

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 831**

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 09793423 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2379498**

54 Título: **Forma polimórfica del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidín-3-carboxílico**

30 Prioridad:

**18.12.2008 US 203052 P**

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

**20.03.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIU, YUGANG;  
PAPOUTSAKIS, DIMITRIS y  
RODDY, ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

### Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 531 831 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Forma polimórfica del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico

**Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere a una nueva forma polimórfica del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico (referido de aquí en adelante como Compuesto I), a composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma polimórfica, a procedimientos para formarla, y a su uso en tratamiento médico.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Es importante identificar formas de un fármaco que se puedan fabricar, formular y administrar a un paciente en forma conveniente.

Asimismo, en la fabricación de composiciones de fármaco orales, es importante que el fármaco esté en una forma que provea concentraciones en plasma confiables y reproducibles después de la administración a un paciente.

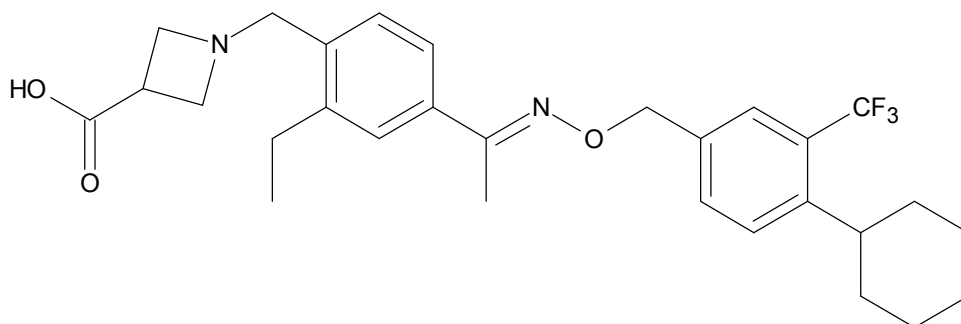
- 15 La estabilidad química, estabilidad en estado sólido y "duración a temperatura ambiente" de la sustancia farmacológica también son factores particularmente importantes. De manera ideal, el fármaco, y las composiciones que lo contienen, idealmente deben tener la capacidad de ser almacenados en forma efectiva durante periodos apreciables de tiempo, sin que presenten un cambio significativo en las características fisicoquímicas del componente activo (por ejemplo, su composición química, densidad, carácter higroscópico, solubilidad y velocidad de disolución).

- 20 Asimismo, también es importante la capacidad de proveer el fármaco en una forma que sea tan químicamente pura como sea posible.

Se sabe que los materiales de fármaco amorfo pueden presentar algunos problemas en este sentido. Por ejemplo, dichos materiales típicamente son difíciles de manejar y formular, proveen solubilidad no confiable, y con frecuencia se encuentra que son inestables y químicamente impuros.

- 25 Por lo tanto, el experto en la técnica apreciará que, si un fármaco se puede obtener fácilmente en una forma cristalina estable, se pueden resolver muchos de los problemas anteriores. Por lo tanto, en la fabricación de composiciones de fármaco comercialmente viables, y farmacéuticamente aceptables, es importante, cada vez que sea posible, proveer el fármaco en una forma sustancialmente cristalina y estable. Sin embargo, se debe indicar que este objetivo no siempre se puede lograr. En efecto, tomando como base solamente la estructura molecular, típicamente no es posible predecir cómo será el comportamiento de cristalización de un compuesto, ya sea como tal o en forma de una sal. Esto sólo se puede determinar empíricamente.

- 30 El documento WO2004/103306, describe una serie de compuestos que pueden inhibir a los receptores de EDG. El documento WO2004/103306 enseña que los compuestos descritos en dicho documento son agentes potencialmente útiles para uso en la terapia de un número de condiciones médicas mediadas por linfocitos, tales como, por ejemplo, rechazo de trasplante, condiciones auto-inmunes y cáncer. Una lista completa de posibles condiciones se indica en la página 13, línea 9 a página 14, línea 3 del documento WO2004/103306. Un compuesto particular descrito en el documento WO2004/103306 es el ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico (Compuesto I), cuya estructura se muestra a continuación.



- 40 **Compuesto I**

Sin embargo, en el documento WO2004/103306 no se describe ninguna de las formas cristalinas del Compuesto I.

