



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0923176-5 B1



(22) Data do Depósito: 16/12/2009

(45) Data de Concessão: 01/12/2020

(54) Título: FORMA CRISTALINA DO SAL DE HEMIFUMARATO DE ÁCIDO 1-(4-{1-[(E)- 4-CICLO-HEXIL-3-TRIFLUORMETIL-BENZILÓXI-IMINO]-ETIL}-2- ETIL-BENZIL)-AZETIDINA-3-CARBOXÍLICO E COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 205/04; A61K 31/397; A61P 35/00; A61P 37/00.

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2008 US 61/203,053.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): LECH CISZEWSKI; PIOTR H. KARPINKI; CHRISTIAN RIEGERT; CASPAR VOGEL; MARILYN DE LA CRUZ; MICHAEL MUTZ; RICARDO SCHNEEBERGER.

(86) Pedido PCT: PCT US2009068143 de 16/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/080409 de 15/07/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/06/2011

(57) Resumo: SAL DE HEMIFUMARATO DE ÁCIDO 1-[4-[1-(4-CICLO-HEXIL-3-TRIFLUOROMETIL-BENZILÓXI-IMINO)-ETIL]-2-ETIL-BENZIL]-AZETIDINA-3-CARBOXÍLICO. A presente invenção refere-se a um sal de hemifumarato ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), a composições farmacêuticas compreendendo este sal, a processos para formar este sal e ao seu uso em tratamento médico. Além disso, a presente invenção também se refere a novas formas polimórficas da forma de sal de hemifumarato do composto I, assim como a composições farmacêuticas compreendendo estas formas polimórficas. a processos para obtenção das mesmas. e ao das mesmas em tratamento médico.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA CRISTALINA DO SAL DE HEMIFUMARATO DE ÁCIDO 1-(4-{1-[(E)-4-CICLO-HEXIL-3-TRIFLUORMETIL-BENZILÓXI-IMINO]-ETIL}-2-ETIL-BENZIL)-AZETIDINA-3-CARBOXÍLICO E COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA"**.

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção se refere a uma nova forma de sal de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (doravante denominado composto I), a composições farmacêuticas compreendendo esta forma de sal, a processos para formar esta forma de sal e ao seu uso em tratamento médico. Além disso, a presente invenção também se refere a formas polimórficas particulares da nova forma de sal do composto I descrito nesta invenção, assim como a composições farmacêuticas compreendendo estas formas polimórficas, a processos para obtenção das mesmas, e ao seu uso em tratamento médico.

Antecedentes da Invenção

[0002] É importante identificar formas de um fármaco que possam ser convenientemente fabricadas, formuladas e administradas a um paciente.

[0003] Além disso, na fabricação de composições de fármacos orais, é importante que o fármaco esteja em uma forma que proporcione concentrações plasmáticas confiáveis e reproduzíveis subsequente à administração ao paciente.

[0004] A estabilidade química, a estabilidade no estado sólido e a "vida de prateleira" da substância de fármaco também constituem fatores particularmente importantes. É ideal que a substância de fármaco e as composições contendo a mesma possam ser armazenadas de forma eficaz por períodos de tempo consideráveis, sem apresentar alguma alteração significativa nas características físico-

químicas do componente ativo (por exemplo, sua composição química, densidade, higroscopicidade e solubilidade).

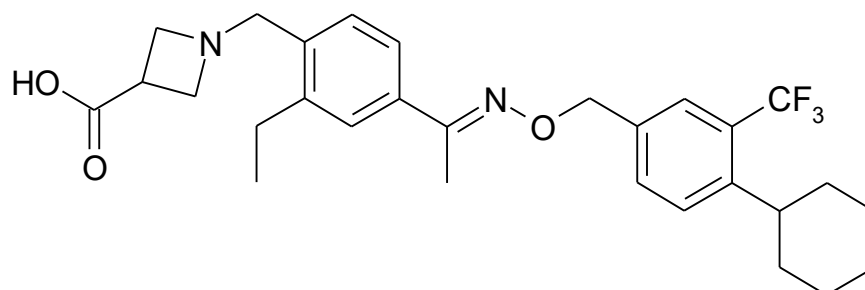
[0005] Além disso, também é importante ser capaz de oferecer o fármaco em uma forma que seja quimicamente tão pura quanto possível.

[0006] Sabemos que materiais amorfos de fármacos podem apresentar alguns problemas neste sentido. Por exemplo, tais materiais são tipicamente difíceis de manipular e formular, oferecem solubilidade incerta, e frequentemente se mostram instáveis e quimicamente impuros.

[0007] A pessoa versada na técnica vai, portanto, perceber que, se um fármaco puder ser facilmente obtido em uma forma cristalina estável, muitos dos problemas acima poderão ser resolvidos. Assim sendo, na fabricação de composições de fármacos comercialmente viáveis e farmaceuticamente aceitáveis, é importante, sempre que possível, oferecer o fármaco em uma forma substancialmente cristalina e estável. Deve-se observar, no entanto, que este objetivo nem sempre pode ser atingido. De fato, com base apenas na estrutura molecular, não é tipicamente possível prever qual será o comportamento de cristalização de um composto, seja em sua forma original ou na forma de um sal. Este só pode ser determinado empiricamente.

[0008] O documento WO2004/103306, cujo conteúdo está aqui incorporado na íntegra a título de referência, descreve uma série de compostos capazes de inibir receptores de EDG. O documento WO2004/103306 ensina que os compostos ali descritos são agentes potencialmente úteis para uso na terapia de inúmeras condições médicas mediadas por linfócitos, tais como, por exemplo, rejeição de transplante, condições autoimunes e câncer. Uma relação completa de condições possíveis está apresentada da página 13, linha 9 até a página 14, linha 3 do documento WO2004/103306. Um composto particular

descrito no documento WO2004/103306 é o ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (composto I), cuja estrutura está mostrada abaixo.



Composto I

[0009] No entanto, no documento WO2004/103306 não consta qualquer descrição de qualquer sal ou formas cristalinas do composto I.

Sumário da Invenção

[00010] Em um primeiro aspecto, é fornecido um sal de hemifumarato do composto I.

[00011] Em um outro aspecto, é fornecida a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I.

[00012] Em um outro aspecto, é fornecida a forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I.

[00013] Em um outro aspecto, é fornecida a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I.

[00014] Em um outro aspecto, é fornecida a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I.

[00015] Em um outro aspecto, é fornecida a forma cristalina E do sal de hemifumarato do composto I.

[00016] Em um outro aspecto, é fornecido um processo para a produção da forma cristalina C sal de hemifumarato do composto I, compreendendo as etapas de:

(i) fornecer uma solução contendo o sal de hemifumarato do composto I; e

(ii) submeter a solução a condições de temperatura e/ou

pressão reduzidas por um período de tempo tal que ocorra a formação de cristais da forma C do sal de hemifumarato do composto I.

Sumário das Figuras

[00017] A Figura 1 mostra um difratograma de XRPD representativo da forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I.

[00018] A Figura 2 mostra um difratograma de XRPD da forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I.

[00019] A Figura 3 mostra um difratograma de XRPD representativo da forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I.

[00020] A Figura 4 mostra um difratograma de XRPD da forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I.

[00021] A Figura 5 mostra um espectro FT-Raman representativo da forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I.

[00022] A Figura 6 mostra um espectro FT-Raman representativo da forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I.

[00023] A Figura 7 mostra um espectro FT-Raman representativo da forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I.

[00024] A Figura 8 mostra um espectro FT-Raman representativo da forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I.

[00025] A Figura 9 mostra um espectro FT-Raman da forma cristalina E do sal de hemifumarato do composto I.

Descrição da Invenção

O sal de hemifumarato do composto I

[00026] Contatou-se agora que o composto I pode ser obtido como um sal de hemifumarato, que possui inúmeras propriedades farmacêuticas vantajosas (incluindo, por exemplo, estabilidade favorável e baixa higroscopicidade) que possibilitam que o mesmo seja convenientemente manipulado, processado e formulado para administração a um paciente.

[00027] Por conseguinte, em um primeiro aspecto, a presente

invenção fornece um sal de hemifumarato do composto I.

[00028] O sal de hemifumarato do composto I pode existir na forma amorfa ou ele pode existir em uma ou mais formas cristalinas, como descrito mais adiante.

[00029] Adequadamente, o sal de hemifumarato do composto I é substancialmente cristalino. Por "substancialmente cristalino" queremos dizer que o grau de cristalinidade, determinado por dados de difração de raios-X por pó, é maior que cerca de 20%, mais convenientemente maior que 60%, ainda mais convenientemente maior que cerca de 80%, e de preferência maior que cerca de 90%.

[00030] As formas cristalinas da presente invenção podem ser caracterizadas por difração de raios-X por pó (XRPD). Outras técnicas, tais como espectroscopia FT-Raman, calorimetria diferencial de varredura (DSC) e absorção dinâmica de vapor também podem ser usadas.

Forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I

[00031] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I.

[00032] A forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se por oferecer um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual àquele mostrado na Figura 1.

[00033] Os picos de difração de raios-X por pó mais proeminentes para a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I estão mostrados na tabela 1:

Tabela 1 – Picos mais proeminentes da forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I

2-Teta em graus	valor d em Angstrom	Intensidade
6,9	12,780	Média
10,1	8,711	Média
10,6	8,315	Média

2-Teta em graus	valor d em Angstrom	Intensidade
12,1	7,280	Média
15,7	5,641	Média
16,2	5,471	Fraca
17,5	5,053	Média
18,1	4,895	Média
20,4	4,357	Média
20,7	4,278	Forte
22,1	4,028	Média
24,0	3,713	Média
27,3	3,268	Média

[00034] De acordo com a presente invenção ela fornece a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 20,7°.

[00035] De acordo com a presente invenção ela fornece a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 6,9°, 17,5°, 18,1°, ou 20,7°.

[00036] De acordo com a presente invenção ela fornece a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca de 2-teta = 6,9°, 17,5°, 18,1°, e 20,7°.

[00037] De acordo com a presente invenção ela fornece a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 6,9°, 10,1°, 10,6°, 12,1°, 17,5°, 18,1° ou 20,7°.

[00038] De acordo com a presente invenção ela fornece a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos

específicos a cerca de 2-teta = 6,9°, 10,1°, 10,6°, 12,1°, 17,5°, 18,1° ou 20,7°.

[00039] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca dos valores listados na tabela 1 acima.

[00040] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios-X por pó mostrado na Figura 1.

[00041] A forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se ainda por ter um espectro FT-Raman substancialmente igual àquele mostrado na Figura 5.

[00042] Também de acordo com a presente invenção, oferecemos um processo para a produção da forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, compreendendo as etapas de:

(i) fornecer uma solução contendo o sal de hemifumarato do composto I; e

(ii) submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas por um período de tempo tal que ocorra a formação de cristais da forma A do sal de hemifumarato do composto I.

Forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I

[00043] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece a forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I.

[00044] A forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se por oferecer um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual àquele mostrado na Figura 2.

[00045] A forma cristalina B possui apenas um único pico de XRPD a 2,7° (2-teta).

[00046] Por conseguinte, de acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 2,7^\circ$.

[00047] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios-X por pó mostrado na Figura 2.

[00048] A forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se ainda por ter um espectro FT-Raman substancialmente igual àquele mostrado na Figura 6.

Forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I

[00049] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I.

[00050] A forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se por oferecer um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual àquele mostrado na Figura 3.

[00051] Os picos de difração de raios-X por pó mais proeminentes para a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I estão mostrados na tabela 2:

Tabela 2 – Picos mais proeminentes da forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I

2-Teta em graus	Intensidade
7,0	forte
9,5	média
11,3	média
12,5	média
15,2	média
18,0	média
19,4	média
21,4	forte
21,8	média
24,7	média

[00052] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma

cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 7^\circ$.

[00053] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 21,4^\circ$.

[00054] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 7^\circ$ e $21,4^\circ$.

[00055] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 7^\circ, 9,5^\circ, 12,5^\circ, 15,2^\circ$ e $21,4^\circ$.

[00056] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca dos valores de 2-teta listados na tabela 2 acima.

[00057] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios-X por pó mostrado na Figura 3.

[00058] A forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se ainda por ter um espectro FT-Raman substancialmente igual àquele mostrado na Figura 7.

[00059] Também de acordo com a presente invenção, oferecemos um processo para a produção da forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, compreendendo as etapas de:

(i) fornecer uma solução contendo o sal de hemifumarato do composto I; e

(ii) submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas por um período de tempo tal que ocorra a formação de cristais da forma C do sal de hemifumarato do composto I.

Forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I

[00060] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I.

[00061] A forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se por oferecer um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual àquele mostrado na Figura 4.

[00062] Os picos de difração de raios-X por pó mais proeminentes para a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I estão mostrados na tabela 3:

Tabela 3 – Picos mais proeminentes da forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I

2-Teta em graus	Intensidade
3,5	média
7,1	média
10,7	forte
12,0	média
14,3	média
20,0	média
21,5	forte
25,2	média

[00063] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 10,7°.

[00064] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 21,5°.

[00065] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma

cristalina D do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 10,7^\circ$ e $21,5^\circ$.

[00066] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 7,1^\circ$, $10,7^\circ$, ou $21,5^\circ$.

[00067] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 7,1^\circ$, $10,7^\circ$ e $21,5^\circ$.

[00068] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com picos específicos a cerca dos valores mostrados na tabela 3 acima.

[00069] De acordo com a presente invenção é fornecida a forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios-X por pó mostrado na Figura 4.

[00070] A forma cristalina D do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se ainda por ter um espectro FT-Raman substancialmente igual àquele mostrado na Figura 8.

Forma cristalina E do sal de hemifumarato do composto I

[00071] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece a forma cristalina E do sal de hemifumarato do composto I.

[00072] A forma cristalina E do sal de hemifumarato do composto I caracteriza-se por oferecer um espectro FT-Raman substancialmente igual àquele mostrado na Figura 9.

[00073] As formas cristalinas do sal de hemifumarato do composto I,

particularmente a forma cristalina A, mostraram possuir estabilidade particularmente boa e baixa higroscopicidade.

[00074] O termo "estabilidade" conforme definido neste relatório inclui estabilidade química e/ou estabilidade no estado sólido.

[00075] Por "estabilidade química" incluímos o fato de que os respectivos compostos podem ser armazenados em uma forma isolada, ou na forma de uma formulação na qual eles são apresentados em mistura com veículos, diluentes ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, em uma forma de dosagem oral, tal como comprimido, cápsula etc.), em condições normais de armazenamento, com um grau limitado de degradação química ou decomposição.

[00076] Por "estabilidade no estado sólido" incluímos o fato de que os respectivos compostos podem ser armazenados em uma forma sólida isolada, ou na forma de uma formulação sólida na qual eles são apresentados em mistura com veículos, diluentes ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, em uma forma de dosagem oral, tal como comprimido, cápsula etc.), em condições normais de armazenamento, com um grau insignificante de transformação do estado sólido (por exemplo, cristalização, recristalização, transição de fase do estado sólido, hidratação, desidratação, solvatação ou dessolvatação).

[00077] É conhecido na técnica que pode-se obter um padrão de difração de raios-X por pó que apresenta um ou mais erros de medição dependendo das condições de medição (tais como equipamento, preparação da amostra ou máquina usada). Em particular, é sabido, de um modo geral, que as intensidades em um padrão de difração de raios-X por pó podem flutuar dependendo das condições de medição e da preparação da amostra. Por exemplo, as pessoas versadas na técnica de difração de raios-X por pó vão perceber que a intensidade relativa dos picos pode ser afetada, por exemplo, por grãos com mais de 30

microns de tamanho e relações de aspecto não unitárias, o que pode afetar a análise das amostras. Os versados na técnica também vão perceber que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura exata em que a amostra repousa no difratômetro e a calibração zero do difratômetro. A planaridade da superfície da amostra também pode ter um pequeno efeito. Portanto o versado na técnica vai perceber que os dados de padrão de difração apresentados neste relatório não devem ser interpretados como absolutos (para mais informações vide Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). Por conseguinte, deve ficar entendido que as formas cristalinas do sal de hemifumarato do composto I da presente invenção não se limitam aos cristais que fornecem padrões de difração de raios-X por pó idênticos aos padrões de difração de raios-X por pó mostrados nas Figuras anexas e que quaisquer cristais que fornecem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente igual àquele mostrado nas Figuras se enquadram no escopo da presente invenção. O versado na técnica de difração de raios-X por pó é capaz de determinar a substancial identidade de padrões de difração de raios-X por pó.

[00078] Nos parágrafos precedentes que definem os picos de difração de raios-X por pó para as formas cristalinas do sal de hemifumarato do composto I, o termo "a cerca de" é usado na expressão "...a cerca de $2\theta = \dots$ " para indicar a posição exata dos picos (isto é, os valores do ângulo 2θ mencionados) não devem ser interpretados como valores absolutos. Também especificamos nos parágrafos precedentes que as formas cristalinas do sal de hemifumarato do composto I fornecem padrões de difração de raios-X por pó 'substancialmente' iguais aos padrões de difração de raios-X por pó mostrados nas Figuras anexas. Será observado que o uso do termo 'substancialmente' neste contexto também pretende indicar que os

valores do ângulo 2-teta dos padrões de difração de raios-X por pó podem variar ligeiramente em consequência das variações experimentais inerentes que podem ocorrer com estas medições. Consequentemente, os traçados dos picos mostrados nas Figuras não podem ser interpretados como absolutos.

[00079] Geralmente, um erro de medição de um ângulo de difração em um difratograma de raios-X por pó é de cerca de $2\text{-teta} = 0,2^\circ$ ou menos e tal grau de erro de medição deve ser levado em conta quando considerando os dados do padrão de difração de raios-X por pó descritos neste relatório. Portanto, onde indicado, por exemplo, que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X por pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 15,2^\circ$ então esta informação deve ser interpretada como $2\text{-teta} = 15,2^\circ$ mais ou menos $0,2^\circ$.

[00080] Da mesma forma, a intensidade dos picos individuais em um espectro FT-Raman também deve variar ligeiramente dependendo da amostra em questão e das condições de medição, mas o especialista na técnica será capaz de determinar se dois espectros FT-Raman são substancialmente iguais.

Processo de preparação

[00081] De acordo com um outro aspecto da invenção, fornecemos um método de preparação de um sal de hemifumarato do composto I, o referido método compreendendo a etapa de reagir a base livre do composto I com ácido fumárico na presença de um solvente adequado.

[00082] A base livre do composto I pode ser preparada de acordo com o procedimento apresentado no exemplo 3 do documento WO2004/103306.

[00083] Qualquer solvente adequado pode ser usado para formar o sal de hemifumarato do composto I, embora o solvente e as condições experimentais possam ter influência na forma de estado sólido do sal de

hemifumarato que é obtida.

[00084] A pessoa versada na técnica será capaz de selecionar os tempos e as condições reacionais apropriadas para realizar a reação de formação do sal.

[00085] Adequadamente, a base livre do composto I é dissolvida junto com ácido fumárico em um solvente adequado (tal como aqueles descritos nos exemplos que se seguem). Alternativamente, uma solução de base livre do composto I pode ser dissolvida em um solvente adequado e misturada com uma solução de ácido fumárico (que é dissolvida seja no mesmo solvente ou em um solvente compatível). Adequadamente, a solução é agitada para facilitar a mistura da base livre do composto I e do ácido fumárico. A solução pode ser misturada à temperatura ambiente embora o procedimento também possa ser realizado a temperaturas mais altas.

[00086] O sal de hemifumarato do composto I da invenção pode ser isolado usando-se técnicas que são bastante conhecidas pelos especialistas na técnica, por exemplo, decantação, filtração ou centrifugação. Adequadamente, o sal é recolhido por filtração.

[00087] O método pode adicionalmente compreender as etapas adicionais de lavar o sal de hemifumarato do composto I com um solvente adequado; e secar o sal. De preferência o sal lavado é seco a vácuo. Será percebido pelo versado na técnica que a temperatura de secagem e o tempo de secagem pode afetar as propriedades do estado sólido dos compostos que se encontram na forma de solvatos (por exemplo dessolvatação pode ocorrer a temperaturas elevadas e/ou pressão reduzida).

[00088] As formas cristalinas particulares A a E do sal de hemifumarato do composto I podem ser formadas por cristalização do sal de hemifumarato a partir de diferentes sistemas solventes e em diferentes condições, como descrito ainda nos exemplos que se

seguem.

[00089] Em alguns casos, uma forma cristalina particular do sal de hemifumarato do composto I pode ser formada por reação da base livre do composto I com ácido fumárico em condições específicas. Em outros casos, uma forma cristalina particular pode ser preparada por recristalização do sal de hemifumarato do composto I em certas condições específicas.

[00090] A invenção também fornece um processo para preparar a forma cristalina C do sal de hemifumarato do composto I, compreendendo as etapas de:

(i) fornecer uma solução contendo o sal de hemifumarato do composto I; e

(ii) submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas por um período de tempo tal que ocorra a formação de cristais da forma C do sal de hemifumarato do composto I.

[00091] No método acima, a solução da etapa (i) pode ser preparada por dissolução do sal de hemifumarato em um solvente adequado. A escolha de um solvente adequado é de conhecimento do versado na técnica. Um exemplo de um solvente adequado para a preparação da forma C do sal de hemifumarato é um álcool, por exemplo, etanol.

[00092] A solução da etapa (i) pode ser preparada a uma temperatura elevada, isto é, uma temperatura acima das condições ambientes (por exemplo, 25°C). A temperatura elevada é de preferência inferior a 70°C, tal como inferior a 60°C, por exemplo, inferior a 50°C ou inferior a 45°C.

[00093] A partir de um perfil de temperatura e solubilidade gerado para as formas cristalinas A e C, vemos que ambas as formas exibem um perfil de solubilidade semelhante em etanol a temperatura abaixo de 50°C (com a forma C exibindo solubilidade mais alta a temperaturas superiores a 50°C). No entanto, surpreendentemente, é possível obter

altos rendimentos da forma C (por exemplo, superiores a 60%, 70%, 80%, 90%, 99%) a temperaturas inferiores a 50°C usando-se o método acima. Sem querer se ater à teoria, acredita-se que este resultado surpreendente se deve ao fato de a forma C exibir cinética de precipitação mais rápida que a forma A.

[00094] Quando submetemos a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas, a temperatura, a pressão ou ambas podem ser reduzidas. Nas modalidades preferidas, tanto a temperatura quanto a pressão são reduzidas, por exemplo, reduzindo-se a temperatura e em seguida reduzindo-se a pressão.

[00095] Subsequente à etapa de submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas, a solução pode ser submetida a uma etapa de filtração para recuperar os cristais de forma C, formados no processo.

[00096] Nas modalidades em que a temperatura é reduzida, a redução de temperatura pode ser maior que 5°C. A redução de temperatura também pode ser menor que 30°C, por exemplo, menor que 20°C ou menor que 15°C. Em um aspecto, a redução de temperatura está na faixa de 8-12°C, por exemplo, cerca de 10°C.

[00097] Nas modalidades em que a pressão é reduzida, a pressão pode ser reduzida para um valor menor que 20 KPa (200 mBar), por exemplo menor que 10 KPa (100 mBar) ou menor que 5 KPa (50 mBar). Quando reduzida, a pressão geralmente será maior que 1 KPa (10 mBar). Em um aspecto, a pressão é reduzida para um valor na faixa de 1-3 KPa (10-30 mBar) por exemplo cerca de 2 KPa (20 mBar).

[00098] O tempo necessário para a formação de cristais do polimorfo C em solução durante e/ou depois da etapa de redução da temperatura e/ou da pressão do sal de hemifumarato (por exemplo, antes do isolamento dos cristais da solução, por exemplo, por filtração) vai depender das condições reacionais. Em geral, para evitar perda

significativa dos cristais de forma C depois de formados (por exemplo, por conversão em cristais de forma A) em solução, o tempo será inferior a 4 horas, por exemplo, inferior a 3 horas, tal como inferior a 2 horas ou inferior a 90 minutos, por exemplo, cerca de uma hora.

[00099] Para maximizar o rendimento de cristais de forma C da solução, o tempo necessário para a formação de cristais do polimorfo C em solução durante e/ou depois da etapa de redução da temperatura e/ou da pressão do sal de hemifumarato (por exemplo, antes do isolamento dos cristais da solução, por exemplo, por filtração) geralmente será superior a 1 minuto, por exemplo, superior a 5 minutos ou superior a 15 minutos tal como superior a 30 minutos.

[000100] Para otimizar a formação da forma C, isto é, maximizar sua formação a partir da solução e minimizar sua perda devido à conversão em outras formas, o tempo pode variar na faixa de 30-90 minutos, por exemplo 45-75 minutos por exemplo cerca de uma hora.

