

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 333**

51 Int. Cl.:

C07D 277/54 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2009 E 09741441 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2344465**

54 Título: **Formas cristalinas de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-[Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona**

30 Prioridad:

20.10.2008 GB 0819182

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2015

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

BONHAM, NICHOLAS;
BUCHMANN, STEPHAN;
EBERLIN, ALEX;
IMBODEN, CHRISTOPH y
VON RAUMER, MARKUS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 534 333 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-[Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona

La invención se refiere a formas cristalinas de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona (denominadas también en lo sucesivo en el presente documento "COMPUESTO"), a procedimientos para la preparación de las mismas, a composiciones farmacéuticas que contienen dichas formas cristalinas, y a su uso como compuestos que mejoran la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea solos o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

Antecedentes de la Invención

La preparación de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona y el uso medicinal de la misma, se describe en la solicitud PCT publicada WO 2005/054215.

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, se que pueden hallar formas cristalinas de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona, teniendo dichas formas cristalinas propiedades ventajosas, especialmente en comparación con el COMPUESTO amorfo tal como se desvela en WO 2005/054215. Dichas ventajas pueden incluir mejores propiedades de flujo, estabilidad termodinámica más elevada, menos higroscopicidad, diferente solubilidad, mayor pureza, mejor reproducibilidad en la manufactura, (por ejemplo mejores parámetros de filtración y mejor reproducibilidad de formación del sólido), morfología definida, y/o mejor estabilidad a largo término.

Descripción de las Figuras

La Fig. 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo del COMPUESTO en forma amorfa en rayos X.

La Fig. 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo del COMPUESTO en la forma cristalina A, tal como se obtiene en el Ejemplo 1. El diagrama de polvo con difracción de rayos X, muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los porcentajes siguientes (las intensidades relativas pico, se muestran entre paréntesis) en los ángulos de refracción indicados 2θ : $4,2^\circ$ (6,2 %), $6,3^\circ$ (6,3 %), $7,0^\circ$ (79,8 %), $8,7^\circ$ (5,9 %), $11,2^\circ$ (56,0 %), $12,6^\circ$ (100,0 %), $14,9^\circ$ (9,5 %), $16,6^\circ$ (59,0 %), $17,4^\circ$ (11,7 %), $18,8^\circ$ (59,5 %), $21,3^\circ$ (47,0 %), $23,6^\circ$ (52,0 %), $24,8^\circ$ (28,3 %), $26,0^\circ$ (45,5 %), $27,1^\circ$ (19,0 %), y $28,5^\circ$ (21,0 %).

La Fig. 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo del COMPUESTO en la forma cristalina C, tal como se obtiene en el Ejemplo 2. El diagrama de polvo con difracción de rayos X, muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los porcentajes siguientes (las intensidades relativas pico, se muestran entre paréntesis) en los ángulos de refracción indicados 2θ : $10,5^\circ$ (36,3 %), $11,1^\circ$ (19,2 %), $11,4^\circ$ (47,9 %), $13,6^\circ$ (26,5 %), $13,9^\circ$ (34,2 %), $16,3^\circ$ (23,4 %), $18,0^\circ$ (12,3 %), $18,2^\circ$ (9,6 %), $18,9^\circ$ (16,7 %), $20,8^\circ$ (100,0 %), $21,5^\circ$ (18,5 %), $22,2^\circ$ (74,7 %), $23,4^\circ$ (63,2 %), $24,1^\circ$ (29,8 %), $25,7^\circ$ (37,3 %), $26,8^\circ$ (18,4 %), $27,4^\circ$ (17,4 %), $27,7^\circ$ (25,4 %), $27,9^\circ$ (24,1 %), $28,7^\circ$ (36,8 %), $29,3^\circ$ (19,6 %), y $31,7^\circ$ (21,8 %).

La Fig. 4 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo, medido con el procedimiento 2 del COMPUESTO en la forma cristalina III, tal como se obtiene en el Ejemplo 3. El diagrama de polvo con difracción de rayos X, muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los porcentajes siguientes (las intensidades relativas pico, se muestran entre paréntesis) en los ángulos de refracción indicados 2θ (solamente se indican los picos seleccionados): $8,5^\circ$ (30 %), $10,7^\circ$ (59 %), $14,7^\circ$ (37 %), $15,2^\circ$ (42 %), $18,0^\circ$ (52 %), $22,4^\circ$ (100 %), $23,4^\circ$ (85 %), y $26,9^\circ$ (62 %).

La Fig. 5 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo del COMPUESTO en la forma cristalina II tal como se obtiene en el Ejemplo 4. El diagrama de polvo con difracción de rayos X, muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los porcentajes siguientes (las intensidades relativas pico, se muestran entre paréntesis) en los ángulos de refracción indicados 2θ : $6,4^\circ$ (92,3 %), $8,9^\circ$ (16,5 %), $11,9^\circ$ (19,3 %), $13,2^\circ$ (75,0 %), $16,9^\circ$ (28,0 %), $18,6^\circ$ (37,0 %), $19,3^\circ$ (70,1 %), $20,8^\circ$ (82,6 %), y $25,3^\circ$ (100,0 %).

En los diagramas de difracción de rayos X de las Fig. 1, 2, 3, 4, y 5 el ángulo de refracción 2θ se representa en el eje horizontal y los recuentos en el eje vertical.

Descripción Detallada de la Invención

i) La presente invención se refiere a una forma cristalina, tal como una forma cristalina esencialmente pura, del compuesto (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona que contiene de 0 a 0,5 equivalentes de H_2O por equivalente de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona, caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo a los siguientes ángulos de refracción 2θ : $7,0^\circ$, $11,2^\circ$, y $12,6^\circ$.