**Descripción de la invención**

Los inventores han descubierto una forma cristalina, Forma A, de la base libre del Compuesto I que posee propiedades farmacéuticas convenientes (por ejemplo solubilidad y velocidad de disolución) que lo convierten en un candidato potencial para desarrollo farmacéutico.

- 5 Por lo tanto, de conformidad con un primer aspecto de la presente invención se provee la Forma Cristalina A del Compuesto I.

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

- 10 Los picos de difracción de rayos X de polvo más prominentes para la Forma Cristalina A del Compuesto I se muestran en la Tabla 1:

**Tabla 1****Picos más prominentes de la Forma Cristalina A del Compuesto I**

| 2-Theta<br>en grados | Valor d<br>en Angstroms | Intensidad* |
|----------------------|-------------------------|-------------|
| 3,8                  | 23,236                  | Pequeña     |
| 7,7                  | 11,511                  | Media       |
| 9,9                  | 8,933                   | Media       |
| 11,5                 | 7,681                   | Media       |
| 14,3                 | 6,191                   | Media       |
| 15,5                 | 5,713                   | Media       |
| 18,2                 | 4,889                   | Fuerte      |
| 19,2                 | 4,605                   | Media       |
| 20,9                 | 4,236                   | Fuerte      |
| 21,7                 | 4,091                   | Media       |
| 23,3                 | 3,823                   | Media       |
| 24,5                 | 3,632                   | Media       |
| 32,0                 | 2,795                   | Media       |

\* las intensidades de los picos se asignaron como sigue: 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 más de la intensidad del pico más intenso.

- 15 De conformidad con la presente invención se provee la Forma Cristalina A del Compuesto I, en la cual dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con por lo menos un pico específico en aproximadamente 2-theta = 18,2° ó 20,9°.

- 20 De conformidad con la presente invención se provee la Forma Cristalina A del Compuesto I, en la cual dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos en aproximadamente 2-theta = 18,2° y 20,9°.

De conformidad con la presente invención se provee la Forma Cristalina A del Compuesto I, en la cual dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con por lo menos un pico específico en aproximadamente 2-theta = 7,7°, 14,3°, 18,2°, 20,9°, ó 24,5°.

- 25 De conformidad con la presente invención se provee la Forma Cristalina A del Compuesto I, en la cual dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos en aproximadamente 2-theta = 7,7°, 14,3°, 18,2°, 20,9°, y 24,5°.

De conformidad con la presente invención se provee la Forma Cristalina A del Compuesto I, en la cual dicha Forma

Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos en aproximadamente los valores listados en la Tabla 1 anterior.

De conformidad con la presente invención se provee la Forma Cristalina A del Compuesto I, en la cual dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 1.

En la técnica se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenga uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como equipo, preparación de la muestra o máquina utilizada). En particular, se sabe en términos generales que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de difracción de rayos X de polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede ser afectada, por ejemplo, por granos mayores de 30 micrómetros de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias, lo cual puede afectar el análisis de las muestras. El experto en la técnica también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la cual se asienta la muestra en el difractómetro y la calibración a cero del difractómetro. La planicidad de la superficie de la muestra también puede tener un efecto pequeño. Por lo tanto, un experto en la técnica apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en la presente solicitud no deben ser considerados como absolutos (para información adicional véase Jenkins, R & Snyder, R. L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons, 1996). De este modo, se deberá entender que la forma cristalina A del Compuesto I definida en la presente solicitud no está limitada a los cristales que provean patrones de difracción de rayos X de polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvo mostrados en la Figura anexa y cualesquiera cristales que provean patrones de difracción de rayos X de polvo sustancialmente iguales al mostrado en la Figura 1 se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica de difracción de rayos X de polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X de polvo.

En los párrafos precedentes que definen los picos de difracción de rayos X de polvo para la forma cristalina A del Compuesto I, el término "en aproximadamente" se utiliza en la expresión "...en aproximadamente 2-theta =..." para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores del ángulo 2-theta indicados) no deben ser considerados como valores absolutos. También se indica en los párrafos precedentes que la forma cristalina A del Compuesto I provee patrón de difracción de rayos X de polvo "sustancialmente" igual que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 1. Se debe apreciar que el uso del término "sustancialmente" en este contexto también pretende indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente como consecuencia de las variaciones experimentales inherentes que pueden presentarse con estas mediciones. Por consiguiente, los trazos de los picos mostrados en la Figura 1 no pueden ser considerados como absolutos.

