

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2009.12.16</b>	(73) Titular(es): <b>NOVARTIS AG</b> <b>LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL</b> <b>CH</b>
(30) Prioridade(s): <b>2008.12.18 US 203053 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.10.26</b>	(72) Inventor(es): <b>PIOTR H. KARPINSKI</b> <b>LECH CISZEWSKI</b> <b>MARILYN DE LA CRUZ</b> <b>MICHAEL MUTZ</b> <b>CHRISTIAN RIEGERT</b> <b>US</b> <b>US</b> <b>US</b> <b>CH</b> <b>CH</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2013.08.21</b> <b>229/2013</b>	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **SAL HEMIFUMARATO DO ÁCIDO 1-(4-{1-[(E)-4-CICLO-HEXIL-3- TRIFLUOROMETIL-BENZOLOXI-IMINO]-ETIL}-2-ETIL-BENZIL)- AZETIDINA-3-CARBOXÍLICO**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A UMA NOVA FORMA DE SAL DE ÁCIDO 1-(4-{1-[(E)-4-CICLO-HEXIL-3-TRIFLUOROMETIL-BENZOLOXI]- ETIL}-2-ETIL-BENZIL)-AZETIDINA-3-CARBOXÍLICO (COMPOSTO I), A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO ESSA FORMA DE SAL, A PROCESSOS PARA A FORMAR ESTA FORMA DE SAL E À SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO MÉDICO. ALÉM DISSO, A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE A FORMAS POLIMÓRFICAS ESPECÍFICAS DA NOVA FORMA DE SAL DE COMPOSTO I, BEM COMO A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM ESTAS FORMAS POLIMÓRFICAS, A PROCESSOS PARA A SUA OBTENÇÃO E À SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO MÉDICO.

**RESUMO****"SAL HEMIFUMARATO DO ÁCIDO 1-(4-{1-[(E)-4-CICLO-HEXIL-3-TRIFLUOROMETIL-BENZILOXI-IMINO]-ETIL}-2-ETIL-BENZIL)-AZETIDINA-3-CARBOXÍLICO"**

Esta invenção refere-se a uma nova forma de sal de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzi-loxi]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Compos-to I), a composições farmacêuticas compreendendo essa forma de sal, a processos para a formar esta forma de sal e à sua utilização no tratamento médico. Além disso, a presente invenção também se refere a formas polimórficas específicas da nova forma de sal de Composto I, bem como a composições farmacêuticas que compreendem estas formas polimórficas, a processos para a sua obtenção e à sua utilização no tratamento médico.

**DESCRIÇÃO**

"SAL HEMIFUMARATO DO ÁCIDO 1-(4-{1-[(E)-4-CICLO-HEXIL-3-TRIFLUOROMETIL-BENZILOXI-IMINO]-ETIL}-2-ETIL-BENZIL)-AZETIDINA-3-CARBOXÍLICO"

**Campo da Invenção**

Esta invenção refere-se para uma nova forma de sal de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (a seguir referido como Composto I), para composições farmacêuticas compreendendo essa forma de sal, para processos para a formar esta forma de sal e para a sua utilização no tratamento médico. Além disso, a presente invenção também se refere a formas polimórficas específicas da nova forma de sal de Composto I aqui descritos, bem como para composições farmacêuticas que compreendem estas formas polimórficas, para processos para a sua obtenção e para a sua utilização no tratamento médico.

**Antecedentes da invenção**

É importante identificar formas de um medicamento que pode ser convenientemente fabricado, formulados e administrados a um paciente.

Além disso, no fabrico de composições orais do

fármaco, é importante que o fármaco esteja numa forma que proporcione concentrações plasmáticas de confiança e reproduzível, após a administração a um paciente.

A estabilidade química, estabilidade no estado sólido e "vida de prateleira" do fármaco também são factores particularmente importantes. A substância fármaco, e as composições que a contêm, devem, idealmente, ter a capacidade de ser eficazmente armazenadas durante períodos de tempo apreciáveis, sem apresentar uma alteração significativa nas características físico-químicas do componente ativo (por exemplo, a sua composição química, densidade, higroscopicidade e solubilidade).

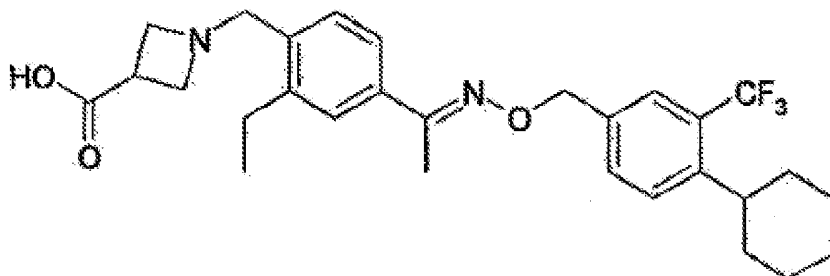
Além disso, é também importante ser capaz de fornecer fármaco numa forma que seja tão quimicamente pura quanto possível.

Sabe-se que os materiais fármacos amorfos podem apresentar alguns problemas a este respeito. Por exemplo, esses materiais são tipicamente difíceis de manusear e de formular, para proporcionar a solubilidade pouco fiáveis, e muitas vezes são considerados impuros e quimicamente instáveis.

O especialista irá portanto apreciar, que se um fármaco pode ser facilmente obtido numa forma cristalina estável, muitos dos problemas acima podem ser resolvidos. Assim, no fabrico de composições de fármacos, comercialmente viáveis, e farmacologicamente aceitáveis, é

importante, quando possível, fornecer o fármaco numa forma substancialmente cristalina e estável. É de salientar, contudo, que este objectivo não é sempre atingível. Com efeito, com base apenas na estrutura molecular, não é normalmente possível prever qual será o comportamento de cristalização de um composto, quer como tal ou sob a forma de um sal. Isto só pode ser determinado empiricamente.

O documento WO2004/103306 descreve uma série de compostos capazes de inibir os receptores EDG. O documento WO2004/103306 mostra que os compostos nele descritos são agentes potencialmente úteis para utilização na terapia de uma série de condições médicas mediadas por linfócitos, tais como, por exemplo, rejeição de transplantes, doenças auto-imunes e cancro. A lista completa de possíveis condições é descrita na página 13, linha 9 até página 14, linha 3 do documento WO2004/103306. Um composto em particular descrito no documento WO2004/103306 é ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), a estrutura da qual é apresentada abaixo.



Composto I

No entanto, não existe qualquer revelação no

documento WO2004/103306 de quaisquer formas de sal ou cristalino do Composto I.

### **Sumário da Invenção**

Num primeiro aspecto, é proporcionado um sal hemifumarato do Composto I.

Num outro aspecto, é proporcionado a forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I.

Num outro aspecto, é proporcionada a forma cristalina B do sal hemifumarato do composto I.

Num outro aspecto, é proporcionado a forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I.

Num outro aspecto, é proporcionado a forma cristalina D do sal hemifumarato do composto I.

Num outro aspecto, é proporcionado a forma cristalina E do sal hemifumarato do composto I.

Num outro aspecto, é proporcionado um processo para a produção da forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I, que compreende os passos de:

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

(ii) sujeição da solução a condições de baixa temperatura e/ou pressão durante um tempo tal que ocorra a

formação de cristais da forma C do sal hemifumarato do composto I.

### **Sumário das Figuras**

- A Figura 1 mostra um difractograma-XRPD representativo da forma cristalina A do sal hemifumarato do Composto I.
- A Figura 2 mostra um XRPD-difractograma de Forma B cristalina do sal hemifumarato do Composto I.
- A Figura 3 mostra uma XRPD-difratograma representante da forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I.
- A Figura 4 mostra um difractograma de XRPD-Cristalino Forma D do sal hemifumarato do Composto I.
- A Figura 5 mostra um espectro representativo de FT-Raman da forma cristalina A do sal hemifumarato do Composto I.
- A Figura 6 mostra um espectro de FT-Raman representativo da Forma B cristalina do sal hemifumarato do Composto I.
- A Figura 7 mostra um espectro representativo de FT-Raman da forma cristalina C do sal hemifumarato do Composto I.
- A Figura 8 mostra um espectro representativo de FT-Raman da forma cristalina D do sal hemifumarato do Composto I.
- A Figura 9 mostra um espectro de FT-Raman da Forma cristalina E do sal hemifumarato do Composto I.

### **Divulgação da Invenção**

O sal hemifumarato de Composto

Descobriu-se agora que o Composto I pode ser obtido como um sal hemifumarato, o qual possui várias

propriedades farmacêuticas vantajosas (incluindo, por exemplo, a estabilidade favorável e baixa higroscopicidade) que lhe permitem ser convenientemente tratados, processados e formulados para administração a um paciente.

Portanto, num primeiro aspecto, o presente invento proporciona um sal hemifumarato do Composto I.

O sal hemifumarato do Composto I pode existir na forma amorfa ou pode existir em uma ou mais formas cristalinas, tal como descritos mais adiante.

Adequadamente, o sal hemifumarato do Composto I é substancialmente cristalino. Por "substancialmente cristalino", queremos dizer que o grau de cristalinidade, tal como determinado por raios-X de difração de pó, é convenientemente maior do que cerca de 20%, mais convenientemente maior do que 60%, ainda mais convenientemente superior a cerca de 80%, e de preferência maior do que cerca de 90%.

As formas cristalinas da presente invenção podem ser caracterizadas por difração de raios X em pó (XRPD). Outras técnicas, tais como FT-Raman, calorimetria de varrimento diferencial (DSC) e sorção de vapor dinâmico também podem ser utilizados.

#### A forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I

De acordo com um outro aspecto, o presente



invento proporciona uma forma cristalina do sal hemifumarato do composto I.

A forma cristalina A do sal hemifumarato do Composto I é caracterizada por proporcionar um padrão de difração de raios-X de pó substancialmente tal como mostrado na Figura 1.

Os mais proeminentes picos de difração de raios-X em pó para a forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I estão apresentados na Tabela 1:

Tabela 1-Os picos mais proeminentes da forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I

<b>2-teta em graus</b>	<b>valor d em Angstrom</b>	<b>Intensidade</b>
6,9	12,780	Médio
10,1	8,711	Médio
10,6	8,315	Médio
12,1	7,280	Médio
15,7	5,641	Médio
16,2	5,471	Pequeno
17,5	5,053	Médio
18,1	4,895	Médio
20,4	4,357	Médio
20,7	4,278	Forte
22,1	4,028	Médio
24,0	3,713	Médio
27,3	3,268	Médio

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 20,7^\circ$ .

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$ , ou  $20,7^\circ$ .

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com picos específicos a cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$ , e  $20,7^\circ$ .

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 10,1^\circ, 10,6^\circ, 12,1^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$  e  $20,7^\circ$ .

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de

difração de raios-X com picos específicos a cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 10,1^\circ, 10,6^\circ, 12,1^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$  e  $20,7^\circ$ .

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

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X substancialmente o mesmo que o padrão de difração de raios X apresentado na Figura 1.

A forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I é ainda caracterizada por ter um espectro de FT-Raman substancialmente o mesmo que o apresentado na figura 5.

Também de acordo com a presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de uma forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, que compreende os passos de:

- (i) fornecimento de uma solução contendo o sal hemifumarato do composto I; e
- (ii) sujeição da solução a condições de baixa temperatura e/ou pressão durante um tempo tal que ocorra a formação de cristais da forma A do sal hemifumarato do composto I.

A forma cristalina B do sal hemifumarato do composto I

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona a forma cristalina B do sal hemifumarato do composto I.

A forma cristalina B do sal hemifumarato do Composto I é caracterizada por proporcionar um padrão de difração de raios-X de pó substancialmente tal como mostrado na Figura 2.

A forma cristalina B possui apenas um único pico de XRPD a  $2,7^\circ$  (2 teta).

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

De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina B do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X de pó substancialmente o mesmo que o padrão de difração de raios X mostrado na Figura 2.

A forma cristalina B do sal hemifumarato do composto I é ainda caracterizada por ter um espectro de FT-Raman substancialmente a mesma que a mostrada na Figura 6.

A forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona a forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I.

A forma cristalina C do sal hemifumarato do Composto I é caracterizada por proporcionar um padrão de difração de raios-X de pó substancialmente como apresentado na Figura 3.

Os mais proeminentes picos de difração de raios-X em pó para a forma cristalina C do sal hemifumarato do Composto I são apresentados na Tabela 2:

Tabela 2-Os picos mais proeminentes da forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I

<b>2-teta em graus</b>	<b>Intensidade</b>
7,0	Forte
9,5	Médio
11,3	Médio
12,5	Médio
15,2	Médio
18,0	Médio
19,4	Médio
21,4	Forte
21,8	Médio
24,7	Médio

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

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

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

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

De acordo com a presente invenção é proporcionado a forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com picos específicos a cerca dos valores de  $2\text{-teta}$  listados na Tabela 2 acima.

De acordo com a presente invenção é proporcionado a forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um pó de raios-X padrão de difração de substancialmente o mesmo que o padrão de difração de raios X mostrado na Figura 3.

A forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I é ainda caracterizada por ter um espectro de FT-Raman substancialmente igual ao apresentado na Figura 7.

Também de acordo com a presente invenção, é proporcionado um processo para a produção da forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I, que compreende os passos de:

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

(ii) sujeitar uma solução a condições de baixa temperatura e/ou pressão durante um tempo tal que a formação de cristais da forma C do sal hemifumarato do composto I tem lugar.

#### Forma Cristalina D do sal hemifumarato do composto I

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona a forma cristalina D do sal hemifumarato do composto I.

A forma cristalina D do sal hemifumarato do

Composto I é caracterizada por proporcionar um padrão de difração de raios X de pó substancialmente tal como apresentado na Figura 4.

