

No. 11-181737 - -00000-0000

Fecha: 2011-12-30 13:56:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 124



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS SÓLIDAS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de Diciembre de 2011

P2011/000226

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000226

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/059553

Fecha Julio 5, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/003858

Fecha Enero 13, 2011

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS SÓLIDAS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/505; A61K 47/10, AG1K 9/00, A61P
17/00 31/22; C07K 5/08.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>Julio 6, 2009</u>	<u>61/223,269</u>

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Diciembre de 2011

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒Poderes, si fuere el caso. *Adjunto copia simple. Ver Expediente No. 08-102.832*☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2010/059553

Joerg BERGHAUSEN

Novartis Pharma AG,
Werk Klybeck, Postfach,
CH-4002 Basilea
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Claire HAUG

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Michael HERBIG

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea
Suiza
Nacionalidad: Alemania

Bin HU

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Stéphane JONAT

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea
Suiza

Nacionalidad: Francesa

Rajender LELETI

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080

Estados Unidos de América

Nacionalidad: India

Josef Gottfried MEINGASSNER

Novartis Pharma GmbH,
Muthgasse 11/2, A-1190 Wien
Austria

Nacionalidad: Austriaca

Stéphanie MONNIER

Sanofi Winthrop Industrie Compiègne,
56, Route de Choisy au Bac,
F-60205 Cedex Compiègne

Francia

Nacionalidad: Francesa

Matthias NAPP

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea
Suiza

Nacionalidad: Alemania

Mahavir PRASHAD

Novartis Pharmaceuticals Corporation,

One Health Plaza, East Hanover,

New Jersey 07936-1080

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

Anton STUETZ

Novartis Pharma GmbH,

Muthgasse 11/2, A-1190 Wien

Austria

Nacionalidad: Austriaca

Ranjit THAKUR

Novartis Pharma AG,

Postfach, CH-4002 Basilea

Suiza

Nacionalidad: India

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 126954

Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2011 - 10:45:33

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409132802	28/12/2011	6.677.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

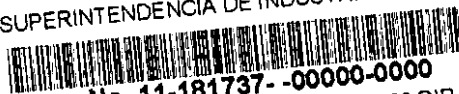
=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181737- -00000-0000

Fecha: 2011-12-30 13:56:33
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 124

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 28 de 2011 - 10:45:33

6

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Arthur Canonica

Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg. Prot. Nr. 975 / 2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by P. J. Stachelin

3. in his/her function as Off. Leg.

4. and certified by the seal of the Government

Certified 23. May 2006

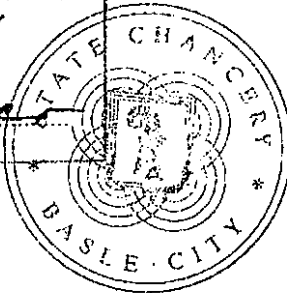
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. P.0491/18584

9. Seal/stamp: 10. Signature: Fischer

Heidi Fischer



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Arthur Canonica

Pascal Traub

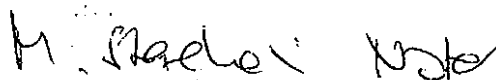
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. H. Stahelin

3. in his/her function as Off. Leg.

4. and certified by the seal of the Basel-Stadt

Certified 14. May 2008

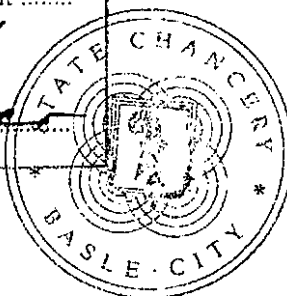
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 7049/18584

9. Seal/stamp: 10. Signature: Heidi Fischer

Heidi Fischer



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 January 2011 (13.01.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/003858 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/059553

(22) International Filing Date:
5 July 2010 (05.07.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/223,269 6 July 2009 (06.07.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERGHAUSEN, Joerg [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). HAUG, Claire [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). HERBIG, Michael [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). HU, Bin [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). JONAT, Stéphane [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). LELETI, Rajender [IN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). MEIN-GASSNER, Josef Gottfried [AT/AT]; Novartis Pharma GmbH, Muthgasse 11/2, A-1190 Wien (AT). MON-NIER, Stéphanie [FR/FR]; Sanofi Winthrop Industrie Compiegne, 56, Route de Choisy au Bac, F-60205 Cedex Compiegne (FR). NAPP, Matthias [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). PRASHAD,

Mahavir [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). STUETZ, Anton [AT/AT]; Novartis Pharma GmbH, Muthgasse 11/2, A-1190 Wien (AT). THAKUR, Ranjit [IN/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: VOEGELI-LANGE, Regina; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T.J, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SOLID FORMS

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide, to the use of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide and compositions of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide in therapeutic applications, especially indications with a dysregulation/overexpression of VEGF, (neo)-vascularisation and VEGF driven angiogenesis and to methods for manufacturing such compositions, the invention further relates to specific forms of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide and to the manufacturing and use of such forms. The present invention also relates to a new process to produce 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide.

WO 2011/003858 A2

Pharmaceutical Compositions and Solid Forms

Field of the invention

5 The present invention relates to pharmaceutical compositions of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide, to the use of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide and compositions of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide in therapeutic applications, especially
10 indications with a dysregulation/overexpression of VEFG, (neo)-vascularisation and VEGF driven angiogenesis and to methods for manufacturing such compositions, the invention further relates to specific forms of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide and to the manufacturing and use of such forms. The present invention also relates to a new process to produce 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide.
15

Background of the invention

WO 2006/059234 describes certain naphthalene-1-carboxylic acid derivatives, such as 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide, a process to produce these derivatives and various pharmaceutical uses thereof. Further, this document suggests oral administration of such derivatives and very generally discloses pharmaceutical compositions in unit dosage form, such as capsules. WO 2006/059234 also describes that the naphthalene-1-carboxylic acid derivatives show
20 inhibition of protein kinases especially the Vascular Endothelial Growth Factor Receptors (VEGF-Rs) such as in particular VEGF-R2.
25

WO 2007/031265 describes certain topical compositions comprising naphthalene-1-carboxylic acid derivatives and oleyl alcohol as a penetration enhancer; it also describes
30 various pharmaceutical uses of such compositions.

There is still a need for the provision of agents with therapeutic efficacy in the diseases / disorders with a dysregulation/overexpression of VEFG, (neo)-vascularisation, VEGF driven angiogenesis and inflammation.
35

Rosacea is a common, chronic and progressive facial skin disorder. It mainly affects the central part of the face and is characterized by redness of the face or hot flushes. Rosacea is

characterized by erythema, papules, pustules and telangiectasia (Wilkin J, Dahl M, Detmar, M, Drake L, Liang MH, Odom R, Powell F. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2004 June; 61(6):907-12).

5 This disorder of the skin occurs most often between the ages of 25 and 70, and is generally more common in women, however, serious cases have been observed in men. Rosacea, in mild form (erythematotelangiectatic roseacea), brings about a slight flushing of the nose and cheeks and, in some cases, the forehead and chin. However, in more severe form (papulopustular rosacea) persistent central facial erythema with transient papules or pustules
10 or both is observed. In another severe form (phymatous rosacea) thickening of the skin, irregular surface nodularities and enlargement is observed. Roseacea is also observed to affect the eye and eyelid. There is also a rare complication of rosacea, known as Morbihan disease, which is characterized by persistent lymphoedema on the upper half of the face, occurring during the chronic clinical course of rosacea (T. Nagasaka, T. Koyama, K.
15 Matsumura, K. R. Chen. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. Clin Exp Dermat 2008, 33(6), 764-767).

Expression of VEGF is increased in the lesional skin in rosacea. (Gomaa AH, Yaar M, Eyada
20 MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. J Cutan Pathol. 2007 Oct;34(10):748-53; Laquer V, Hoang V, Nguyen A, Kelly KM. Angiogenesis in cutaneous disease: Part II. J Am Acad Dermatol 2009 Dec; 61(6):945-58).

On account of the multi-factor aspect of rosacea, there is a need for an effective treatment
25 that is without risk for the patient associated with these treatments.

It is desirable to identify compositions, and uses of these compositions as well as new specific forms of compounds that may improve efficiency, bioavailability, stability and/or acceptance by the patient, and methods of manufacturing that may improve efficiency,
30 number of steps, yield, cost of goods, safety profile, selectivity and reaction times.

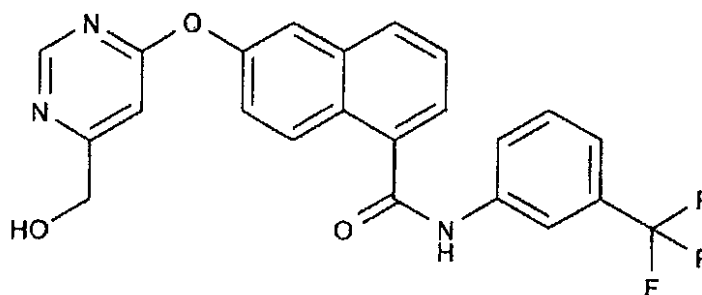
These objectives are achieved by providing a composition and compound as defined herein, by providing the compound and composition thereof for use in diseases, particular for the treatment of dermatological diseases, as defined herein and by providing a process to produce the composition and the compound as defined herein.

35

Further aspects of the invention are disclosed in the specification and independent claims, preferred embodiments are disclosed in the specification and the dependent claims.

Summary of the invention

The invention provides in its broadest sense topical pharmaceutical compositions containing the compound 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide:



as agent of the invention and one or more excipients, such compositions are preferably semi-solid. It further provides methods of manufacturing such compositions, uses of such compositions and specific forms of the agent of the invention. Particularly, the invention provides in a first aspect a topical pharmaceutical composition of the solution type comprising the agent of the invention; in a second aspect a topical pharmaceutical composition of the suspension type comprising the agent of the invention; in a third aspect a process for producing 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof; in a fourth aspect methods for manufacturing compositions comprising 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof; in a fifth aspect the use of such compositions as pharmaceutical, particularly as pharmaceutical for the treatment of dermatological diseases, the use of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof as pharmaceutical for the treatment of dermatological diseases and in a sixth aspect specific forms of the agent of the invention, methods of using and methods of manufacturing such specific forms.

Brief Description of the Drawings

Fig 1 discloses the XRPD pattern of Form B recorded by reflexion mode.

Fig 2 discloses the XRPD pattern of Form B (highly crystalline material) recorded by reflexion mode

Fig 3 discloses the XRPD pattern of Form A recorded by reflexion mode

Fig 4 discloses the XRPD pattern of Form B recorded by transmission mode

Fig 5 discloses the XRPD pattern of Form A recorded by transmission mode

Fig 6 discloses the microscopic observation of Variant E, showing crystal of the agent of the invention

Fig 7 discloses the microscopic observation of Variant E, showing cetyl/stearyl crystals

Fig 8 discloses the microscopic observation of Variant C

5 Fig 9 discloses the macroscopic observation of Variant B

Detailed Description of preferred embodiments

10 The invention may be more fully appreciated and objects other than those set forth above will become apparent when consideration is given to the following description, including the following glossary of terms and the concluding examples.

As used herein, the terms "including", "containing" and "comprising" are used herein in their open, non-limiting sense. Where the plural form (e.g. compounds, excipients) is used, this includes the singular (e.g. a single compound, a single excipient). "A compound" does not
15 exclude that (e.g. in a pharmaceutical composition) more than one compound (or a salt thereof) is present.

The agent of the invention, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide, is intended to represent amorphous and crystalline
20 forms such as polymorphs. The agent of the invention is intended to also represent a solvate thereof, particularly a hemihydrate, a pharmaceutical acceptable salt thereof and its mixtures. The agent of the invention is intended to also represent material exhibiting specific solid state properties such as milled forms.

25 It is further understood that the various embodiments, preferences and ranges of this invention, as provided / disclosed in the specification and claims may be combined with other specified features to provide further embodiments.

Further, depending on the specific embodiment, selected definitions, embodiments or ranges
30 may not apply. The following general definitions shall apply in this specification, unless otherwise specified:

As used herein, the term "Solvate" refers to a crystal form of a compound which additionally contains one or more types of solvent molecules in a stoichiometrically defined amount.
35 Preferably, solvates contain one type of solvent molecule, such as water, in the crystal lattice.

15

It is further understood that the agent of the invention in various embodiments, may be intended to comprise a prodrug thereof.

As used herein, the term "Prodrug" indicates a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of the invention. Thus, this term refers to a metabolic precursor of an agent of the invention that is pharmaceutical acceptable. A prodrug may be inactive when administered to a subject in need thereof, but is converted in vivo to an active compound of the invention. Prodrugs are typically rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the invention, for example, by hydrolysis in blood. The prodrug compound often offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism. Prodrugs of a agent of the invention may be prepared by modifying functional groups present in the agent of the invention in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or in vivo, to the parent compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a hydroxyl group is bonded to any group that, when the prodrug of the agent of the invention is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxy group. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol groups in the agent of the invention. Suitable prodrugs include pharmaceutically acceptable esters of the agent of the invention. As used herein, the term "pharmaceutically acceptable ester" refers to esters which hydrolyze in vivo and include those that break down readily in the human body to leave the parent compound or a salt thereof. Suitable ester groups include, for example, those derived from pharmaceutically acceptable aliphatic carboxylic acids, particularly alkanoic, alkenoic, cycloalkanoic and alkanedioic acids, in which each alkyl or alkenyl moiety advantageously has not more than 6 carbon atoms, particularly formates, acetates, propionates, butyrates, acrylates and ethylsuccinates.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to the nontoxic acid or alkaline earth metal salts of the compounds of the invention. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds, or by separately reacting the base or acid functions with a suitable organic or inorganic acid or base, respectively. Representative salts include, but are not limited to, the following: acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, cyclopentanepropionate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemi-sulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydro-chloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methane-sulfonate, nicotinate, 2-naphth-alenesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-

phenylproionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, p-toluene-sulfonate, and undecanoate. Also, basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides, and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl, and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides, and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained. Basic addition salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds, or separately by reacting carboxylic acid moieties with a suitable base such as the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia, or an organic primary, secondary or tertiary amine. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, aluminum salts and the like, as well as nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethyl-amine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include diethylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, pyridine, picoline, triethanolamine and the like and basic amino acids such as arginine, lysine and ornithine.

As used herein, the term "penetration enhancer" refers to a substance that enhances, i.e. improves, the penetration of the agent of the invention when administered topically, (epicutaneously), into skin or mucosa, e.g. into skin, such as the lower epidermis and the dermis, compared with the penetration for the agent of the invention without that penetration enhancer. A penetration enhancer as used herein is added in an effective amount, meaning in amount of at least 2.5 wt-%. This enhanced penetration will lead to higher levels within the skin, in particular in the lower epidermis and the dermis. Higher penetration may also result in an increased permeation, e.g. increased permeation through the skin. Preferably, the delivery of the agent of the invention to the systemic circulation is not or not significantly enhanced (no or no significant permeation).

As used herein, the term "topical pharmaceutical composition" is known in the field (e.g. see European Pharmacopoeia, 6.3, 01/2009, 0132) and particularly refers to a composition of the solution type or the suspension type. Such compositions contain (i.e. comprise or consist of) i) the agent of the invention and ii) a matrix. The matrix (also referred to as "base") contains pharmaceutically acceptable excipients and is adapted to a topical application. Further, compositions of the invention may be formulated as semi-solid, patch, gel, foam, tincture,

solution, (lip) stick, or spray; each of them either in the suspension type or the solution type. Consequently, viscosities of the compositions of the invention, both solution type and suspension type, may vary over a broad range, typically they are semi-solid or liquid, preferably semi-solid. Compositions of the solution type are characterized in that the agent of
5 the invention is dissolved in the matrix; preferably in the form of a "hydrophilic ointment". Compositions of the suspension type are characterized in that the agent of the invention is suspended in the matrix; preferably in the form of a "hydrophobic ointment".

"XRPD" means X ray powder diffraction.

10

WO 2006/059234 suggests oral administration of certain naphthalene-1-carboxylic acid derivatives, such as 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide and very generally discloses pharmaceutical compositions in unit dosage form, such as capsules.

15

Patients suffering from skin diseases may profit from topical treatment with a VEGF inhibitor. Hence, it is an object of the invention to provide topical pharmaceutical compositions comprising 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide with desirable properties such as efficacy, good bioavailability, good skin penetration, low potential for skin irritation, good stability, low risk for provoking
20 allergic reactions, reasonable absorption time and favorable cosmetic parameters such as smell, fluidity, spreadability, skin sensation and potential to produce a film residue.

25

Thus, in a **first aspect**, the invention relates to a topical pharmaceutical composition containing (i.e. comprising or consisting of) i) the agent of the invention or a solvate thereof and ii) a hydrophilic matrix. Such composition is typically of the solution type.

30

It was found by the present inventors that such compositions provide enhanced skin penetration. This was surprising; especially in view of the fact that the agent of the invention has very poor solubility properties in both hydrophilic and hydrophobic media (i.e. low solubility in aqueous and oily media). By the use of hydrophilic matrix as defined below it was possible to increase the level of the agent of the invention to a pharmaceutically beneficial level without skin irritation. Further, these compositions show good physical and chemical stability. This aspect of the invention shall be explained in further detail below:

35

Agent of the invention: The agent of the invention is a known compound and may be obtained according to the methods described herein. Particularly suitable for the inventive compositions are agents of the invention in crystalline form as described herein. The amount

of agent of the invention in the inventive composition may vary over a broad range, it is typically provided in an effective amount. An effective amount refers to an amount of the agent of the invention which, when administered to a mammal, particularly a human, is sufficient to effect a treatment as defined below. Suitable amounts for the agent of the invention may be determined by the skilled person in routine experiments; typically they are in the range between 0.2 – 5 wt-%, preferably 0.5 – 2.0 wt-%, such as 0.5, 0.8 or 1.0 wt-% of the total composition.

Hydrophilic matrix: According to this aspect of the invention, the hydrophilic matrix contains one or more types of polyethylene glycol (PEG) and optionally water; preferably at least two types of PEG and water. It was found that such matrix dissolves a high amount of agent of the invention and reduces skin dehydration. PEGs are polyadducts of ethylene oxide and are defined by their molecular mass (which is indicated as number behind the abbreviation PEG). Suitable are PEGs with molecular masses in the range of 100 – 25000 g/mol, particularly 400 – 10000 g/mol. The term "one or more types of PEG" refers to either the use of a PEG having one molecular mass in the inventive composition (e.g. PEG 400 as the only type of PEG present in the composition) or the use of two or more PEGs having different molecular masses (e.g. PEG 400 + PEG 3000 or PEG 400 and PEG 4000 being present in the composition). Advantageously, the hydrophilic matrix contains low molecular weight PEG (e.g. 200 – 1000 g/mol) and high molecular weight PEG (e.g. 2000 – 5000 g/mol). Preferably, the hydrophilic matrix contains low molecular weight PEG (e.g. 400 g/mol) and high molecular weight PEG (e.g. 4000 g/mol). PEGs are known excipients for pharmaceutical compositions and are commercially available. The amounts of water and PEG depend on the intended type of composition (cream, spray...) and may be readily adapted by the skilled person. A suitable hydrophilic matrix may contain up to 40 wt.% water, preferably 10 – 20 wt.% water. A suitable hydrophilic matrix may contain at least 50 wt.% PEG, preferably 75 – 95 wt.% PEG. Further, a suitable hydrophilic matrix may contain between 10 - 80wt.% low molecular PEG and between 10 - 80wt.% high molecular PEG. Further, a suitable hydrophilic matrix may contain low molecular weight PEG and high molecular weight PEG in a ratio between 4 : 1 to 1 : 1, preferably 2.5 : 1 to 1.5 : 1.

In one embodiment, the invention relates to a composition according to this aspect of the invention which contains no further excipients. Thus, the composition only contains an agent of the invention, one or more PEGs and optionally water, preferably an agent of the invention, two or more PEGs and water. Such compositions are considered advantageous e.g. for simple manufacturing and/or for patient populations with increased skin irritation / allergic potential towards other excipients.

In a further embodiment, the invention relates to a composition according to this aspect of the invention which contains an agent of the invention, one or more PEGs, optionally water, optionally one or more excipients as defined below but which does not contain an effective amount of a penetration enhancer, meaning a penetration enhancer in amounts of at least 2.5 wt-%. The present inventors found that a composition as described in this first aspect of the invention does not require a penetration enhancer to achieve a therapeutic effect. This is surprising, as the prior art suggests a beneficial effect of oleyl alcohol as penetration for compounds with related chemical structure. Compositions without an effective amount of a penetration enhancer are considered advantageous e.g. for simple manufacturing and/or for patient populations with increased skin irritation / allergic potential.

In a further embodiment, the invention relates to a composition according to this aspect of the invention which contains one or more additional excipients. Such excipients are known in the field and may be readily identified by the skilled person. Suitable excipients may be selected from the group consisting of antioxidants, gelling agents, pH adjusting agents / buffers, agents to modify consistency, preservatives, (co-)solvents, fillers, binders, disintegrators, flow conditioners, lubricants, fragrances, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, solubilizers and salts for regulating osmotic pressure. Such excipients are known in the field, commercially available and may be identified in standard textbooks, such as the Handbook of Pharmaceutical Excipients by R.C. Rowe et al. Such compositions are advantageous to specifically adapt to manufacturers or patients needs and thus improve product properties (like shelf life or patient compliance). Suitable further excipients are explained below:

Antioxidants are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more antioxidants may be used. It was found that the antioxidant stabilizes the agent of the invention. Preferably, the antioxidant is selected from the group consisting of phenole derivatives (e.g. butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA)); ascorbic acid derivatives (e.g. ascorbic acid, ascorbyl palmitate), tocopherol derivatives (e.g. Vitamin E, Vitamin E TPGS), bisulfite derivatives (Na bisulfite, Na meta bisulfite) and thio urea. More preferably, is selected from the group consisting of butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), alpha tocopherol, ascorbic acid or a mixture of thereof. Particularly preferably, the antioxidant is BHT. A suitable composition may contain up to 2 wt% antioxidant, preferably 0.005 – 0.5 wt%.

Gelling agents are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more gelling agents may be used. Gelling agents are included in the compositions of this invention to adjust viscosity. Preferably, gelling agents are acrylic acid derivatives or cellulose derivatives, such as hydroxypropylcellulose. A suitable composition may contain up to 10 wt% gelling agent, preferably 0.02 to 2 wt%.

Agents to adjust the pH or to provide a pH buffer are known in the field. Appropriate acids or bases may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more of such agents may be used, such as citric acid. A suitable composition may contain such acids / bases to adjust the pH of the inventive composition in the range of 4 – 8, preferably 5 – 7, such as 6.5.

Agents to modify consistency, also named consistency improver, are known in the field. Appropriate compounds may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more of such agents may be used, e.g. cetyl alcohol, stearyl alcohol and mixtures thereof. A suitable composition may contain 0.1 to 2 wt%.

Preservatives are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more preservatives may be used. Preservatives are included in the pharmaceutical compositions of this invention to increase shelf life. Preferably, preservatives are selected from the group of acids (e.g. sorbic acid, benzoic acid); alcohols (e.g. benzyl alcohol), quaternary amines, phenols, and parahydroxybenzoates. More preferably, preservatives are selected from parabens, alcohols, quaternary ammoniums, biguanides, mercuric salts, imidurea, acids, such as benzoic acid. Particular preferably, the preservative is benzyl alcohol. Also particular preferably, the preservative is benzoic acid. A suitable composition may contain up to 5 wt%, preferably 0.01 to 3 wt%.

Co-solvents and solvents are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition; it denotes an excipient which dissolves the agent of the invention (partly or fully) and has a high miscibility with water. A solvent is an excipient which dissolves the agent of the invention but has a low miscibility with water. Thus, depending on the type of composition and the other excipients present, a specific compound may serve as a solvent or as a co-solvent. It is understood that one or more co-solvents / solvents may be used.

The invention relates in a **second aspect** to a topical pharmaceutical composition containing i) the agent of the invention or a solvate thereof; ii) a hydrophobic matrix; and iii) a penetration enhancer. Such composition is typically of the suspension type.

5

It was found by the present inventors that such compositions provide significantly enhanced skin penetration. This was surprising; especially in view of the fact that the agent of the invention is suspended in the matrix and thus only a small fraction of molecules is dissolved and available for penetration. By the use of a penetration enhancer it was possible to increase the level of the agent of the invention to a pharmaceutically beneficial level without skin irritation. Further, these compositions show good physical and chemical stability. This aspect of the invention shall be explained in further detail below:

Agent of the invention: The agent of the invention is a known compound and may be obtained according to the methods described herein. Particularly suitable for the inventive compositions are agents of the invention in crystalline form as described herein. The amount of agent of the invention in the inventive composition may vary over a broad range, it is typically provided in an effective amount. An effective amount refers to an amount of the agent of the invention which, when administered to a mammal (preferably a human), is sufficient to effect a treatment as defined below. Suitable amounts for the agent of the invention may be determined by the skilled person in routine experiments; typically they are in the range between 0.2 – 5 wt.%, preferably 0.5 – 2.0 wt.%, such as 0.5, 0.8 or 1.0 wt.%. 15 20

Hydrophobic matrix: According to this aspect of the invention, the matrix contains paraffines (hard, liquid, light liquid), vegetable oils, animal fats, synthetic glycerides, waxes and/or liquid polysiloxanes. Typically, the hydrophobic matrix can absorb only small amounts of water. Preferably, the hydrophobic matrix contains one or more types of hydrocarbons; preferably at least two types of hydrocarbons. It was found that such matrix disperses a high amount of agent of the invention and produces a stable composition. Suitable hydrocarbons are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. Suitable hydrocarbons include solid and liquid hydrocarbons which may be linear and/or branched. Such hydrocarbons are known excipients for pharmaceutical compositions and are commercially available (e.g. as mixtures of individual components). Suitable hydrocarbons include "mineral oil", "petrolatum", "microcrystalline wax". A suitable hydrophobic matrix may contain up to 66 wt.% mineral oil, preferably 20 – 40 wt.% mineral oil. A suitable hydrophobic matrix may contain up to 98 wt.% petrolatum, preferably 40 - 60 wt.% petrolatum. A suitable hydrophobic matrix may contain up to 25 wt.% 25 30 35

microcrystalline wax, preferably 5 - 20 wt.% microcrystalline wax. A suitable hydrophobic matrix may contain mineral oil and petrolatum in a ratio between 1:1 to 1:3, preferably 1:1.5 to 1:2.0. Further, a suitable hydrophobic matrix may contain mineral oil and microcrystalline wax in a ratio between 1:0.2 to 1:1, preferably 1:0.33 to 1:0.66.

5

Penetration enhancer: The penetration enhancer is defined above; a wide range of penetration enhancers may be used. Particularly suitable are penetration enhancers selected from the group consisting of saturated fatty acids and saturated fatty acid esters. Preferred are saturated C6 – C30 fatty acids, -esters; particularly preferred are C10 – C20 fatty acids, -esters. Further, linear fatty acids, -esters are preferred. For esters, C1 – C4 alkyl groups are preferred. Among these penetration enhancers, isopropyl myristate is particularly suitable. The amount of penetration enhancer in the inventive composition may vary over a broad range, it is typically provided in an effective amount. Suitable amounts of penetration enhancer may be determined by the skilled person in routine experiments; typically they are

10

15

between 2.5 – 20 wt-%, preferably 2.5 – 10 wt-% of the total composition.

In one embodiment, the invention relates to a composition according to this aspect of the invention which contains no further excipients. Thus, the inventive composition only contains (i.e. consist of or essentially consists of) an agent of the invention, one or more hydrocarbons and a penetration enhancer. Such compositions are considered advantageous e.g. for simple manufacturing and/or for patient populations with increased skin irritation / allergic potential towards other excipients.

20

The invention relates in a **third aspect** to a new process to produce 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof.

25

Desirable properties of a process suitable to produce pharmaceutical compounds and /or a pharmaceutical agent or a salt or solvate are for example efficiency, low number of steps, high yield, low costs of goods, high safety profile, selectivity and fast reaction times.

30

A process for preparing naphthalene-1-carboxylic acid derivatives, such as 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide is known. WO 2006/059234 discloses the preparation of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide. In the preparation of said compound, 6-hydroxy-1-naphthoic acid is coupled with 4,6-dichloro-pyrimidine, the resulting 6-(6-chloro-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid is,

35

through amide coupling conditions with 3-trifluoromethyl-aniline, transformed into 6-(6-chloro-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide. 6-(6-Chloro-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide is then converted to 6-[5-(3-trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-naphthalen-2-yloxy]-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester through catalytic carboxylation conditions. Subsequently 6-[5-(3-trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-naphthalen-2-yloxy]-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester is reduced to give 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide.

- 10 Major drawbacks of said process are that the carboxylation step requires very high pressure together with high temperature. Special equipment is required to mitigate the risk with this high pressure and high temperature reaction. A high loading of the Palladium catalyst is required for the carboxylation step and the reaction is proceeding with slow conversion. Since the carboxylation step is at late stage in the process, a risk of heavy metal contamination of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide is present.

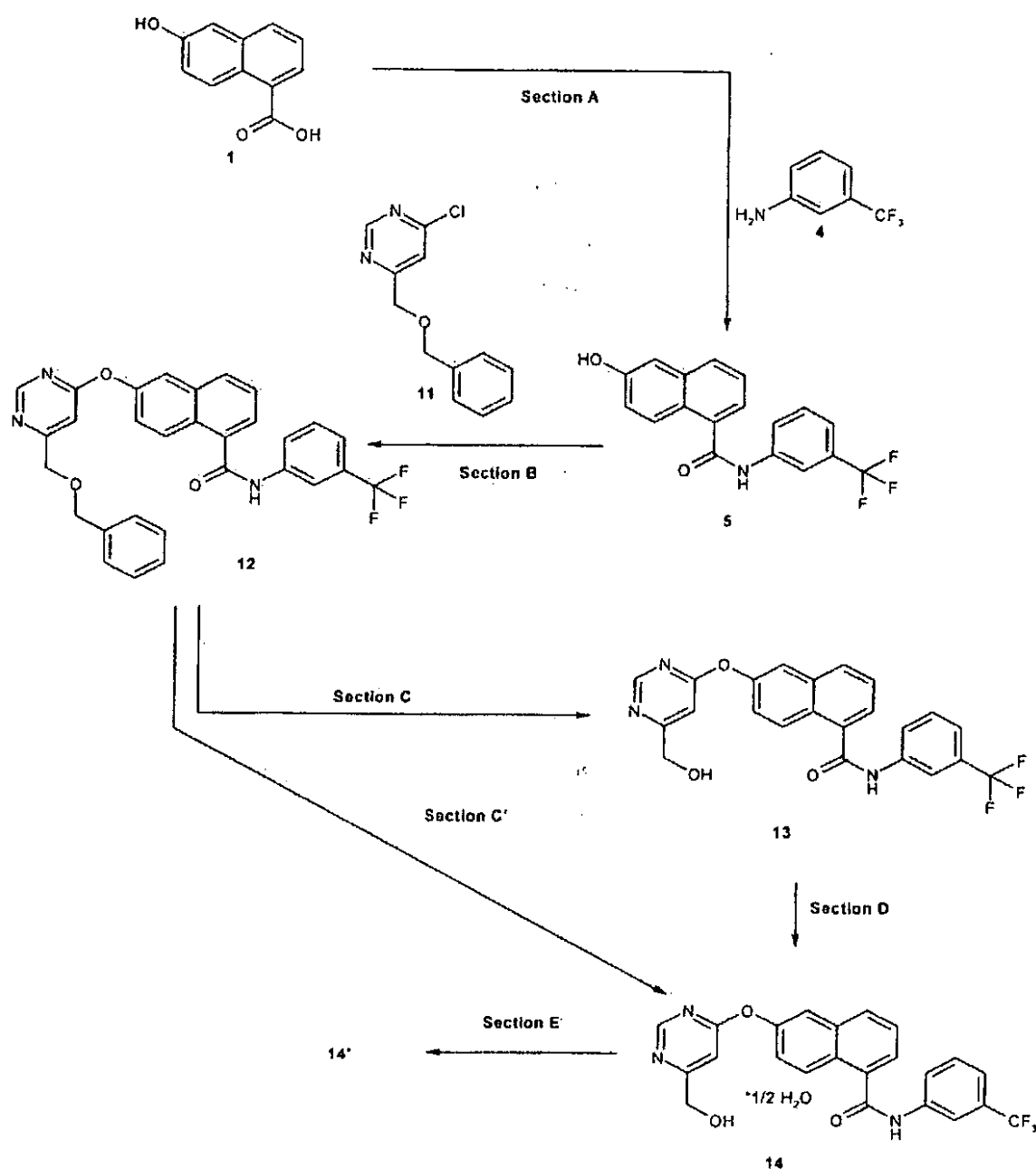
The reduction step is low yielding, leading to the formation of 6-hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide as a main side product and requires a laborious separation step in order to purify the 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide.

The process introduces a functional group in the wrong oxidation stage requiring oxidation state adjustments and is not suitable for the synthesis of larger quantities of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide.

25 It is hence an object of the present invention to provide an alternative process for preparing 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide, or a salt or solvate thereof, preferably a reaction route which avoids the above-mentioned drawbacks of the prior art process.

30 The new processes, according to the present invention, for producing the hemihydrate of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide in milled form (14'), involving Sections A, B, C, D and E or Sections B, C, D and E or Sections C, D and E; for producing the hemihydrate of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (14) involving Sections A, B, C and D or Sections B, C and D or Sections C and D; for producing 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-

amide in free form or as a salt thereof, as defined herein (13) involving Sections A, B and C or Sections B and C; or salt thereof, as defined herein, are summarized in Scheme 1. Under certain conditions the hemihydrate of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (14) can be produced involving Sections A, B and C' or Sections B and C' and the hemihydrate of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide in milled form (14') can be produced involving Sections A, B, C' and E or Sections B, C' and E or Sections C' and E.



10 Scheme 1

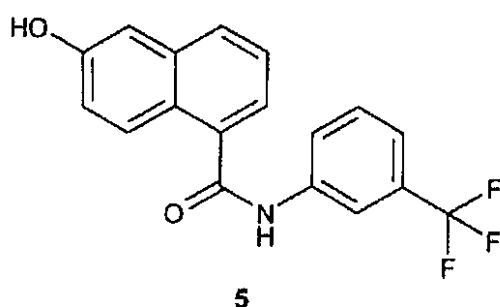
Namely, a compound of formula (1) is coupled with a compound of formula (4) resulting in a compound of formula (5), or a salt thereof, according to a method described in Section A.

The compound of formula (5), or a salt thereof is then converted into a compound of formula (12), or salt thereof, according to a method described in Section B. The compound of formula (12), or a salt thereof is then converted into a compound of formula (13), or salt thereof, according to a method described in Section C. The compound of formula (13), or a salt thereof is then optionally converted into a hemihydrate of formula (14), according to a method described in Section D. The hemihydrate of formula (14) is then optionally milled and/or delumped to lead to a milled form (14') of a hemihydrate of formula (14), according to a method described in Section E. Alternatively, the compound of formula (12), or a salt thereof is converted into a hemihydrate of formula (14) according to a method described in Section C'.

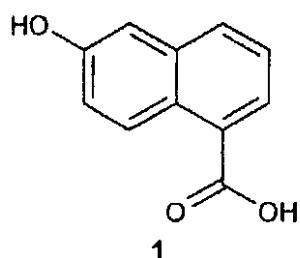
As discussed below, Sections A, B, C, C' and D as such are also preferred embodiments of the present invention.

Section A: Preparation of a compound of formula (4)

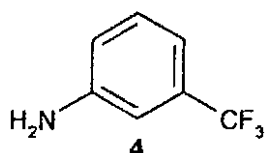
In one embodiment, the invention relates to a process for preparing a compound of formula (5), or salt thereof,



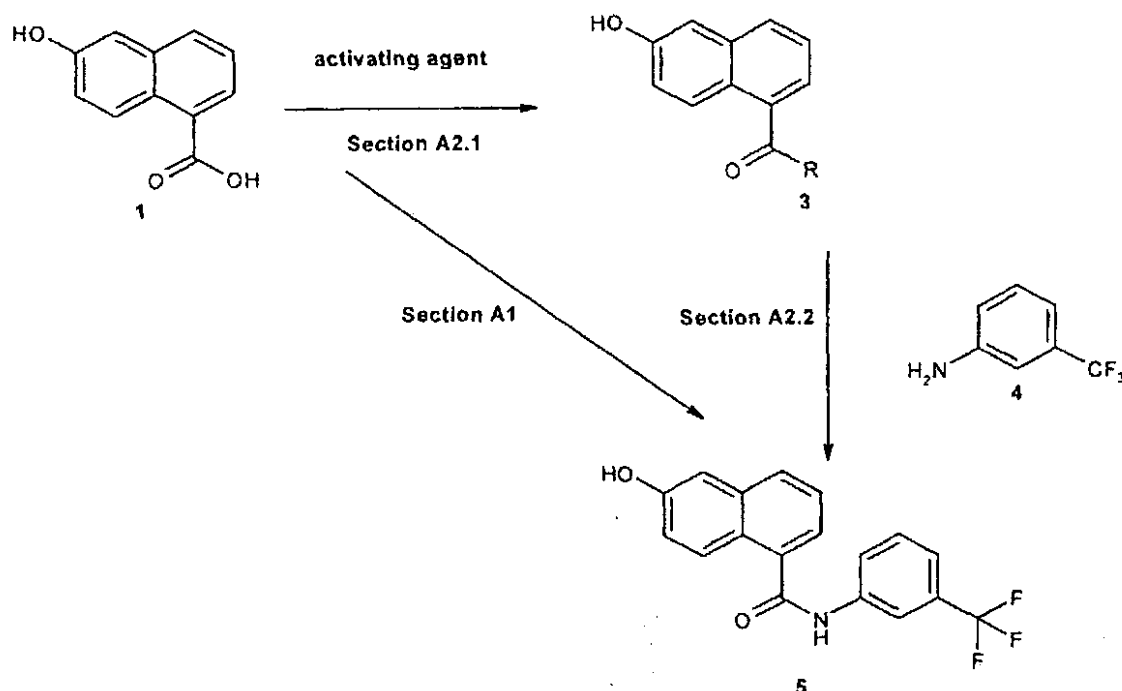
said process comprising reacting a compound of formula (1), or salt thereof,



with the aniline of formula (4) or salt thereof,



The processes, according to the present invention, to react a compound of formula (1), as defined herein, with a compound of formula (4), as defined herein, to form a compound of formula (5), as defined herein, are outlined in Scheme 2.



5 Scheme 2

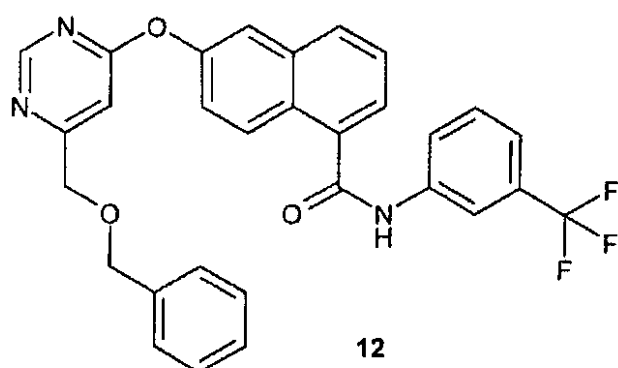
The reaction to obtain the amide of formula (5) from the acid of formula (1) and the aniline of formula (4) can take place neat or in a suitable inert solvent, preferably in an aprotic solvent such as esters, for example ethyl acetate, or isopropyl acetate; N-methyl-2-pyrrolidinone; acetonitrile; halogenated hydrocarbons, for example methylene chloride; ethers, for example THF, 2-methyltetrahydrofuran, dimethoxyethane, or dioxane; or aromatic solvents for example benzene, chlorobenzene, toluene, phenylethane or xylenes; or mixtures thereof; in the presence of an activating agent such as propane phosphonic anhydride; thionyl chloride; oxalyl chloride; 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (DMTMM), or suitable carbodiimides like for example di-cyclohexyl-carbodiimide (DCC), N,N'-Diisopropylcarbodiimide (DIC), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC). These activating agents can be purchased from suppliers, such as Aldrich, Fluka or Acros. The reaction can be either performed stepwise; first activating the compound of formula (1) by reaction with an activating agent (Section A2.1), with isolation of the activated intermediate of formula (3), wherein R is an activating group, then coupling of the activated intermediate of formula (3) with the aniline of formula (4) (Section A2.2), or as a one step procedure (Section A1). If a stepwise procedure is used, a solvent change may be involved. Typically, the reaction can be conducted at 0 °C to reflux, preferably 0 to 200 °C, more preferably 0 to 150 °C, yet more preferably 10 to 80 °C, most preferably 60 to 90 °C.

Preferably, when DMTMM is used as activating agent, a stepwise procedure is used. The activating step than preferably takes place in acetonitrile at a temperature of 10 to 20 °C and the coupling step preferably takes place in N-methyl-2-pyrrolidinone at a temperature of 20 to 55 °C.

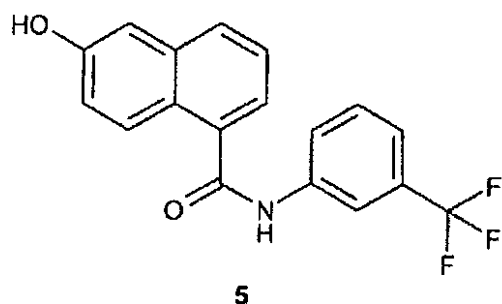
- 5 Preferably, when thionyl chloride; oxalyl chloride, are used as activating agent, a one step procedure is used.

Section B: Preparation of a compound of formula (12)

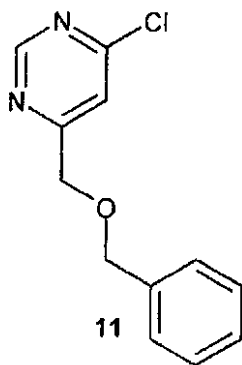
- 10 In another embodiment, the present invention relates to a process for preparing a compound of formula (12), or a salt thereof,



said process comprising reacting a compound of formula (5), or salt thereof,



with the compound of formula (11) or salt thereof,



The reaction to obtain the benzyl ether of formula (12) from the coupling of a compound of formula (5) with a compound of formula (11) can take place in a suitable inert solvent,

preferably in an aprotic, polar solvent such as N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP); dimethylformamide (DMF); dimethylsulfoxide (DMSO); ethers for example tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, tert-butyl methyl ether; or esters for example ethyl acetate or isopropyl acetate; or acetonitrile; or in a solvent such as halogenated hydrocarbons, for example methylene chloride; in the presence of a base, for example potassium carbonate or cesium carbonate. Typically, the reaction can be conducted at 20 °C to reflux, preferably 20 to 200 °C, more preferably 40 to 150 °C, most preferably 80 to 100 °C. Preferably, potassium carbonate is used as base and the reaction preferably takes place in N-methyl-2-pyrrolidinone at a temperature of 100 °C.