[000101] A invenção também fornece um processo para preparar a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, compreendendo as etapas de:

(i) fornecer um solvente contendo o sal de hemifumarato do composto I; e

(ii) submeter o líquido a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas por um período de tempo tal que ocorra a formação de cristais da forma A do sal de hemifumarato do composto I.

[000102] No método acima, a solução da etapa (i) pode ser preparada por dissolução do sal de hemifumarato em um solvente adequado. A escolha de um solvente adequado é de conhecimento do versado na técnica. Um exemplo de um solvente adequado para a preparação da forma A do sal de hemifumarato é um álcool, por exemplo, etanol. O solvente também pode ser uma mistura de álcool (por exemplo, etanol) com ácido (por exemplo, ácido fumárico) e opcionalmente água, por

exemplo, uma mistura de etanol, ácido fumárico e água, por exemplo, uma solução saturada a 4,35% de ácido fumárico em uma mistura 80%:20% de etanol:água.

[000103] O líquido contendo o sal de hemifumarato do composto I também pode ser preparado por sementeira de um solvente (por exemplo, qualquer um dos solventes mencionados acima) com o sal de hemifumarato do composto I na forma cristalina por exemplo para dar uma solução contendo cristais do sal de hemifumarato do composto I por exemplo cristais da forma A.

[000104] A solução da etapa (i) pode ser preparada a uma temperatura elevada, isto é, uma temperatura acima das condições ambientes (por exemplo, 25°C). A temperatura elevada é de preferência inferior a 70°C, tal como inferior a 60°C ou inferior a 55°C. A temperatura elevada também pode ser superior a 30°C, por exemplo, superior a 40°C ou 45°C. Em um aspecto, a temperatura é de cerca de 50°C.

[000105] Depois da etapa (i), nos casos em que a solução contém cristais do sal de hemifumarato do composto I, a solução pode percorrer um ciclo de temperatura durante o qual a temperatura da solução é aumentada até um nível superior à temperatura elevada (por exemplo, um nível que é superior a 80%, por exemplo, superior a 90%, por exemplo superior a 99%, por exemplo substancialmente todos os cristais presentes na solução encontram-se na forma A) e em seguida reduzida para um nível abaixo da temperatura elevada (por exemplo, para uma temperatura que é superior a 80%, por exemplo, superior a 90%, por exemplo, superior a 99%, por exemplo, substancialmente todos os cristais presentes na solução encontram-se na forma C) antes de a temperatura ser novamente aumentada até um valor acima da temperatura elevada. Este estágio de ciclagem garante que os cristais estejam predominantemente na forma A desejada antes do estágio de submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas

no estágio (ii) acima. Além disso, a transformação dos cristais da forma A para a forma C e de volta para a forma A também serve para reduzir o nível de impurezas nos cristais. A solução pode percorrer o ciclo descrito acima uma ou mais vezes, por exemplo, 2 ou mais; 3 ou mais ou 4 ou mais vezes. A solução pode percorrer o ciclo 10 vezes ou menos, por exemplo, 8 vezes ou menos, tal como 6 vezes ou menos. Em um aspecto, a solução percorre o ciclo 1-3, por exemplo, duas vezes.

[000106] Em um aspecto, a temperatura é aumentada acima da temperatura elevada em cerca de 20°C ou menos, por exemplo, cerca de 15°C ou menos ou cerca de 10°C ou menos, por exemplo, cerca de 5°C ou menos. A temperatura também pode ser aumentada acima da temperatura elevada em cerca de 1°C ou mais, por exemplo, cerca de 2°C ou mais, tal como 3°C ou mais. Em um aspecto, a temperatura é aumentada acima da temperatura elevada em cerca de 3-10°C, por exemplo, cerca de 4-10°C tal como 5-10°C, por exemplo, cerca de 5°C.

[000107] Em um aspecto, a temperatura é reduzida abaixo da temperatura elevada em cerca de 20°C ou menos, por exemplo, cerca de 15°C ou menos ou cerca de 10°C ou menos, por exemplo, cerca de 5°C ou menos. A temperatura pode ser reduzida abaixo da temperatura elevada em cerca de 1°C ou mais, por exemplo, cerca de 2°C ou mais, tal como 3°C ou mais. Em um aspecto, a temperatura é reduzida abaixo da temperatura elevada em cerca de 3-10°C, por exemplo, cerca de 4-10°C tal como 5-10°C, por exemplo, cerca de 5°C.

[000108] Durante o ciclo, o aumento de temperatura pode ser igual ou diferente da redução de temperatura, por exemplo, igual. Em um aspecto, a temperatura é aumentada acima da temperatura elevada e em seguida reduzida abaixo da temperatura elevada em cerca de 20°C ou menos, por exemplo, cerca de 15°C ou menos, ou cerca de 10°C ou menos, por exemplo, cerca de 5°C ou menos, por exemplo, cerca de

5°C. Alternativamente ou adicionalmente, a temperatura é aumentada acima da temperatura elevada e em seguida reduzida abaixo da temperatura elevada em cerca de 3-10°C, por exemplo, cerca de 4-10°C tal como 5-10°C, por exemplo, cerca de 5°C.

[000109] Quando a solução é submetida a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas, a temperatura, a pressão ou ambas podem ser reduzidas. Nas modalidades preferidas, tanto a temperatura quanto a pressão são reduzidas. A temperatura pode ser reduzida seja simultaneamente, sequencialmente (por exemplo, reduzindo-se a temperatura e em seguida reduzindo-se a pressão ou vice-versa) ou em estágios (por exemplo, reduzindo-se a temperatura, reduzindo-se a pressão e em seguida reduzindo-se novamente a temperatura).

[000110] Nas modalidades em que a temperatura e a pressão são reduzidas em estágios, a temperatura é de preferência inicialmente reduzida para uma temperatura de 25°C ou mais antes de a solução ser submetida a condições de pressão reduzida, esta temperatura inicial sendo também de preferência inferior a 35°C, por exemplo, cerca de 30°C. A solução pode então ser submetida a condições de pressão reduzida.

[000111] Subsequente à etapa de submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas, a solução pode ser submetida a uma etapa de filtração para recuperar os cristais de forma A, formados no processo.

[000112] Nas modalidades em que a temperatura é reduzida, a redução total de temperatura pode ser maior que 5°C, por exemplo, maior que 10°C, maior que 15°C, maior que 20°C ou maior que 25°C. A redução de temperatura também pode ser menor que 40°C, por exemplo, menor que 30°C, por exemplo, menor que 20°C. Em um aspecto, a redução de temperatura varia na faixa de 35-25°C, por exemplo, cerca de 30°C.

[000113] Para maximizar a quantidade de cristal de forma A, a redução de temperatura de preferência ocorre lentamente, por exemplo, a uma taxa de 10°C/hora ou menos, por exemplo 8°C/hora ou menos, 6°C/hora ou menos, ou 4°C/hora ou menos. A temperatura também pode ser reduzida a uma taxa maior que 1°C/hora, por exemplo, maior que 2°C/hora.

[000114] Nas modalidades em que a pressão é reduzida, a pressão pode ser reduzida para um valor inferior a 30 KPa (300 mBar), por exemplo inferior a 20 KPa (200 mBar) ou inferior a 10 KPa (100 mBar). Quando reduzida, a pressão geralmente será superior a 3 KPa (30 mBar). Em um aspecto, a pressão é reduzida para um valor de cerca de 10 KPa (100 mBar). A redução de pressão geralmente será usada para reduzir o nível de solvente, por exemplo, em mais de 5%, por exemplo, mais de 10%, tal como mais de 15%. O nível de solvente pode ser reduzido em menos de 50%, por exemplo, menos de 40% tal como menos de 30% ou menos de 20%.

[000115] O tempo necessário para a formação de cristais do polimorfo A em solução durante e/ou depois da etapa de redução da temperatura e/ou da pressão do sal de hemifumarato (por exemplo, antes do isolamento dos cristais da solução por exemplo por filtração) vai depender das condições reacionais. Em geral, para promover a formação de cristais de forma A, o tempo pode ser superior a 2 horas, por exemplo superior a 3 horas, por exemplo, superior a 4 ou superior a 5 ou 6 horas. O tempo também pode ser inferior a 36 horas, por exemplo, inferior a 24 horas, por exemplo, inferior a 12 ou 8 horas.

[000116] Em um aspecto preferido, oferecemos um processo para preparar a forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I, compreendendo as etapas de:

(i) fornecer um solvente contendo o sal de hemifumarato do composto I, em que a solução é preparada à temperatura elevada e

contém sal de hemifumarato na forma cristalina; e

(ii) submeter o líquido a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas por um período de tempo tal que ocorra a formação de cristais da forma A do sal de hemifumarato do composto I,

em que antes da etapa (ii) a solução percorre um ciclo de temperatura durante o qual a temperatura da solução é aumentada até um nível superior à temperatura elevada e em seguida reduzida para um nível abaixo da temperatura antes de a temperatura ser novamente aumentada até um valor acima da temperatura elevada.

[000117] Neste aspecto, a temperatura elevada pode ser de cerca de 50°C.

[000118] Neste aspecto, a temperatura pode ser aumentada acima da temperatura elevada e em seguida reduzida abaixo da temperatura elevada em cerca de 3-10°C, por exemplo, cerca de 4-10°C.

[000119] Neste aspecto, na etapa (ii) a redução de temperatura pode ocorrer em estágios, isto é, a temperatura é reduzida, a pressão é reduzida e em seguida a temperatura é novamente reduzida. A temperatura pode ser inicialmente reduzida para um valor de 25-35°C, por exemplo, cerca de 30°C antes de a pressão ser reduzida. A temperatura pode então ser reduzida para cerca de 20-25°C, por exemplo, cerca de 20°C.

[000120] Mais detalhes experimentais estão dados nos exemplos.

Preparações farmacêuticas e usos médicos

[000121] De acordo com a invenção, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E as definidas neste relatório) pode ser administrado por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, brônquica, por qualquer outra via parenteral, ou *via* inalação, na forma de uma preparação farmacêutica compreendendo o sal ou uma de suas cristalinas A a E em uma forma de dosagem farmacêuticamente

aceitável.

[000122] Tipicamente, portanto, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) da invenção pode ser administrado por via oral ou parenteral ("via parenteral", conforme usado neste relatório, se refere a modos de administração que incluem injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutânea e intra-articular) a um hospedeiro. No caso de animais maiores, tais como seres humanos, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) pode ser administrado isolado como uma alternativa à administração como composições em combinação com diluentes, excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

[000123] Dependendo do distúrbio e do paciente a ser tratado, assim como da via de administração, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) pode ser administrado em doses variáveis (vide abaixo).

[000124] O sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) pode ser ainda processado antes de ser formulado como uma formulação farmacêutica adequada, por exemplo eles podem moídos ou triturados em partículas menores.

[000125] De acordo com um outro aspecto da invenção, oferecemos uma composição farmacêutica compreendendo o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) já definidas neste relatório em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

[000126] A quantidade do sal de hemifumarato do composto I da invenção que é empregada em tal composição vai depender da condição a ser tratada, e do paciente a ser tratado, assim como das formas cristalinas que são empregadas, mas esta quantidade pode ser determinada independente da invenção.

[000127] As composições farmacêuticas desta invenção para injeção parenteral compreendem adequadamente soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis e farmaceuticamente aceitáveis assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes do uso. Exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, entre outros), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais (tais como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis tais como etil oleato. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões e pelo uso de tensoativos.

[000128] Estas composições também podem conter adjuvantes tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. Prevenção da ação de micro-organismos pode ser garantida pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol ou ácido fenol sórbico. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos tais como açúcares ou cloreto de sódio, por exemplo. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser obtida pela inclusão de agentes (por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina) que retardam a absorção.

[000129] Em alguns casos, para prolongar o efeito do fármaco, é desejável diminuir a absorção do fármaco por meio de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com pouca solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco depende então de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada

de uma forma medicamentosa administrada por via parenteral é conseguida por dissolução ou suspensão do fármaco em um veículo oleoso.

[000130] Formas de depósito injetáveis são adequadamente feitas formando-se matrizes microencapsuladas do fármaco em polímeros biodegradáveis, por exemplo, polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção do fármaco para o polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação do fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações de depósito injetáveis também podem ser preparadas por aprisionamento do fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos do corpo. As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro retentor de bactérias ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersadas em água estéril ou outros meios injetáveis estéreis imediatamente antes do uso.

