cristalina A de la sal de malato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos más prominentes mostrados en la anterior Tabla 2 y una traza de XRPD como se muestra en la Figura 2.

5 **Ejemplo 3 - Preparación de la Forma Cristalina A de la sal oxalato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometilbenziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico (Compuesto I)**

La base libre del Compuesto I (100 mg) y ácido oxálico (17.43 mg) se disolvieron en 1 ml de etanol. La solución se agitó durante 72 horas y el precipitado formado se recogió por filtración con vacío.

10 El análisis de XRPD indicó que el producto era la Forma cristalina A de la sal de oxalato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos más prominentes mostrados en la anterior Tabla 3 y una traza de XRPD como se muestra en la Figura 3.

**Ejemplo 4 - Preparación de la Forma Cristalina A de la sal tartrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometilbenziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)**

Método 1

15 La base libre del Compuesto I (64.4 mg) se disolvió en una solución de 1 ml de etanol y 1 ml de 0,125 mM de solución de ácido tartárico. La solución se agitó durante la noche y los sólidos resultantes se recogieron entonces por filtración con vacío.

Método 2

20 El ácido tartárico (116 mg) se adicionó a 1 ml de etanol EtOH y se calienta a 50 °C hasta que se disolvió. A continuación, se adiciona la base libre del Compuesto I (400 mg) a esta solución. Se formó un precipitado en 30 minutos. La agitación de la mezcla continuó durante 2 horas y la suspensión se enfrió en un baño de hielo durante otros 30 minutos. La suspensión se filtró luego para recoger los sólidos blancos de vacío de color blanco.

Método 3

25 La base libre del Compuesto I (50 mg) y el ácido tartárico (14.5 mg) se disolvieron en 1 ml de etanol a 40 ° C y la solución se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se evaporó a sequedad para dar un cristal amorfo. Se añadió acetonitrilo (2 ml) y el cristal amorfo cambió a polvo cristalino de color blanco. El polvo cristalino blanco se recogió por filtración con vacío.

El análisis de XRPD indicó que el producto era la Forma cristalina A de la sal tartrato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclohexil- 3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos más prominentes mostrados en la anterior Tabla 4 y una traza de XRPD como se muestra en la Figura 4.

30 **Ejemplo 5 – Higroscopía de la Forma Cristalina A de las sales clorhidrato y tartrato del Compuesto I**

Las Formas Cristalinas A de las sales clorhidrato y tartrato del Compuesto I se prepararon de acuerdo a la metodología descrita en los Ejemplos 1 y 4.

35 Las muestras se ensayaron para la higroscopía por medio de la exposición a una atmósfera de 95% de humedad relativa. Se encontró que la sal tartrato era ligeramente higroscópica, con una absorción de humedad del 2,49%. Se encontró que la sal clorhidrato ligeramente higroscópica, con una absorción de humedad de 0,61%. Tampoco la muestra mostró ningún cambio en el patrón de XRPD tras el almacenamiento a 93% de humedad relativa y 25 ° C durante 1 día.

**Ejemplo 6 - Estabilidad de la Forma Cristalina A de las sales clorhidrato y tartrato del Compuesto I**

40 Las formas cristalinas A de las sales clorhidrato y tartrato del Compuesto I se prepararon de acuerdo a la metodología descrita en los Ejemplos 1 y 4. A continuación, se mide la estabilidad frente a la temperatura y la luz como se describe a continuación.

45 La Estabilidad frente a la temperatura se probó mediante la medición de la descomposición y el cambio de color causados al colocar las muestras en un recipiente hermético durante 1 semana a 80 ° C (en forma a granel y como un componente 1% en dos mezclas) y en un contenedor idéntico durante 1 semana a 80 ° C y a una humedad relativa del 75%. Cuando se observó un cambio en XRPD, se midió la temperatura de la transición de fase utilizando la colorimetría de exploración diferencial (DSC).

## ES 2 478 842 T3

La estabilidad a la luz fue probada mediante la medición de la descomposición y el cambio de color después de la exposición de la muestra a 1200 kiloLuxhoras de una luz de xenón.

Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5 - Estabilidad de Formas Cristalinas A de las sales clorhidrato y tartrato del Compuesto I

	Forma A de sal clorhidrato		Forma A de sal tartrato	
	Productos de descomposición (%)	Decoloración	Productos de descomposición (%)	Decoloración
Sin estrés (1 semana)	1.1		0.8	
Estado sólido, 1 semana 80°C, recipiente hermético				
Granel (HPLC)	11.5	Sin cambio en el color	8.8	Sin cambio en el color
Granel (XRPD, DSC)	Sin cambio		Cambio 136.3°C	
1% en mezcla de Lactosa malla 200 (78.5%), almidón de maíz (20%), aerosil 200 (0.5%), estearato de magnesio (1%)	94.8	Decoloración fuerte	23.8	Sin cambio en el color
1% en mezcla de Manitol 60 (50%), avicel PH 101 (43%), <i>crospovidona</i> (5%), aerosil (1%), estearato de magnesio (1%)	92.7	Decoloración fuerte	37.0	Sin cambio en el color
Luz de Xenón (aprox. 1200 kLuxh)				
Granel (HPLC)	1.1	Sin cambio en el color	0.8	Sin cambio en el color
Granel (XRPD)	Sin cambio		Sin cambio	
Estado sólido, 1 semana 80°C, /75% de humedad relativa				
Granel (HPLC)	91.5	Decoloración fuerte	18.0	Decoloración fuerte
Granel (XRPD)	cristal fundido		cristal fundido	
1% en mezcla de Lactosa malla 200 (78.5%), almidón de maíz (20%), aerosil 200 (0.5%), estearato de magnesio (1%)	95.2	Decoloración fuerte	70.9	Decoloración fuerte
1% en mezcla de Manitol 60 (50%), avicel PH 101 (43%), <i>crospovidona</i> (5%), aerosil (1%), estearato de magnesio (1%)	95.8	Decoloración fuerte	93.2	Decoloración media

Estos resultados muestran que las formas cristalinas tanto el clorhidrato como el tartrato presentan una buena resistencia a la descomposición a temperaturas elevadas. Además, la forma tartrato exhibe una resistencia superior a la descomposición bajo condiciones de humedad alta y cuando se mezcla con composiciones farmacéuticas representativas.

## REIVINDICACIONES

1. Una sal clorhidrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico.
- 5 2. Una sal clorhidrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal es sustancialmente cristalina, que tiene una cristalinidad superior al 20%.
- 10 3. La forma Cristalina A de la sal clorhidrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizada porque la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos que tiene al menos un pico específico a  $2\text{-theta} = 8.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.9 \pm 0.2^\circ$  o  $19.7 \pm 0.2^\circ$ , obtenido utilizando un Bruker D8 Advance Difractómetro de rayos X de Polvos.
- 15 4. La forma Cristalina A de la sal clorhidrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con la Reivindicación 3, caracterizada porque la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos específicos a  $2\text{-theta} = 8.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $18,9 \pm 0,2^\circ$  y  $19,7 \pm 0,2^\circ$ .
5. La Forma Cristalina A de la sal clorhidrato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, caracterizada porque la forma cristalina tienen unos picos de difracción de rayos X de polvos, como se muestra en la siguiente tabla:

2-Theta en grados	d en Angstrom	valor Intensidad*
8.1	10.870	Media
10.2	8.668	Media
11.5	7.679	Media
12.2	7.232	Fuerte
12.8	6.934	Media
13.3	6.642	Media
13.9	6.356	Media
14.3	6.206	Media
15.2	5.807	Media
15.8	5.601	Fuerte
16.4	5.409	Media
16.6	5.324	Media
17.7	5.020	Media
18.9	4.683	Fuerte
19.3	4.602	Media
19.7	4.497	Fuerte
20.5	4.334	Media
21.2	4.182	Media

22.0	4.033	Media
22.3	3.980	Media
23.8	3.731	Media

---

\* Las intensidades del pico se asignaron de la siguiente manera:  
 Pequeña = 1% a 19.9% de la intensidad del pico más intenso;  
 Media = 20% a 79.9% de la intensidad del pico más intenso; y  
 Fuerte = 80% o por encima de la intensidad del pico más intenso.

---

6. Una composición farmacéutica que comprende una sal del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 7. Una sal del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para utilizar como un producto farmacéutico.
8. Una sal del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para utilizar en un método de prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades mediados por los linfocitos.
- 10 9. Una sal del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para utilizar en un método de prevención o tratamiento del rechazo de trasplante de órgano o tejido, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, condiciones o enfermedades inflamatorias, enfermedades musculares.
- 15 10. Uso de una sal del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades mediados por los linfocitos.
- 20 11. Uso de una sal del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3- carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la prevención o tratamiento de rechazo de trasplante de órgano o tejido, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, condiciones o enfermedades inflamatorias, enfermedades musculares.



