



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 120**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06744689 .8**
96 Fecha de presentación : **03.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1881985**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

54 Título: **Formas cristalinas anhidra de N-(1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidina-3-carbonil)metanosulfonamida.**

30 Prioridad: **12.05.2005 US 680445 P**
17.05.2005 US 681711 P

73 Titular/es: **Pfizer, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2011

72 Inventor/es: **Entwistle, David Andrew;**
Marshall, Peter Vallance y
Taylor, Stefan Colin John

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2011

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 120 T3

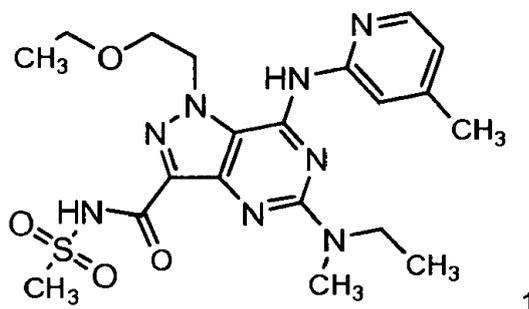
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN**Campo de la Invención**

Esta invención se refiere generalmente a formas cristalinas anhidras de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida. Más específicamente, la invención se refiere a (1) formas cristalinas anhidras de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, (2) composiciones farmacéuticas que comprenden, al menos, una de estas formas, (3) tales formas cristalinas para el tratamiento de una enfermedad en la que interviene la fosfodiesterasa-5.

Antecedentes de la invención

El compuesto N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida tiene la siguiente estructura (1):



La síntesis de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se describe en el ejemplo 115 de la solicitud de la patente publicada internacional PCT WO 2005/049616 (la «solicitud del compuesto»). La solicitud del compuesto describe además que la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida es un inhibidor de fosfodiesterasa-5 («PDE-5») que se puede utilizar para tratar una enfermedad en la que interviene la PDE-5, como la hipertensión.

Diferentes formas en estado sólido de un compuesto farmacéutico pueden tener propiedades físicas materialmente diferentes. Tales diferencias en las propiedades físicas pueden tener un impacto, por ejemplo, en cómo se fabrica, se procesa, se formula o se administra un compuesto farmacéutico. De acuerdo con esto, es deseable la identificación de nuevas formas en estado sólido de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida que proporcionen una ventaja respecto a otras formas en estado sólido para fabricar, procesar, formular o administrar el compuesto. Como se explicó anteriormente, se han identificado tres nuevas formas cristalinas anhidras de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

El documento WO-2004/096810 describe ciertas 5,7-diaminopirazolo[4,3-d]pirimidinas de las que se dice que son útiles en el tratamiento de la hipertensión.

El documento WO-2002/10171 describe una forma cristalina del compuesto 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina.

Sumario de la Invención

En una realización, la presente invención se refiere a las formas cristalinas anhidras de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

En otra realización, la invención se refiere a la forma cristalina anhidra, forma A, de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida («forma A»).

En otra realización, la invención se refiere a la forma cristalina anhidra, forma B, de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida («forma B»).

En otra realización, la invención se refiere a la forma cristalina anhidra, forma C, de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida («forma C»).

En otra realización, la invención se refiere a una composición que comprende, al menos, dos formas de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida seleccionada del grupo que consiste en la forma A, la forma B y la forma C.

5 En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, al menos, una forma de N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida seleccionada del grupo que consiste en la forma A, la forma B y la forma C y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la invención se refiere a al menos una forma de N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida seleccionada del grupo que consiste en la forma A, la forma B y la forma C para usar en métodos para el tratamiento de una enfermedad en la que interviene la PDE-5.

Se discuten realizaciones adicionales a lo largo de la memoria descriptiva de esta solicitud.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un patrón ilustrativo de la difracción de rayos X de polvo de la forma A.

15 La figura 2 muestra un patrón calculado de la difracción de rayos X de polvo de la forma A.

La figura 3 muestra un patrón ilustrativo de la difracción de rayos X de polvo de la forma B.

La figura 4 muestra un patrón ilustrativo de la difracción de rayos X de polvo de la forma C.

La figura 5 muestra un termograma de DSC ilustrativo de la forma A.

La figura 6 muestra un termograma de DSC ilustrativo de la forma B.

20 La figura 7 muestra un termograma de DSC ilustrativo de la forma C.

La figura 8 muestra un espectro FT-IR ilustrativo de la forma A.