10

The compound of formula (11) shows an exothermic degradation reaction beginning at approx. 80 - 90°C with a release of approx. -990 kJ/kg.

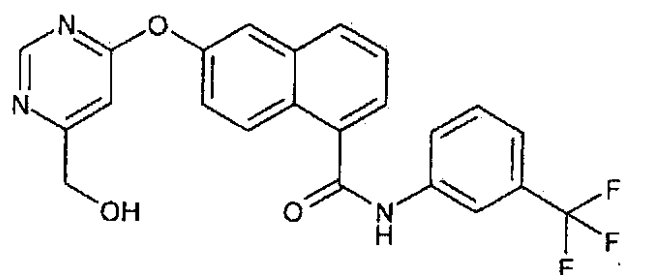
It has been surprisingly found that the reaction can be safely conducted by adding a cold solution of the compound of formula (11) to a heated mixture of the compound of formula (5) and the base in a suitable solvent at the reaction temperature, whereby the addition takes place at the approximate speed of consumption of the compound of formula (11).

15

Section C: Preparation of a compound of formula (13)

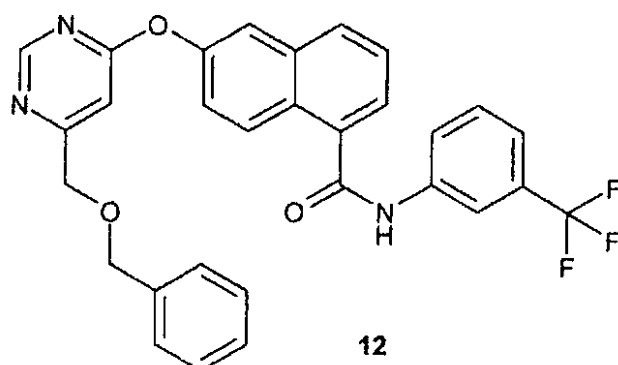
In another embodiment, the present invention relates to a process for preparing a compound of formula (13), or a salt thereof,

20



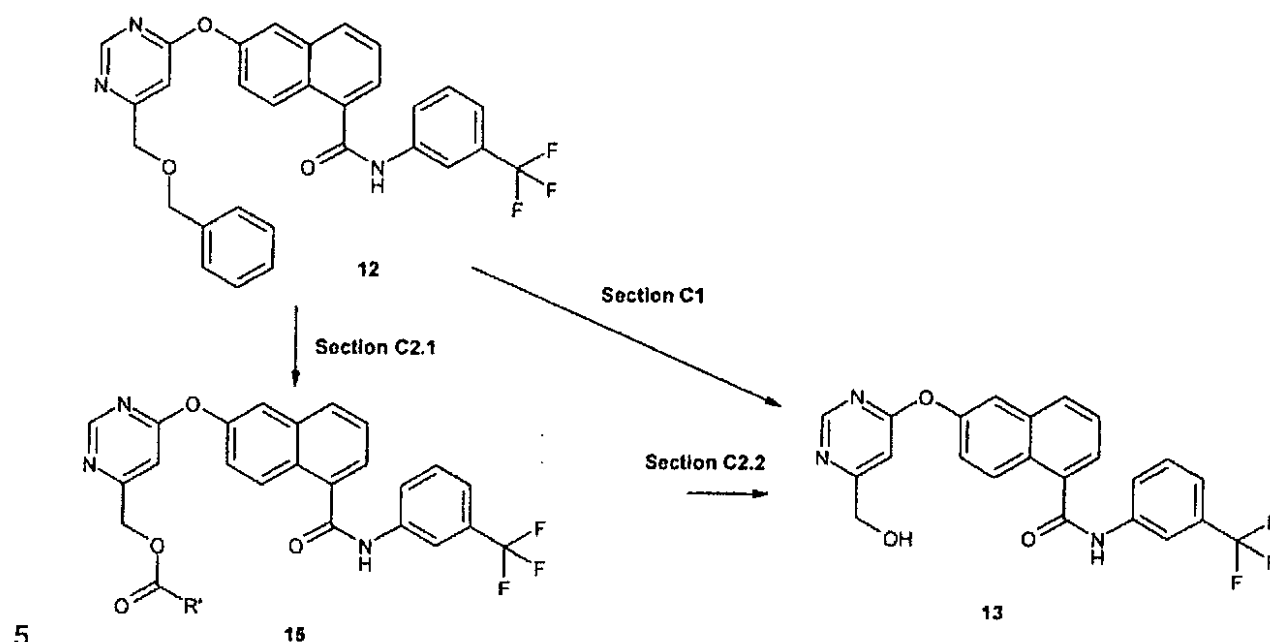
13

from a compound of formula (12), or salt thereof,



12

The processes, according to the present invention, to convert a compound of formula (12), as defined herein to a compound of formula (13), as defined herein, are outlined in Scheme 3.



Scheme 3

Section C1 one step procedure

The reaction to obtain the alcohol of formula (13) from the benzyl ether of formula (12) can take place neat or in inert organic solvents, such as halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride; alcohols, such as ethanol, methanol, 2-propanol, 1-propanol or ethers, such as tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, dimethoxyethane, tert-butyl methyl ether, or dioxane; or esters for example ethyl acetate or isopropyl acetate, or acetonitril or aromatic solvents such as chlorobenzene, toluene, cumene, anisol or xylenes or mixtures thereof in the presence of strong acids like methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid. Typically, the reaction can be conducted at -15 °C to reflux, preferably -10 to 150 °C, most preferably -5 to 100 °C. Preferably, of trifluoroacetic acid (25 eq) in toluene at 100°C or methanesulfonic acid (20 eq) in dichloromethane at -5 – 20°C are used for the conversion.

Suitable conditions for the conversion of the compound of formula (12) into the compound of formula (13), using sulfuric acid, hydrochloric acid or hydrobromic acid, were not found despite several conditions being tested.

Surprisingly, the use of trifluoroacetic acid or methanesulfonic acid gave the the compound of formula (13) in high yield with clean conversion.

Sections C2.1, C2.2 two step procedure

Alternatively, the alcohol of formula (13) can be prepared via acylation (Section C2.1) of a compound of formula (12) to form a compound of formula (15), wherein R' is selected from C₁-C₇-alkyl, followed by deprotection of a compound of formula (15) with a suitable base (Section 2.2). The acylation step (Section C2.1) can take place neat or in a suitable inert solvent, preferably in an aprotic solvent such as halogenated hydrocarbons, for example methylene chloride; ethers, for example THF, 2-methyltetrahydrofuran, dimethoxyethane, or dioxane; or aromatic solvents for example benzene, chlorobenzene, toluene, phenylethane or xylenes or mixtures thereof; in the presence of an activating agent such as acyl chlorides or acid anhydrides and optionally in the presence of an inorganic acid for example sulfuric acid or hydrochloric acid. Typically, the reaction can be conducted at 0 °C to reflux, preferably 0 to 200 °C, more preferably 0 to 150 °C, yet more preferably 10 to 80 °C, most preferably 40 to 70 °C. Preferably, the reaction is performed neat using acetic anhydride as activating agent and an acid, preferably sulfuric acid is added to the mixture.

The compound of formula (15) can optionally be isolated and purified.

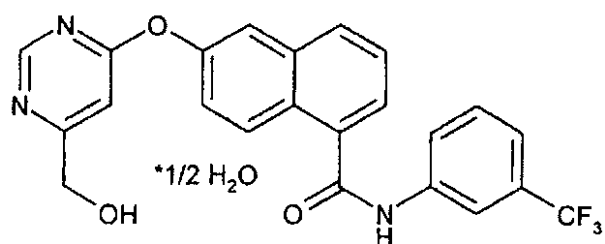
The deprotection step preferably takes place neat or in a suitable inert solvent, preferably in an aprotic solvent such as halogenated hydrocarbons, for example methylene chloride; ethers, for example THF, 2-methyltetrahydrofuran, dimethoxyethane, or dioxane; or aromatic solvents for example benzene, chlorobenzene, toluene, phenylethane or xylenes, or in a protic solvent such as alcohols, for example ethanol, methanol, 2-propanol, 1-propanol or mixtures thereof in the presence of a suitable inorganic base for example sodium alkoxides, potassium alkoxides, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate. Typically, the reaction can be conducted at 0 °C to reflux, preferably 0 to 200 °C, more preferably 0 to 150 °C, yet more preferably 10 to 80 °C, most preferably 40 to 70 °C. Preferably, the reaction is performed in a mixture of methanol and 2-methyltetrahydrofuran in the presence of sodium methoxide.

Suitable hydrogenation conditions for the conversion of the compound of formula (12) into the compound of formula (13) were not found, despite several conditions being tested.

The new process proved however surprisingly beneficial for the conversion of the compound of formula (12) into the compound of formula (13). Preferably the two step procedure via Section C2.1 and C2.2 is used.

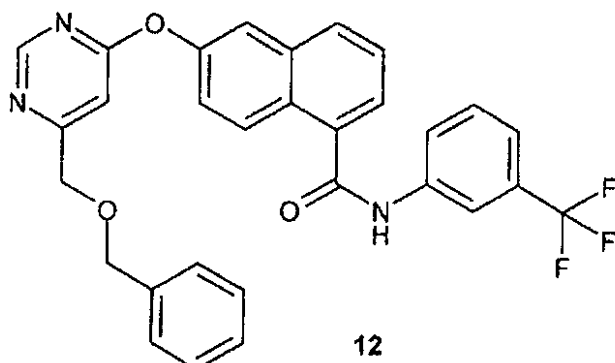
Section C': Preparation of a compound of formula (14)

In another embodiment, the present invention relates to a process for preparing a hemihydrate of formula (14),



14

from a compound of formula (12), or salt thereof,

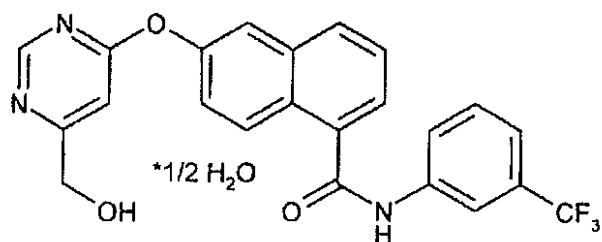


12

Suitable conditions for the conversion are mentioned below in Section C. It was found that, involving water during the work-up of procedure followed by crystallizing, the hemihydrate of formula (14) can be obtained directly from the conversion step. Suitable conditions for the crystallization are mentioned below in the section relating to the sixth aspect of the invention, namely specific forms of the agent of the invention.

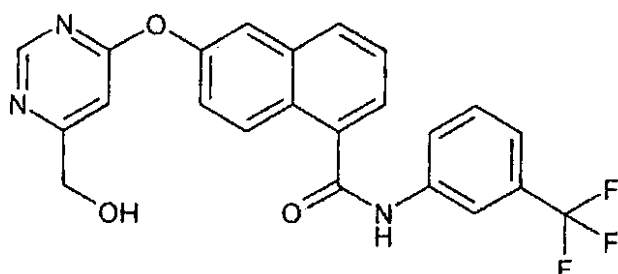
10 Section D: Preparation of a hemihydrate of formula (14)

In another embodiment, the present invention relates to a process for preparing a hemihydrate of formula (14),



14

said process comprises crystallizing a compound of formula (13), or salt thereof,



13

Suitable conditions for the crystallization are mentioned below in the section relating to the sixth aspect of the invention, namely specific forms of the agent of the invention.

5

Section E: Preparation of milled hemihydrate (14')

In another embodiment, the present invention relates to a process for preparing milled hemihydrate (14') by milling and/or delumping a hemihydrate of formula (14).

- 10 Another preferred embodiment of the invention is a process comprising sections B, C, optionally D and optionally E.

Another preferred embodiment of the invention is a process comprising sections B, C' and optionally E.

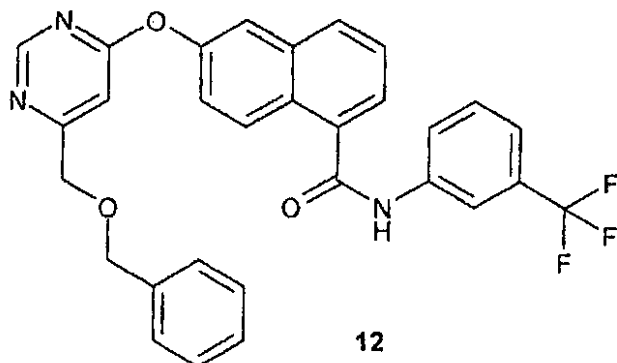
15

Another preferred embodiment of the invention is a process comprising sections C, optionally D and optionally E.

Another preferred embodiment of the invention is a process comprising sections C' and optionally E.

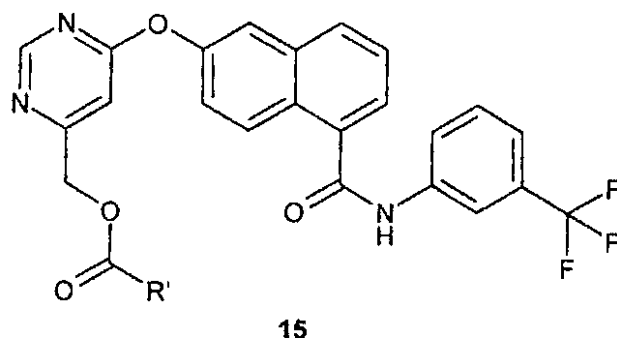
20

In another embodiment, the present invention relates to an intermediate of formula (12), or salt thereof,



12

In another embodiment, the present invention relates to an intermediate of formula (15), or salt thereof,



- 5 wherein R' is selected from C₁-C₇-alkyl.

As used herein, the term "alkyl" refers to a fully saturated branched or unbranched hydrocarbon moiety having up to 20 carbon atoms. Unless otherwise provided, alkyl refers to hydrocarbon moieties having 1 to 16 carbon atoms, 1 to 10 carbon atoms, 1 to 7 carbon
 10 atoms, or 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2- dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-decyl and the like.

- 15 As used herein, the term "acyl chloride" refers to C₁-C₇-alkyl-C(O)-Cl, wherein alkyl is defined as above.

As used herein, the term "acid anhydride" refers to C₁-C₇-alkyl-C(O)-O-C(O)-C₁-C₇-alkyl, wherein alkyl is defined as above.

20

As used herein, the term "activating group" refers to the respective group resulting from the reaction of a carboxylic acid with an activating agent such as propane phosphonic anhydride; thionyl chloride; oxalyl chloride; 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (DMTMM), or suitable carbodiimides like for example di-
 25 cyclohexyl-carbodiimide (DCC), *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (DIC), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC).

The invention relates in a **fourth aspect** to a method for manufacturing compositions as described herein comprising the step of combining the excipients as described herein to
 30 obtain a hydrophilic or hydrophobic matrix, combining the thus obtained matrix with the agent

of the invention, and optionally adding an aqueous phase (i.e. a phase containing water and water-soluble excipients).

5 A composition according to this invention may be prepared by processes that are known per se, but not yet applied for the present compositions where they thus form new processes. In general, the manufacture of a pharmaceutical composition utilizes standard pharmaceutical processes comprising the step of combining the agent of the invention with a matrix, e.g. by mixing, dissolving and/or lyophilizing. Such steps may also comprise heating or cooling the materials used. As outlined above, the agent of the invention is available according to known
10 processes or according to processes as described herein; the individual components of the matrix are either known per se or available according to known processes.

In one embodiment, the invention relates to a method of manufacturing a composition as described in the first aspect of the invention (i.e. a composition of the solution type)
15 comprising the steps of

- combining all liquid non-aqueous excipients and the agent of the invention and optionally heating the mixture to 30 – 95°C to obtain a solution,
- melting the solid excipients at a temperature between 30 – 95°C to obtain a melt,
- combining the solution and melt, preferably at a temperature between 30 – 95 °C,
- 20 ▪ optionally adding water or an aqueous phase to the combined mixture,
- optionally cooling down the obtained composition.

In a further embodiment, the invention relates to a method of manufacturing a composition as described in the second aspect of the invention (i.e. a composition of the suspension type)
25 comprising the steps of

- combining all excipients at a temperature between 30 – 95°C to obtain a melt,
- adding the agent of the invention, preferably at a temperature between 30 – 95 °C, to obtain a suspension,
- optionally cooling down the obtained composition.

30

The invention relates in a **fifth aspect** to the use of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide and compositions thereof in therapeutic applications.

35 WO 2006/059234 describes certain naphthalene-1-carboxylic acid derivatives, such as 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide and various pharmaceutical uses thereof.

25

Patients suffering from dermatological diseases or conditions, conditions or damages of the retina, or diseases or conditions related to cosmetic dermatology may profit from treatment with a VEGF inhibitor.

- 5 Without being bound to theory, it is believed that the agent of the invention is a VEGF inhibitor which is thought to have therapeutic efficacy in the diseases / disorders with a dysregulation/overexpression of VEGF, (neo)-vascularisation, VEGF driven angiogenesis and inflammation.

- 10 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide is suitable for the treatment, including prophylaxis and delay of progression, of i) a wide range of dermatological diseases or conditions; ii) cosmetic dermatology.

- 15 Compositions comprising 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide are suitable for the treatment, including prophylaxis and delay of progression, of i) a wide range of dermatological diseases or conditions; ii) a wide range of diseases, conditions or damages of the retina; iii) cosmetic dermatology.

- 20 The term "dermatological diseases" as used herein includes all types of dermatological diseases or conditions in a mammal (preferably a human).

- Particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the treatment of squamous cell carcinoma, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, hemangiomas (such as infantile hemangiomas, cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus), lymphangioma, vascular malformations, pyogenic granulomas, angiofibroma, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, keloids, diabetic ulcers, lymphedema, actinic keratoses, verrucae vulgares (such as plantar warts), acne and allergic rhinitis / conjunctivitis. More particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the treatment of rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis, allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, hemangioma (such as cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus) and acne. More particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the

treatment of rosacea. More particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the treatment of erythematotelangiectatic rosecea. More particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the treatment of papulopustular rosacea. More particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the treatment of phymatous rosacea. More particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the treatment of Morbihan disease.

Particularly, the compositions as described herein are suitable for the treatment of squamous cell carcinoma, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, hemangiomas (such as infantile hemangiomas, cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus), lymphangioma, vascular malformations, pyogenic granulomas, angiofibroma, psoriasis, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders chronic inflammatory skin disorders (such as bullous disease) eczema, keloids, diabetic ulcers, lymphedema, actinic keratoses, verrucae vulgares (such as plantar warts) acne and allergic rhinitis / conjunctivitis. More particularly, the compositions as described herein are suitable for the treatment of psoriasis, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis, allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, hemangioma (such as cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus) and acne. More particularly, the compositions are suitable for the treatment of psoriasis, rosacea. More particularly, the compositions are suitable for the treatment of erythematotelangiectatic rosecea. More particularly, the compositions are suitable for the treatment of papulopustular rosacea. More particularly, the compositions are suitable for the treatment of phymatous rosacea. More particularly, the compositions are suitable for the treatment of Morbihan disease.

The term "diseases of the retina" as used herein includes all types of diseases or conditions or damages of the retina of a mammal (preferably a human). Particularly, the compositions as described herein are suitable for the treatment of retinopathy (such as diabetic or hypertensive retinopathy), age related macula degeneration (particularly wet AMD), and macular edema (including diabetic macular edema).

28

The term "cosmetic dermatology" as used herein includes all types of diseases or conditions or damages of premature skin aging of a mammal (preferably a human), particularly to UV induced premature skin aging of a human and chronically photodamaged skin.

Particularly, 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof is suitable for the treatment of telangiectasis, wrinkles and / or loss of elastic fibres.

Particularly, the compositions as described herein are suitable for the treatment of telangiectasis, wrinkles and / or loss of elastic fibres.

10 In one embodiment, the invention relates to the 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of a dermatological disease or condition and/or in cosmetic dermatology selected from squamous cell carcinoma, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, hemangiomas (such as infantile hemangiomas, cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus), lymphangioma, vascular malformations, pyogenic granulomas, angiofibroma, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, keloids, diabetic ulcers, lymphedema, actinic keratoses, verrucae vulgares (such as plantar warts) acne allergic rhinitis / conjunctivitis, telangiectasis, wrinkles and / or loss of elastic fibres.

In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of a dermatological disease or condition selected from rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis, allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, hemangioma (such as cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus) and acne.

30 In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of rosacea.

35 In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a

solvate thereof as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of erythematotelangiectatic rosacea.

5 In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of papulopustular rosacea.

10 In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of phymatous rosacea.

15 In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of Morbihan disease.

20 In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of a dermatological disease or condition and/or in cosmetic dermatology selected from squamous cell carcinoma, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, hemangiomas (such as infantile hemangiomas, cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus),
25 lymphangioma, vascular malformations, pyogenic granulomas, angiofibroma, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, keloids, diabetic ulcers, lymphedema, actinic keratoses, verrucae vulgares (such as plantar warts) acne allergic rhinitis / conjunctivitis, telangiectasis, wrinkles and / or loss of elastic
30 fibres.

In a further embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of a dermatological
35 disease or condition selected from rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis, allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema,

hemangioma (such as cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus) and acne.

5 In a further embodiment, the invention relates to the 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of rosacea.

10 In a further embodiment, the invention relates to a method of treatment of a dermatological disease or condition; and/or in cosmetic dermatology selected from the group consisting of squamous cell carcinoma, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, hemangiomas (such as infantile hemangiomas, cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus), lymphangioma, vascular malformations, pyogenic granulomas, angiofibroma, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders chronic inflammatory skin disorders (such as
15 bullous diseases) eczema, keloids, diabetic ulcers, lymphedema, actinic keratoses, verrucae vulgares (such as plantar warts) acne allergic rhinitis / conjunctivitis, telangiectasis, wrinkles and / or loss of elastic fibres, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a
20 polymorph, or a solvate thereof.

In a further embodiment, the invention relates to a method of treatment of a dermatological disease or condition selected from the group consisting of rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis, allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders (such as
25 bullous diseases) eczema, hemangioma (such as cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus) and acne, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof.

30

In a further embodiment, the invention relates to a method of treatment of a dermatological disease or condition selected from rosacea, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-
35 amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof.

In a further embodiment, the invention relates to a method as described herein, wherein 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a salt, or a polymorph, or a solvate thereof for use in the treatment of squamous cell carcinoma, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, hemangiomas (such as infantile hemangiomas, cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus), lymphangioma, vascular malformations, pyogenic granulomas, angiofibroma, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, keloids, diabetic ulcers, lymphedema, actinic keratoses, verrucae vulgares (such as plantar warts) acne and allergic rhinitis / conjunctivitis is administered in combination with another pharmaceutically acceptable composition, either simultaneously or in sequence.

Thus, in another embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical / for use as a pharmaceutical. The inventive compositions are particularly suitable and useful in topical, particularly in dermal applications.

In another embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of a dermatological disease or condition; a disease, condition or damage of the retina; and/or in cosmetic dermatology.

In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of a dermatological disease or condition; a disease, condition or damage of the retina; and/or in cosmetic dermatology, selected from squamous cell carcinoma, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, hemangiomas (such as infantile hemangiomas, cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus), lymphangioma, vascular malformations, pyogenic granulomas, angiofibroma, psoriasis, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, keloids, diabetic ulcers, lymphedema, actinic keratoses, verrucae vulgares (such as plantar warts) acne, allergic rhinitis / conjunctivitis, retinopathy (such as diabetic or hypertensive retinopathy), age related macula degeneration (particularly wet AMD), and macular edema (including diabetic macular edema), telangiectasis, wrinkles and / or loss of elastic fibres.

In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of a dermatological disease or condition selected from psoriasis, rosacea, dermatitis (such as atopic dermatitis, allergic

contact dermatitis), chronic inflammatory skin disorders (such as bullous diseases) eczema, hemangioma (such as cutaneous hemangioma, capillary hemangioma, nevus flammeus) and acne.

5 In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of a dermatological disease or condition; a disease, condition or damage of the retina; and/or in cosmetic dermatology, particularly in the treatment of / for use in the treatment of psoriasis and/or rosacea.

10 In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of rosacea.

In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of erythematotelangiectatic
15 rosacea.

In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of papulopustular rosacea.

20 In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of phymatous rosacea.

In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment of Morbihan disease.
25

In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein for the manufacture of a medicament for the treatment of a dermatological disease or condition; a disease, condition or damage of the retina; and/or in cosmetic dermatology, particularly in the treatment of / for use in the treatment of psoriasis and/or rosacea.
30

In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein for the manufacture of a medicament for the treatment of rosacea.

In a further embodiment, the invention relates to a method of treatment of a dermatological
35 disease or condition; a disease, condition or damage of the retina; and/or in cosmetic dermatology (particularly selected from the group consisting of psoriasis and rosacea), which

treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of a composition as described herein.

5 In a further embodiment, the invention relates to a method of treatment of a dermatological disease or condition selected from rosacea, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of a composition as described herein.

10 In a further embodiment, the invention relates to a composition as described herein as pharmaceutical in the treatment of / for use in the treatment / for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease associated with the dysregulation / overexpression of VEGF. The invention also relates to a method of treatment of a disease associated with the dysregulation / overexpression of VEGF, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of a composition as described herein

20 In a further embodiment, the invention relates to a method as described herein, wherein a composition as described herein is administered in combination with another pharmaceutically acceptable composition, either simultaneously or in sequence.

25 For such treatment, the appropriate dosage will, of course, vary depending upon, for example, the chemical nature and the pharmacokinetic data of the agent of the invention employed, the type of composition used, the individual host and the nature and severity of the conditions being treated. However, in general, for satisfactory results in larger mammals, for example humans, an indicated daily dosage is in the range from about 0.01 g to about 1.0 g, of a compound of the present invention; conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day.

30 The invention relates in a **sixth aspect** to specific forms of the agent of the invention.

In one embodiment, the invention relates to 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide ("agent of the invention") in crystalline form. Particularly, the invention relates to the crystal forms as defined herein substantially free of other polymorphic forms of the agent of the invention.

35 In a further embodiment, the invention relates to the agent of the invention in the form of a solvate, particularly a hydrate, such as a hemihydrate. The invention thus relates to a crystal

form of the agent of the invention, said crystal additionally contains one or more types of solvent molecules in a stoichiometrically defined amount, preferably one type of solvent molecule, such as water, in the crystal lattice. It was found that hemihydrates have particular beneficial properties: they are stable modifications under ambient conditions and in solutions containing water. Hemihydrates are considered particularly suitable for the manufacturing of the compositions as described herein.

In a further embodiment, the invention relates to the agent of the invention in form of a hemihydrate (Crystal form A), comprising the following X-ray powder diffraction peaks at 7.4, 9.9 and 11.1° 2 Theta. A characteristic line in the X-ray diffraction diagram can be observed at an angle of diffraction 2theta of 24.8° having a strong intensity. Further characteristic lines can be observed e.g. at 7.4, 9.9, 11.1, 14.9 and 15.8° 2 Theta by reflection technique. The characteristic line at 15.8 is found to be crystal form specific by transmission technique. More broadly by transmission technique, the form A can be characterized by one or several of diffractions peaks at angles of diffraction 2theta of 2.2, 6.6, 15.8, 19.4° 2 Theta.

In a further embodiment, the invention relates to the agent of the invention in form of a hemihydrate (Crystal form B), comprising the following X-ray powder diffraction peaks (transmission technique):

In a further embodiment, the invention relates to the agent of the invention in form of a hemihydrate (Crystal form B), comprising the following X-ray powder diffraction peaks at 4.4, 6.6 and 11.1° 2 Theta. A characteristic line in the X-ray diffraction diagram can be observed at an angle of diffraction 2theta of 18.1° having a strong intensity. Further characteristic lines can be observed e.g. at 2.2, 4.4, 6.6, 11.1, 13.3 and 18.1° 2 Theta by reflection technique. The characteristic line at 12.3 is found to be crystal form specific by transmission technique despite its weak intensity compared to the other lines. More broadly by transmission technique, the form B can be characterized by one or several of diffractions peaks at angles of diffraction 2theta of 2.2, 11.1, 12.3, 16.6 and 20.4 ° 2 Theta.

Relative intensities are dependent on several factors including particle size, shape and method of sample preparation, thus are subject to variation. They have been included for information only and are in no way intended to limit the invention. 2-theta values herein have an error range +/- 0.2.

It was found that Crystal form B is a particularly stable modification under ambient conditions and therefore preferred for the manufacturing of the compositions as described herein.

Form B in Transmission

Angle 2- Theta	Intensity
2.2	high
4.4	Low
6.6	Low
11.1	Medium
12.3	Low
13.3	Low
16.6	Medium
18.2	Medium
18.7	Medium
19.0	Medium
19.2	Medium
19.7	Medium
20.1	Medium
20.4	Medium
21.4	Medium
22.0	Medium
23.2	Medium
23.6	Medium
24.8	Medium
25.1	High
25.3	Medium

5

Form B in Reflexion:

Angle 2- Theta,	Intensity
2.2	Medium
4.4	Low
6.6	Medium
11.1	Medium

13.3	Medium
16.5	Medium
16.8	Medium
17.5	Medium
18.6	Medium
19.1	High
19.7	High
20.0	High
20.4	High

Form A in Transmission

Angle Theta,	2-	Intensity
2.2		High
6.6		Medium
15.8		Medium
16.7		High
16.9		Medium
18.2		High
18.4		Medium
18.9		High
19.4		High
19.6		High
20.0		Medium
20.2		High
20.7		Medium
21.1		Medium
21.8		Medium
22.1		Medium
24.8		High
25.1		High
25.6		Medium
25.9		Medium
26.2		Medium

27.1	Medium
------	--------

Form A in Reflexion:

Angle 2- Theta,	Intensity %
2.3	High
6.7	Medium
7.4	Low
9.9	Low
11.1	Medium
13.4	Medium
14.9	Medium
15.8	Medium
16.6	Medium
16.9	Medium
17.3	Medium
18.2	High
19.0	High
19.4	High
20.1	High
20.7	Medium
21.1	High
21.8	High
22.1	High
22.4	Medium
23.0	Medium
23.5	High
24.0	Medium
24.8	High
25.1	High
25.6	High

Form B in Reflexion (highly crystalline material)

Angle 2-Theta,	Intensity %
2.3	High
4.5	Medium
6.7	High
8.9	Medium
11.1	High
13.4	High
17.9	Medium
20.1	High
22.4	Medium
24.7	Medium
26.9	High
29.2	Medium
31.5	High

- 5 In a further embodiment, the invention relates to a method of manufacturing crystalline forms of the agent of the invention and / or a method of purifying the agent of the invention, comprising the step of crystallizing the agent of the invention from a solution containing or consisting C1-C4 alcohol. Suitable starting materials for such method include the agent of the invention a) in crude form (i.e. containing impurities) or b) amorphous form or c) in an
- 10 undesired crystalline form.

Advantageously, such method comprises the steps of

- dissolving the agent of the invention in an C1-C4 alcohol which may contain up to 30wt.% of additional solvents, at elevated temperatures, such as reflux temperature,
- 15 ▪ crystallizing the solution at reduced temperatures, such as -5°C - +35°C, optionally by adding seed crystals,
- separating the obtained crystals of the agent of the invention,
- removing solvent under reduced pressure to obtain pure crystalline agent of the invention or a solvate thereof.

20

In a further embodiment, the invention relates to a method of manufacturing hemihydrates of the agent of the invention, comprising the steps of

- dissolving the agent of the invention in an C1-C4 alcohol which may contain up to 30wt.% water at elevated temperatures, such as reflux temperature,
- effecting crystallizing at reduced temperatures, such as -5°C - +35°C, optionally by adding seed crystals,
- 5 ▪ separating the obtained crystals of the agent of the invention
- removing solvent at low temperatures and under mild vacuum, e.g. below 50°C, ≥ 30 mbar, until the water content is in the range between of 2.2% and 3.0%, to obtain the agent of the invention as hemihydrate;
- Alternatively, the last step can be replaced by removing solvent under reduced pressure
- 10 followed by rehydration, to obtain the agent of the invention as hemihydrate.

The purification / manufacturing process of the agent of the invention may be described as follows: Step 1: The crude agent of the invention is mixed with a C1-C4 alcohol which optionally contains up to 30%wt water. Preferred alcohols are methanol, ethanol, n-propanol and iso-propanol, particularly preferably ethanol. (Presence of a certain amount of water, which is a practically anti-solvent of the drug substance, in the mentioned solvent can decrease the solubility of the drug substance to a proper value which enables commercializing the process. On the other hand, water is necessary for the formation of the desired hydrate.)

Step 2: The obtained mixture is refluxed to obtain a clear solution. Optionally, a clear filtration is conducted. If at the beginning the drug substance is dissolved in pure solvent, or in the solvent containing less than the desired amount of water, additional water may be charged into the clear solution to reach the desired water content, as long as the solution remains clear without any precipitate.

Step 3: The obtained solution is then slowly cooled down to obtain a meta-stable solution; e.g. to $50 \pm 5^\circ\text{C}$ with a cooling rate of approximately $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$.

Step 4: Crystallization is initiated, e.g. by addition of seed crystals. This induces a controlled crystallization process in order to have desired form, crystal structure and morphology. The seeded-crystallization can also minimize the occurrence of sudden precipitation which to a large extent accounts for the formation of fine particles and for bad purification effect due to inclusion of impurity species in the crystals. The seed crystals prepared, for instance, by milling the coarse material, should be fine particles with narrow particle size distribution. The quantity of seed material can be 0.01%-1%wt of the crude agent of the invention. After seeding the solution turns to turbid suspension and after holding for a certain time at constant temperature it remains turbid.

Step 5: The system is further cooled down, e.g. to 0-5°C with a cooling rate of approx. 0.1°C/min or less. Slowly cooling assures a slow to moderate crystal growth rate which is crucial to obtain crystals with desired structure and purity.

Step 6: The thus obtained suspension is filtrated and the wet material on the filter is washed
5 with alcohol/H₂O mixture (ratio 1:1) for 2-3 times. Optionally the filter cake is further washed 1-2 times with pure H₂O.

Step 7: The isolated wet material is dried at low temperatures and under mild vacuum, e.g. below 50°C, ≥30 mbar, until the water content is in the range of 2.2% and 3.0%. In case of over-drying, rehydration step is carried out in Rh range of 20 to 90% for fixed time to regain
10 hemihydrate crystalline form B. Crystalline hemihydrate, polymorph B of the compound of the invention is thus obtained and confirmed by XRPD, TGA and Karl-Fischer titration.

In a further embodiment, the invention relates to the agent of the invention obtainable by or obtained by a process as described herein.

15

Modes for carrying out the invention

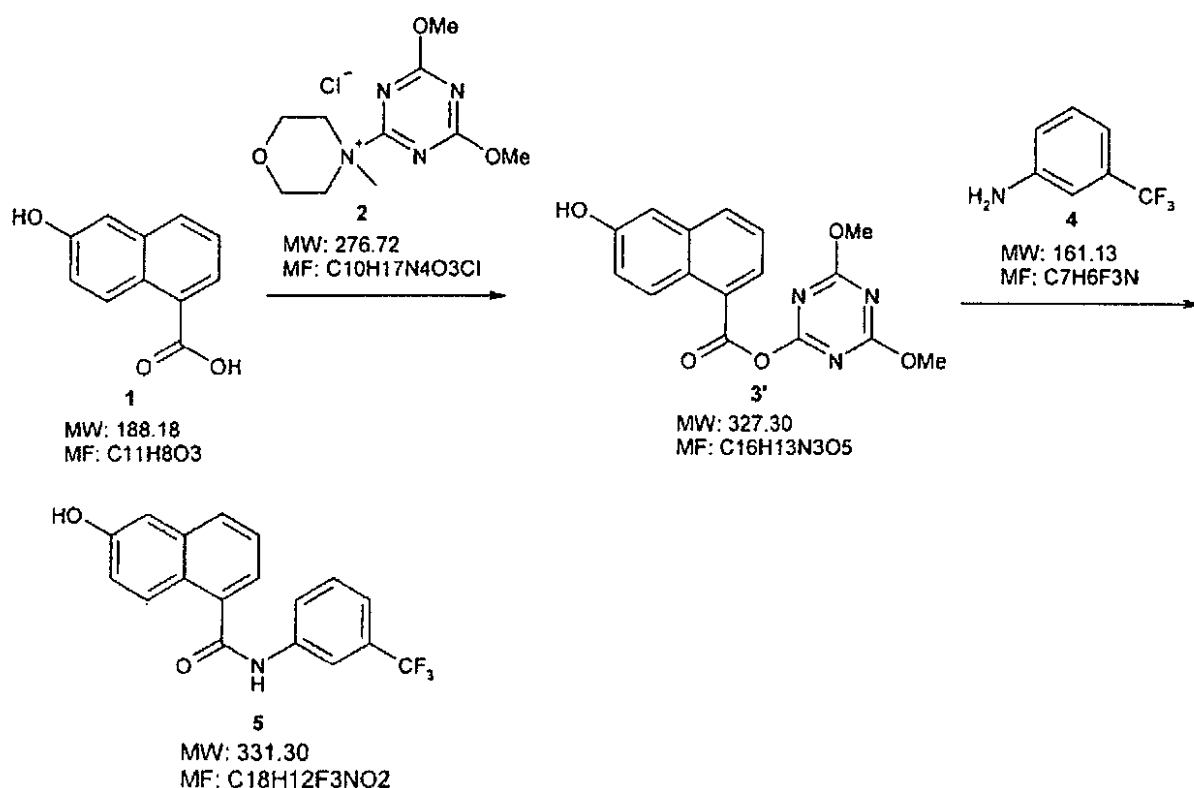
The following Examples serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof. It is understood that the invention is not limited to the embodiments set forth herein, but
20 embraces all such forms thereof as come within the scope of the disclosure.

Temperatures are given in degrees Celsius (°). Unless otherwise indicated, the reactions take place at room temperature under N₂-atmosphere. The R_f values which indicate the ratio of the distance moved by each substance to the distance moved by the eluent front are
25 determined on silica gel thin-layer plates (Merck, Darmstadt, Germany) by thin-layer chromatography using the respective named solvent systems.

Abbreviations:

30	Anal.	elemental analysis (for indicated atoms, difference between calculated and measured value ≤ 0.4 %)
	brine	saturated solution of NaCl in H ₂ O
	conc.	concentrated
	DEPC	diethyl-cyanophosphonate
	DIPE	diisopropyl-ether
35	DMAP	dimethylaminopyridine
	DMTMM	4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
	eq.	equivalent

	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphate
	HPC	hydroxypropyl cellulose
	HPLC	high pressure liquid chromatography
	ICH	International Conference on Harmonization
5	m.p.	melting point
	MPLC	medium pressure liquid chromatography (Combi Flash system: normal phase SiO ₂ ; Gilson system: reversed phase Nucleosil C18 (H ₂ O/CH ₃ CN + TFA), product obtained as free base after neutralization with NaHCO ₃)
	MS	mass spectrum
10	NMM	N-methyl-morpholine
	NMP	N-methyl-pyrrolidone
	prep-HPLC	preparative high pressure liquid chromatography ; <u>Waters system</u> ; column: reversed phase Atlantis™ (100 x 19 mm), dC18 OBD (H ₂ O/CH ₃ CN + 0.1% TFA), 5 µM, generally product obtained as a TFA salt after lyophilization.
15	propylphosphonic anhydride	N-propylphosphonic acid anhydride, cyclic trimer[68957-94-8]; 50 % in DMF
	R _f	ratio of fronts (TLC)
	rt	room temperature
	sat.	saturated
20	THF	tetrahydrofuran (distilled from Na/benzophenone)
	TFA	trifluoroacetic acid
	TLC	thin layer chromatography
	t _{Ret}	retention time (HPLC)
	triposgene	bis(trichloromethyl) carbonate
25	"Mod", or "modification"	herein is also referred to herein as "crystal form".

A Agent of the invention

5

Example A: 6-Hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid 4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl ester

6-Hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid (65.0 g, 1.0 eq) was suspended at 20°C in acetonitrile (975 ml). The suspension was cooled down to 10°C and DMTMM (105 g, 1.1 eq) was added over a period of 30-60 min, maintaining the temperature at 10-15°C. After stirring the mixture at 20°C for 15 h, water (975 ml) was added over a period of 30-60 min. The resulting suspension was stirred at 20°C for 3 h and the solids were collected by filtration. The filter cake was washed with water and was dried at 50°C under full vacuum to give 6-hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid 4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl ester (96.1 g, 85% of theory).

1H-NMR (DMSO-d₆): 10.16 (1H); 8.73 (1H); 8.18 (2H); 7.59 (1H); 7.33 (2H); 4.01 (6H). MS (ESI, m/e) 326 [M-H]⁻. mp.: 166 - 168°C.

