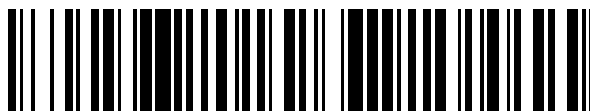


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 768**

51 Int. Cl.:

| | | |
|--------------------|-----------------------------|-----------|
| C07D 239/96 | (2006.01) A61P 35/00 | (2006.01) |
| A61K 31/517 | (2006.01) A61P 35/04 | (2006.01) |
| A61P 1/04 | (2006.01) A61P 37/06 | (2006.01) |
| A61P 3/10 | (2006.01) A61P 37/08 | (2006.01) |
| A61P 9/00 | (2006.01) A61P 43/00 | (2006.01) |
| A61P 9/10 | (2006.01) | |
| A61P 11/06 | (2006.01) | |
| A61P 17/06 | (2006.01) | |
| A61P 25/00 | (2006.01) | |
| A61P 29/00 | (2006.01) | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2011 E 11762843 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2554542**

54 Título: **Cristal de sal hidrocloreuro de derivado de fenilalanina**

30 Prioridad:

29.03.2010 JP 2010074617

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

02.11.2015

73 Titular/es:

**AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)
15-1, Kyobashi 1-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8315, JP**

72 Inventor/es:

**KATAOKA NORIYASU;
KODAMA RIHO y
TATARA AKINORI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 768 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

Cristal de sal hidrocloreuro de derivado de fenilalanina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a cristales de sales de un derivado de fenilalanina con una estructura específica, un método para la preparación de la misma y el uso de la misma como medicina.

Antecedentes de la técnica

10 El compuesto representado por la fórmula química (I) como se especificará más tarde (al que se hace referencia de aquí en adelante como "el compuesto (I)" o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra una acción inhibidora de α -4-integrina in vivo, es un compuesto útil como agente terapéutico para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades intestinales inflamatorias, y puede prepararse conforme a los métodos descritos en los documentos de patente 1 y 2, como se especificará más adelante. Además, se describe, en el documento de patente 3, un cristal de forma α o similar del compuesto (I) como una forma que es excelente en la estabilidad de almacenamiento y características de resistencia a la humedad. Además, el documento de patente 4 describe que la solubilidad del compuesto (I) puede mejorarse formando el compuesto (I), como un fármaco apenas soluble en agua, en una dispersión de sólido, mientras se mantiene en su estado amorfo.

15 Por otra parte, también se ha conocido que si tal compuesto forma una sal, puede, por ejemplo, mejorarse su solubilidad y su biodisponibilidad, así como la modificación de las características del compuesto o agente original (véase el documento 1 que no es una patente especificado más adelante). Sin embargo, todavía no se ha descrito ningún cristal de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I), y por lo tanto, se desea el desarrollo de una sal cristalina del compuesto (I) con una excelente solubilidad en agua, mientras que mantiene una estabilidad suficiente para usar en la producción de preparaciones farmacéuticas que la contienen.

Bibliografía de la técnica anterior

Documento de patente

Documento de patente 1: panfleto de patente internacional abierta a consulta por el público N° 02/16329;

25 Documento de patente 2: panfleto de patente internacional abierta a consulta por el público N° 2004/074264;

Documento de patente 3: panfleto de patente internacional abierta a consulta por el público N° 2005/051925;

Documento de patente 4: panfleto de patente internacional abierta a consulta por el público N° 2005/046696;

Documento que no es una patente

30 Documento que no es una patente 1: P. Heirich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), "Handbook of Pharmaceutical Salts", Wiley-VCH.

Descripción de la invención

Problemas que la invención ha de resolver

Es un objeto de la presente invención proporcionar un cristal de una sal del compuesto (I), que es excelente en su solubilidad en agua.

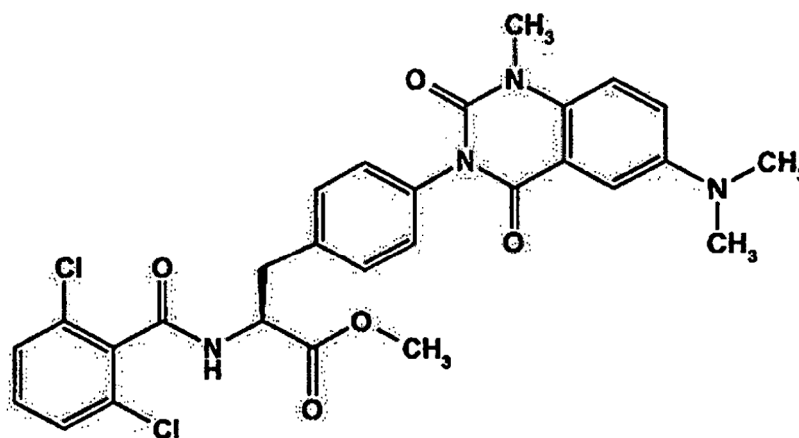
35 Medios para la solución de los problemas

Los inventores de esta invención han llevado a cabo diversos estudios para resolver los problemas anteriores asociados con las técnicas convencionales, y han encontrado que una sal del compuesto (I) con un ácido puede formar cristales con diversas formas cristalinas tratando el mismo en condiciones específicas, y que los problemas anteriores pueden resolverse con el uso de tal cristal, y de este modo han completado la presente invención.

40 Los detalles de la presente invención se darán a continuación:

- (1) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:

[fórmula química 1]



(I)

- 5 (2) El cristal como se ha descrito en el punto (1) anterior, seleccionado de: cristal de forma Cl 1 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 20,8, 23,6, 25,3 y 26,9 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma Cl 2 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 5,24, 10,39, 21,04, y 21,41 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma Cl 3 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,21, 10,13, 10,30 y 16,17 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma Cl 4 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,07, 17,84, 23,83 y 24,87 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma Cl 5 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,09, 22,12, 23,17 y 27,76 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma Cl 6 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 22,32, 22,90, 26,43 y 26,77 en el difractograma de rayos X en polvo; o cristal de forma Cl 7 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 16,65, 20,99, 22,61 y 24,70 en el difractograma de rayos X en polvo.
- 10
- 15 (3) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito en el punto (2) anterior, que es un cristal de forma Cl 1 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 20,8, 23,6, 25,3 y 26,9 en el difractograma de rayos X en polvo.
- 20 (4) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito en el punto (2) anterior, que es un cristal de forma Cl 2 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 5,24, 10,39, 21,04, y 21,41 en el difractograma de rayos X en polvo.
- (5) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito en el punto (2) anterior, que es un cristal de forma Cl 3 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,21, 10,13, 10,30, 16,17 en el difractograma de rayos X en polvo.
- 25 (6) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito en el punto (2) anterior, que es un cristal de forma Cl 4 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,07, 17,84, 23,83 y 24,87 en el difractograma de rayos X en polvo.
- (7) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito en el punto (2) anterior, que es un cristal de forma Cl 5 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,09, 22,12, 23,17 y 27,76 en el difractograma de rayos X en polvo.
- 30 (8) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito en el punto (2) anterior, que es un cristal Cl 6 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 22,32, 22,90, 26,43 y 26,77 en el difractograma de rayos X en polvo.
- 35 (9) Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito en el punto (2) anterior, que es un cristal de forma Cl 7 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 16,65, 20,99, 22,61 y 24,70 en el difractograma de rayos X en polvo.

- (10) Una composición farmacéutica que comprende un cristal como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (9).
- (11) Un inhibidor de α -4-integrina que comprende un cristal como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (9).
- 5 (12) Un agente terapéutico o un agente profiláctico para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, en el que el proceso de adhesión dependiente de α -4-integrina está implicado en la enfermedad, que comprende un cristal como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (9).
- 10 (13) Un agente terapéutico o un agente profiláctico para tratar o prevenir artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, lupus eritematoso diseminado, esclerosis diseminada o múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes (mellitus), enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, reestenosis, hiperplasia tumoral, metástasis tumoral y rechazo de trasplantes, caracterizado porque comprende un cristal como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (9).

Efecto de la invención

15 El cristal conforme a la presente invención puede manipularse fácilmente como un fármaco original para preparar un agente farmacéutico, y es excelente en, en particular, solubilidad, ya que está en forma cristalina. Además, posee preferiblemente una alta estabilidad en agua, suficiente para usar como un fármaco original de una preparación farmacéutica. Por lo tanto, el cristal conforme a la presente invención puede considerarse como un fármaco original para usar en la preparación de un agente farmacéutico o una preparación farmacéutica, que es excelente en la capacidad de absorción o biodisponibilidad y en su capacidad para formarse fácilmente en una preparación.

20 Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es un diagrama que muestra el difractograma de rayos X en polvo observado para el cristal de forma CI 1 conforme a la presente invención, en el que el ángulo de difracción: 2θ (grados) se representa como abscisa, mientras que la intensidad (recuento) se representa como ordenada.