La figura 9 muestra un espectro FT-IR ilustrativo de la forma B.

La figura 10 muestra un espectro FT-IR ilustrativo de la forma C.

La figura 11 muestra un espectro Raman ilustrativo de la forma A.

25 La figura 12 muestra un espectro Raman ilustrativo de la forma B.

La figura 13 muestra un espectro Raman ilustrativo de la forma C.

La figura 14 un patrón de difracción de rayos X de polvo del material preparado en el ejemplo 1.

La figura 15 muestra un esquema de síntesis alternativo ilustrativo para preparar la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

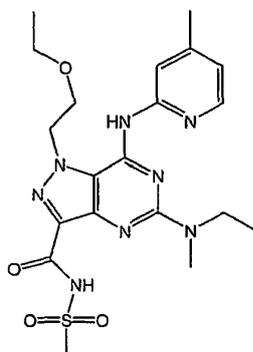
Descripción detallada de las realizaciones preferidas

30 La forma en estado sólido de un compuesto puede afectar materialmente las propiedades físicas del compuesto que incluyen: 1) propiedades del envasado como el volumen molar, la densidad y la higroscopicidad, 2) propiedades termodinámicas como la temperatura de fusión, la presión del vapor y la solubilidad, 3) propiedades cinéticas como la velocidad y la estabilidad de la disolución (incluida la estabilidad en condiciones ambientales, sobre todo para condiciones de humedad y de almacenamiento, 4) propiedades de la superficie como el área de la superficie, la humectabilidad, la tensión interfacial y la forma, 5) propiedades mecánicas como la dureza, la elasticidad, la compactabilidad, el manejo, el flujo y la mezcla; o 6) propiedades de filtración. La selección y el control de la forma en estado sólido es particularmente importante para los compuestos que son agentes farmacológicos. La selección y el control cuidadosos de la forma en estado sólido pueden reducir los problemas de síntesis, procesamiento, forma farmacéutica o administración asociados al compuesto.

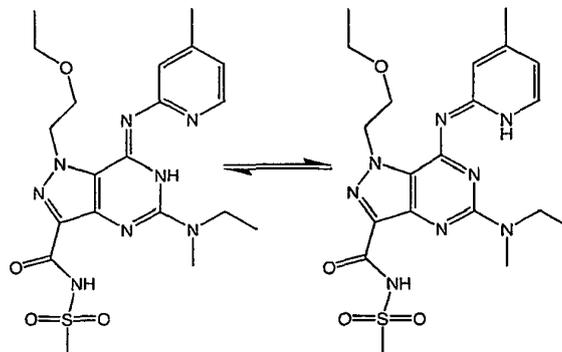
35 Se han identificado tres nuevas formas cristalinas anhidras (forma A, forma B y forma C) del compuesto N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida. Como se explica con más detalle más abajo, la forma A, la forma B y la forma C pueden tener distintas propiedades físicas una respecto a las otras.

45 Tal y como se usa en esta solicitud, la nomenclatura "N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida" (así como la correspondiente "estructura 1") tiene la intención de abarcar todas los isómeros tautoméricos de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-

metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida. Por ejemplo, más abajo se muestran dos isómeros tautoméricos de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida como tautómero (1) y tautómero (2) (ejemplificados por las estructuras de resonancia siguientes):



5 Tautómero (1)



Tautómero (2)

Sin estar apoyado por ninguna teoría en particular, se plantea la hipótesis de que la forma A se cristaliza como el tautómero (1) anterior y cada una de las forma B y forma C se cristaliza como el tautómero (2) anterior.

A. Abreviaturas y definiciones

10 Como se usa en referencia a la ^1H RMN, el símbolo « δ » se refiere a un desplazamiento químico en la ^1H RMN.

Como se usa en referencia a la ^1H RMN, la abreviatura «br» se refiere a una señal amplia en la ^1H RMN.

Como se usa en referencia a la ^1H RMN, la abreviatura «d» se refiere a un pico doblete en la ^1H RMN.

La abreviatura «m/z» se refiere a un pico en el espectro de masas.

Como se usa en referencia a la ^1H RMN, la abreviatura «m» se refiere a un pico multiplete en la ^1H RMN.

15 Como se usa en referencia a la ^1H RMN, la abreviatura «q» se refiere a un pico cuarteto en la ^1H RMN.

Como se usa en referencia a la ^1H RMN, la abreviatura «s» se refiere a un pico singulete en la ^1H RMN.