[000131] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) é tipicamente misturado com pelo menos um excipiente ou veículo inerte e farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou um ou mais de: a) cargas ou extensores tais como amidos lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico; b) aglutinantes tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia; c) umectantes tais como glicerol; d) agentes desintegrantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio; e) agentes retardadores de solução tais como parafina; f) aceleradores de absorção tais como

compostos de amônio quaternário; g) agentes umectantes tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerol; h) absorventes tais como argila tipo caulim e bentonita e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem também pode compreender agentes tamponantes. Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina mole e dura cheias usando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite assim como polietileno glicol de alto peso molecular, por exemplo.

[000132] Adequadamente, as formulações orais contêm um auxiliar de dissolução. O auxiliar de dissolução não tem sua identidade limitada contanto que seja farmacologicamente aceitável. Exemplos incluem agentes tensoativos não iônicos, tais como ésteres de ácidos graxos de sacarose, ésteres de ácidos graxos de glicerol, ésteres de ácidos graxos de sorbitan (por exemplo, trioleato de sorbitan), polietileno glicol, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, ésteres de ácidos graxos de polioxietileno sorbitan, alquil éteres de polioxietileno, alquil éteres de metoxipolioxietileno, alquilfenil éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos graxos de polietileno glicol, polioxietileno alquilaminas, alquil tioéteres de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno polioxipropileno, ésteres de ácidos graxos de polioxietileno glicerol, ésteres de ácidos graxos de pentaeritritol, ésteres de ácidos monograxos de propileno glicol, ésteres de ácidos monograxos de polioxietileno propileno glicol, ésteres de ácidos graxos de polioxietileno sorbitol, alquilolamidas de ácidos graxos, e óxidos de alquilamina; ácido biliar e sais do mesmo (por exemplo, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido desidrocólico e sais do mesmo, e conjugados de glicina ou taurina dos mesmos); agentes tensoativos iônicos, tais como laurilsulfato de sódio, sabões de ácidos graxos,

alquilsulfonatos, alquifosfatos, éter fosfatos, sais de ácidos graxos de aminoácidos básicos; sabões de trietanolamina, e sais de alquil amônio quaternário; e agentes tensoativos anfotéricos, tais como betaínas e sais de ácidos aminocarboxílicos.

[000133] As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e envoltórios tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bastante conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem conter opcionalmente agentes opacificantes e também podem ter uma composição tal que elas vão liberar os princípios ativos somente, ou de preferência, em uma certa parte do trato intestinal, e/ou de maneira retardada. Exemplos de composições de envoltório incluem substâncias poliméricas e ceras.

[000134] O sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) também pode ser apresentado em forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes mencionados acima.

[000135] O sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) também pode estar em uma forma finamente dividida, por exemplo ele pode ser micronizado.

[000136] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além do sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E), as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, etil carbonato, etil acetato, álcool benzílico, benzil benzoato, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, de amendoim, de milho,

de gérmen, de oliva, de rícino, e de gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitan e misturas dos mesmos. Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e suspensores, agentes adoçantes, flavorizantes e aromatizantes. As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes suspensores tais como alcoóis isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e sorbitan ésteres, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar, e tragacanto e misturas dos mesmos.

[000137] As composições para administração retal ou vaginal são de preferência supositórios que podem ser preparados misturando-se o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) desta invenção com excipientes ou veículos não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera para supositório que são sólidos à temperatura ambiente porém líquidos à temperatura do corpo e portanto derretem no reto ou na cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

[000138] O sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) também pode ser administrado na forma de lipossomas. Como se sabe na literatura, os lipossomas geralmente são derivados de fosfolipídios ou outras substâncias lipídicas. Os lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multi-lamelares que são dispersados em um meio aquoso. Qualquer lipídio atóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomas pode ser usado. As presentes composições na forma de lipossomas podem conter, além de um composto da presente invenção, estabilizantes, conservantes, excipientes, entre outros. Os lipídios preferidos são os fosfolipídios e as fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturais quanto sintéticos. Métodos para formar

lipossomas são conhecidos na literatura, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), pág. 33 et seq.

[000139] Vantajosamente, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo qualquer uma de suas formas cristalinas A a E) da invenção pode ser ativo por via oral, ter início de atividade rápido e baixa toxicidade.

[000140] Os níveis de dosagem efetivos do sal de hemifumarato do composto I nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade da fármaco ativa que seja eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um paciente, composições, e modo de administração particulares. O nível de dosagem selecionado vai depender da atividade do composto, da via de administração, da severidade da condição sendo tratada e da condição e do histórico médico do paciente sendo tratado. No entanto, é prática na técnica começar com doses dos compostos em níveis mais baixos que o necessário para obter o efeito terapêutico desejado e aumentar gradativamente a dosagem até que o efeito desejado seja obtido.

[000141] O documento WO2004/103306 descreve o composto I da presente invenção no exemplo 3 (página 29, linhas 1 a 15) e também menciona o mesmo como um de uma lista de compostos preferidos na página 8, linha 9, até a página 11, linha 28. Além disso, o documento WO2004/103306 também ensina que os compostos ali descritos são inibidores eficazes de receptores de EDG e, por conseguinte, são agentes úteis para o tratamento de doenças associadas a interações de linfócitos onde uma alteração na atividade do receptor de EDG contribui para a patologia ou sintomatologia da doença.

[000142] Por conseguinte, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo suas formas cristalinas A a E) é, portanto, útil na terapia de doenças ou distúrbios mediados por interações de linfócitos, tais como,

por exemplo, em transplante, tal como rejeição aguda ou crônica de aloenxertos ou xenoenxertos de célula, tecidos ou órgãos ou função retardada do enxerto, doença do enxerto *versus* hospedeiro; doenças autoimunes, por exemplo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, tireoide de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e os distúrbios associados ao mesmo, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, oftalmopatia de Graves, alopecia em áreas e outras; doenças alérgicas, por exemplo asma alérgica, dermatite atópica, rinite alérgica/conjuntivite, dermatite de contato alérgica; doenças inflamatórias opcionalmente com reações aberrantes latentes, por exemplo doença do intestino inflamado, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão pulmonar inflamatória, lesão hepática inflamatória, lesão glomerular inflamatória, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contato irritante e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica, manifestações cutâneas de distúrbios mediados imunologicamente, doenças oftálmicas inflamatórias, ceratoconjuntivite, miopatia inflamatória; miocardite ou hepatite; lesão de isquemia/reperfusão, por exemplo infarto do miocárdio, derrame, isquemia intestinal, insuficiência renal ou choque hemorrágico, choque traumático; linfomas de células T ou leucemias de células T; doenças infecciosas, por exemplo choque tóxico (por exemplo induzido por superantígeno), choque séptico, síndrome da angústia respiratória do adulto ou infecções virais, por exemplo AIDS, hepatite viral, infecção bacteriana crônica; doenças musculares, por exemplo polimiosite; ou demência senil. Exemplos de transplantes de células, tecido ou órgão sólido incluem, por exemplo, ilhotas pancreáticas, células-tronco, medula óssea, tecido corneano, tecido neuronal, coração, pulmão, coração-pulmão combinados, rim, fígado, intestino, pâncreas, traqueia ou esôfago. Para os usos acima a dosagem requerida naturalmente vai

variar dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado.

[000143] Além disso, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo suas formas cristalinas A a E) é potencialmente útil na quimioterapia contra câncer, particularmente para a quimioterapia contra câncer de tumores sólidos, por exemplo câncer de mama, ou como um agente antiangiogênico.

[000144] Além disso, o sal de hemifumarato do composto I (incluindo suas formas cristalinas A a E) pode ser útil na terapia de várias neuropatias periféricas, particularmente neuropatias desmielinizantes agudas ou crônicas. O sal de hemifumarato do composto I pode portanto ser útil na terapia de uma ou mais dentre síndrome de Guillain-Barré (GBS), polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP), neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução (MMN), e neuropatia periférica desmielinizante paraproteinêmica (PDN). Em particular, a neuropatia é CIDP. A eficácia dos compostos pode variar entre pacientes.

[000145] O sal de hemifumarato do composto I (incluindo suas formas cristalinas A a E) é potencialmente útil para tratar esclerose múltipla, uveíte, doença do intestino inflamado, doença de Crohn, colite ulcerativa, doenças infecciosas (por exemplo infecções virais), polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP) e polimiosite em particular.

[000146] O uso terapêutico do composto pode incluir o uso profilático para prevenir, controlar ou reduzir a severidade de uma neuropatia periférica que o indivíduo corre o risco de sofrer, assim como tratamento para controlar ou reduzir a severidade de uma doença existente. O composto pode ser administrado antes do aparecimento dos sintomas; ele pode ser administrados depois do aparecimento dos sintomas. Ele pode ser administrado a um indivíduo que corre o risco de sofrer de uma

neuropatia periférica.

[000147] Os tratamentos para os quais o sal de hemifumarato do composto I pode ser usado podem, portanto, melhorar, manter ou retardar a deterioração da condição médica e/ou o conforto do paciente com uma neuropatia periférica, ou com suspeita de ter, ou com o risco de ter, uma neuropatia periférica.

[000148] O termo "terapia" inclui tratamento para aliviar um ou mais sintomas de neuropatia periférica ou para retardar a evolução de tal doença; ele também inclui tratamento para curar tal doença, para colocar o indivíduo em um estado funcional e/ou para manter o indivíduo em um estado funcional, ou para prolongar o tempo de uma recidiva.

[000149] A dosagem necessária naturalmente vai variar dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, foi indicado que resultados satisfatórios são obtidos sistemicamente a dosagens diárias variando entre cerca de 0,01 e 500 mg por kg de peso corporal do paciente por dia que podem ser administrados em uma única dose ou em doses múltiplas. O nível de dosagem pode variar de cerca de 0,1 a cerca de 250 mg/kg por dia; por exemplo de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode variar de cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, de cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, ou de cerca de 0,1 a 50 mg/kg por dia. Dentro desta faixa a dosagem pode ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ou 5 a 50 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições podem ser apresentadas na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do princípio ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 ou 1000,0 miligramas do princípio ativo. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a vezes ao dia, de preferência uma ou duas vezes ao dia. O regime de dosagem pode ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica ideal.

[000150] De acordo com o acima exposto a presente invenção oferece ainda:

[000151] 1.01 Um método para prevenir ou tratar distúrbios ou doenças mediados por linfócitos, por exemplo, tais como aqueles indicados acima, em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método este que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000152] 1.02 Um método para prevenir ou tratar rejeição de transplante de tecido ou órgão, doença do enxerto *versus* hospedeiro, doenças autoimunes, doenças alérgicas, doenças ou condições inflamatórias, ou doenças musculares em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método este que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000153] 1.03 Um método para prevenir ou tratar rejeição aguda ou crônica de transplante ou doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por células T, ou, por exemplo, aquelas indicada acima, em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método este que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000154] 1.04 Um método para inibir ou controlar angiogênese desregulada, por exemplo, angiogênese mediada por esfingosina-1-fosfato (S1P), em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000155] 1.05 Um método para prevenir ou tratar doenças mediadas

por um processo de neoangiogênese ou associadas à angiogênese desregulada em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000156] 1.06 Um método para prevenir ou tratar câncer em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000157] 1.07 Um método para prevenir ou tratar uma neuropatia periférica em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000158] 1.08 Um método para prevenir ou tratar uma neuropatia periférica selecionada de síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIPD), neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, e neuropatia periférica desmielinizante paraproteinêmica, em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000159] 1.09 Um método para prevenir ou tratar polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIPD) em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000160] 1.10 Um método para prevenir ou tratar esclerose múltipla em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000161] 1.11 Um método para prevenir ou tratar uveíte em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000162] 1.12 Um método para prevenir ou tratar doença do intestino inflamado, doença de Crohn ou colite ulcerativa em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000163] 1.13 Um método para prevenir ou tratar doença do intestino inflamado em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000164] 1.14 Um método para prevenir ou tratar doença de Crohn em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000165] 1.15 Um método para prevenir ou tratar colite ulcerativa em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas

cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000166] 1.16 Um método para prevenir ou tratar doenças infecciosas (por exemplo, infecções bacterianas ou virais) em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000167] 1.17 Um método para prevenir ou tratar infecções virais em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000168] 1.18 Um método para prevenir ou tratar polimiosite em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório;

[000169] 2. Um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório, para uso como produto farmacêutico.

[000170] 2.1 Um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório, para uso como produto farmacêutico, em qualquer um dos métodos definidos nos parágrafos 1.01 a 1.18 acima, ou para o tratamento de qualquer uma das condições médicas mencionadas acima;

[000171] 3. Uma composição farmacêutica, por exemplo, para uso em qualquer um dos métodos definidos nos parágrafos 1.01 a 1.18 acima ou para o tratamento de qualquer uma das condições médicas mencionadas acima, compreendendo um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas

neste relatório, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000172] 4. Um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório, para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso em qualquer um dos métodos definidos nos parágrafos 1.01 a 1.18 acima ou para o tratamento de qualquer uma das condições médicas mencionadas acima.