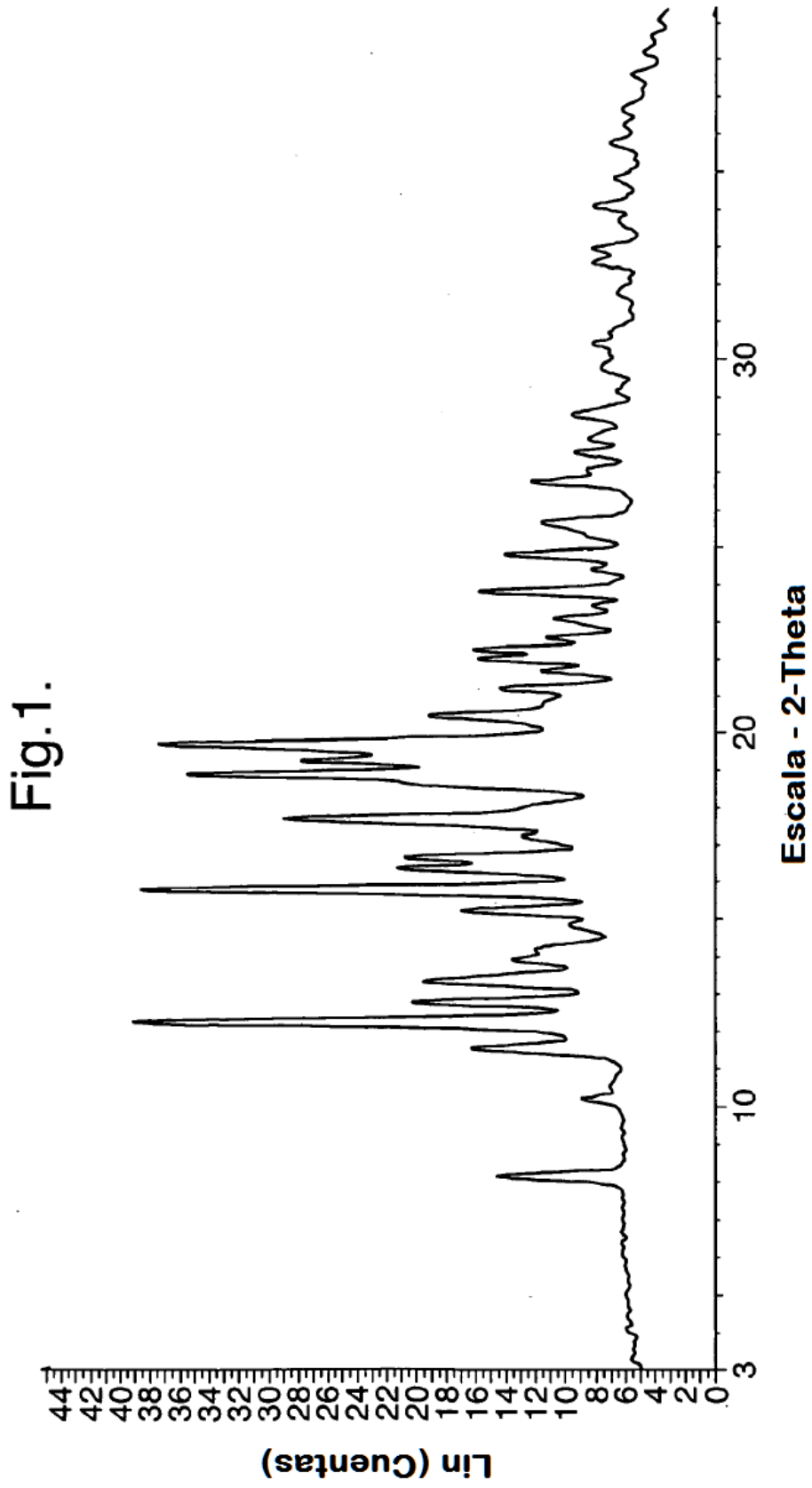


Fig.2.