Os picos de padrão de difração de raios X em pó mais proeminentes para a Forma cristalina D do sal hemifumarato do Composto I são apresentados na Tabela 3:

Tabela 3 - Os picos mais proeminentes da forma cristalina D do sal hemifumarato do composto I

<b>2-teta em graus</b>	<b>Intensidade</b>
3,5	Médio
7,1	Médio
10,7	Forte
12,0	Médio
14,3	Médio
20,0	Médio
21,5	Forte
25,2	Médio

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

De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina D do sal hemifumarato do composto I, em



que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 21,5^\circ$ .

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

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

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

De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina D do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com picos específicos a cerca dos valores apresentados na Tabela 3 acima.

De acordo com a presente invenção é proporcionada

a forma cristalina D do sal hemifumarato do composto I, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios X de pó substancialmente o mesmo que o padrão de difração de raios X apresentado na Figura 4.

A forma cristalina D do sal hemifumarato do composto I é ainda caracterizada por ter um espectro de FT-Raman substancialmente a mesma que a apresentada na Figura 8.

#### Forma cristalina E do sal hemifumarato do composto I

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona a forma cristalina E do sal hemifumarato do composto I.

A forma cristalina E do sal hemifumarato do Composto I é caracterizada por proporcionar um espectro de FT-Raman substancialmente igual ao apresentado na Figura 9.

As formas cristalinas do sal hemifumarato do Composto I, particularmente a forma cristalina A, têm sido encontradas para possuir especialmente uma boa estabilidade e baixa higroscopicidade.

O termo "estabilidade" como aqui definido inclui a estabilidade química e/ou estabilidade no estado sólido.

Por "estabilidade química", incluem os respec-

tivos compostos que podem ser armazenadas numa forma isolada, ou na forma de uma formulação em que é fornecido em mistura com veículos farmacologicamente aceitáveis, diluentes ou adjuvantes (por exemplo, numa forma de dosagem oral, tal como um comprimido, cápsula, etc.), sob condições normais de armazenagem, com um grau limitado de degradação ou decomposição química.

Por "estabilidade de estado sólido", que incluem os respectivos compostos que podem ser armazenados numa forma sólida isolada, ou na forma de uma formulação sólida em que é fornecido numa mistura com veículos, diluentes ou adjuvantes farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, por uma forma de dosagem por via oral, tal como um comprimido, cápsula, etc.), sob condições normais de armazenagem, com um grau insignificante de transformação de estado sólido (por exemplo cristalização, recristalização, transição de fase de estado sólido, hidratação, desidratação, solvatação ou des-solvatação).

É sabido nesta técnica que um padrão de difração de pó de raios-X pode ser obtido, que tem um ou mais erros de medição dependendo das condições de medição (tais como equipamento, a preparação da amostra ou a máquina usada). Em particular, é geralmente sabido que as intensidades num padrão de difração de raios-X podem flutuar dependendo das condições de medição e de preparação de amostra. Por exemplo, os especialistas na técnica de difração de raios X em pó vão perceber que a intensidade relativa dos picos

pode ser afectada por, por exemplo, grãos superiores a 30 microns em tamanho e proporções não unitárias, o que pode afectar a análise das amostras. O especialista também irá perceber que a posição da reflexão pode ser afectada pela altura precisa a que a amostra fica no difractómetro e a calibração zero do difractómetro. A planaridade da superfície da amostra pode também ter um efeito pequeno. Assim, um especialista na técnica irá apreciar que os dados do padrão de difração aqui apresentados não devem ser interpretados como absolutos (para mais informações, ver o documento Jenkins, R & Snyder, RL "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons, 1996). Portanto, deve ser entendido que as formas cristalinas do sal hemifumarato do Composto I do presente invento não estão limitadas aos cristais que proporcionam padrões de difração de raios X de pó idênticos aos padrões de difração de raios-X em pó apresentados nas figuras anexas e nenhum cristal de raios-X que fornecem padrões de difração em pó substancialmente o mesmo que o apresentado nas Figuras caem dentro do âmbito da presente invenção. Um especialista na técnica da difração de raios X em pó é capaz de avaliar a identidade substancial de padrões de difração de raios X em pó.

Nos parágrafos anteriores, que definem os picos de difração de raios X de pós para as formas cristalinas do sal hemifumarato do composto I, o termo "aproximadamente" é utilizado na expressão "... a cerca de  $2\text{-}\theta = \dots$ " para indicar que a posição exata dos picos (isto é, o recitado

valores angulares  $2\text{-teta}$ ) não deve ser interpretado como sendo valores absolutos. É também assinalado nos parágrafos anteriores de que as formas cristalinas do sal hemifumarato do composto I fornecer padrão de difração de raios X de pó "substancialmente" iguais aos padrões de difração de raios-X em pó apresentados nas figuras anexas. Deve ser entendido que a utilização do termo "substancialmente" neste contexto, também se destina a indicar que os valores dos padrões de difração de raios X de ângulo  $2\text{-teta}$  podem variar um pouco em consequência das variações experimentais inerentes que podem ocorrer com estas medições. Consequentemente, os traços picos representados nas figuras não podem ser interpretados como absolutos.

Geralmente, um erro de medição de um ângulo de difração num difratograma de raios-X de pó é de cerca de  $2\text{-teta} = 0,2^\circ$  ou menos, e tal grau de erro de medição deve ser tomado em conta quando se considera os dados do padrão de difração de pó de raios-X aqui descrito. Por conseguinte, quando é indicado, por exemplo, que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 15,2^\circ$ , então este pode ser interpretado como sendo de  $2\text{-teta} = 15,2^\circ$  acrescido ou menos  $0,2^\circ$ .

Da mesma forma, a intensidade dos picos individuais num espectro de FT-Raman também pode alterar ligeiramente, dependendo da amostra em questão e das condições de medição, mas um especialista na técnica será capaz de

determinar se dois espectros de FT-Raman são substancialmente as mesmas.

### **Processo de preparação**

De acordo com um outro aspecto da invenção, é proporcionado um método de preparação de um sal hemifumarato do composto I, o referido método compreendendo o passo de fazer reagir a base livre do composto I com o ácido fumárico na presença de um solvente adequado.

A base livre do composto I pode ser preparada de acordo com o procedimento estabelecido no Exemplo 3 do documento WO2004/103306.

Qualquer solvente adequado pode ser utilizado para formar o sal hemifumarato do composto I, embora os solventes e condições experimentais utilizadas possam influenciar a forma do estado sólido do sal hemifumarato que é obtido.

Um especialista na técnica será capaz de selecionar os tempos e condições de reação apropriadas para a realização da reação de formação do sal.

Adequadamente, a base livre do composto I é dissolvida juntamente com ácido fumárico no seio de um solvente adequado (tal como aqueles descritos nos exemplos anexos). Alternativamente, uma solução da base livre do

Composto I pode ser dissolvida num solvente adequado e misturado com uma solução de ácido fumárico (o qual é dissolvido tanto no mesmo solvente como num compatível). Adequadamente, a solução é agitada para facilitar a mistura da base livre do Composto I e o ácido fumárico. A solução pode ser misturada à temperatura ambiente, embora o procedimento também possa ser realizado a temperaturas mais elevadas.

A forma de sal hemifumarato do Composto I da invenção pode ser isolada usando técnicas que são bem conhecidas dos especialistas na técnica, por exemplo decantação, filtração ou centrifugação. Adequadamente, o sal é recolhido por filtração.

O método pode ainda compreender os passos adicionais de lavagem do sal hemifumarato do composto I com um solvente adequado, e secagem do sal. De preferência, o sal lavado é seco sob vácuo. Será avaliado pelo especialista na matéria que a temperatura de secagem e o tempo de secagem podem afectar as propriedades dos compostos que estão na forma de solvatos (por exemplo, a des-solvatação pode ocorrer a temperaturas elevadas e/ou a pressão reduzida) de estado sólido.

As formas cristalinas, em particular de A a E do sal hemifumarato do Composto I podem ser formadas por cristalização do sal hemifumarato de diferentes sistemas de solventes e sob condições diferentes, tal como descrito mais adiante nos exemplos acompanhantes.

Nalguns casos, uma forma cristalina em particular do sal hemifumarato do Composto I pode ser formada fazendo reagir a base livre do composto I com o ácido fumárico, sob condições específicas. Noutros casos, uma forma cristalina particular, pode ser preparada por re-cristalização do sal hemifumarato do composto I, sob certas condições especificadas.

A invenção também fornece um processo para a preparação da forma cristalina C do sal hemifumarato do composto I, que compreende os passos de:

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

(ii) sujeição da solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzida durante um tempo tal que tenha lugar a formação de cristais da forma C do sal hemifumarato do composto I.

No método acima, a solução do passo (i) pode ser providenciada por dissolução do sal hemifumarato num solvente adequado. A seleção de um solvente apropriado é da competência de um especialista na técnica. Um exemplo de um solvente adequado para a preparação da forma de C do sal hemifumarato é um álcool, por exemplo etanol.

A solução do passo (i) pode ser fornecida a uma temperatura elevada por exemplo a uma temperatura acima das condições ambiente (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.

A partir de um perfil de temperatura de solubilidade gerada pelas formas cristalinas A e C, verifica-se que ambas as formas apresentam um perfil de solubilidade semelhante em etanol, a temperaturas inferiores a 50 °C (com a forma C exibindo maior solubilidade a temperaturas superiores a 50 °C). No entanto, surpreendentemente, é possível obter rendimentos elevados de Forma C (por exemplo, superior a 60%, 70%, 80%, 90%, 99%) a temperaturas inferiores a 50 °C utilizando o método acima referido. Sem querer estar limitado pela teoria, acredita-se que este resultado surpreendente é devido à forma C exibindo uma cinética de precipitação mais rápidos do que a forma A.

Ao submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzida, a temperatura, a pressão, ou ambas podem ser reduzidas. Em formas de realização preferidas, tanto a temperatura como a pressão são reduzidos, por exemplo, reduzindo a temperatura e, em seguida, a reduzindo a pressão.

Após o passo de submeter a solução a condições de temperatura e/ou pressão reduzidas, a solução pode ser submetida a um passo de filtração de modo a recuperar os cristais da Forma C, formadas no processo.

Em formas de realização em que a temperatura é reduzida, a redução de temperatura pode ser superior a 5 °C. A redução da temperatura pode também ser inferior a 30 °C, por exemplo inferior a 20 °C ou inferior a 15 °C. Num aspecto, a redução da temperatura é na gama de 8-12 °C, por exemplo cerca de 10 °C.

Em formas de realização em que a pressão é reduzida, a pressão pode ser reduzida para um valor inferior a 200 mbar, por exemplo, menos de 100 mbar ou inferior a 50 mbar. Quando reduzida, a pressão será em geral superior a 10 mbar. Num aspecto, a pressão é reduzida para um valor no intervalo de 10-30 mbar por exemplo cerca de 20 mbar.

O tempo necessário para a formação dos cristais polimorfos da Forma C em solução durante e/ou após o passo de redução da temperatura e/ou pressão do sal hemifumarato (por exemplo, antes do isolamento dos cristais da solução por exemplo por filtração) vai depender das condições da reação. Em geral, para evitar uma perda significativa dos cristais da Forma C uma vez formados (por exemplo, por conversão de cristais de forma A) em solução, o tempo será inferior a 4 horas, por exemplo, menos de 3 horas, tal como menos de 2 horas ou menos de 90 minutos, por exemplo, cerca de uma hora.

A fim de maximizar o rendimento dos cristais da forma C a partir da solução, o tempo necessário para a

formação de cristais do polimorfo C, em solução, durante e/ou após o passo de redução da temperatura e/ou pressão do sal hemifumarato (por exemplo, antes do isolamento dos cristais a partir de uma solução, por exemplo por filtração) será geralmente maior do que 1 minuto, por exemplo, maior do que 5 minutos ou maior do que 15 minutos, tal como superior a 30 minutos.

A fim de otimizar a formação da forma C, ou seja a maximizar a sua formação a partir da solução e minimizar a sua perda devido à conversão para outras formas, o tempo pode estar no intervalo de 30-90 minutos, por exemplo, 45-75 minutos, por exemplo cerca de uma hora.

A invenção também fornece um processo para a preparação da forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, que compreende os passos de:

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

(ii) submeter o líquido a condições de baixa temperatura e/ou pressão durante um tempo tal que tenham lugar a formação de cristais da forma A do sal hemifumarato do composto I.

No método acima, a solução do passo (i) pode ser fornecido por dissolução do sal hemifumarato num solvente adequado. A seleção de um solvente apropriado é da competência de um especialista na técnica. Um exemplo de um solvente adequado para a preparação da forma A do sal

hemifumarato é um álcool, por exemplo etanol. O solvente pode também ser uma mistura de álcool (etanol, por exemplo) com ácido (por exemplo ácido fumárico) e, opcionalmente, água, por exemplo uma mistura de etanol, ácido fumárico e água, por exemplo uma solução saturada de 4,35% de ácido fumárico em 80%: 20% de etanol: mistura de água.

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

A solução do passo (i) pode ser fornecida a uma temperatura elevada por exemplo a uma temperatura acima das condições ambiente (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. Num aspecto, a temperatura elevada é de cerca de 50 °C.

No passo seguinte (i), nos casos em que a solução contém cristais do sal hemifumarato do composto I, a solução pode ser interrompida por meio de um ciclo de temperatura durante o qual a temperatura da solução é aumentada para um nível maior do que a temperatura elevada

(por exemplo, um nível maior do que 80%, por exemplo, maior do que 90%, por exemplo superior a 99%, por exemplo, substancialmente todos os cristais presentes em solução estão na forma A) e, em seguida, reduzido para um nível inferior à temperatura elevada (por exemplo, a uma temperatura maior do que 80%, por exemplo, maior do que 90%, por exemplo superior a 99%, por exemplo, substancialmente todos os cristais presentes na solução são da forma C), antes de aumentar de novo a temperatura para um valor acima da temperatura elevada. Esta etapa cíclica assegura que os cristais estão predominantemente na forma requerida A antes da fase de submeter a solução a condições de baixa temperatura e/ou pressão no passo (ii) acima. Além disso, a transformação dos cristais de forma A a C e novamente atrás, também serve para reduzir o nível de impurezas no interior dos cristais. A solução pode ser cíclica como acima descrito uma ou mais vezes, por exemplo, 2 ou mais, 3 ou mais, 4 ou mais vezes. A solução pode ser cíclica 10 vezes ou menos, por exemplo, oito vezes ou menos, tais como 6 ou menos vezes. Num aspecto, a solução é repetida 1-3 vezes, por exemplo duas vezes.