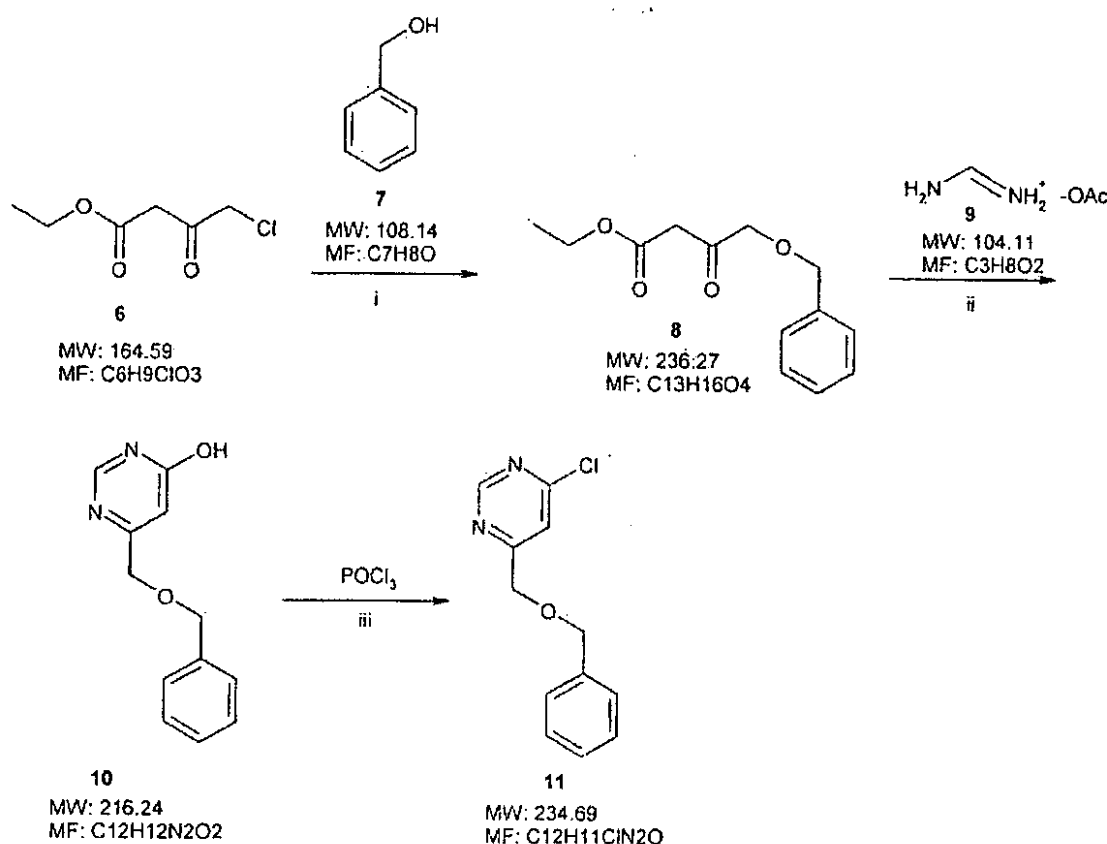
Example B: 6-Hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide

6-Hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid 4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl ester (60.0 g, 1.0 eq) was then dissolved in N-methyl-2-pyrrolidinone (185 ml) at 20°C. To the resulting solution, 3-trifluoromethyl-phenylamine [CAS 98-16-8] (44.3 g, 1.5 eq) was added over a period of 30 min. The mixture was then heated to 55°C for 16 h and was then cooled down to 22°C. After addition of ethyl acetate (600 ml), the mixture was stirred at 22°C for another 60

20

min. The mixture was then filtered and the filter cake was washed with ethyl acetate (60 ml). The layers of the combined filtrates were separated and the organic layer was washed with 2 N HCl solution, water, aqueous sodium hydrogen carbonate solution and aqueous sodium chloride solution. The organic layer was partially concentrated at 40 °C under reduced pressure and toluene (600 ml) was added at 60°C over 1-2 h. The suspension was partially concentrated under reduced pressure at 60°C and toluene (300 ml) was added at 40°C. After heating the suspension to 80 °C for 30 min, the mixture was cooled to 20°C within 6 h and the precipitating solids were isolated by filtration. The filter cake was washed with toluene and was dried at 50°C to give 6-hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (46.2 g, 76% of theory) as off-white powder.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.82 (1H); 9.90 (1H); 8.32 (1H); 8.05 (1H); 7.98 (1H); 7.85 (1H); 7.60 (1H); 7.53 (1H); 7.50 (1H); 7.46 (1H); 7.21 (1H); 7.15 (1H). MS (ESI, m/e) 332 [M+H]⁺. mp.: 201-202°C. IR (ν/cm⁻¹): 3267, 3094, 2707, 1639, 1557, 1439, 1332, 1166, 1122, 793.



Example C: 4-Benzoyloxy-3-oxo-butyric acid ethyl ester [CAS 67354-34-1]

Sodium hydride (23.9 g, 2.0 eq) was suspended in tetrahydrofuran (280 g) at ambient temperature. The mixture was then cooled to 15°C and phenyl-methanol [CAS 185532-71-2] (32.4 g, 1.0 eq) was added within 30 min while maintaining the temperature below 15°C. To the resulting solution, 4-chloro-3-oxo-butyric acid ethyl ester [CAS 638-07-3] (49.4 g, 1.0 eq)

was added within 30 min while maintaining the temperature below 15°C. The solution was then stirred at 80°C for 18 h and was subsequently cooled down to 15°C. Water (100 ml) was added and the mixture was partially concentrated under vacuum at 30°C to remove tetrahydrofuran. Aqueous citric acid solution was added and the reaction mixture was
5 extracted with isopropyl acetate. The combined organic layers were washed with water and were concentrated at 30°C under reduced pressure to give 4-benzyloxy-3-oxo-butyric acid ethyl ester (70.0 g, 99% of theory) as yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.37 (7H); 4.60 (2H); 4.13 (2H); 3.51 (2H); 1.26 (3H).

10 Example D: 6-Benzyloxymethyl-pyrimidin-4-ol [CAS 188177-37-9]

Sodium methoxide (67.8 g of a 30% solution in methanol, 2.5 eq) was added to methanol (320 g) at ambient temperature. The mixture was cooled down to 5°C, formamidine acetate, [CAS 3473-63-0] 23.4 g, 1.5 eq) was added followed by the addition of compound 8 (35.4 g, 1.0 eq in 50 ml methanol) within 30 min while maintaining the temperature below 5°C. The
15 mixture was stirred at 22°C for 3 d and was then partially concentrated at 30°C under reduced pressure to remove methanol. Water and aqueous citric acid solution was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and were concentrated at 30°C under reduced pressure. Isopropyl acetate was added at and the precipitating solids were collected by filtration. The filter cake
20 was washed with isopropyl acetate and was dried at 22°C under vacuum to give 6-benzyloxymethyl-pyrimidin-4-ol (25.9 g, 80% of theory) as white solid.

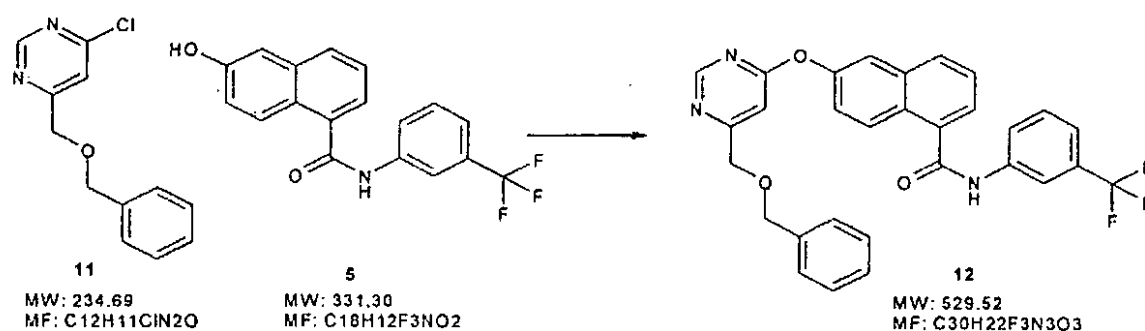
¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.39 (1H); 8.12 (1H); 7.38 – 7.26 (5H); 6.70 (1H); 4.67 (2H); 4.45 (2H). MS (ESI, m/e) 217 [M+H]⁺. mp.: 102-103°C.

25 Example E: 4-Benzyloxymethyl-6-chloro-pyrimidine [CAS 914802-11-2]

6-Benzyloxymethyl-pyrimidin-4-ol (10.8 g, 1.0 eq) was suspended in toluene (150 ml) at ambient temperature. To the resulting suspension, phosphorous oxychloride (30.6 g, 4.0 eq) and tripropylamine (21.3 g, 3.0 eq) were added. The reaction mixture was then stirred at 40°C for 1 h. At 5°C, an aqueous solution of ammonium hydroxide was added and the
30 phases of the resulting emulsion were separated. The organic layer was washed with water and was then passed through a pad of silica gel. The filtrate was concentrated at 30°C under reduced vacuum to obtain 4-benzyloxymethyl-6-chloro-pyrimidine (8.19 g, 70% of theory) as pale yellow oil.

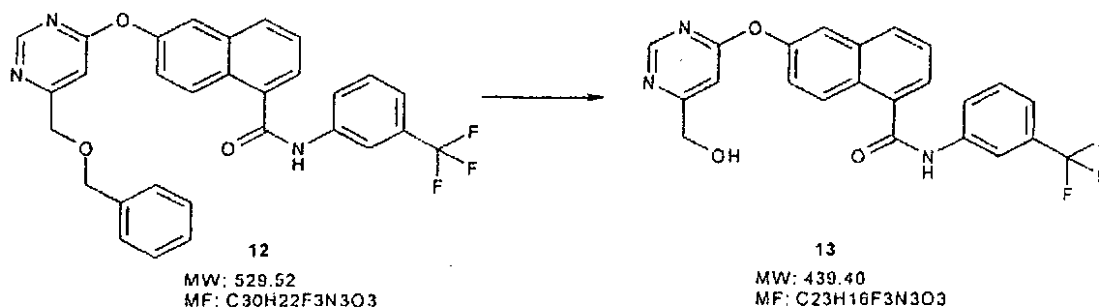
¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.98 (1H); 7.64 (1H); 7.40 - 7.29 (5H); 4.65 (4H). MS (ESI, m/e) 235 [M+H]⁺. IR (ν/cm⁻¹): 3032; 2863; 1569; 1536; 1454; 1318; 1111; 1091; 904; 744.

35



Example F: 6-(6-Benzyloxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide

- 5 To a suspension of 6-hydroxy-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (16.6 g, 1.0 eq) and potassium carbonate (20.7 g, 3.0 eq) in N-methyl-2-pyrrolidone (40 ml) at 100°C, a solution of compound 11 (12.3 g, 1.05 eq) in N-methyl-2-pyrrolidone (15.0 ml) was added within approx. 60 min. The reaction mixture was then cooled down to 22 °C, isopropyl acetate (220 ml) and aqueous sodium chloride solution (220 ml, 10% m/m solution)
- 10 were added. The organic layer was then washed using aqueous citric acid solution (216 ml, 5% m/m solution) and water (110 ml). Subsequently, the solvent of the organic layer was separated, was concentrated to approx. half of its initial volume at 40°C under reduced pressure and toluene (150 ml) was added. The resulting mixture was again concentrated at 40°C under reduced pressure and toluene (150 ml) was added. The resulting suspension
- 15 was cooled down to 0 - 5°C and the solids were isolated by filtration. The filter cake was washed with toluene and was dried at 55°C under full vacuum to give 6-(6-benzyloxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (23.1 g., 87% of theory) as fine, off-white solid.
- 1H-NMR (DMSO-d₆): 10.96 (1H); 8.72 (1H); 8.33 (2H); 8.11 (1H); 8.03 (1H); 7.92 (1H); 7.84 (1H); 7.70-7.62 (2H); 7.50 (2H); 7.36 - 7.27 (5H); 7.16 (1H); 4.65 (2H); 4.63 (2H). MS (ESI, m/e) 530 [M+H]⁺. mp.: 123-124°C. IR (ν/cm⁻¹): 3269; 3026; 2864; 1650; 1553; 1370; 1337; 1169; 1129; 700.
- 20



Example G (conditions a): 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide

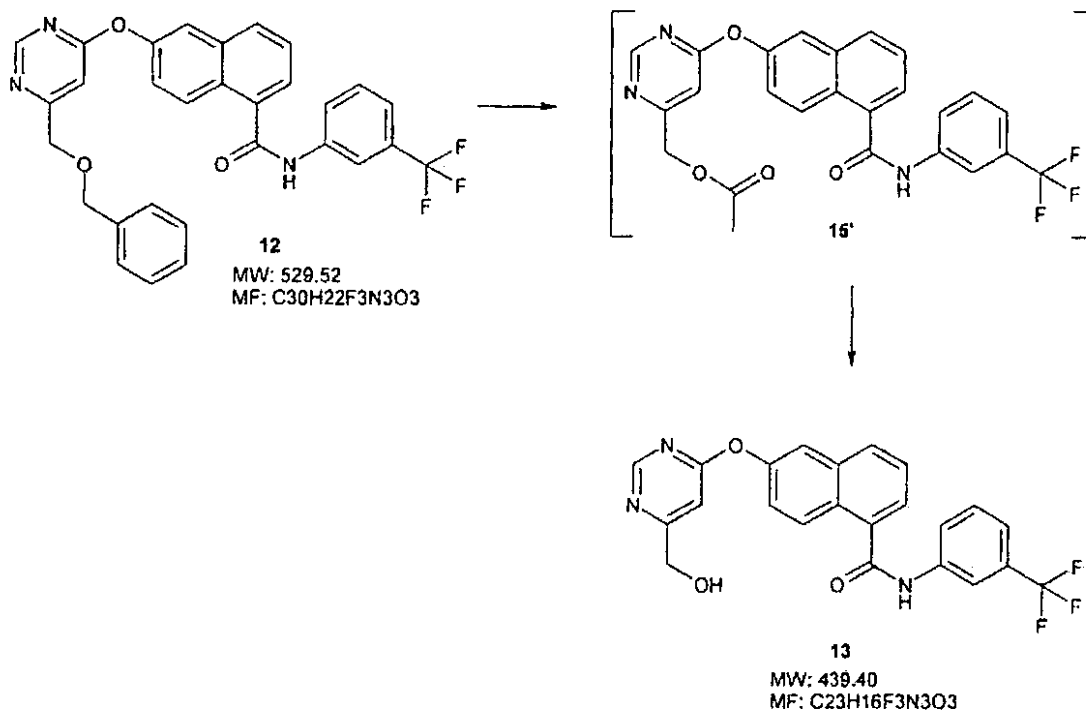
6-(6-Benzyloxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (20.0 g, 1.0 eq) was heated in a mixture of trifluoroacetic acid (108 g, 25 eq) and toluene (10 ml) at 70°C for 17 h. The reaction mixture was then cooled down to 22°C and was subsequently quenched through addition to a mixture of aqueous 3 M sodium hydroxide solution (300 g) and sodium chloride (55.0 g) at 5 – 10°C. The pH of the resulting solution was then adjusted to 6 – 9 by addition of aqueous 3 N sodium hydroxide solution (22 ml). To the resulting suspension, 2-methyltetrahydrofuran (240 ml) was added and the mixture was stirred at 30°C until all solids dissolved. The phases were separated and the organic layer was treated optionally with activated charcoal, was optionally filtered over aluminum oxide and was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and water. Finally, the organic layer was partially concentrated at 40°C under reduced pressure and toluene (150 ml) was added. The resulting suspension was cooled down to 22°C and the solids were isolated by filtration. The filter cake was washed with toluene and was dried at 50°C under full vacuum to give 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (14.4 g, 87% of theory) as fine, off-white solid.

Example G (conditions b): 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide

6-(6-Benzyloxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (10.0 g, 1.0 eq) was suspended in dichloromethane (50.0 ml) at ambient temperature. The suspension was cooled to -5 - 0°C and methanesulfonic acid (36.3 g, 20.0 eq) were added within 90 min while maintaining the temperature between -5 – 5°C. The solution was then heated to 20°C and the solution was agitated at 20°C for 8 h. The reaction mixture was then cooled to -5 - 0°C and 2 M aqueous sodium hydroxide solution was added (133 ml). After agitation at 20°C for 2 h, the suspension was filtered and the filter cake was washed with water and ethanol. The isolated material was dried at 50°C *in vacuo* to give 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (7.5 g, 90% of theory) as off-white solid.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.96 (1H); 8.67 (1H); 8.34 (2H); 8.11 (1H); 8.02 (1H); 7.91 (1H); 7.83 (1H); 7.70-7.61 (2H); 7.50 (2H); 7.12 (1H); 5.68 (1H); 4.56 (2H). MS (ESI, m/e) 440 [M+H]⁺. IR (ν/cm⁻¹): 3281; 3065; 2852; 1650; 1553; 1372; 1337; 1166; 1132; 700.

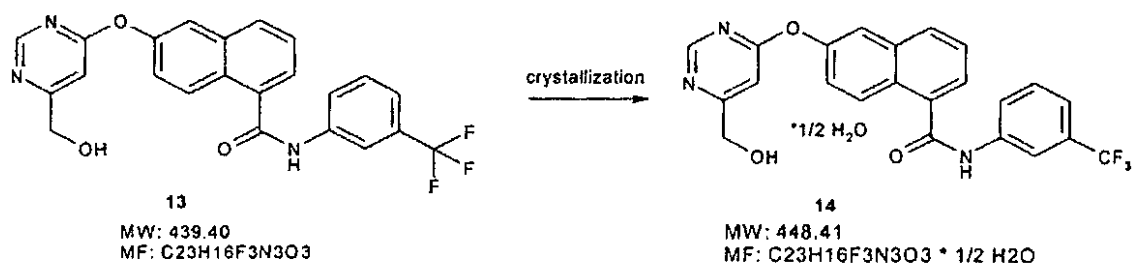
46



Example H: 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide

- 5 6-(6-Benzyloxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (10.0 g, 1.0 eq) was suspended in acetic anhydride (16.2 g, 8.4 eq) at ambient temperature. The suspension was then heated to 70°C, sulfuric acid 97% (5.52 g = 2.9 eq) was added and the mixture was agitated at 70°C for 1 h. The reaction mixture was then cooled down to 40°C and was subsequently quenched through addition to aqueous 3 M
- 10 sodium hydroxide solution (124 ml) while maintaining the temperature below 20°C. To the resulting mixture, 2-methyltetrahydrofuran (75 ml) was added at 30°C, the organic layer was separated and was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution (25 ml). The organic layer was then treated optionally with activated charcoal and was optionally filtered over aluminum oxide. The solution containing acetic acid 6-[5-(3-trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-naphthalen-2-yloxy]-pyrimidin-4-ylmethyl ester was subsequently heated
- 15 to 50°C and methanol (20 ml) and sodium methoxide (0.150 ml of a 30% solution in methanol, 0.04 eq) were added. The mixture was stirred at 50°C for 5 h and 2-methyltetrahydrofuran and water were added. After phase separation at 20°C, the organic layer was washed with water and was partially concentrated at 40°C under reduced
- 20 pressure. Toluene was added and the resulting suspension was cooled down to 22°C and the solids were isolated by filtration. The filter cake was washed with toluene and was dried at 50°C under full vacuum to give 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (7.08 g, 85% of theory) as fine, off-white solid.

36



5 Example 1: 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemi hydrate:

6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (9.0 g) was dissolved in a mixture of ethanol (87.3 ml) and water (7.6 ml) at 65°C. The solution was filtered hot and was then cooled down to 55°C. At 55°C, seed
 10 suspension was added to the solution to induce crystallization. The suspension was linearly cooled down to 0°C within 8 h, and the precipitating solids were collected by filtration. The filter cake was washed with a mixture of ethanol and water and was dried at 40°C under reduced pressure to give 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemi hydrate (7.5 g, 83% of theory) as hemihydrate in
 15 form of white crystals.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.96 (1H); 8.67 (1H); 8.34 (2H); 8.11 (1H); 8.02 (1H); 7.91 (1H); 7.83 (1H); 7.70-7.62 (2H); 7.49 (2H); 7.12 (1H); 5.69 (1H); 4.56 (2H). MS (ESI, m/e) 440 [M+H]⁺. mp.: 182°C. IR (ν/cm⁻¹): 3281; 3065; 2851; 1650; 1553; 1372; 1337; 1165; 1131; 700.

20 Process described in WO 2006/059234

Example 1: 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide

To 1.16 g (2.41 mMol) 6-[5-(3-trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-naphthalen-2-yloxy]-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester in 40 ml tert-butanol, 218 mg (5.76 mMol) NaBH₄ are
 25 added and the mixture is stirred for 1 h at 70 °C. Then additional 109 mg NaBH₄ are added and stirring is continued for another 1 h at 80 °C. The reaction mixture is concentrated *in vacuo* and the residue re-dissolved in EtOAc and sat. NaHCO₃. The separated aqueous phase is extracted twice with EtOAc. The organic layers are washed with sat. NaHCO₃ and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated after addition of SiO₂. This powder is put on top of a
 30 SiO₂-column (CH₂Cl₂/EtOAc 2:1 → 1:1 → EtOAc): At first the side product 6-(6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide is eluted (MS: [M+1]⁺ = 424; TLC(CH₂Cl₂/EtOAc 1:1): R_f = 0.33; HPLC: *t*_{Ret} = 15.1), followed by the

title compound: m.p.: 183-184 °C; MS: $[M+1]^+ = 440$; TLC(CH₂Cl₂/EtOAc 1:1): R_f = 0.13; HPLC: $t_{Ret} = 14.3$; Anal.: C,H,N,F.

HPLC Conditions: t_{Ret} : retention time [min] for System A: Linear gradient 20-100% CH₃CN (0.1% TFA) and H₂O (0.1% TFA) in 13 min + 5 min 100% CH₃CN (0.1% TFA); detection at 215 nm, flow rate 1 ml/min at 25 or 30 °C. Column: Nucleosil 120-3 C18 (125 x 3.0 mm).

Example 2: 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, modification B

Synthesis:

In a 250 ml glass reactor 9 g crude 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide was dissolved in 81 g mixture of ethanol/water (ratio= 9:1) at 65°C. After cooling to 55°C 9 mg seed crystals (6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide Mod. B, micronized) were added to induce crystallization. The turbid solution was cooled to 0°C within 8 hours. The suspension was isolated on a filter frit and the wet product was washed 3 times with 20 g mixture of ethanol/water (1:1) and then further washed twice with 20 g pure water. The wet product was dried in an oven at 40°C and 30 mbar for 17 hours; 7.50 g white product was obtained.

Analysis:

Karl-Fischer titration of the resultant product showed a water content of 2.80%. TGA analysis confirmed the product was 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, Mod. B. XRPD analysis was performed as described below; this also confirmed the product was 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, Mod. B. Fig. 1 shows the obtained XRPD pattern in reflexion geometry; the background contribution is due to a kapton foil which is used to protect the sample. The instrument parameters were as follows: Bruker D8 Advance X-Ray diffractometer, Mode reflexion, Scan range 2° - 40° (2 theta value), CuK α (45 kV, 40 mA). It was further observed that if the drug substance is not milled, some strong preferential orientation phenomena are observed, when using the same instrument parameters. It is believed that the pattern might be evaluated differently, but if grinded, it corresponds to modification B. Fig. 4 shows the obtained XRPd pattern in transmission geometry. The instrument parameters were as follows: Bruker D8 Vario X-Ray diffractometer, Mode Transmission, Scan range 2° - 40° (2 theta value), CuK α (45 kV, 40 mA). Temperature: 20 Degrees C

Example 3: 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, modification B

Similar as Example 2 but starting with 12 g crude 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide were dissolved in 88 g of a mixture of n-propanol/water (ratio=9.8:0.2) and followed the same crystallization procedure. After filtration of the crystal suspension, the wet product was washed 3 times with mixture of
5 n-propanol/water (ratio=1:1). The material was then dried at 40°C and 30 mbar for 24 hours. XRPD and TGA analysis showed the product was 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate Mod. B.

10 Example 4: 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, modification A

Similar as Example 2, but the wet material after filtration is dried at 40°C and 12 mbar for 24 hours.

TGA analysis confirmed the product was 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, Mod. A.

15 XRPD analysis was performed as described below; this also confirmed the product was 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, Mod. A. Fig. 3 shows the obtained XRPD pattern in reflexion geometry; the background contribution is due to a kapton foil which is used to protect the sample. The instrument parameters were as follows: Bruker D8 Advance X-Ray diffractometer, Mode
20 reflexion, Scan range 2° - 40° (2 theta value), CuKα (45 kV, 40 mA). Fig. 5 shows the obtained XRPd pattern in transmission geometry. The instrument parameters were as follows: Bruker D8 Vario X-Ray diffractometer, Mode Transmission, Scan range 2° - 40° (2 theta value), CuKα (45 kV, 40 mA). Temperature: 20 Degrees C

25 Example 5: 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate, modification A

Similar as Example 3, but the wet material after filtration is dried at 40°C and 10 mbar for 24 hours. XRPD and TGA show the product is the over-dried 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide hemihydrate Mod. A.

30

B Pharmaceutical Compositions, solution type

An ointment was prepared by combining the excipients as indicated below with the agent of the invention, especifcally, all components as indicated below, except water, citric acid and HPC, were combined and heated to 65°C to obtain a melt. Water and when applicable HPC,
35 and citric acid were heated to 65°C and added at this temperature to the obtained melt. The obtained composition was slowly cooled down to room temperature to obtain a composition of the solution type. The agent of the invention was obtained as described above.

	Ointment Var A [%]	Ointment Var B [%]	Ointment Var C [%]	Ointment Var E [%]
agent of invention	0.8	0.8	0.8	1.0
Polyethylene glycol 400 PF	55.0	55.0	55.0	55.0
Polyethylene glycol 3000 PH	25.0	-	-	25.0
Polyethylene glycol 4000	-	-	28.0	-
Polyethylene glycol 6000	-	28.0	-	-
Hydroxypropyl cellulose	0.8	-	-	-
Benzoic acid	-	-	-	0.15
Stearyl alcohol	-	-	-	1.0
Cetyl alcohol	-	-	-	1.0
Butylhydroxy toluene (BHT)	0.1	0.1	0.1	-
Citric acid anhydrous	0.07	0.07	0.07	-
Water nanopure	18.23	16.03	16.03	16.85

C Pharmaceutical Compositions, suspension type

An ointment was prepared by combining the excipients as indicated below with the agent of the invention. Specifically, all components as indicated below, except for the agent of the invention, were combined and heated to 85 °C to obtain a melt. The obtained melt was cooled down to 70°C. The agent of the invention was heated to be added at this temperature. The obtained composition was slowly cooled down to room temperature to obtain a composition of the suspension type. The agent of the invention was obtained as described above.

	ointment Var H [%]
agent of invention	1
liquid paraffin (mineral oil)	30
white Vaseline (petrolatum)	53.5

	ointment Var H [%]
microcrystalline wax (hydrocarbons)	12.5
Isopropyl myristate	3.0

D Stability Tests and Scale-up

The pharmaceutical compositions, solution type, as prepared above, were tested for chemical stability. After 13 weeks of storage at 40°C, only 1.5% degradation product is detected. The pharmaceutical compositions, suspension type, were tested for chemical stability. After 12 weeks of storage at 40°C, less than 1% degradation product is detected. The chemical stability of the compositions was found to be very good.

The pharmaceutical compositions, solution type, as prepared above in a 50-500g scale, were tested for physical stability. No recrystallisation after 12 weeks of the agent of the invention for lab batches was observed.

Recrystallization of the agent of the invention at 5°C and room temperature for batches prepared in a 5-25kg scale after 6 weeks was observed. Recrystallisation of the agent of invention after 6 weeks of storage at different temperatures, for Variant E. Fig. 6 depicts a microscopic observation of variant E, showing a crystal of the agent of the invention. In addition non suitable cosmetic feeling ("sandy effect") was observed when applying this formulation on the skin due to recrystallisation of the cetyl and stearyl alcohol. Fig. 7 depicts a microscopic observation of variant E, showing cetyl/stearyl crystals. Drug substance recrystallization can be avoided by reducing drug concentration to 0.8 %. Unfavorable cosmetic properties, "sandy feeling", caused by cetyl and stearyl alcohol can be avoided by the use of alternate excipients leading to increased viscosity. Fig. 8 depicts a microscopic observation of variant C, lacking the "sandy feeling".

Inhomogeneity of the variant A for batches prepared in a 5-25kg scale was observed during stability study after storage at 40°C, due to precipitation of hydroxypropyl cellulose (Handbook of pharmaceutical excipients: HPC is insoluble in hot water and precipitate as a highly swollen flock at a temperature between 40°C and 45°C).

Up-scaling of the variant B to batches prepared in a 5-25kg scale lead to re-crystallization / precipitation of PEG6000. Fig. 9 shows macroscopic observation of variant B, demonstrating recrystallisation of PEG 6000.

The pharmaceutical compositions, suspension type, as prepared above were tested for physical stability. No crystal growth over 12 weeks was observed and matrix structure remained unchanged at 5°C and RT.

- 5 The physical stability of both, the solution type composition C and the suspension type composition H were found to be very good.

The pharmaceutical compositions, solution type, as prepared above, were tested for chemical stability. 6 months accelerated and real time stability data for Variant C and A indicated 2 years shelf life. The good stability of these compositions is due to addition of BHT.

Storage conditions /relative humidity (time)	Agent of invention [%]	Degradation products [%]	Agent of invention [%]	Degradation products [%]	Agent of invention [%]	Degradation products [%]
	(Variant A)		(Variant C)		(Variant E)	
Initial analysis	99.4	<0.1	99.0	<0.1	97.4	<0.1
5°C (6 M)	100.3	<0.1	99.8	<0.1	96.7	<0.1
25°C/60% RH (6 M)	99.0	0.8	98.8	0.8	95.2	0.7
40°C/75% RH (6 M)	98.9	1.4	97.2	1.5	93.7	1.3

The pharmaceutical compositions, solution type, as prepared above, were tested for photostability. The tests, according to ICH conditions, showed 3.8 % of degradation.

- 15 The pharmaceutical compositions, suspension type, as prepared above, were tested for photostability. The tests, according to ICH conditions,) showed 1.9 % of degradation.
Under typical use conditions, the degradation observed is not considered an issue.

20 The chemical stability of the suspension type composition Variant H was found to be very good. The total amount of degradation products did not exceed 0.1% over a period of up to 12 months at temperatures of 5 C. In addition, excellent chemical stability in terms of active substance was found over a period of up to 12 months at temperatures up to 30°C and up to 6 months at 40°C, respectively.

Storage conditions /relative humidity (time)	Agent of invention [%] Variant	Degradation products [%]
	(Variant H)	
Initial analysis	99.3	<0.1
5°C (6 M)	98.9	<0.1
5°C (9 M)	101.2	<0.1

301

5°C (12 M)	100.0	<0.1
25°C/60% RH (6 M)	98.9	<0.1
25°C/60% RH (9 M)	100.3	<0.1
25°C/60% RH (12 M)	99.3	<0.1
30°C/65% RH (6 M)	100.5	<0.1
30°C/65% RH (9 M)	99.4	<0.1
30°C/65% RH (12 M)	105.4	<0.1
40°C/75% RH (6 M)	105.7	<0.1

E In vivo Tests

1) Skin penetration

5 The pharmaceutical compositions, solution type, as prepared above, were applied to pigs (4cm² assay): Small skin areas (4cm²) were treated topically for different time intervals (0.5-8 hrs); the last test was 30 min before the animals were sacrificed. Skin flaps with the treated sites in the centre were then dissected and removed. The skin flaps were spread and heated on metal blocks placed on the test sites for 1 minute to induce separation of epidermis and

10 dermis. The loosened epidermis was detached and removed. 1 mm thick dermal sheets were removed from the treated, de-epidermized area with a dermatome. From these sheets 6mm punch biopsies were taken and analysed for test compound concentration by LC/MS. The procedure described was done with careful avoidance of contamination of the dermal samples with superficially attached test compound.

15

The following table provides AUC values of the agent of the invention in pig dermis when applied epicutaneously in the identified compositions (n=8)

Composition	Ointment Var A [%]	Ointment Var B [%]	Ointment Var C [%]	Ointment Var E [%]
AUC (0-8h), (µg * h / g)	1.5	3.1	1.2	1.1

AUC means area under the curve, and is a well known term in clinical pharmacology. The

20 AUC value is the total uptake of the agent. All the ointments, solution type, enable good penetration of the agent of the invention into the skin.

Var B enables good skin penetration levels.

Variant C, containing 0.8% of the agent of invention is bioequivalent to CSF variant E containing 1.0% of this same agent (1.2 and 1.1 µg * h / g AUC values for Var C and E

25 respectively).

The pharmaceutical compositions, solution type variant E and suspension type variant H, as prepared above, were applied to pigs (4cm² assay). The levels of the agent of the invention in pig dermis after epicutaneous application were compared. Both the solution type and suspension type formulations enable good penetration of the agent of the invention into the skin. In particular the suspension type formulation enables unexpectedly good skin penetration levels.

	Skin level 1 h after application [μ g /g]	Skin level 4 h after application [μ g /g]	Maximum skin level detected [μ g /g]
Ointment Var E [%] (solution type)	0.6	1.1	1.10
Ointment Var H [%] (suspension type)	1.7	1.5	2.28

2) Inhibition of angiogenesis and vascular permeability

Vascular endothelial growth factors (VEGFs) have angiogenic and vascular permeability-promoting activities *in vitro* and *in vivo*. We utilized inhibition of these major VEGFs-mediated responses to demonstrate antagonistic effects of topically applied agent of the invention in swine skin models. Young domestic pigs were used because pig skin is very similar to human skin in architecture and permeability for xenobiotics. Inhibition of dermal angiogenesis related to the agent of the invention was tested with an "matrigel" assay which was developed for studies in pigs; inhibition of vascular permeability in the skin with a modified Miles assay. With matrigel implants into which endothelial cells immigrate to form new vessels anti-angiogenic effects of applied test articles can be assessed *in vivo*; with the Miles assay, extravasation of Evans blue-labeled albumin is measured after VEGF-induced vascular leakage.

a) Matrigel assay in domestic pigs

Method: Test areas on both paramedian ventral abdominal sides of 16 -18 kg weighing domestic pigs were topically treated with 0.5% 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or the vehicle (ethanol /propylene glycol 3/7) alone. Treatment was performed twice daily on days 1 – 4. On day 2, 100 μ l matrigel, loaded with the angiogenic factors 200 ng/ml VEGF-165 and 40 U/ml heparin were injected intradermally at 10 different sites of the treated areas. On day 5, the animals were sacrificed and 8 mm punches from the injection sites collected, the subcutaneous fatty tissue removed, the hemorrhagic plugs carefully dissected and weighed. Thereafter, the

samples were digested with dispase and single cell suspensions prepared. The isolated cells were stained with the endothelial cell marker CD31 or isotype controls and analyzed with FACS after gating for endothelial cells.

Results: Increase in weights of implanted matrigel plugs results from vessel formation and influx of blood. Excised plugs from vehicle-treated sites had a mean weight of 108 mg, whereas plugs from sites which have been treated epicutaneously with 0.5% 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide weighed 88 mg, by 19% less (Table 1). In CD31+ cell number (gated on endothelial cells) plugs from agent of the invention and vehicle-treated sites differed by 66%. Thus, topically applied agent of the invention inhibited neoangiogenesis, which was in the present setting mainly driven by VEGF added to the matrigel prior to implantation. VEGF is a key factor in regulating angiogenesis.

Table 1: Weight and cellularity of matrigel plugs implanted interdermally in domestic pigs treated topically with 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or vehicle

Treatment of implantation sites	Weight (mg) of excised plugs	Cell counts (CD31+) / $\mu\text{l}^{\S}$
0.5% 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide *	87.8 (5.1)***	353 [136]***
Vehicle	107.9 (28.3)	818 [121]

*dissolved in ethanol:propylene glycol 3/7, §: gated on endothelial cells, ***: p <0.001 vs vehicle controls, mean [SEM], n: 15 (6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide-sites) and 18 (vehicle)

b) Miles assay in domestic pigs

Method: Test areas of 5 x 20 cm on both paramedian ventral abdominal sides of 16 -18 kg weighing domestic pigs were topically treated with 1 ml of 0.8% 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide trice (30, 7 and 3 hrs prior to elicitation of vascular leakage with VEGF). 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide was applied as composition, solution type, Variant C, as prepared above or dissolved in ethanol/propylene glycol (3/7). Control animals were treated similarly with the corresponding placebos (composition, solution type, Variant C, without 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-

naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide). Next, VEGF 165 (R&D Systems, 10 ng in 50 µl PBS) was injected at 4 sites on both treated areas. Ten minutes earlier, 2% Evans blue solution was injected intravenously (2 ml/kg body weight) to measure extravasation. Thirty minutes after the challenge with VEGF, the animals were killed and 8 mm punch biopsies taken from the injection sites. Evans blue was extracted from the biopsies with 0.5 ml formamide and the concentration of Evans blue in the supernatants was measured photometrically. Pre-tests have revealed that injection of PBS alone did not result in a measurable extravasation of Evans blue. Therefore, sites injected with PBS only were not included as controls.

Results: Pretreated of skin areas with composition, solution type, Variant C, inhibited VEGF-induced extravasation by 33% (p >0.01) compared to extravasation at sites treated with the composition, solution type, Variant C, without 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide (placebo). Application of agent of the invention dissolved in ethanol/propylene glycol caused inhibition by 24%. This data indicate that epicutaneously applied agent of the invention has penetrated in sufficient concentrations into the dermis to exhibit anti-VEGF activity.

Table 2: Evans blue concentration (as a measure of vascular leakage) in VEGF-conditioned dermal tissue extracts from sites treated with agent of the invention or placebo

Pre-treatment of VEGF-injected test sites	Evans blue concentration (µg /ml tissue extract)
composition, solution type, Variant C	1.67 (0.24) p > 0.001+
0.8% 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide *	1.26 (0.13)++
Placebo (inactive cream)	1.12 (0.28)+

+:Mean (SD) of 32 test sites in 3 animals; ++: mean (SD) of 16 sites in 2 animals ***: p <0.001 vs placebo; **: p<0.01 vs placebo
*dissolved in ethanol:propylene glycol 3/7

The results indicate that 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide, topically applied to skin and mucosal membranes, inhibit major VEGF-mediated effects, such as extravasation and angiogenesis. Increased vascular permeability occurs prior to new blood vessel formation. Therefore topical treatment with agent of the invention will be efficacious against diseases associated with vascular permeability and formation of vessels.

20

The following are also embodiments of the present invention:

- 5 A. A topical pharmaceutical composition containing 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a solvate thereof and one or more pharmaceutically acceptable excipients; preferably a semi-solid, topical pharmaceutical composition.
- 10 B. A composition according to A containing
- a) 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a solvate thereof; and
- 10 b) a hydrophilic matrix, said matrix containing one or more types of polyethyleneglycol (PEG) and optionally water.
- 15 C. A composition according to B wherein the matrix b) contains low molecular PEG, high molecular PEG and optionally water; preferably a PEG having a molecular mass of 100 – 1000 g/mol, a PEG having a molecular mass of 2000 – 25000 g/mol and water.
- 20 D. A composition according to B or C wherein the matrix b) contains PEG having a molecular mass of 400 g/mol, PEG having a molecular mass of 6000 g/mol and water.
- 25 E. A composition according to any of B – D wherein component a) is present in an amount between 0.2 – 5 wt.% of the total composition and said matrix b) contains at least 50 wt.% PEG and at most 40 wt.% water.
- 30 F. A composition according to any of B – E further containing one or more excipients selected from the group consisting of antioxidants, gelling agents, pH adjusting agents / buffers, agents to modify consistency, preservatives, (co-) solvents, fillers, binders, disintegrators, flow conditioners, lubricants, fragrances, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, solubilizers and salts for regulating osmotic pressure.
- 35 G. A composition according to any of B – F, which does not contain a penetration enhancer.

- H. A composition according to A containing
- a) 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a solvate thereof;
 - b) a hydrophobic matrix; and
 - 5 c) a penetration enhancer.
- I. A composition according to H wherein said matrix b) contains one or more compounds selected from the group consisting of paraffines, vegetable oils, animal fats, synthetic glycerides, waxes and liquid polysiloxanes.
- 10 J. A composition according to any of H or I, wherein said matrix b) contains least two types of hydrocarbons; preferably mineral oil, petrolatum, microcrystalline wax.
- K. A composition according to any of H – J, wherein said penetration enhancer c) is
- 15 selected from the group consisting of saturated fatty acids and esters thereof, particularly isopropylmyristate.
- L. A composition according to any of H – K, wherein component a) is present in an amount between 0.2 – 5 wt.% of the total composition, component c) is present in
- 20 an amount between 0.5 – 20 wt.% of the total composition and said matrix b) contains up to 66 wt.% mineral oil, up to 98 wt.% petrolatum, up to 25 wt.% microcrystalline wax.
- M. A composition according to any of A – L for the treatment of, or for use in the
- 25 treatment of, i) a dermatological disease or condition, ii) a disease, condition or damage of the retina, or iii) cosmetic dermatology, particularly psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis or rosacea.
- N. A method of treatment of a dermatological disease or condition, which treatment
- 30 comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of a composition as described herein.
- O. A method of treatment of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis or
- 35 rosacea, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of a composition as described herein.

P. 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoro-methyl-phenyl)-amide in crystalline form.

Q. A compound of P in the form of a solvate, particularly the hemihydrate.

R. A compound of Q in the form of the hemihydrate characterized in that said compound comprises the following XRPd peaks (Modification B)

2-theta
12.3
16.6
16.9

or the following XRPd peaks (Modification A)

2-theta
15.8

or the following XRPd peaks (Modification A)

2-theta
7.4
9.9
14.9
15.8

S. A compound according to any of P - Q as a pharmaceutical.

T. A compound according to any of P - Q for the treatment of, or for use in the treatment of, i) a dermatological disease or condition, ii) a disease, condition or damage of the retina, iii) cosmetic dermatology; particularly for the treatment of, or for use in the treatment of, psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis or rosacea.

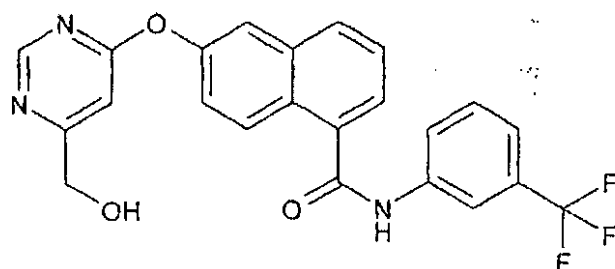
Claims

1. A topical pharmaceutical composition comprising 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a solvate thereof and a hydrophilic matrix, said matrix comprising one or more types of polyethyleneglycol (PEG) and optionally water; preferably a semi-solid, topical pharmaceutical composition.
5
2. A composition according to claim 1 wherein the matrix contains low molecular PEG, high molecular PEG and optionally water; preferably a PEG having a molecular mass of 200 – 1000 g/mol, a PEG having a molecular mass of 2000 – 5000 g/mol and water.
10
3. A composition according to claim 1 or 2 wherein the matrix contains PEG having a molecular mass of 400 g/mol, PEG having a molecular mass of 4000 g/mol and water.
15
4. A composition according to any of claims 1 – 3 wherein said matrix contains between 10 - 80wt.% low molecular PEG and between 10 - 80wt.% high molecular PEG.
20
5. A composition according to any of claims 1 – 4 further containing 0.01% - 2.0% of an antioxidant selected from the following excipients: butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), alpha tocopherol, ascorbic acid or a mixture of thereof, butylated hydroxytoluene (BHT).
25
6. A composition according to any of claims 1 – 5 wherein 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a solvate thereof is present in an amount between 0.2 – 5 wt.% of the total composition and said matrix contains at least 50 wt.% PEG and at most 40 wt.% water.
30
7. A composition according to any of claims 1 – 6 further comprising one or more excipients selected from the group consisting of antioxidants, gelling agents, pH adjusting agents / buffers, agents to modify consistency, preservatives, (co-) solvents, fillers, binders, disintegrators, flow conditioners, lubricants, fragrances, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, solubilizers and salts for regulating osmotic pressure.
35

CB

8. A composition according to any of claims 1 – 7, which does not contain a penetration enhancer in amounts of at least 2.5 wt-%.
- 5 9. A topical pharmaceutical composition comprising 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a solvate thereof, a hydrophobic matrix; and a penetration enhancer; preferably a semi-solid, topical pharmaceutical composition.
- 10 10. A composition according to claim 9 wherein the matrix contains one or more compounds selected from the group consisting of paraffines, vegetable oils, animal fats, synthetic glycerides, waxes and liquid polysiloxanes.
- 15 11. A composition according to any of claims 9 or 10, wherein the matrix contains least two types of hydrocarbons; preferably mineral oil, petrolatum, microcrystalline wax.
12. A composition according to any of claims 9 – 11, wherein the penetration enhancer is selected from the group consisting of saturated fatty acids and esters thereof, particularly isoproylmyristate.
- 20 13. A composition according to any of claims 9 – 12, wherein 6-(6-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide or a solvate thereof is present in an amount between 0.2 – 5 wt.% of the total composition, the penetration enhancer is present in an amount between 2.5 – 20 wt.% of the total composition and the matrix contains up to 66 wt.% mineral oil, up to 98 wt.% petrolatum, up to 25 wt.% microcrystalline wax.
- 25 14. A composition according to any of claims 1 – 13 for the treatment of, or for use in the treatment of, i) a dermatological disease or condition, ii) a disease, condition or damage of the retina, or iii) cosmetic dermatology, particularly psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis or rosacea.
- 30 15. A composition according to any of claims 1 – 13 for the treatment of rosacea.
- 35 16. A method of treatment of a dermatological disease or condition, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of a composition according to any of claims 1 – 13.