[000173] A presente invenção também se refere ao uso de um sal de hemifumarato do composto I, ou qualquer uma de suas formas cristalinas A a E definidas neste relatório, na produção de um medicamento para uso no tratamento de qualquer uma das condições médicas mencionadas acima ou nos parágrafos 1.01 a 1.18 acima.

Terapias combinadas

[000174] O sal de hemifumarato do composto I pode ser administrado como o único princípio ativo ou em conjunto com, por exemplo, como adjuvante, outros fármacos por exemplo agentes imunossuppressores ou imunomoduladores ou outros agentes anti-inflamatórios, por exemplo para o tratamento ou a prevenção de rejeição aguda ou crônica de aloenxerto ou xenoenxerto ou distúrbios inflamatórios ou autoimunes, ou um agente quimioterápico, por exemplo um agente antiproliferativo de células malignas. Por exemplo, o sal de hemifumarato do composto I pode ser usado em combinação com um inibidor de calcineurina, por exemplo ciclosporina A ou FK 506; um inibidor de mTOR, por exemplo rapamicina, 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779, ABT578 ou AP23573; uma ascomicina com propriedades imunossupressoras, por exemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetila; 15-desoxispergualina ou um homólogo, análogo ou derivado

imunossupressor da mesma; anticorpos monoclonais imunossupressores, por exemplo anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, por exemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 ou seus ligantes; outros compostos imunomoduladores, por exemplo, uma molécula fixadora recombinante com pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma, por exemplo, pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma ligado a uma sequência não proteica de CTLA4, por exemplo, CTLA4Ig (por exemplo designada ATCC 5 68629) ou um mutante da mesma, por exemplo LEA29Y; inibidores de moléculas de adesão, por exemplo antagonistas de LF A- I, antagonistas de ICAM-1 ou -3, antagonistas de VCAM-4 ou antagonistas de VLA-4; ou um agente quimioterápico.

[000175] Pelo termo "agente quimioterápico" entende-se qualquer agente quimioterápico e ele inclui, porém sem limitação,

i. um inibidor de aromatase, ii. um antiestrogênio, um antiandrogênio (especialmente no caso de câncer de próstata) ou um agonista de gonadorelina,

iii. um inibidor de topoisomerase I ou um inibidor de topoisomerase II, iv. agente ativo em microtúbulos, um agente alquilante, um antimetabólico antineoplásico ou um composto de platina, v. um composto que ataca/diminui uma atividade de quinase proteica ou lipídica ou uma atividade de fosfatase proteica ou lipídica, um outro composto antiangiogênico ou um composto que induz processos de diferenciação celular,

vi. um receptor de bradiquinina I ou um antagonista de angiotensina II, vii. um inibidor de ciclo-oxigenase, um bifosfonato, um inibidor de histona desacetilase, um inibidor de heparanase (previne a degradação do sulfato de heparano), por exemplo PI-88, um modificador de respostas biológicas, de preferência uma linfocina ou

interferons, por exemplo interferon γ , um inibidor de ubiquitinação, ou um inibidor que bloqueia vias antiapoptóticas,viii. um inibidor de isoformas oncogênicas de Ras, por exemplo H-Ras, K-Ras ou N-Ras, ou um inibidor de farnesil transferase, por exemplo, L-744.832 ou DK8G557,

ix.um inibidor de telomerase, por exemplo, telomestatina,

x. um inibidor de protease, um inibidor de metaloproteinase matricial, um inibidor de metionina aminopeptidase, por exemplo bengamida ou um derivado da mesma, ou um inibidor de proteossoma, por exemplo PS-341, e/ou

xi. um inibidor de mTOR.

[000176] O termo "inibidor de aromatase" conforme usado neste relatório se refere a um composto que inibe a produção de estrogênio, isto é, a conversão dos substratos androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, porém sem limitação, esteroides, especialmente atamestano, exemestano e fonestano e, em particular, não esteroides, especialmente amino glutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozole, anastrozol e letrozol. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterápico que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos para receptores hormonais, por exemplo tumores de mama.

[000177] O termo "antiestrogênio" conforme usado neste relatório se refere a um composto que antagoniza o efeito de estrogênios no nível dos receptores de estrogênio. O termo inclui, porém sem limitação, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e cloridrato de raloxifeno. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterápico que é um antiestrogênio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos para receptores de estrogênio, por exemplo, tumores

de mama.

[000178] O termo "antiandrogênio" conforme usado neste relatório se refere a qualquer substância que seja capaz de inibir os efeitos biológicos de hormônios androgênicos e inclui, porém sem limitação, bicalutamida.

[000179] O termo "agonista de gonadorelina" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, abarelix, goserelina e acetato de goserelina.

[000180] O termo "inibidor de topoisomerase I" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, topotecano, irinotecano, 9-nitrocarnitotecina e o conjugado macromolecular de carnitotecina PNU-166148 (Composto A I no documento W099/17804).

[000181] O termo "inibidor de topoisomerase II" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, as antraciclinais tais como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e nemorubicina, as antraquinonas mitoxantrona e loxoxantrona, e as podofilotoxinas etoposida e teniposida.

[000182] O termo "agente ativo em microtúbulos" se refere a agentes estabilizantes de microtúbulos e agentes desestabilizantes de microtúbulos incluindo, porém sem limitação, taxanos, por exemplo, paclitaxel e docetaxel, alcaloides da vinca, por exemplo, vimblastina, especialmente sulfato de vimblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, discodanolídeos e epotilonas e derivados da mesma, por exemplo, epotilona B ou um derivado da mesma.

[000183] O termo "agente alquilante" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, bussulfano, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano ou nitrosoureia (BCNU ou Gliadel®).

[000184] O termo "antimetabólito antineoplásico" inclui, porém sem limitação, 5-fluoruracila, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato e edatrexato.

[000185] O termo "composto de platina" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, carboplatina, cisplatina e oxaliplatina.

[000186] O termo "compostos que atacam/diminuem uma atividade de quinase proteica ou lipídica ou outros compostos antiangiogênicos" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, inibidores da tirosina quinase proteica e/ou inibidores da serina e/ou treonina quinase ou inibidores da quinase lipídica, por exemplo, compostos que atacam, diminuem ou inibem a atividade da família do fator de crescimento epidérmico de tirosina quinases receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros), da família do fator de crescimento endotelial vascular de tirosina quinases receptoras (VEGFR), dos receptores do fator de crescimento de derivados plaquetários (PDGFR), dos receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), do receptor 1 fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-IR), da família da tirosina quinase receptora Trk, da família da tirosina quinase receptora Axl, da família da tirosina quinase receptora Ret, da tirosina quinase receptora Kit/SCFR, membros da família de c-Abl e seus produtos de fusão gênica (por exemplo BCR-Abl), membros da família da quinase C (PKC) e da família Raf das serina/treonina quinases, membros da família das quinases MEK, SRC, JAK, FAK, PDK ou PI(3), ou da família da quinase relacionada com a quinase PI(3), e/ou membros da família das quinases ciclina-dependentes (CDK) e compostos antiangiogênicos tendo um outro mecanismo para sua atividade, por exemplo, não relacionado com a inibição de quinases proteicas ou lipídicas.

[000187] Compostos que atacam, diminuem ou inibem a atividade de VEGFR são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a tirosina quinase receptora de VEGF, inibem um receptor de VEGF ou se ligam ao VEGF, e são em particular aqueles compostos,

proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos no documento WO 98/35958, por exemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil) ftalazina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, por exemplo o succinato, no documento WO 00127820, por exemplo, um derivado do tipo amida do ácido N-aril(tio) antranílico por exemplo

2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida ou 2-[(1-óxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida, ou nos documentos WO 00/09495, WO 00/159509, WO 98/11223, WO 00/27819 e EP 0 769 947; aqueles como descritos por M. Prewett *et al.* em Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan *et al.* em Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, págs. 14765-14770, Dez. 1996, por Z. Zhu *et al.* em Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, e por J. Mordenti *et al.* em Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, págs. 14-21, 1999; nos documentos WO 00/37502 e WO 94/10202; Angiostatina TM, descrita por M. S. O'Reilly *et al.*, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatina®, descrita por M. S. O'Reilly *et al.*, Cell 88, 1997, 277-285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; ou anticorpos anti-VEGF ou anticorpos de receptores anti-VEGF, por exemplo RhuMab.

[000188] Por anticorpo entende-se anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados a partir de pelo menos 2 anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos contanto que eles exibam a atividade biológica desejada.

[000189] Compostos que atacam, diminuem ou inibem a atividade da família do receptor do fator de crescimento epidérmico são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família da tirosina quinase receptora de EGF, por exemplo receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou se ligam ao EGF ou a ligantes relacionados com o EGF, ou que têm um efeito inibitório duplo na quinase receptora de ErbB e VEGF e são em particular aqueles

compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos no documento WO 97/02266, por exemplo o composto do exemplo 39, ou nos documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/30347 (por exemplo, o composto conhecido como CP 358774), WO 96/33980 (por exemplo, o composto ZD 1839) e WO 95103283 (por exemplo, o composto ZM105180) ou PCT/EP02/08780; por exemplo, trastuzumab (Herpetin®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, EI.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3.

[000190] Compostos que atacam, diminuem ou inibem a atividade de PDGFR são especialmente compostos que inibem o receptor de PDGF, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinib.

[000191] Compostos que atacam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família c-Abl e seus produtos de fusão gênica são, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo, imatinib; PD180970; AG957; ou NSC 680410.

[000192] Compostos que atacam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família da quinase proteica C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK e PDK, ou membros da família da quinase PI(3) ou da família relacionada com a quinase PI(3), e/ou membros da família da quinase ciclina-dependente (CDK) são especialmente os derivados de estaurosporina descritos no documento EP 0 296 110, por exemplo, midostaurina; exemplos de outros compostos incluem, por exemplo, UCN-OI, safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine; Ilmofofosine; RO 318220 e RO 320432; GO 6976; Isis 3521; ou LY333531/LY379196.

[000193] Outros compostos antiangiogênicos são, por exemplo, talidomida (THALOMID) e TNP- 470.

[000194] Compostos que atacam, diminuem ou inibem a atividade de uma fosfatase proteica ou lipídica são, por exemplo, inibidores da fosfatase 1, fosfatase 2A, PTEN ou CDC25, por exemplo ácido ocadaico ou um derivado do mesmo.

[000195] Compostos que induzem processos de diferenciação celular são, por exemplo, ácido retinoico, α -, γ ou δ -tocoferol ou α -, γ ou δ -tocotrienol.

[000196] O termo inibidor de ciclo-oxigenase conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, por exemplo, celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), etoricoxib, valdecoxib ou um ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por exemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino) fenil acético.

[000197] O termo "inibidor de histona desacetilase" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, MS-275, SAHA, piroxamida, FR-901228 ou ácido valproico.

[000198] O termo "bisfosfonatos" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, ácido etridônico, clodrônico, tiludrônico, pamidrônico, alendrônico, ibandrônico, risedrônico e zoledrônico.

[000199] O termo "inibidor de metaloproteinase matricial" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, inibidores peptidomiméticos e não peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por exemplo o inibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat e seu análogo biodisponível por via oral marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 ou AAJ996.

[000200] O termo "inibidor de mTOR" conforme usado neste relatório inclui, porém sem limitação, rapamicina (sirolimus) ou um derivado da mesma, por exemplo 32-desoxorapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32-desoxorapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32(S)-di-hidro-rapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32(S)-di-hidro-40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina e, mais preferivelmente, 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina. Outros exemplos de

derivados de rapamicina incluem por exemplo CCI779 ou 40-[3-hidróxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, como aqueles descritos no documento USP 5.362.718, ABT578 ou 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por exemplo, como aquelas descritas no documento WO 99/15530, ou rapálogos como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO 98/02441 e WOO/14387, por exemplo, AP23573.

[000201] Onde o sal de hemifumarato do composto I é administrado em conjunto com outra terapia imunossupressora, imunomoduladora, anti-inflamatória ou quimioterápica, as dosagens do composto imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório ou quimioterápico coadministrado naturalmente vão variar dependendo do tipo de cofármaco empregado, por exemplo se ela é um esteroide ou um inibidor de calcineurina, da fármaco específica empregada, da condição sendo tratada e assim por diante.