En términos generales, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X de polvo es de aproximadamente 2-theta = 0,2° o menos y dicho grado de un error de medición se debe tomar en cuenta cuando se consideran los datos del patrón de difracción de rayos X de polvo descritos en la presente solicitud. Por lo tanto, en donde se indique, por ejemplo, que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con por lo menos un pico específico en aproximadamente 2-theta = 15,2° entonces esto se puede interpretar como 2-theta = 15,2° más o menos 0,2°.

De manera apropiada, la Forma A cristalina de la base libre del Compuesto I es sustancialmente cristalina. Con la expresión "sustancialmente cristalina", se quiere decir que el grado de cristalinidad, según se determina mediante los datos de difracción de rayos X de polvo, es de manera conveniente mayor de aproximadamente 20%, de manera más conveniente mayor de 60%, de manera incluso más conveniente mayor de aproximadamente 80%, y de preferencia mayor de aproximadamente 90%.

#### Procedimiento de preparación

La forma cristalina A del Compuesto I se puede preparar como se describe más adelante en el Ejemplo adjunto.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee un método para preparar la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud, dicho método comprende el paso de hacer reaccionar la base libre del Compuesto I con gas inerte.

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

#### Preparaciones farmacéuticas y usos médicos

De conformidad con la invención, una forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud se puede administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, mediante cualquier otra vía de administración parenteral, o mediante inhalación, en forma de una preparación farmacéutica que comprenda la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

- Típicamente, por lo tanto, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud se puede administrar por vía oral o parenteral ("por vía parenteral" tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra-esternal, subcutánea e intra-articular) a un huésped. En el caso de animales más grandes, tales como seres humanos, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud se puede administrar sola como una alternativa a la administración como composiciones en combinación con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- Dependiendo del trastorno, y del paciente a ser tratado, así como de la vía de administración, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud se puede administrar a dosis variables (véase más adelante).
- La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud se puede procesar adicionalmente antes de que se formule en una formulación farmacéutica apropiada, por ejemplo éstas se pueden moler o triturar hasta partículas más pequeñas.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud en mezcla íntima con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La cantidad de la forma cristalina A del Compuesto I que se emplea en dicha composición dependerá de la condición, y del paciente, a ser tratado, pero esto se puede determinar de manera no inventiva.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral de manera apropiada comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas apropiadas 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, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de agentes tensioactivos.
- Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol o ácido fenol sórbico. También podría ser deseable incluir agentes isotónicos tales como, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante la inclusión de agentes que retrasan 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 la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución la cual, a su vez, podría depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
- Las formas inyectables de liberación lenta se elaboran de manera apropiada formando matrices de microcápsula del fármaco en polímeros biodegradables, por ejemplo poliláctido-poliglucólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular utilizado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación lenta también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se puedan disolver o dispersar en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes del uso.
- Las formas de dosificación sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud típicamente está mezclada con por lo menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o uno o más: a) materiales de relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, algunos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes que retrasan la disolución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales

como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar como materiales de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas utilizando, por ejemplo, excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicol de alto peso molecular.

De manera apropiada, las formulaciones orales contienen un auxiliar de disolución. El auxiliar de disolución no está limitado en cuanto a su identidad en tanto que sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sacarosa y ácido graso, ésteres de glicerol y ácido graso, ésteres de sorbitán y ácido graso (por ejemplo, trioleato de sorbitán), polietilenglicol, aceite de ricino polioxietileno hidrogenado, ésteres de ácido graso y polioxietilensorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno, éteres alquílicos de metoxipolioxietileno, éteres alquilfenílicos de polioxietileno, ésteres de ácido graso y polietilenglicol, polioxietil-alquilaminas, tioéteres alquílicos de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, ésteres de ácido graso y polioxietilen-glicerol, ésteres de ácido graso y pentaeritritol, mono-ésteres de ácido graso y propilenglicol, mono-ésteres de ácido graso y polioxietilen-propilenglicol, ésteres de ácido graso y polioxietilen-sorbitol, alquilolamidas de ácido graso, y óxidos de alquilamina; ácido biliar y sales del mismo (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido deshidrocólico y sales de los mismos, y conjugados de glicina o taurina de los mismos); agentes tensioactivos iónicos, tales como laurilsulfato de sodio, jabones de ácido graso, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, éter-fosfatos, sales de ácido graso de aminoácidos básicos; jabones de trietanolamina, y sales de alquilamonio cuaternario; y agentes tensioactivos anfotéricos, tales como betainas y sales de ácido aminocarboxílico.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también puede ser de una composición tal que éstas liberen el ingrediente o ingredientes activos solamente, o de manera preferente, en una cierta parte del tracto intestinal, y/o en un modo retardado. Los ejemplos de composiciones para incrustación incluyen sustancias poliméricas y ceras.