25 [Figura 2] La figura 2 es un diagrama que muestra el difractograma de rayos X en polvo observado para el cristal de forma CI 2 conforme a la presente invención, en el que el ángulo de difracción: 2θ (grados) se representa como abscisa, mientras que la intensidad (recuento) se representa como ordenada.

[Figura 3] La figura 3 es un diagrama que muestra el difractograma de rayos X en polvo observado para el cristal de forma CI 3 conforme a la presente invención, en el que el ángulo de difracción: 2θ (grados) se representa como abscisa, mientras que la intensidad (recuento) se representa como ordenada.

30 [Figura 4] La figura 4 es un diagrama que muestra el difractograma de rayos X en polvo observado para el cristal de forma CI 4 conforme a la presente invención, en el que el ángulo de difracción: 2θ (grados) se representa como abscisa, mientras que la intensidad (recuento) se representa como ordenada.

35 [Figura 5] La figura 5 es un diagrama que muestra el difractograma de rayos X en polvo observado para el cristal de forma CI 5 conforme a la presente invención, en el que el ángulo de difracción: 2θ (grados) se representa como abscisa, mientras que la intensidad (recuento) se representa como ordenada.

[Figura 6] La figura 6 es un diagrama que muestra el difractograma de rayos X en polvo observado para el cristal de forma CI 6 conforme a la presente invención, en el que el ángulo de difracción: 2θ (grados) se representa como abscisa, mientras que la intensidad (recuento) se representa como ordenada.

40 [Figura 7] La figura 7 es un diagrama que muestra el difractograma de rayos X en polvo observado para el cristal de forma CI 7 conforme a la presente invención, en el que el ángulo de difracción: 2θ (grados) se representa como abscisa, mientras que la intensidad (recuento) se representa como ordenada.

[Figura 8] La figura 8 es un diagrama que muestra la curva isotérmica de absorción-desorción de vapor observada para el cristal de forma CI 1 conforme a la presente invención.

Modo para llevar a cabo la invención

45 El compuesto representado por la fórmula química anterior (I) se describe en el ejemplo 196 del documento de patente 1 y en el ejemplo 1 del documento de patente 2, y por lo tanto, puede prepararse conforme a la descripción de estos documentos de la técnica anterior.

50 Los cristales de hidrocloreuro del compuesto (i) pueden ser los del hidrocloreuro en forma de hidratos y solvatos del mismo y, más específicamente, sus ejemplos incluyen los cristales de forma CI 1, cristales de forma CI 2, cristales de forma CI 3, cristales de forma CI 4, cristales de forma CI 5, cristales de forma CI 6 y cristales de forma CI 2.

ES 2 549 768 T3

5 El cristal de forma Cl 1 es un cristal de hidrocioruro del compuesto (I), muestra los picos en los ángulos (2θ) de difracción de 20,8, 23,6, 25,3 y 26,9, y más preferiblemente los picos en los ángulos de difracción de 6,1, 11,6, 12,2, 15,7, 19,1, 20,8, 23,6, 25,3, 26,9, 27,8 y 31,7, en el difractograma de rayos X en polvo. El cristal de forma Cl 1 puede prepararse preferiblemente mezclando una mezcla que comprende metanol, el compuesto (I) y cloruro de hidrógeno preferiblemente con etanol, isopropanol o su mezcla, y luego recuperando los cristales resultantes. Alternativamente, el hidrocioruro del compuesto (I) se prepara con antelación, el hidrocioruro resultante del compuesto se mezcla luego con metanol para proporcionar una mezcla, y posteriormente se repiten los mismos procedimientos usados anteriormente excepto usar la mezcla resultante para proporcionar de este modo los cristales de forma Cl 1 deseados del compuesto (I). Con respecto a esto, el cristal de forma Cl 1 puede igualmente obtenerse secando el cristal de forma Cl 2 a presión reducida, y luego ajustando el contenido de humedad del producto secado a vacío.

10 El cristal de forma Cl 2 es un cristal de hidrocioruro del compuesto (I), y muestra los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 5,24, 10,39, 21,04, y 21,41, y más preferiblemente los picos que aparecen en los ángulos de difracción de 5,24, 10,39, 11,10, 15,56, 21,04, 21,41, 24,82, 25,36, 25,97 y 28,82, en el difractograma de rayos X en polvo. El cristal de forma Cl 2 puede prepararse preferiblemente mezclando una mezcla que comprende metanol, el compuesto (I) y cloruro de hidrógeno preferiblemente con etanol, y luego recuperando los cristales que precipitan de la mezcla. Alternativamente, el hidrocioruro del compuesto (I) se prepara con antelación, el hidrocioruro resultante se mezcla luego con etanol para proporcionar una mezcla, y posteriormente se repiten los mismos procedimientos usados anteriormente excepto usar la mezcla resultante para proporcionar de este modo los cristales de forma Cl 2 deseados del compuesto (I).

15 El cristal de forma Cl 3 es un cristal de hidrocioruro del compuesto (I), y muestra los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,21, 10,13, 10,30 y 16,17, y más preferiblemente los picos que aparecen en los ángulos de difracción de 4,21, 10,13, 10,30, 13,15, 15,61, 16,17, 16,62, 19,49, 22,65, 23,90 y 25,80, en el difractograma de rayos X en polvo. El cristal de forma Cl 3 puede prepararse preferiblemente mezclando una mezcla que comprende metanol, el compuesto (I) y cloruro de hidrógeno preferiblemente con acetona, y luego recuperando los cristales resultantes. Alternativamente, el hidrocioruro del compuesto (I) se prepara con antelación, el hidrocioruro resultante se mezcla luego con acetona para proporcionar una mezcla, y posteriormente se repiten los mismos procedimientos usados anteriormente excepto usar la mezcla preparada anteriormente para proporcionar de este modo los cristales de forma Cl 3 deseados del compuesto (I).

20 El cristal de forma Cl 4 es un cristal de hidrocioruro del compuesto (I), y muestra los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,07, 17,84, 23,83 y 24,87, y más preferiblemente los picos que aparecen en los ángulos de difracción de 4,07, 10,99, 17,84, 20,94, 21,27, 22,14, 22,80, 23,83, 24,87, 27,39 y 29,86, en el difractograma de rayos X en polvo. El cristal de forma Cl 4 puede prepararse preparando el hidrocioruro del compuesto (I) con antelación, mezclando el hidrocioruro resultante con acetonitrilo, y más preferiblemente con diclorometano y acetonitrilo, para proporcionar una mezcla, y posteriormente se repiten los mismos procedimientos usados anteriormente excepto usar la mezcla resultante para proporcionar de este modo los cristales de forma Cl 4 deseados del compuesto (I).

25 El cristal de forma Cl 5 es un cristal de hidrocioruro del compuesto (I), y muestra los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,09, 22,12, 23,17 y 27,76, y más preferiblemente los picos que aparecen en los ángulos de difracción de 4,09, 9,03, 12,43, 14,66, 20,86, 22,12, 23,17, 26,06, 26,45, 27,76 y 31,98, en el difractograma de rayos X en polvo. El cristal de forma Cl 5 puede prepararse preferiblemente mezclando una mezcla que comprende metanol, el compuesto (I) y cloruro de hidrógeno, preferiblemente con acetato de metilo, y luego recuperando los cristales resultantes, Alternativamente, el hidrocioruro del compuesto (I) se prepara con antelación, se mezcla luego el hidrocioruro resultante con diclorometano, y más preferiblemente acetato de metilo, para proporcionar una mezcla, y posteriormente se repiten los mismos procedimientos usados anteriormente excepto usar la mezcla resultante para proporcionar de este modo los cristales de forma Cl 5 deseados del compuesto (I).

30 El cristal de forma Cl 6 es un cristal de hidrocioruro del compuesto (I), y muestra los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 22,32, 22,90, 26,43 y 26,77, y más preferiblemente los picos que aparecen en los ángulos de difracción de 12,64, 17,69, 20,21, 22,32, 22,90, 23,82, 25,44, 26,43, 26,77 y 29,74, en el difractograma de rayos X en polvo. El cristal de forma Cl 6 puede producirse preparando el hidrocioruro del compuesto (I) con antelación, mezclando el hidrocioruro resultante con un disolvente mixto que comprende acetato de metilo y acetonitrilo para proporcionar una mezcla, y posteriormente se repiten los mismos procedimientos usados anteriormente excepto usar la mezcla resultante para proporcionar de este modo los cristales de forma Cl 6 deseados del compuesto (I).