- ii) En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina, tal como una forma cristalina básicamente pura, del compuesto (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona que contiene de 0 a 0,5 equivalentes de H₂O por equivalente de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona que contiene de 0 a 0,5 equivalentes de H₂O por equivalente de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona, caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo a los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,5°, 22,2°, y 23,4°.
- iii) En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de acuerdo con la realización i), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo a los siguientes ángulos de refracción 2θ: 7,0°, 11,2°, 12,6°, 16,6°, 18,8°, 21,3°, 23,6°, y 26,0°.
- iv) En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de acuerdo con la realización ii) caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo a los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,5°, 11,1°, 11,4°, 13,6°, 13,9°, 16,3°, 20,8°, 22,2°, 23,4°, 24,1°, 25,7°, 27,7°, 27,9°, 28,7°, y 29,3°.
- v) En otra realización la presente invención se refiere a una forma cristalina de acuerdo con la realización i), o iii), que esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo tal como se representa en la Fig. 2.
- vi) En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de acuerdo con la realización i) o iv) que básicamente muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo tal como se representa en la Fig. 3.
- vii) En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i), iii) y v), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 113 °C tal como se determina por calorimetría exploratoria diferencial usando el procedimiento tal como se describe en el presente documento.
- viii) En otra realización la presente invención se refiere a una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones ii), iv) y vi), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 133 °C tal como se determina por calorimetría exploratoria diferencial usando el procedimiento tal como se describe en el presente documento.
- ix) En otra realización la presente invención se refiere a la forma cristalina A de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i), iii), v) y vii) que se puede obtener:
- i) disolviendo de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona amorfa (251,1 g) en acetonitrilo (1,25 l) por calentamiento;
 - ii) equilibrando que la temperatura interna a 58 °C agitación con palas a 350 rpm;
 - iii) añadiendo de agua desionizada (1,0 l) en alícuotas de 250 ml (temperatura interna mínima = 45 °C) proporcionando una solución transparente al mezclar;
 - iv) dejando que la temperatura interna alcance 55 °C y añadiendo una alícuota adicional de agua (250 ml) proporcionando una solución transparente al mezclar;
 - v) dejando que la temperatura de la solución se equilibre a 59,5-60 °C;
 - vi) enfriando la solución a 12 °C durante aproximadamente 2 horas (tasa de enfriamiento = 0,4 °C/min); y
 - vii) agitando la suspensión a 12 °C durante 18 horas.
- x) En otra realización la presente invención se refiere a la forma cristalina C de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones ii), iv), vi) y vii) que se puede obtener por:
- i) suspensión de la forma cristalina A de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona (20,0 g) en éter terc-butil metílico (100 ml);
 - ii) agitación con un agitador mecánico a temperatura ambiente proporcionando una pasta sumamente viscosa que se transforma en una suspensión fluida fina de un color amarillo perceptible después de agitación durante 40 horas; y
 - iii) separación por filtración del sólido y secar el mismo durante 4 horas bajo vacío a temperatura ambiente.
- xi) En otra realización la presente invención se refiere a la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) , iii), v), vii) y ix), que contiene 0,5 equivalentes de H₂O por equivalente de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona.
- xii) En otra realización la presente invención se refiere a la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones ii), iv), vi), viii) y x), en la que el compuesto (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona está en forma anhidra.

La expresión "esencialmente puro", se entiende que, en el contexto de la presente invención, significa especialmente que por lo menos un 90, preferentemente por lo menos un 95, y más preferentemente por lo menos un 99 por ciento en peso de los cristales de un COMPUESTO están presentes en una forma cristalina de acuerdo con la presente invención, especialmente en una forma cristalina única de la presente invención.

Cuando se define la presencia de un pico, en por ejemplo un diagrama de polvo con difracción de rayos X, un enfoque común consiste en hacerlo en los términos de la relación S/N (S = señal, N = ruido). De acuerdo con esta definición, cuando se manifiesta que un pico debe estar presente en un diagrama de polvo con difracción de rayos X, se entiende que el pico en el diagrama de difracción de rayos X de polvo, se define como que tiene una relación de S/N (S = señal, N = ruido) de más de x (siendo x un valor numérico de más de 1), usualmente más de 2, especialmente más de 3.

En el contexto en el cual se manifiesta que la forma cristalina muestra esencialmente un patrón de polvo con difracción de rayos X tal como el que se describe en las Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4, y Fig. 5, respectivamente, el término "esencialmente" significa que deben estar presentes por lo menos los picos principales del diagrama descritos en dichas figuras, es decir aquellos que tienen una intensidad relativa de más de un 10 %, especialmente más de un 20 %, en comparación con el pico más intenso del diagrama. Sin embargo, el experto en la materia de polvo con difracción de rayos X reconocerá que las intensidades relativas en los diagramas de polvo con difracción de rayos X, pueden estar sujetas a variaciones de fuerte intensidad debido a efectos de orientación preferidos.

A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la solicitud corriente, a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la solicitud corriente a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

Las formas cristalinas de la presente invención pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral, tal como especialmente administración oral, y son apropiadas para disminuir la cantidad de linfocitos circulantes y para la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera con la cual estará familiarizada cualquier persona experta en la materia (ver, por ejemplo *Science y Practice de Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) para poner las formas cristalinas de la presente invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores líquidos o sólidos apropiados no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Las formas cristalinas del COMPUESTO pueden usarse como un componente único o como mezclas con otras formas cristalinas o la forma amorfa del COMPUESTO.

Enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado, que pueden ser tratadas y/o prevenidas con las formas cristalinas de la presente invención se han descrito por ejemplo en la WO 2005/054215.

Enfermedades o trastornos preferidos para ser tratados y/o prevenidos con las formas cristalinas de la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades de inflamación intestinal tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, y uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos; y metástasis tumoral.

Enfermedades o trastornos particularmente preferidos para ser tratados y/o prevenidos con las formas cristalinas de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón; enfermedades de injerto frente a huésped, provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Muy preferentemente, las enfermedades o trastornos que deben tratarse y/o prevenirse con las formas cristalinas de la presente invención se seleccionan entre esclerosis múltiple y psoriasis.

Las formas cristalinas de la presente invención también son útiles en un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento o mencionado en la WO 2005/054215, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de una forma cristalina de la presente invención.

Además, las formas cristalinas de la presente invención son también útiles en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes son seleccionados entre el grupo que consiste en inmunosupresores, corticosteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas del receptor citoquina y receptores citoquina recombinantes.

La presente invención se refiere también al uso de las formas cristalinas de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para usarlas en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento o mencionados en la WO 2005/054215.

- 5 Se puede preparar (R)-5-[3-Cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona, por ejemplo, tal como se describió en la solicitud PCT publicada WO 2005/054215 (ver en el Ejemplo 85 en particular) o mediante el uso del procedimiento de preparación tal como se desvela en la solicitud PCT publicada WO 2008/062376.

Parte Experimental

- 10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención en forma más detallada. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se manifiesta lo contrario, la temperatura ambiente está en el intervalo de 18-25 °C, y los porcentajes se dan en peso.

Abreviaturas tal como se usan en el presente documento:

ca.	aproximadamente
15 DSC	calorimetría exploratoria diferencial
Fig.	figura
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear hidrógeno-1
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
PTFE	politetrafluoretileno
20 c.s.	cantidad suficiente
HR	humedad relativa
ta	temperatura ambiente
rpm	rotaciones por minuto
RRT	tiempos de retención relativa que indican la relación de los tiempos de retención de
25 impurezas a tiempo de retención del principio activo.	
TBME	éter terc-butil metílico
TFA	ácido trifluoracético
TGA	análisis termogravimétrico
XRPD	polvo con difracción de rayos X

30 Análisis de polvo con difracción de rayos X

- Patrones de polvo con difracción de rayos X para el COMPUESTO Amorfo y el COMPUESTO en las formas cristalinas A, C, y II (Fig. 1-3 y 5) se recogieron en un difractómetro Bruker AXS/Siemens D5000 usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), goniómetro θ - θ , divergencia automática y hendiduras receptoras, un monocromador secundario de grafito y un contador por centelleo. Se controla el funcionamiento del instrumento, usando un modelo
- 35 Corundum standard certificado (NIST 1976). Las muestras recogidas bajo condiciones ambientales se prepararon como muestras de ensayo de placa plana usando el polvo tal cual se recibe. Aproximadamente 35 mg de la muestra se introdujeron suavemente dentro de una cavidad cortada en un disco de silicio pulido, de base cero (510). La muestra se hizo girar en su propio plano durante el análisis. Se recogieron los datos en un intervalo angular de 2° a 42° 2 θ en un modo de exploración continua usando un tamaño de paso de 0,02° 2 θ y un intervalo de tiempo de 1
- 40 segundo. Los datos de difracción se informaron usando Cu K α 1 (λ = 1,5406 Å), una vez desvelado el componente K α 2 mediante el software de evaluación instrumental (EVA). La exactitud de los valores 2 θ tal como se proporciona en el presente documento está en el intervalo de +/- 0,1-0,2° tal como es generalmente el caso para los patrones de polvo con difracción de rayos X convencionalmente registrados. Procedimiento 2 de análisis de polvo con difracción de rayos X usado para producir el patrón de polvo con difracción de rayos X para el COMPUESTO en forma
- 45 cristalina III (Fig. 4): se recogen patrones de polvo con difracción de rayos X en un difractómetro de rayos X Bruker D8 HTS equipado con un detector GADDS HiStar que opera con radiación Cu K α en geometría de reflexión. Por lo general, el tubo de rayos X funciona a 40 kV / 40 mA. Se controla el funcionamiento del instrumento usando un modelo Corundum standard certificado (NIST 1976). Las muestras recogidas bajo condiciones ambientales se preparan como especímenes de placa plana usando el polvo tal cual se recibe. Aproximadamente 3 mg de la
- 50 muestra se prensaron suavemente sobre una platina de microscopio. Se recogen los datos en un intervalo angular de 6° a 32° 2 θ en 2 áreas automáticamente mezcladas e integradas usando software Bruker PILOT con un tiempo de adquisición de 180 segundos por área. Los datos de difracción se informan sin desvelar el componente K α 2 y la señal de base no se retira. La exactitud de los valores 2 θ tal como se proporciona en el presente documento, está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°.

55 Calorimetría exploratoria diferencial

Se recogieron los datos de DSC en TA Instruments Q1000 equipado con auto-muestreo en posición 50. El instrumento fue calibrado en lo que se refiere a energía y temperatura, usando indio certificado. Por lo general, 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio puntiforme, se calentaron a 10 °C min⁻¹, a menos que se

manifestara lo contrario, a desde 25 °C a 250 °C. Una purga de nitrógeno a 30 ml min⁻¹ se mantuvo durante la muestra. Las temperaturas de inicio se dan como temperaturas de inicio tangencial pico, mientras que los puntos de fusión se informan como temperaturas pico.