La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud también puede estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes antes mencionados.

La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud puede estar en forma finamente dividida, por ejemplo, ésta puede estar micronizada.

Las formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes para suspensión, edulcorantes, saporíferos y esencias. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes para suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y goma de tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración por vía rectal o vaginal de preferencia son supositorios que se pueden preparar mezclando la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud con excipientes o vehículos no irritantes apropiados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio los cuales 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.

La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud también se puede administrar en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas generalmente se obtienen a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos mono o multi-lamelares hidratados los cuales están dispersos en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable que pueda formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p 33 *et seq.*

De manera conveniente, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud puede ser activa por vía oral, tener inicio rápido de actividad y baja toxicidad.

Se pueden variar los niveles de dosificación reales de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud en las composiciones farmacéuticas de esta invención para 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 seleccionado dependerá de la actividad del compuesto, la vía de administración, la gravedad de la condición que está siendo tratada y de la condición e historial médico previo del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, está dentro de la habilidad del experto en la técnica iniciar con dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

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

Por consiguiente, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud es, por lo tanto, útil en la terapia de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, tales como, por ejemplo, en el trasplante, tal como rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de célula, tejido u órgano o función de injerto retardada, 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 las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveitis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia circunscrita y otras; enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgico, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgicas, dermatitis alérgica por contacto; enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseco, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante por contacto y también dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos inmunológicamente mediados, enfermedad ocular inflamatoria, queratoconjuntivitis, miopatía inflamatoria; miocarditis o hepatitis; lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto de miocardio, apoplejía, isquemia del intestino, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático; linfomas de célula T o leucemias de célula T; enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo, inducido por súper-antígeno), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto o infecciones virales, por ejemplo, SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica; enfermedades del músculo, por ejemplo polimiositis; o demencia senil. Los ejemplos de trasplantes de célula, tejido u órgano sólido incluyen, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido de la córnea, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Desde luego, para los usos anteriores la dosificación requerida variará en función del modo de administración, la condición particular a ser tratada y el efecto deseado.

Asimismo, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud es potencialmente útil en quimioterapia para cáncer, particularmente para quimioterapia para cáncer de tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de mama, o como un agente anti-angiogénico.

Además, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud puede ser útil en la terapia de una variedad de neuropatías periféricas, particularmente neuropatías desmielinizantes agudas o crónicas. La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud por lo tanto puede ser útil en la terapia de uno o más de síndrome de Guillain-Barré (GBS), poli-radiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción (MMN), y neuropatía periférica desmielinizante paraproteinémica (PDN). En particular, la neuropatía es CIDP. La efectividad de los compuestos puede variar entre pacientes.

La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud es potencialmente útil para tratar esclerosis múltiple, uveitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades infecciosas (por ejemplo, infecciones virales), poli-radiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) 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 individuo está en riesgo de padecer, así como tratamiento para controlar o reducir la gravedad de la enfermedad existente. La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud se puede administrar antes del inicio de los síntomas o ésta se puede administrar después del inicio de los síntomas. Esta se puede administrar a un individuo en riesgo de padecer una neuropatía periférica.

Los tratamientos para los cuales se puede utilizar la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud pueden, por lo tanto, mejorar, mantener o retardar el deterioro de la condición médica y/o confort de un paciente que tiene, que se sospecha que tiene, o que está en riesgo de tener, una neuropatía periférica.

El término "terapia" incluye tratamiento para aliviar uno o más síntomas de una neuropatía periférica o para retardar

el avance de dicha enfermedad; éste también incluye el tratamiento para curar dicha enfermedad, para poner a un individuo en un estado funcional y/o mantener a un individuo en un estado funcional, o para prolongar el tiempo para el recaída.