17. A method of treatment of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis or rosacea, which treatment comprises administering to a subject in need of such treatment, particularly a human, an effective amount of a composition according to any of claims 1 – 13.
- 5 18. 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide in crystalline form.
19. A compound of claim 18 in the form of a solvate, particularly the hemihydrate.
- 10 20. A compound of claim 19 in the form of hemihydrate characterized either by X-ray powder diffraction peaks at 7.4, 9.9, 14.9 and 15.8° 2-Theta for crystal form A or 2-theta values of 12.3, 16.6 and 16.9 in case of crystal form B.
- 15 21. A compound according to any of claims 18 – 20 as a pharmaceutical.
22. A compound according to any of claims 18 – 20 for the treatment of, or for use in the treatment of, i) a dermatological disease or condition, ii) a disease, condition or damage of the retina, iii) cosmetic dermatology; particularly for the treatment of, or
- 20 for use in the treatment of, psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis or rosacea.
23. A compound according to any of claims 18 – 20 for the treatment of, or for use in the treatment of rosacea.
- 25 24. 6-(6-Hydroxymethyl-pyrimidin-4-yloxy)-naphthalene-1-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide, or a salt, hydrate, polymorph thereof for the treatment of, or for use in the treatment of rosacea.
- 30 25. A process for preparing a compound of formula (13), or a salt thereof,

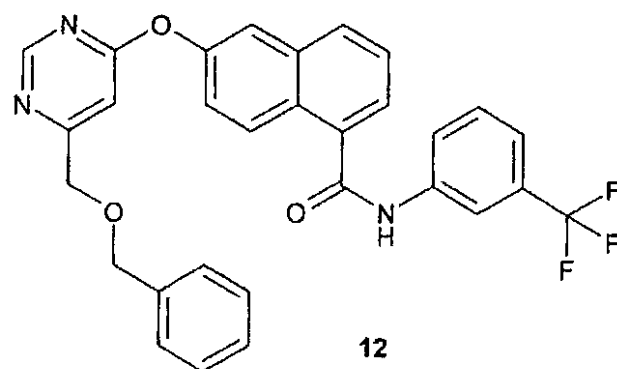


13

from a compound of formula (12), or salt thereof,

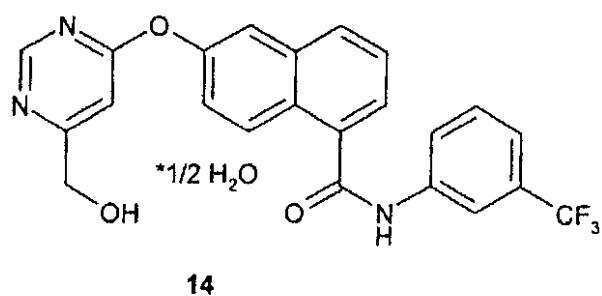
84

63



comprising

- a) treating the compound of formula (12) with strong acid to obtain a compound of formula (13), optionally followed by
- b) crystallizing the compound of formula (13), or salt thereof to obtain a compound of formula (14),



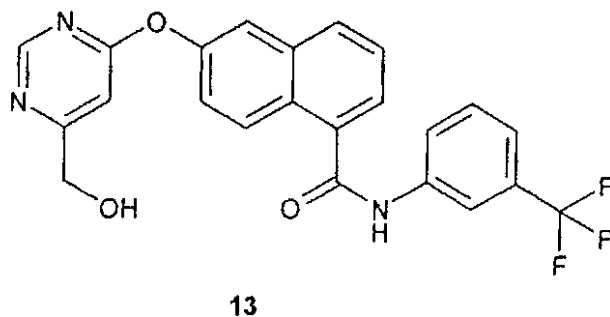
, optionally followed by

- c) milling the compound of formula (14).

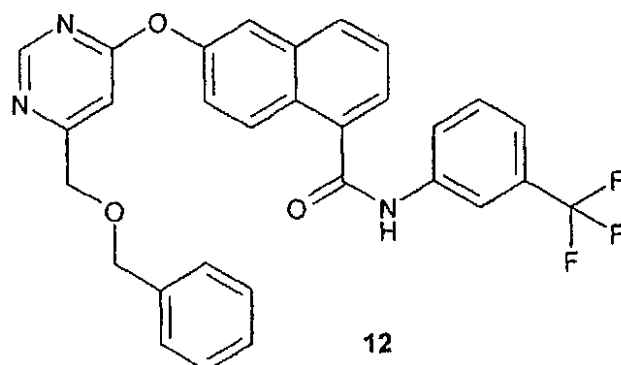
26. A process according to claim 25 wherein a) and b) are performed as a one step procedure.

27. A process according to any of claims 25 or 26 wherein the strong acid is selected from trifluoroacetic acid or methanesulfonic acid.

28. A process for preparing a compound of formula (13), or a salt thereof,

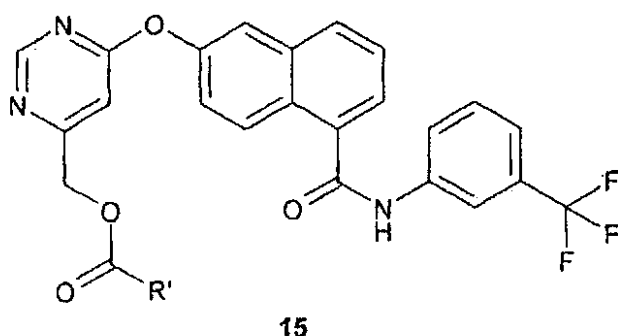


from a compound of formula (12), or salt thereof,



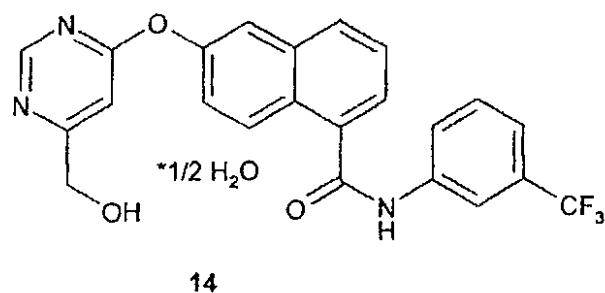
comprising

- a) acylating the compound of formula (12) with an activating agent to obtain a compound of formula (15), or a salt thereof



wherein R' is selected from C₁-C₇-alkyl, followed by

- b) deprotecting the compound of formula (15) with a suitable base to obtain a compound of formula (13), optionally followed by
c) crystallizing a compound of formula (13) to obtain a compound of formula (14),



, optionally followed by

- d) milling the compound of formula (14).

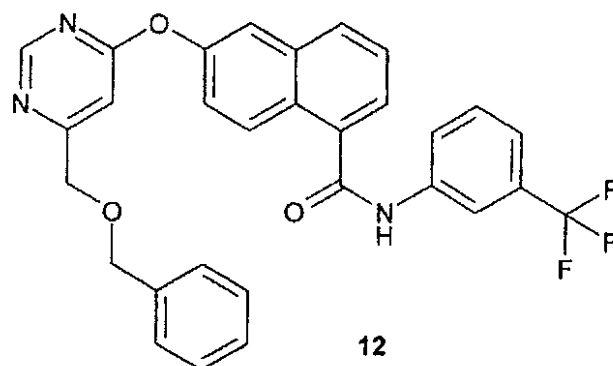
29. A process according to claim 28 wherein b) and c) are performed as a one step procedure.

30. A process according any of claims 28 or 29 where in the acylating reagent is selected from acyl chlorides or acid anhydrides.

85

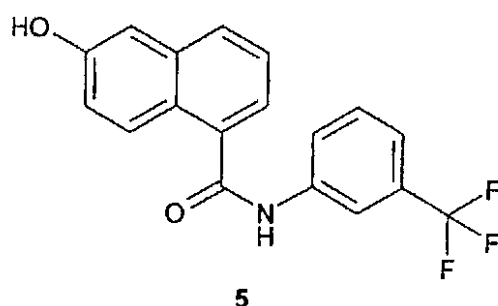
31. A process according any of claims 28 - 30 wherein the base is selected from sodium alkoxide, potassium alkoxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate.

- 5 32. A process for preparing a compound of formula (12), or salt thereof,

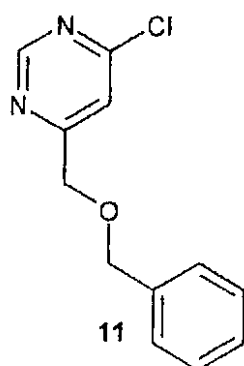


said process comprises

reacting a compound of compound of formula (5), or salt thereof,



- 10 with the compound of formula (11) or salt thereof,

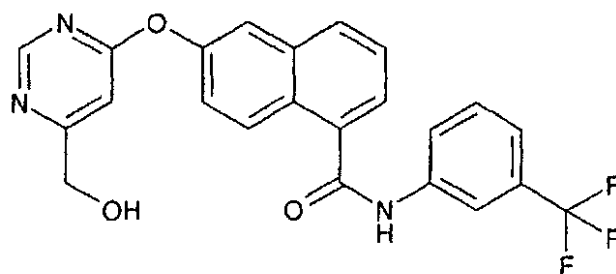


in the presence of a base.

- 15 33. A process according to claim 32 wherein the base is selected from potassium carbonate or cesium carbonate.

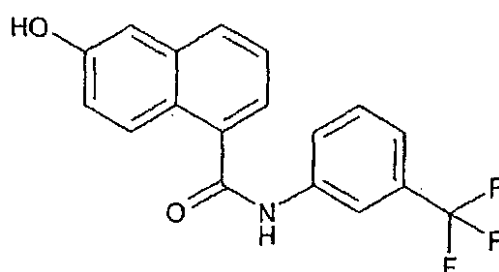
34. A process for preparing a compound of formula (13),

66



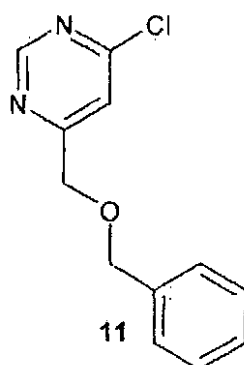
13

from the compound of formula (5), or salt thereof,



5

and the compound of formula (11) or salt thereof,



11

5

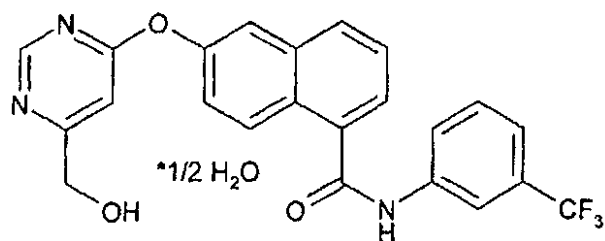
according to any one of methods 1 to 2

wherein

method 1 comprises

- 10 a) reacting the compound of formula (5) with the compound of formula (11) to the compound of formula (12) according to the process defined in any of claims 32 or 33, and
- b) converting the compound of formula (12) into the compound of formula (13), optionally followed by
- 15 c) crystallizing the compound of formula (13), or salt thereof to obtain a compound of formula (14),

67



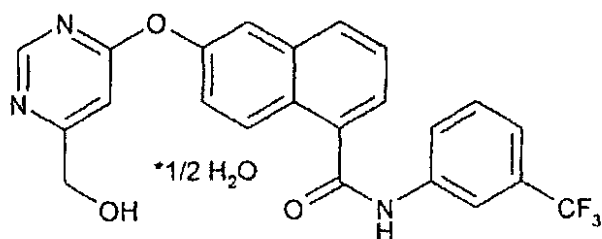
14

, optionally followed by

- d) milling the compound of formula (14);
according to the process defined in any of claims 25 - 27; and

5 method 2 comprises

- a) reacting the compound of formula (5) with the compound of formula (11) to the compound of formula (12) according to the process defined in any of claims 32 or 33, and
- b) converting the compound of formula (12) into the compound of formula (13) optionally followed by
- c) crystallizing the compound of formula (13), or salt thereof to obtain a compound of formula (14),

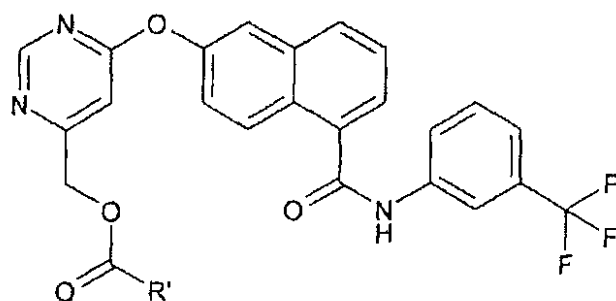


14

, optionally followed by

- d) milling the compound of formula (14);
according to the process defined in any of claims 28 - 31.

35. An intermediate of formula (15), or salt thereof,

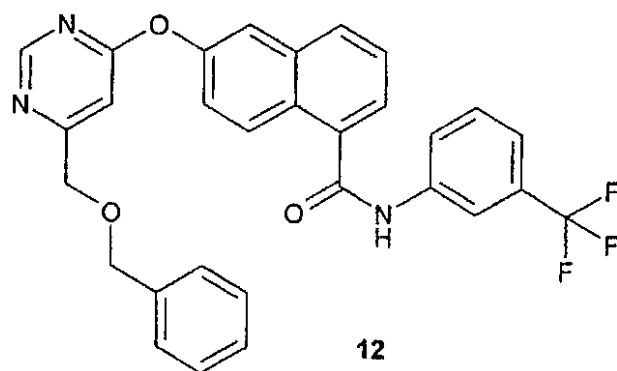


15

wherein R' is selected from C₁-C₇-alkyl.

36. An intermediate of formula (12), or salt thereof,

68



12

Fig 1 Form B

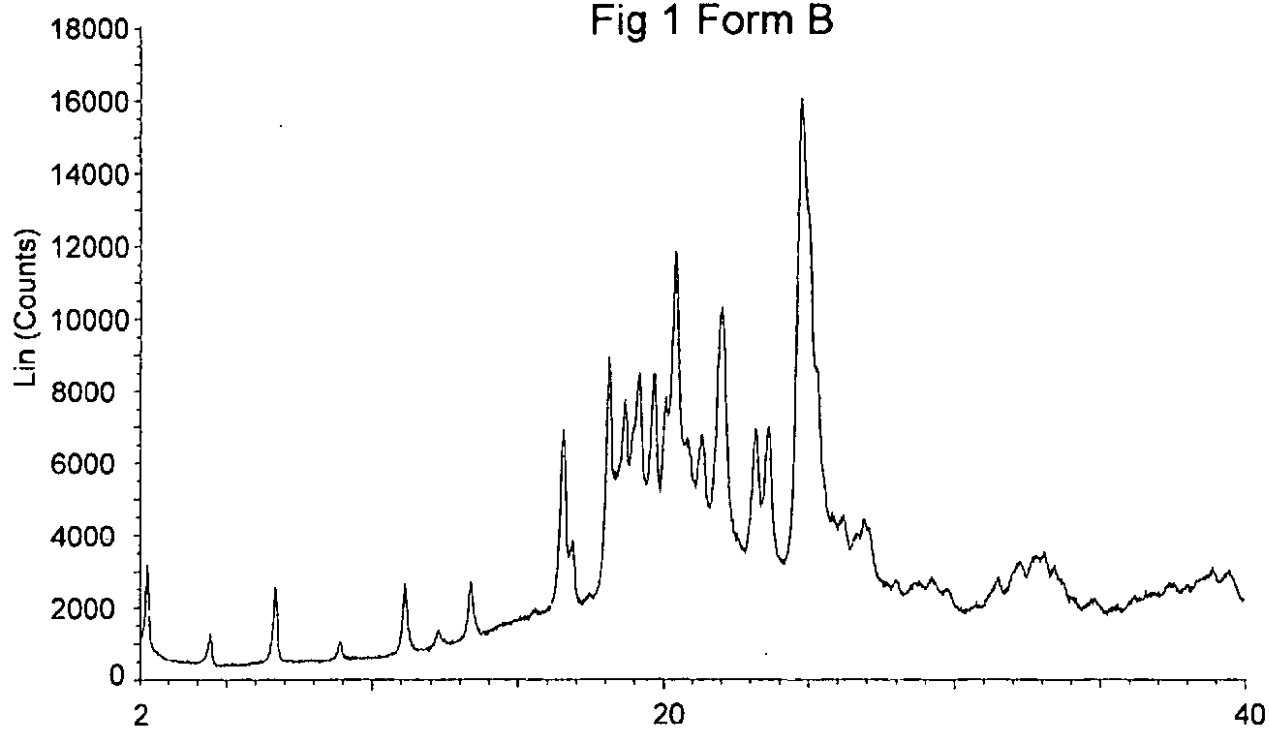
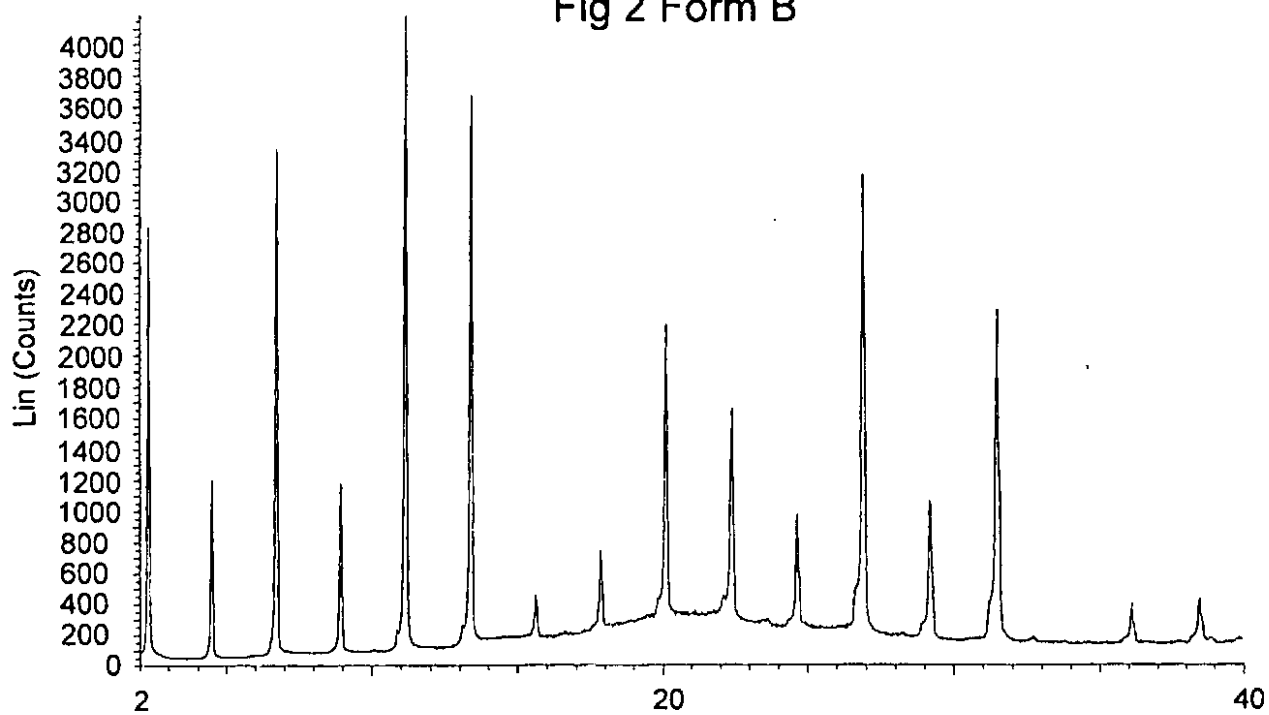


Fig 2 Form B



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Fig 3 Form A

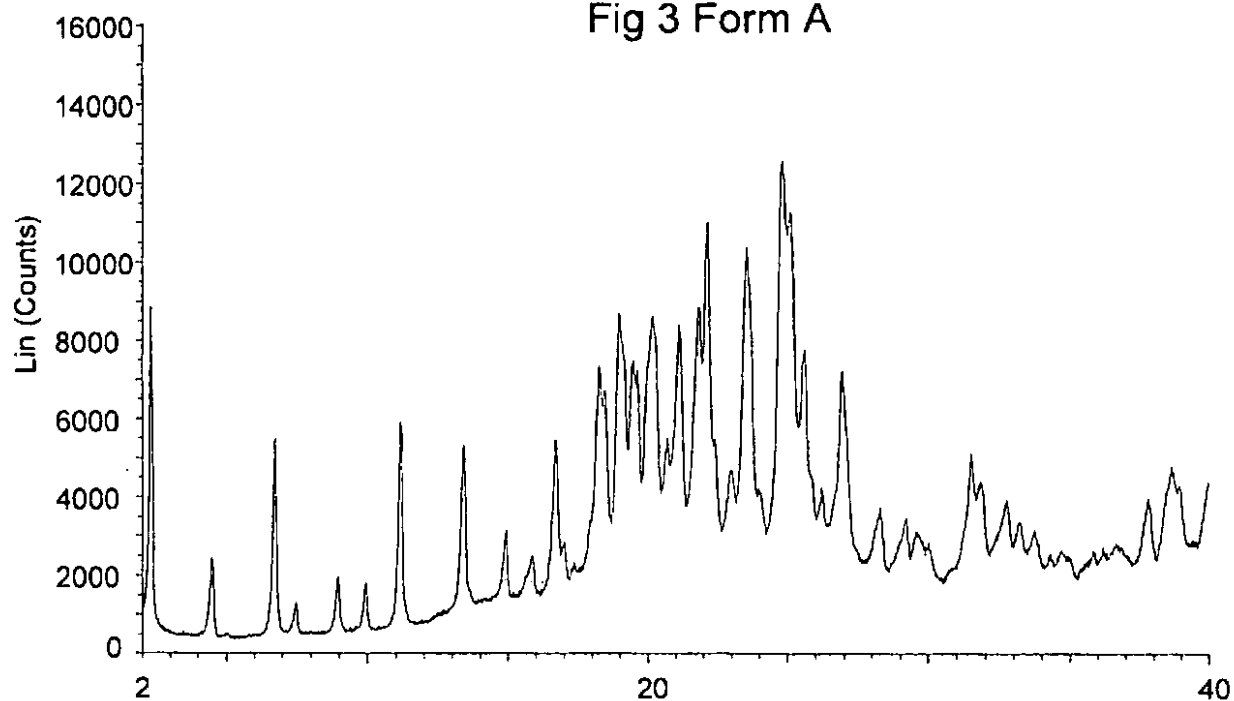
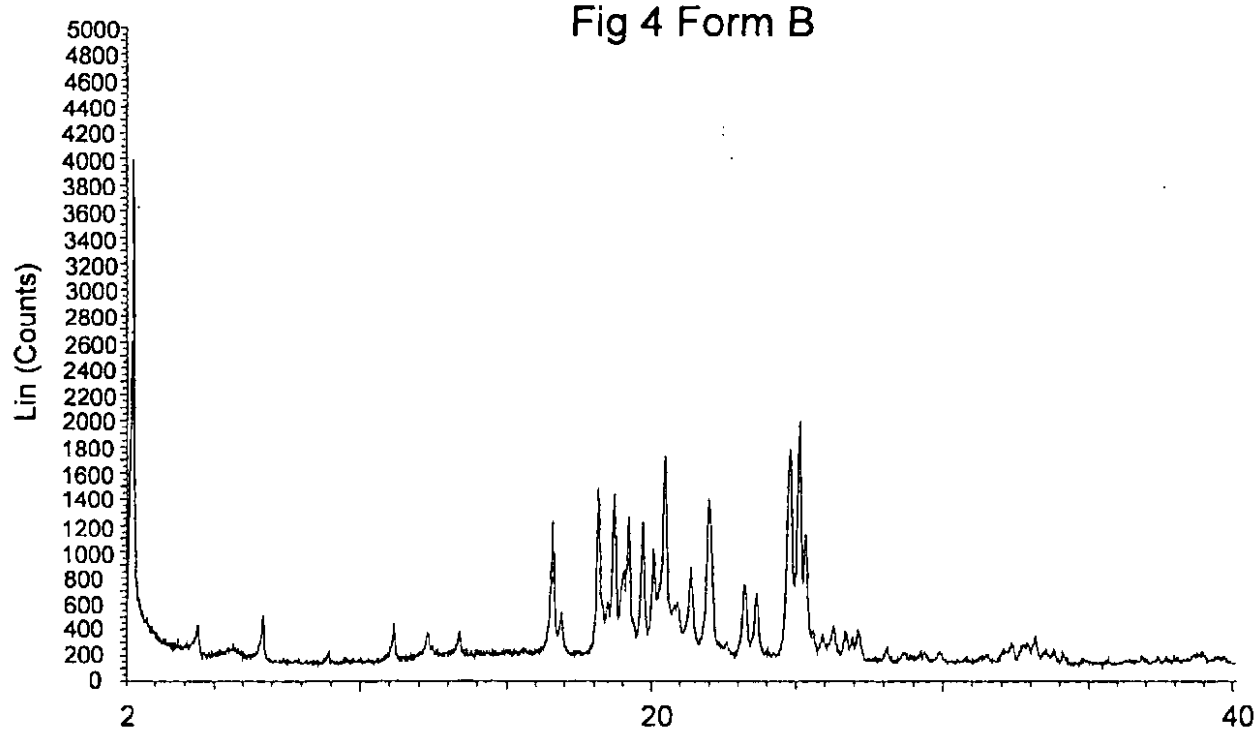


Fig 4 Form B



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

88

Fig 5 Form A

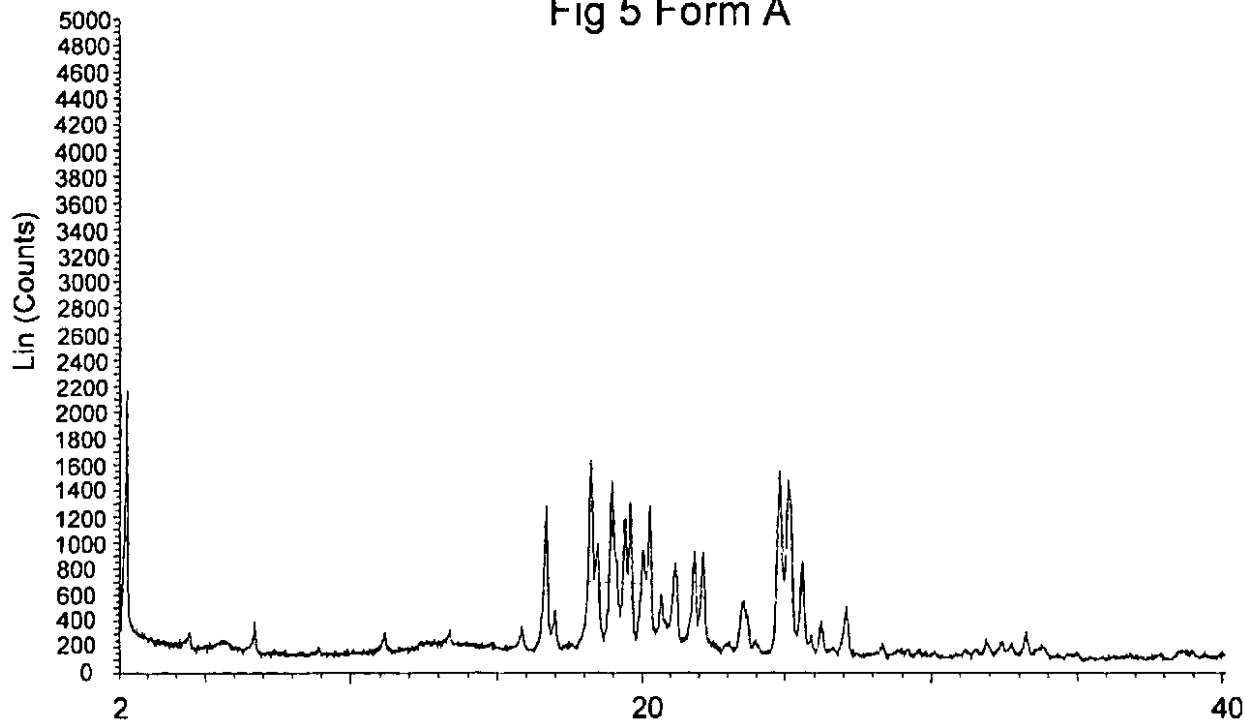
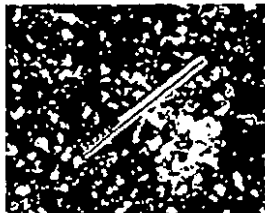
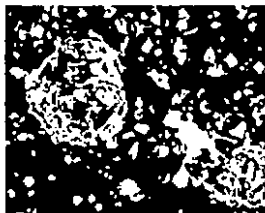


Fig. 6: Microscopic observation of variant E:



Variant E: agent of the invention crystal

Fig. 7: Microscopic observation of variant E:



Variant E: Cetyl/stearyl crystals

Fig. 8: Microscopic observation of variant C:



Fig. 9: Macroscopic observation of variant B



5 Variant B: recrystallisation of PEG 6000

**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Enero de 2011 (13.01.2011)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2011/003858 A3

(51) Clasificación Internacional de Patente:

A61K 31/505 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2010/059553

(22) Fecha de Presentación Internacional:

5 de Julio de 2010 (05.07.2010)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad

61/223.269 6 de Julio de 2009 (06.07.2009) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
BERGHAUSEN, Joerg [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). HAUIG, Claire [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). HERBIG, Michael [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). HU, Bin [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US). JONAT, Stéphane [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). LELETI, Rajender [IN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US). MEINGASSNER, Josef Gottfried [AT/AT]; Novartis Pharma GmbH, Muthgasse 11/2, A-1190 Viena (AT). MONNIER, Stéphanie [FR/FR]; Sanofi Winthrop Industrie Compiegne, 56, Route de Choisy au Bac, F-60205 Cedex Compiegne (FR). NAPP, Matthias [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). PRASHAD, Mahavir [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation,

One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US). STUETZ, Anton [AT/AT]; Novartis Pharma GmbH, Muthgasse 11/2, A-1190 Viena (AT). THAKUR, Ranjit [IN/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH).

(74) Agente : VOEGELI-LANGE, Regina; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RQ, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))
-- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: 3 de Marzo de 2011

(54) Título : COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS SÓLIDAS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, al uso de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, y a composiciones de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, en aplicaciones terapéuticas, en especial en las indicaciones con una desregulación/sobre-expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), (neo)-vascularización, y angiogénesis impulsada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y a métodos para la elaboración de estas composiciones; la invención se refiere además a las formas específicas de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, y a la elaboración y el uso de estas formas. La presente invención también se refiere a un nuevo proceso para producir la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico.

WO 2011/000905 A1

50

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS SÓLIDAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones
5 farmacéuticas de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-
metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, al uso de la (3-trifluoro-
metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-
naftalen-1-carboxílico, y a composiciones de la (3-trifluoro-metil-
fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-
10 carboxílico en aplicaciones terapéuticas, en especial en las
indicaciones con una desregulación/sobre-expresión del factor de
crecimiento endotelial vascular, (neo)-vascularización y angiogénesis
impulsada por el factor de crecimiento endotelial vascular, y a
métodos para la elaboración de estas composiciones; la invención se
15 refiere además a las formas específicas de la (3-trifluoro-metil-fenil)-
amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-
carboxílico, y a la elaboración y el uso de estas formas. La presente
invención también se refiere a un nuevo proceso para producir la (3-
trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
20 iloxi)-naftalen-1-carboxílico.

Antecedentes de la Invención

La Publicación Internacional Número WO 2006/059234 describe
ciertos derivados del ácido naftalen-1-carboxílico, tales como la (3-
25 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-

iloxi)-naftalen-1-carboxílico, un proceso para producir estos derivados y diferentes usos farmacéuticos de los mismos. Además, este documento sugiere la administración oral de estos derivados, y muy generalmente da a conocer composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación unitaria, tales como cápsulas. La Publicación Internacional Número WO 2006/059234 también describe que los derivados del ácido naftalen-1-carboxílico muestran inhibición de las cinasas de proteína, en especial los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-Rs), tales como en particular el VEGF-R2.

La Publicación Internacional Número WO 2007/031265 describe ciertas composiciones tópicas que comprenden derivados del ácido naftalen-1-carboxílico y alcohol oleílico como un potenciador de la penetración; también describe diversos usos farmacéuticos de estas composiciones.

Todavía existe una necesidad de la provisión de agentes con eficacia terapéutica en las enfermedades / trastornos con una desregulación / sobre-expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, (neo)-vascularización, angiogénesis impulsada por el factor de crecimiento endotelial vascular, e inflamación.

La rosácea es un trastorno común, crónico y progresivo de la piel facial. Afecta principalmente a la parte central de la cara, y se caracteriza por un enrojecimiento de la cara o por bochornos. La rosácea se caracteriza por eritema, pápulas, pústulas y telangiectasia (Wilkin J, Dahl M, Detmar, M, Drake L, Liang MH,

Odom R, Powell F. Standard Grading System for Rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol, Junio de 2004; 61(6): 907-12).

5 Este trastorno de la piel se presenta con más frecuencia entre las edades de 25 y 70 años, y es en general más común en las mujeres; sin embargo, se han observado casos graves en los hombres. La rosácea, en su forma leve (rosácea eritematotelangiectática), provoca un ligero rubor de la nariz y las mejillas y, en algunos casos, de la frente y las mejillas. Sin embargo, en su forma más grave (rosácea pápulo-pustular), se observas un eritema facial central persistente con pápulas o pústulas transitorias, o ambas. En otra forma grave (rosácea fimatosa), se observa engrosamiento de la piel, nodularidades superficiales irregulares, y agrandamiento. También se observa que la rosácea afecta a los ojos y a los párpados. También existe una rara complicación de la rosácea, conocida como enfermedad de Morbihan, la cual se caracteriza por linfoedema persistente sobre la mitad superior de la cara, que se presenta durante el curso clínico crónico de la rosácea (T. Nagasaka, T. Koyama, K. Matsumura, K. R. Chen. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granuloms as a possible pathogenesis. Clin Exp Dermat 2008, 33(6), 764-767).

25 La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular aumenta en la piel lesionada en la rosácea. (Gomaa AH, Yaar M,

Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. J Cutan Pathol. 2007; 34(10): 748-53; Laquer V, Hoang V, Nguyen A, Kelly KM. The angiogenesis in cutaneous disease: Parte II. J Am Acad Dermatol, Diciembre de 2009; 61(6): 945-58).

Tomando en cuenta el aspecto de múltiples factores de la rosácea, existe una necesidad de un tratamiento efectivo que no tenga riesgos para el paciente en relación con estos tratamientos.

Es deseable identificar composiciones y usos de estas composiciones, así como nuevas formas específicas de los compuestos que puedan mejorar la eficiencia, biodisponibilidad, estabilidad y/o aceptación por parte del paciente, y métodos de elaboración que puedan mejorar la eficiencia, el número de pasos, el rendimiento, el costo de los artículos, el perfil de seguridad, la selectividad, y los tiempos de reacción.

Estos objetivos se logran mediante la provisión de una composición y el compuesto como se define en la presente, mediante la provisión del compuesto y la composición del mismo para utilizarse en enfermedades, en particular para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como se definen en la presente, y mediante la provisión de un proceso para producir la composición y el compuesto como se define en la presente.

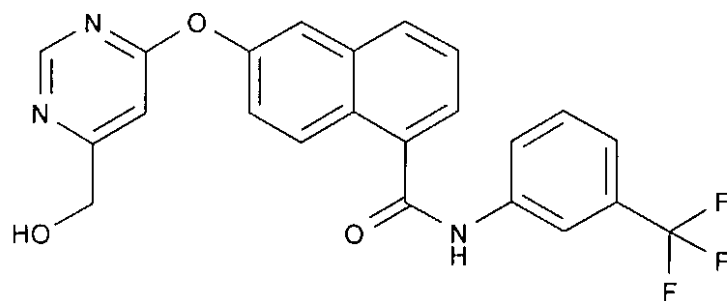
Otros aspectos de la invención se dan a conocer en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones independientes, y las modalidades preferidas se dan a conocer en la memoria descriptiva y

en las reivindicaciones independientes.

Breve Descripción de la Invención

La invención proporciona, en su sentido más amplio,
5 composiciones farmacéuticas tópicas que contienen el compuesto de
(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
iloxi)-naftalen-1-carboxílico:

10



15

como agente de la invención, y uno o más excipientes, y estas
composiciones son de preferencia semi-sólidas. Proporciona además
métodos para la elaboración de estas composiciones, los usos de
estas composiciones, y las formas específicas del agente de la
20 invención. En particular, la invención proporciona, en un primer
aspecto, una composición farmacéutica tópica del tipo de solución
que comprende el agente de la invención; en un segundo aspecto,
una composición farmacéutica tópica del tipo de suspensión que
comprende el agente de la invención; en un tercer aspecto, un
25 proceso para producir la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-

hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma; en un cuarto aspecto, métodos para la elaboración de composiciones que comprenden la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-
5 naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma; en un quinto aspecto, el uso de estas composiciones como un producto farmacéutico, en particular como un producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, y el uso de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-
10 pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma como un producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, y en un sexto aspecto, formas específicas del agente de la invención, métodos de uso, y métodos para la elaboración de estas formas específicas.

15

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Forma B registrado mediante el modo de reflexión.

La Figura 2 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Forma B (material altamente cristalino) registrado
20 mediante el modo de reflexión.

La Figura 3 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Forma A registrado mediante el modo de reflexión.

La Figura 4 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Forma B registrado mediante el modo de transmisión.
25

La Figura 5 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Forma A registrado mediante el modo de transmisión.

La Figura 6 da a conocer la observación microscópica de la Variante E, que muestra el cristal del agente de la invención.

5 La Figura 7 da a conocer la observación microscópica de la Variante E, que muestra los cristales de cetilo/estearilo.

La Figura 8 da a conocer la observación microscópica de la Variante C.

10 La Figura 9 da a conocer la observación macroscópica de la Variante B.

Descripción Detallada de las Modalidades Preferidas

La invención se puede apreciar más completamente, y los objetos diferentes de los estipulados en lo anterior llegarán a ser
15 evidentes cuando se dé una consideración a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes.

Como se utilizan en la presente, los términos "incluyendo", "conteniendo" y "comprendiendo" se utilizan en la presente en su
20 sentido abierto, no limitante. Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, los compuestos, excipientes), ésta incluye el singular (por ejemplo, un solo compuesto, un solo excipiente). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una composición farmacéutica) más de un compuesto (o una sal del mismo).

25 El agente de la invención, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del

ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico,
pretende representar las formas amorfas y cristalinas, tales como los
polimorfos. El agente de la invención pretende representar también
un solvato del mismo, en particular un hemi-hidrato, una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo y sus mezclas. El agente de
la invención pretende representar también un material que exhibe
propiedades específicas en estado sólido, tal como en las formas
molidas.

Además se entiende que las diferentes modalidades,
10 preferencias, e intervalos de esta invención, como se proporcionan /
se dan a conocer en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones,
se pueden combinar con otras características especificadas para
proporcionar modalidades adicionales.

Además, dependiendo de la modalidad específica, pueden no
15 aplicarse las definiciones, modalidades o intervalos seleccionados.
Las siguientes definiciones generales se aplicarán en esta memoria
descriptiva, a menos que se especifique de otra manera:

Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a
una forma de cristal de un compuesto que adicionalmente contiene
20 uno o más tipos de moléculas de solvente en una cantidad
estequiométricamente definida. De preferencia, los solvatos
contienen un tipo de molécula de solvente, tal como agua, en la
celosía del cristal.

Además se entiende que se puede pretender que el agente de
25 la invención, en diferentes modalidades, comprenda un pro-fármaco

del mismo.

Como se utiliza en la presente, el término "Pro-fármaco" indica un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis hasta un compuesto biológicamente activo de la invención. Por consiguiente, este término se refiere a un precursor metabólico de un agente de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un pro-fármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* hasta un compuesto activo de la invención. Los pro-fármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para proporcionar el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto de pro-fármaco con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con el tejido o liberación retardada en un organismo mamífero. Los pro-fármacos de un agente de la invención se pueden preparar mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el agente de la invención de tal manera que se disocien las modificaciones, ya sea en la manipulación de rutina o bien *in vivo*, hasta el compuesto progenitor de la invención. Los pro-fármacos incluyen los compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo se enlaza a cualquier grupo que, cuando se administre el pro-fármaco del agente de la invención a un sujeto mamífero, se disocie para formar un grupo hidroxilo libre. Los ejemplos de los pro-fármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formato y benzoato de los grupos alcohol en el agente de la invención. Los pro-fármacos adecuados incluyen los ésteres

SS

farmacéuticamente aceptables del agente de la invención. Como se utiliza en la presente, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquéllos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto progenitor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquéllos derivados a partir de los ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular los ácidos alcanoicos, alquenoicos, cicloalcanoicos, y alcanodioicos, en donde cada fracción de alquilo o alquenilo convenientemente tiene no más de 6 átomos de carbono, en particular formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etil-succinatos.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales alcalinotérreos o de ácido no tóxicas de los compuestos de la invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o mediante la reacción por separado de las funciones de base o de ácido con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencen-sulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfor-sulfonato, digluconato, ciclopentan-propionato, dodecil-sulfato, etan-sulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-

etan-sulfonato, lactato, maleato, metan-sulfonato, nicotinato, 2-naftalen-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluen-sulfonato, y undecanoato. También, los grupos
5 que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo,
10 miristilo, y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o por separado, mediante la reacción de las
15 fracciones de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los
20 cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como los cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina, incluyendo, pero no limitándose a, amonio, tetrametil-amonio, tetraetil-amonio, metil-amina, dimetil-amina,
25 trimetil-amina, trietil-amina, etil-amina, y similares. Otras aminas

orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base incluyen dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina y similares, y los aminoácidos básicos, tales como arginina, lisina y
5 ornitina.