Como se usa en referencia a la ^1H RMN, la abreviatura «t» se refiere a un pico triplete en la ^1H RMN.

La terminología «DSC» (por sus siglas en inglés) se refiere a la calorimetría de barrido diferencial.

La terminología «HPLC» (por sus siglas en inglés) se refiere a la cromatografía líquida de gran resolución.

20 La terminología «PXRD» (por sus siglas en inglés) se refiere a la difracción de rayos X de polvo.

Las terminologías «enfermedad en la que interviene la PDE-5» y «enfermedad en la que interviene la fosfodiesterasa-5» se refieren a cualquier enfermedad en la que interviene la PDE-5 como un componente de una vía de señalización, bien a través de la regulación directa mediante PDE-5, o bien a través de la regulación indirecta mediante PDE-5.

25 La terminología «composición» se refiere a un artículo de fabricación que se obtiene al mezclar o combinar más de un elemento o ingrediente.

30 La terminología «forma cristalina» como se aplica a la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se refiere a una forma en estado sólido en la que las moléculas de N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se organizan para formar una red cristalina distinguible (i) que comprende celdas distinguibles y (ii) que produce picos de difracción cuando se someten a la radiación de rayos X.

35 La terminología «cristalización» como se utiliza a lo largo de esta solicitud se puede referir a la cristalización y/o recristalización dependiendo de las circunstancias aplicables en relación con la preparación de la sustancia de partida N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

La terminología «pureza» se refiere a la pureza química de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida según el análisis convencional por HPLC.

5 La terminología «pureza de fase» se refiere a la pureza en estado sólido de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida respecto a una forma en estado sólido particular de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida como se determina mediante los métodos analíticos descritos en la presente memoria.

10 La terminología «vehículo farmacéuticamente aceptable» se refiere a un vehículo que es compatible con los otros ingredientes de la composición y que no es perjudicial para el sujeto. Tales vehículos pueden ser una sustancia, composición o vehículo farmacéuticamente aceptables, como un relleno líquido o sólido, excipiente, disolvente o sustancia de encapsulación, que participa en llevar o transportar un agente químico. La composición preferida depende del método de administración.

15 Las terminologías «prevenir», «prevención» o «que previene» se refieren o bien a prevenir el comienzo de una enfermedad evidente y presintomática en conjunto, o bien a prevenir el comienzo de una etapa evidente presintomática de una enfermedad en un sujeto. La prevención incluye, pero sin limitarse a él, el tratamiento preventivo de un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad.

20 La terminología «intensidad relativa» se refiere a la proporción entre la intensidad de un determinado pico de difracción (o línea espectral cuando sea el caso) y la intensidad del pico de difracción más fuerte en el mismo patrón de difracción. Es decir, la intensidad del pico más fuerte se establece en 100 y todas las otras intensidades se escalan consecuentemente.

La terminología «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad de fármaco o de agente farmacéutico que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal que busca el investigador o médico.

25 La terminología «tratamiento» (y los correspondientes términos «tratar» y «que trata») se refiere al tratamiento paliativo, reconstituyente y preventivo de un sujeto. La terminología «tratamiento paliativo» se refiere a un tratamiento que alivia o disminuye el efecto o la intensidad de una enfermedad en un sujeto sin curar la enfermedad. La terminología «tratamiento preventivo» (y el correspondiente término «tratamiento profiláctico») se refiere al tratamiento que previene la aparición de una enfermedad en un sujeto. La terminología «tratamiento reconstituyente» se refiere al tratamiento que detiene la progresión de una enfermedad en un sujeto, disminuye las manifestaciones patológicas de la enfermedad o la elimina totalmente.

B. Caracterización de las formas cristalinas

35 El estado cristalino de un compuesto se puede describir mediante varios parámetros cristalográficos, incluidos la estructura de un cristal simple, el patrón de difracción de rayos X de polvo, la temperatura de fusión, el patrón de espectroscopia de absorción de infrarrojos y el patrón de espectroscopia de Raman.