Num aspecto, a temperatura é aumentada acima da temperatura elevada por 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 também ser aumentada acima da temperatura elevada de cerca de 1 °C ou superior, por exemplo, cerca de 2 °C ou superior, tal como 3 °C ou superior. Num aspecto, a temperatura é aumen-

tada acima da temperatura elevada de cerca de 3-10 °C, por exemplo cerca de 4-10 °C, tal como de 5-10 °C, por exemplo, cerca de 5 °C.

Num aspecto, a temperatura é reduzida abaixo da temperatura elevada, de 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, de cerca de 1 °C ou superior, por exemplo, cerca de 2 °C ou superior, tal como 3 °C ou superior. Num aspecto, a temperatura é reduzida abaixo da temperatura elevada de cerca de 3-10 °C, por exemplo cerca de 4-10 °C, tal como de 5-10 °C, por exemplo, cerca de 5 °C.

Durante o ciclo, o aumento de temperatura pode ser o mesmo ou diferente a partir da diminuição da temperatura, por exemplo, o mesmo. Num aspecto, a temperatura é aumentada acima da temperatura elevada e, em seguida, reduzido a uma temperatura elevada abaixo de 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 em adição, a temperatura é aumentada acima da temperatura elevada e, em seguida, reduzido abaixo da temperatura elevada de cerca de 3-10 °C, por exemplo cerca de 4-10 °C, tal como de 5-10 °C, por exemplo, cerca de 5 °C.

Ao submeter a solução a condições de temperatura

e/ou pressão reduzidas, a temperatura, a pressão, ou ambas podem ser reduzidas. Em formas de realização preferidas, tanto a temperatura como a pressão são reduzidas. A temperatura pode ser reduzida, ao mesmo tempo, sequencialmente (por exemplo, reduzindo a temperatura e, em seguida, reduzindo a pressão ou vice-versa), ou em etapas (por exemplo, reduzindo a temperatura, reduzindo a pressão e, em seguida, reduzindo ainda mais a temperatura).

Em formas de realização em que a temperatura e a pressão são reduzidas em etapas, a temperatura é de preferência inicialmente reduzida a uma temperatura de 25 °C ou mais antes de se submeter a solução a condições de pressão reduzida, esta temperatura inicial é também preferencialmente inferior a 35 °C, por exemplo cerca de 30 °C. A solução pode então ser submetida a condições de pressão reduzida.

Após o passo de submeter a solução a condições de baixa temperatura e/ou pressão, a solução pode ser submetida a um passo de filtração de modo a recuperar os cristais de Forma A, formadas no processo.

Em formas de realização em que a temperatura é reduzida, a redução total da temperatura pode ser superior a 5 °C, por exemplo, maior do que 10 °C, superior a 15 °C, superior a 20 °C ou superior a 25 °C. A redução de temperatura também pode ser inferior a 40 °C, por exemplo inferior a 30 °C, por exemplo inferior a 20 °C. Num

aspecto, a redução da temperatura é na gama de 35-25 °C, por exemplo cerca de 30 °C.

A fim de maximizar a quantidade da forma cristalina A, a redução da temperatura ocorre preferencialmente 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 do que 1 °C/h, por exemplo superior a 2 °C/hora.

Em formas de realização em que a pressão é reduzida, a pressão pode ser reduzida para um valor inferior a 300 mbar, por exemplo, menos do que ou menor do que 200 mbar 100 mbar. Quando reduzida, a pressão será em geral superior a 30 mbar. Num aspecto, a pressão é reduzida para um valor de cerca de 100 mbar. A redução de pressão será geralmente utilizada para reduzir o nível de solvente por exemplo, superior a 5%, por exemplo, superior a 10%, como superior a 15%. O nível de solvente pode ser reduzido a menos de 50%, por exemplo, menos do que 40%, tal como menos do que 30% ou menos do que 20%.

O tempo necessário para a formação de cristais do polimorfo A em solução, durante e/ou após o passo de redução da temperatura e/ou pressão do sal 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



da forma A, o tempo pode ser maior do que 2 horas, por exemplo, superiores a 3 horas, por exemplo, maior do que 4 maior ou superior a 5 ou 6 horas. O tempo pode também ser inferior a 36 horas, por exemplo, menos de 24 horas, por exemplo, inferior a 12 ou 8 horas.

Num aspecto preferido, proporciona-se um processo para a preparação da forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I, que compreende os passos de:

(i) o fornecimento de um solvente contendo o sal hemifumarato do composto I, em que a solução é fornecida a uma temperatura elevada e contém sal hemifumarato na forma de cristais, e

(ii) submeter o líquido a condições de baixa temperatura e/ou pressão durante um tempo tal em que tenha lugar a formação de cristais da forma A do sal hemifumarato do composto I,

em que antes do passo (ii) a solução seja repetida através de um ciclo de temperatura durante o qual a temperatura da solução é aumentado para um nível maior do que a temperatura elevada e, em seguida, reduzido para um nível abaixo da temperatura elevada, antes de aumentar de novo a temperatura para um valor acima da temperatura elevada.

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

Neste aspecto, a temperatura pode ser elevada acima da temperatura elevada e, em seguida, reduzida abaixo

da temperatura elevada de cerca de 3-10 °C, por exemplo cerca de 4-10 °C.

Neste aspecto, o passo (ii) a redução de temperatura pode ocorrer em fases ou seja, a temperatura é reduzida, a pressão é reduzida e, em seguida, a temperatura é reduzida novamente. A temperatura pode ser inicialmente reduzido a um valor de 25-35 °C, por exemplo cerca de 30 °C antes que a pressão é reduzida. A temperatura pode em seguida, ser reduzida para cerca de 20-25 °C, por exemplo cerca de 20 °C.

Mais pormenores experimentais são fornecidos nos Exemplos.

#### Preparações farmacêuticas e aplicações médicas

De acordo com a invenção, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E como aqui definido) pode ser administrado por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por qualquer outra via parentérica ou através de inalação, na forma de uma preparação farmacêutica compreendendo o sal ou uma das suas formas cristalinas A a E numa forma de dosagem farmacêuticamente aceitável.

Tipicamente, por conseguinte, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas

cristalinas A a E) da invenção podem ser administrados por via oral ou parentérica ("parentérica", tal como aqui utilizado, refere-se a modos de administração que incluem injeção intravenosa, intramuscular subcutânea e intra-articular, intraperitoneal, intra-esternal, e infusão) a um hospedeiro. No caso de animais maiores, tais como os seres humanos, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E) podem ser administrados isoladamente como uma alternativa para a administração na forma de composições em combinação com diluentes, excipientes ou veículos.

Dependendo do distúrbio, e do paciente a ser tratado, bem como da via de administração, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E) pode ser administrado em doses variáveis (ver abaixo).

O sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E) pode continuar a ser processado antes da formulação numa formulação farmacêutica adequada, por exemplo, pode ser moída ou triturada em partículas mais pequenas.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo o sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E), tal como aqui definido em mistura com um adjuvante farmacêuticamente aceitável, diluente ou veículo.

A quantidade do sal hemifumarato do Composto I da invenção que é empregue em tal composição dependerá da condição e do paciente, a ser tratado, bem como a(s) forma(s) cristalina(s) que é/são empregue(s), mas este pode ser determinado não inventivamente.

As composições farmacêuticas desta invenção para injeção parentérica compreendem convenientemente soluções aquosas ou não aquosas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões, assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes de utilizar. Exemplos de transportadores adequados aquosos e não aquosos, diluentes, solventes ou veículos incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, poli- etilenoglicol e semelhantes), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais (tais como azeite) e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etilo. A fluidez adequada 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 surfactantes.

Estas composições podem também conter adjuvantes tais como conservantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo,

parabeno, clorobutanol e ácido fenol sórbico. Pode também ser desejável incluir agentes isotônicos tais como açúcares ou cloreto de sódio, por exemplo. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pela inclusão de agentes (por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina), que retardam a absorção.

Em alguns casos, a fim de prolongar o efeito do fármaco, é desejável retardar a absorção do fármaco a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido pela utilização de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco depende então da 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 de fármaco administrada parentericamente é conseguida por dissolução ou suspensão do fármaco num veículo oleoso.

As formas de depósito injetáveis são convenientemente feitas por formação de matrizes de microencapsulação do fármaco em polímeros biodegradáveis, por exemplo polilactido-poliglicólido. Dependendo da proporção do fármaco para polímero e da natureza do polímero particular empregue, a taxa de libertação do fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito também podem ser preparadas por aprisionamento do fármaco em lipossomas ou microemulsões

que são compatíveis com os tecidos corporais. As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outros meios injetáveis estéreis imediatamente antes da utilização.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E) é normalmente misturado com pelo menos um excipiente ou transportador inerte, farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato bicálcico e/ou um ou mais: a) enchimentos ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) ligantes tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilo-pirrolidona, sacarose e acácia, c) humectantes tais como glicerol, d) agentes de desintegração tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) solução de agentes de retardo tais como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amónio quaternário, g) agentes molhantes tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulino e argila de bentonite e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos,

laurilsulfato de sódio e suas misturas. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponização. As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregues como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicol de alto peso molecular, por exemplo.

Adequadamente, as formulações orais contêm um auxiliar de dissolução. O auxiliar de dissolução não está limitado quanto à sua identidade, contanto que seja farmacologicamente aceitável. Os exemplos incluem os agentes não iônicos de superfície ativos, tais como os ésteres de ácidos gordos de sacarose, ésteres de ácidos gordos de glicerol, ésteres de ácidos gordos de sorbitano (por exemplo, trioleato de sorbitano), polietilenoglicol, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, ésteres de ácidos gordos de polioxietileno sorbitano, éteres alquílicos de polioxietileno, éteres alquílicos de metoxipolioxietileno, éteres alquilfenílicos de polioxietileno, ésteres de ácidos gordos de polietileno glicol, alquilaminas de polioxietileno, tioéteres de alquilo de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos gordos de polioxietilenoglicerol, ésteres de ácidos gordos de penta-eritritol, ésteres de ácidos monogordo de propileno glicol, ésteres de ácido polioxietileno monogordo de propileno glicol de ácidos gordos de polioxietileno-sorbitol ésteres, alquilolamidas de ácidos gordos, e óxidos

de alquilamina; ácidos biliares e os seus sais (por exemplo, ácido quenodesoxicólico, ácido eólico, ácido desoxicólico, ácido desidrocólico e os seus sais, glicina e taurina ou seu conjugado); agentes tensioactivos iónicos, tais como laurilsulfato de sódio, sabões de ácidos gordos, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, os fosfatos de éteres de ácidos gordos, sais de aminoácidos básicos, de sabão de trietanolamina e os sais de amónio quaternário de alquilo e agentes activos de superfície anfotéricos, tais como betaínas e os sais de ácidos aminocarboxílicos.

As formas de dosagem sólida de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem também ter uma composição tal que libertem o ingrediente ativo apenas, ou preferencialmente, numa determinada parte do trato intestinal, e/ou em forma retardada. Exemplos de composições de incrustação incluem substâncias poliméricas e ceras.

O sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E) pode também estar na forma micro-encapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes acima mencionados.

O sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E) podem estar



na forma finamente dividida, por exemplo, pode ser micronizado.

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões farmacologicamente aceitáveis, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além do sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E), as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes vulgarmente utilizados na técnica, tais como água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeitona, rícino, e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos gordos de sorbitano e suas misturas. Para além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e agentes perfumantes. As suspensões, para além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão, tais como álcoois isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol e sorbitano de polioxietileno, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar, e tragacanto e suas misturas.

As composições para administração rectal ou

vaginal são preferencialmente supositórios que podem ser preparados através da mistura do sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A e E) desta invenção com excipientes ou transportadores não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositório, que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura corporal e, portanto, derretem no recto ou na cavidade vaginal e libertam o composto ativo.

O sal hemifumarato do Composto I (incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A a E) pode também ser administrado na forma de lipossomas. Como é conhecido na técnica, os lipossomas são geralmente derivados de fosfolípidos ou outras substâncias lipídicas. Os lipossomas são formados por cristais líquidos mono- ou multi-lamelar hidratados, que são dispersos num meio aquoso. Qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomas pode ser utilizado. As presentes composições na forma de lipossomas podem conter, em adição a um composto do presente invento, estabilizantes, conservantes, excipientes e semelhantes. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos e as fosfatidilcolinas (lecitinas), ambos naturais e sintéticos. Métodos para formar lipossomas são conhecidos na técnica, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, NY (1976), p 33 et seq.

Vantajosamente, o sal hemifumarato do Composto I

(incluindo qualquer uma das suas formas cristalinas A e E) da invenção pode ser ativo por via oral, tem rápido início de atividade e baixa toxicidade.

Os níveis de dosagem reais do sal hemifumarato do Composto I nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade do fármaco ativo que seja eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um determinado paciente, composições e modo de administração. O nível de dosagem selecionado dependerá da atividade do composto, a via de administração, a gravidade da condição a ser tratada e da condição e historial médico anterior do paciente a ser tratado. No entanto, está dentro da perícia na arte começar com doses do composto em níveis inferiores aos requeridos para atingir o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado.

O documento WO2004/103306 descreve o Composto I do presente invento no exemplo 3 (a página 29, linhas 1 a 15) e também é mencionado como um de uma lista de compostos preferidos na página 8, linha 19, à página 11, linha 28. Além disso, o documento WO2004/103306 ensina também que os compostos aqui descritos são inibidores eficazes de receptores EDG e, conseqüentemente, são agentes úteis para o tratamento de doenças associadas com as interações de linfócitos, onde uma alteração da atividade do receptor do EDG contribui para a patologia ou sintomatologia da doença.