Como se utiliza en la presente, el término "potenciador de la penetración" se refiere a una sustancia que potencia, es decir, mejora, la penetración del agente de la invención cuando se administra tópicamente (epicutáneamente) en la piel o en la mucosa,
10 por ejemplo, dentro de la piel, tal como en la epidermis inferior y en la dermis, comparándose con la penetración para el agente de la invención sin ese potenciador de la penetración. Un potenciador de la penetración, como se utiliza en la presente, se agrega en una cantidad efectiva, significando en una cantidad de cuando menos el
15 2.5 por ciento en peso. Esta penetración mejorada conducirá a niveles más altos dentro de la piel, en particular en la epidermis inferior y en la dermis. La penetración más alta también puede dar como resultado un aumento de la permeación, por ejemplo, una mayor permeación a través de la piel. De preferencia, el suministro
20 del agente de la invención a la circulación sistémica no mejora, o no mejora de una manera significativa (no hay permeación, o no hay una permeación significativa).

Como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéutica tópica" se conoce en el campo (por ejemplo, véase la
25 Farmacopea Europea, 6.3, 01/2009, 0132), y en particular se refiere

a una composición del tipo de solución o del tipo de suspensión. Estas composiciones contienen (es decir, comprenden o consisten en): i) el agente de la invención y ii) una matriz. La matriz (también referida como "base") contiene excipientes farmacéuticamente aceptables y se adapta a una aplicación tópica. Además, las composiciones de la invención se pueden formular como semi-sólido, parche, gel, espuma, tintura, solución, barra (labial), o aerosol; cada uno de ellos ya sea en el tipo de suspensión o en el tipo de solución. En consecuencia, las viscosidades de las composiciones de la invención, tanto del tipo de solución como del tipo de suspensión, pueden variar sobre un amplio intervalo, típicamente son semi-sólidas o líquidas, de preferencia semi-sólidas. Las composiciones del tipo de solución se caracterizan porque el agente de la invención se disuelve en la matriz; de preferencia en la forma de un "ungüento hidrofílico". Las composiciones del tipo de suspensión se caracterizan porque el agente de la invención se suspende en la matriz; de preferencia en la forma de un "ungüento hidrofóbico".

"XRPD" significa difracción en polvo de rayos-X.

La Publicación Internacional Número WO 2006/059234 sugiere la administración oral de ciertos derivados del ácido naftalen-1-carboxílico, tales como la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico y muy generalmente da a conocer composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación unitaria, tal como en cápsulas.

Los pacientes que sufren de enfermedades de la piel pueden

beneficiarse con el tratamiento tópico con un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Por consiguiente, es un objeto de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas tópicas que comprendan la (3-trifluoro-
5 metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico con las propiedades deseables, tales como eficacia, buena biodisponibilidad, buena penetración en la piel, bajo potencial de irritación de la piel, buena estabilidad, bajo riesgo de provocar reacciones alérgicas, tiempo de absorción razonable, y
10 parámetros cosméticos favorables, tales como olor, fluidez, facilidad de extensión, sensación de la piel, y potencial para producir un residuo de película.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que contiene (es decir, que
15 comprende o que consiste en): i) el agente de la invención o un solvato del mismo, y ii) una matriz hidrofílica. Esta composición es típicamente del tipo de solución.

Los presentes inventores encontraron que estas composiciones proporcionan una mejor penetración en la piel. Esto fue
20 sorprendente, en especial en vista del hecho de que el agente de la invención tiene propiedades de solubilidad muy pobres en un medio tanto hidrofílico como hidrofóbico (es decir, baja solubilidad en medios acuosos y oleosos). Mediante el uso de la matriz hidrofílica como se define más adelante, fue posible aumentar el nivel del
25 agente de la invención hasta un nivel farmacéuticamente benéfico sin

irritación de la piel. Además, estas composiciones muestran una buena estabilidad física y química. Este aspecto de la invención se explicará con mayor detalle más adelante:

Agente de la invención: El agente de la invención es un compuesto conocido y se puede obtener de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Para las composiciones de la invención, son particularmente adecuados los agentes de la invención en la forma cristalina como se describe en la presente. La cantidad de agente de la invención en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, y típicamente se proporciona en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva se refiere a una cantidad del agente de la invención que, cuando se administra a un mamífero, en particular a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento como se define más adelante. Las cantidades adecuadas para el agente de la invención pueden ser determinadas por la persona experta en experimentos de rutina; típicamente están en el intervalo de entre el 0.2 y el 5 por ciento en peso, de preferencia de entre el 0.5 y el 2.0 por ciento en peso, tal como del 0.5, del 0.8 ó del 1.0 por ciento en peso de la composición total.

Matriz hidrofílica De acuerdo con este aspecto de la invención, la matriz hidrofílica contiene uno o más tipos de polietilenglicol (PEG), y opcionalmente agua; de preferencia, cuando menos dos tipos de PEG y agua. Se encontró que esta matriz disuelve una alta cantidad de agente de la invención, y reduce la deshidratación de la piel. Los PEGs son poliaductos de óxido de

etileno y se definen por su masa molecular (la cual se indica como el número detrás de la abreviatura PEG). Los PEGs adecuados son aquéllos con masas moleculares en el intervalo de 100 a 25,000 gramos/mol, en particular de 400 a 10,000 gramos/mol. El término

5 "uno o más tipos de PEG" se refiere ya sea al uso de un PEG que tiene una masa molecular en la composición de la invención (por ejemplo, PEG 400 como el único tipo de PEG presente en la composición) o bien al uso de dos o más PEGs que tienen masas moleculares diferentes (por ejemplo, en donde están presentes en la

10 composición: PEG 400 y PEG 3000 ó PEG 400 y PEG 4000). De una manera conveniente, la matriz hidrofílica contiene PEG de bajo peso molecular (por ejemplo, de 200 a 1,000 gramos/mol), y PEG de alto peso molecular (por ejemplo, de 2,000 a 5,000 gramos/mol). De preferencia, la matriz hidrofílica contiene PEG de bajo peso

15 molecular (por ejemplo, 400 gramos/mol), y PEG de alto peso molecular (por ejemplo, 4,000 g/mol). Los PEGs son excipientes conocidos para las composiciones farmacéuticas y están comercialmente disponibles. Las cantidades de agua y PEG dependen del tipo de composición pretendida (crema, aerosol ...), y

20 pueden ser fácilmente adaptadas por la persona experta. Una matriz hidrofílica adecuada puede contener hasta el 40 por ciento en peso de agua, de preferencia del 10 al 20 por ciento en peso de agua. Una matriz hidrofílica adecuada puede contener cuando menos el 50 por

25 peso de PEG. Además, una matriz hidrofílica adecuada puede

contener entre el 10 y el 80 por ciento en peso de PEG de bajo peso molecular, y entre el 10 y el 80 por ciento en peso de PEG de alto peso molecular. Además, una matriz hidrofílica adecuada puede contener PEG de bajo peso molecular, y PEG de alto peso molecular en una proporción de entre 4 : 1 y 1 : 1, de preferencia de entre 2.5 : 1 y 1.5 : 1.

En una modalidad, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención, que no contiene excipientes adicionales. Por consiguiente, la composición solamente contiene un agente de la invención, uno o más PEGs, y opcionalmente agua, de preferencia un agente de la invención, dos o más PEGs, y agua. Estas composiciones se consideran convenientes, por ejemplo, para la simple manufactura y/o para las poblaciones de pacientes con mayor irritación de la piel / potencial alérgico hacia otros excipientes.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención, que contiene un agente de la invención, uno o más PEGs, opcionalmente agua, opcionalmente uno o más excipientes, como se define más adelante, pero que no contiene una cantidad efectiva de un potenciador de la penetración, lo cual significa un potenciador de la penetración en cantidades de cuando menos el 2.5 por ciento en peso. Los presentes inventores encontraron que una composición como se describe en este primer aspecto de la invención, no requiere de un potenciador de la penetración para lograr un efecto

terapéutico. Esto es sorprendente, debido a que la técnica anterior sugiere un efecto benéfico del alcohol oleílico como potenciador de la penetración para los compuestos con una estructura química relacionada. Las composiciones sin una cantidad efectiva de un
5 potenciador de la penetración se consideran convenientes, por ejemplo, para la simple manufactura y/o para las poblaciones de pacientes con mayor irritación de la piel / potencial alérgico.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención, que
10 contiene uno o más excipientes adicionales. Estos excipientes son conocidos en el campo y pueden ser fácilmente identificados por la persona experta. Los excipientes adecuados se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes, agentes de ajuste / reguladores del pH, agentes para modificar la
15 consistencia, conservadores, (co-)solventes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, fragancias, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, solubilizantes, y sales para regular la presión osmótica. Estos excipientes se conocen en este campo, están comercialmente disponibles, y se
20 pueden identificar en los libros de texto convencionales, tales como el Handbook of Pharmaceutical Excipients por R.C. Rowe y colaboradores. Estas composiciones son convenientes para adaptarse específicamente a las necesidades de los fabricantes o de los pacientes y, por consiguiente, mejoran las propiedades del
25 producto (como la vida de anaquel o el cumplimiento por parte del

paciente). En seguida se explican excipientes adicionales adecuados:

Los antioxidantes son conocidos en el campo y pueden ser seleccionados por una persona experta para ser compatibles con la
5 composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más antioxidantes. Se encontró que el antioxidante estabiliza el agente de la invención. De preferencia, el antioxidante se selecciona a partir del grupo que consiste en derivados de fenol (por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado
10 (BHA)); derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo), derivados de tocoferol (por ejemplo, Vitamina E, Vitamina E TPGS), derivados de bisulfito (bisulfito de Na, meta-bisulfito de Na), y tiourea. De una manera más preferible, se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), alfa-tocoferol, ácido
15 ascórbico, o una mezcla de los mismos. De una manera particularmente preferible, el antioxidante es hidroxitolueno butilado (BHT). Una composición adecuada puede contener hasta el 2 por ciento en peso de antioxidante, de preferencia del 0.005 al 0.5 por
20 ciento en peso.

Los agentes gelificantes son conocidos en el campo y pueden ser seleccionados por una persona experta para ser compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más agentes gelificantes. Los agentes gelificantes se incluyen
25 en las composiciones de esta invención para ajustar la viscosidad.

De preferencia, los agentes gelificantes son derivados de ácido acrílico o derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa. Una composición adecuada puede contener hasta el 10 por ciento en peso de agente gelificante, de preferencia del 0.02 al 2 por ciento en peso.

Los agentes para ajustar el pH o para proporcionar un regulador del pH se conocen en este campo. Los ácidos o bases apropiados pueden ser seleccionados por una persona experta para ser compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más de estos agentes, tales como ácido cítrico. Una composición adecuada puede contener estos ácidos / bases para ajustar el pH de la composición de la invención en el intervalo de 4 a 8, de preferencia de 5 a 7, tal como 6.5.

Los agentes para modificar la consistencia, también denominados como mejoradores de consistencia, se conocen en este campo. Los compuestos apropiados pueden ser seleccionados por una persona experta para ser compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más de estos agentes, por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, y mezclas de los mismos. Una composición adecuada puede contener del 0.1 al 2 por ciento en peso.

Los conservadores son conocidos en el campo y pueden ser seleccionados por una persona experta para ser compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más conservadores. Los conservadores se incluyen en las

composiciones farmacéuticas de esta invención para aumentar la vida de anaquel. De preferencia, los conservadores se seleccionan a partir del grupo de ácidos (por ejemplo, ácido sórbico, ácido benzoico); alcoholes (por ejemplo, alcohol bencílico), aminas cuaternarias, fenoles, y para-hidroxibenzoatos. Más preferiblemente, los conservadores se seleccionan a partir de parabenos, alcoholes, amonios cuaternarios, biguanidas, sales mercúricas, imidurea, ácidos, tales como ácido benzoico. De una manera particularmente preferible, el conservador es alcohol bencílico. También de una manera particularmente preferible, el conservador es ácido benzoico. Una composición adecuada puede contener hasta el 5 por ciento en peso, de preferencia del 0.01 al 3 por ciento en peso.

Los co-solventes y solventes son conocidos en el campo y pueden ser seleccionados por una persona experta para ser compatibles con la composición farmacéutica final; denotan un excipiente que disuelve el agente de la invención (parcial o completamente), y tiene una alta miscibilidad con agua. Un solvente es un excipiente que disuelve el agente de la invención pero tiene una baja miscibilidad con agua. Por consiguiente, dependiendo del tipo de composición y de los otros excipientes presentes, un compuesto específico puede servir como un solvente o como un co-solvente. Se entiende que se pueden utilizar uno o más co-solventes / solventes.

La invención se refiere, en un segundo aspecto, a una

composición farmacéutica tópica que contiene: i) el agente de la invención o un solvato del mismo; ii) una matriz hidrofóbica; y iii) un potenciador de la penetración. Esta composición es típicamente del tipo de suspensión.

5 Los presentes inventores encontraron que estas composiciones proporcionan una penetración significativamente mejorada en la piel. Esto fue sorprendente; en especial en vista del hecho de que el agente de la invención se suspende en la matriz y, por consiguiente, solamente se disuelve una pequeña fracción de las moléculas y
10 están disponibles para la penetración. Mediante el uso de un potenciador de la penetración, fue posible aumentar el nivel del agente de la invención hasta un nivel farmacéuticamente benéfico sin irritación de la piel. Además, estas composiciones muestran una buena estabilidad física y química. Este aspecto de la invención se
15 explicará con mayor detalle más adelante:

Agente de la invención: El agente de la invención es un compuesto conocido y se puede obtener de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Para las composiciones de la invención, son particularmente adecuados los agentes de la invención en la
20 forma cristalina como se describe en la presente. La cantidad de agente de la invención en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, y típicamente se proporciona en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva se refiere a una cantidad del agente de la invención que, cuando se administra a un mamífero (de
25 preferencia a un ser humano), es suficiente para efectuar el

tratamiento como se define más adelante. Las cantidades adecuadas para el agente de la invención pueden ser determinadas por la persona experta en experimentos de rutina; típicamente están en el intervalo de entre el 0.2 y el 5 por ciento en peso, de preferencia de entre el 0.5 y el 2.0 por ciento en peso, tal como el 0.5, el 0.8 o el 1.0 por ciento en peso.

Matriz hidrofóbica: De acuerdo con este aspecto de la invención, la matriz contiene parafinas (dura, líquida, líquida ligera), aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras y/o polisiloxanos líquidos. Típicamente, la matriz hidrofóbica puede absorber solamente pequeñas cantidades de agua. De preferencia, la matriz hidrofóbica contiene uno o más tipos de hidrocarburos; de preferencia, cuando menos dos tipos de hidrocarburos. Se encontró que esta matriz dispersa una alta cantidad de agente de la invención y produce una composición estable. Los hidrocarburos adecuados son conocidos en el campo y pueden ser seleccionados por una persona experta para ser compatibles con la composición farmacéutica final. Los hidrocarburos adecuados incluyen hidrocarburos sólidos y líquidos, los cuales pueden ser lineales y/o ramificados. Estos hidrocarburos son excipientes conocidos para las composiciones farmacéuticas y están comercialmente disponibles (por ejemplo, como mezclas de los componentes individuales). Los hidrocarburos adecuados incluyen "aceite mineral", "petrolato", "cera microcristalina". Una matriz hidrofóbica adecuada puede contener hasta el 66 por ciento en peso de aceite mineral, de preferencia del

20 al 40 por ciento en peso de aceite mineral. Una matriz hidrofóbica adecuada puede contener hasta el 98 por ciento en peso de petrolato, de preferencia del 40 al 60 por ciento en peso de petrolato. Una matriz hidrofóbica adecuada puede contener hasta el 5 25 por ciento en peso de cera microcristalina, de preferencia del 5 al 20 por ciento en peso de cera microcristalina. Una matriz hidrofóbica adecuada puede contener aceite mineral y petrolato en una proporción de entre 1:1 y 1:3, de preferencia de entre 1:1.5 y 1:2.0. Además, una matriz hidrofóbica adecuada puede contener aceite 10 mineral y cera microcristalina en una proporción de entre 1:0.2 y 1:1, de preferencia de entre 1:0.33 y 1:0.66.

Potenciador de la penetración: El potenciador de la penetración se define anteriormente; se puede utilizar un gran número de potenciadores de la penetración. Son particularmente adecuados los 15 potenciadores de la penetración seleccionados a partir del grupo que consiste en ácidos grasos saturados y ésteres de ácidos grasos saturados. Se prefieren los ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos de 6 a 30 átomos de carbono saturados; se prefieren en particular los ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos de 10 a 20 átomos de 20 carbono. Además, se prefieren los ácidos grasos y los ésteres de ácidos grasos lineales. Para los ésteres, se prefieren los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Entre estos potenciadores de la penetración, es particularmente adecuado el miristato de isopropilo. La cantidad de potenciador de la penetración en la composición de la 25 invención puede variar sobre un amplio intervalo, y típicamente se

proporciona en una cantidad efectiva. Las cantidades adecuadas de potenciador de la penetración pueden ser determinadas por la persona experta en experimentos de rutina; típicamente son de entre el 2.5 y el 20 por ciento en peso, de preferencia de entre el 2.5 y el 10 por ciento en peso de la composición total.

En una modalidad, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención que no contiene excipientes adicionales. Por consiguiente, la composición de la invención solamente contiene (es decir, consiste en o consiste esencialmente en) un agente de la invención, uno o más hidrocarburos, y un potenciador de la penetración. Estas composiciones se consideran convenientes, por ejemplo, para la simple manufactura y/o para las poblaciones de pacientes con mayor irritación de la piel / potencial alérgico hacia otros excipientes.

La invención se refiere, **en un tercer aspecto**, a un nuevo proceso para producir la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma.

Las propiedades deseables de un proceso adecuado para producir los compuestos farmacéuticos y /o un agente farmacéutico o una sal o solvato, son, por ejemplo, eficiencia, bajo número de pasos, alto rendimiento, bajos costos de los artículos, alto perfil de seguridad, selectividad, y tiempos de reacción rápidos.

Se conoce un proceso para la preparación de derivados del ácido naftalen-1-carboxílico, tales como la (3-trifluoro-metil-fenil)-

amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico. La Publicación Internacional Número WO 2006/059234 da a conocer la preparación de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico. En la
5 preparación de este compuesto, el ácido 6-hidroxi-1-naftoico se acopla con la 4,6-dicloro-pirimidina, y el ácido 6-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico resultante, a través de condiciones de acoplamiento de amida con la 3-trifluoro-metil-anilina, se transforma en la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-cloro-pirimidin-4-
10 iloxi)-naftalen-1-carboxílico. La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico se convierte entonces hasta el etil-éster del ácido 6-[5-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-naftalen-2-iloxi]-pirimidin-4-carboxílico a través de condiciones de carboxilación catalítica. Subsiguientemente, el etil-
15 éster del ácido 6-[5-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-naftalen-2-iloxi]-pirimidin-4-carboxílico se reduce para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico.

Los principales inconvenientes de este proceso son que el
20 paso de carboxilación requiere de una presión muy alta, junto con una alta temperatura. Se requiere de equipo especial para mitigar el riesgo con esta reacción a alta presión y a alta temperatura. Se requiere de una alta carga del catalizador de paladio para el paso de carboxilación, y la reacción procede con una conversión lenta.
25 Debido a que el paso de carboxilación está en una etapa tardía en el

proceso, está presente un riesgo de contaminación con metal pesado de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico.

5 El paso de reducción es de bajo rendimiento, conduciendo a la formación de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico como un producto secundario principal, y requiere de un laborioso paso de separación con el objeto de purificar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico.

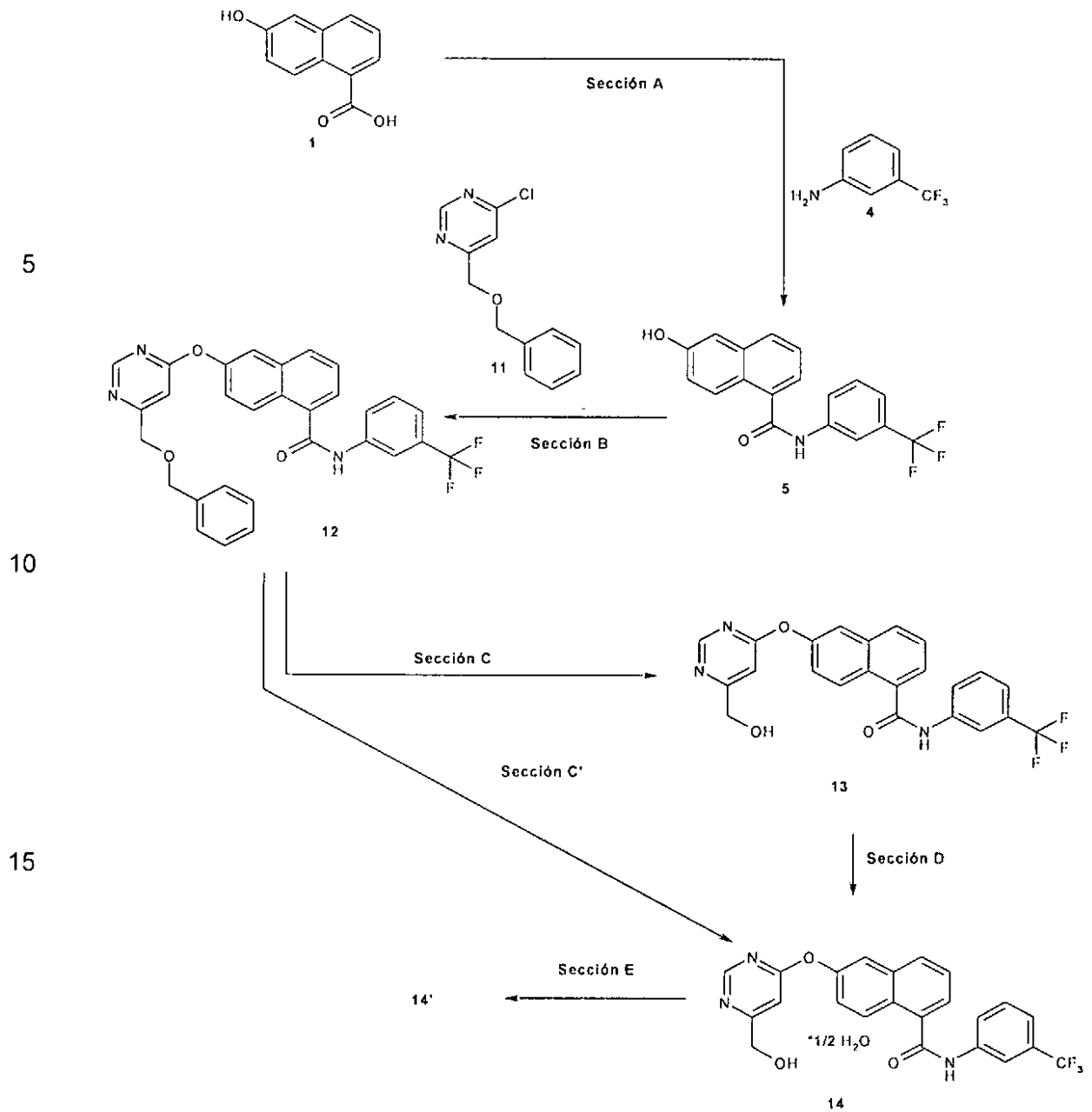
10 El proceso introduce un grupo funcional en la etapa incorrecta de la oxidación, requiriendo de ajustes del estado de oxidación, y no es adecuado para la síntesis de mayores cantidades de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico.

15 Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso alternativo para la preparación de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o una sal o solvato de la misma, de preferencia una ruta de reacción que elimine los inconvenientes anteriormente mencionados del proceso de la técnica anterior.

20 Los nuevos procesos, de acuerdo con la presente invención, para producir el hemi-hidrato de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico en una forma molida (14'), que involucra las Secciones A, B, C, D y E o
25 las Secciones B, C, D y E, o las Secciones C, D y E; para producir el

hemi-hidrato de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (14) que involucra las Secciones A, B, C y D, o las Secciones B, C y D, o las Secciones C y D; para producir la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del
5 ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico en forma libre o como una sal de la misma, como se define en la presente (13) que involucra las Secciones A, B y C, o las Secciones B y C; o sales de las mismas, como se definen en la presente, se resumen en el Esquema 1.

10 Bajo ciertas condiciones, se puede producir el hemi-hidrato de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (14) que involucra las Secciones A, B y C', o las Secciones B y C', y se puede producir el hemi-hidrato de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
15 iloxi)-naftalen-1-carboxílico en una forma molida (14') que involucra las Secciones A, B, C' y E, o las Secciones B, C' y E, o las Secciones C' y E.



Esquema 1

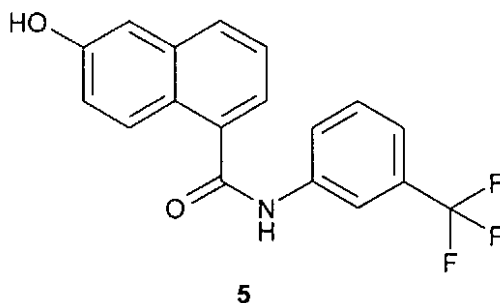
Es decir, un compuesto de la fórmula (1) se acopla con un compuesto de la fórmula (4) dando como resultado un compuesto de la fórmula (5), o una sal del mismo, de acuerdo con un método descrito en la Sección A. El compuesto de la fórmula (5), o una sal del mismo se convierte entonces en un compuesto de la fórmula (12),

o una sal del mismo, de acuerdo con un método descrito en la Sección B. El compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo, se convierte entonces en un compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo, de acuerdo con un método descrito en la Sección C. El compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo, se convierte entonces opcionalmente en un hemi-hidrato de la fórmula (14), de acuerdo con un método descrito en la Sección D. El hemi-hidrato de la fórmula (14) entonces opcionalmente se muele y/o se desbarata para conducir a una forma molida (14') de un hemi-hidrato de la fórmula (14), de acuerdo con un método descrito en la Sección E. De una manera alternativa, el compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo, se convierte en un hemi-hidrato de la fórmula (14) de acuerdo con un método descrito en la Sección C'.

Como se discute más adelante, las Secciones A, B, C, C' y D como tales son también modalidades preferidas de la presente invención.

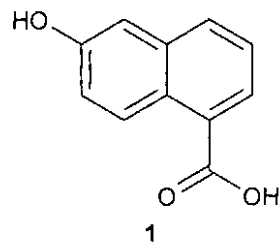
Sección A: Preparación de un compuesto de la fórmula (4)

En una modalidad, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (5), o una sal del mismo:

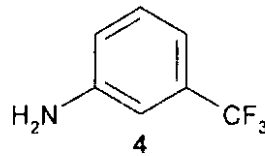


comprendiendo este proceso hacer reaccionar un compuesto de

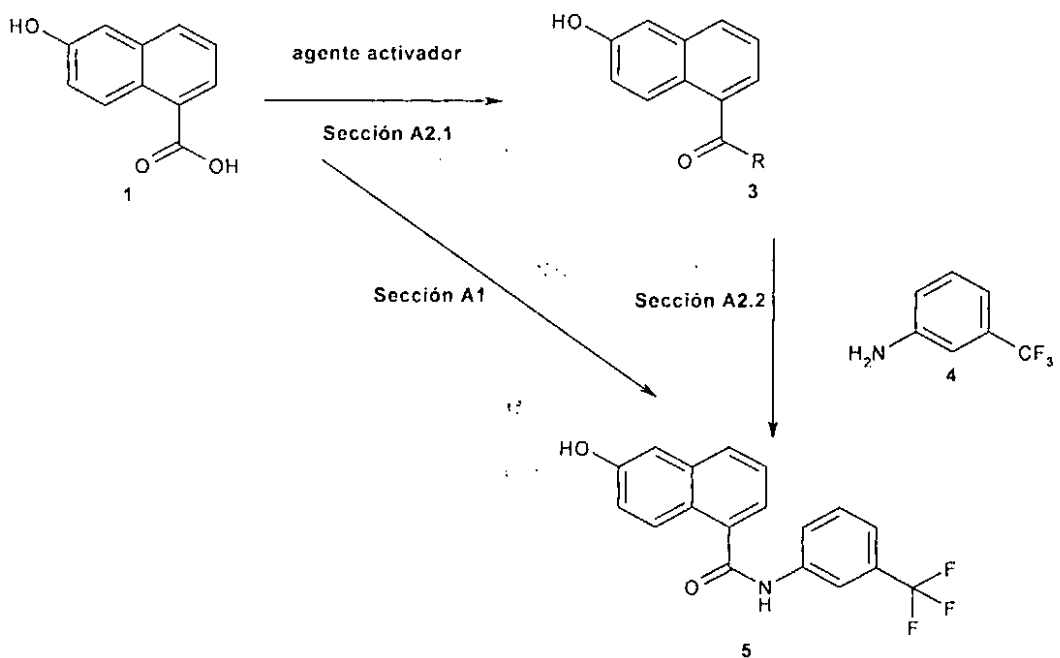
la fórmula (1), o una sal del mismo:



con la anilina de la fórmula (4) o una sal de la misma:



Los procesos, de acuerdo con la presente invención, para hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1), como se define en la presente, con un compuesto de la fórmula (4), como se define en la presente, para formar un compuesto de la fórmula (5), como se define en la presente, se ilustran en el Esquema 2.



Esquema 2

66

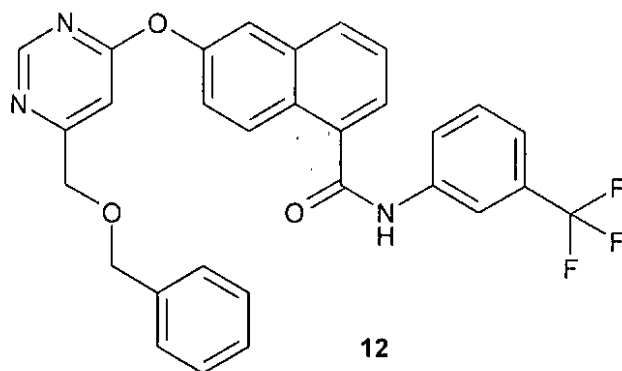
La reacción para obtener la amida de la fórmula (5) a partir del ácido de la fórmula (1), y la anilina de la fórmula (4), puede tener lugar limpia o en un solvente inerte adecuado, de preferencia en un solvente aprótico, tal como los ésteres, por ejemplo acetato de etilo, o acetato de isopropilo; N-metil-2-pirrolidinona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dimetoxietano, o dioxano; o solventes aromáticos, por ejemplo, benceno, cloro-benceno, tolueno, fenil-etano o xilenos; o mezclas de los mismos; en la presencia de un agente activador, tal como anhídrido propan-fosfónico; cloruro de tionilo; cloruro de oxalilo; cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM), o carbodi-imidas adecuadas como, por ejemplo, di-ciclohexil-carbodi-imida (DCC), N,N'-di-isopropil-carbodi-imida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (EDC). Estos agentes activadores se pueden adquirir con proveedores tales como Aldrich, Fluka o Acros. La reacción se puede llevar a cabo ya sea por pasos, activando primero el compuesto de la fórmula (1) mediante la reacción con un agente activador (Sección A2.1), con aislamiento del intermediario activado de la fórmula (3), en donde R es un grupo activador, entonces el acoplamiento del intermediario activado de la fórmula (3) con la anilina de la fórmula (4) (Sección A2.2), o bien como un procedimiento de un paso (Sección A1). Si se utiliza un procedimiento por pasos, se puede involucrar un cambio de solvente. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el

reflujo, de preferencia de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 150°C, todavía más preferiblemente de 10°C a 80°C, más preferiblemente de 60°C a 90°C. De preferencia, cuando se utiliza cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM) como el agente activador, se emplea un procedimiento por pasos. Entonces el paso de activación de preferencia tiene lugar en acetonitrilo a una temperatura de 10°C a 20°C, y el paso de acoplamiento de preferencia tiene lugar en N-metil-2-pirrolidinona a una temperatura de 20°C a 55°C.

De preferencia, cuando se utilizan cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, como agentes activadores, se emplea un procedimiento de un paso.

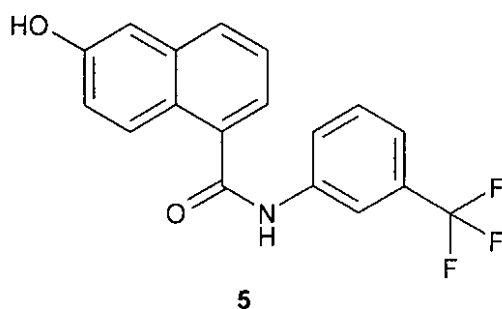
Sección B: Preparación de un compuesto de la fórmula (12)

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo:

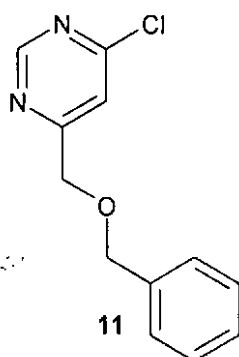


comprendiendo este proceso hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (5), o una sal del mismo:

34



con el compuesto de la fórmula (11) o una sal del mismo,



La reacción para obtener el bencil-éter de la fórmula (12) a partir del acoplamiento de un compuesto de la fórmula (5) con un compuesto de la fórmula (11) puede tener lugar en un solvente inerte adecuado, de preferencia en un solvente polar aprótico, tal como N-metil-2-pirrolidinona (NMP); dimetil-formamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); éteres, por ejemplo, tetrahydrofurano, 2-metil-tetrafurano, terbutil-metil-éter; o ésteres, por ejemplo, acetato de etilo, o acetato de isopropilo; o acetonitrilo; o en un solvente, tal como hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno; en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 20°C hasta el reflujo, de preferencia de 20°C a 200°C, más preferiblemente de 40°C a 150°C, más preferiblemente de 80°C a

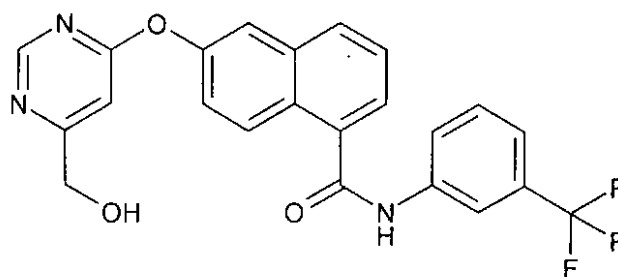
100°C. De preferencia, se utiliza carbonato de potasio como base, y la reacción de preferencia tiene lugar en N-metil-2-pirrolidinona a una temperatura de 100°C.

El compuesto de la fórmula (11) muestra una reacción de degradación exotérmica que empieza a aproximadamente 80°C - 90°C, con una liberación de aproximadamente -990 kJ/kg.

De una manera sorprendente, se ha encontrado que la reacción se puede conducir con seguridad mediante la adición de una solución fría del compuesto de la fórmula (11) a una mezcla calentada del compuesto de la fórmula (5), y la base, en un solvente adecuado, a la temperatura de reacción, en donde la adición tiene lugar aproximadamente a la velocidad del consumo del compuesto de la fórmula (11).

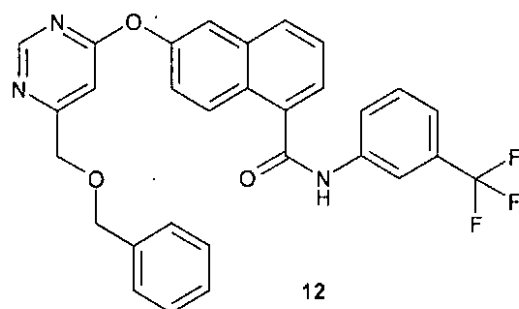
Sección C: Preparación de un compuesto de la fórmula (13)

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo:



13

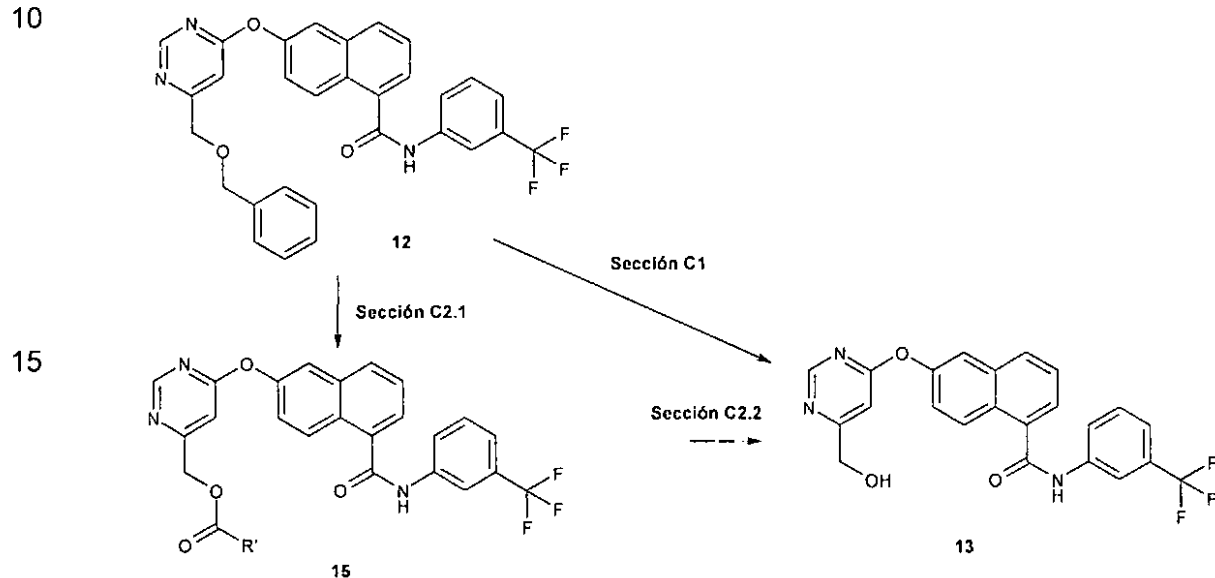
a partir de un compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo:



5

Los procesos, de acuerdo con la presente invención, para convertir un compuesto de la fórmula (12), como se define en la presente, hasta un compuesto de la fórmula (13), como se define en la presente, se ilustran en el esquema 3.

10



15

Esquema 3

20

Sección C1: Procedimiento de un paso

25

La reacción para obtener el alcohol de la fórmula (13) a partir del bencil-éter de la fórmula (12) puede tener lugar limpia o en solventes orgánicos inertes, tales como hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno; alcoholes, tales como etanol, metanol, 2-propanol, 1-propanol; o éteres, tales como

tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dimetoxi-etano, terbutil-metil-éter, o dioxano; o ésteres, por ejemplo acetato de etilo, o acetato de isopropilo, o acetonitrilo, o solventes aromáticos, tales como cloro-benceno, tolueno, cumeno, anisol, o xilenos, o mezclas de los mismos, en la presencia de ácidos fuertes como ácido metan-sulfónico, ácido trifluoro-acético. Típicamente, la reacción se puede conducir desde -15°C hasta el reflujo, de preferencia de -10°C a 150°C, más preferiblemente de -5°C a 100°C. De preferencia, se utilizan ácido trifluoro-acético (25 equivalentes) en tolueno a 100°C o ácido metan-sulfónico (20 equivalentes) en dicloro-metano de -5°C a 20°C para la conversión.

No se encontraron las condiciones adecuadas para la conversión del compuesto de la fórmula (12) en el compuesto de la fórmula (13), utilizando ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, a pesar de que se probaron varias condiciones.

De una manera sorprendente, el uso de ácido trifluoro-acético o ácido metan-sulfónico dio el compuesto de la fórmula (13) en un alto rendimiento con conversión limpia.

Secciones C2.1, C2.2: Procedimiento de dos pasos

De una manera alternativa, el alcohol de la fórmula (13) se puede preparar por medio de la acilación (Sección C2.1) de un compuesto de la fórmula (12) para formar un compuesto de la fórmula (15), en donde R' se selecciona a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, seguida por la desprotección de un compuesto de la fórmula (15) con una base adecuada (Sección 2.2). El paso de

acilación (Sección C2.1) puede tener lugar limpio o en un solvente inerte adecuado, de preferencia en un solvente aprótico, tal como los hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno; éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dimetoxi-etano, o dioxano; o solventes aromáticos, por ejemplo, benceno, cloro-benceno, tolueno, fenil-etano, o xilenos, o mezclas de los mismos; en la presencia de un agente activador, tal como cloruros de acilo o anhídridos de ácido, y opcionalmente en la presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 150°C, todavía más preferiblemente de 10°C a 80°C, más preferiblemente de 40°C a 70°C. De preferencia, la reacción se lleva a cabo limpia utilizando anhídrido acético como agente activador, y se agrega a la mezcla un ácido, de preferencia ácido sulfúrico.

El compuesto de la fórmula (15) opcionalmente se puede aislar y se purifica.

El paso de desprotección de preferencia tiene lugar limpio o en un solvente inerte adecuado, de preferencia en un solvente aprótico, tal como los hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno; éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dimetoxi-etano, o dioxano; o solventes aromáticos, por ejemplo, benceno, cloro-benceno, tolueno, fenil-etano, o xilenos, o en un solvente prótico, tal como los alcoholes, por ejemplo etanol, metanol, 2-propanol, 1-propanol, o mezclas de los mismos, en la

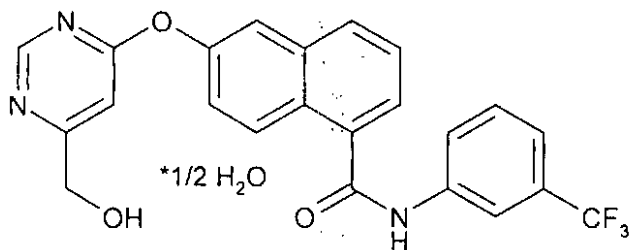
presencia de una base inorgánica adecuada, por ejemplo, alcóxidos de sodio, alcóxidos de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 150°C, todavía más preferiblemente de 10°C a 80°C, más preferiblemente de 40°C a 70°C. De preferencia, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de metanol y 2-metil-tetrahidrofurano en la presencia de metóxido de sodio.