1. Análisis de rayos X de un cristal simple

40 La estructura cristalina de la forma A se determinó mediante el análisis de difracción de rayos X de cristal simple. Los datos de difracción de rayos X de un cristal simple utilizados en el análisis se reunieron a temperatura ambiente con un difractómetro de rayos X de un cristal simple Bruker SMART APEX e irradiación de Mo K α . Las intensidades se integraron [programas SMART v5.622 (control) y SAINT v6.02 (integración), Bruker AXS Inc., Madison, WI 1994] a partir de varias series de exposiciones en las que cada exposición cubrió 0,3° en ω , con un tiempo de exposición de 30 segundos y los datos totales establecidos fueron más de un hemisferio. Se corrigieron los datos de la absorción con el método de multidetecciones [SADABS, Program for scaling and correction of area detector data, G. M. Sheldrick, Universidad de Göttingen, 1997 (en base al método de R. H. Blessing, Acta Cryst. 1995, A51, 33-38)]. Luego, se disolvió la estructura cristalina mediante varios métodos con SHELXS-97 (*Program for crystal structure refinement*. G. M. Sheldrick, Universidad de Göttingen, Alemania, 1997, distribución 97-2), en el grupo espacial P2 $_1$ /c y se refinó mediante el método de mínimos cuadrados con SHELXL-97. Los datos de la estructura del cristal seleccionados se resumen en la tabla 1A.

50 La estructura cristalina de la forma C también se determinó mediante el análisis simple por difracción de rayos X del mismo modo que se describe anteriormente para la forma A, excepto en que se usó un tiempo de exposición de 120 segundos. La estructura cristalina se resolvió por métodos directos con SHELXS-97, en el grupo espacial P-1, y se refinó por el método de mínimos cuadrados con SHELXL-97. Los datos característicos de la estructura cristalina de la forma C se resumen en la tabla 1B.

Tabla 1A: Datos de la estructura cristalina de la forma A

Parámetro	Valor
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a	12,9809(11) Å
b	18,1064(15) Å
c	21,0685(17) Å
α	90°
β	98,832(2)°
γ	90°
Longitud de onda	0,71073 Å
Volumen	4893,2(7) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,294 mg/m ³

Tabla 1B: Datos de la estructura cristalina de la forma C

Parámetro	Valor
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a	6,935(4) Å
b	12,734(7) Å
c	13,350(7) Å
α	100,252(9)°
β	91,272(11)°
γ	95,544(10)°
Longitud de onda	0,71073 Å
Volumen	1153,8(11) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,372 mg/m ³

Como se señaló anteriormente, se plantea la hipótesis de que la forma A se cristaliza como el tautómero (1) y la forma C se cristaliza como el tautómero (2). En análisis simple de rayos X del cristal apoya esta hipótesis.

2. Difracción de rayos X de polvo

5 Las estructuras cristalinas de la forma A, la forma B y la forma C se analizaron con difracción de rayos X de polvo («PXRD»). Se recogieron los datos de difracción de rayos X a temperatura ambiente con un difractómetro de rayos X de polvo Bruker AXS D4 (irradiación Cu K α) adaptado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro θ -teta, rendijas de divergencia de haces automáticas, un monocromador secundario y un contador de centelleo. Se prepararon muestras para el análisis envasando el polvo en una cavidad de 12 mm de diámetro y 0,25

5 mm de profundidad que se había cortado en un soporte de muestras de comprimidos desleíbles de silicio. Se rotó la muestra mientras se irradiaba con rayos X K- α_1 de cobre (longitud de la onda = 1,5406 Å) con el tubo de rayos X funcionando a 40 kV/40 mA. Se realizaron los análisis con el goniómetro funcionando en modo continuo durante un recuento de 5 segundos por etapa de 0,02° sobre un intervalo de dos θ de 2° a 55°. Los picos obtenidos de la forma A se alinearon frente a los del patrón calculado a partir de la estructura de un cristal simple. Para la forma B y la forma C, los picos obtenidos se alienaron frente a un estándar de referencia de silicio.

10 Para la forma A, se calcularon ángulos de 2θ , espacios d, e intensidades relativas a partir de la estructura de un cristal simple con el módulo «*Reflex powder diffraction*» de Accelrys Materials Studio™ [versión 2.2]. Los parámetros de estimulación pertinentes en cada caso fueron: Longitud de onda = 1,540562 Å (Cu K- α_1), factor de polarización = 0,5; y perfil de pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

15 Como se dará cuenta el cristalógrafo experto, las intensidades relativas de los diferentes picos descritos en las tablas y las figuras de más abajo pueden variar debido a numerosos factores, tales como los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza de la sustancia que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden cambiar por variaciones de la altura de muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se definió en las tablas 2A, 2C y 2D para la forma A, la forma B y la forma C, respectivamente. El cristalógrafo experto también se dará cuenta de que las mediciones con una longitud de onda diferente darán lugar a diferentes cambios de acuerdo con la ecuación de Bragg: $n\lambda = 2d \sin \theta$. Tales patrones adicionales de PXRD generados mediante el uso de longitudes de ondas alternativas se consideran que son representaciones alternativas de los patrones PXRD de las sustancias cristalinas de la presente invención y como tales se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