Análisis termogravimétrico

- 5 Se recogieron los datos de datos de TGA en TA Instruments Q500 TGA, equipado con auto-muestreo en posición 16. El instrumento fue calibrado en lo que se refiere a temperatura, usando Alumel certificado. Por lo general, 3-10 mg de cada muestra, se cargaron sobre un crisol de platino pre-tarado y un recipiente DSC de aluminio y se calentó a 10 °C min⁻¹, desde temperatura ambiente a 350 °C. Durante la muestra, se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 ml min⁻¹.

10 HPLC, análisis de pureza

Se llevó a cabo un análisis de pureza en un sistema de series Agilent HP1100 equipado con un detector de disposición diódica y usando software ChemStation v9. Las muestras se protegieron de la luz con papel de aluminio. La bandeja de auto-muestreo se mantuvo a 4 °C,

Tipo de procedimiento	Fase Inversa; Gradiente		
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2) 5 µm 150 x 4,6 mm		
Temperatura de Columna (°C):	35		
Inyección (µl):	10		
Longitud de onda de detección (nm)	250		
Régimen de Flujo (ml/min):	1,0		
Fase A:	Agua: acetonitrilo: TFA, 950: 50: 1 v/ v/ v		
Fase B:	Agua: acetonitrilo: TFA, 50: 950: 1 v/ v/ v		
Horario:	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	80	20
	25	50	50
	40	25	75
	45	10	10
	45,2	80	20
	50	80	20

15 **Ejemplo 1: Preparación de la forma A**

El COMPUESTO amorfo (251,1 g) se disuelve en acetonitrilo (1,25 l) por calentamiento, y la temperatura interna se equilibra a ca. 58 °C con agitación con paletas a 350 rpm. Se agrega agua desionizada (1,0 l) en alícuotas de 250 ml (temperatura mínima interna = 45 °C) lo cual proporciona al mezclarla, una solución clara. La temperatura interna se deja que alcance 55 °C y se agrega una alícuota adicional de agua (250 ml); la solución se torna clara al mezclarla.

- 20 Se deja equilibrar la temperatura de la solución a 59,5-60°C y la solución se enfría a 12 °C durante ca. 2 horas (régimen de enfriamiento = 0,4 °C/min). La suspensión se agita a 12 °C durante 18 horas y se analiza una muestra del producto sólido mediante XRPD. El producto es la forma A.

Tabla 1. Datos de caracterización para la forma A

Técnica	Sumario de Datos	Comentarios
XRPD	Cristalino: Exhibe orientación preferida debido a la presencia de cristales grandes	ver. Fig. 2
RMN ¹ H	Coherente con la estructura. No se detecta ninguna cantidad residual de solvente	

(continuación)

Técnica	Sumario de Datos	Comentarios
DSC	endoterma amplia con un inicio a aproximadamente 33,6 °C (aproximadamente 51 J/g), endoterma más aguda con un inicio de aproximadamente 108 °C (aproximadamente 65 J/g) que corresponde a una fusión. Punto de fusión de 113 °C	ver leyenda de la Tabla, bajo 1)
TGA	1,9 % en peso de pérdida entre ambiente y aproximadamente 60 °C (equivalente a 0,5 moles de agua por mol de COMPUESTO) y una pérdida de peso de un 19,6 % entre 225 y 340 °C debido a descomposición.	ver leyenda de la Tabla, bajo 1)
Microscopía	Cristales birrefringentes de tipo varilla de hasta ca. 70 µm de longitud y partículas birrefringentes irregulares. Se observaron también algunos aglomerados y/o partículas fusionadas.	
Microscopía de Estadio Caliente	Fusión observada entre 104-119 °C	
HPLC Pureza	98,7 % puro por área con impurezas a RRT de 0,73 (0,17 %), 0,96 (0,36 %), 1,02 (0,35 %) y 1,19 (0,22 %),	
Leyenda para la Tabla 1: 1): El termograma TGA de forma A muestra una pérdida de un 1,9 % en peso entre temperatura ambiente y aproximadamente 60 °C (equivalente a 0,5 moles de agua por mol de COMPUESTO) y una pérdida de un 19,6 % en peso, entre 225 y 340 °C debido a descomposición. La primera pérdida de peso corresponde a una endoterma amplia en el DSC con un inicio de aproximadamente 33,6 °C.		

Se observó una segunda endoterma más aguda, con un inicio de aproximadamente 108 °C lo cual corresponde a una fusión.

5 Compuesto amorfo

El COMPUESTO amorfo se puede obtener mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 85 de la solicitud PCT publicada WO 2005/054215. Alternativamente, el COMPUESTO en forma cristalina A (501 mg) se disuelve en diclorometano (5 ml). La solución se filtra a través de un filtro PTFE de 0,45 µm y el solvente se retira por evaporación giratoria, para proporcionar una espuma de color amarillo pálido. El sólido se seca a 40 °C bajo alto vacío durante un día para proporcionar el producto: NB-174-6-1 (denominado también en el presente documento "COMPUESTO Amorfo").