No se encontraron las condiciones de hidrogenación adecuadas para la conversión del compuesto de la fórmula (12) en el compuesto de la fórmula (13), a pesar de que se probaron varias condiciones.

Sin embargo, de una manera sorprendente el nuevo proceso probó ser benéfico para la conversión del compuesto de la fórmula (12) en el compuesto de la fórmula (13). De preferencia, se emplea el procedimiento de dos pasos por medio de las Secciones C2.1 y C2.2.

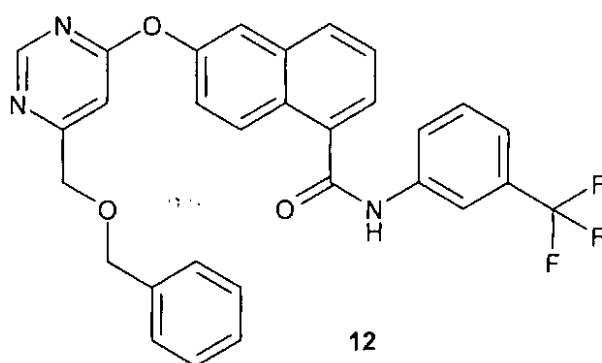
Sección C': Preparación de un compuesto de la fórmula (14)

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un hemi-hidrato de la fórmula (14):



14

a partir de un compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo:



Las condiciones adecuadas para la conversión se mencionan más adelante en la Sección C. Se encontró que, si se involucra agua durante el curso del procedimiento, seguida por cristalización, se puede obtener el hemi-hidrato de la fórmula (14) directamente a partir del paso de conversión. Las condiciones adecuadas para la cristalización se mencionan más adelante en la sección en relación con el sexto aspecto de la invención, es decir, las formas específicas del agente de la invención.

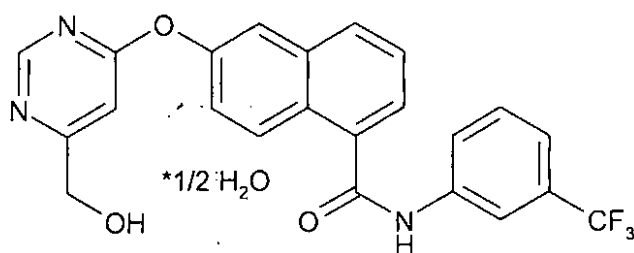
10

15

Sección D: Preparación de un hemi-hidrato de la fórmula (14)

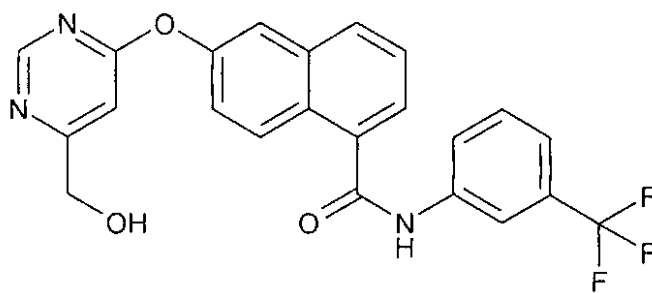
En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un hemi-hidrato de la fórmula (14):

20



este proceso comprende cristalizar un compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo:

5



13

Las condiciones adecuadas para la cristalización se mencionan más adelante en la sección en relación con el sexto aspecto de la invención, es decir, las formas específicas del agente de la invención.

Sección E: Preparación del hemi-hidrato molido (14')

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación del hemi-hidrato molido (14') mediante molienda y/o desbaratado de un hemi-hidrato de la fórmula (14).

Otra modalidad preferida de la invención es un proceso que comprende las Secciones B, C, opcionalmente D, y opcionalmente E.

Otra modalidad preferida de la invención es un proceso que comprende las Secciones B, C' y opcionalmente E.

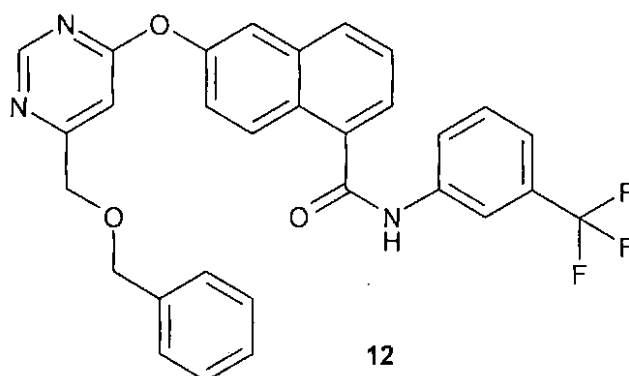
Otra modalidad preferida de la invención es un proceso que comprende las Secciones C, opcionalmente D, y opcionalmente E.

Otra modalidad preferida de la invención es un proceso que comprende las Secciones C' y opcionalmente E.

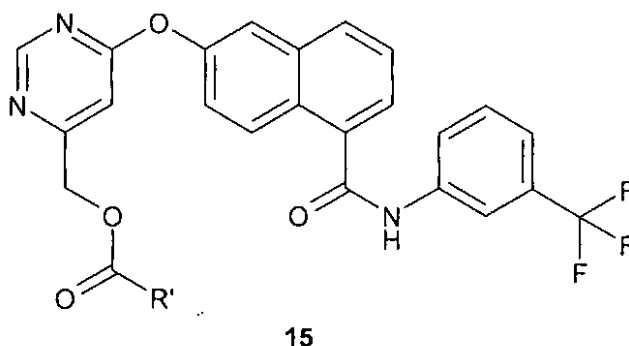
En otra modalidad, la presente invención se refiere a un

21

intermediario de la fórmula (12), o una sal del mismo:



En otra modalidad, la presente invención se refiere a un intermediario de la fórmula (15), o una sal del mismo:



en donde R' se selecciona a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal,

isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

5 Como se utiliza en la presente, el término "cloruro de acilo" se refiere a alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-C(O)-Cl, en donde alquilo se define como anteriormente.

 Como se utiliza en la presente, el término "anhídrido de ácido" se refiere a alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-C(O)-O-C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en donde alquilo se define como anteriormente.

10

 Como se utiliza en la presente, el término "grupo activador" se refiere al grupo respectivo resultante de la reacción de un ácido carboxílico con un agente activador, tal como anhídrido propan-fosfónico; cloruro de tionilo; cloruro de oxalilo; cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM), o carbodi-imidas adecuadas como, por ejemplo, di-ciclohexil-carbodi-imida (DCC), N,N'-di-isopropil-carbodi-imida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (EDC).

15

20 La invención se refiere, **en un cuarto aspecto**, a un método para la elaboración de las composiciones como se describen en la presente, el cual comprende el paso de combinar los excipientes como se describen en la presente, para obtener una matriz hidrofílica o hidrofóbica, combinar la matriz obtenida de esta manera con el agente de la invención, y opcionalmente agregar una fase acuosa (es

25

92

decir, una fase que contenga agua y excipientes solubles en agua).

Una composición de acuerdo con esta invención se puede preparar mediante procesos que son conocidos por sí mismos, pero que todavía no se aplican para las presentes composiciones, en donde, por consiguiente, se forman nuevos procesos. En general, la elaboración de una composición farmacéutica emplea procesos farmacéuticos convencionales, los cuales comprenden el paso de combinar el agente de la invención con una matriz, por ejemplo, mediante mezcla, disolución y/o liofilización. Estos pasos también pueden comprender calentamiento o enfriamiento de los materiales utilizados. Como se ilustra anteriormente, el agente de la invención está disponible de acuerdo con los procesos conocidos o de acuerdo con los procesos como se describen en la presente; los componentes individuales de la matriz son ya sea conocidos por sí mismos, o bien están disponibles de acuerdo con los procesos conocidos.

En una modalidad, la invención se refiere a un método para la elaboración de una composición como se describe en el primer aspecto de la invención (es decir, una composición del tipo de solución), el cual comprende los pasos de:

- combinar todos los excipientes líquidos no acuosos y el agente de la invención, y opcionalmente calentar la mezcla de 30°C a 95°C para obtener una solución,
- fundir los excipientes sólidos a una temperatura de entre 30°C y 95°C para obtener una fusión,
- combinar la solución y la fusión, de preferencia a una

temperatura de entre 30°C y 95°C,

- opcionalmente agregar agua o una fase acuosa a la mezcla combinada,
- opcionalmente enfriar la composición obtenida.

5 En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para la elaboración de una composición como se describe en el segundo aspecto de la invención (es decir, una composición del tipo de suspensión), el cual comprende los pasos de:

- combinar todos los excipientes a una temperatura de 10 entre 30°C y 95°C para obtener una fusión,
- agregar el agente de la invención, de preferencia a una temperatura de entre 30°C y 95°C, para obtener una suspensión,
- opcionalmente enfriar la composición obtenida.

La invención se refiere, en un quinto aspecto, al uso de la (3- 15 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico y a composiciones de la misma, en aplicaciones terapéuticas.

La Publicación Internacional Número WO 2006/059234 describe ciertos derivados del ácido naftalen-1-carboxílico, tales como la (3- 20 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, y diversos usos farmacéuticos de los mismos.

Los pacientes que sufren de enfermedades o condiciones dermatológicas, condiciones o daños de la retina, o enfermedades o 25 condiciones relacionadas con la dermatología cosmética, se pueden

beneficiar con el tratamiento con un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

5 Sin obligarse por la teoría, se cree que el agente de la invención es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual se piensa que tiene eficacia terapéutica en las enfermedades / trastornos con una desregulación/sobre-expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), (neo)-vascularización, angiogénesis impulsada por el factor de crecimiento endotelial vascular, e inflamación.

10 La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico es adecuada para el tratamiento, incluyendo la profilaxis y la demora del progreso, de: i) un gran número de enfermedades o condiciones dermatológicas; ii) dermatología cosmética.

15 Las composiciones que comprenden la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico son adecuadas para el tratamiento, incluyendo la profilaxis y la demora del progreso, de: i) un gran número de enfermedades o condiciones dermatológicas; ii) un gran número de
20 enfermedades, condiciones o daños de la retina; iii) dermatología cosmética.

El término "enfermedades dermatológicas", como se utiliza en la presente, incluye todos los tipos de enfermedades o condiciones dermatológicas en un mamífero (de preferencia un ser humano).

25 En particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-

hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma, es adecuada para el tratamiento de carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma, hemangiomas (tales como hemangiomas
5 infantiles, hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), linfangioma, malformaciones vasculares, granulomas piogénicos, angiofibroma, rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel, trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como
10 enfermedades bullosas) eczema, queloides, úlceras diabéticas, linfoedema, queratosis actínicas, verrugas vulgares (tales como verrugas plantares), acné y rinitis alérgica / conjuntivitis. De una manera más particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o
15 un polimorfo, o un solvato de la misma, es adecuada para el tratamiento de rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como enfermedades bullosas), eczema, hemangioma (tal como hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), y
20 acné. De una manera más particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma, es adecuada para el tratamiento de rosácea. De una manera más particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de
25

74

la misma, es adecuada para el tratamiento de rosácea eritematotelangiectática. De una manera más particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma, es adecuada para el tratamiento de rosácea pápulo-pustular. De una manera más particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma, es adecuada para el tratamiento de rosácea fimatosa. De una manera más particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma, es adecuada para el tratamiento de enfermedad de Morbihan.

En particular, las composiciones como se describen en la presente son adecuadas para el tratamiento de carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma, hemangiomas (tales como hemangiomas infantiles, hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), linfangioma, malformaciones vasculares, granulomas piogénicos, angiofibroma, soriasis, rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel, trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como enfermedad bullosa), eczema, queloides, úlceras diabéticas, linfoedema, queratosis actínicas, verrugas vulgares (tales como verrugas plantares), acné y rinitis alérgica / conjuntivitis. De una manera más

75

10 Feb

El término "dermatología cosmética", como se utiliza en la presente, incluye todos los tipos de enfermedades o condiciones o

daños de envejecimiento prematuro de la piel de un mamífero (de preferencia de un ser humano), en particular el envejecimiento prematuro de la piel inducido por ultravioleta (UV) de un ser humano y piel crónicamente fotodañada.

5 En particular, la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma, es adecuada para el tratamiento de telangiectasis, arrugas y/o pérdida de fibras elásticas.

10 En particular, las composiciones como se describen en la presente, son adecuadas para el tratamiento de telangiectasis, arrugas y/o pérdida de fibras elásticas.

15 En una modalidad, la invención se refiere a la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o a una sal, o a un polimorfo, o a un solvato de la misma, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, una enfermedad o condición dermatológica y/o en dermatología cosmética, seleccionada a partir de carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma, hemangiomas (tales como hemangiomas infantiles, 20 hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), linfangioma, malformaciones vasculares, granulomas piogénicos, angiofibroma, rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel, trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como 25 enfermedades bullosas), eczema, queloides, úlceras diabéticas,

linfedema, queratosis actínicas, verrugas vulgares (tales como verrugas plantares), acné, rinitis alérgica / conjuntivitis, telangiectasis, arrugas y/o pérdida de fibras elásticas.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-
5 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
iloxi)-naftalen-1-carboxílico o a una sal, o a un polimorfo, o a un
solvato de la misma, como un producto farmacéutico, en el
tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, una enfermedad
o condición dermatológica seleccionada a partir de rosácea,
10 dermatitis (tal como dermatitis atópica, dermatitis alérgica por
contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como
enfermedades bullosas), eczema, hemangioma (tal como
hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), y acné.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-
15 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un
solvato de la misma, como un producto farmacéutico, en el
tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-
20 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un
solvato de la misma, como un producto farmacéutico, en el
tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea
eritematotelangiectática.

25 En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-

trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un solvato de la misma, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea pápulo-
5 pustular.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un solvato de la misma, como un producto farmacéutico, en el
10 tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea fimatosa.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un solvato de la misma, como un producto farmacéutico, en el
15 tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, enfermedad de Morbihan.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un solvato de la misma, para la elaboración de un medicamento para el
20 tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica y/o en dermatología cosmética, seleccionada a partir de carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma, hemangiomas (tales como hemangiomas infantiles,
25

hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo),
linfangioma, malformaciones vasculares, granulomas piogénicos,
angiofibroma, rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica y
5 dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de
la piel (tales como enfermedades bullosas), eczema, queloides,
úlceras diabéticas, linfedema, queratosis actínicas, verrugas
vulgares (tales como verrugas plantares), acné, rinitis alérgica /
conjuntivitis, telangiectasis, arrugas y/o pérdida de fibras elásticas.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-
10 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un
solvato de la misma, para la elaboración de un medicamento para el
tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica
seleccionada a partir de rosácea, dermatitis (tal como dermatitis
15 atópica, dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios
crónicos de la piel (tales como enfermedades bullosas), eczema,
hemangioma (tal como hemangioma cutáneo, hemangioma capilar,
nevo flámeo), y acné.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la (3-
20 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o a una sal, o a un polimorfo, o a un
solvato de la misma, para la elaboración de un medicamento para el
tratamiento de rosácea.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un
25 método para el tratamiento de una enfermedad o condición

dermatológica; y/o en dermatología cosmética, seleccionada a partir del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma, hemangiomas (tales como hemangiomas infantiles, hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), linfangioma, malformaciones vasculares, granulomas piogénicos, angiofibroma, rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como enfermedades bullosas), eczema, queloides, úlceras diabéticas, linfoedema, queratosis actínicas, verrugas vulgares (tales como verrugas plantares), acné, rinitis alérgica / conjuntivitis, telangiectasis, arrugas y/o pérdida de fibras elásticas, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica seleccionada a partir del grupo que consiste en rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como enfermedades bullosas), eczema, hemangioma (tal como hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), y acné, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite

dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma.

5 En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica seleccionada a partir de rosácea, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de la (3-
10 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma.

 En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método como se describe en la presente, en donde la (3-trifluoro-
15 metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o una sal, o un polimorfo, o un solvato de la misma, para utilizarse en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma, hemangiomas (tales como hemangiomas infantiles, hemangioma
20 cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), linfangioma, malformaciones vasculares, granulomas piogénicos, angiofibroma, rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel, trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como enfermedades bullosas),
25 eczema, queloides, úlceras diabéticas, linfoedema, queratosis

actínicas, verrugas vulgares (tales como verrugas plantares), acné y rinitis alérgica / conjuntivitis, se administra en combinación con otra composición farmacéuticamente aceptable, ya sea de una manera simultánea o bien en secuencia.

5 Por consiguiente, en otra modalidad, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico / para utilizarse como un producto farmacéutico. Las composiciones de la invención son particularmente adecuadas y útiles en las aplicaciones tópicas, en particular dérmicas.

10 En otra modalidad, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente como, un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, una enfermedad o condición dermatológica; una enfermedad, condición o daño de la retina; y/o en dermatología cosmética.

15 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, una enfermedad o condición dermatológica; una enfermedad, condición o daño de la retina; y/o en dermatología cosmética,
20 seleccionada a partir de carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma, hemangiomas (tales como hemangiomas infantiles, hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), linfangioma, malformaciones vasculares, granulomas piogénicos, angiofibroma, soriasis, rosácea, dermatitis
25 (tal como dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto),

trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como enfermedades bullosas), eczema, queloides, úlceras diabéticas, linfoedema, queratosis actínicas, verrugas vulgares (tales como verrugas plantares), acné, rinitis alérgica / conjuntivitis, retinopatía (tal como retinopatía diabética o hipertensiva), degeneración macular relacionada con la edad (en particular degeneración macular relacionada con la edad (AMD) húmeda), y edema macular (incluyendo edema macular diabético), telangiectasis, arrugas y/o pérdida de fibras elásticas.

10 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, una enfermedad o condición dermatológica seleccionada a partir de soriasis, rosácea, dermatitis (tal como dermatitis atópica, 15 dermatitis alérgica por contacto), trastornos inflamatorios crónicos de la piel (tales como enfermedades bullosas), eczema, hemangioma (tal como hemangioma cutáneo, hemangioma capilar, nevo flámeo), y acné.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una 20 composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, una enfermedad o condición dermatológica; una enfermedad, condición o daño de la retina; y/o en dermatología cosmética, en particular en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, 25 soriasis y/o rosácea.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea.

5 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea eritematotelangiectática.

10 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea pápulo-pustular.

15 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, rosácea fimatosa.

20 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento de, enfermedad de Morbihan.

25 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica; una enfermedad, condición o daño de la retina; y/o en dermatología cosmética, en particular en el tratamiento de / para

utilizarse en el tratamiento de, soriasis y/o rosácea.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de rosácea.

5 En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica; una enfermedad, condición o daño de la retina; y/o en dermatología cosmética (en particular seleccionada a partir del grupo que consiste en soriasis y rosácea), cuyo tratamiento comprende
10 administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de una composición como se describe en la presente.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o condición
15 dermatológica seleccionada a partir de rosácea, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de una composición como se describe en la presente.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una
20 composición como se describe en la presente, como un producto farmacéutico, en el tratamiento de / para utilizarse en el tratamiento / para la elaboración de, un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la desregulación / sobre-expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La invención
25 también se refiere a un método para el tratamiento de una

enfermedad asociada con la desregulación / sobre-expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de una
5 composición como se describe en la presente

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método como se describe en la presente, en donde se administra una composición como se describe en la presente, en combinación con otra composición farmacéuticamente aceptable, ya sea de una
10 manera simultánea o bien en secuencia.

Para este tratamiento, la dosificación apropiada, desde luego, variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza química y de los datos farmacocinéticos del agente de la invención empleado, del tipo de composición utilizada, del huésped individual, y de la naturaleza y
15 gravedad de las condiciones que se estén tratando. Sin embargo, en general, para obtener resultados satisfactorios en los mamíferos superiores, por ejemplo en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.01 gramos a aproximadamente 1.0 gramos, de un compuesto de la presente
20 invención; convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

La invención se refiere, **en un sexto aspecto**, a las formas específicas del agente de la invención.

En una modalidad, la invención se refiere a la (3-trifluoro-metil-
25 fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-

carboxílico ("agente de la invención") en una forma cristalina. En particular, la invención se refiere a las formas de cristal como se definen en la presente, sustancialmente libres de otras formas polimórficas del agente de la invención.

5 En una modalidad adicional, la invención se refiere al agente de la invención en la forma de un solvato, en particular un hidrato, tal como un hemi-hidrato. La invención, por consiguiente, se refiere a una forma de cristal del agente de la invención, conteniendo este cristal adicionalmente uno o más tipos de moléculas de solvente en
10 una cantidad estequiométricamente definida, de preferencia un tipo de molécula de solvente, tal como agua, en la celosía del cristal. Se encontró que los hemi-hidratos tienen propiedades benéficas particulares: son modificaciones estables bajo condiciones ambientales y en soluciones que contienen agua. Los hemi-hidratos
15 se consideran en particular adecuados para la elaboración de las composiciones como se describen en la presente.

En una modalidad adicional, la invención se refiere al agente de la invención en la forma de un hemi-hidrato (forma del Cristal A), el cual comprende los siguientes picos de difracción en polvo de rayos-X a 7.4, 9.9 y 11.1° 2 Teta. Se puede observar una línea
20 característica en el diagrama de difracción de rayos-X en un ángulo de difracción 2Teta de 24.8° que tiene una fuerte intensidad. Se pueden observar líneas características adicionales, por ejemplo, a 7.4, 9.9, 11.1, 14.9 y 15.8° 2 Teta mediante la técnica de reflexión.

25 La línea característica a 15.8 se encuentra que es la forma del

cristal específica mediante la técnica de transmisión.

Más ampliamente, mediante la técnica de transmisión, la forma A se puede caracterizar por uno o varios de los picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 2.2, 6.6, 15.8, 19.4° 2Teta.

5 En una modalidad adicional, la invención se refiere al agente de la invención en la forma de un hemi-hidrato (forma del Cristal B), el cual comprende los siguientes picos de difracción en polvo de rayos-X (técnica de transmisión):

10 En una modalidad adicional, la invención se refiere al agente de la invención en la forma de un hemi-hidrato (forma del Cristal B), el cual comprende los siguientes picos de difracción en polvo de rayos-X a 4.4, 6.6 y 11.1° 2Teta. Se puede observar una línea característica en el diagrama de difracción de rayos-X en un ángulo de difracción 2Teta de 18.1° que tiene una fuerte intensidad. Se
15 pueden observar líneas características adicionales, por ejemplo, a 2.2, 4.4, 6.6, 11.1, 13.3 y 18.1° 2Teta mediante la técnica de reflexión.

La línea característica a 12.3 se encuentra que es la forma de cristal específica mediante la técnica de transmisión, a pesar de su
20 débil intensidad comparándose con las otras líneas.

Más ampliamente, mediante la técnica de transmisión, la forma B se puede caracterizar por uno o varios de los picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 2.2, 11.1, 12.3, 16.6 y 20.4° 2Teta.

25 Las intensidades relativas dependen de varios factores,

incluyendo el tamaño de partículas, la forma, y el método de preparación de la muestra, y por consiguiente, están sujetas a variación. Se han incluido para información solamente y de ninguna manera se pretende que limiten la invención. Los valores 2-Teta en la presente tienen un rango de error de +/- 0.2.

Se encontró que la forma del Cristal B es una modificación particularmente estable bajo condiciones ambientales, y por consiguiente, se prefiere para la elaboración de las composiciones como se describen en la presente.

10

Forma B en Transmisión

15

20

25

Ángulo 2-Teta	Intensidad
2.2	Alta
4.4	Baja
6.6	Baja
11.1	Media
12.3	Baja
13.3	Baja
16.6	Media
18.2	Media
18.7	Media

5

10

15

20

Ángulo 2-Teta	Intensidad
19.0	Media
19.2	Media
19.7	Media
20.1	Media
20.4	Media
21.4	Media
22.0	Media
23.2	Media
23.6	Media
24.8	Media
25.1	Alta
25.3	Media

Forma B en Reflexión:

25

Ángulo 2-Teta	Intensidad
2.2	Media

5

10

15

20

Ángulo 2-Teta	Intensidad
4.4	Baja
6.6	Media
11.1	Media
13.3	Media
16.5	Media
16.8	Media
17.5	Media
18.6	Media
19.1	Alta
19.7	Alta
20.0	Alta
20.4	Alta

Forma A en Transmisión

25

Ángulo 2-Teta	Intensidad
2.2	Alta

5

10

15

20

25

Ángulo 2-Teta	Intensidad
6.6	Media
15.8	Media
16.7	Alta
16.9	Media
18.2	Alta
18.4	Media
18.9	Alta
19.4	Alta
19.6	Alta
20.0	Media
20.2	Alta
20.7	Media
21.1	Media
21.8	Media
22.1	Media
24.8	Alta

5

Ángulo 2-Teta	Intensidad
25.1	Alta
25.6	Media
25.9	Media
26.2	Media
27.1	Media

10

Forma A en Reflexión:

15

Ángulo 2-Teta	Porcentaje de Intensidad
2.3	Alto
6.7	Medio
7.4	Bajo
9.9	Bajo
11.1	Medio
13.4	Medio
14.9	Medio

20

25

8d

5

10

15

20

25

Ángulo 2-Teta	Porcentaje de Intensidad
15.8	Medio
16.6	Medio
16.9	Medio
17.3	Medio
18.2	Alto
19.0	Alto
19.4	Alto
20.1	Alto
20.7	Medio
21.1	Alto
21.8	Alto
22.1	Alto
22.4	Medio
23.0	Medio
23.5	Alto

5

Ángulo 2-Teta	Porcentaje de Intensidad
24.0	Medio
24.8	Alto
25.1	Alto
25.6	Alto

10

Forma B en Reflexión (material altamente cristalino)

15

Ángulo 2-Teta	Porcentaje de Intensidad
2.3	Alto
4.5	Medio
6.7	Alto
8.9	Medio
11.1	Alto
13.4	Alto
17.9	Medio

20

25

AS

5

10

Ángulo 2-Teta	Porcentaje de Intensidad
20.1	Alto
22.4	Medio
24.7	Medio
26.9	Alto
29.2	Medio
31.5	Alto

15

20

25

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para la elaboración de las formas cristalinas del agente de la invención y / o a un método para purificar el agente de la invención, el cual comprende el paso de cristalizar el agente de la invención a partir de una solución que contiene o que consiste en alcohol de 1 a 4 átomos de carbono. Los materiales de partida adecuados para este método incluyen al agente de la invención a) en una forma cruda (es decir, que contiene impurezas), o b) en una forma amorfa, o c) en una forma cristalina indeseada.

De una manera conveniente, este método comprende los pasos de:

- disolver el agente de la invención en un alcohol de 1 a 4

átomos de carbono, el cual puede contener hasta el 30 por ciento en peso de solventes adicionales, a una temperatura elevada, tal como a la temperatura de reflujo,

▪ cristalizar la solución a temperaturas reducidas, tales como de -5°C a $+35^{\circ}\text{C}$, opcionalmente mediante la adición de cristales de siembra,

▪ separar los cristales obtenidos del agente de la invención,

▪ remover el solvente bajo presión reducida, para obtener el agente cristalino puro de la invención, o un solvato del mismo.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para la elaboración de hemi-hidratos del agente de la invención, el cual comprende los pasos de:

▪ disolver el agente de la invención en un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede contener hasta el 30 por ciento en peso de agua, a una temperatura elevada, tal como a la temperatura de reflujo,

▪ efectuar la cristalización a temperaturas reducidas, tales como de -5°C a $+35^{\circ}\text{C}$, opcionalmente mediante la adición de cristales de siembra,

▪ separar los cristales obtenidos del agente de la invención,

▪ remover el solvente a bajas temperaturas y bajo un vacío suave, por ejemplo, debajo de 50°C , ≥ 30 mbar, hasta que el contenido de agua esté en el intervalo de entre el 2.2 por ciento y el

3.0 por ciento, para obtener el agente de la invención como el hemi-hidrato.

- De una manera alternativa, el último paso puede ser reemplazado por remover el solvente bajo presión reducida, seguido por rehidratación, para obtener el agente de la invención como el hemi-hidrato.

El proceso de purificación / elaboración del agente de la invención se puede describir como sigue:

Paso 1: El agente crudo de la invención se mezcla con un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, el cual opcionalmente contiene hasta el 30 por ciento en peso de agua. Los alcoholes preferidos son metanol, etanol, propanol normal e isopropanol, de una manera particularmente preferible, etanol. (La presencia de cierta cantidad de agua, la cual es prácticamente un anti-solvente de la sustancia de fármaco, en el solvente mencionado, puede disminuir la solubilidad de la sustancia de fármaco hasta un valor apropiado que haga posible la comercialización del proceso. Por otra parte, el agua es necesaria para la formación del hidrato deseado).

Paso 2: La mezcla obtenida se pone a reflujo para obtener una solución transparente. Opcionalmente, se conduce una filtración clara. Si al principio la sustancia de fármaco se disuelve en el solvente puro, o en el solvente que contiene menos de la cantidad de agua deseada, se puede cargar agua adicional en la solución transparente para alcanzar el contenido de agua deseado, siempre que la solución permanezca clara sin precipitados.

Paso 3: La solución obtenida se enfría entonces lentamente para obtener una solución meta-estable; por ejemplo, hasta $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente $0.5^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$.

5 Paso 4: Se inicia la cristalización, por ejemplo, mediante la adición de cristales de siembra. Esto induce un proceso de cristalización controlado con el objeto de tener la forma, la estructura del cristal y la morfología deseadas. La cristalización sembrada también puede minimizar la presentación de una precipitación
10 repentina, la cual cuenta hasta un gran grado para la formación de partículas finas y para el efecto de la mala purificación debido a la inclusión de especies de impurezas en los cristales. Los cristales de siembra preparados, por ejemplo, mediante molienda del material grueso, deben ser partículas finas con una distribución de tamaños
15 de partículas estrecha. La cantidad de material de siembra puede ser del 0.01 por ciento al 1 por ciento en peso del agente crudo de la invención. Después de la siembra, la solución se convierte en una suspensión turbia y, después de sostener durante cierto tiempo a una temperatura constante, permanece turbia.

20 Paso 5: El sistema se enfría adicionalmente, por ejemplo, hasta $0-5^{\circ}\text{C}$ con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente $0.1^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ o menos. El enfriamiento lento asegura una velocidad de crecimiento del cristal lenta a moderada, la cual es crucial para obtener cristales con la estructura y pureza deseadas.

25 Paso 6: La suspensión obtenida de esta manera se filtra, y

100-1000
100-1000
100-1000
100-1000
100-1000

8X

el material húmedo sobre el filtro se lava con una mezcla de alcohol/H₂O (proporción de 1:1) durante 2 a 3 veces. Opcionalmente la torta del filtro se lava adicionalmente de 1 a 2 veces con H₂O pura.

5 Paso 7: El material húmedo aislado se seca a bajas temperaturas y bajo un vacío suave, por ejemplo, debajo de 50°C, ≥ 30 mbar, hasta que el contenido de agua esté en el intervalo del 2.2 por ciento al 3.0 por ciento. En el caso de sobre-secarse, se lleva a cabo el paso de rehidratación en un intervalo de humedad relativa
10 (RH) del 20 al 90 por ciento durante un tiempo fijo para volver a obtener la forma cristalina del hemi-hidrato B. De esta manera se obtiene el hemi-hidrato cristalino, el polimorfo B del compuesto de la invención, y se confirma mediante difracción en polvo de rayos-X (XRPD), análisis termogravimétricos, y titulación de Karl-Fischer.

15 En una modalidad adicional, la invención se refiere al agente de la invención que se puede obtener mediante, o que se obtiene mediante, un proceso como se describe en la presente.

Modos para Llevar a Cabo la Invención

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin
20 limitar su alcance. Se entiende que la invención no está limitada a las modalidades estipuladas en la presente, sino que abarca todas las formas de las mismas que entren en el alcance de la divulgación.

Las temperaturas se dan en grados Celsius (°). A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura
25 ambiente bajo una atmósfera de N₂. Los valores R_f que indican la

proporción de la distancia movida por cada sustancia a la distancia movida por el frente de eluyente se determinan sobre placas de capa delgada de gel de sílice (Merck, Darmstadt, Alemania), mediante cromatografía de capa delgada, utilizando el sistema de solventes mencionado respectivo.

Abreviaturas:

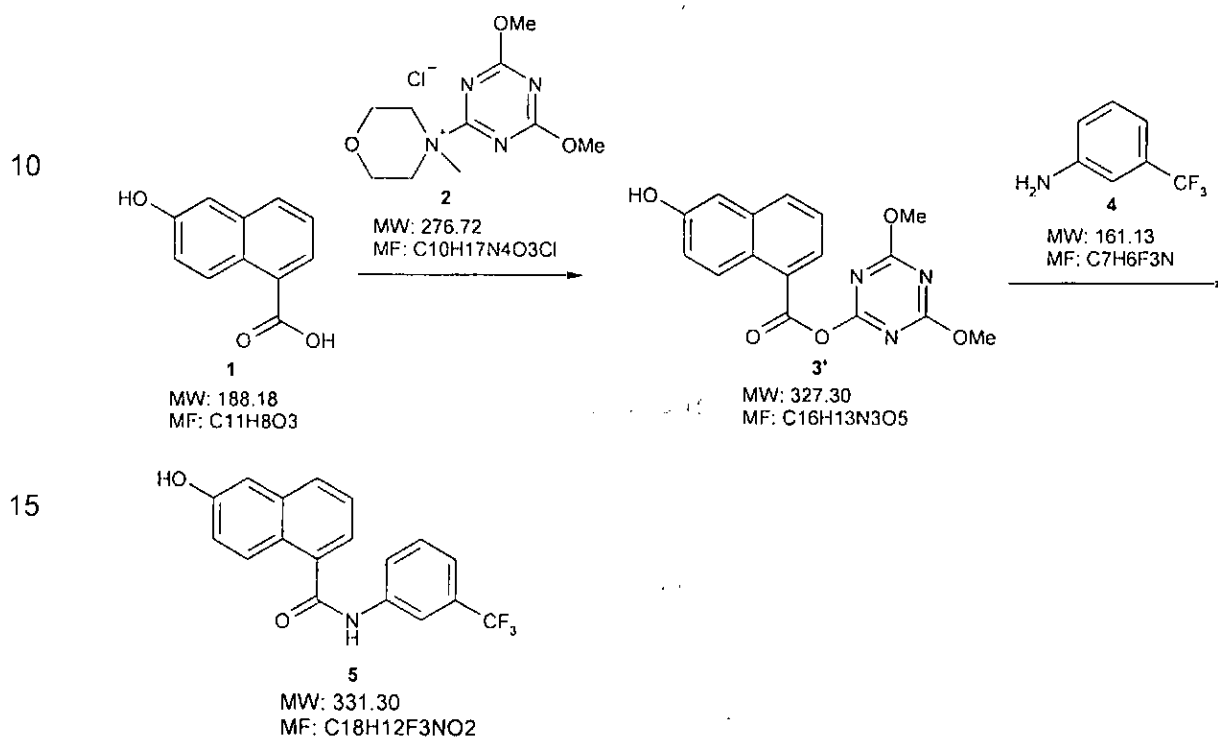
	Anal.	análisis elemental (para los átomos indicados, la diferencia entre el valor calculado y medido ≤ 0.4 por ciento)
10	salmuera	solución saturada de NaCl en H ₂ O
	conc.	concentrado
	DEPC	ciano-fosfonato de dietilo
	DIPE	di-isopropil-éter
	DMAP	dimetil-amino-piridina
15	DMTMM	cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio
	eq.	equivalente
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
20	HPC	hidroxi-propil-celulosa
	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
	ICH	Conferencia Internacional sobre la Armonización
	p.f.	punto de fusión
25	MPLC	cromatografía de líquidos a presión media

		(Sistema Combi Flash: SiO_2 en fase normal; sistema Gilson: Nucleosil C18 en fase inversa ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ + ácido trifluoro-acético), producto obtenido como la base libre después de la neutralización con NaHCO_3)
5	MS	espectro de masas
	NMM	N-metil-morfolina
	NMP	N-metil-pirrolidona
	prep-HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión de preparación; sistema Waters; columna: Atlantis ^{MR} en fase inversa (100 x 19 milímetros), dC18 OBD ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), 5 micras, producto generalmente obtenido como una sal de ácido trifluoro-acético después de la liofilización.
10		
15	Anhídrido propil-fosfónico	Anhídrido de ácido N-propil-fosfónico, trimero cíclico [68957-94-8]; al 50 por ciento en DMF
20	R_f	proporción de frentes (TLC)
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	THF	tetrahidrofurano (destilado a partir de Na/benzofenona)
25	TFA	ácido trifluoro-acético

TLC cromatografía de capa delgada
 t_{Ret} tiempo de retención (HPLC)
 trifosgeno carbonato de bis-(tricloro-metilo)
 "Mod" o

5 "modificación" en la presente también es referida "forma de cristal"

A. Agente de la invención



Ejemplo A: 4,6-dimetoxi-[1,3,5]-triazin-2-il-éster del ácido 6-hidroxinaftaleno-1-carboxílico

20 Se suspendió el ácido 6-hidroxinaftaleno-1-carboxílico (65.0 gramos, 1.0 equivalentes) a 20°C en acetonitrilo (975 mililitros). La suspensión se enfrió a 10°C y se le agregó DMTMM (105 gramos, 1.1 equivalentes) durante un periodo de 30 a 60 minutos, manteniendo la

25 temperatura de 10°C a 15°C. Después de agitar la mezcla a 20°C

durante 15 horas, se le agregó agua (975 mililitros) durante un periodo de 30 a 60 minutos. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 3 horas, y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó con agua y se secó a 50°C bajo un vacío total, para dar el 4,6-dimetoxi-[1,3,5]-triazin-2-il-éster del ácido 6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico (96.1 gramos, 85 por ciento de la teoría).

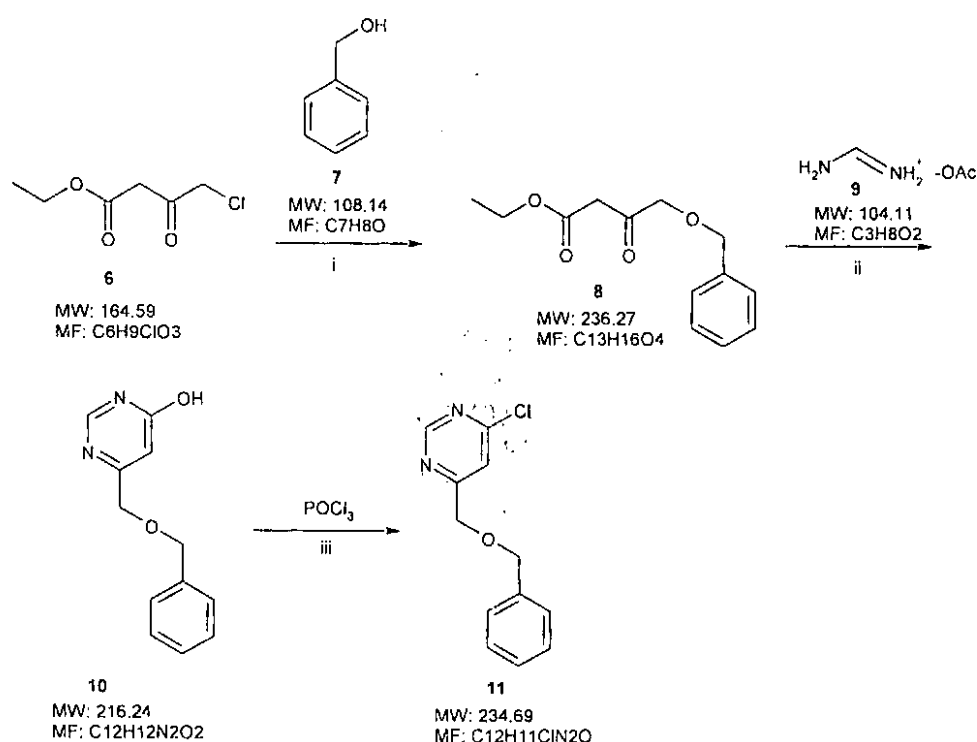
¹H-RMN (DMSO-d₆): 10.16 (1H); 8.73 (1H); 8.18 (2H); 7.59 (1H); 7.33 (2H); 4.01 (6H). MS (ESI, m/e) 326 [M-H]⁻. p.f.: 166 - 168°C.

Ejemplo B: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico

Entonces se disolvió el 4,6-dimetoxi-[1,3,5]-triazin-2-il-éster del ácido 6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico (60.0 gramos, 1.0 equivalentes) en N-metil-2-pirrolidinona (185 mililitros) a 20°C. A la solución resultante, se le agregó 3-trifluoro-metil-fenil-amina [CAS 98-16-8] (44.3 gramos, 1.5 equivalentes), durante un periodo de 30 minutos. La mezcla entonces se calentó a 55°C durante 16 horas, y entonces se enfrió a 22°C. Después de la adición de acetato de etilo (600 mililitros), la mezcla se agitó a 22°C durante otros 60 minutos. La mezcla entonces se filtró, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (60 mililitros). Las capas de los filtrados combinados se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución de HCl 2 N, agua, solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se concentró

parcialmente a 40°C bajo presión reducida, y se le agregó tolueno (600 mililitros) a 60°C durante 1 a 2 horas. La suspensión se concentró parcialmente bajo presión reducida a 60°C, y se agregó tolueno (300 mililitros) a 40°C. Después de calentar la suspensión a 80°C durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a 20°C dentro de 6 horas, y los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó con tolueno y se secó a 50°C, para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico (46.2 gramos, 76 por ciento de la teoría) como un polvo grisáceo.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 10.82 (1H); 9.90 (1H); 8.32 (1H); 8.05 (1H); 7.98 (1H); 7.85 (1H); 7.60 (1H); 7.53 (1H); 7.50 (1H); 7.46 (1H); 7.21 (1H); 7.15 (1H). MS (ESI, m/e) 332 [M+H] $^+$. p.f.: 201-202°C. IR (v/cm-1): 3267, 3094, 2707, 1639, 1557, 1439, 1332, 1166, 1122, 793.



90

Ejemplo C: Etil-éster del ácido 4-benciloxi-3-oxo-butírico [CAS 67354-34-1]

Se suspendió hidruro de sodio (23.9 gramos, 2.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (280 gramos) a temperatura ambiente. La mezcla entonces se enfrió a 15°C, y se le agregó fenil-metanol [CAS 185532-71-2] (32.4 gramos, 1.0 equivalentes), dentro de 30 minutos, mientras que se mantenía la temperatura debajo de 15°C. A la solución resultante se le agregó el etil-éster del ácido 4-cloro-3-oxo-butírico [CAS 638-07-3] (49.4 gramos, 1.0 equivalentes), dentro de 30 minutos, mientras que se mantenía la temperatura debajo de 15°C. La solución entonces se agitó a 80°C durante 18 horas, y subsiguientemente se enfrió a 15°C. Se agregó agua (100 mililitros), y la mezcla se concentró parcialmente al vacío a 30°C para remover el tetrahidrofurano. Se le agregó una solución acuosa de ácido cítrico, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron a 30°C bajo presión reducida, para dar el etil-éster del ácido 4-benciloxi-3-oxo-butírico (70.0 gramos, 99 por ciento de la teoría) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃): 7.37 (?H); 4.60 (?H); 4.13 (?H); 3.51 (?H); 1.26 (?H).