35 El cristal de forma Cl 7 es un cristal de hidrocioruro del compuesto (I), y muestra los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 16,65, 20,99, 22,61 y 24,70, y más preferiblemente los picos que aparecen en los ángulos de difracción de 12,34, 13,23, 15,42, 16,65, 17,48, 20,99, 22,61, 24,70, 27,27 y 27,99, en el difractograma de rayos X en polvo. El cristal de forma Cl 7 puede producirse preparando el hidrocioruro del compuesto (I) con antelación, mezclando el hidrocioruro resultante con un disolvente mixto que comprende isopropanol, acetato de metilo y tetrahidrofurano para proporcionar una mezcla, y posteriormente se repiten los mismos procedimientos

usados anteriormente excepto usar la mezcla resultante para proporcionar de este modo los cristales de forma CI 7 deseados del compuesto (I).

5 Con respecto a esto, cada pico que aparece en el ángulo (2θ) de difracción observado para el difractograma de rayos X en polvo puede experimentar un ligero cambio o desplazamiento, dependiendo de, por ejemplo, las condiciones para su determinación. Tal error puede desde luego ser aceptable incluso en cada ángulo de difracción descrito en la presente memoria descriptiva.

10 Cuando se mezcla el compuesto (I) con ácido, en el método de preparación anterior, sería suficiente añadir cloruro de hidrógeno al compuesto (I), en una relación molar, con respecto al último, no inferior a 1:1, preferiblemente del orden de 1:1,05 a 1:2,00, y particularmente de manera preferible se añade ácido clorhídrico en una relación molar de 1:1,1.

Además, la cantidad del disolvente usado para la separación de los cristales deseados no está restringida a ninguna cantidad específica, pero cae preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 1000 partes en masa y, en particular, de 5 a 40 partes en masa, por una parte en masa del compuesto (en su estado libre) representado por la fórmula anterior (I) o una de sus sales.

15 Además, en algunos casos, el líquido mixto que comprende una sal del compuesto (I) puede dejarse a menudo estar o agitarse durante un periodo de tiempo, preferiblemente que varía de 30 minutos a 5 horas, para la inducción de la cristalización de la sal del compuesto (I) y/o que se produzca la precipitación de una cantidad suficiente de los cristales.

20 En el método de preparación conforme a la presente invención, el compuesto (I) que se puede usar en la presente memoria como material de partida, puede ser no sólo uno en forma de sólido amorfo o no cristalino, sino también cristales conocidos tales como un cristal de forma α .

25 El cristal de la presente invención no sólo se usa fácilmente, sino que también es excelente en su solubilidad como fármaco original y, en particular, es bastante útil en la preparación de un agente farmacéutico excelente en capacidad de absorción y biodisponibilidad. Más favorablemente, posee estabilidad suficiente para usar en la producción de una preparación farmacéutica. Desde los puntos de vista anteriores, en la presente memoria se usan particularmente de manera preferida los cristales de forma CI 1 del compuesto (I).

30 Ya que el compuesto representado por la fórmula anterior (I) o su sal farmacéuticamente aceptable muestra una excelente acción inhibidora de α -4-integrina, el cristal de la presente invención puede usarse como un excelente agente inhibidor de α -4-integrina, y puede además usarse de manera eficaz como un componente eficaz para la preparación de un agente terapéutico o un agente profiláctico para tratar o prevenir, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, en las que el proceso de adhesión dependiente de α -4-integrina de leucocitos está implicado en la enfermedad, artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias (que incluyen, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso diseminado, esclerosis diseminada o múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes (mellitus), enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, reestenosis, hiperplasia tumoral, metástasis tumoral y rechazo de trasplantes.

35 El compuesto representado por la fórmula (I) anterior o su sal farmacéuticamente aceptable puede usarse igualmente en combinación con otros agentes farmacéuticos que pueden mostrar efectos terapéuticos y/o profilácticos sobre las enfermedades o trastornos anteriores. Por ejemplo, en el caso de enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, tales otros agentes farmacéuticos incluyen, por ejemplo, un régimen elemental (tal como Elental disponible de Ajinomoto Co., Ltd.), preparaciones farmacéuticas de 5-ASA (tales como mesalazina, salazosulfapiridina (sulfasalazina), preparaciones farmacéuticas que contienen hormona corticosuprarrenal (tales como prednisolona, betametasona y budesónida), y agentes antibacterianos (tales como metronidazol), entre otros. Además, también listados como tales otros agentes capaces de usarse en combinación con el compuesto o sal de la presente invención están, por ejemplo, agentes inmunodepresores (tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolímus). Además, los agentes anticitocina pueden usarse igualmente como tales agentes farmacéuticos capaces de usarse en combinación con los anteriores. Ejemplos específicos de los mismos son anticuerpos anti-TNF- α (tales como infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab), anticuerpos anti-receptor de IL-6 (tales como tocilizumab), anticuerpos anti-IL-12/23 (tales como ustekinumab y briakinumab), anticuerpos anti-receptor de IL-17 (tales como AMG827 y AIN457), agentes inhibidores de producción de IL-12/23 (tales como STA-5326) como agentes de bajo peso molecular y agentes inhibidores de PDE-4 (tales como tetomilast). Además, también están listados en la presente memoria como tales otros agentes, por ejemplo, agentes inhibidores de CCR9 como los agentes inhibidores de la infiltración celular (tales como GSK1605786 y CCX025), y anticuerpos anti- α -4- β -7-integrina (tales como vedolizumab). Además, también se pueden usar en la presente memoria, en combinación con los compuestos o sales anteriores de la presente invención, otros métodos terapéuticos que pueden mostrar un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre las enfermedades mencionadas anteriormente además de los agentes farmacéuticos anteriores. Por ejemplo, en el caso de enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, tales métodos terapéuticos y/o profilácticos incluyen, por ejemplo, tratamientos de extracción de leucocitos (tales como GCAP y LCAP).

En otras palabras, el agente terapéutico o profiláctico usado para el tratamiento o prevención de las enfermedades anteriores, que comprende el cristal de la presente invención, puede usarse en combinación con otros agentes farmacéuticos que tienen un efecto en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades anteriores. Además, el agente terapéutico o profiláctico usado para el tratamiento o prevención de las enfermedades anteriores, que

5 comprende el cristal de la presente invención, puede usarse igualmente en combinación con otros métodos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades anteriores.

La composición farmacéutica que comprende el cristal conforme a la presente invención es preferiblemente una que comprende el cristal de la presente invención, en una cantidad no inferior a la que permite el logro de un efecto terapéutico deseado y sustancial. La cantidad del cristal, que permite el logro de un efecto terapéutico deseado y sustancial, se determina teniendo en consideración, por ejemplo, la dosis de la composición farmacéutica y cualquier efecto terapéutico particular que ha de lograrse, y la composición farmacéutica puede administrarse a través de diversas vías orales o parenterales (a través de, por ejemplo, vías intravenosa, intrarterial, subcutánea, intramuscular y sublingual, o administrarse en forma de, por ejemplo, un supositorio, un enema, una pomada, un parche o un cataplasma, una pastilla, un colirio o Vaporole). Sin embargo, la cantidad del cristal, expresada en

10 términos de la dosis diaria para adultos, está generalmente en el intervalo de 1 µg a 5 g, preferiblemente de 1 mg a 1,5 g, para la administración oral, aunque la dosis diaria para adultos puede igualmente variar preferiblemente de 1 µg a 50 g, o de 1 mg a 10 g, o además de 1 g a 2 g. Por otra parte, el cristal se usa en una cantidad tal que cae dentro del intervalo de 0,01 µg a 1 g, en caso de una administración parenteral.

Cuando se usa el cristal de la presente invención como un agente farmacéutico, puede usarse como tal o en forma de una composición farmacéutica, y puede administrarse a través de, por ejemplo, vía oral o parenteral tal como intravenosa, intrabucal, rectal, intravaginal, percutánea o intranasal, o a través de inhalación, pero el agente farmacéutico se administra preferiblemente por vía oral. La composición farmacéutica que ha de administrarse por vía oral puede estar en forma de, por ejemplo, comprimidos (que incluyen, por ejemplo, grageas, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos en seco y comprimidos sublinguales), píldoras, cápsulas (que incluyen, por

20 ejemplo, cápsulas duras, cápsulas blandas y microcápsulas), polvos, gránulos, gránulos finos, pastillas y preparaciones líquidas (que incluyen, por ejemplo, jarabe, emulsiones y suspensiones).

Tal agente farmacéutico puede prepararse conforme a cualquier método usado comúnmente en esta técnica después de, por ejemplo, mezclar el cristal de la presente invención con, por ejemplo, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de tales excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen excipientes, aglutinantes, disgregantes y/o lubricantes usados actualmente en la producción de preparaciones farmacéuticas sólidas, y disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes tamponantes, espesantes y agentes emulsionantes usados en la producción de preparaciones farmacéuticas líquidas. Además, también es posible usar aditivos para preparaciones farmacéuticas tales como agentes colorantes, antioxidantes y/o agentes edulcorantes, cuando surge la necesidad.