Por conseguinte, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo as suas formas cristalinas A a E) é, portanto, útil na terapia de doenças ou distúrbios mediados por interações de linfócitos, tais como, por exemplo, na transplantação, tais como rejeição aguda ou crónica da célula, tecido ou órgão alo- ou xenoenxerto ou função retardada do enxerto, doença do enxerto versus hospedeiro, doenças auto-imunes, por exemplo, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, tiróide de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e os distúrbios a eles associados, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, oftalmopatia Graves, alopecia areata e outras, doenças alérgicas, por exemplo, a asma alérgica, dermatite atópica, rinite alérgica/conjuntivite, dermatite de contato alérgica, doenças inflamatórias opcionalmente com reações aberrantes subjacentes, por exemplo, do intestino inflamatório, doença de Crohn ou colite ulcerosa, asma intrínseca, lesão inflamatória pulmonar, lesão hepática inflamatória, lesão glomerular inflamatórias, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contato irritante e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica, manifestações cutâneas de doenças mediadas imunologicamente, doença inflamatória ocular, ceratoconjuntivite, miopatia inflamatória, miocardite ou hepatite isquemia/reperfusão por exemplo enfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquemia intestinal, insuficiência renal ou choque de hemorragia, choque traumático; linfomas de células T ou leucemias de

células T, doenças infecciosas, por exemplo, do choque tóxico (por exemplo induzido superantigénios), choque séptico, síndrome de dificuldade respiratória do adulto ou infeções virais, por exemplo SIDA, hepatite viral, infeção bacteriana crónica, doenças musculares, por exemplo, a polimiosite, ou demência senil. Exemplos de transplantes de células, tecido ou de órgãos sólidos incluem, por exemplo ilhéus pancreáticos, células-tronco de medula óssea, tecido da córnea, tecido neuronal, coração, pulmão, combinação coração-pulmão, rim, fígado, intestino, pâncreas, traqueia ou esófago. Pela utilização acima a dosagem necessária irá obviamente variar, dependendo do modo de administração, a condição particular a ser tratada e do efeito desejado.

Além disso, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo as suas formas cristalinas A a E) é potencialmente útil na quimioterapia do cancro, em particular para a quimioterapia do cancro de tumores sólidos, por exemplo, cancro da mama, ou como um agente anti-angiogénico.

Além disso, o sal hemifumarato do Composto I (incluindo as suas formas cristalinas A a E) pode ser útil no tratamento de uma variedade de neuropatias periféricas, neuropatias desmielinizantes particularmente agudas ou crónicas. O sal hemifumarato do composto I pode, portanto, ser útil no tratamento de uma ou mais da síndrome de Guillain-Barré (GBS), polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (CIDP), neuropatia motora

multifocal com bloqueio de condução (MMN), a neuropatia periférica e paraproteinemia desmielinizante (PDN). Em particular, a neuropatia é CIPD. A eficácia dos compostos pode variar entre os doentes.

O sal hemifumarato do composto I (incluindo as suas formas cristalinas A a E) é potencialmente útil para o tratamento de esclerose múltipla, uveíte, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, doenças infecciosas (por exemplo, infeções virais), inflamatória polirradiculoneuropatia desmielinizante crónica (PDIC) e polimiosite, em particular.

A utilização terapêutica do composto pode incluir a utilização profilática para prevenir, controlar ou reduzir a gravidade de uma neuropatia periférica que o sujeito está em risco de sofrer, assim como o tratamento para controlar ou reduzir a gravidade da doença já existente. O composto pode ser administrado antes do aparecimento dos sintomas, pode ser administrada após o início dos sintomas. Ela pode ser administrada a um sujeito em risco de sofrer uma neuropatia periférica.

Os tratamentos para os quais o sal hemifumarato do Composto I pode ser utilizado, por conseguinte, pode melhorar, preservar ou retardar a deterioração do estado de saúde e/ou conforto de um paciente que tem, suspeito de ter ou em risco de ter, uma neuropatia periférico.

O termo "terapia" inclui o tratamento para aliviar um ou mais sintomas de uma neuropatia periférica ou para retardar a progressão de uma tal doença, que também inclui o tratamento para curar tais doenças, para colocar um objecto num estado funcional e/ou manter um sujeito num estado funcional, ou para prolongar o tempo para a recaída.

A dosagem necessária irá obviamente variar, dependendo do modo de administração, a condição particular a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, os resultados satisfatórios são indicados para serem obtidos sistematicamente com dosagens diárias de entre cerca de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal do doente por dia que pode ser administrada em doses únicas ou múltiplas. O nível de dosagem pode ser de cerca de 0,1 a cerca de 250 mg/kg por dia, por exemplo cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, ou cerca de 0,1 a 50 mg/kg por dia. Dentro desta gama a dosagem pode ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ou 5 a 50 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições podem ser fornecidas na forma de comprimidos contendo 1,0-1000 mg do ingrediente 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 e 1,000,0 miligramas do ingrediente ativo. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 4 vezes por dia, preferencialmente uma ou duas vezes por dia. O regime de dosagem pode ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica óptima.

De acordo com o precedente, a presente invenção refere-se:

**1.01** Um método para a prevenção ou tratamento de distúrbios ou doenças mediadas por linfócitos, por exemplo, como indicado acima, num sujeito com necessidade de tal tratamento, método esse que compreende a administração ao referido sujeito de uma quantidade eficaz de um sal hemifumarato do composto I ou por qualquer uma de suas formas cristalinas de A a E aqui definidos;

**1.02** Um método para a prevenção ou tratamento de rejeição de órgãos ou de tecidos de transplante, doença do enxerto versus hospedeiro, doenças auto-imunes, doenças alérgicas, doenças inflamatórias, condições ou doenças musculares num sujeito com necessidade de tal tratamento, método esse que compreende a administração ao referido sujeito de uma eficaz quantidade de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**1.03** Um método para a prevenção ou tratamento de rejeição aguda ou crónica de transplante ou de doenças auto-imunes ou inflamatórias mediada por células T, por exemplo, como indicado acima, num sujeito em necessidade de tal tratamento, método esse que compreende a administração ao referido sujeito de uma quantidade eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**1.04** Um método para inibir ou controlar a angiogénese desregulada, por exemplo, angiogénese mediada por esfingo-



sina-1-fosfato (SIP), num sujeito com essa necessidade, incluindo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do composto I ou por qualquer um dos suas formas cristalinas de A a E aqui definidos;

**1.05** Um método para a prevenção ou tratamento de doenças mediadas por um processo de neo-angiogênese ou associadas com a angiogênese desregulada, num sujeito com necessidade dos mesmos, que compreende a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do composto I ou por qualquer uma das suas formas cristalinas de A a E é aqui definido;

**1.06** Um método para a prevenção ou tratamento de cancro num sujeito com necessidade dos mesmos, que compreende a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E aqui definido;

**1.07** Um método para a prevenção ou o tratamento de uma neuropatia periférica, num sujeito com essa necessidade, incluindo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A e E é aqui definido;

**1.08** Um método para a prevenção ou tratamento de uma neuropatia periférica selecionado de síndrome de Guillain-Barre, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC), neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, e neuropatia periférica paraproteinemia desmi-

elinizante, num sujeito com essa necessidade, compreendendo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**1.09** Um método para prevenir ou tratar polirradiculo-neuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) num sujeito com essa necessidade, incluindo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E aqui definidos;

**1.10** Um método para a prevenção ou tratamento de esclerose múltipla num sujeito com essa necessidade, incluindo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**1.11** Um método para a prevenção ou o tratamento de uveíte, num sujeito com necessidade dos mesmos, que compreende a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E aqui definido;

1.12 Um método para a prevenção ou tratamento da doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerosa num sujeito com essa necessidade, compreendendo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E aqui definido;

**1.13** Um método para a prevenção ou tratamento de doença inflamatória intestinal, num sujeito com necessidade dos mesmos, que compreende a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**1.14** Um método para prevenir ou tratar a doença de Crohn num indivíduo que dele necessite, compreendendo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**1.15** Um método para prevenir ou tratar colite ulcerosa, num sujeito com necessidade dos mesmos, que compreende a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E aqui definido;

**1.16** Um método para a prevenção ou tratamento de doenças infecciosas (por exemplo, infeções virais ou bacterianas) num sujeito com essa necessidade, compreendendo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E aqui definido;

**1.17** Um método para a prevenção ou tratamento de infeções virais num sujeito com essa necessidade, compreendendo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto

I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**1.18** Um método para prevenir ou tratar a polimiosite, num sujeito com essa necessidade, incluindo a administração ao referido sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido;

**2.** Um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A e E é aqui definido, para utilizar como um produto farmacêutico;

**2.1** Um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A e E é aqui definido, para utilizar como um produto farmacêutico, em qualquer dos métodos definidos nos pontos 1.01-1.18 acima, ou para o tratamento de qualquer um dos médicos condições mencionadas anteriormente;

**3.** Uma composição farmacêutica, por exemplo, para utilizar em qualquer dos métodos definidos nos pontos 1.01-1.18 acima ou para o tratamento de qualquer uma das condições médicas aqui anteriormente mencionados, compreendendo um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E aqui definido, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável para o efeito.

**4.** Um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A e E é aqui definido, para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso em qualquer dos métodos definidos nos pontos 1,01-1,18 acima ou para o tratamento de qualquer uma das condições médicas aqui anteriormente mencionados.

A presente invenção também se relaciona com a utilização de um sal hemifumarato do Composto I, ou de qualquer uma das suas formas cristalinas A a E é aqui definido, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de qualquer uma das condições mencionadas anteriormente ou médicas nos parágrafos 1.01-1.18 acima.

#### As terapias de combinação

O sal hemifumarato do composto I pode ser administrado como o único ingrediente ativo ou em conjunção com, por exemplo, como um adjuvante para outros fármacos, por exemplo, agentes imunossuppressores ou imunomoduladores ou outros agentes anti-inflamatórios, por exemplo, para o tratamento ou prevenção da rejeição aguda ou crónica alo- ou xenoenxerto ou doenças inflamatórias ou auto-imunes, ou um agente quimioterapêutico, por exemplo, um agente anti-proliferativo de célula maligna. Por exemplo, o sal hemifumarato do Composto I pode ser utilizado em combinação com um inibidor da calcineurina, por exemplo, ciclosporina A ou FK 506, um inibidor de mTOR, por exemplo rapamicina, 40-0-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578 ou AP23573; uma ascomicina tendo propriedades imunossupressoras, por exemplo, ABT-281, ASM981, etc; corticosteróides; ciclofosfamida; azatiopreno, metotrexato, leflunomida; mizoribina, ácido micofenólico, o micofenolato de mofetil, 15-desoxispergualina ou um imunossupressor homólogo, ou seus derivados análogos, anticorpos monoclonais imunossupres-

sores, 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 ligandos; outros compostos imunomoduladores, por exemplo, uma molécula de ligação recombinante possuindo pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um seu mutante, por exemplo, pelo menos, uma porção extracelular de CTLA4 ou um seu mutante unido a uma sequência de proteína não-CTLA4, por exemplo CTLA4Ig (por ex designada ATCC 5 68629) ou um seu mutante, por exemplo LEA29Y; inibidores de moléculas de adesão, por exemplo, antagonistas de LF A-I, ICAM-1 ou -3 antagonistas VCAM-4 ou antagonistas antagonistas de VLA-4, ou um agente quimioterapêutico.

Pelo termo "agente quimioterapêutico" entenda-se qualquer agente quimioterapêutico e inclui, mas não está limitado a,

- i. um inibidor de aromatase,
- ii. um anti-estrogênio, um anti-androgênio (especialmente no caso de cancro da próstata) ou um agonista de gonadorelina,
- iii. um inibidor da topoisomerase I ou um inibidor da topoisomerase II,
- iv. um agente ativo de microtúbulos, um agente alquilante, um antimetabolito antineoplásico ou um composto de platina,
- v. de um composto de segmentação/diminuindo uma atividade de cinase de proteína ou lípido ou uma atividade de fosfatase de proteína ou lípido, um outro composto anti-

angiogénico ou um composto que induz processos de diferenciação celular,

vi. um receptor de bradiquinina I ou um antagonista da angiotensina II,

vii. um inibidor de ciclooxigenase, um bifosfonato, um inibidor da histona deacetilase, um inibidor de heparanase (impede a degradação de sulfato de heparano), por exemplo, PI-88, um modificador de resposta biológica, de preferência, uma linfoquina ou interferões, por exemplo, o interferão  $\gamma$ , um inibidor de ubiquitinação, ou um inibidor que bloqueia as vias anti-apoptóticas

viii. um inibidor de isoformas de Ras oncogénico, por exemplo, H-Ras, K-Ras ou N-Ras, ou um inibidor da farnesil transferase, por exemplo, L-744, 832 ou DK8G557,

ix. um inibidor de telomerase, por exemplo telomestatina,

x. um inibidor da protease, um inibidor da matrix metaloproteinase, um inibidor da aminopeptidase da metionina, por exemplo bengamida ou um seu derivado, ou um inibidor de proteosoma, por exemplo PS-341, e/ou

xi. um inibidor de mTOR.

O termo "inibidor de aromatase", tal como aqui utilizado refere-se a um composto que inibe a produção de estrogénios, isto é, a conversão dos substratos androstenodiona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, mas não está limitado aos esteróides, especialmente atamestano, e exemestano fonestano e, em particular, não esteróides, especialmente

amino glutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolaton, cetozol, vorozole, fadrozole, anastrozole e letrozole. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterapêutico, que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos para receptores de hormonas, por exemplo, tumores da mama.

O termo "anti-estrogénio" tal como é aqui utilizado refere-se a um composto que antagoniza o efeito dos estrogénios ao nível do receptor de estrogénio. O termo inclui, mas não está limitado a tamoxifeno, fulvestranto, raloxifeno e cloridrato de raloxifeno. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterapêutico que é um anti-estrogénio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos para receptores de estrogénios, por exemplo, tumores da mama.