- Desde luego, la dosificación requerida variará en función del modo de administración, la condición particular a ser tratada y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosificaciones diarias de entre aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día los cuales se pueden administrar en una sola dosis o en dosis múltiples. El nivel de dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 250 mg/kg por día; por ejemplo, aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación apropiado puede ser de aproximadamente 0,01 hasta 250 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 hasta 100 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 hasta 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ó 5 a 50 mg/kg por día. Para administración por vía oral, las composiciones se pueden proveer en forma de comprimidos que contengan 1,0 a 1.000 miligramos del ingrediente activo, en particular 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 ó 1.000,0 miligramos del ingrediente activo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, de preferencia una o dos veces por día. El régimen de dosificación se puede ajustar para proveer la respuesta terapéutica óptima.

De conformidad con lo anterior, se describe:

- 1.01 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, por ejemplo, tales como las indicadas anteriormente, en un individuo en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.02 Un método para prevenir o tratar el rechazo de trasplante de órgano o tejido, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades o condiciones inflamatorias, o enfermedades del músculo en un individuo en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.03 Un método para prevenir o tratar rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por célula T, por ejemplo como las indicadas anteriormente, en un individuo en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.4 Un método para inhibir o controlar angiogénesis desregulada, por ejemplo, angiogénesis mediada por esfingosina-1-fosfato (S1P), en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.05 Un método para prevenir o tratar enfermedades mediadas por un proceso de neo-angiogénesis o asociado con angiogénesis desregulada en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.06 Un método para prevenir o tratar cáncer en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.07 Un método para prevenir o tratar una neuropatía periférica en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.08 Un método para prevenir o tratar una neuropatía periférica que se selecciona a partir de síndrome de Guillain-Barré, poli-radiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD), neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción, y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica, en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.09 Un método para prevenir o tratar poli-radiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;

- 1.10 Un método para prevenir o tratar esclerosis múltiple en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;



- 1.11 Un método para prevenir o tratar uveitis en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 5 1.12 Un método para prevenir o tratar enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 1.13 Un método para prevenir o tratar enfermedad inflamatoria del intestino en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 10 1.14 Un método para prevenir o tratar enfermedad de Crohn en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 15 1.15 Un método para prevenir o tratar colitis ulcerosa en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 1.16 Un método para prevenir o tratar enfermedades infecciosas (por ejemplo infecciones virales) en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 20 1.17 Un método para prevenir o tratar infecciones virales en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 1.18 Un método para prevenir o tratar polimiositis en un individuo en necesidad de lo mismo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud;
- 25 La presente invención proporciona
2. La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud para uso como un fármaco;
- 2.1 La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud, para uso como un fármaco 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 la presente solicitud;
- 30 3. Una composición farmacéutica, por ejemplo, para uso en cualquiera de los métodos definidos en los párrafos 1.01 a 1.18 anteriores o para el tratamiento de una cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente en la presente solicitud, que comprende la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.
- 35 4. La forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud, para uso en la preparación de una composición farmacéutica para uso en cualquiera de los métodos definidos en los párrafos 1.01 a 1.18 anteriores o para el tratamiento de una cualquiera de las condiciones médicas mencionadas anteriormente en la presente solicitud.
- La presente invención también se refiere al uso de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una cualquiera de las
- 40 condiciones médicas mencionadas anteriormente en la presente solicitud o en los métodos definidos en los párrafos 1.01 a 1.18 anteriores.

#### Terapias de combinación

- La forma cristalina A del Compuesto I definida en la presente solicitud se puede administrar como el único ingrediente activo o conjuntamente con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos, tales como, por
- 45 ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios en el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico de aloinjerto o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes; o un agente quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer, tal como, por ejemplo, un agente anti-proliferativo de célula maligna. Por ejemplo, la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud se puede utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por
- 50 ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tenga propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina o un homólogo análogo o derivado inmunosupresor de los mismos; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocito, 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 recombinante de unión que tenga por lo menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo por lo menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unido a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo designada ATCC 5 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de molécula de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o ICAM-3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico.