30 35

Con respecto a, por ejemplo, los comprimidos, gránulos y gránulos finos, pueden recubrirse con cualquier agente de recubrimiento conforme a cualquier método conocido, con el fin de, por ejemplo, enmascarar su sabor, la mejora de su estabilidad a la luz, y/o la impartición de características entéricas. Los ejemplos de tales agentes de recubrimiento que se pueden usar en la presente memoria incluyen materiales de recubrimiento con azúcar, materiales de recubrimiento con películas hidrosolubles y materiales de recubrimiento con películas entéricas.

40

Ejemplos

Las realizaciones de la presente invención se describirán más adelante más específicamente. Los métodos ilustrativos para la preparación del cristal conforme a la presente invención de describirán a continuación con referencia a los siguientes ejemplos.

45 Ejemplo 1: preparación de cristal de forma CI 1

El compuesto (I) (500 mg) en su forma libre se suspendió en 2 ml de metanol, se añadieron a la suspensión resultante 79 µl de metanol que contenía 2 moles de cloruro de hidrógeno, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente para la disolución del compuesto (I). Esta disolución metanólica se añadió gota a gota a 2 ml de isopropanol, se separaron los cristales precipitados de este modo de la mezcla, y luego los cristales se secaron a

50 50°C a presión reducida, para proporcionar de este modo 573 mg del cristal deseado (cristales de forma CI 1) de hidrocloreuro del compuesto (I) como un sólido verde pálido.

Ejemplo 1-2: preparación de cristal de forma CI 1

A 50,0 g del compuesto (I) en su forma libre, se añadieron 88 ml de metanol que contenía 2 moles de cloruro de hidrógeno, y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente para la disolución del compuesto (I). Esta disolución metanólica se añadió gota a gota a 625 ml de etanol, la mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente, la mezcla se dejó durante la noche en un frigorífico. Después de la separación de los cristales precipitados de este modo de la mezcla, se secaron a 50°C a presión reducida, y su

55

ES 2 549 768 T3

contenido de humedad se controló posteriormente a una temperatura de 50°C, para proporcionar 51,97 g de los cristales deseados (cristales de forma CI 1) de hidrocloreuro del compuesto (I) como un sólido verde pálido.

Difractograma de rayos X en polvo: figura 1

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,99-3,27 (dd, 2H), 3,08 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,79-4,85 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,56 (d, 1H), 7,74 (a, 2H), 9,28 (d, 1H).

Masas (Ionización por electrospray (ESI), valor encontrado): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,9.

Cl (determinado como anión Cl, valor encontrado): 5,1% p/p (como HCl).

Ejemplo 2: preparación de cristal de forma CI 2

10 Se suspendieron 10 g de los cristales de hidrocloreuro del compuesto (I) en 700 ml de etanol, y luego la suspensión resultante se agitó a 65°C para que el compuesto (I) se disolviera en el disolvente. Esta disolución etanólica se enfrió a 5°C mientras se agitaba la disolución, los cristales precipitados de este modo de la disolución se separaron, y posteriormente los cristales se secaron a 40°C a presión reducida, para proporcionar de este modo 9,72 g de los cristales deseados (cristales de forma CI 2) de hidrocloreuro del compuesto (I) como un sólido blanco.

Difractograma de rayos X en polvo: figura 2

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,03 (t, 3H), 2,99-3,25 (dd, 2H), 3,10 (s, 6H), 3,41-3,47 (dd, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,79-4,82 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,58 (d, 1H), 8,02 (a, 2H), 9,28 (d, 1H).

Masas (ESI, valor encontrado): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,9.

Cl (determinado como anión Cl, valor encontrado): 5,5% p/p (como HCl).

Ejemplo 3: preparación de cristal de forma CI 3

20 Se disolvieron 10 g de los cristales de hidrocloreuro del compuesto (I) en un disolvente mixto que contenía 40 ml de metanol y 140 ml de acetona, mientras se agitaban estas sustancias a temperatura ambiente para la disolución del compuesto (I). Esta disolución mixta se añadió gota a gota a 40 ml de acetona con agitación, los cristales precipitados de este modo de la disolución mixta se separaron, y posteriormente los cristales se secaron a 40°C a presión reducida, para proporcionar de este modo 2,81 g de los cristales deseados (cristales de forma CI 3) de hidrocloreuro del compuesto (I) como un sólido verde pálido.

25 Difractograma de rayos X en polvo: figura 3

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,89-3,22 (dd, 2H), 3,08 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,79-4,82 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,39-7,47 (m, 5H), 7,57 (d, 1H), 7,87 (a, 2H), 9,28 (d, 1H).

Masas (ESI, valor encontrado): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,9.

30 Cl (determinado como anión Cl, valor encontrado): 5,5% p/p (como HCl).

Ejemplo 4: preparación de cristal de forma CI 4

35 Se añadieron 500 mg de los cristales de hidrocloreuro del compuesto (I) a 5 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para formar de este modo una suspensión. Los precipitados resultantes se separaron de la suspensión, y luego se secaron a 40°C a presión reducida para proporcionar de este modo 501,1 mg de los cristales deseados (cristales de forma CI 4) de hidrocloreuro del compuesto (I) como un sólido verde pálido.

Difractograma de rayos X en polvo: figura 4

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,074 (s, 4,4H), 2,99-3,25 (dd, 2H), 3,09 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,79-4,85 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (a, 2H), 9,28 (d, 1H).

Masas (ESI, valor encontrado): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,9.

40 Cl (determinado como anión Cl, valor encontrado): 5,2% p/p (como HCl).

Ejemplo 5: preparación de cristal de forma CI 5

45 Se suspendieron 10 g del compuesto (I) en su estado libre en 50 ml de acetato de metilo a 50°C, luego se añadieron a la suspensión 35 ml de acetato de etilo que contenían un mol de cloruro de hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 50°C para la disolución del compuesto (I). La disolución mixta resultante se enfrió a 10°C, los cristales precipitados de la disolución se retiraron y luego se secaron a 40°C a presión reducida, para proporcionar los cristales deseados (cristales de forma CI 5) de hidrocloreuro del compuesto (I) como un sólido blanco.

ES 2 549 768 T3

Difractograma de rayos X en polvo: figura 5

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,99-3,25 (dd, 2H), 3,08 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,79-4,82 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,39-7,47 (m, 5H), 7,57 (d, 1H), 7,85 (a, 2H), 9,28 (d, 1H).

Masas (ESI, valor encontrado): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,9.

5 Cl (determinado como anión Cl, valor encontrado): 5,7% p/p (como HCl).

Ejemplo 6: preparación de cristal de forma Cl 6

Se añadieron 500 mg de los cristales de hidrocloreto del compuesto (I) a una mezcla que comprendía 3 ml de acetonitrilo y 3 ml de acetato de metilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para formar una suspensión. Los precipitados separados de este modo de la mezcla se retiraron, y luego se secaron a 40°C a presión reducida, para proporcionar de este modo 18,9 mg de los cristales deseados (cristales de forma Cl 6) de hidrocloreto del compuesto (I) como un sólido verde pálido.

Difractograma de rayos X en polvo: figura 6

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,00 (s, 0,08H), 2,07 (s, 0,3 H), 2,99-3,25 (dd, 2H), 3,09 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,79-4,85 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,58 (d, 1H), 7,88 (a, 2H), 9,28 (d, 1H).

15 Masas (ESI, valor encontrado): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,9.

Cl (determinado como anión Cl, valor encontrado): 5,7% p/p (como HCl).

Ejemplo 7: preparación de cristal de forma Cl 7

A una mezcla de 5 ml de isopropanol y 5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 500 mg de los cristales de hidrocloreto del compuesto (I), y la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente para dar lugar a una suspensión. El material suspendido se separó de la suspensión, y luego se secó a 40°C a presión reducida para proporcionar 420,3 mg de los cristales deseados (cristales de forma Cl 7) de hidrocloreto del compuesto (I) como un sólido verde pálido.

Difractograma de rayos X en polvo: figura 7

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,04 (d, 2,7H), 2,99-3,25 (dd, 2H), 3,10 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,77 (m, 0,4H), 4,79-4,85 (m, 1H), 7,20 (d, 2H).

25 Masas (ESI, valor encontrado): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,9.

Cl (determinado como anión Cl, valor encontrado): 5,8% p/p (como HCl).

Método de determinación 1: difractograma de rayos X en polvo

Lo siguiente son las condiciones para la determinación de los difractogramas de rayos X en polvo descritos en los ejemplos 1 a 7 anteriores:

30 Dispositivo usado: X'Pert (disponible de PANalytical B.V.);

Objetivo usado: monocromador completamente automático de Cu

Salida establecida de rayos X: 401V, 30 mA;

Rendija de divergencia: tipo: fija de tipo 1, tamaño: 1,0000°;

Rendija: divergencia: 1/2°

35 :dispersión: 1/2°

:recepción de luz: 0,15 mm

Velocidad de barrido: 2°/min

Intervalo de 2 θ : de 4 a 40°

Método de determinación 2: espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

40 Los datos espectrales de RMN descritos en los ejemplos de 1 a 7 anteriores se determinaron usando un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400, usando, como patrones, TMS (δ 0,00) para los datos espectrales de ^1H RMN y DMSO- d_6 (δ 39,7) para los datos espectrales de ^{13}C RMN. El disolvente usado para la determinación fue

DMSO-d₆ contenido en una ampolla (0,75 ml) disponible en Eurisotop Company, a menos que se especifique de otra manera.