20 Patrones de PXRD ilustrativos de la forma A, la forma B y la forma C se muestran en las figuras 1, 3 y 4, respectivamente. Las tablas 2A, 2C y 2D enumeran los correspondientes picos de difracción principales en términos de valores e intensidades de 2θ para la forma A, la forma B y la forma C, respectivamente. La tabla 2A enumera los picos de la forma A que tienen una intensidad relativa mayor del 25%. La tabla 2C enumera los picos de la forma B que tienen una intensidad relativa mayor del 2%. La tabla 2D enumera los picos de la forma C que tienen una intensidad relativa mayor del 10%.

25 Además, se muestra un patrón PXRD calculado de la forma A en la figura 2. La tabla 2B enumera los picos de difracción principales correspondientes calculados en términos de valores e intensidades de 2θ de la forma A. La tabla 2B enumera los picos calculados de la forma A que tienen una intensidad relativa mayor del 10%.

30 Tabla 2A: Datos de PXRD de la forma A

Ángulo de 2θ (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo de 2θ (grados)	Intensidad relativa (%)
8.5	84.3	22.7	37.9
9.0	55.8	23.5	59.2
14.0	25.3	23.9	25.2
16.9	68.5	24.8	47.7
18.2	42.9	25.0	37.0
19.9	100.0	25.4	65.8
21.0	58.9	26.0	42.9
21.4	55.0	26.2	41.3
21.7	39.4	30.3	36.0
22.5	99.1	33.9	27.2

Tabla 2B: Datos calculados de PXRD de la forma A

Ángulo de 2 θ (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo de 2 θ (grados)	Intensidad relativa (%)
8,5	100,0	20,0	22,7
9,0	57,9	21,0	20,3
9,9	14,5	21,4	14,0
13,0	10,2	21,7	10,7
14,1	12,6	22,5	30,2
16,9	22,2	23,6	13,9
17,0	12,0	24,8	14,2
18,3	17,3	25,5	13,7
19,9	15,1	26,3	12,3

Tabla 2C: Datos de PXRD de la forma B

Ángulo de 2 θ (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo de 2 θ (grados)	Intensidad relativa (%)
3,6	47,3	19,4	3,2
7,2	100,0	21,8	2,7
9,4	2,9	22,9	2,5
10,1	4,1	23,8	7,6
14,4	5,8	27,0	3,6
18,1	2,2	29,1	4,1
18,9	2,2	32,9	3,5
19,3	3,8		

Tabla 2D: Datos de PXRD de la forma C

Ángulo de 2 θ (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo de 2 θ (grados)	Intensidad relativa (%)
6,7	100,0	20,2	31,2
7,1	29,9	21,4	10,5
10,6	57,4	23,1	13,8
12,8	7,3	23,8	7,7
14,0	27,1	25,8	11,2
14,5	7,4	26,1	23,1
14,8	6,3	27,0	11,9
15,9	7,3	27,2	17,7
16,8	7,1	32,3	14,9
17,7	69,3	33,6	16,0
19,1	8,2	34,2	16,7

PXRD de la forma A

5 La forma A tiene un patrón de PXRD que comprende, al menos, un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; $20,0 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados. En una realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados, y además comprende, al menos, un pico de difracción adicional seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $9,0 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; $20,0 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; y $16,9 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; $20,0 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados. En las realizaciones anteriores, los picos de difracción identificados a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; $20,0 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados por regla general tienen una intensidad relativa de, al menos, aproximadamente el 10%.

15 En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que a) comprende, al menos, un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; $20,0 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados, y b) no comprende al menos un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $3,6 \pm 0,1$ y $7,2 \pm 0,1$ grados.