Con el término "agente quimioterapéutico" se quiere decir cualquier agente quimioterapéutico y éste incluye pero no se limita a,

- i. un inhibidor de aromatasa,
  - 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 topoisomerasa II,
  - iv. un agente activo de microtúbulo, un agente alquilante, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,
  - v. un compuesto que tiene como diana/disminuye una actividad de proteína o lípido quinasa o una actividad de proteína o lípido fosfatasa, un compuesto anti-angiogénico adicional o un compuesto que induzca los procesos de diferenciación celular,
  - vi. un receptor de bradiquinina I o un antagonista de angiotensina II,
  - vii. un inhibidor de ciclooxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de histona desacetilasa, un inhibidor de heparanasa (evita la degradación de sulfato de heparano), por ejemplo PI-88, un modificador de respuesta biológica, de preferencia una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón  $\gamma$ , un inhibidor de ubiquitinación, o un inhibidor que bloquee las rutas anti-apoptóticas,
  - viii. un inhibidor de las isoformas oncogénicas de 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 telomerasa, por ejemplo telomestatina,
  - x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, un inhibidor de metionina aminopeptidasa, por ejemplo bengamida o un derivado de la misma, o un inhibidor de proteosoma, por ejemplo PS-341, y/o
  - xi. un inhibidor de mTOR.
- El término "inhibidor de aromatasa" tal como se utiliza en la presente solicitud se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir la conversión de los substratos androstendiona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y fonnestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptor hormonal, por ejemplo tumores de mama.
- El término "anti-estrógeno" tal como se utiliza en la presente solicitud se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e hidroclicloruro de raloxifeno. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico el cual es un anti-estrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo tumores de mama.
- El término "anti-andrógeno" tal como se utiliza en la presente solicitud se refiere a cualquier sustancia que pueda inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida.
- El término "agonista de gonadorelina" tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina.
- El término "inhibidor de topoisomerasa I" tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a topotecano, irinotecano, 9-nitrocampaototecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804).
- El término "inhibidor de topoisomerasa II" tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a las antraciclina tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

El término "agente activo de microtúbulo" se refiere a agentes estabilizadores del microtúbulo y a agentes desestabilizadores del microtúbulo incluyendo, pero sin limitarse a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides de vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodendrílicos y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo epotilona B o un derivado de la misma.

El término "agente alquilante" tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a busulfán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel<sup>TM</sup>).

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 la presente solicitud incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino y oxaliplatino.

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

Los compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de VEGFR son en especial compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la tirosina quinasa del receptor de VEGF, inhiben un receptor de VEGF o se unen a VEGF, y son en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente descritos en el documento WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo el succinato, en el documento WO 00127820, por ejemplo un derivado de amida del ácido N-aril(tio)antranílico por ejemplo 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida ó 2-[(1-óxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/159509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos como los descritos 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, diciembre de 1996, por Z. Zhu et al en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti et al en Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999; en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin<sup>TM</sup>, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatin<sup>TM</sup>, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo RhuMab.

Con anticuerpo se quiere decir anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos formados a partir de por lo menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpo en tanto que estos presenten la actividad biológica deseada.

Los compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son en especial compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a miembros de la familia de receptor tirosina quinasa de EGF, por ejemplo el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, o los cuales tienen un efecto inhibidor dual sobre la receptor quinasa de ErbB y VEGF y son en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente descritos en el documento WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ej. 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0 520722, 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, en especial, en el documento WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y en el documento WO 95/103283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180) o el documento PCT/EP02/08780; por ejemplo, trastuzumab (Herpetin®), cetuximab, Iressa, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, ELI, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3.

Los compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR son en especial compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib.

Los compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de c-Abl y sus productos de fusión génica son, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib; PD 180970; AG957; o NSC 680410.

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

Compuestos anti-angiogénicos adicionales son por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que tienen como diana, 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 del mismo.

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

El término inhibidor de ciclo-oxigenasa tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, por ejemplo celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>), rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

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

El término "bisfosfonatos" tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

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

El término "inhibidor de mTOR" tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a rapamicina (sirolimus) o un derivado de la misma, 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-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y, de manera más preferida, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Los ejemplos adicionales de derivados de rapamicina incluyen por ejemplo CCI779 ó 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se describe en el documento USP 5,362,718, ABT578 ó 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por ejemplo como se describe en el documento WO 99/15530, o rapálogos como los descritos por ejemplo en los documentos WO 98/02441 y WOO/14387, por ejemplo AP23573.