Método de determinación 3: cromatografía iónica (CI)

- 5 Cada valor de CI descrito en los ejemplos anteriores se expresa en términos de la concentración en masa del correspondiente componente ácido en el cristal, estimado en base a la cantidad de aniones determinados conforme al método siguiente, y se determina sobre la base de los resultados obtenidos en la medida de cromatografía iónica siguiente. El compuesto representado mediante la fórmula (I) anterior se suspendió en agua desionizada, la suspensión se pasó a través de un filtro desechable durante la noche, y luego, cada dato de cromatografía iónica se determinó en las condiciones siguientes. A este respecto, sin embargo, el líquido usado en la presente memoria
- 10 como referencia fue el obtenido diluyendo KCl con agua desionizada.

(Condiciones para la cromatografía iónica)

Dispositivo usado: cromatógrafo iónico DX-120 (disponible en DIONEX Company);

Disolución para la fase móvil: Na₂CO₃ 1,0 M / NaHCO₃ 1,0 M / agua desionizada = 2,7/0,3/997.

Ejemplo de ensayo 1: determinación de la solubilidad

- 15 Después de que 50 mg de cada uno de las muestras de los cristales preparados conforme a los métodos anteriores y el cristal del compuesto (I) en su estado libre se suspendieran en 10 ml de agua destilada, y que luego cada suspensión se agitara a temperatura ambiente durante 15 minutos, el sobrenadante de cada suspensión se recogió, luego se pasó a través de un filtro desechable de 0,2 µm para HPLC, se distribuyeron de 1 a 3,5 g de cada sobrenadante filtrado, se aumentó su volumen hasta 10 ml con una disolución acuosa al 90% de acetonitrilo, y
- 20 finalmente, el contenido del compuesto (I) presente en el sobrenadante se determinó conforme a HPLC, usando las condiciones siguientes. Los resultados obtenidos de este modo se resumen en la tabla 1 siguiente.

(Condiciones para el análisis de HPLC)

Dispositivo usado: LC-10A Series (disponible en Shimadzu Corporation);

Columna: Inertsil (disponible en GL Science Company) ODS – 24,5 mm x 150 mm, 5 µm, 40°C;

- 25 Caudal: 1 ml/min, UV a 254 nm, inyección de 10 µl;

Disolución de fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1%/agua;

Disolución de fase móvil B: TFA al 0,1%/MeCN;

Programa de gradiente: 0 → 25 min (B: 0 → 90%).

Tabla 1

| Entrada | Forma de la sal (forma cristalina) | Solubilidad en agua (25°C, µg/ml, 15 min) |
|---------|------------------------------------|---|
| testigo | estado libre | 0,24 |
| 1 | hidrocloruro (forma CI 1) | 12 |
| 2 | hidrocloruro (forma CI 2) | 10 |
| 3 | hidrocloruro (forma CI 3) | 10 |
| 4 | hidrocloruro (forma CI 4) | 9 |

De este modo, los datos listados en la tabla 1 anterior indican claramente que todos los cristales del compuesto (I) con ácidos farmacéuticamente aceptables, conforme a la presente invención, mejoran considerablemente su solubilidad en agua, cuando se compara con la observada para el cristal del compuesto (I) en su estado libre, y que son sustancialmente valiosos para usar como agentes farmacéuticos.

Ejemplo de ensayo 2: determinación de la estabilidad de almacenamiento

Se inspeccionó la estabilidad de almacenamiento del cristal de una sal del compuesto representado por la fórmula (I), cuando se almacenó a 40°C, con 75% de HR, durante dos meses, conforme al método siguiente. Los resultados observados para los cristales preferidos, es decir, los cristales de forma CI 1, se resumen en la tabla 2 siguiente. Los datos listados en la tabla 2 indican que los cristales del compuesto (I) en sus formas cristalinas preferidas conforme a la presente invención, son particularmente excelentes en su estabilidad de almacenamiento.

Método para la determinación:

La estabilidad de almacenamiento de cada muestra, que se hubo almacenado en un depósito a 40°C, 75% de HR, durante dos meses, se determinó conforme al método de análisis de HPLC.

Más específicamente, aproximadamente 25 mg de cada uno de los cristales del compuesto representado por la fórmula (I) se distribuyeron en un matraz aforado de 50 ml de volumen, y luego se disolvieron en una disolución acuosa al 90% de acetonitrilo que contenía TFA al 0,1%, y la estabilidad de almacenamiento de la disolución resultante se determinó por análisis de HPLC en las condiciones siguientes.

(Condiciones para el análisis de HPLC)

Dispositivo usado: LC-10A Series (disponible en Shimadzu Corporation);

Columna: Inertsil (disponible en GL Science Company) ODS – 24,5 mm x 150 mm, 5 µm, 40°C;

Caudal: 1 ml/min, UV a 254 nm, inyección de 10 µl;

Disolución de fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1%/agua;

Disolución de fase móvil B: TFA al 0,1%/MeCN;

Programa de gradiente: 0 → 25 min (B: 0 → 90%).

Tabla 2

| Forma cristalina, PXRD (difracción de rayos X en polvo) | Ensayo acelerado, estabilidad, 40°C, 75% de HR, 2 meses |
|---|---|
| Forma CI 1 | Todavía existía 99,03% de la muestra inicial |

Ejemplo de ensayo 3: determinación de adsorción-desorción de vapor de agua

5 Se inspeccionó la capacidad de adsorción-desorción de vapor de agua de los cristales de la presente invención, usando BELLSORP-aqua3 disponible en Nippon Bell Co., Ltd. Más específicamente, se distribuyeron aproximadamente 300 mg del compuesto representado por la fórmula (I) en un tubo de medición, se secaron a 50°C durante 30 minutos, y la cantidad de vapor de agua adsorbido en, o desorbido de, el cristal, se determinó en las condiciones siguientes:

Temperatura de adsorción: 25°C, tiempo de equilibrio: 500 s; presión de vapor saturado: 3,169 kPa;

Cantidad introducida en exceso: 0,2 o 1,0 cm³ (temperatura y presión estándar)/g; tolerancia para el aumento o disminución de la cantidad adsorbida: 0,2 o 1,0 cm³ (temperatura y presión estándar)/g.

10 La figura 8 muestra las curvas isotérmicas de adsorción-desorción de vapor de agua, observadas para el cristal de forma CI 1 resultante, forma conforme a la presente invención. Se encontró que la cantidad de agua adsorbida está a un nivel inferior a de 3,0% a 4,0%, y que cualquier cristal experimenta sólo un cambio muy ligero en su estado cristalino, incluso a alta humedad. Por lo tanto, se confirmó claramente que estas sales son bastante estables y que muestran características cristalinas preferidas.

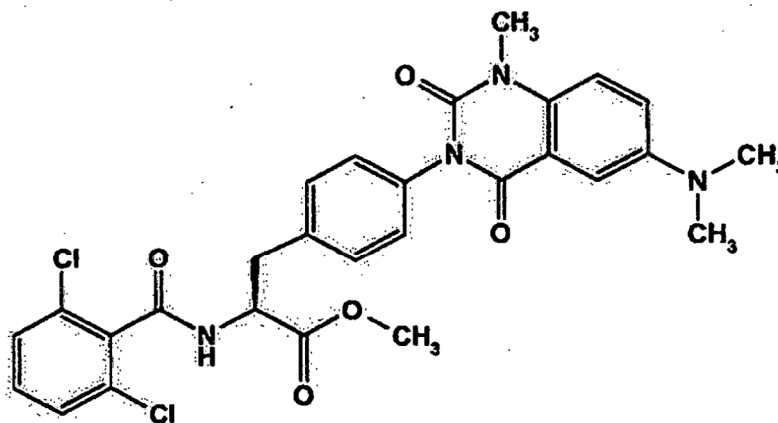
15 **Aplicabilidad industrial**

20 Los cristales de sales del compuesto (I) conforme a la presente invención, que son útiles como agentes inhibidores de α -4-integrina, pueden manipularse fácilmente, tienen una excelente solubilidad en agua, y son útiles como componentes eficaces de agentes terapéuticos o agentes profilácticos para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias, en las que el proceso de adhesión dependiente de α -4-integrina está implicado en la enfermedad, artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, lupus eritematoso disseminado, esclerosis disseminada o múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes (mellitus), enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, reestenosis, hiperplasia tumoral, metástasis tumoral y rechazo de trasplantes.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:

[fórmula química 1]



(I)

5

2. El cristal como se ha descrito en la reivindicación 1, seleccionado de: cristal de forma CI 1 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 20,8, 23,6, 25,3 y 26,9 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma CI 2 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 5,24, 10,39, 21,04, y 21,41 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma CI 3 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,21, 10,13, 10,30, 16,17 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma CI 4 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,07, 17,84, 23,83 y 24,87 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal de forma CI 5 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,09, 22,12, 23,17 y 27,76 en el difractograma de rayos X en polvo; cristal CI 6 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 22,32, 22,90, 26,43 y 26,77 en el difractograma de rayos X en polvo; o cristal de forma CI 7 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 16,65, 20,99, 22,61 y 24,70 en el difractograma de rayos X en polvo.

3. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable conforme a la reivindicación 2, que es un cristal de forma CI 1 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 20,8, 23,6, 25,3 y 26,9 en el difractograma de rayos X en polvo.

4. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable conforme a la reivindicación 2, que es un cristal de forma CI 2 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 5,24, 10,39, 21,04, y 21,41 en el difractograma de rayos X en polvo.

5. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable conforme a la reivindicación 2, que es un cristal de forma CI 3 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,21, 10,13, 10,30, 16,17 en el difractograma de rayos X en polvo.

6. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable conforme a la reivindicación 2, que es un cristal de forma CI 4 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,07, 17,84, 23,83 y 24,87 en el difractograma de rayos X en polvo.

7. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable conforme a la reivindicación 2, que es un cristal de forma CI 5 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 4,09, 22,12, 23,17 y 27,76 en el difractograma de rayos X en polvo.

8. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable conforme a la reivindicación 2, que es un cristal 6 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 22,32, 22,90, 26,43 y 26,77 en el difractograma de rayos X en polvo.

9. Un cristal de una sal de adición de ácido clorhídrico farmacéuticamente aceptable conforme a la reivindicación 2, que es un cristal de forma CI 7 caracterizado por los picos que aparecen en los ángulos (2θ) de difracción de 16,65, 20,99, 22,61 y 24,70 en el difractograma de rayos X en polvo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un cristal como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Un inhibidor de α -4-integrina que comprende un cristal como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 12. Un agente terapéutico o un agente profiláctico para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, en el que el proceso de adhesión dependiente de α -4-integrina está implicado en la enfermedad, que comprende un cristal como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 10 13. Un agente terapéutico o un agente profiláctico para tratar o prevenir artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, lupus eritematoso disseminado, esclerosis disseminada o múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes (mellitus), enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, reestenosis, hiperplasia tumoral, metástasis tumoral y rechazo de trasplantes, caracterizado porque comprende un cristal como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