[000202] Para o tratamento de neuropatia periférica, o sal de hemifumarato do composto I pode ser administrado com um outro agente terapêutico útil para o tratamento de neuropatia periférica, por exemplo uma neuropatia periférica desmielinizante. A título de exemplo, um segundo agente terapêutico pode ser um imunossupressor (por exemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida, mizoribina, micofenolato mofetil, ou 15-desoxispergualina), um esteroide (por exemplo, prednisona ou hidrocortisona), uma imunoglobulina, ou interferon tipo 1. O sal de hemifumarato do composto I e o segundo agente podem ser administrados simultaneamente ou consecutivamente.

[000203] De acordo com o acima exposto a presente invenção oferece

em ainda um outro aspecto:

[000204] 5. Um método como definido acima compreendendo a coadministração, por exemplo, concomitante ou em sequência, de uma quantidade atóxica terapeuticamente eficaz de um sal de hemifumarato do composto I e pelo menos uma segunda substância medicamentosa, por exemplo um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório ou quimioterápico, por exemplo, já indicado acima.

[000205] 6. Uma combinação farmacêutica, por exemplo, um kit, compreendendo a) um primeiro agente que é um sal de hemifumarato do composto I como descrito neste relatório, e b) pelo menos um coagente, por exemplo um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório ou quimioterápico, por exemplo, já indicado acima.

[000206] O kit pode compreender instruções para sua administração.

[000207] Os termos "coadministração" ou "administração combinada" ou similares são usados neste relatório para abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e incluem regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

[000208] O termo "combinação farmacêutica" conforme usado neste relatório significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um princípio ativo e inclui tanto combinações fixas quanto combinações não fixas dos princípios ativos. O termo "combinação fixa" significa que os princípios ativos, por exemplo um sal de hemifumarato do composto I e um coagente, são ambos administrados ao paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os princípios ativos, por exemplo um sal de hemifumarato do composto I e um coagente, são ambos administrados ao paciente como entidades separadas seja simultaneamente, concomitantemente ou sequencialmente sem limites de tempo específicos, onde tal administração proporciona níveis

terapeuticamente eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. Esta última definição também se aplica à terapia com coquetel, por exemplo a administração de três ou mais princípios ativos.

Exemplos

[000209] A invenção é ilustrada, porém sem limitação, pelos exemplos que se seguem e com referência às Figuras anexas.

Procedimentos Gerais

Difração de raios-X por pó

[000210] A análise da difração de raios-X por pó (XRPD) foi efetuada em amostras preparadas de acordo com métodos tradicionais, por exemplo, aqueles descritos por Giacovazzo, C. *et al.* (1995), em *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. & Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres; ou Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York. As análises de raios-X foram efetuadas em um difratômetro de raios-X por pó Bruker D8 Advance. As amostras foram analisadas como pó e colocadas como pó no suporte de espécimes.

[000211] Os ângulos de difração de XRPD (2-teta) podem variar na faixa de $\pm 0,2^\circ$ (2-teta).

[000212] Em alguns dos exemplos que se seguem, a mesma forma cristalina é preparada por diferentes processos. Em tais casos, referência é feita aos mesmos dados de caracterização representativos porque cada processo produziu a mesma forma cristalina com "essencialmente" o mesmo padrão de difração de XRPD. Em outras palavras, ficou claro a partir dos padrões relevantes (tolerando erro experimental) que a mesma forma cristalina fora preparada.

Calorimetria Diferencial de Varredura

[000213] Calorimetria diferencial de varredura (DSC) foi efetuada

usando-se um instrumento Perkin Elmer DSC7, de acordo com métodos-padrão, por exemplo, aqueles descritos por Höhne, G. W. H. *et al.* (1996), em *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlim.

Absorção Dinâmica de Vapor

[000214] As medições da absorção dinâmica de vapor foram feitas usando-se um analisador de absorção de vapor d'água (Surface Measurement Systems Ltd.) ou um Projekt Messtechnik SPS11-100n. A amostra foi deixada entrar em equilíbrio a 50% r.h. antes de se dar início a um programa de umidade predefinido (50-0-95-50% r.h., com varredura com 5% Δ r.h. hora-1 e com vários períodos de equilíbrio isoúmido).

Espectroscopia Raman por Transformada de Fourier

[000215] As medições da espectroscopia FT-Raman foram efetuadas em um Bruker RFS100.

Preparação dos materiais de partida

[000216] A menos que de outra forma descrito neste relatório, a forma de base livre do composto I pode ser preparada da maneira descrita no exemplo 3 do documento WO2004/103306.

Abreviações

EtOH etanol

NaBH(OAc)₃ triacetoxiboroidreto de sódio

NaOH hidróxido de sódio

MEK 2-butanona

2PrOH 2-propanol

THF tetra-hidrofurano

Exemplo 1 – Preparação do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I)

[000217] 30g do composto I foram preparados usando-se o método do exemplo 3 do documento WO2004/103306.

[000218] O sal de hemifumarato da invenção foi então preparado por reação de uma suspensão de 30,0 g de composto I e 20 g de ácido fumárico (5 % conc.) em 200 g de etanol absoluto (>99,9 %) à temperatura ambiente (25°C).

[000219] A estabilidade da solução de sal de hemifumarato em relação à solução de base livre foi então testada submetendo-se as duas soluções a condições de temperatura elevada (40°C, 50°C e 60°C) por um período de uma semana.

[000220] O sal de hemifumarato exibiu estabilidade superior em todas as condições testadas.

Exemplo 2 – Preparação da forma cristalina A do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I)

Método 1

[000221] 4-[1-(4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino)-etil]-2-etil-benzaldeído (4,32g) e ácido azetidina-3-carboxílico (1,42g) foram suspensos em 75mL de metanol e agitados a uma temperatura de 23 – 27°C por 15 – 30 minutos. NaBH(OAc)₃ (3,81g) foi adicionado aos poucos durante um período de 1-2 horas a 23 - 27°C. Depois de completada a reação, o metanol foi removido por destilação. Mais 50 mL de etil acetato foram adicionados e em seguida removidos por destilação. Na etapa seguinte, 50 mL de acetato de etila, 2,55 mL de metanol e 25 mL de água adicionados ao resíduo da destilação e a mistura foi agitada até serem obtidas duas fases límpidas. O pH foi ajustado em pH 6 pela adição de NaOH a 2N e as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída com 10 mL de água e concentrada até 50% do volume original. Etanol absoluto foi então adicionado para restaurar o volume original. Estas etapas de concentração/destilação e adição de etanol absoluto foram repetidas

duas vezes. Carvão (0,43g) e Cellflock (0,43g) foram então adicionados e a mistura foi agitada por 30 minutos a uma temperatura de 25°C e em seguida filtrada. O filtrado foi então concentrado até cerca de 50g e 0,87g de ácido fumárico foi adicionado como um sólido a uma temperatura de 45°C. Depois que todo o conteúdo dissolveu, a solução foi semeada com 60 mg de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enedioico. A cristalização foi completada por agitação por 1 hora a uma temperatura de 40 - 45°C, seguida por resfriamento para 20 – 25 °C por um período de 1-2 e agitação a 20 - 25°C por mais 15 – 20 horas. O produto resultante foi recolhido por filtração e lavado para dar 4,9 g de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enedioico como um pó branco.

Método 2

[000222] A base livre do composto I (400 mg) e ácido fumárico (89 mg) foram adicionados a 2 mL de EtOH. A mistura foi aquecida até 50°C por 2 horas e em seguida resfriada para a temperatura ambiente com agitação constante. Ela foi então mantida fria em um refrigerador por 72 horas e em seguida filtrada a vácuo para recolher os sólidos brancos.

Método 3

[000223] A base livre do composto I (100 mg) e 1,5 mL de ácido fumárico a 0,125 mM foram adicionados a 1 mL de EtOH. A solução foi aquecida até 40°C e deixada evaporar até a secura. Acetonitrila (2 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada. Os sólidos brancos foram recolhidos por filtração a vácuo usando papel-filtro qualitativo.

Método 4

[000224] A base livre do composto I (100 mg) e ácido fumárico (22,4 mg) foram adicionados a 2 mL de acetonitrila. A solução foi agitada por uma noite e a mistura foi filtrada para recolher o precipitado sólido

branco.

Método 5 - Método de pasta

[000225] A base livre do composto I (400 mg) e ácido fumárico (89mg) foram adicionados a 10mL de acetonitrila. A solução foi sonicada e aquecida até 40°C por 30 minutos e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. A solução foi agitada por mais 2 horas com a adição de mais 2 mL de acetonitrila. A solução foi então transferida para um refrigerador por 72 horas e os sólidos brancos foram recolhidos por filtração a vácuo.

Método 6

[000226] A forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I (33,9 mg) foi dissolvida em 3 mL de MEK a 70°C. A solução levemente amarelada e límpida foi então diretamente guardada no refrigerador. Depois de 2 dias de armazenamento no refrigerador, o precipitado branco foi recolhido por filtração através de um filtro de vidro P4 e ar foi aspirado através da amostra por cerca de 3 minutos.

Método 7

[000227] A forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I (34,6 mg) foi dissolvida em 5mL de acetona a 50°C e a solução incolor e límpida resultante foi diretamente guardada no refrigerador. Depois de 1 dia de armazenamento, o precipitado branco foi filtrado através de um filtro de vidro P4 e ar foi aspirado através da amostra por cerca de 3 minutos.

Método 8

[000228] Ácido fumárico presente como uma solução saturada a 4,35% em uma mistura de 80:20 etanol:água é adicionado a um vaso reacional como uma solução saturada a 4,35% a uma temperatura de entrada de 50°C em duas porções. Primeiro são adicionados 10 % do ácido fumárico, em seguida a solução é semeada com a forma cristalina A (obtenível pelos métodos 1-7 acima) a uma temperatura de entrada

de 50°C, e depois disso a segunda porção de ácido fumárico (90% da quantidade) é adicionada durante 2 horas a uma temperatura de entrada de 50°C.

[000229] A suspensão de precipitado branco é então aquecida até 55°C e resfriada para 45°C duas vezes para estabilizar a forma polimórfica A.

[000230] Depois disso, a cristalização é concluída por resfriamento lento até uma temperatura de camisa de 30°C durante 5 horas. A suspensão é então reduzida por destilação a uma temperatura de camisa de 30°C e uma pressão de 10 KPa (100 mbar) para remover 20 % da quantidade da suspensão durante 2 horas, e em seguida resfriada a uma temperatura interna de 20°C por 1 hora. Por fim, a forma A do sal de hemifumarato é isolada por filtração e lavada com ALANP antes de secar a uma temperatura de camisa de 40°C a vácuo por uma noite.

Análise da forma cristalina A

[000231] Análise por XRPD indicou que os produtos dos métodos 1 a 8 acima eram a forma cristalina A do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo os picos listados na tabela 1 acima e um traçado de XRPD que é o mesmo, ou essencialmente o mesmo, que o traçado representativo mostrado na Figura 1. A forma cristalina A produzida pelos métodos 1 a 8 também oferece um espectro de FT-Raman que é o mesmo, ou essencialmente o mesmo, que o traçado representativo mostrado na Figura 5.

[000232] Medidas da absorção dinâmica de vapor indicaram que a forma cristalina A tem uma higroscopicidade baixa.

[000233] A forma cristalina A também foi testada quanto à estabilidade da pressão por exposição de alguns miligramas desta forma a uma pressão de 10 tons por 5 minutos. A amostra inicial e a amostra resultante foram analisadas sob um microscópio Raman, não foram

observadas alterações na forma.

Exemplo 3 – preparação da forma cristalina B do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I)

[000234] 49,7 mg de forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I foram dissolvidos em 10 mL de EtOH e a solução incolor e límpida foi filtrada através de um filtro PTFE de 0,2µm e deixada evaporar em condições ambientes a partir de um prato de cristalização de 9 cm de diâmetro. Depois de 2 dias, um resíduo incolor foi observado e arrancado do prato. Um pó branco e fino resultante foi obtido e analisado.

Análise da forma cristalina B:

[000235] Análise por XRPD indicou que o produto era a forma cristalina B do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo um único pico a 2,7° (2-teta) e um traçado XRPD como aquele mostrado na Figura 2. Também foi verificado que a forma cristalina B tem um espectro de FT-Raman como aquele mostrado na Figura 6.