O termo "anti-androgénio" tal como aqui utilizado refere-se a qualquer substância que é capaz de inibir os efeitos biológicos de hormonas androgénicas e inclui, mas não está limitado a, bicalutamida.

O termo "agonista de gonadorelina", tal como aqui utilizado, inclui, mas não está limitado a abarelix, goserelina e acetato de goserelina.

O termo "inibidor da topoisomerase I" como aqui utilizado inclui, mas não está limitado a topotecano, iri-



notecano, 9-nitrocantotecina e o conjugado macromolecular cantotecina PNU-166148 (composto A1 em W099/17804).

O termo "inibidor de topoisomerase II", tal como aqui utilizado, inclui, mas não está limitado às antra-ciclinas tais como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e nemorubicina, as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona, e as podofilotoxinas etoposido e teniposido.

O termo "agente ativo de microtúbulos" refere-se a estabilização de microtúbulo e desestabilizadores dos agentes do microtúbulo incluindo, mas não limitados a taxanos, por exemplo paclitaxel e docetaxel, alcalóides de vinca, por exemplo, vimblastina, especialmente sulfato de vimblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, e epotilonas discodennolides e seus derivados, por exemplo, epotilona B ou um seu derivado.

O termo "agente de alquilação", tal como aqui utilizado, inclui, mas não está limitado a busulfano, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano ou nitrosourea (BCNU ou Gliadel™).

O termo "antimetabolito antineoplásico" inclui, mas não está limitado a 5-fluorouracil, capecitabina, gencitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato e edatrexato.

O termo "composto de platina", tal como aqui utilizado, inclui, mas não está limitado a carboplatina, cis-platina e oxaliplatina.

O termo "compostos de segmentação/diminuindo a atividade de cinase de proteína ou lípido ou outros compostos anti-angiogicos", tal como aqui utilizado, inclui, mas não está limitado a proteína tirosina quinase e/ou serina e/ou treonina quinase ou inibidores de cinase de lípidos, por exemplo, compostos alvo, diminuindo ou inibindo a atividade da família de factor de crescimento epidérmico do receptor da tirosina-quinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heteroderos), a família do factor de crescimento vascular endotelial do receptor tirosina-quinase (VEGFR), o derivado de plaquetas receptores do factor de crescimento (PDGFR), o factor de crescimento de fibroblastos (FGFR-receptores), o crescimento semelhante a insulina do receptor 1 (IGF-IR), a família do receptor de tirosina-quinase trk, a família do receptor de tirosina-quinase Axl, o receptor tirosina Ret fator cinase, KitISCFR o receptor tirosina-quinase, membros da família de c-Abl e os seus produtos genefusion (por exemplo BCR-Abl), membros da proteína quinase C (PKC) e Raf de serina da família/treonina quinases, membros da MEK, SRC, JAK, FAK, PDK ou PI (3) quinase da família ou do PI (3) quinase-quinase relacionada com a família e/ou dos membros da família da quinase dependente de ciclina (CDK) e compostos anti-angiogénicos com um outro mecanismo para a sua atividade, por exemplo, relacionado com a inibição da cinase de proteína ou lípido.

Os compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do VEGF são especialmente compostos, protéase ou anticorpos que inibem o receptor de VEGF da tirosina quinase, inibem um receptor de VEGF ou se ligam a VEGF, e são em particular aqueles compostos, proteínas e anticorpos monoclonais genérica e especificamente divulgados no documento WO 98/35958, Por exemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)-ftalazina ou um seu sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, o succinato, em WO 00127820, o N-aril-(tio)amida de ácido antranílico derivado de 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]benzamida, ou 2-[(1-oxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]-benzamida, ou WO00/09495, WO00/159509, WO98/11223, WO00/27819 e A EP 069 947, Aqueles como descrito por M. Prewett *et al* em Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan *et al* em Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, vol. 93, pp 14765-14770, dezembro 1996, por Z. Zhu *et al* no documento Câncer Res. 58, 1998, 3209-3214, e por J. Mordenti *et al* em Toxicológicos Pathology, vol. 27, n. 1, pp 14-21, 1999, nos documentos WO 00/37502 e WO 94/10202; Angiostatina TM, descrita por O'Reilly MS *et al*, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatina™, descrita por O'Reilly MS *et al*, Cell 88, 1997, 277-285; amidas de ácidos antranílicos; ZD4190, ZD6474; SU5416, SU6668, ou anticorpos anti-VEGF ou anticorpos anti-receptores de VEGF, por exemplo, rhuMAb.

Por anticorpos significa anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecí-

ficos formados a partir de pelo menos dois anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos desde que exibam a atividade biológica desejada.

Os compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de receptores do factor de crescimento epidérmico são especialmente compostos, proteas ou anticorpos que inibem os membros da família do receptor de tirosina-quinase EGF, por exemplo o receptor EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou se ligam a EGF ou EGF relacionada ligantes, ou que apresentam um efeito duplo de inibição da quinase do receptor ErbB e VEGF e são, em particular aqueles compostos, proteínas e anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos nos documentos WO 97/02266, por exemplo, o composto do ex. 39, ou na A EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, A EP 0 566 226, A EP 0 787 722, A EP 0 837 063, EUA 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; e.g. trastuzumab (Herpetin®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3.

Os compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do PDGFR são especialmente compostos que inibem o receptor PDGF, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinib.

Os compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família C-ABI e os seus produtos de fusão de genes são, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 ou.

Compostos que têm como alvo, diminuem ou inibem a atividade da proteína quinase C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK e membros da família PDK ou PI(3)quinase, ou PI(3)quinase de membros da família relacionados com, e/ou membros de a família da quinase dependente de ciclina (CDK), são especialmente os derivados de estaurosporina descritos na A EP 0 296 110 , Por exemplo, midostaurina; exemplos de novos compostos incluem, por exemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatín 1, perifosina; Ilmofosina; RO 318220 e 320432; GO 6976; Isis 3521, ou LY333531/LY379196.

Outros compostos anti-angiogénicos são, por exemplo a talidomida (THALOMID) e TNP-470.

Os compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou fosfatase de lípidos são, por exemplo, inibidores de fosfatase 1, fosfatase 2A, PTEN ou CDC25, por exemplo, ácido ocadaico ou um seu derivado.

Os compostos que induzem processos de diferenciação celular são, por exemplo, ácido retinóico,  $\alpha$ -,  $\gamma$  ou  $\delta$ -tocoferol ou  $\alpha$ -,  $\gamma$  ou  $\delta$ -tocotrienol.

O termo inibidor de ciclooxigenase, tal como aqui utilizado, inclui, mas não está limitado a, por exemplo, o celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), etoricoxib, valdecoxib ou um ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por exemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético.

O termo "inibidor desacetilase da histona" como aqui utilizado inclui, mas não está limitado a MS-275, SAHA, piroxamida, ácido FR-901228 ou ácido valpróico.

O termo "bisfosfonatos" como aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, ácido etridónico, clódrico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandronato, risedrónico e zoledrónico.

O termo "inibidor de metaloproteinasas de matriz", como aqui utilizado, inclui, mas não está limitado a inibidores peptidomiméticos e não peptidomiméticos de colagénio, derivados de tetraciclina, por exemplo, hidroxamato de batimastat e o seu inibidor peptidomimético biodisponível oralmente marimastat análogo, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 ou AAJ996.

O termo "inibidor de mTOR" tal como é aqui utilizado, inclui, mas não está limitado a rapamicina (sirolimus) ou um seu derivado, por exemplo, 32-desoxorrapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-ini-

loxi-32(S)-di-hidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-(S)-di-hidro-40-0-(2-hidroxi-etil)-rapamicina e, mais preferencialmente, 40-0-(2-hidroxi-etil)-rapamicina. Outros exemplos de derivados de rapamicina incluem por exemplo, CCI779 ou 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina ou um sal farmacologicamente aceitável, tal como descrito em USP 5,362,718, ABT578 ou 40-(tetrazolil)-rapamicina, em particular 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por exemplo, como revelado em WO 99/15530 Ou rapalogs como por exemplo divulgado na WO 98/02441 e WOO/14387, Eg AP23573.

Quando o sal hemifumarato do Composto I é administrado em conjunção com outro agente imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatória ou quimioterapêutica, as dosagens do imunomodulador, composto co-administrado imunossupressor, anti-inflamatório ou quimioterapêutico irá naturalmente variar dependendo do tipo de co-fármaco empregue, por exemplo, se é um esteróide ou um inibidor de calcineurina, do fármaco específico empregue, do estado a ser tratado e assim por diante.

Para o tratamento da neuropatia periférica do sal hemifumarato do Composto I, podem ser administrados com um outro agente terapêutico útil para o tratamento de uma neuropatia periférica, por exemplo, uma neuropatia periférica desmielinizante. A título de exemplo, um segundo agente terapêutico pode ser uma imunossupressora (por exemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-0-(2-hidroxi)-etil-rapamicina, cor-

ticosteróides, ciclofosfamida, azatioprine, metotrexato, leflunomida, mizoribina, micofenolato de mofetil, 15-desoxispergualina ou), um esteróide (por exemplo, prednisona ou hidrocortisona), uma imunoglobulina, ou um tipo de interferão. O sal hemifumarato do Composto I e o segundo agente podem ser administrados simultaneamente ou consecutivamente.

De acordo com o precedente, a presente invenção refere-se ainda um outro aspecto:

5. Um método como definido acima compreendendo a co-administração, por exemplo concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade não-tóxica terapeuticamente eficaz de um sal hemifumarato do composto I e pelo menos uma segunda substância de fármaco, por exemplo, um imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório ou quimioterapêutico fármaco, por exemplo, como indicado acima.

6. Uma combinação farmacêutica, por exemplo, um kit, compreendendo a) um primeiro agente que é um sal hemifumarato do composto I, tal como aqui descrito, e b) pelo menos um co-agente, por exemplo, um, imunomodulador, anti-inflamatório ou quimioterapêutico imunossupressor, por exemplo como descrito acima.

O kit pode compreender instruções para a sua administração.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou outros semelhantes, como aqui utilizados destinam-se a englobar a administração dos agentes



terapêuticos selecionados a um único paciente e destinam-se a incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são administrados necessariamente pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "combinação farmacêutica", como aqui utilizado, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui tanto as combinações fixas e não fixas de ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um sal hemifumarato do Composto I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um sal hemifumarato do Composto I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas quer simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente sem limites de tempo específicos, em que tais administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. Este último também se aplica a terapia de cocktail, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

#### Exemplos

A invenção é ilustrada, mas de modo nenhum limitado, pelos seguintes exemplos e com referência às figuras anexas.

Procedimentos GeraisDifração de raios-X de pó

A análise de difração de raios X de pó (XRPD) foi efectuada em amostras preparadas de acordo com métodos convencionais, por exemplo os descritos em Giacobozzo, C. et al (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; or Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York. As análises de raios-X foram realizadas utilizando um difratrómetro Bruker D8 Advance Powder X-ray. As amostras foram analisadas na forma de pó e colocadas como em pó sobre o suporte de amostras.

Os ângulos de difração de XRPD (2-teta) podem variar na gama de  $0,2^\circ$  (2 teta).

Em alguns dos exemplos seguintes, a mesma forma cristalina é preparada por diferentes processos. Em tais casos, é feita referência aos mesmos dados de caracterização representativos porque cada processo produziu a mesma forma cristalina possuindo "essencialmente" o mesmo padrão de difração de XRPD. Em outras palavras, ficou claro a partir dos padrões relevantes (permitindo erro experimental) que a mesma forma cristalina haviam sido preparados.

Calorimetria exploratória diferencial

A calorimetria de varrimento diferencial (DSC) foi realizada utilizando um instrumento Perkin Elmer DSC7, de acordo com os métodos convencionais, por exemplo os descritos em Höhne, GWH *et al* (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin.

Sorção Dinâmica de Vapor

As medições da sorção dinâmica foram feitas usando um analisador de sorção de vapor de água DVS-1 (Surface Measurement Systems Ltd.) ou Projekt Messtechnik SPS11-100n. A amostra foi deixada a equilibrar a 50% r.h. antes de iniciar um programa de humidade pré-definido (50-0-95-50% r.h., digitalização com 5% de  $\Delta$ r.h. hora-1 e com vários períodos de equilíbrio iso-humidade).

Espectroscopia Raman com Transformadas de Fourier

As medições de espectroscopia de FT-Raman são realizadas num Bruker RFS100.

Preparação de materiais de partida

A menos que descrito de outro modo aqui, a forma de base livre do Composto I pode ser preparado tal como descrito no Exemplo 3 do documento W02004/103306.

Abreviaturas

EtOH	etanol
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiboro-hidreto de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
MEK	2-butanona
2PrOH	2-propanol
THF	Tetra-hidrofurano

**Exemplo 1 - Preparação do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-Ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I)**

Foram preparados 30g do composto I utilizando o método do Exemplo 3 de W02004/103306. O sal hemifumarato do invento foi então preparado fazendo reagir uma suspensão de 30,0 g do composto I e 20 g de ácido fumárico (5% conc.) em 200 g de etanol absoluto (> 99,9%), à temperatura ambiente (25 °C).

A estabilidade da solução do sal hemifumarato em relação à solução da base livre, foi então testada submetendo ambas as soluções às condições de temperatura elevada (40 °C, 50 °C e 60 °C) durante um período de uma semana. O sal hemifumarato exibiu estabilidade superior sob todas as condições testadas.