Fig. 1

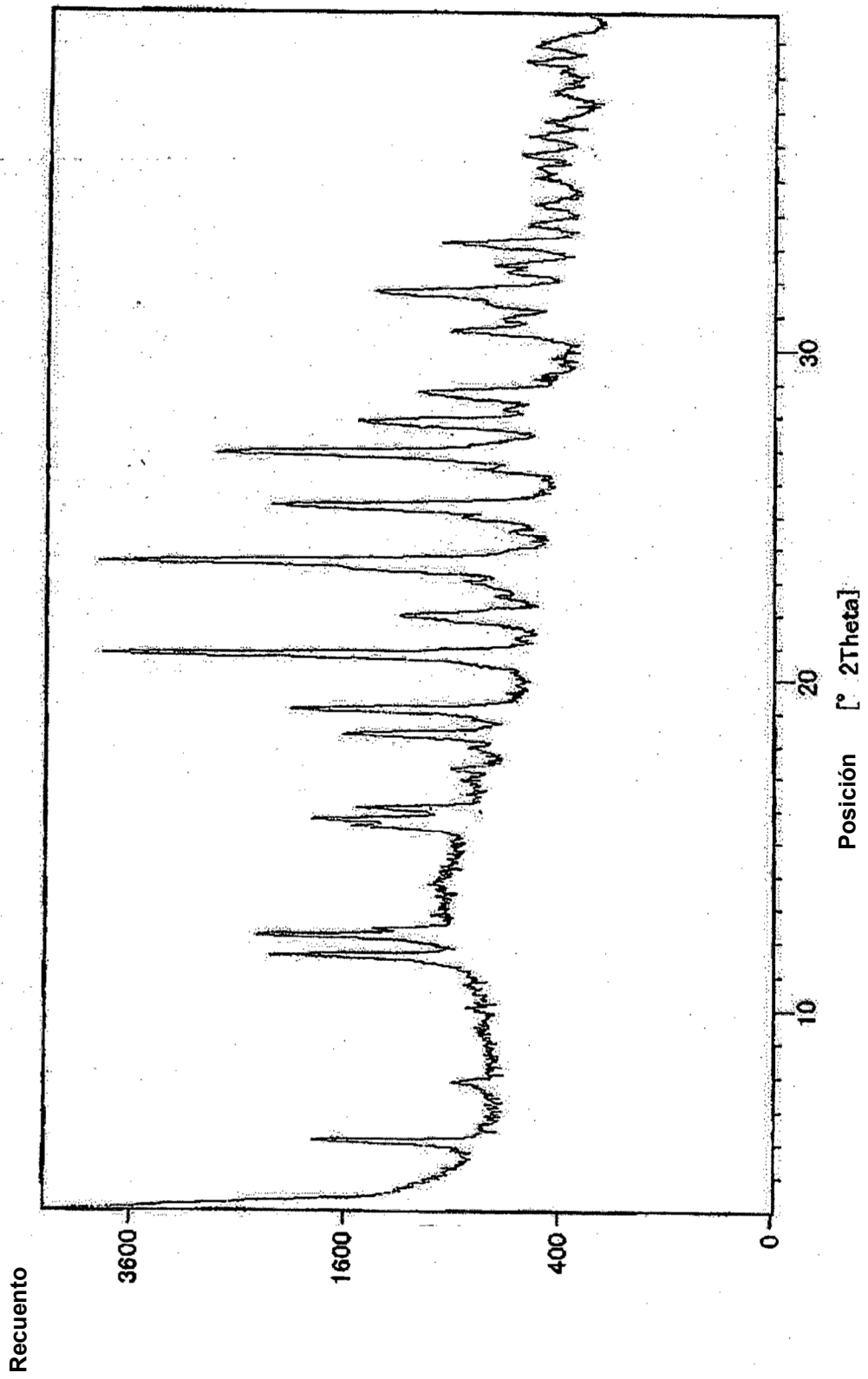


Fig. 2

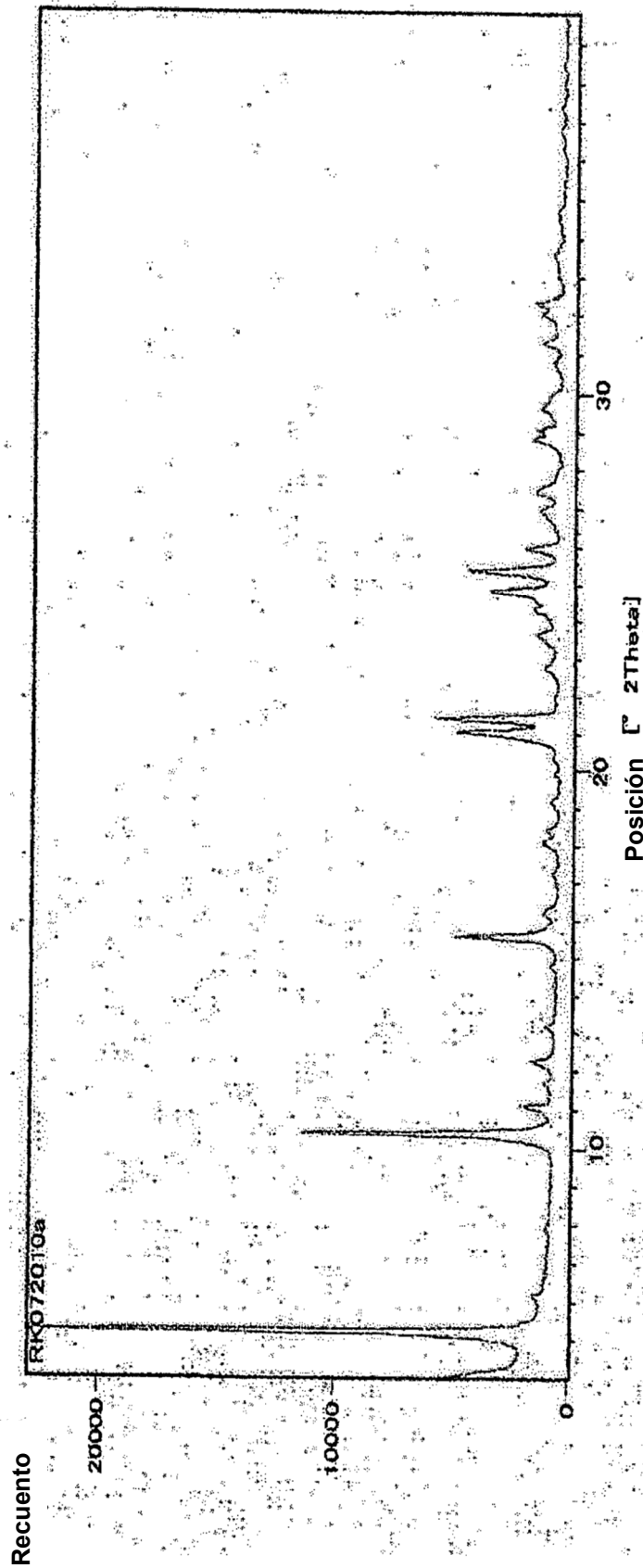


Fig. 3

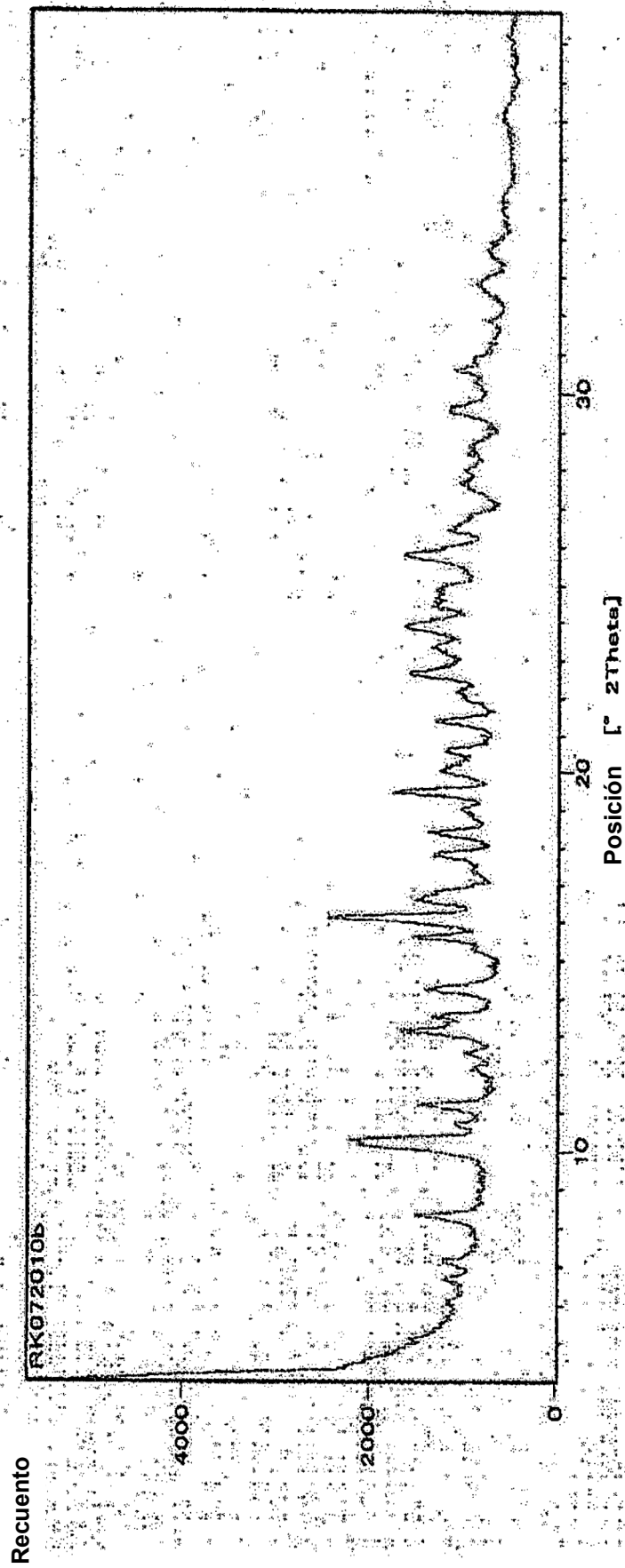


Fig. 4

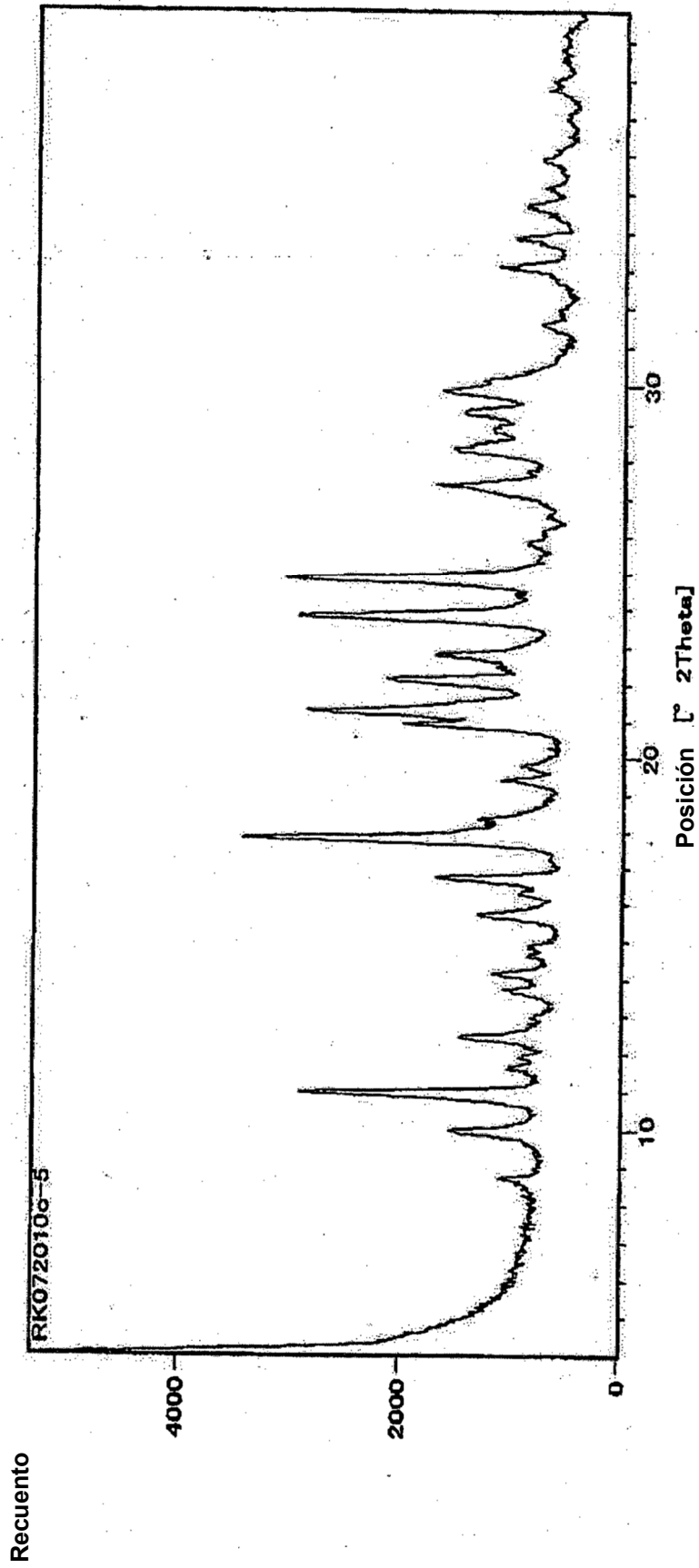


Fig. 5