Tabla 2 Datos de caracterización para NB-174-6-1

Técnica	Sumario de Datos	Comentarios
XRPD	rayos X amorfos	ver Fig. 1
RMN ¹ H	Coherente con la estructura. Contiene aproximadamente un 0,5 % en p/p de diclorometano	-

Ejemplo 2: Preparación de la forma C

- 15 El COMPUESTO en forma cristalina A (20,0 g) se suspende en TBME (100 ml) y se agita con un agitador mecánico a ta. Se obtiene una pasta sumamente viscosa que se transforma en una suspensión fluida fina de color amarillo claro después de agitar durante 40 horas. El sólido se separa por filtración y secado durante 4 horas al vacío a ta. El producto se identifica como Forma C mediante XRPD,

Tabla 3 Datos de caracterización para la forma C

Técnica	Sumario de Datos	Comentarios
XRPD	Cristalino: exhibe orientación preferida debido a la presencia de cristales grandes	ver Fig. 3
RMN ¹ H	Coherente con la estructura. Contiene un vestigio de TBME	
DSC	Inicio de endoterma establecida aproximadamente a 128 °C (aproximadamente 92 J/g), punto de fusión de aproximadamente 133 °C	

(continuación)

Técnica	Sumario de Datos	Comentarios
TGA	Pérdidas de peso: ambiente-250 °C (0,4 %), 250-340 °C (15,0 % - descomposición)	
Microscopía	columnar birrefringente/ cristales de tipo prisma de hasta 200 µm de longitud y partículas más pequeñas, irregulares, birrefringentes.	
Microscopía de Estadio Caliente	Fusión observada entre 127-138 °C	
HPLC Pureza	98,3 % puro por área con impurezas a RRT de 0,73 (0,21 %), 0,96 (0,39 %), 1,02 (0,37 %) y 1,19 (0,52 %)	

Ejemplo 3 (Ejemplo de Referencia): Preparación de la forma III

- 5 El COMPUESTO en forma cristalina A (0,5 g) se disuelve en ácido propiónico (1 ml). Se forma un producto sólido con varias horas a temperatura ambiente. Dicho sólido se aísla por filtración y es el COMPUESTO en forma cristalina III.

Tabla 4 Datos de caracterización para la forma III

Técnica	Sumario de Datos	Comentarios
XRPD	Cristalino	ver Fig. 4

Ejemplo 4 (Ejemplo de Referencia): Preparación de la forma II

- 10 El COMPUESTO en forma cristalina III se almacena bajo alto vacío (< 10 Pa) durante 1 semana y luego se almacena abierto aproximadamente a 40 % de humedad relativa y a temperatura ambiente durante la noche, proporcionando el COMPUESTO en forma cristalina II.

Tabla 5 Datos de caracterización para la forma II

Técnica	Sumario de Datos	Comentarios
XRPD	Cristalino	ver Fig. 5
RMN ¹ H	Coherente con la estructura. Contiene 0,04 moles de ácido propiónico por mol de COMPUESTO	
DSC	Endotermas: inicios a aproximadamente 82 °C (aproximadamente 4,5 J/g) y aproximadamente 96 °C (aproximadamente 58 J/g). Punto de fusión de aproximadamente 101 °C	
TGA	Pérdidas de peso: ambiente -75 °C (0,3 %), 75-90 °C (0,3 %), 90-250 °C (0,6 %) y 250-340 °C (27,2 % - descomposición)	
Microscopía	Cristales de tipo aguja/ varilla birrefringente de hasta ca. 40 µm de longitud y aglomerados de hasta ca. 300 µm de longitud	
Microscopía de Estadio Caliente	Fusión observada entre 96-106 °C	
HPLC Pureza	98,4 % puro por área con impurezas a RRT de 0,73 (0,27 %), 0,96 (0,30 %), 1,02 (0,36 %), 1,19 (0,17 %) y 1,37 (0,16 %)	

- 15 **Ejemplo 5: Higroscopicidad del COMPUESTO en formas cristalinas A, C y II comparada con COMPUESTO Amorfo**

Procedimiento:

Absorción Gravimétrica de Vapor (GVS)

Las isotermas de absorción se obtienen usando un analizador de absorción de humedad Hiden IGASorp, controlado por software CFRSorp. La temperatura de la muestra se mantiene a 25 °C por medio de un baño de agua recirculante Huber. La humedad se controla mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de flujo de 250 ml.min⁻¹. La humedad relativa se mide mediante una sonda Vaisala HR calibrada (intervalo dinámico de un 0-95 % de HR), colocada cerca de la muestra. El cambio de peso de la muestra como una función del % de HR se controla constantemente con la microbalanza (exactitud ± 0,001 mg).

Por lo general, se colocan 10-20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable tarada en condiciones ambientales. La muestra se carga y descarga a un 40 % de HR y 25 °C (condiciones de temperatura ambiente habituales).

Se realiza una isoterma de absorción de humedad tal como se señala a continuación (2 exploraciones que proporcionan 1 ciclo completo). La isoterma convencional se realiza a 25 °C a intervalos de un 10 % de HR dentro de un intervalo de un 0-90 % de HR.

Parámetros	Valores
Absorción - Exploración 1	40 - 90
Desabsorción / Absorción - Exploración 2	85 - Seco, Seco - 40
Intervalos (% HR)	10
Número de Exploraciones	2
Caudal (ml.min ⁻¹)	250
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C, min ⁻¹)	0,05
Tiempo de Absorción Mínimo (horas)	1
Tiempo de Absorción Máximo (horas)	6
Modo	AF2
Exactitud (%)	98

El software usa un procedimiento de minimización de mínimos cuadrados conjuntamente con un modelo de la relajación de masa, para predecir un valor de asíntota. El valor de relajación de masa debe estar dentro de un 5 % del pronosticado por el software, antes de seleccionar el valor del % de HR próximo. El tiempo de equilibrio mínimo se establece a 1 hora y el máximo a 4 horas.

Higroscopicidad de formas sólidas:

La clasificación se efectúa de acuerdo con la Guía Técnica de Farmacopea Europea (edición de 1999) (por ejemplo, levemente higroscópica: el aumento de masa es de menos de un 2 % y es igual a o superior a un 0,2 % de masa/masa; higroscópica: el aumento de masa es de menos de un 15 % y es igual a o superior a un 2 % de masa/masa). Se considera el cambio de masa entre un 40 % de humedad relativa y un 80 % de humedad relativa en la primera exploración de adsorción.