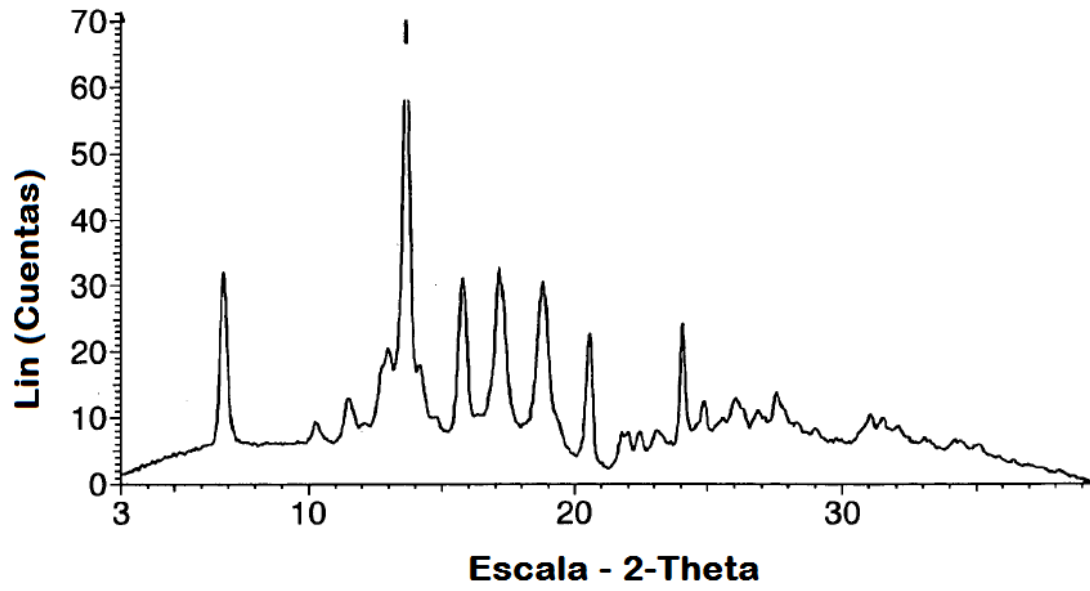


Fig.3.

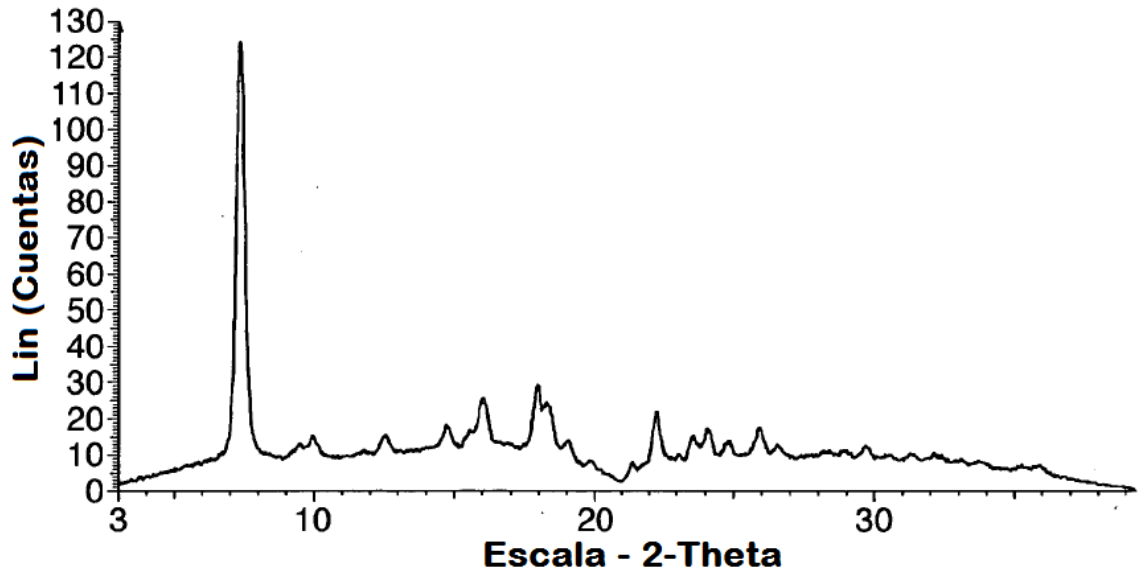


Fig.4.