Exemplo 4 – preparação da forma cristalina C do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I)

Método 1

[000236] 103,9 mg da forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I foram dissolvidos em 2 mL de acetona/água 1:1 a 70°C e a solução incolor e límpida foi diretamente guardada no refrigerador. Depois de 1 dia de armazenamento o precipitado branco foi filtrado através de um filtro de vidro P4 e ar foi aspirado através da amostra por

cerca de 3 minutos.

Método 2

[000237] 35,0 mg da forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I foram dissolvidos em 1 mL de 2PrOH a 75°C e a solução incolor e límpida formada foi diretamente guardada no refrigerador. Depois de 1 dia de armazenamento o precipitado branco foi filtrado através de um filtro de vidro P4 e ar foi aspirado através da amostra por cerca de 3 minutos. O pó branco e fino resultante foi analisado por espectroscopia FT-Raman e XRPD.

Método 3

[000238] Uma suspensão de 30,0 g de solução de composto I e 20 g ácido fumárico (5 % conc.) em 200 g de etanol absoluto (>99,9 %) é aquecida até uma temperatura de camisa de 40°C. A temperatura de 40°C é mantida por 1 hora a uma velocidade de 200 rpm do agitador. Depois disso a solução é resfriada para 30 °C e a solução de etanol é destilada a 2 KPa (20 mbar) até a solução precipitar. Os cristais são recolhidos filtrando-se diretamente a suspensão, e em seguida secos por 8 horas a 40 °C e 1 KPa(10 mbar).

[000239] Um rendimento de 80% é obtido (i.e., 5,5 g)

Análise da forma cristalina C:

[000240] A análise por XRPD conduzida nos sólidos brancos obtidos pelos métodos 1 e 2 acima indicou que produto era a forma cristalina C do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo os picos listados na tabela 2 acima e um traçado de XRPD igual, ou substancialmente igual, ao traçado representativo mostrado na Figura 3. Também foi verificado que a forma cristalina C tem um espectro de FT-Raman igual, ou substancialmente igual, ao traçado representativo mostrado na Figura 7.

[000241] Medidas da absorção dinâmica de vapor indicaram que a

forma cristalina C não era higroscópica.

Exemplo 5 – preparação da forma cristalina D do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I)

[000242] 100,6 mg da forma cristalina A do sal de hemifumarato do composto I foram dissolvidos em 4,5 mL THF e uma solução incolor e límpida foi obtida. Água foi adicionada como antissolvente (5,1 ml:8,2 ml) e um tipo de emulsão foi obtido. A mistura foi agitada por 20 minutos e 2,5 mL de água foram adicionados e a solução foi guardada no refrigerador. Depois de 2 dias o precipitado branco que se formara foi isolado por um filtro de vidro P4. A solução não filtrou bem. Ar foi aspirado através da amostra por cerca de 2 minutos e o sólido branco foi analisado por espectroscopia FT-Raman e XRPD. Depois de 6 dias a amostra foi seca por mais 15 minutos a vácuo e analisada mais uma vez por espectroscopia FT-Raman e XRPD.

Análise da forma cristalina D:

[000243] A análise por XRPD conduzida no precipitado branco indicou que produto era a forma cristalina D do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo os picos listados na tabela 2 acima e um traçado de XRPD como aquele mostrado na Figura 4. Também foi verificado que a forma cristalina D tem um espectro de FT-Raman igual, ou substancialmente igual, ao traçado representativo mostrado na Figura 8.

Exemplo 6 – preparação da forma cristalina E do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I)

[000244] 100,8 mg da forma cristalina A do sal de hemifumarato do

composto I foram suspensos em 1 mL de THF/água 1:1 e filtrados através de um filtro de PTFE de 0,2 µm e uma solução levemente amarelada e límpida foi obtida. 1 mL de n-hexano foi adicionado como antissolvente e um precipitado branco apareceu. A mistura foi então agitada por mais 5 minutos e em seguida filtrada através de um filtro-centrífuga de PTFE de 0,45µm e todo o sólido passou pelo filtro. A suspensão foi novamente filtrada através de um filtro-centrífuga de PTFE de 0,45µm por um período de tempo menor e o sobrenadante foi decantado para permitir o isolamento do pó branco. A torta molhada foi analisada por espectroscopia FT-Raman e mostrou o padrão da forma cristalina B do sal de hemifumarato do composto I.

[000245] O sólido foi então deixado secar nas condições ambientes no suporte de amostras FT-Raman. A amostra foi subsequentemente analisado por espectroscopia FT-Raman e mostrou o espectro da forma cristalina E, que está mostrado na Figura 9.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina A do sal de hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluormetil-benzilóxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, em que tal forma cristalina apresenta um padrão de difração de raios-X pelo método de pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 6,9°, 10,1°, 10,6°, 12,1°, 17,5°, 18,1° ou 20,7°, em que cerca de significa que o valor de cada 2-teta refere-se a mais ou menos 0,2°.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina apresenta um padrão de difração de raios-X pelo método de pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 6,9°, 17,5°, 18,1°, 20,4° ou 20,7°, em que cerca de significa que o valor de cada 2-teta refere-se a mais ou menos 0,2°.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina apresenta um padrão de difração de raios-X pelo método de pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 6,9°, 17,5°, 18,1° ou 20,7°, em que cerca de significa que o valor de cada 2-teta refere-se a mais ou menos 0,2°.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina apresenta um padrão de difração de raios-X pelo método de pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 20,7° ± 0,2°.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina apresenta um padrão de difração de raios-X pelo método de pó com picos específicos cerca do valor listado na Tabela 1:

2-Teta em graus	valor d em Angstrom	Intensidade
6,9	12,780	Média
10,1	8,711	Média
10,6	8,315	Média
12,1	7,280	Média
15,7	5,641	Média
16,2	5,471	Fraca
17,5	5,053	Média

2-Teta em graus	valor d em Angstrom	Intensidade
18,1	4,895	Média
20,4	4,357	Média
20,7	4,278	Forte
22,1	4,028	Média
24,0	3,713	Média
27,3	3,268	Média

em que cerca de significa que o valor de cada 2-teta refere-se a mais ou menos 0,2°.

6.Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta um grau de cristalinidade superior a 20%.

7.Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta um grau de cristalinidade superior a 90%.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser usado como componente ativo em uma composição farmacêutica útil no tratamento ou prevenção de distúrbios ou doenças mediadas por linfócitos ou na prevenção ou tratamento de rejeição de transplante de tecido ou órgão, doença do enxerto *versus* hospedeiro, doenças autoimunes, doenças alérgicas, doenças ou condições inflamatórias, doenças musculares

10.Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é esclerose múltipla.