Cuando la forma cristalina A del Compuesto I se administra conjuntamente con otra terapia inmunosupresora, inmunomoduladora, anti-inflamatoria o quimioterapéutica, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, o quimioterapéutico co-administrado variarán, desde luego, dependiendo del tipo de co-fármaco utilizado, por ejemplo, si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, del fármaco específico utilizado, de la condición que está siendo tratada etc.

Para el tratamiento de neuropatía periférica la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud, se puede administrar con un agente terapéutico adicional útil para tratar una neuropatía periférica, por ejemplo una neuropatía periférica desmielinizante. A manera 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, mofetil micofenolato, ó 15-desoxiaspergualina), un esteroide (por ejemplo, prednisona o hidrocortisona), una inmunoglobulina, o interferón tipo 1. Una sal del Compuesto I como el definido en la presente solicitud y el segundo agente se puede administrar en forma simultánea o consecutiva.

De conformidad con lo anterior, la presente invención provee en un aspecto incluso adicional:

5. Un método como el definido anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo en forma concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva no tóxica de la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud y por lo menos un segundo fármaco, 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 la forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud, y b) por lo menos un coagente, por ejemplo un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo como se describió anteriormente.

El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan en la presente solicitud pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

- 5 El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza en la presente solicitud significa un producto que resulta del mezclado o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud y un coagente, se administran ambos a un paciente de manera simultánea en forma de una entidad o dosificación única. El término "combinación no fija" significa que los
- 10 ingredientes activos, por ejemplo forma cristalina A del Compuesto I como se define en la presente solicitud y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, de manera concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en la cual dicha administración provee niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

## 15 Sección de ejemplos

La invención se ilustra, pero de ninguna manera se limita, mediante los siguientes Ejemplos y con referencia a la Figura anexa.

### Ejemplo 1 - Preparación de la forma cristalina A de la base libre del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico (Compuesto I)

#### 20 Método

- Se mezclan 10 g de 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)aldehído, 4.7 g de ácido 3-azetidin-carboxílico y metanol (300 mL). La mezcla resultante se calienta a 45°C en el transcurso de 30 minutos y se agita a esta temperatura durante 2 h. Después la mezcla de reacción se enfría hasta 20-25°C y después se agrega una solución de NaBH<sub>3</sub>CN (0.73 g) en MeOH (30 mL) en el transcurso de un periodo de 20 min. La mezcla
- 25 resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar, el residuo se disuelve en EtOAc (200 mL) y se lava con una cantidad mínima de H<sub>2</sub>O (20 mL). La capa orgánica se lava con agua (2 x 10 mL) y se concentra para eliminar tanto AcOH como sea posible. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (se utilizó el mínimo de gel de sílice, 5 cm de largo por 3 cm de diámetro) eluyendo primero con EtOAc y después con MeOH para obtener el ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico, como un aceite espeso. El residuo se destila azeotrópicamente con tolueno hasta aproximadamente 30 mL de volumen, después se agrega heptano (60 mL). El producto se cristaliza después de sembrar con ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico puro. La suspensión se agita a 20-25°C durante 24 horas y se filtra. La torta de filtro se lava con tolueno/heptano (1:3, 10 mL) y heptano (20 mL), y se seca a 65°C durante 16 h. El producto tenía un punto de fusión de 110°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.67 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.32 (bs, 2 H), 4.08 (bs, 4 H), 3.38 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.83 (m, 5 H), 1.47 (m, 5 H), 1.24 (t, J = 8.4 Hz, 3 H).
- 35

### Ejemplo 2 - Solubilidad y velocidad de disolución de la forma cristalina A de la base libre del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico (Compuesto I)

- Se ensayaron la solubilidad y velocidad de disolución en varios disolventes de la forma cristalina A de la base libre del compuesto I preparada como se describió en el Ejemplo 1.
- 40

Para las mediciones de solubilidad, se agrega un exceso de de la Forma A de la base libre del compuesto I a los disolventes de ensayo y se equilibra durante 8 días a 25°C ± 0,5°C y 4 días a 37 ± 0,5°C. Las suspensiones de sólidos se filtran y el filtrado se guarda para determinaciones de solubilidad con HPLC.