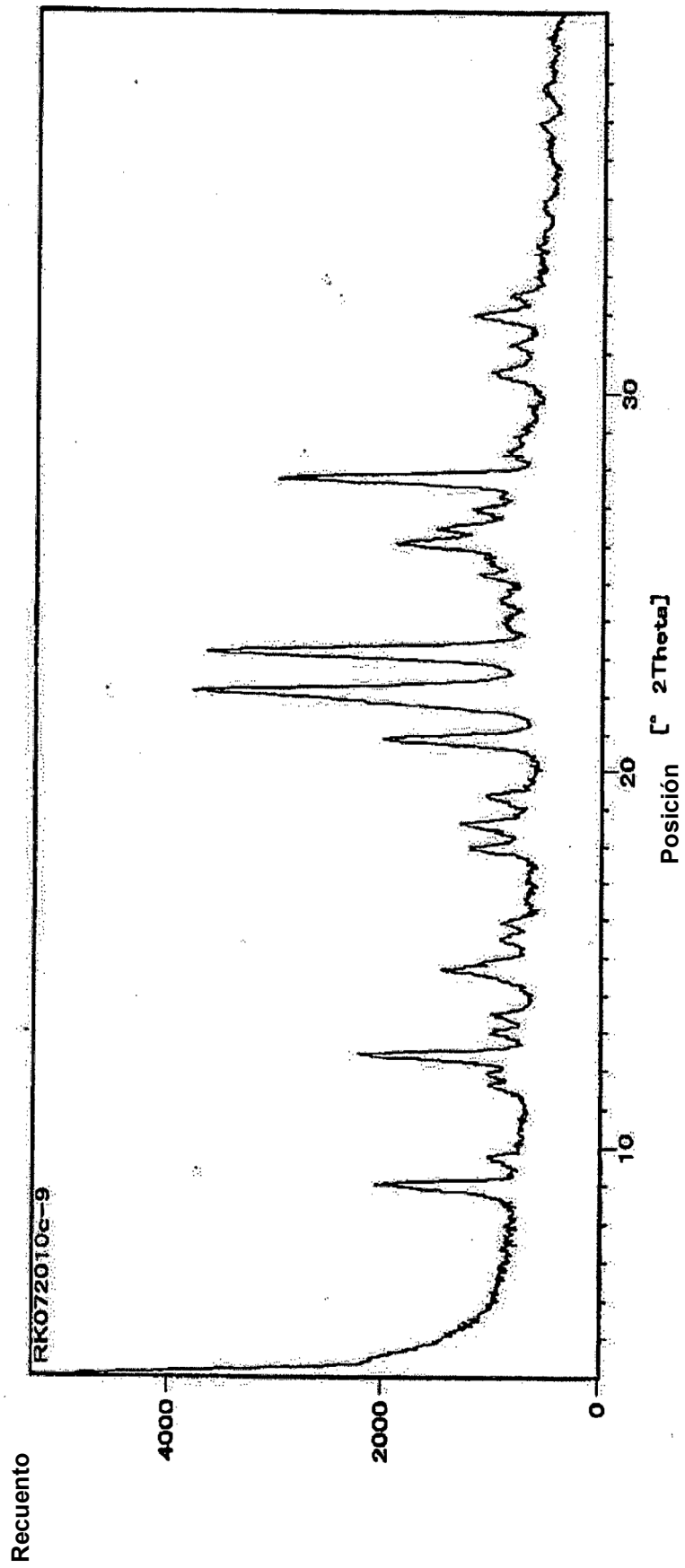


Fig. 6

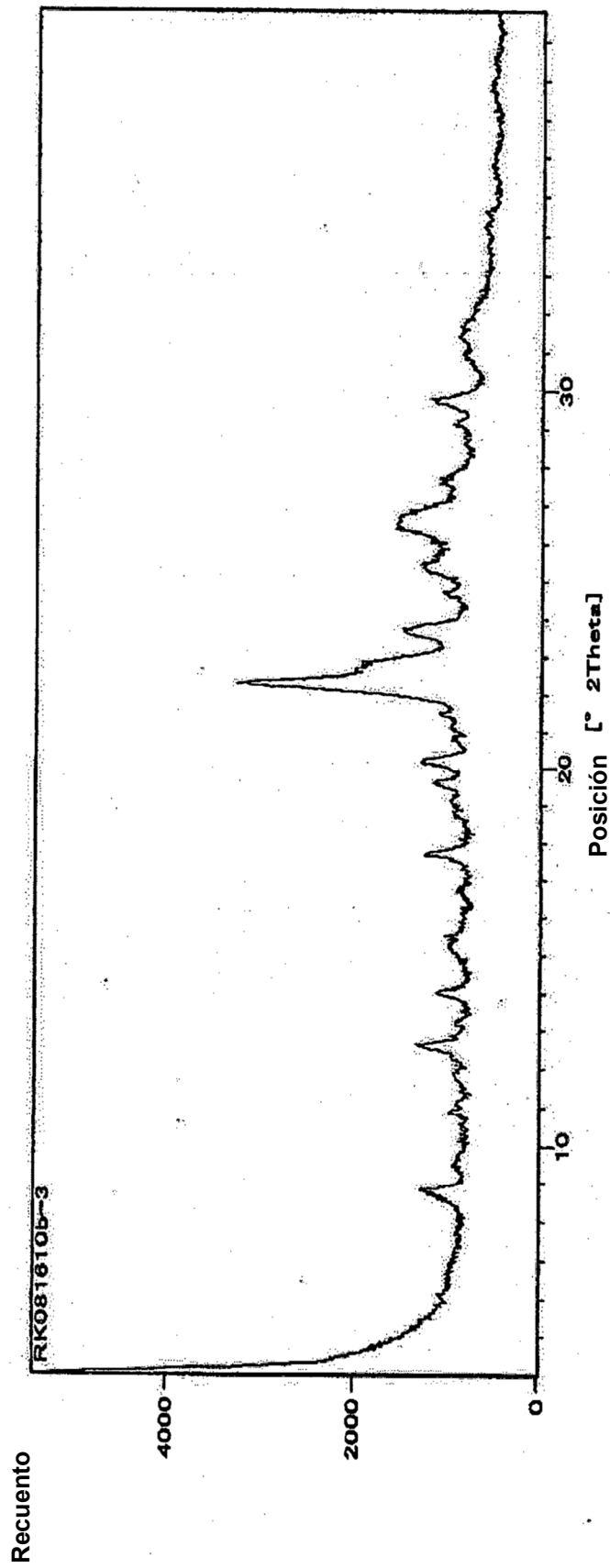


Fig. 7

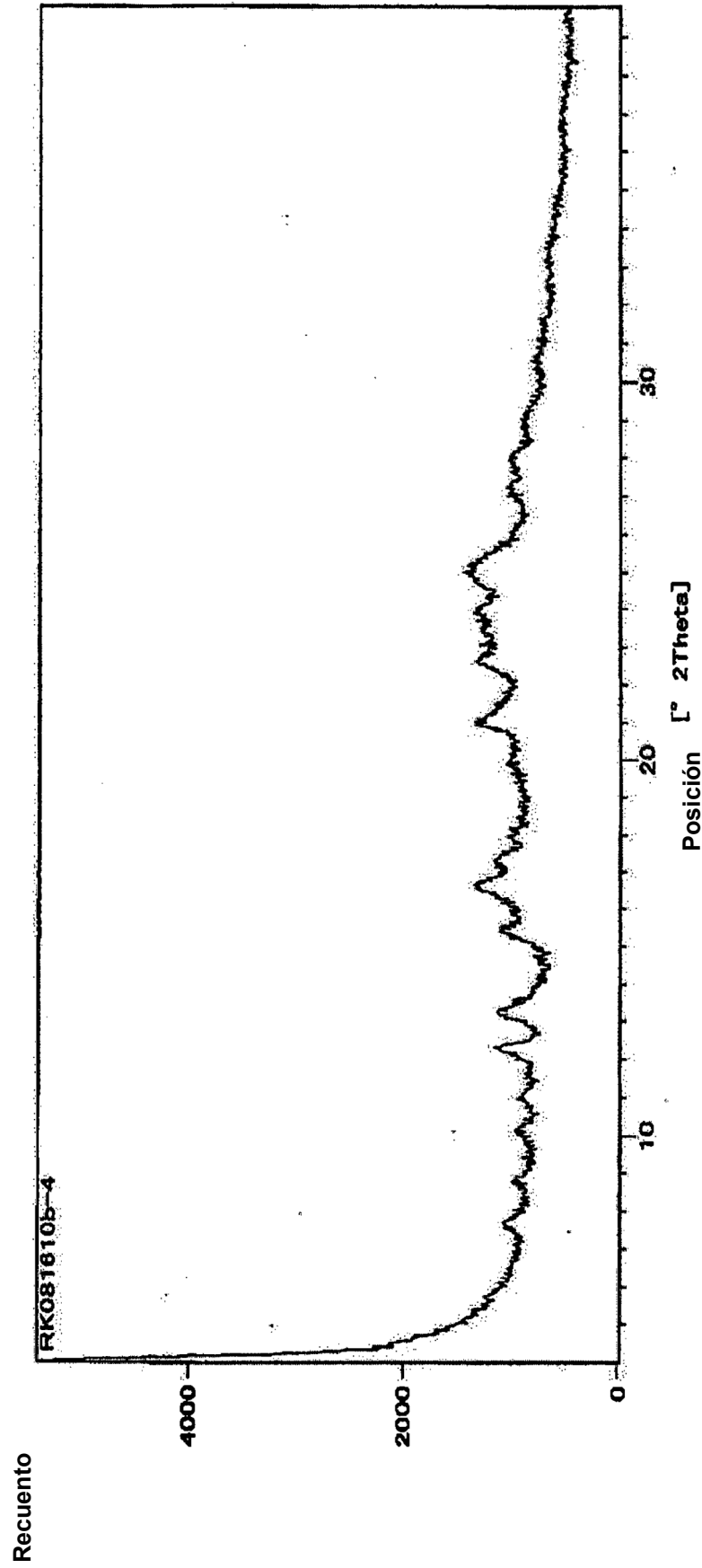


Fig. 8:

Curva isotérmica de adsorción-desorción de vapor de agua de CI 1