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

**Método 1**

**4-[1-(4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi)-etil]-2-etil-benzaldeido**

(432g) e ácido azetidina-3-carboxílico (1,42 g) foram suspensos em 75ml de metanol e agitou-se a uma temperatura de 23-27 °C durante 15-30 minutos. Foi adicionado NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,81 g) em porções durante um período de 1-2 horas a 23-27 °C. Uma vez que a reação estava completa, o metanol foi removido por destilação. Um adicional de 50 mL de acetato de etilo foi adicionado e, em seguida, removido por destilação. No passo seguinte, 50 ml de acetato de etilo, 2,55 mL de metanol e 25 mL de água foram adicionados ao resíduo de destilação e a mistura foi agitada até duas fases claras foram obtidos. O pH foi ajustado a pH 6 por adição de NaOH 2N e as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída com 10 ml de água e concentrou-se para 50% do volume original. Etanol absoluto foi então adicionado para restaurar o volume inicial. Estes passos concentrações/destilação e adição de etanol absoluto foram repetidos duas vezes. Foram então adicionados Carvão vegetal (0,43 g) e Cellflock (0,43 g) e a mistura foi agitada durante 30 minutos a uma temperatura de 25 °C e em seguida filtrou-se. O filtrado foi então concentrado para

cerca de 50 g de ácido fumárico e foi adicionado 0,87 g de um sólido, a uma temperatura de 45 °C. Quando tudo estava dissolvido, a solução foi semeada com 60 mg de, ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enedióico. A cristalização foi completada por agitação durante 1 hora a uma temperatura de 40-45 °C, seguindo-se arrefecimento a 20-25 °C no prazo de 1-2 horas e a agitação a 20-25 °C durante mais 15-20 horas. O produto resultante foi recolhido por filtração e lavado para se obter 4,9 g do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enedióico sob a forma de um pó branco.

### Método 2

A base livre do Composto I (400 mg) e ácido fumárico (89 mg) foram adicionados a 2 mL de EtOH. A mistura foi aquecida a 50 °C durante 2 horas e depois arrefecida até à temperatura ambiente com agitação constante. Foi então mantida fria num frigorífico durante 72 horas e em seguida filtrada sob vácuo para recolher os sólidos brancos.

### Método 3

A base livre do Composto I (100 mg) e 1,5 mL de ácido fumárico 0,125 mm foram adicionados a 1 ml de EtOH. A

solução foi aquecida a 40 °C e deixada a evaporar até à secura. Foi adicionado acetonitrilo (2 mL) e a mistura foi agitada. Os sólidos brancos foram recolhidos por filtração em vácuo usando um papel de filtro qualitativo.

#### **Método 4**

A base livre do Composto I (100 mg) e ácido fumárico (22,4 mg) foram adicionados a 2 mL de acetonitrilo. A solução foi agitada durante a noite e a mistura foi filtrada para recolher o precipitado sólido branco.

#### **Método 5 - Método de papa**

A base livre do Composto I (400 mg) e ácido fumárico (89 mg) foram adicionados a 10 mL de acetonitrilo. A solução foi aos ultra-sons e aqueceu-se a 40 °C durante 30 minutos e depois arrefecida até à temperatura ambiente. A solução foi agitada durante mais 2 horas, com a adição de mais 2 ml de acetonitrilo. A solução foi então transferida para um frigorífico durante 72 horas e os sólidos brancos foram recolhidos por filtração a vácuo.

#### **Método 6**

A forma cristalina do sal hemifumarato do composto I (33,9 mg) foi dissolvida em 3 mL de MEK, a 70 °C. A solução límpida, levemente amarelada foi então

armazenada diretamente na geladeira. Após 2 dias de armazenamento no refrigerador, o precipitado branco foi recolhido por filtração sobre um filtro de vidro P4 e o ar foi sugada através da amostra durante cerca de 3 minutos.

### **Método 7**

Uma forma cristalina do sal hemifumarato do composto I (34,6 mg) foi dissolvido em 5 ml de acetona, a 50 °C e a solução incolor límpida resultante foi diretamente guardada no frigorífico. Após 1 dia de armazenamento, o precipitado branco foi filtrado sobre um filtro de vidro P4 e o ar sugado através da amostra durante cerca de 3 minutos.

### **Método 8**

O ácido fumárico presente como uma solução saturada de 4,35% numa mistura de etanol:água 80:20 é adicionada a um vaso de reação como uma solução saturada de 4,35% a uma temperatura de entrada de 50 °C, em duas porções. Primeiro adicionam-se 10% de ácido fumárico, em seguida, a solução é semeada com uma forma cristalina A (obtida pelos métodos 1-7 acima) a uma temperatura de entrada de 50 °C, após o que a segunda porção de ácido fumárico (90% da quantidade) é adicionado ao longo de 2 horas a uma temperatura de entrada de 50 °C.

A suspensão de precipitado branco é então



aquecida a 55 °C e arrefecida a 45 °C por duas vezes, a fim de estabilizar a forma Polimorfo A.

Em seguida, a cristalização é concluída por arrefecimento lento uma temperatura de revestimento de 30 °C ao longo de 5 horas. A suspensão é então reduzida por destilação a uma temperatura de revestimento de 30 °C e pressão de 100 mbar para remover 20% do valor da suspensão ao longo de 2 horas, e depois arrefecida a uma temperatura interna de 20 °C durante 1 hora. Finalmente, a Forma A do sal hemifumarato é isolado por filtração e lavado com ALANP antes da secagem a uma temperatura de revestimento de 40 °C sob vácuo durante a noite.

#### **Análise da forma cristalina A:**

A análise de XRPD indicava que os produtos do método 1-8 acima era a forma cristalina A do sal hemifumarato do ácido ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo os picos indicados na Tabela 1 acima, e um traço de XRPD que é o mesmo, ou essencialmente o mesmo, como mostrado no traçado representativo da Figura 1. A forma cristalina produzida pelos métodos 1 a 8 também proporciona um espectro de FT-Raman, que é o mesmo, ou essencialmente o mesmo, como o traço representativa mostrada na Figura 5.

As medições de sorção de vapor dinâmico indicam que a forma cristalina A tem uma baixa higroscopicidade.

A forma cristalina A foi também testada para a estabilidade de pressão por exposição de alguns miligramas desta forma a uma pressão de 10 toneladas, durante 5 minutos. As amostras iniciais e resultantes foram analisadas com um microscópio de Raman, não foi observada nenhuma alteração da forma.

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

49,7 mg da Forma cristalina A do sal hemifumarato do Composto I foi dissolvido em 10 ml de EtOH e a solução incolor foi filtrada através de um filtro de PTFE de 0,2 um e deixou-se evaporar sob condições ambientes de um disco de cristalização, de 9 cm de diâmetro. Após 2 dias de um resíduo incolor foi observado e foi riscada do disco. O pó branco fino resultante foi obtida e analisada.

**Análise da Forma cristalina B:**

A análise de XRPD indicou que o produto tinha a Forma cristalina B do sal hemifumarato ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo um único pico de 2,7° (2-teta) e um traço de XRPD como se

apresenta na Figura 2. A forma cristalina B também tinha um espectro de FT-Raman, como apresentado na Figura 6.

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

**Método 1**

103,9 mg da forma cristalina A do sal hemifumarato do Composto I foi dissolvido em 2 ml de acetona/água 01:01 a 70 °C e a solução incolor límpida foi diretamente guardados no frigorífico. Após 1 dia de armazenamento, o precipitado branco foi filtrado sobre um filtro de vidro P4 e o ar sugado através da amostra durante cerca de 3 minutos.

**Método 2**

35,0 mg de uma forma cristalina do sal hemifumarato do Composto I foi dissolvido em 1 ml 2PrOH a 75 °C e a solução transparente e incolor que se formou foi diretamente guardados no frigorífico. Após 1 dia de armazenamento, o precipitado branco foi filtrado sobre um filtro de vidro P4 e o ar sugado através da amostra durante cerca de 3 minutos. O pó branco fino resultante foi analisado por espectroscopia de FT-Raman e XRPD.

**Método 3**

Uma suspensão de 30,0 g de solução de composto I e 20 g de ácido fumárico (5% conc.) em 200 g de etanol absoluto (> 99,9%) é aquecida a 40 °C temperatura de revestimento. A temperatura de 40 °C é mantida durante 1 hora, a velocidade de agitação 200 rpm. Depois a solução foi arrefecida a 30 °C e a solução de etanol é removido por destilação a 20 mbar até a solução precipitar. Os cristais são recolhidos por filtrando diretamente a suspensão, depois secou-se durante 8 h a 40 °C e 10 mbar. Foi obtido um rendimento de 80% é (isto é 5,5 g).

**Análise de forma cristalina C:**

A análise de XRPD realizada sobre os sólidos brancos obtidos pelos métodos 1 e 2 acima, indicou que o produto tinha a forma cristalina C do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzil-oxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo os picos indicados na Tabela 2 acima, e um traçado de XRPD o mesmo, ou substancialmente o mesmo, tal como o apresentado no traçado representativo da Figura 3. A Forma Cristalina C também foi encontrada por ter um espectro de FT-Raman, a mesma, ou substancialmente o mesmo, como o traçado representativo apresentado na Figura 7.

As medições de sorção de vapor dinâmico indicaram que a forma cristalina C não era higroscópico.

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

100,6 mg de forma cristalina A do sal hemifumarato do Composto I foi dissolvido em 4,5 ml de THF e foi obtida uma solução límpida e incolor. Adicionou-se água como anti-solvente (5,1 ml: 8,2 ml) e foi obtida um tipo de emulsão. A mistura foi agitada durante 20 minutos e 2,5 ml de água foi adicionada e a solução foi armazenada no frigorífico. Após 2 dias o precipitado branco que se formou foi isolado sobre um filtro de vidro P4. A solução não foi bem filtrada. O ar sugado durante cerca de 2 minutos, através da amostra, e o sólido branco foi analisado por espectroscopia de FT-Raman e XRPD. Após 6 dias, a amostra foi seca durante mais 15 minutos sob vácuo e novamente analisados por espectroscopia de FT-Raman e XRPD.

**Análise da forma cristalina D:**

A análise de XRPD realizada sobre o precipitado branco indicou que o produto tinha a Forma cristalina D do sal hemifumarato ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico (Composto I), tendo os picos indicados na Tabela 2 acima, e um traçado de XRPD como se apresenta na Figura 4. A Forma Cristalina D também foi encontrada como tendo um espectro de FT-Raman, que é o mesmo, ou essencialmente o mesmo, como o traçado representativo apresentado na Figura 8.

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

100,8 mg de forma cristalina A do sal hemi-fumarato do Composto I foi suspenso em 1 ml de THF/água 1:1 e filtrada através de um filtro de PTFE de 0,2 e uma solução límpida e ligeiramente amarelado, foi obtida. 1 ml de n-hexano foi adicionado como anti-solvente e apareceu um precipitado branco. A mistura foi então agitada durante mais 5 minutos e em seguida filtrada através de um filtro de PTFE de 0,45 e centrifuga-se o sólido todos passaram pelo filtro. A suspensão foi novamente filtrada através de um filtro de PTFE de 0,45 centrífuga durante um tempo mais curto e o sobrenadante foi decantado para permitir o isolamento de um pó branco. O bolo húmido foi analisado por espectroscopia de FT-Raman e mostrou o padrão de Forma cristalina B do sal hemifumarato do Composto I.

O sólido foi, em seguida, deixada a secar sob condições ambientais no suporte de amostra do FT-Raman. A amostra foi depois analisada por espectroscopia de FT-Raman e mostrou o espectro da Forma Cristalina E, o que é apresentado na Figura 9.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Um sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico.

2. Um sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico de acordo com a reivindicação 1, em que o referido sal tem um grau de cristalinidade superior a cerca de 20%.

3. Um sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico de acordo com a reivindicação 1, em que o referido sal tem um grau de cristalinidade superior a cerca de 90%.

4. Uma forma cristalina A do sal hemifumarato ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 10,1^\circ, 10,6^\circ, 12,1^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$  e  $20,7^\circ$ .

5. Uma forma cristalina A do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico,

em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$  e  $20,7^\circ$ .

6. Uma forma cristalina A do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, em que a referida forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com picos específicos a cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$  e  $20,7^\circ$ .

7. Uma forma cristalina A do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X de pó tendo pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 20,7^\circ$ .

8. Uma forma cristalina A do sal hemifumarato ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com picos específicos a cerca de  $2\text{-teta} = 6,9^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ, 20,4^\circ$ , ou  $20,7^\circ$ .