Ejemplo D: 6-benciloxi-metil-pirimidin-4-ol [CAS 188177-37-9]

Se agregó metóxido de sodio (67.8 gramos de solución en metanol al 30 por ciento, 2.5 equivalentes) al metanol (320 gramos) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 5°C, se agregó

acetato de formamidina [CAS 3473-63-0] (23.4 gramos, 1.5 equivalentes), seguido por la adición del compuesto 8 (35.4 gramos, 1.0 equivalentes en 50 mililitros de metanol) dentro de 30 minutos, mientras que se mantenía la temperatura debajo de 5°C. La mezcla se agitó a 22°C durante 3 días, y entonces se concentró parcialmente a 30°C bajo presión reducida, para remover el metanol. Se agregaron agua y una solución acuosa de ácido cítrico, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y se concentraron a 30°C bajo presión reducida. Se agregó acetato de isopropilo, y los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó con acetato de isopropilo, y se secó a 22°C al vacío, para dar el 6-benciloxi-metil-pirimidin-4-ol (25.9 gramos, 80 por ciento de la teoría) como un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 13.39 (1H); 8.12 (1H); 7.38 – 7.26 (5H); 6.70 (1H); 4.67 (2H); 4.45 (2H). MS (ESI, m/e) 217 [M+H]⁺. p.f.: 102-103°C.

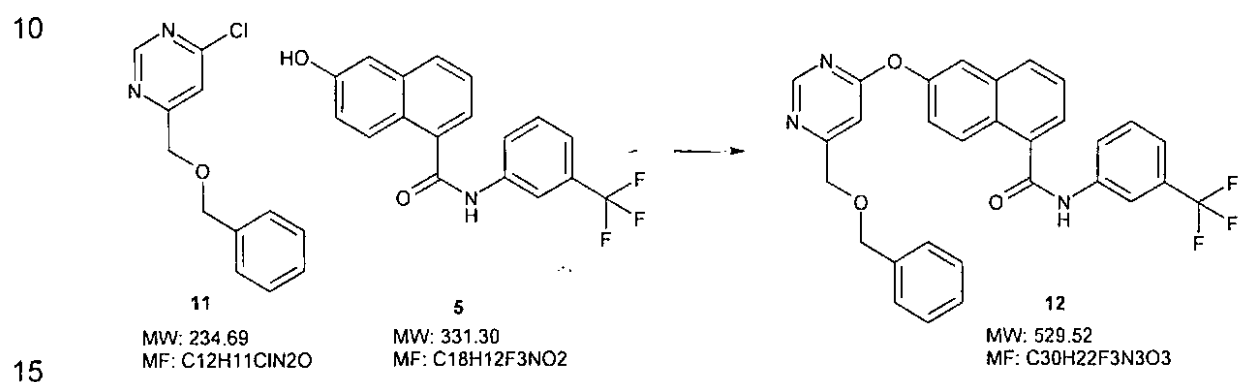
Ejemplo E: 4-benciloxi-metil-6-cloro-pirimidina [CAS 914802-11-2]

Se suspendió el 6-benciloxi-metil-pirimidin-4-ol (10.8 gramos, 1.0 equivalentes) en tolueno (150 mililitros) a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le agregaron oxicloruro de fósforo (30.6 gramos, 4.0 equivalentes), y tripropil-amina (21.3 gramos, 3.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó luego a 40°C durante 1 hora. A 5°C, se agregó una solución acuosa de hidróxido de amonio,

al

y se separaron las fases de la emulsión resultante. La capa orgánica se lavó con agua, y entonces se pasó a través de un cojín de gel de sílice. El filtrado se concentró a 30°C bajo un vacío reducido para obtener la 4-benciloxi-metil-6-cloro-pirimidina (8.19 gramos, 70 por ciento de la teoría) como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8.98 (1H); 7.64 (1H); 7.40 - 7.29 (5H); 4.65 (4H). MS (ESI, m/e) 235 [M+H]⁺. IR (ν/cm⁻¹): 3032; 2863; 1569; 1536; 1454; 1318; 1111; 1091; 904; 744.

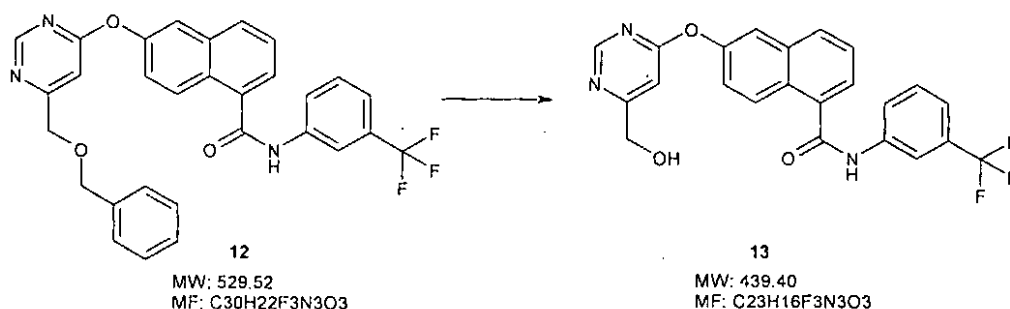


Ejemplo F: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico

A una suspensión de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico (16.6 gramos, 1.0 equivalentes), y carbonato de potasio (20.7 gramos, 3.0 equivalentes) en N-metil-2-pirrolidona (40 mililitros) a 100°C, se le agregó una solución del compuesto 11 (12.3 gramos, 1.05 equivalentes) en N-metil-2-pirrolidona (15.0 mililitros), dentro de aproximadamente 60 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C, se agregaron

acetato de isopropilo (220 mililitros), y solución acuosa de cloruro de sodio (220 mililitros, solución al 10 por ciento por masa/masa). La capa orgánica se lavó entonces utilizando una solución acuosa de ácido cítrico (216 mililitros, solución al 5 por ciento por masa/masa), y agua (110 mililitros). Subsiguientemente se separó el solvente de la capa orgánica, se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen inicial a 40°C bajo presión reducida, y se agregó tolueno (150 mililitros). La mezcla resultante se volvió a concentrar a 40°C bajo presión reducida, y se agregó tolueno (150 mililitros). La suspensión resultante se enfrió a 0°C - 5°C, y los sólidos se aislaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó con tolueno, y se secó a 55°C bajo un vacío total, para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (23.1 gramos, 87 por ciento de la teoría) como un sólido grisáceo fino.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 10.96 (1H); 8.72 (1H); 8.33 (2H); 8.11 (1H); 8.03 (1H); 7.92 (1H); 7.84 (1H); 7.70-7.62 (2H); 7.50 (2H); 7.36 - 7.27 (5H); 7.16 (1H); 4.65 (2H); 4.63 (2H). MS (ESI, m/e) 530 [M+H]⁺. p.f.: 123-124°C. IR (ν/cm⁻¹): 3269; 3026; 2864; 1650; 1553; 1370; 1337; 1169; 1129; 700.



Ejemplo G (condiciones a): (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico

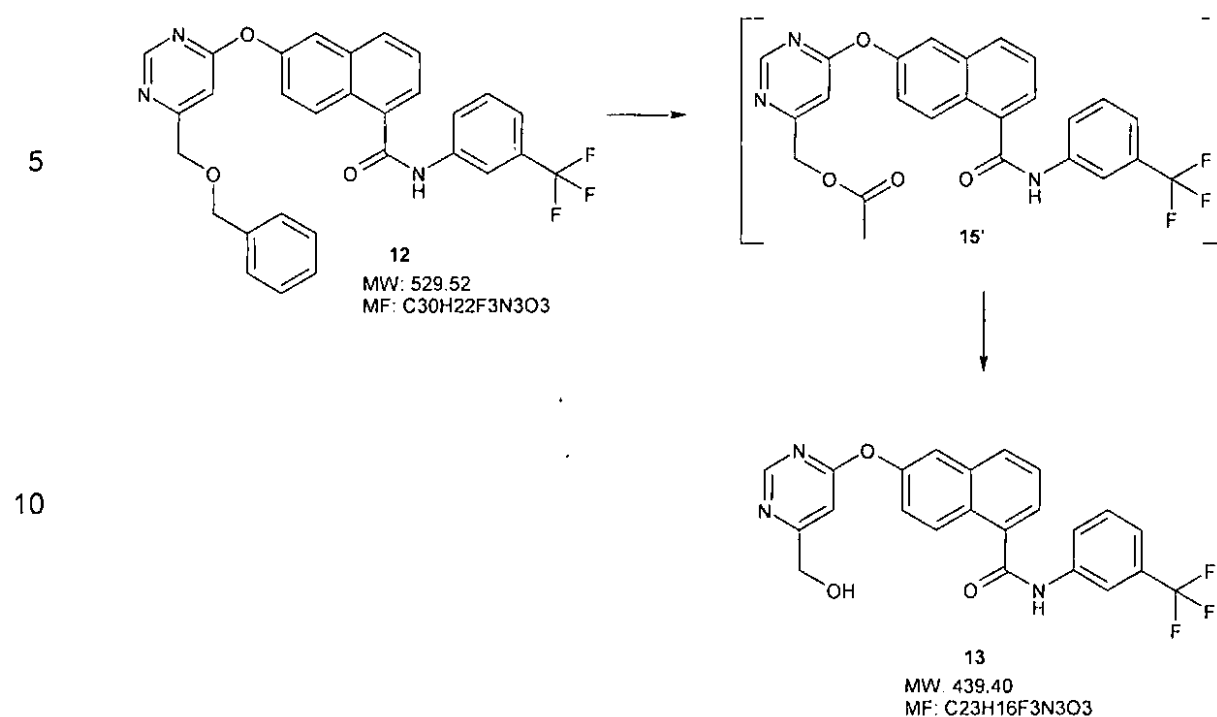
Se calentó la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (20.0 gramos, 1.0 equivalentes) en una mezcla de ácido trifluoro-acético (108 gramos, 25 equivalentes), y tolueno (10 mililitros) a 70°C durante 17 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 22°C, y subsiguientemente se apagó a través de la adición de una mezcla de una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (300 gramos), y cloruro de sodio (55.0 gramos) de 5°C a 10°C. El pH de la solución resultante entonces se ajustó de 6 a 9 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N (22 mililitros). A la suspensión resultante se le agregó 2-metil-tetrahidrofurano (240 mililitros), y la mezcla se agitó a 30°C hasta que se disolvieron todos los sólidos. Las fases se separaron, y la capa orgánica se trató opcionalmente con carbón activado, opcionalmente se filtró sobre óxido de aluminio, y se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y agua. Finalmente, la capa orgánica se concentró parcialmente a 40°C bajo presión reducida, y se agregó tolueno (150 mililitros). La suspensión resultante se enfrió a 22°C, y los sólidos se aislaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó con tolueno y se secó a 50°C bajo un vacío total, para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (14.4 gramos, 87 por ciento de la teoría) como un sólido

grisáceo fino.

Ejemplo G (condiciones b): (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico

Se suspendió la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (10.0 gramos, 1.0 equivalentes) en dicloro-metano (50.0 mililitros) a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió de -5°C a 0°C, y se agregó ácido metan-sulfónico (36.3 gramos, 20.0 equivalentes) dentro de 90 minutos, mientras que se mantenía la temperatura entre -5°C y 5°C. La solución entonces se calentó a 20°C, y la solución se agitó a 20°C durante 8 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió de -5°C a 0°C, y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (133 mililitros). Después de la agitación a 20°C durante 2 horas, la suspensión se filtró, y la torta del filtro se lavó con agua y etanol. El material aislado se secó a 50°C al vacío, para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (7.5 gramos, 90 por ciento en teoría) como un sólido grisáceo.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 10.96 (1H); 8.67 (1H); 8.34 (2H); 8.11 (1H); 8.02 (1H); 7.91 (1H); 7.83 (1H); 7.70-7.61 (2H); 7.50 (2H); 7.12 (1H); 5.68 (1H); 4.56 (2H). MS (ESI, m/e) 440 [M+H]⁺. IR (ν/cm⁻¹): 3281; 3065; 2852; 1650; 1553; 1372; 1337; 1166; 1132; 700.



15 Ejemplo H: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico

Se suspendió la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (10.0 gramos, 1.0 equivalentes) en anhídrido acético (16.2 gramos, 8.4 equivalentes) a temperatura ambiente. La suspensión entonces se calentó a 70°C, se agregó ácido sulfúrico al 97 por ciento (5.52 gramos = 2.9 equivalentes), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 40°C y subsiguientemente se apagó a través de la adición a una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (124 mililitros), mientras que se

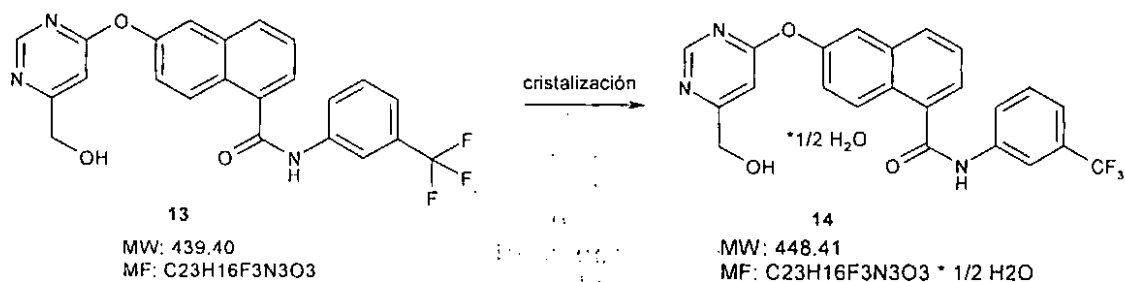
20

25

mantenía la temperatura debajo de 20°C. A la mezcla resultante se le
 agregó 2-metil-tetrahidrofurano (75 mililitros) a 30°C, la capa
 orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de carbonato
 ácido de sodio (25 mililitros). La capa orgánica entonces se trató
 5 opcionalmente con carbón activado y opcionalmente se filtró sobre
 óxido de aluminio. La solución que contenía el 6-[5-(3-trifluoro-metil-
 fenil-carbamoyl)-naftalen-2-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido
 acético subsiguientemente se calentó a 50°C, y se agregaron
 metanol (20 mililitros) y metóxido de sodio (0.150 mililitros de una
 10 solución en metanol al 30 por ciento, 0.04 equivalentes). La mezcla
 se agitó a 50°C durante 5 horas, y se agregaron 2-metil-
 tetrahidrofurano y agua. Después de la separación de fases a 20°C,
 la capa orgánica se lavó con agua y se concentró parcialmente a
 40°C bajo presión reducida. Se le agregó tolueno, y la suspensión
 15 resultante se enfrió a 22°C, y los sólidos se aislaron mediante
 filtración. La torta del filtro se lavó con tolueno y se secó a 50°C bajo
 un vacío total para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-
 (6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (7.08 gramos,
 85 por ciento de la teoría) como un sólido grisáceo fino.

20

25



11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100

Ejemplo 1: Hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico:

Se disolvió la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (9.0 gramos) en una mezcla de etanol (87.3 mililitros) y agua (7.6 mililitros) a 65°C. La solución se filtró caliente, y entonces se enfrió de 55°C. a 55°C, se agregó suspensión de siembra a la solución con el objeto de inducir la cristalización. La suspensión se enfrió de manera lineal a 0°C dentro de 8 horas, y los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó con una mezcla de etanol y agua, y se secó a 40°C bajo presión reducida, para dar el hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (7.5 gramos, 83 por ciento de la teoría) como el hemi-hidrato en la forma de cristales blancos.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 10.96 (1H); 8.67 (1H); 8.34 (2H); 8.11 (1H); 8.02 (1H); 7.91 (1H); 7.83 (1H); 7.70-7.62 (2H); 7.49 (2H); 7.12 (1H); 5.69 (1H); 4.56 (2H). MS (ESI, m/e) 440 [M+H]⁺. p.f.: 182°C. IR (v/cm⁻¹): 3281; 3065; 2851; 1650; 1553; 1372; 1337; 1165; 1131; 700.

Proceso descrito en la Publicación Internacional Número WO 2006/059234

Ejemplo 1: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico

A 1.16 gramos (2.41 milimoles) del etil-éster del ácido 6-[5-(3-

trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-naftalen-2-iloxi]-pirimidin-4-carboxílico en 40 mililitros de terbutanol, se les agregan 218 miligramos (5.76 milimoles) de NaBH_4 y la mezcla se agita durante 1 hora a 70°C . Entonces se agregan 109 miligramos adicionales de NaBH_4 y la
 5 agitación se continúa durante 1 hora adicional a 80°C . La mezcla de reacción se concentra al vacío, y el residuo se vuelve a disolver en EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase acuosa separada se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavan con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentra después de
 10 la adición de SiO_2 . Este polvo se pone encima de una columna de SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 2:1 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ EtOAc): Primeramente se eluye el producto secundario de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico {MS: $[\text{M}+1]^+ = 424$; TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 1:1): $R_f = 0.33$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 15.1$ }, seguida por
 15 el compuesto del título: p.f.: $183-184^\circ\text{C}$; MS: $[\text{M}+1]^+ = 440$; TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 1:1): $R_f = 0.13$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 14.3$; Análisis: C, H, N, F.

Condiciones de HPLC: t_{Ret} : tiempo de retención [minutos] para el Sistema A: Gradiente lineal del 20 al 100 por ciento de CH_3CN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y H_2O (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) en 13 minutos + 5 minutos con el 100 por
 20 ciento de CH_3CN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento); detección a 215 nanómetros, velocidad de flujo de 1 mililitro/minuto a 25°C ó 30°C . Columna: Nucleosil 120-3 C18 (125 x 3.0 milímetros).

25 Ejemplo 2: Hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del

as

ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico,
modificación B

Síntesis:

En un reactor de vidrio de 250 mililitros, se disolvieron 9
5 gramos de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-
metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico cruda en 81 gramos de
una mezcla de etanol/agua (proporción = 9:1) a 65°C. Después de
enfriar a 55°C, se agregaron 9 miligramos de cristales de siembra de
la ((3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-
10 pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación B, micronizada)
con el objeto de inducir la cristalización. La solución turbia se enfrió
a 0°C dentro de 8 horas. La suspensión se aisló sobre una frita de
filtro, y el producto húmedo se lavó 3 veces con 20 gramos de una
mezcla de etanol/agua (1:1), y entonces se lavó adicionalmente dos
15 veces con 20 gramos de agua pura. El producto húmedo se secó en
un horno a 40°C y 30 mbar durante 17 horas; se obtuvieron 7.50
gramos de un producto blanco.

Análisis:

La titulación de Karl-Fischer del producto resultante mostró un
20 contenido de agua del 2.80 por ciento.

El análisis TGA confirmó que el producto era el hemi-hidrato de
(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-
iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación B.

El análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se llevó a
25 cabo como se describe más adelante; esto también confirmó que el

producto era el hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación B. La Figura 1 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) obtenido en la geometría de reflexión; la contribución del fondo se debe a una lámina Kapton que se utiliza para proteger la muestra. Los parámetros del instrumento fueron como sigue: Difractómetro de Rayos-X Bruker D8 Advance, Modo de reflexión, Rango de exploración: 2° - 40° (valor 2Teta), CuK α (45 kV, 40 mA). Además se observó que si la sustancia de fármaco no está molida, se observan algunos fenómenos de fuerte orientación preferencial, cuando se utilizan los mismos parámetros del instrumento. Se cree que el patrón se podría evaluar de una manera diferente, pero si se muele, corresponde a la modificación B. La Figura 4 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) obtenido en la geometría de transmisión. Los parámetros del instrumento fueron como sigue: Difractómetro de Rayos-X Bruker D8 Vario, Modo de transmisión, Rango de exploración: 2° - 40° (valor 2Teta), CuK α (45 kV, 40 mA). Temperatura: 20°C.

Ejemplo 3: Hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación B

Similar al Ejemplo 2, pero empezando con 12 gramos de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico cruda que se disolvieron en 88 gramos de una mezcla de n-propanol/agua (proporción = 9.8:0.2), y siguió el

af

mismo procedimiento de cristalización. Después de la filtración de la suspensión del cristal, el producto húmedo se lavó 3 veces con una mezcla de n-propanol/agua (proporción = 1:1). El material entonces se secó a 40°C y 30 mbar durante 24 horas. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) y el análisis TGA mostraron que el producto era el hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación B.

5 Ejemplo 4 Hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del
ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico,
10 modificación A

Similar al Ejemplo 2, pero el material húmedo después de la filtración se seca a 40°C y 12 mbar durante 24 horas.

El análisis TGA confirmó que el producto era el hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación A.

El análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se llevó a cabo como se describe más adelante; esto también confirmó que el producto era el hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación A. La Figura 3 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) obtenido en la geometría de reflexión; la contribución del fondo se debe a una lámina Kapton que se utiliza para proteger la muestra. Los parámetros del instrumento fueron como sigue: Difractómetro de Rayos-X Bruker D8 Advance, Modo de reflexión, Rango de exploración: 2° - 40° (valor 2Teta), CuK α (45 kV,

40 mA). La Figura 5 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) obtenido en la geometría de transmisión. Los parámetros del instrumento fueron como sigue: Difractómetro de Rayos-X Bruker D8 Vario, Modo de transmisión, Rango de exploración: 2° - 40° (valor 2Teta), CuK α (45 kV, 40 mA). Temperatura: 20°C.

Ejemplo 5: Hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, modificación A

10 Similar al Ejemplo 3, pero el material húmedo después de la filtración se seca a 40°C y 10 mbar durante 24 horas. La difracción en polvo de rayos-X y el TGA muestran que el producto es el hemi-hidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico sobre-secado, modificación A.

15 **B Composiciones farmacéuticas, tipo de solución**

Se preparó un ungüento mediante la combinación de los excipientes como se indican más adelante, con el agente de la invención, específicamente todos los componentes como se indican más adelante, excepto agua, ácido cítrico y HPC, se combinaron y se calentaron a 65°C para obtener una fusión. El agua y, cuando fue aplicable, HPC y ácido cítrico, se calentaron hasta 65°Cm y se agregaron a esta temperatura a la fusión obtenida. La composición obtenida se enfrió lentamente a temperatura ambiente para obtener una composición del tipo de solución. El agente de la invención se
25 obtuvo como se describe anteriormente.

dx

		Ungüento Var A [%]	Ungüento Var B [%]	Ungüento Var C [%]	Ungüento Var E [%]
5	Agente de la invención	0.8	0.8	0.8	1.0
	Polietilenglicol 400 PF	55.0	55.0	55.0	55.0
10	Polietilenglicol 3000 PH	25.0	-	-	25.0
	Polietilenglicol 4000	-	-	28.0	-
15	Polietilenglicol 6000	-	28.0	-	-
	Hidroxi-propil- celulosa	0.8	-	-	-
20	Ácido benzoico	-	-	-	0.15
	Alcohol estearílico	-	-	-	1.0
25	Alcohol cetílico	-	-	-	1.0

	Ungüento Var A [%]	Ungüento Var B [%]	Ungüento Var C [%]	Ungüento Var E [%]
Butil-hidroxi- tolueno (BHT)	0.1	0.1	0.1	-
Ácido cítrico anhidro	0.07	0.07	0.07	-
Agua nanopura	18.23	16.03	16.03	16.85

C Composiciones farmacéuticas, tipo de suspensión

Se preparó un ungüento mediante la combinación de los excipientes como se indican más adelante, con el agente de la invención. De una manera específica, todos los componentes como se indican más adelante, excepto para el agente de la invención, se combinaron y se calentaron a 85°C para obtener una fusión. La fusión obtenida se enfrió a 70°C. El agente de la invención se calentó para agregarse a esta temperatura. La composición obtenida se enfrió lentamente a temperatura ambiente para obtener una composición del tipo de suspensión. El agente de la invención se obtuvo como se describe anteriormente.

	Ungüento Var H [%]
Agente de la invención	1

98

5

10

	Ungüento Var H [%]
Parafina líquida (aceite mineral)	30
Vaselina blanca (petrolato)	53.5
Cera microcristalina (hidrocarburos)	12.5
Miristato de isopropilo	3.0

D Pruebas de Estabilidad y Escala hacia arriba

15

20

25

Las composiciones farmacéuticas de tipo de solución, como se prepararon anteriormente, se probaron para determinar su estabilidad química. Después de 13 semanas de almacenamiento a 40°C, solamente se detectó el 1.5 por ciento del producto de degradación. Las composiciones farmacéuticas de tipo de suspensión, se probaron para determinar su estabilidad química. Después de 12 semanas de almacenamiento a 40°C, se detectó menos del 1 por ciento del producto de degradación. Se encontró que la estabilidad química de las composiciones es muy buena.

Las composiciones farmacéuticas de tipo de solución, como se prepararon anteriormente, en una escala de 50 a 500 gramos, se

probaron para determinar su estabilidad física. No se observó recristalización del agente de la invención después de 12 semanas para los lotes de laboratorio.

Se observó la recristalización del agente de la invención a 5°C y a temperatura ambiente para los lotes preparados en una escala de 5 a 25 kilogramos después de 6 semanas. Recristalización del agente de la invención después de 6 semanas de almacenamiento a diferentes temperaturas, para la Variante E. La Figura 6 ilustra una observación microscópica de la Variante E, que muestra un cristal del agente de la invención. En adición no se observó una sensación cosmética adecuada ("efecto arenoso") cuando se aplicó esta formulación sobre la piel, debido a la recristalización del alcohol cetílico y estearílico. La Figura 7 ilustra una observación microscópica de la Variante E, que muestra los cristales de cetilo/estearilo. Se puede evitar la recristalización de la sustancia de fármaco mediante la reducción de la concentración del fármaco hasta el 0.8 por ciento. Se pueden evitar las propiedades cosméticas desfavorables, "sensación arenosa", causadas por el alcohol cetílico y estearílico, mediante el uso de excipientes alternativos que conduzcan a incrementar la viscosidad. La Figura 8 ilustra una observación microscópica de la Variante C, que carece de la "sensación arenosa".

Se observó una inhomogeneidad de la variante A para los lotes preparados en una escala de 5 a 25 kilogramos durante el estudio de estabilidad después del almacenamiento a 40°C, debido a la

99

precipitación de la hidroxipropilcelulosa (Handbook of pharmaceutical excipients: HPC is insoluble in hot water and precipitate as a highly swollen flock at a temperature between 40°C and 45°C).

5 La escala hacia arriba de la Variante B hasta lotes preparados en una escala de 5 a 25 kilogramos, conduce a la recristalización / precipitación del PEG6000. La Figura 9 muestra la observación macroscópica de la Variante B, demostrando la recristalización del PEG 6000.

10 Las composiciones farmacéuticas de tipo de suspensión, como se prepararon anteriormente, se probaron para determinar su estabilidad física. No se observó ningún crecimiento de cristal durante 12 semanas, y la estructura de la matriz permaneció sin cambios a 5°C y a temperatura ambiente.

15 Se encontró que la estabilidad física de ambas, la composición C de tipo de solución y la composición H de tipo de suspensión, es muy buena.

 Las composiciones farmacéuticas de tipo de solución, como se prepararon anteriormente, se probaron para determinar su
20 estabilidad química. Los datos de estabilidad de 6 meses acelerados y en tiempo real para las Variantes C y A, indicaron una vida de anaquel de 2 años. La buena estabilidad de estas composiciones se debe a la adición del butilhidroxitolueno (BHT).

5

10

15

20

Condicio- nes de al- macena- miento /humedad relativa (tiempo)	Agente de la invención [%]	Productos de degrada- ción [%]	Agente de la invención [%]	Productos de degrada- ción [%]	Agente de la invención [%]	Productos de degrada- ción [%]
	(Variante A)		(Variante C)		(Variante E)	
Análisis inicial	99.4	<0.1	99.0	<0.1	97.4	<0.1
5°C (6M)	100.3	<0.1	99.8	<0.1	96.7	<0.1
25°C/60 % RH (6M)	99.0	0.8	98.8	0.8	95.2	0.7
40°C/75 % RH (6M)	98.9	1.4	97.2	1.5	93.7	1.3

Las composiciones farmacéuticas de tipo de solución, como se prepararon anteriormente, se probaron para determinar la fotoestabilidad. Las pruebas, de acuerdo con las condiciones ICH, mostraron un 3.8 por ciento de degradación.

25

Las composiciones farmacéuticas de tipo de suspensión, como

100

se prepararon anteriormente, se probaron para determinar la fotoestabilidad. Las pruebas, de acuerdo con las condiciones ICH, mostraron un 1.9 por ciento de degradación.

5 Bajo condiciones de uso típicas, la degradación observada no se considera un problema.

Se encontró que la estabilidad química de la composición de tipo de suspensión, Variante H, es muy buena. La cantidad total de productos de degradación no excedió del 0.1 por ciento, durante un período de hasta 12 meses a temperaturas de 5°C. En adición, se
10 encontró una excelente estabilidad química en términos de la sustancia activa durante un período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta 30°C y hasta 6 meses a 40°C, respectivamente.

15	Condiciones de almacenamiento /humedad relativa (tiempo)	Agente de la invencción [%] Variante	Productos de degradación [%]
20		(Variante H)	
	Análisis inicial	99.3	<0.1
	5°C (6 M)	98.9	<0.1
25	5°C (9 M)	101.2	<0.1

5

10

15

Condiciones de almacenamiento /humedad relativa (tiempo)	Agente de la invención [%] Variante	Productos de degradación [%]
5°C (12 M)	100.0	<0.1
25°C/60% RH (6 M)	98.9	<0.1
25°C/60% RH (9 M)	100.3	<0.1
25°C/60% RH (12 M)	99.3	<0.1
30°C/65% RH (6 M)	100.5	<0.1
30°C/65% RH (9 M)	99.4	<0.1
30°C/65% RH (12 M)	105.4	<0.1
40°C/75% RH (6 M)	105.7	<0.1

20

25

E Pruebas *in vivo*

1) Penetración en la piel

Las composiciones farmacéuticas de tipo de solución, como se prepararon anteriormente, se aplicaron a cerdos (ensayo de 4 cm²): Se trataron áreas de piel pequeñas (4 cm²) tópicamente durante diferentes intervalos de tiempo (de 0.5 a 8 horas); la última prueba fue 30 minutos antes de sacrificar a los animales. Entonces se

101

disectaron las aletas de piel con los sitios tratados en el centro, y se removieron. Las aletas de piel se extendieron y se calentaron sobre bloques de metal colocados sobre los sitios de prueba durante 1 minutos, con el objeto de inducir la separación de la epidermis y la dermis. La epidermis aflojada se separó y se removi6. Se removieron hojas d6rmicas de 1 mil6metro de espesor del 6rea tratada y desepidermizada con un dermatomo. A partir de estas hojas, se tomaron biopsias de perforaciones de 6 mil6metros, y se analizaron para probar la concentraci6n del compuesto mediante LC/MS. El procedimiento descrito se hizo evitando cuidadosamente la contaminaci6n de las muestras d6rmicas con el compuesto de prueba superficialmente adherido.

La siguiente tabla proporciona los valores AUC del agente de la invenci6n en dermis de cerdo cuando se aplica epicut6neamente en las composiciones identificadas (n=8).

Composici6n	Ungüento Var A [%]	Ungüento Var B [%]	Ungüento Var C [%]	Ungüento Var E [%]
AUC (0-8h), ($\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{g}$)	1.5	3.1	1.2	1.1

AUC significa el 6rea debajo de la curva, y es un t6rmino bien conocido en la farmacolog6a cl6nica. El valor AUC es la absorci6n total del agente. Todos los ungüentos de tipo de soluci6n hacen posible una buena penetraci6n del agente de la invenci6n en la piel.

La Variante B hace posible buenos niveles de penetración en la piel.

La Variante C, que contenía el 0.8 por ciento del agente de la invención, es bioequivalente a la Variante E de CSF que contenía el 1.0 por ciento de este mismo agente (1.2 y 1.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{g}$, valores AUC para las Variantes C y E, respectivamente).

Las composiciones farmacéuticas de tipo de solución de la Variante E, y de tipo de suspensión de la Variante H, como se prepararon anteriormente, se aplicaron a cerdos (ensayo de 4 cm^2). Se compararon los niveles del agente de la invención en dermis de cerdo después de la aplicación epicutánea. Ambas formulaciones de tipo de solución y de tipo de suspensión hacen posible una buena penetración del agente de la invención en la piel. En particular la formulación de tipo de suspensión hace posibles niveles de penetración en la piel inesperadamente buenos.

	Nivel en la Piel 1 hora después de la aplicación $[\mu\text{g} / \text{g}]$	Nivel en la Piel 4 horas después de la aplicación $[\mu\text{g} / \text{g}]$	Máximo Nivel en la Piel detectado $[\mu\text{g} / \text{g}]$
Ungüento Var E [%] (tipo de solución)	0.6	1.1	1.10
Ungüento Var H	1.7	1.5	2.28

102

	Nivel en la Piel 1 hora después de la aplicación [µg /g]	Nivel en la Piel 4 horas después de la aplicación [µg /g]	Máximo Nivel en la Piel detectado [µg /g]
5 [%] (tipo de suspensión)			

2) Inhibición de angiogénesis y permeabilidad vascular

10 Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs) tienen actividades angiogénicas y promotoras de la permeabilidad vascular *in vitro* e *in vivo*. Utilizamos la inhibición de estas respuestas mayores mediadas por los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs) para demostrar los efectos antagonistas del agente

15 de la invención tópicamente aplicado en modelos de piel de cerdos. Se utilizaron cerdos domésticos jóvenes debido a que la piel del cerdo es muy similar a la piel humana en su arquitectura y permeabilidad para los xenobióticos. La inhibición de de la angiogénesis dérmica relacionada con el agente de la invención se

20 probó con un ensayo "matrigel", el cual se desarrolló para los estudios en cerdos; inhibición de la permeabilidad vascular en la piel con un ensayo de Miles modificado. Con los implantes de matrigel hacia dentro de los cuales migran las células para formar nuevos vasos, se pueden evaluar los efectos anti-angiogénicos de los

25 artículos de prueba aplicados *in vivo*; con el ensayo de Miles, se

mide la extravasación de la albúmina marcada con azul de Evans después de la filtración vascular inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

a) Ensayo de Matrigel en cerdos domésticos

5 Método: Las áreas de prueba sobre ambos lados abdominales ventrales paramedios de cerdos domésticos con un peso de 16 a 18 kilogramos se trataron tópicamente con la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico al 0.5 por ciento o con el vehículo
10 (etanol / propilenglicol, 3/7) solo. El tratamiento se llevó a cabo dos veces al día en los días 1 a 4. En el día 2, se inyectaron intradérmicamente 100 microlitros de matrigel, cargada con los factores angiogénicos en 200 nanogramos/nanolitro de VEGF-165 y 40 Unidades/mililitro de heparina, en 10 sitios diferentes de las áreas
15 tratadas. En el día 5, los animales se sacrificaron, y se recolectaron perforaciones de 8 milímetros de los sitios de inyección, se removió el tejido graso subcutáneo, y se disectaron cuidadosamente los tapones hemorrágicos y se pesaron. Posteriormente, las muestras se digirieron con dispasa, y se prepararon las suspensiones celulares
20 individuales. Las células aisladas se tiñeron con el marcador de células endoteliales CD31 o con los controles de isotipos, y se analizaron FACS después de dar compuerta a las células endoteliales.

25 Resultados: Resultados del incremento en los pesos de los tapones de matrigel implantados a partir de la formación de vasos y

del influjo de sangre. Los tapones cortados a partir de los sitios tratados con vehículo tuvieron un peso promedio de 108 miligramos, mientras que los tapones a partir de los sitios que se habían tratado epicutáneamente con la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico al 0.5 por ciento, pesaron 88 miligramos, el 19 por ciento menos (Tabla 1). El número de células CD31+ (con compuerta sobre las células endoteliales), los tapones a partir de los sitios tratados con el agente de la invención y de los sitios tratados con vehículo, difirieron por el 66 por ciento. Por consiguiente, el agente de la invención tópicamente aplicado inhibió la neoangiogénesis, la cual, en el presente establecimiento, fue principalmente impulsada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) agregado al matrigel antes de la implantación. El factor de crecimiento endotelial vascular es un factor clave en la regulación de la angiogénesis.

Tabla 1

Peso y celularidad de los tapones de matrigel implantados intradérmicamente en cerdos domésticos tratados tópicamente con la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o con el vehículo

20

25

Tratamiento de los sitios de implantación	Peso (mg) de los tapones cortados	Conteos de células (CD31+) / μl^{s}
(3-trifluoro-metil-	87.8 (5.1)***	353 [136]***

5

10

Tratamiento de los sitios de implantación	Peso (mg) de los tapones cortados	Conteos de células (CD31+) / $\mu\text{l}^{\S}$
fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil- pirimidin-4-iloxi)- naftalen-1-carboxílico al 0.5 por ciento *		
Vehículo	107.9 (28.3)	818 [121]

15

20

25

*disuelta en etanol:propilenglicol, 3/7, §: compuerta sobre células endoteliales, ***: p <0.001 contra controles de vehículo, promedio [SEM], n: 15 (sitios de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico), y 18 (vehículo).

b) Ensayo de Miles en cerdos domésticos

Método: Las áreas de prueba de 5 x 20 centímetros sobre ambos lados abdominales ventrales paramedios de los cerdos domésticos con un peso de 16 a 18 kilogramos, se trataron tópicamente con 1 mililitro de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico al 0.8 por ciento tres veces (30, 7 y 3 horas antes de la provocación de la filtración vascular con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)). La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-

109

metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico se aplicó como una composición de tipo de solución, Variante C, como se preparó anteriormente, o se disolvió en etanol/propilenglicol (3/7). Los animales de control se trataron de una manera similar con los placebos correspondientes (composición de tipo de solución, Variante C, sin la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico). En seguida, se inyectó el VEGF 165 (R&D Systems, 10 nanogramos en 50 microlitros de suero regulado con fosfato (PBS)) en 4 sitios sobre ambas áreas tratadas. Diez minutos antes, se inyectó una solución de azul de Evans al 2 por ciento intravenosamente (2 mililitros/kilogramo de peso corporal) para medir la extravasación. Treinta minutos después del estímulo con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los animales se sacrificaron, y se tomaron biopsias de perforaciones de 8 milímetros a partir de los sitios de inyección. El azul de Evans se extrajo a partir de las biopsias con 0.5 mililitros de formamida, y la concentración de azul de Evans en los sobrenadantes se midió fotométricamente. Las pruebas previas han revelado que la inyección de suero regulado con fosfato (PBS) solo, no dieron como resultado una extravasación mensurable del azul de Evans. Por consiguiente, los sitios inyectados con suero regulado con fosfato (PBS) solo no se incluyeron como controles.

Resultados: Las áreas de piel previamente tratadas con la composición de tipo de solución, Variante C, inhibieron la extravasación inducida por el factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF) por un 33 por ciento ($p > 0.01$), comparándose con la extravasación en los sitios tratados con la composición de tipo de solución, Variante C, sin la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico (placebo). La aplicación del agente de la invención disuelto en etanol/propilenglicol provocó la inhibición por un 24 por ciento. Estos datos indican que el agente de la invención epicutáneamente aplicado ha penetrado en concentraciones suficientes en la dermis para exhibir una actividad contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

10

Tabla 2

Concentración de azul de Evans (como una medida de la filtración vascular) en extractos de tejido dérmico acondicionados con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a partir de los sitios tratados con el agente de la invención o con placebo

15

Pre-tratamiento de los sitios de prueba inyectados con el VEGF	Concentración de azul de Evans ($\mu\text{g} / \text{mL}$ de extracto de tejido)
Composición de tipo de solución, Variante C	1.67 (0.24) $p > 0.001+$
(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico al 0.8 por ciento*	1.26 (0.13)++

20

25

105

Pre-tratamiento de los sitios de prueba inyectados con el VEGF	Concentración de azul de Evans (μg /mL de extracto de tejido)
Placebo (crema inactiva)	1.12 (0.28)+

+: Promedio (SD) de 32 sitios de prueba en 3 animales; ++: promedio (SD) de 16 sitios en 2 animales ***: $p < 0.001$ contra placebo; **: $p < 0.01$ contra placebo.

* disuelta en etanol:propilenglicol, 3/7.

Los resultados indican que la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, tópicamente aplicada a la piel y a las membranas mucosas, inhibe los efectos mayores mediados por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como la extravasación y la angiogénesis. El incremento en la permeabilidad vascular se presenta antes de la nueva formación de vasos sanguíneos. Por consiguiente, el tratamiento tópico con el agente de la invención será eficaz contra las enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular y la formación de vasos.

Las siguientes también son modalidades de la presente invención:

A. Una composición farmacéutica tópica que contiene la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o un solvato de la misma, y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables; de preferencia una composición farmacéutica tópica semi-sólida.

B. Una composición de acuerdo con A, la cual contiene:

5 a) (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o un solvato de la misma; y

b) una matriz hidrofílica, conteniendo esta matriz uno o más tipos de polietilenglicol (PEG), y opcionalmente agua.

10 C. Una composición de acuerdo con B, en donde la matriz b) contiene PEG de bajo peso molecular, PEG de alto peso molecular, y opcionalmente agua; de preferencia un PEG que tiene una masa molecular de 100 a 1,000 gramos/mol, un PEG que tiene una masa molecular de 2,000 a 25,000 gramos/mol, y agua.

15 D. Una composición de acuerdo con B o C, en donde la matriz b) contiene PEG que tiene una masa molecular de 400 gramos/mol, teniendo el PEG una masa molecular de 6,000 gramos/mol, y agua.

20 E. Una composición de acuerdo con cualquiera de B a D, en donde el componente a) está presente en una cantidad entre el 0.2 y el 5 por ciento en peso de la composición total, y la matriz b) contiene cuando menos el 50 por ciento en peso de PEG y cuando mucho el 40 por ciento en peso de agua.

25 F. Una composición de acuerdo con cualquiera de B a E la cual además contiene uno o más excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes,

106

agentes de ajuste / reguladores del pH, agentes para modificar la consistencia, conservadores, (co-)solventes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, fragancias, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, solubilizantes, y sales para regular la presión osmótica.