Amorfo: 2,1 % de aumento de masa: Higroscópico
 Forma A: < 0,2 % de aumento de masa: No higroscópico
 Forma C: < 0,2 % de aumento de masa: No higroscópico
 Forma II: 0,2 % de aumento de masa: Levemente higroscópico

Ejemplo 6: Cápsulas que contienen 10 mg, 20 mg, o 40 mg de COMPUESTO en forma cristalina A o C

Ingredientes	Cantidad por cápsula [mg]		
Intragranular			
COMPUESTO en forma cristalina A o C	10,00 mg	20,00 mg	40 mg
Almidón pregelatinizado	168,00 mg	158,00 mg	138,00 mg
Polivinilpirrolidona	6,25 mg (2,5 % en p/p)		
Celulosa microcristalina	50,00 mg (20 % en p/p)		
Glicolato de almidón sódico	5,00 mg (2 % en p/p)		
Lauril sulfato sódico	2,50 mg (1 % en p/p)		
Fluido Granulador			
Agua purificada	c.S.		
Extra-granular			
Glicolato de almidón sódico	5,00 mg (2 % en p/p)		
Sílice coloidal anhidro	0,75 mg (0,3 % en p/p)		
Estearato de magnesio	2,50 mg (1 % en p/p)		
Total	250 mg		

Los materiales intragranulares se tamizan en una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo una Diosna, en la que se mezclan conjuntamente durante la etapa de mezcla seca. Se agrega agua a la mezcla seca de materiales intra-granulares mientras se mezcla hasta que se forman gránulos apropiados del tamaño adecuado durante la etapa de granulación en húmedo. Los gránulos se secan a continuación en un secador de lecho fluido y se trituran usando un tamiz de porosidad apropiada. Todos los materiales extra-granulares, excepto el estearato de magnesio se hacen pasar a través de un tamiz de 1000 µm y se mezclan con los gránulos. El estearato de magnesio se tramita a continuación conjuntamente con una cantidad determinada de la mezcla previa y se agrega al resto de la mezcla en polvo. La mezcla final se mezcla de nuevo. El polvo se introduce a continuación en cápsulas de tamaño "0", de gelatina dura de color blanco opaco.

Ejemplo 7: Comprimidos que contienen COMPUESTO en forma cristalina C

Excipientes	Fórmula (% en p/p)
Intragranular	
COMPUESTO en forma cristalina C	16,0
Lactosa	35,0
Celulosa microcristalina	17,5
Polivinil pirrolidona	3,0
Lauril sulfato sódico	1,0
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	4,0
Fluido Granulador	
Lauril sulfato sódico	1,0
Agua purificada	c.s.
Extra-granular	
Celulosa microcristalina	17,5

(continuación)

Excipientes	Fórmula (% en p/p)
Intragranular	
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	4,0
Estearato de magnesio	0,5
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Total	100,0

- 5 Los materiales intragranulares se tamizan en una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo una Diosna en la cual se mezclan conjuntamente durante la etapa de mezcla en seco. Se agrega agua a la mezcla seca de materiales intra-granulares mientras se mezcla hasta que se forman gránulos apropiados del tamaño adecuado durante la etapa de granulación en húmedo. Los gránulos se secan a continuación en un secador de lecho fluido y se trituran usando un tamiz de porosidad apropiada. Todos los materiales extra-granulares, excepto el estearato de magnesio se hacen pasar a través de un tamiz de 1000 µm y se mezclan con los gránulos. El estearato de magnesio se tamiza a continuación conjuntamente con una cantidad determinada de la mezcla previa y se agrega al resto de la mezcla en polvo. La mezcla final se mezcla de nuevo. El polvo se transfiere a continuación a un equipo formador de comprimidos apropiado para compresión. Los comprimidos se revisten a continuación con Opadry II de color marrón al 4 % en p/p de aumento durante el revestimiento.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona que contiene de 0 a 0,5 equivalentes de H₂O por equivalente de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo a los siguientes ángulos de refracción 2θ : 7,0°, 11,2°, y 12,6°, en la que el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación Cu Kα1 (λ = 1,5406 Å) y en la que la exactitud de los valores 2θ está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°.
2. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo a los siguientes ángulos de refracción 2θ: 7,0°, 11,2°, 12,6°, 16,6°, 18,8°, 21,3°, 23,6°, y 26,0°, en la que el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación Cu Kα1 (λ = 1.5406 Å) y en la que la exactitud de los valores 2θ está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°.
3. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene un punto de fusión de 113 ± 5 °C como se determina por calorimetría exploratoria diferencial usando una tasa de calentamiento de 10 °C min⁻¹.
4. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se puede obtener por:
 - i) disolviendo de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona amorfa (251,1 g) en acetonitrilo (1,25 l) por calentamiento;
 - ii) equilibrando que la temperatura interna a 58 °C agitación con palas a 350 rpm;
 - iii) añadiendo de agua desionizada (1,0 l) en alícuotas de 250 ml (temperatura interna mínima = 45 °C) proporcionando una solución transparente al mezclar;
 - iv) dejando que la temperatura interna alcance 55 °C y añadiendo una alícuota adicional de agua (250 ml) proporcionando una solución transparente al mezclar;
 - v) dejando que la temperatura de la solución se equilibre a 59,5-60 °C;
 - vi) enfriando la solución a 12 °C durante aproximadamente 2 horas (tasa de enfriamiento = 0,4 °C/min); y
 - vii) agitando la suspensión a 12 °C durante 18 horas.
5. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene 0,5 equivalentes de H₂O por equivalente de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona.
6. Una forma cristalina del compuesto (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona que contiene de 0 a 0,5 equivalentes de H₂O por equivalente de (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 10,5°, 22,2°, y 23,4°, en la que el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación Cu Kα1 (λ = 1,5406 Å) y en la que la exactitud de los valores 2θ está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°.
7. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 10,5°, 11,1°, 11,4°, 13,6°, 13,9°, 16,3°, 20,8°, 22,2°, 23,4°, 24,1°, 25,7°, 27,7°, 27,9°, 28,7° y 29,3°, en la que el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación Cu Kα1 (λ = 1,5406 Å), y en la que la exactitud de los valores 2θ está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°.
8. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, que tiene un punto de fusión de 133 ± 5 °C tal como se determina por calorimetría exploratoria diferencial usando una tasa de calentamiento de 10 °C min⁻¹.
9. La forma cristalina A de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que se puede obtener por:
 - i) suspensión de 20,0 g de la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en éter terc-butil metílico (100 ml);
 - ii) agitación con un agitador mecánico a temperatura ambiente para proporcionar una pasta sumamente viscosa que se transforma en una suspensión fluida fina de un color amarillo perceptible después de agitar durante 40 horas; y
 - iii) separación por filtración del sólido y secar el mismo durante 4 horas bajo vacío a temperatura ambiente.
10. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que el compuesto (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona está en forma anhidra.
11. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso como medicamento.

13. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados entre el grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades de inflamación intestinal tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, y uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos; y metástasis tumoral.
14. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados entre el grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados seleccionados entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios seleccionados entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.
15. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados entre esclerosis múltiple y psoriasis.

Fig. 1

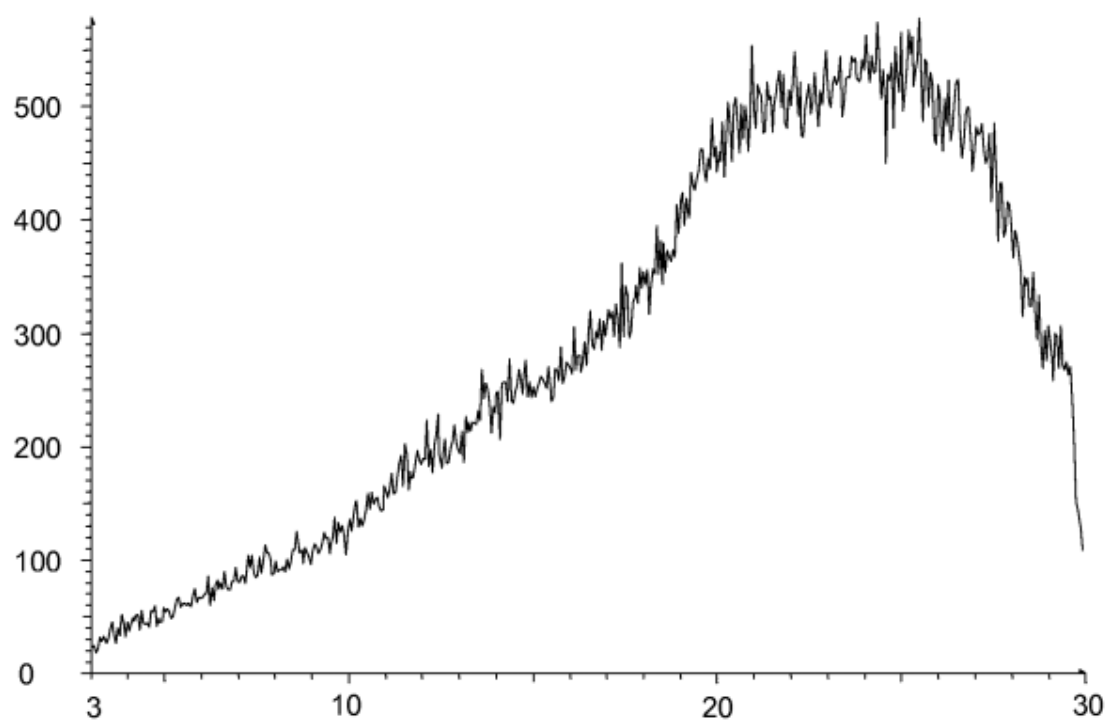


Fig. 2

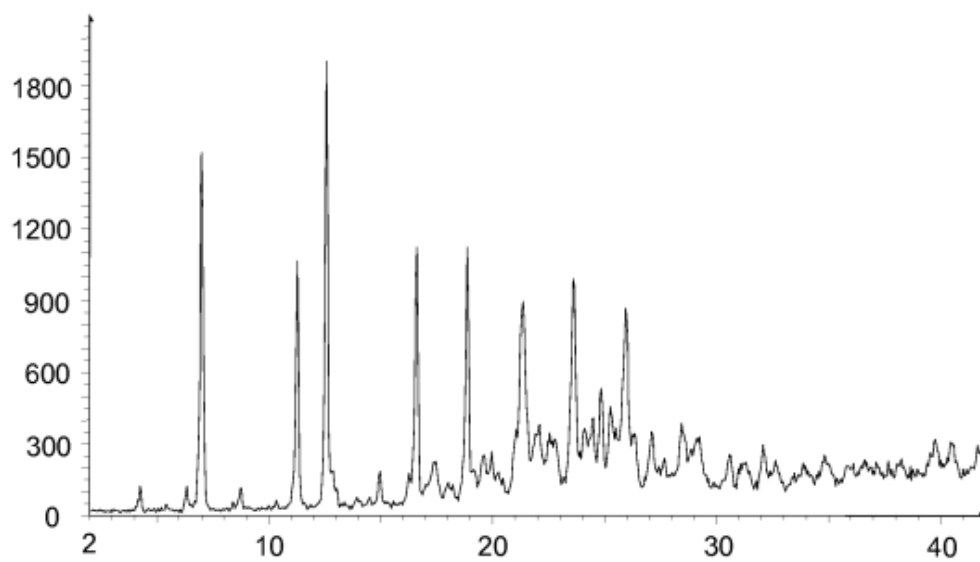


Fig. 3

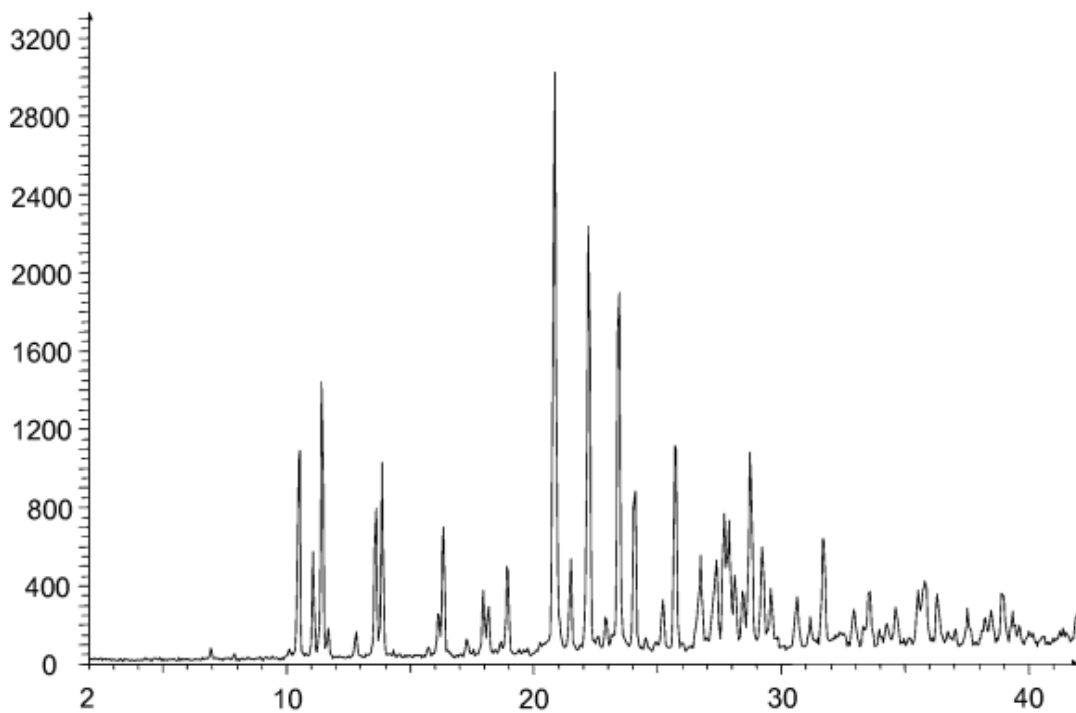


Fig. 4

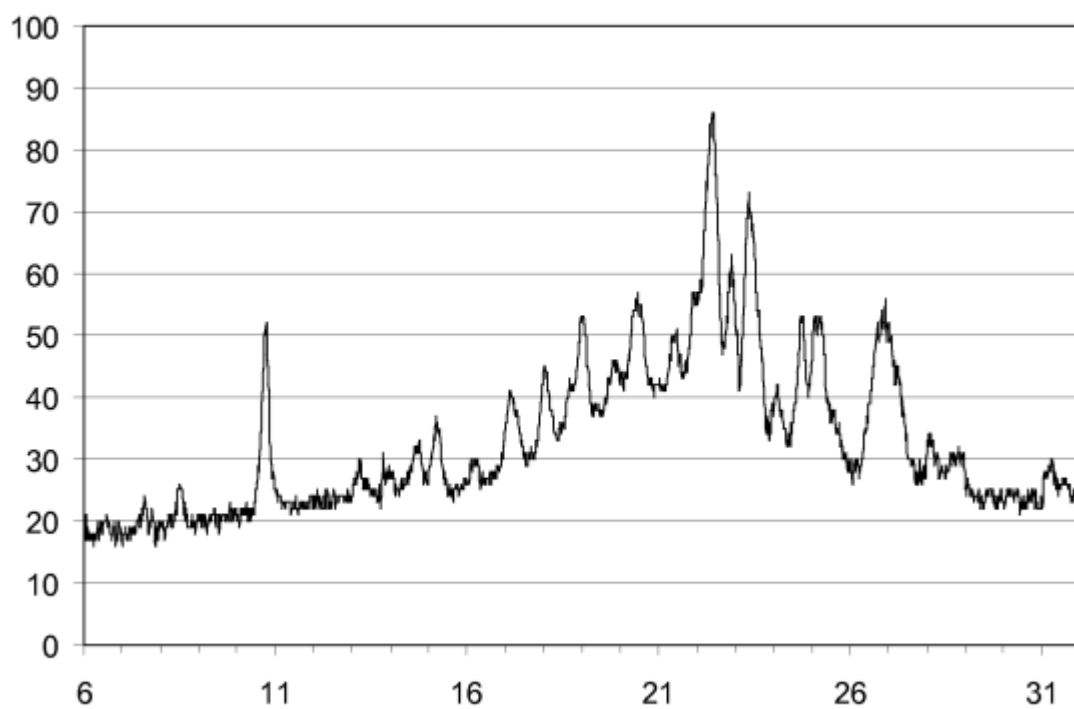


Fig. 5