9. Uma forma cristalina A do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-8,

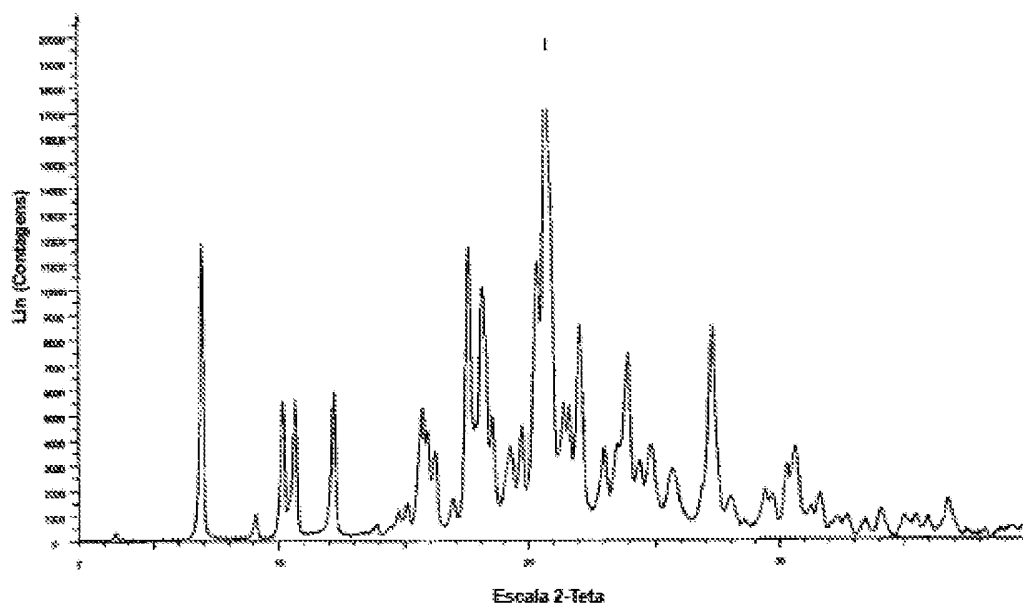


caracterizado pelo facto de que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X com picos específicos a cerca do valor listado no Tabela 1

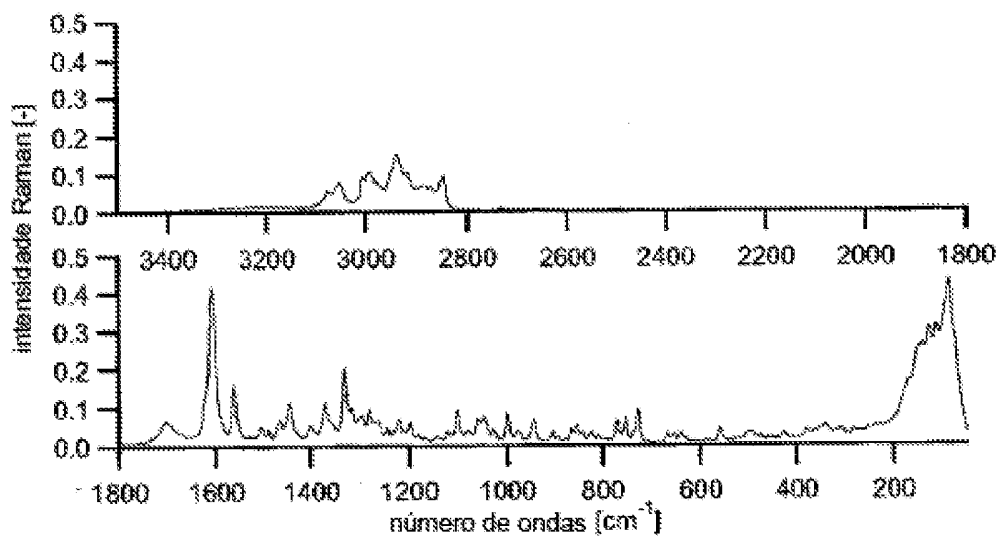
Tabela 1-Os picos mais proeminentes da forma cristalina A do sal hemifumarato do composto I

<b>2-teta em graus</b>	<b>valor d em Angstrom</b>	<b>Intensidade</b>
6,9	12,780	Médio
10,1	8,711	Médio
10,6	8,315	Médio
12,1	7,280	Médio
15,7	5,641	Médio
16,2	5,471	Pequeno
17,5	5,053	Médio
18,1	4,895	Médio
20,4	4,357	Médio
20,7	4,278	Forte
22,1	4,028	Médio
24,0	3,713	Médio
27,3	3,268	Médio

10. Uma forma cristalina A do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-8, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X de pó substancialmente o mesmo que o padrão de difração de raios-X mostrado na Figura 1, abaixo:



11. Uma forma cristalina do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo seguinte espectro de FT-Raman:

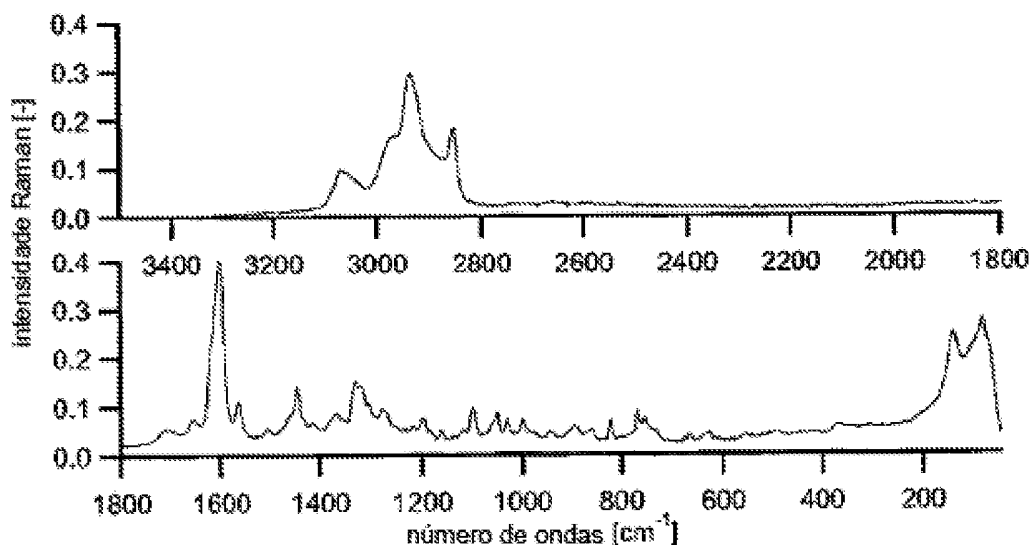


12. Forma cristalina B do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-

xi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X pó que tem um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 2,7^\circ$ .

13. Forma cristalina B do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de a forma cristalina ter um padrão de difração de raios-X de pó de apenas um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 2,7^\circ$ .

14. Forma cristalina B do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo seguinte espectro de FT-Raman:

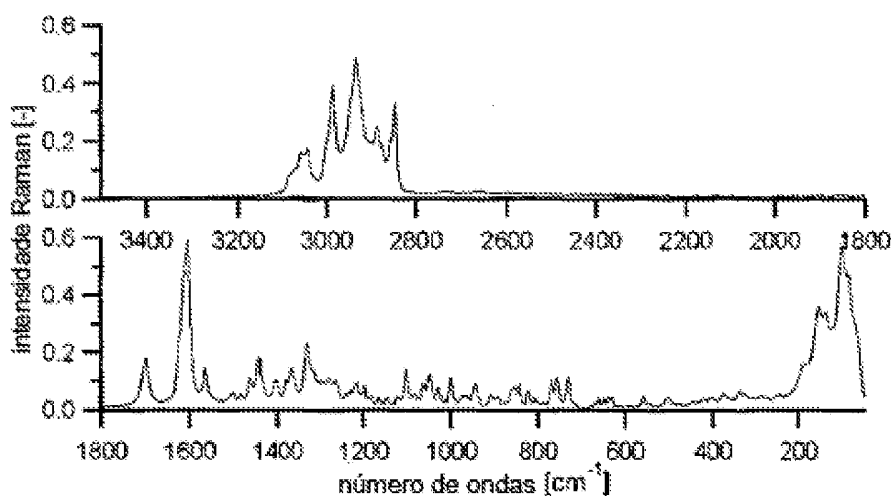


15. Forma cristalina C do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-

xi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X pó que tem um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 7^\circ$  ou  $21,4^\circ$ .

16. Forma cristalina C do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X pó que tem pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 7^\circ, 9,5^\circ, 12,5^\circ, 15,2^\circ$  e  $21,4^\circ$ .

17. Forma cristalina C do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo seguinte espectro de FT-Raman:

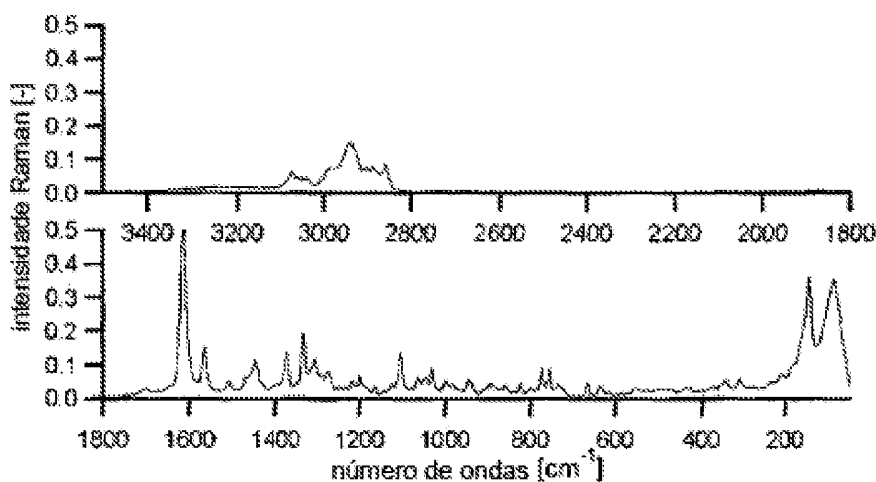


18. Forma cristalina D do sal hemifumarato do ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-

xi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X pó que tem um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 10,7^\circ$  ou  $21,5^\circ$ .

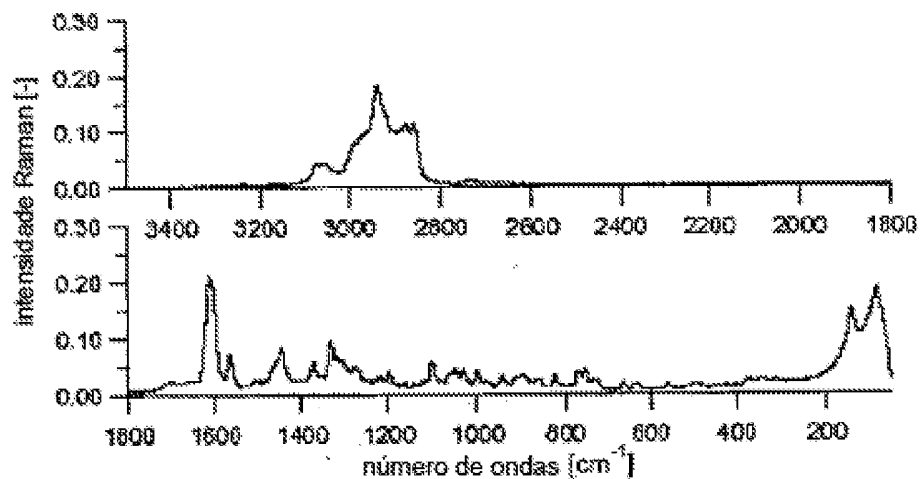
19. Forma cristalina D do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de a forma cristalina tem um padrão de difração de raios-X pó que tem pelo menos um pico específico de cerca de  $2\text{-teta} = 7,1^\circ$ ,  $10,7^\circ$ , e  $21,5^\circ$ .

20. Forma cristalina D do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico, caracterizado pelo seguinte espectro de FT-Raman:



20. Forma cristalina E do sal hemifumarato de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidina-3-carboxílico,

caracterizado pelo seguinte espectro de FT-Raman:



21. Uma composição farmacêutica compreendendo um sal hemifumarato ácido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21 em mistura com um adjuvante farmacêuticamente aceitável, diluente ou veículo.