- Las mediciones de la velocidad de disolución se efectuaron en ensamblajes de punzón y troquel Vankel de 0,5 cm<sup>2</sup> y a una presión de comprimido de 907,8 kg (2.000 libras). La disolución se midió utilizando un sistema de disolución con fibra óptica (C technologies Inc.) y un espectrofotómetro UV/VIS Cary, con una velocidad de agitación de 200 rpm. El medio de disolución se mantuvo a 37 ± 0,5°C y las mediciones de concentración se hicieron a 260 nm. Los resultados se muestran en las Tablas 2-4 siguientes.
- 45

**Tabla 2 - Solubilidad a 25°C (mg/ml)**

| Disolvente                  | Solubilidad (pH de la disolución final en casos en los que se mida) |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| HCl 0,1 N                   | 0,0015 (1,49)                                                       |
| HCl 0,1 N + SDS (0,1%)      | 0,022 (1,48)                                                        |
| HCl 0,01 N                  | 0,0006 (2,24)                                                       |
| HCl 0,01 N + SDS (0,1%)     | 0,994 (2,33)                                                        |
| Tampón fosfato, pH 6,8      | 0,00047 (7,02)                                                      |
| Agua                        | 0,033 (6,28)                                                        |
| Agua + SDS (0,1%)           | 1,19 (7,02)                                                         |
| Etanol                      | 47,6                                                                |
| Etanol/agua (1:1 v/v)       | 13,9                                                                |
| acetonitrilo                | 0,61                                                                |
| Acetonitrilo/agua (1:1 v/v) | > 40                                                                |

**Tabla 3 - Solubilidad a 37°C (mg/ml)**

| Disolvente | Solubilidad |
|------------|-------------|
| HCl 0,1 N  | 0,0019      |
| HCl 0,01 N | < 0,0005    |
| agua       | 0,1059      |

**5 Tabla 4 - Velocidad de disolución intrínseca ( $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \text{cm}^{-2}$ )**

| Disolvente              | Solubilidad |
|-------------------------|-------------|
| HCl 0,1 N + SDS (0,1%)  | 0,0368      |
| HCl 0,01 N + SDS (0,1%) | 0,0245      |
| Agua + SDS (0,1%)       | 0,0098      |

Las Tablas 2-4 muestran que la forma cristalina A de la base libre del compuesto I presenta buena solubilidad y disolución relativamente rápida.

Procedimientos generales

**10 Difracción de rayos X de polvo**

El análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se efectuó en muestras que se preparan de conformidad 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, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, Nueva York. Los análisis de rayos X se efectuaron utilizando un difractómetro de rayos X de polvo Bruker D8 Advance. Las muestras se analizaron como polvo y se colocan como polvo en el contenedor de la muestra.

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

En algunos de los siguientes Ejemplos, la misma forma cristalina se prepara mediante procedimientos diferentes. En tales casos, se hace referencia a los mismos datos de caracterización representativos debido a que cada procedimiento produce la misma forma cristalina que tiene "esencialmente" el mismo patrón de difracción XRPD. En otras palabras, fue evidente a partir de los patrones relevantes (permitiendo el error experimental) que se había preparado la misma forma cristalina.

5

Preparación de los materiales de partida

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

#### **Resumen de la figura**

10 Los cristales obtenidos como se describe en la presente solicitud se analizaron mediante XRPD y los resultados se tabulan anteriormente y se muestran en la Figura 1.

La Figura 1 muestra el difractograma XRPD de la Forma Cristalina A de la base libre del Compuesto I.

## REIVINDICACIONES

1. La Forma Cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con por lo menos un pico específico a  $2\text{-theta} = 18,2 \pm 0,2^\circ$  ó  $20,9 \pm 0,2^\circ$ .
- 5 2. La Forma Cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a  $2\text{-theta} = 18,2 \pm 0,2^\circ$  y  $20,9 \pm 0,2^\circ$ .
- 10 3. La Forma Cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha Forma Cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a  $2\text{-theta} = 7,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $18,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,9 \pm 0,2^\circ$ , y  $24,5 \pm 0,2^\circ$ .
4. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en mezcla íntima con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. La Forma Cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso como un fármaco.
6. Una Forma cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos.
- 20 7. Una Forma cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en un método para prevenir o tratar rechazo de trasplante de órganos o tejidos, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades o condiciones inflamatorias, enfermedades musculares.
- 25 8. Uso de una Forma cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos.
- 30 9. Uso de una Forma cristalina A del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidin-3-carboxílico de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar rechazo de trasplante de órganos o tejidos, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades o condiciones inflamatorias, enfermedades musculares.



Fig.1.