G. Una composición de acuerdo con cualquiera de B a F, la cual no contiene un potenciador de la penetración.

H. Una composición de acuerdo con A, la cual contiene:

a) (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o un solvato de la misma;

b) una matriz hidrofóbica; y

c) un potenciador de la penetración.

I. Una composición de acuerdo con H, en donde la matriz b) contiene uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo que consiste en parafinas, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, y polisiloxanos líquidos.

J. Una composición de acuerdo con cualquiera de H o I, en donde la matriz b) contiene cuando menos dos tipos de hidrocarburos; de preferencia aceite mineral, petrolato, cera microcristalina.

K. Una composición de acuerdo con cualquiera de H a J, en donde el potenciador de la penetración c) se selecciona a partir del grupo que consiste en ácidos grasos saturados y ésteres de los mismos, en particular miristato de isopropilo.

L. Una composición de acuerdo con cualquiera de H a K, en donde el componente a) está presente en una cantidad de entre el 0.2 y el 5 por ciento en peso de la composición total, el componente c) está presente en una cantidad entre el 0.5 y el 20 por ciento en peso de la composición total, y la matriz b) contiene hasta el 66 por ciento en peso de aceite mineral, hasta el 98 por ciento en peso de petrolato, hasta el 25 por ciento en peso de cera microcristalina.

M. Una composición de acuerdo con cualquiera de A a L para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, i) una enfermedad o condición dermatológica, ii) una enfermedad, condición o daño de la retina, o iii) dermatología cosmética, en particular soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto o rosácea.

N. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de una composición como se describe en la presente.

O. Un método para el tratamiento de soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, o rosácea, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de una composición como se describe en la presente.

P. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico en una forma cristalina.

107

Q. Un compuesto de P en la forma de un solvato, en particular el hemi-hidrato.

R. Un compuesto de Q en la forma del hemi-hidrato caracterizado porque el compuesto mencionado comprende los
5 siguientes picos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD)
(Modificación B):

10

2-Teta
12.3
16.6
16.9

15

o los siguientes picos de difracción en polvo de rayos-X
(XRPD) (Modificación A):

2-Teta
15.8

20

o los siguientes picos de difracción en polvo de rayos-X
(XRPD) (Modificación A):

25

2-Teta
7.4

9.9
14.9
15.8

5

S. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de P a Q como un producto farmacéutico.

10

T. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de P a Q para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, i) una enfermedad o condición dermatológica, ii) una enfermedad, condición o daño de la retina, iii) dermatología cosmética; en particular para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, o rosácea.

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica, la cual comprende la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o un solvato de la misma, y una matriz hidrofílica, comprendiendo la matriz uno o más tipos de polietilenglicol (PEG), y opcionalmente agua; de preferencia una composición farmacéutica tópica semi-sólida.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz contiene PEG de bajo peso molecular, PEG de alto peso molecular, y opcionalmente agua; de preferencia un PEG que tiene una masa molecular de 200 a 1,000 gramos/mol, un PEG que tiene una masa molecular de 2,000 a 5,000 gramos/mol, y agua.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la matriz contiene PEG que tiene una masa molecular de 400 gramos/mol, PEG que tiene una masa molecular de 4,000 gramos/mol, y agua.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la matriz contiene entre el 10 y el 80 por ciento en peso de PEG de bajo peso molecular, y entre el 10 y el 80 por ciento en peso de PEG de alto peso molecular.

5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 la cual además contiene del 0.01 por ciento al 2.0 por ciento de un antioxidante seleccionado a partir de los siguientes excipientes: hidroxi-tolueno butilado (BHT), hidroxi-anisol

butilado (BHA), alfa-tocoferol, ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos, de preferencia hidroxitolueno butilado (BHT).

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o un solvato de la misma, está presente en una cantidad de entre el 0.2 y el 5 por ciento en peso de la composición total, y la matriz contiene cuando menos el 50 por ciento en peso de PEG y cuando mucho el 40 por ciento en peso de agua.

7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 la cual además comprende uno o más excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes, agentes de ajuste / reguladores del pH, agentes para modificar la consistencia, conservadores, (co-) solventes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, fragancias, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, solubilizantes, y sales para regular la presión osmótica.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual no contiene un potenciador de la penetración en cantidades de cuando menos el 2.5 por ciento en peso.

9. Una composición farmacéutica tópica, la cual comprende la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o un solvato de la misma, una matriz

109

hidrofóbica; y un potenciador de la penetración; de preferencia una composición farmacéutica tópica semi-sólida.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la matriz contiene uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo que consiste en parafinas, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, y polisiloxanos líquidos.

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, en donde la matriz contiene cuando menos dos tipos de hidrocarburos; de preferencia aceite mineral, petrolato, cera microcristalina.

12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde el potenciador de la penetración se selecciona a partir del grupo que consiste en ácidos grasos saturados y ésteres de los mismos, en particular miristato de isopropilo.

13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico o un solvato de la misma, está presente en una cantidad entre el 0.2 y el 5 por ciento en peso de la composición total, el potenciador de la penetración está presente en una cantidad de entre el 2.5 y el 20 por ciento en peso de la composición total, y la matriz contiene hasta el 66 por ciento en peso de aceite mineral, hasta el 98 por ciento en peso de petrolato, hasta el 25 por ciento en peso de cera microcristalina.

14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, i) una enfermedad o condición dermatológica, ii) una enfermedad, condición o daño de la retina, o iii) dermatología cosmética, en particular soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, o rosácea.

15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para el tratamiento de rosácea.

16. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

17. Un método para el tratamiento de soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, o rosácea, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en particular a un ser humano, una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

18. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico en una forma cristalina.

19. Un compuesto de la reivindicación 18, en la forma de un solvato, en particular el hemi-hidrato.

20. Un compuesto de la reivindicación 19, en la forma de un hemi-hidrato caracterizado ya sea por los picos de difracción en

110

polvo de rayos-X picos a 7.4, 9.9, 14.9 y 15.8° 2-Teta para la forma del Cristal A, o valores 2-Teta de 12.3, 16.6 y 16.9 en el caso de la forma del Cristal B.

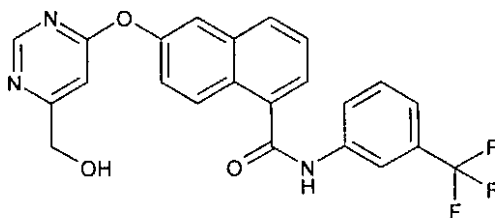
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, como un producto farmacéutico.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, i) una enfermedad o condición dermatológica, ii) una enfermedad, condición o daño de la retina, iii) dermatología cosmética; en particular para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, o rosácea.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de rosácea.

24. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, o una sal, hidrato, polimorfo de la misma, para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, rosácea.

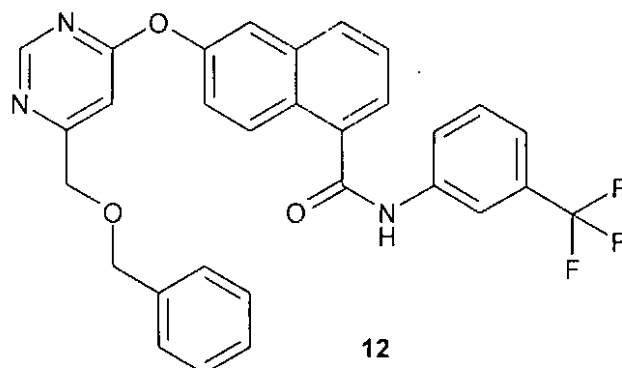
25. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo:



13

a partir de un compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo:

5



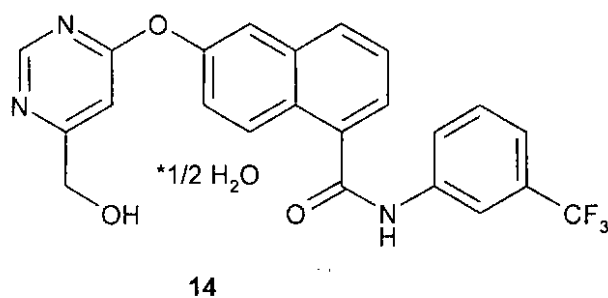
el cual comprende:

10

a) tratar el compuesto de la fórmula (12) con un ácido fuerte, para obtener un compuesto de la fórmula (13), opcionalmente seguido por:

b) cristalizar el compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de la fórmula (14):

15



20

opcionalmente seguido por:

c) moler el compuesto de la fórmula (14).

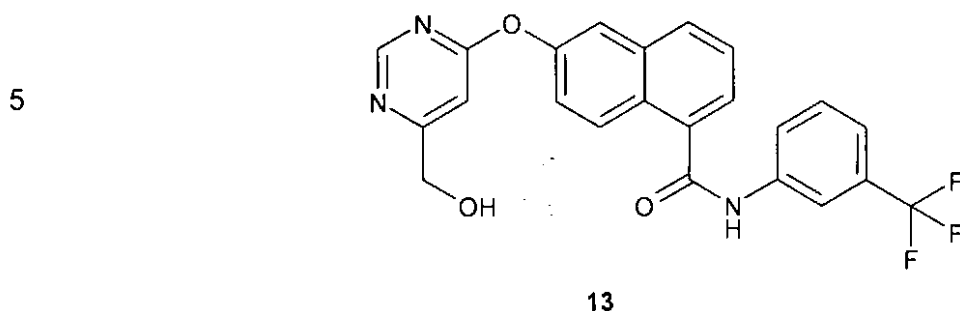
26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde a) y b) se llevan a cabo como un procedimiento de un paso.

27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 ó 26, en donde el ácido fuerte se selecciona a

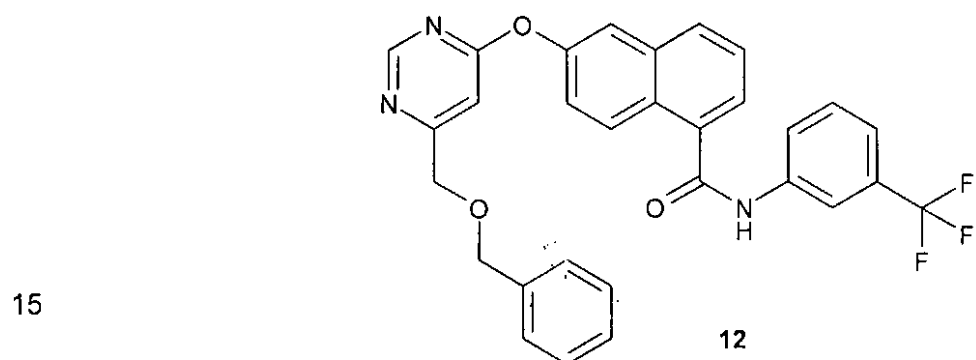
///

partir de ácido trifluoro-acético o ácido metan-sulfónico.

28. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo:

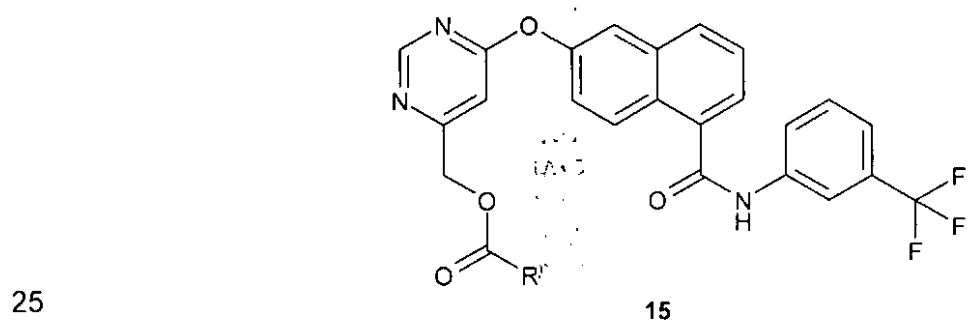


10 a partir de un compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo:



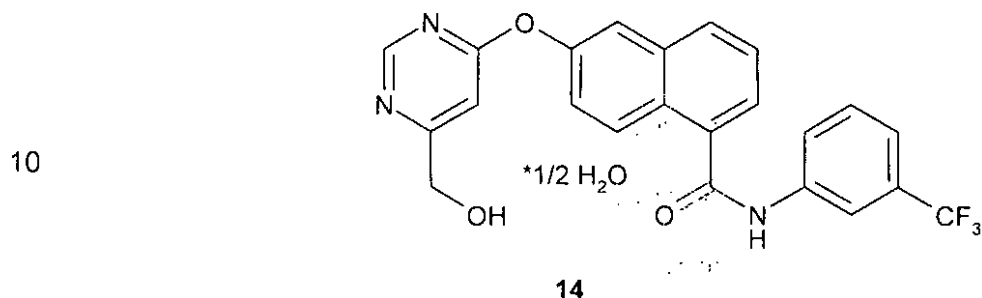
el cual comprende:

a) acilar el compuesto de la fórmula (12) con un agente activador, para obtener un compuesto de la fórmula (15), o una sal del mismo:



en donde R' se selecciona a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, seguido por:

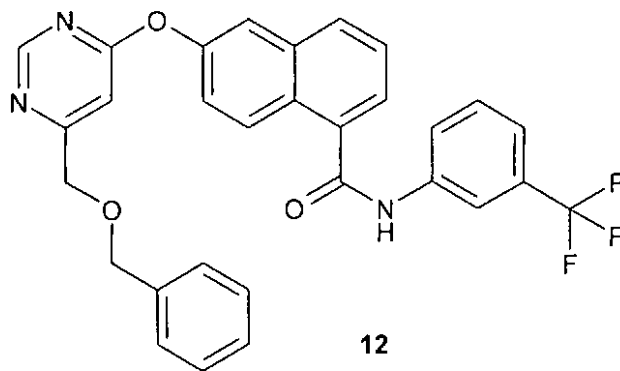
- b) desproteger el compuesto de la fórmula (15) con una base adecuada, para obtener un compuesto de la fórmula (13),
 5 opcionalmente seguido por:
- c) cristalizar un compuesto de la fórmula (13), para obtener un compuesto de la fórmula (14):



opcionalmente seguido por:

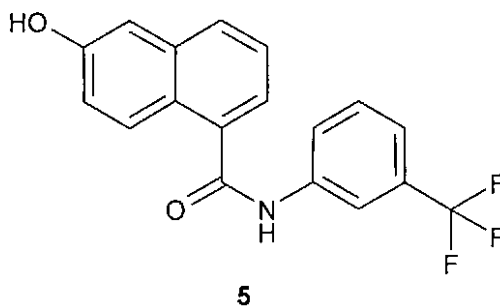
- d) moler el compuesto de la fórmula (14).
- 15 29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde b) y c) se llevan a cabo como un procedimiento de un paso.
30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 ó 29, en donde, en la acilación, el reactivo se selecciona a partir de cloruros de acilo o anhídridos de ácido.
- 20 31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde la base se selecciona a partir de alcóxido de sodio, alcóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio.
- 25 32. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (12), o una sal del mismo:

124

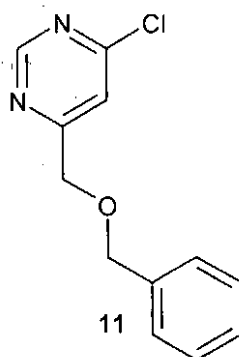


comprendiendo este proceso:

hacer reaccionar un compuesto del compuesto de la fórmula (5), o una sal del mismo:



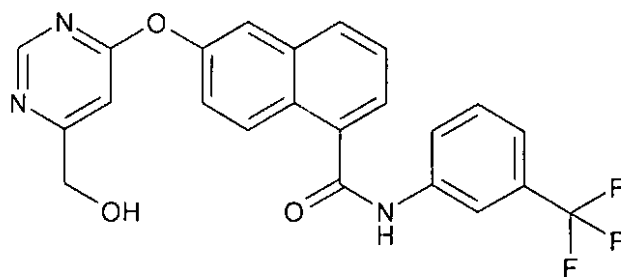
con el compuesto de la fórmula (11), o una sal del mismo:



en la presencia de una base.

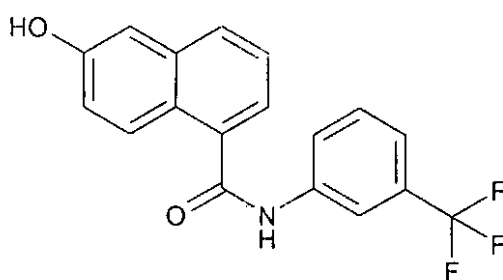
33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la base se selecciona a partir de carbonato de potasio o carbonato de cesio.

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (13):



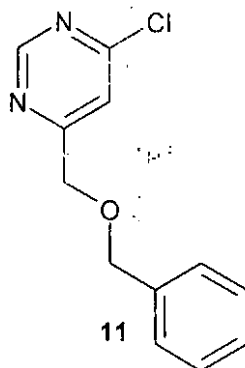
13

a partir del compuesto de la fórmula (5), o una sal del mismo:



5

y el compuesto de la fórmula (11), o una sal del mismo:



11

de acuerdo con cualquiera de los métodos 1 a 2
en donde:

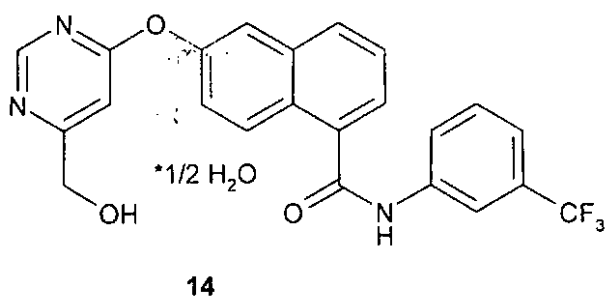
el método 1 comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (5) con

el compuesto de la fórmula (11) hasta el compuesto de la fórmula (12) de acuerdo con el proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 32 ó 33, y

b) convertir el compuesto de la fórmula (12) en el compuesto de la fórmula (13), opcionalmente seguido por:

c) cristalizar el compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de la fórmula (14):



opcionalmente seguido por:

d) moler el compuesto de la fórmula (14);

15 de acuerdo con el proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27; y

el método 2 comprende:

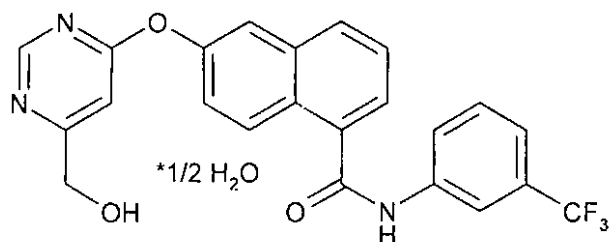
a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (5) con el compuesto de la fórmula (11) hasta el compuesto de la fórmula (12) de acuerdo con el proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 32 ó 33, y

20

b) convertir el compuesto de la fórmula (12) en el compuesto de la fórmula (13), opcionalmente seguido por:

c) cristalizar el compuesto de la fórmula (13), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de la fórmula (14):

25



14

5

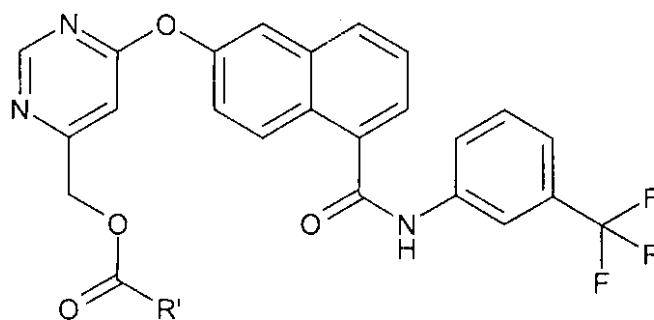
opcionalmente seguido por:

d) moler el compuesto de la fórmula (14);

de acuerdo con el proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31.

10

35. Un intermediario de la fórmula (15), o una sal del mismo:

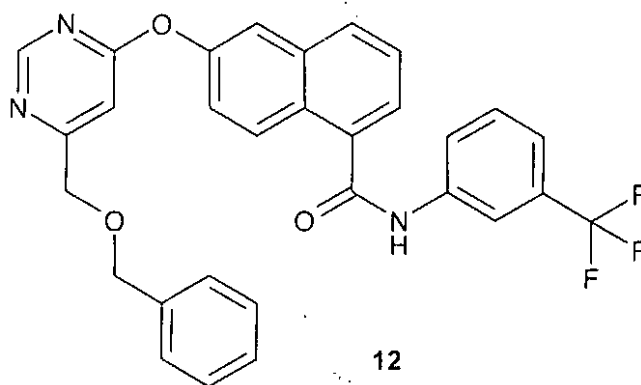


15

15

en donde R' se selecciona a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

36. Un intermediario de la fórmula (12), o una sal del mismo:



12

20

25

14

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, al uso de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, y a composiciones de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, en aplicaciones terapéuticas, en especial en las indicaciones con una desregulación/sobre-expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), (neo)-vascularización, y angiogénesis impulsada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y a métodos para la elaboración de estas composiciones; la invención se refiere además a las formas específicas de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico, y a la elaboración y el uso de estas formas. La presente invención también se refiere a un nuevo proceso para producir la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-naftalen-1-carboxílico.

* * * * *

FIG. 1
Forma B

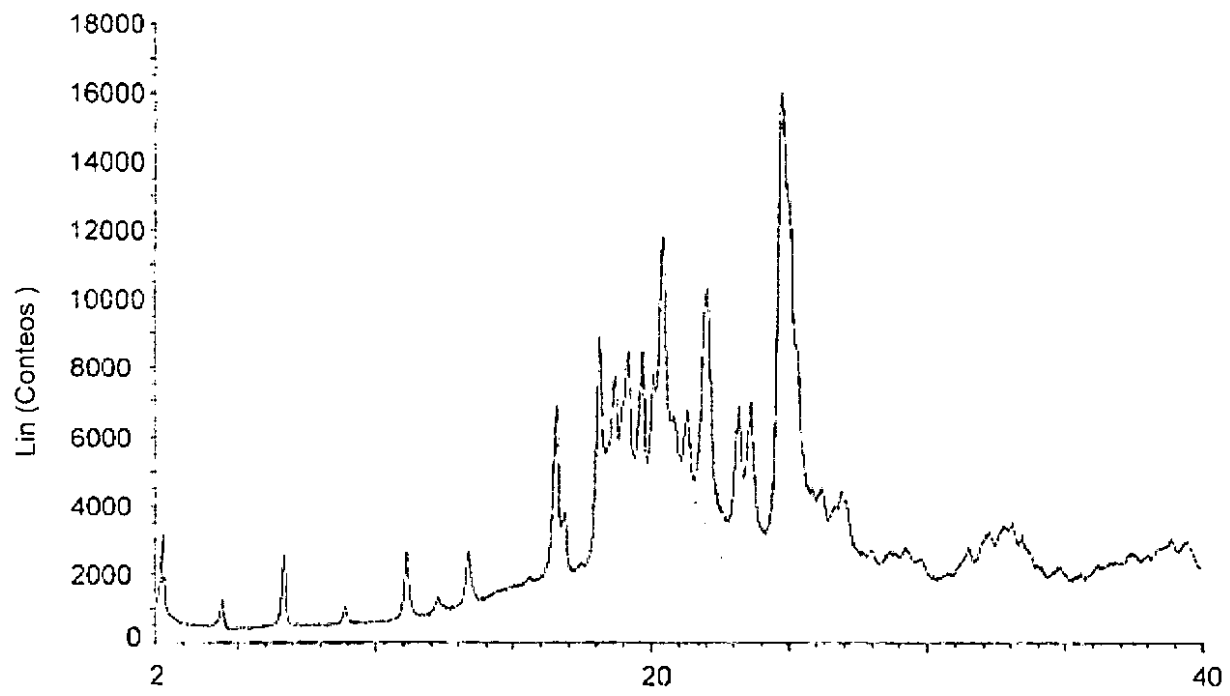
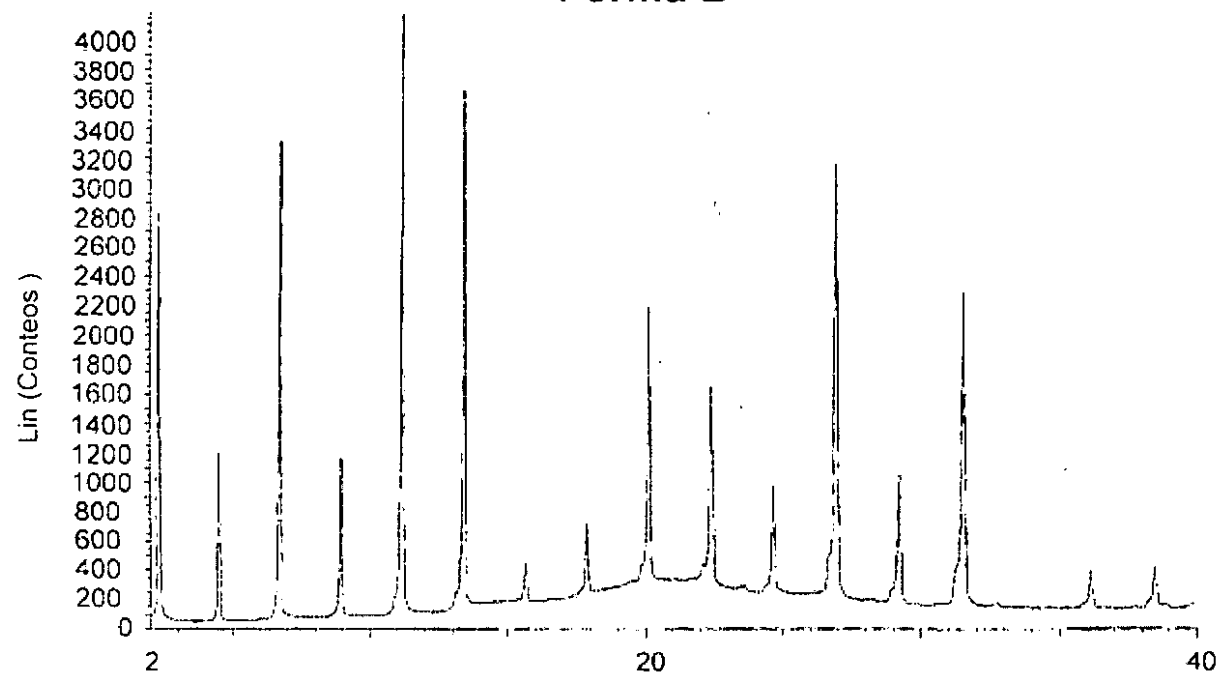


FIG. 2
Forma B



115

FIG. 3
Forma A

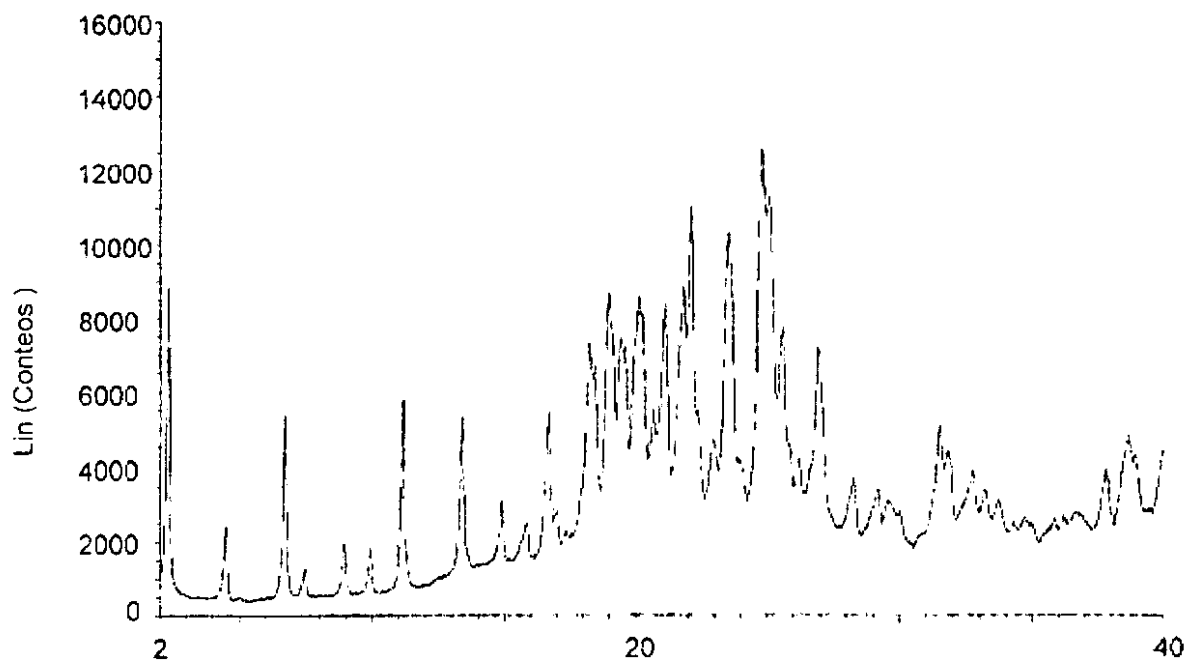


FIG. 4
Forma B

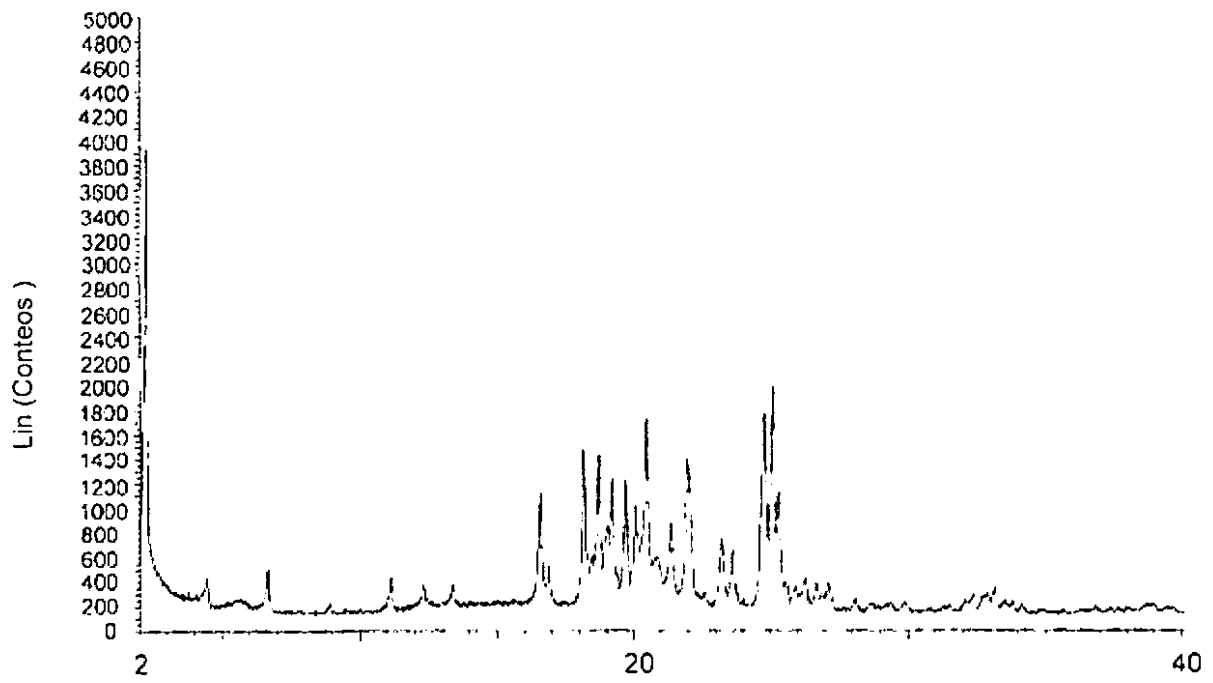


FIG. 5
Forma A

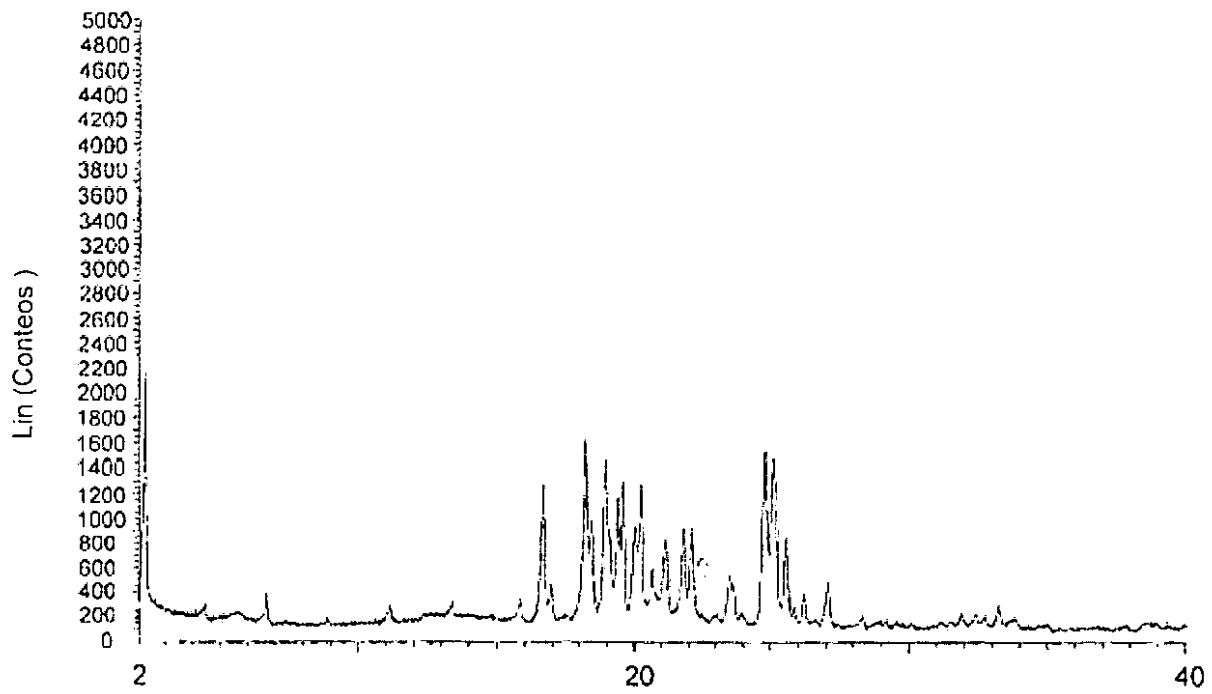
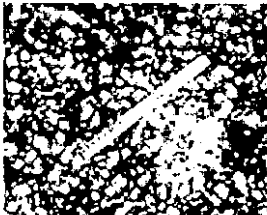


FIG. 6

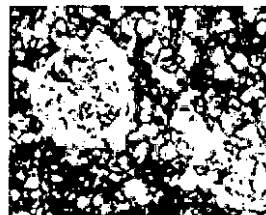
Observación microscópica
de la Variante E



Variante E:
Agente de la invención, cristal

FIG. 7

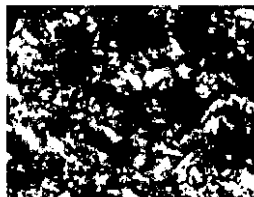
Observación microscópica
de la Variante E



Variante E:
Cristales de cetilo/estearilo

FIG. 8

Observación microscópica
de la Variante C



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53689-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/060011	International filing date (day/month/year) 13/07/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/07/2009
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/060011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L2/00 A61L2/20 B65B55/10 A61L2/08 B65B55/08
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L B65B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 779 973 A (EDWARDS STEVEN JAY [US] ET AL) 14 July 1998 (1998-07-14)	1,5,16
Y	column 4, line 3 - line 30 column 5, line 6 - column 6, line 24; figures 1,2,5	2-7,18
Y	WO 2008/077155 A (GENENTECH INC [US]; LAM XANTHE M [US]; NGUYEN TUE [US]) 26 June 2008 (2008-06-26)	3
A	page 13, line 10 - line 15	12
Y	EP 1 433 486 A (CLOSURE MEDICAL CORP [US]) 30 June 2004 (2004-06-30)	1,2,4,5, 16,18
A	paragraphs [0008], [0024], [0032], [0033], [0035], [0042]; example 3 ----- -/--	8,17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2010

Date of mailing of the international search report

20/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Katsoulas, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/060011

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/020847 A (COOK BIOTECH INC [US]; HILES MICHAEL C [US]; HODDE JASON P [US]; ERNST) 10 March 2005 (2005-03-10)	6
A	page 23, line 25 - line 30 page 26, line 1 - page 27, line 22	8,17
Y	DE 196 22 283 A1 (SCHERING AG [DE]) 27 November 1997 (1997-11-27) column 6, line 5 - column 7, line 36	1,16,18
Y	EP 1 283 061 A (TAISEI KAKO JP) 12 February 2003 (2003-02-12) paragraph [0007]	7
Y	US 4 652 763 A (NABLO SAMUEL V [US]) 24 March 1987 (1987-03-24) column 1, line 30 - line 38 column 2, line 4 - line 63 column 4, line 56 - column 5, line 68 column 7, line 20 - column 8, line 34	8-11, 13-15,17
Y	EP 1 944 044 A1 (BECTON DICKINSON FRANCE [FR]) 16 July 2008 (2008-07-16) paragraphs [0006], [0009], [0010], [0042], [0045], [0051], [0054]	8-11, 13-15,17
A	US 6 189 292 B1 (ODELL ROBERT B [US] ET AL) 20 February 2001 (2001-02-20) column 11, line 23 - line 27; claim 1	8,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2010/060011

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7, 16, 18, 20

Independent method claim 1 defines a method for surface decontamination of a prefilled container in a secondary packaging comprising the steps of a) applying vaporised hydrogen peroxide (VHP) to the surface of the prefilled container, b) allowing sufficient decontamination contacting time and c) reducing the presence of VHP to prevent it from diffusing into the prefilled container.

2. claims: 8-15, 17, 19

Independent method claim 8 defines a method for surface decontamination of a prefilled container in a secondary packaging comprising the steps of a) presenting a prefilled container in one or more tunable e-beam generators capable of generating variable low-energy beta radiation and oscillating electron beams and b) applying a sufficient acceleration voltage to decontaminate the surface of the prefilled container, such that beta radiation penetrates the secondary package, while the container thickness shields the contents from the beta radiation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/060011

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5779973	A	14-07-1998	WO 9843681 A2	08-10-1998
WO 2008077155	A	26-06-2008	NONE	
EP 1433486	A	30-06-2004	US 2004120849 A1	24-06-2004
WO 2005020847	A	10-03-2005	DE 112004001553 T5	10-08-2006
			GB 2424586 A	04-10-2006
			US 2010196480 A1	05-08-2010
			US 2008107750 A1	08-05-2008
DE 19622283	A1	27-11-1997	AU 2960297 A	09-12-1997
			WO 9744068 A1	27-11-1997
			EP 0901380 A1	17-03-1999
			JP 2000510740 T	22-08-2000
EP 1283061	A	12-02-2003	WO 0187359 A1	22-11-2001
			US 2003049165 A1	13-03-2003
US 4652763	A	24-03-1987	CA 1246316 A1	13-12-1988
			CN 85109042 A	08-10-1986
			DE 3585389 D1	26-03-1992
			EP 0197217 A2	15-10-1986
			JP 2096349 C	02-10-1996
			JP 8004613 B	24-01-1996
			JP 61226050 A	07-10-1986
EP 1944044	A1	16-07-2008	CN 101605564 A	16-12-2009
			EP 2055318 A1	06-05-2009
			EP 2055319 A1	06-05-2009
			EP 2055320 A1	06-05-2009
			EP 2055321 A1	06-05-2009
			FR 2911071 A1	11-07-2008
			JP 2010515531 T	13-05-2010
			US 2008175752 A1	24-07-2008
			WO 2008085970 A2	17-07-2008
US 6189292	B1	20-02-2001	US 6263641 B1	24-07-2001

12

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTINVITATION TO CORRECT
DECLARATIONS MADE IN THE REQUEST
UNDER PCT RULE 4.17

(PCT Rules 4.17 and 26ter.2(a))

To:

SPINNER, David, Richard
Novartis Pharma AG
Patent Department
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 24 August 2010 (24.08.2010)	
Applicant's or agent's file reference 53689-WO-PCT	REPLY DUE See below
International application No. PCT/EP2010/060011	International filing date (day/month/year) 13 July 2010 (13.07.2010)
Applicant NOVARTIS AG et al	

1. The applicant is hereby invited to submit to the International Bureau a corrected declaration within the time limit indicated below and as explained in the Annex. The applicant's attention is drawn to the fact that the declaration has **not been examined** for compliance with national law requirements of the designated State(s) for which that declaration is made.

When? Within 16 months from the priority date, provided that any corrected declaration which is received by the International Bureau after the expiration of that time limit shall be considered to have been received on the last day of that time limit if it reaches it before the technical preparations for international publication have been completed (Rule 26ter.1).

How? By submitting a replacement sheet containing a corrected declaration accompanied by a letter explaining the correction (see Section 216). See Sections 211 to 215 for the applicable standardized wording.

Where? Directly to the International Bureau at the address indicated below.
If the corrected declaration is submitted to the receiving Office, that Office shall mark the date of receipt on it and transmit it promptly to the International Bureau. The declaration shall be considered to have been submitted to the International Bureau on the date marked (see Section 317).

2. **Failure to correct the declaration within the time limit** will result in the declaration, as **originally filed**, being published as part of the international application (Rule 48.2(a)(x)).

Any declaration received after the expiration of the time limit under Rule 26ter.1 will have to be submitted by the applicant directly to the designated Offices concerned; it is only in the case of a signed declaration of inventorship for the purposes of the designation of the United States of America (Rule 4.17(iv)) that the original declaration will be returned to the applicant (see Section 419(d)).

3. **In respect of national phase processing**, the applicant's attention is drawn to Rule 51bis.2 which provides that the designated Office shall not, unless it may reasonably doubt the veracity of the declaration concerned, require any document or evidence relating to the subject matter of any declaration complying with Rule 4.17(i) to (iv) which is contained in the request or submitted to the International Bureau or directly to the designated Office. Note, however, that Rule 51bis.2 may not apply in respect of certain States. For further information, see Notes to the request form, Box No. VIII.

4. A copy of this Invitation is being sent to the receiving Office.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nibut Aicha e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

123

The International Bureau has found the following defect(s) in the declaration(s) listed below:

1. ☐ declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i) and Section 211), in respect of:
2. ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for or be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii) and Section 212), in respect of:
 - a. *(name(s) included in the declaration)*: NOVARTIS AG
 - ☒ is not in the prescribed wording
 - ☒ other *(specify)*: See attached.
3. ☐ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim priority of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii) and Section 213), in respect of:
4. ☐ declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv) and Section 214), in respect of:
5. ☐ declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty (Rules 4.17(v) and 51bis.1(a)(v) and Section 215), in respect of:

128



No. 11-181737-00000-0000

Fecha: 2011-12-30 13:56:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