Lisboa, 21 de novembro de 2013

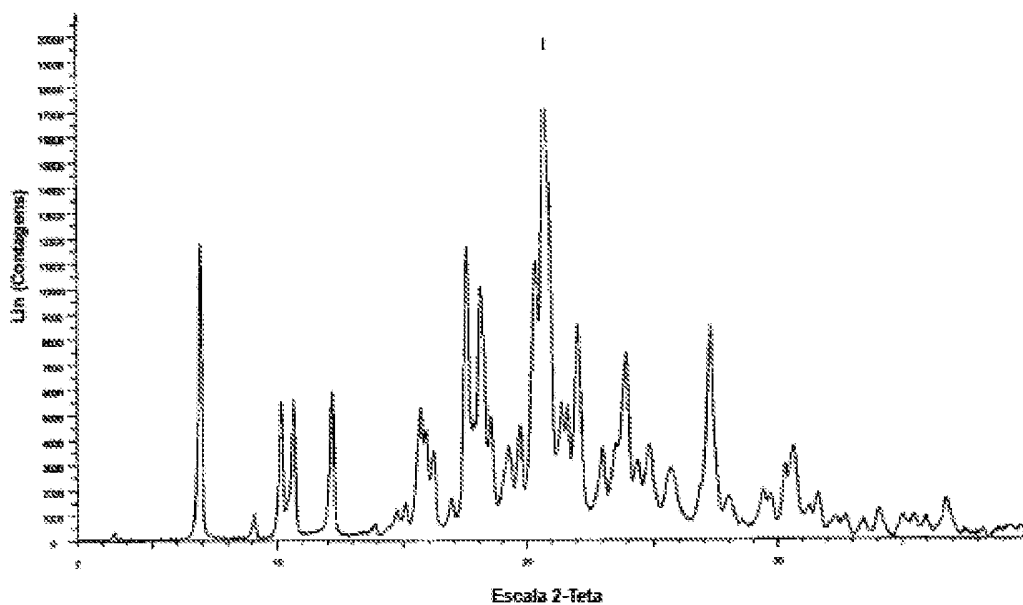


Fig. 1

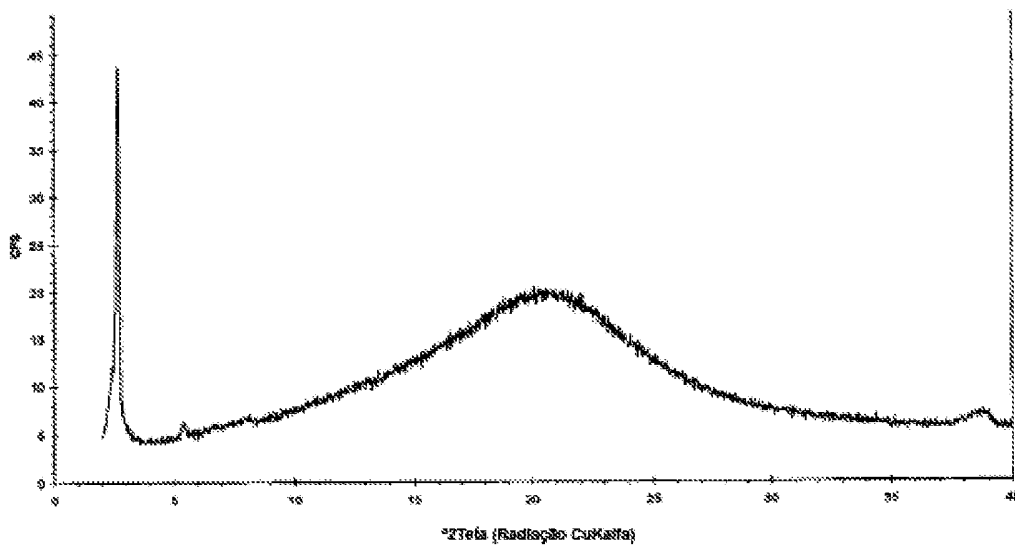


Fig. 2

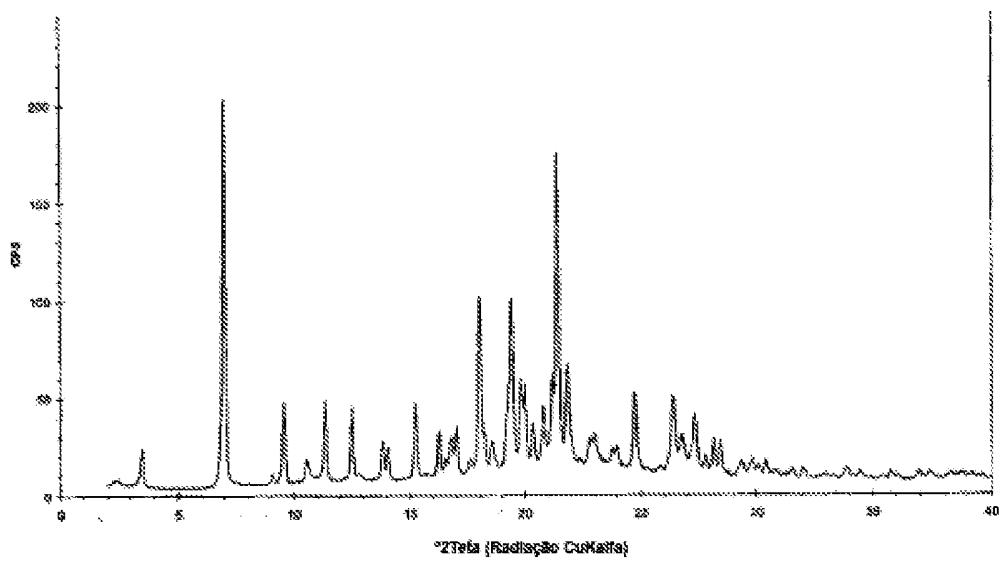


Fig. 3

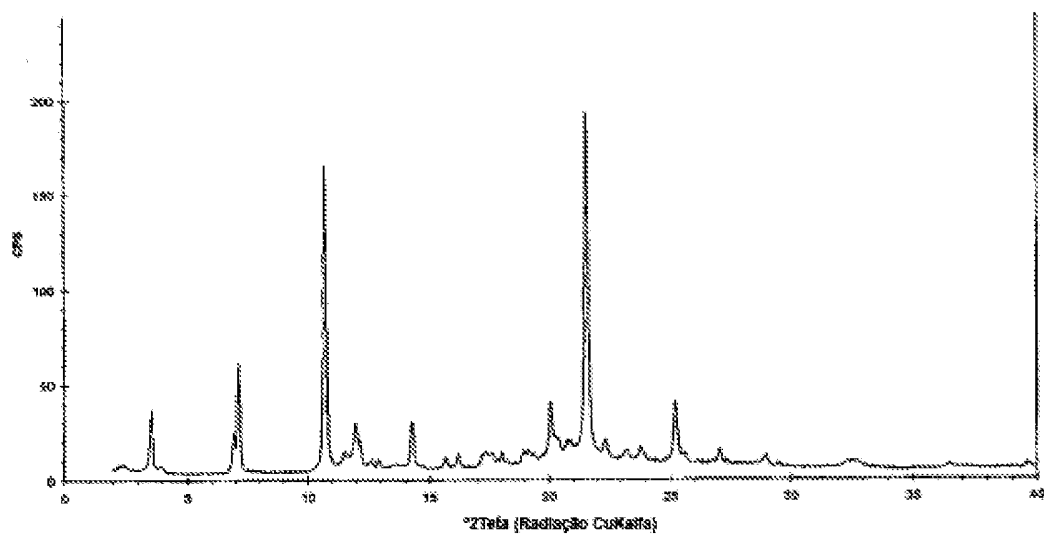


Fig. 4



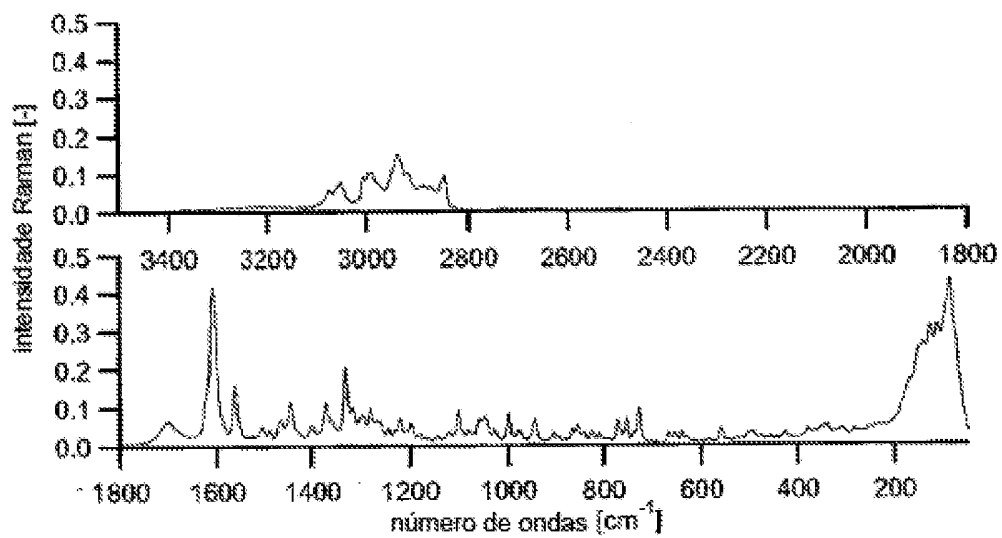


Fig. 5

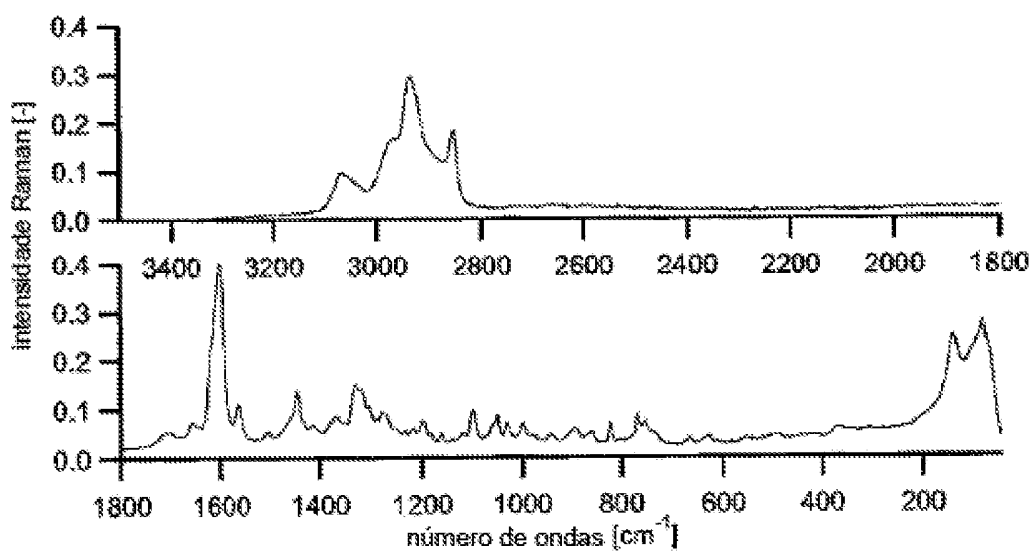


Fig.6

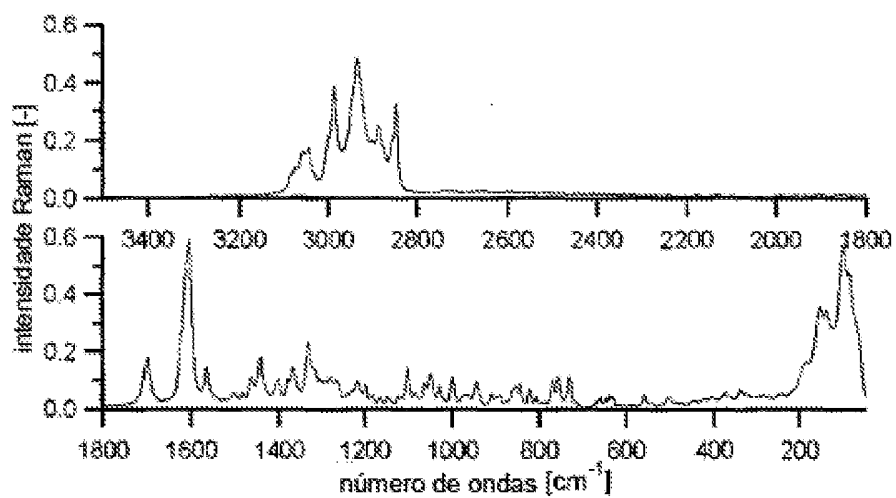


Fig. 7

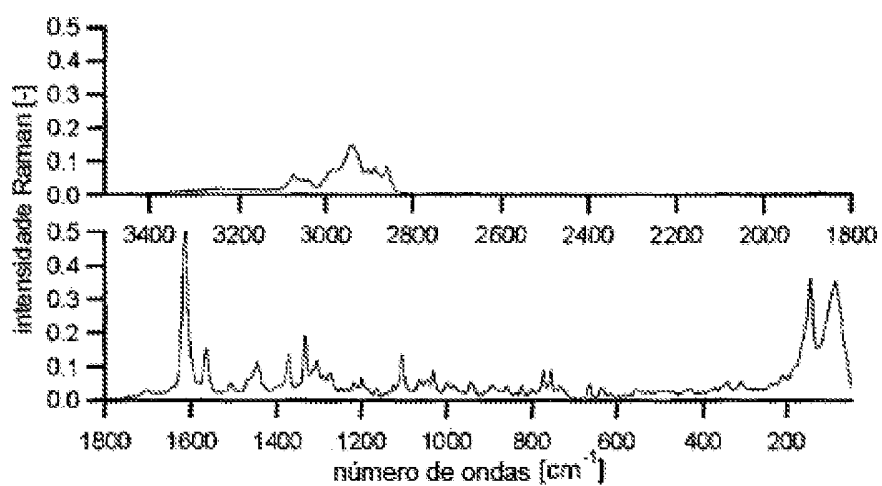


Fig. 8

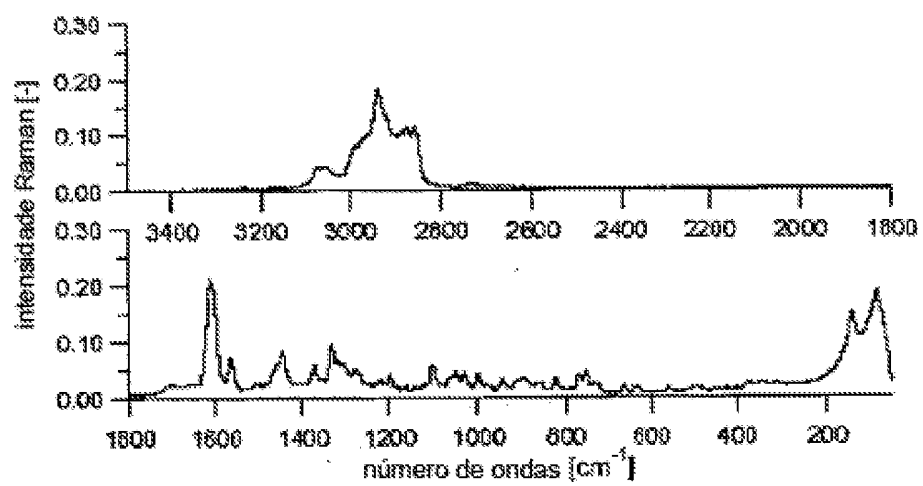


Fig. 9

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- WO 2004103306 A
- WO 9917804 A
- WO 9835958 A
- WO 00127820 A
- WO 0009495 A
- WO 00159509 A
- WO 9811223 A
- WO 0027819 A
- EP 0789947 A
- WO 0037502 A
- WO 9410202 A
- WO 9702266 A
- EP 0584409 A
- WO 9903854 A
- EP 0520722 A
- EP 0586226 A
- EP 0787722 A
- EP 0837063 A
- US 5747498 A
- WO 9810787 A
- WO 9730034 A
- WO 9749688 A
- WO 9738983 A
- WO 9630347 A
- WO 9633980 A
- WO 95103283 A
- EP 0208780 W
- EP 0298110 A
- US P5362718 A
- WO 9915530 A
- WO 9802441 A
- WO 014387 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- JENKINS, R ; SNYDER, R.L. Introduction to X-Ray Powder Diffractometry. John Wiley & Sons, 1996
- Methods in Cell Biology. Academic Press, 1976, vol. XIV, 33
- M. PREWETT et al. *Cancer Research*, 1999, vol. 59, 5209-5218
- F. YUAN et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, December 1996, vol. 93, 14765-14770
- Z. ZHU et al. *Cancer Res.*, 1998, vol. 58, 3209-3214
- J. MORDENTI et al. *Toxicologic Pathology*, 1999, vol. 27 (1), 14-21
- M. S. O'REILLY et al. *Cell*, 1994, vol. 79, 315-326
- M. S. O'REILLY et al. *Cell*, 1997, vol. 88, 277-285
- GIACOVAZZO, C. et al. Fundamentals of Crystallography. Oxford University Press, 1995
- JENKINS, R. ; SNYDER, R. L. Introduction to X-Ray Powder Diffractometry. John Wiley & Sons, 1996
- BUNN, C. W. Chemical Crystallography. Clarendon Press, 1948
- KLUG, H. P. ; ALEXANDER, L. E. X-ray Diffraction Procedures. John Wiley and Sons, 1974
- HÖRNE, G. W. H. et al. Differential Scanning Calorimetry. Springer, 1996