1/5

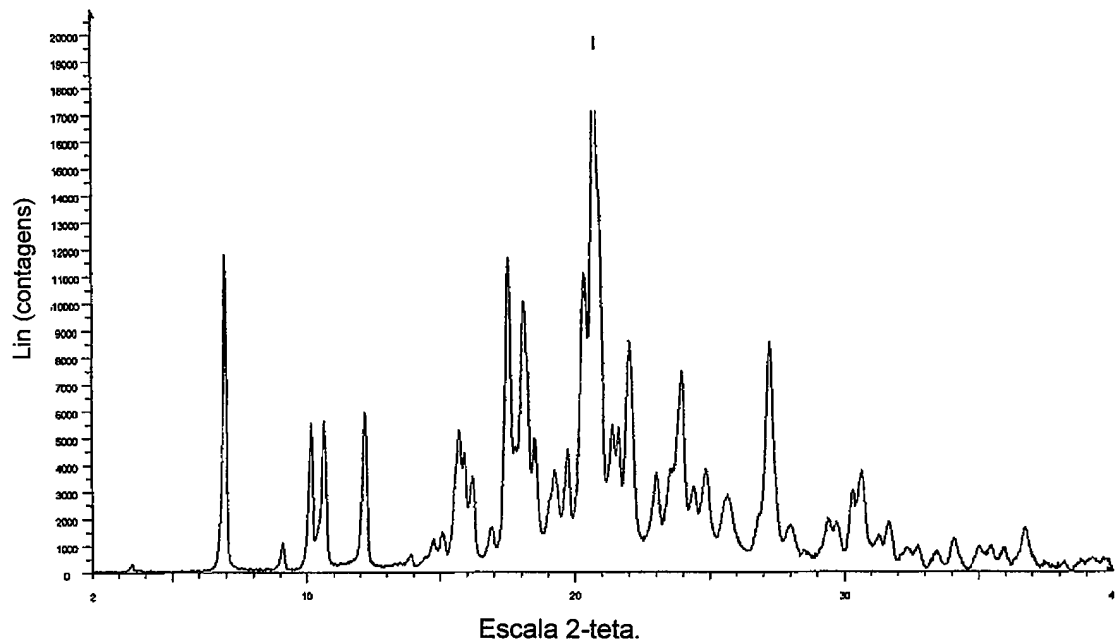


Fig. 1

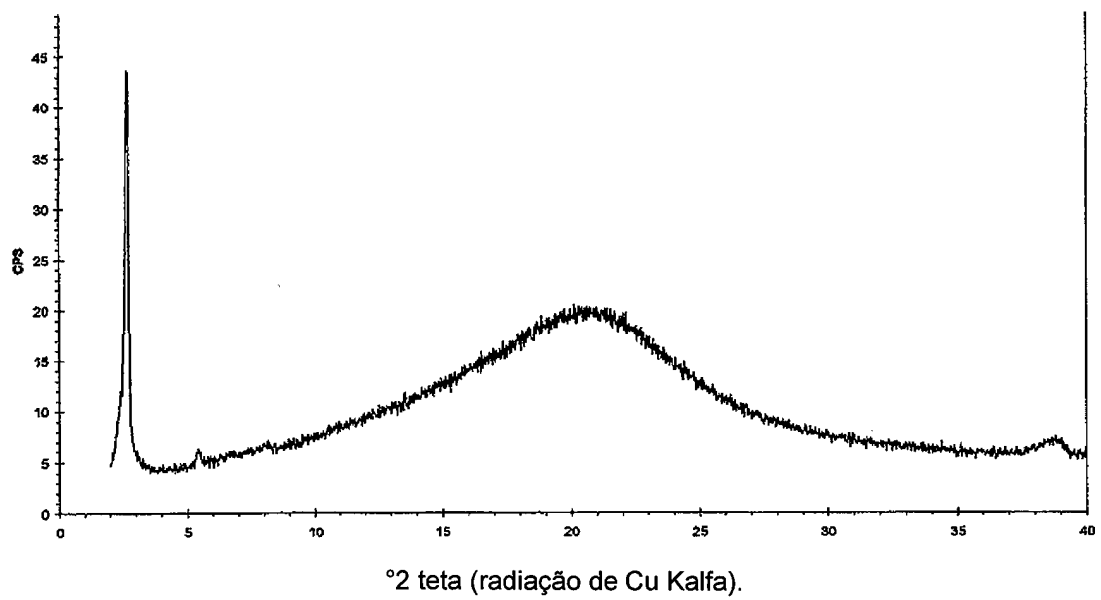


Fig. 2

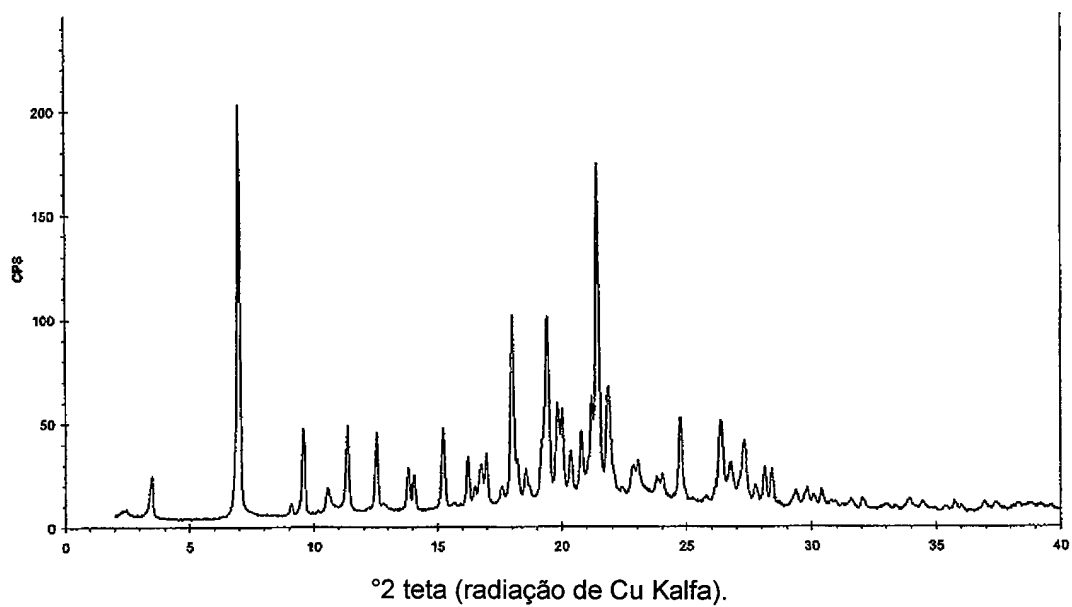


Fig. 3

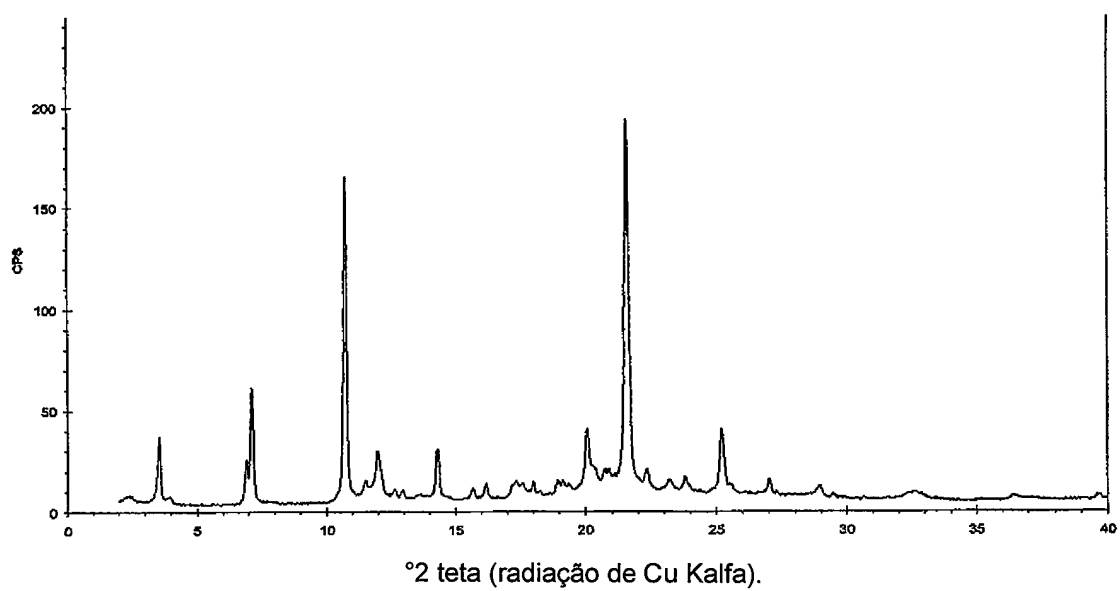


Fig. 4

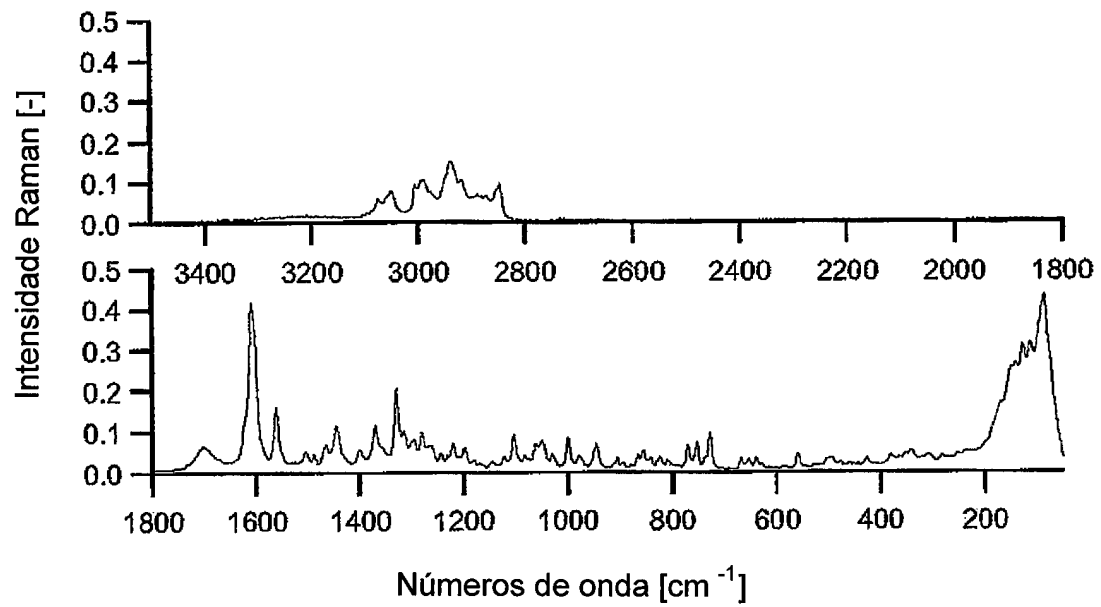


Fig. 5

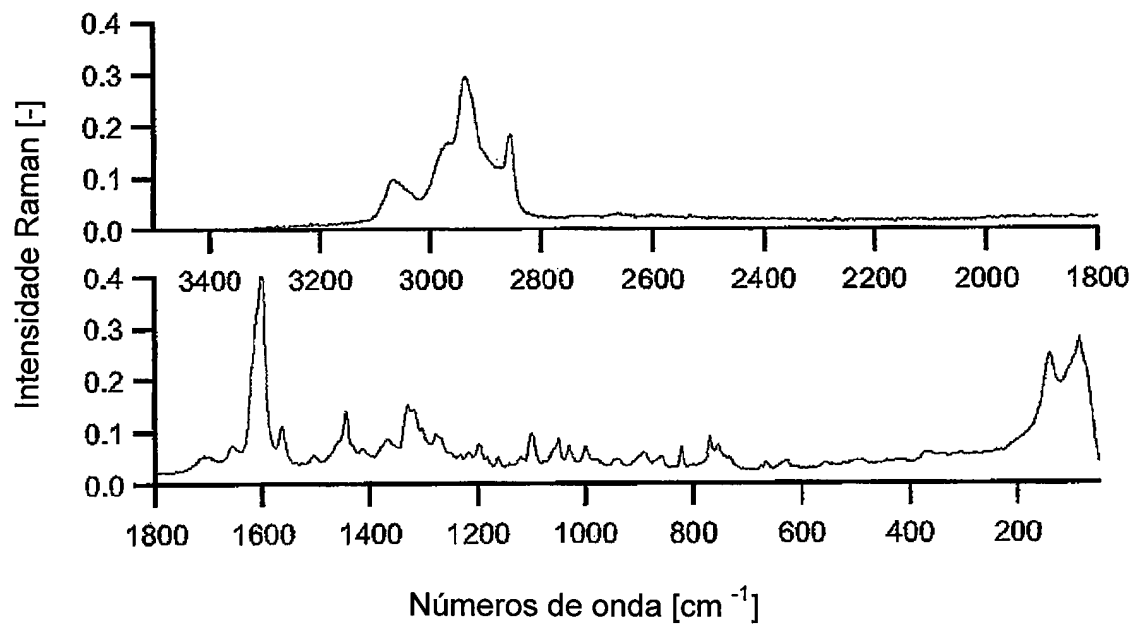


Fig.6

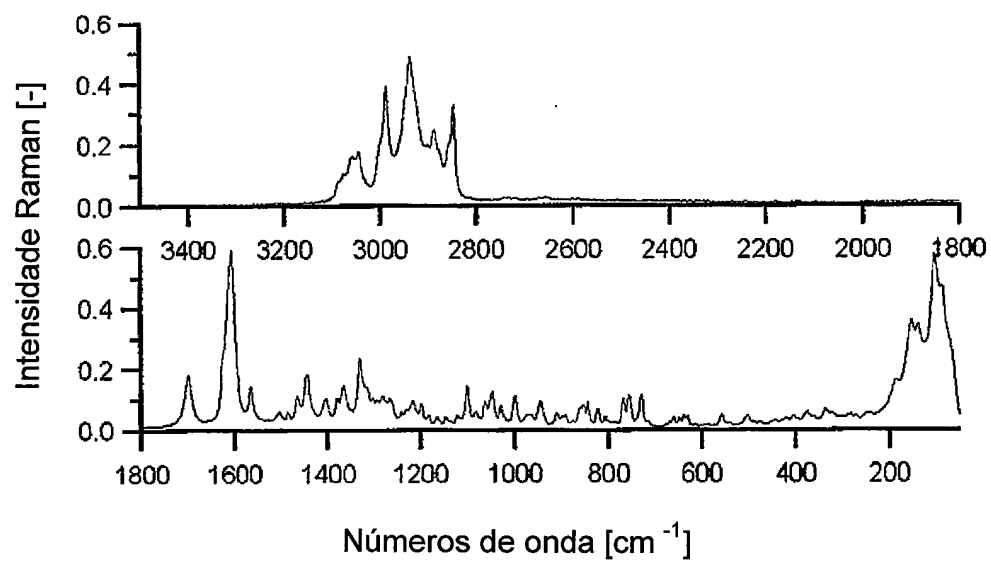


Fig. 7

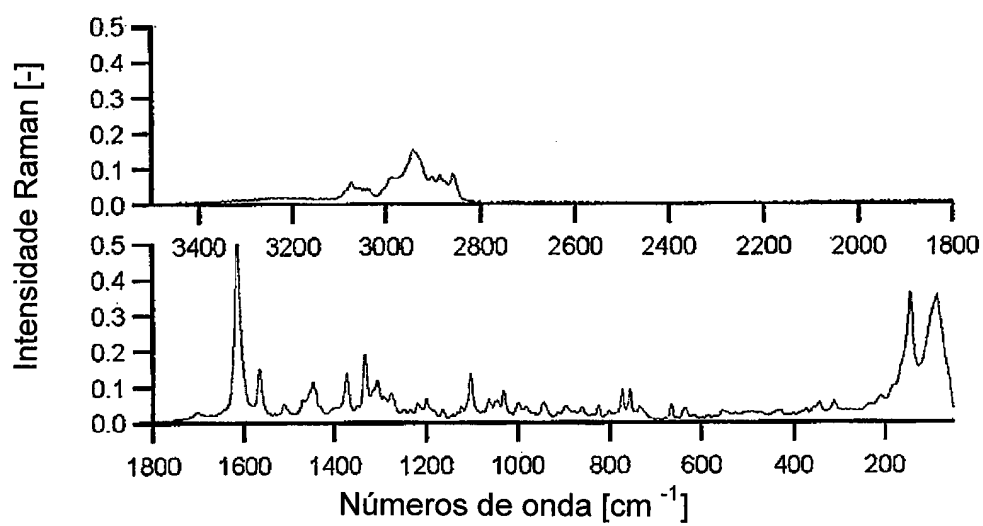


Fig. 8

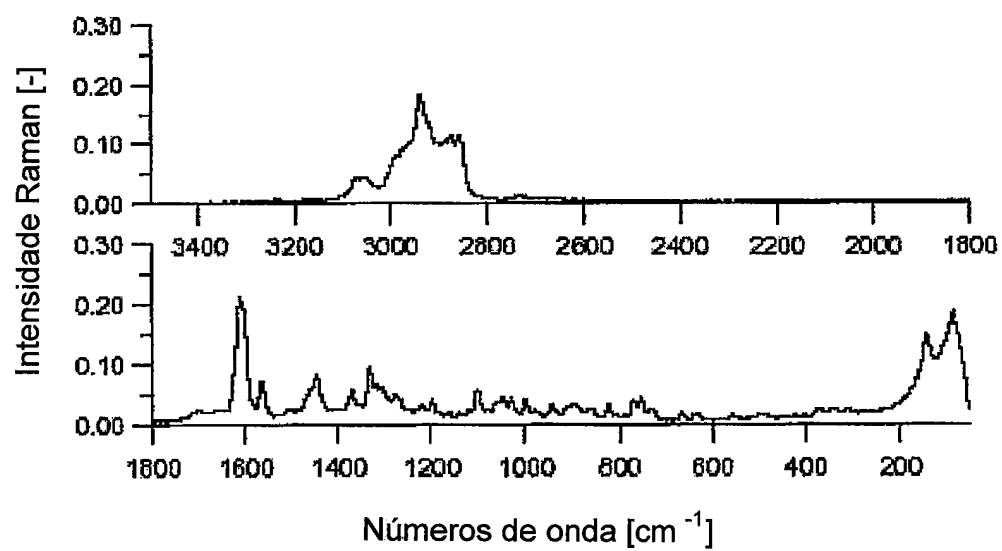


Fig. 9