PXRD de la forma B

20 La forma A tiene un patrón de PXRD que comprende, al menos, un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $3,6 \pm 0,1$; $7,2 \pm 0,1$; $10,1 \pm 0,1$; $14,4 \pm 0,1$; y $23,8 \pm 0,1$ grados. En una realización, la forma B tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $3,6 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma B tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $3,6 \pm 0,1$ grados, y además comprende, al menos, un pico de difracción adicional seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $7,2 \pm 0,1$; $10,1 \pm 0,1$; $14,4 \pm 0,1$; y $23,8 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma B tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $3,6 \pm 0,1$ y $7,2 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma B tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $3,6 \pm 0,1$; $7,2 \pm 0,1$; y $23,8 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma B tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $3,6 \pm 0,1$; $7,2 \pm 0,1$; $10,1 \pm 0,1$; $14,4 \pm 0,1$; y $23,8 \pm 0,1$ grados. En las realizaciones antes mencionadas, los picos de difracción identificados a dos θ de $3,6 \pm 0,1$ y $7,2 \pm 0,1$ grados normalmente tienen una intensidad relativa de, al menos, aproximadamente el 10%.

30 En otra realización, la forma B tiene un patrón de PXRD que a) comprende, al menos, un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $3,6 \pm 0,1$; $7,2 \pm 0,1$; $10,1 \pm 0,1$; $14,4 \pm 0,1$; y $23,8 \pm 0,1$ grados, y b) no comprende al menos un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en $8,5 \pm 0,1$; $6,7 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados.

PXRD de la forma C

- La forma C tiene un patrón de PXRD que comprende, al menos, un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $6,7 \pm 0,1$ y $10,6 \pm 0,1$; $14,0 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; y $20,2 \pm 0,1$ grados. En una realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados. En una realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $10,6 \pm 0,1$ grados. En una realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $14,0 \pm 0,1$ grados. En una realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $17,7 \pm 0,1$ grados. En una realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $20,2 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados, y además comprende, al menos, un pico de difracción adicional seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $10,6 \pm 0,1$; $14,0 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; y $20,21 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ y $20,2 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; $10,6 \pm 0,1$; y $20,2 \pm 0,1$ grados. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; $10,6 \pm 0,1$; $14,0 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; y $20,2 \pm 0,1$ grados. En las realizaciones anteriores, los picos de difracción identificados a dos θ de $6,7 \pm 0,1$; $10,6 \pm 0,1$; $14,0 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; y $20,2 \pm 0,1$ grados, preferiblemente tienen una intensidad relativa de, al menos, aproximadamente el 10%.
- En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que a) comprende, al menos, un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $6,7 \pm 0,1$; $10,6 \pm 0,1$; $14,0 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; y $20,2 \pm 0,1$ grados, y b) no comprende al menos un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $3,6 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados.

3. Calorimetría diferencial de barrido

- La forma A, la forma B y la forma C se analizaron con calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se utilizó un calorímetro diferencial de barrido Q1000 de TA Instruments para realizar cada análisis. Se calentó cada muestra de 25 a 300°C a 20°C por minuto en una cazuela de aluminio con la tapadera colocada, y con purga de nitrógeno gaseoso. La temperatura del pico endotérmico de fusión se notificó como el punto de fusión. Los datos de los análisis de la DSC dependen de varios factores, incluidos la velocidad del calentamiento, la pureza de la muestra, el tamaño del cristal y el tamaño de la muestra. Por lo tanto, los siguientes puntos de fusión son representativos de las muestras como se preparan más abajo.

DSC de la forma A

- Se analizó una muestra de 3,171 mg de la forma A mediante DSC como se describió anteriormente. El termograma de la DSC obtenido para la muestra de la forma A se muestra en la figura 5. La forma A muestra un primer pico endotérmico en $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$, seguido de una recristalización exotérmica a $179^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ y de un segundo pico endotérmico a $219^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. El pico en $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ corresponde a la fusión de la forma A. La recristalización exotérmica a $179^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ corresponde a la recristalización del compuesto fusionado como forma B. El pico a $219^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ corresponde a la fusión de la forma B.

DSC de la forma B

- Se analizó una muestra de 1,603 mg de la forma B mediante DSC como se describió anteriormente. El termograma de la DSC obtenido para la muestra de la forma B se muestra en la figura 6. La forma B muestra un pico endotérmico en $218^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ que corresponde a la fusión de la forma B.

DSC de la forma C

- Se analizó una muestra de 4,405 mg de la forma C mediante DSC como se describió anteriormente. El termograma de la DSC obtenido para la forma C se muestra en la figura 7. La forma C muestra un primer pico endotérmico a $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$, seguido de una recristalización exotérmica a $199^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ y de un segundo pico endotérmico a $219^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. El pico a $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ corresponde a la fusión de la forma C. La recristalización exotérmica a $199^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ corresponde a la recristalización del compuesto fusionado como forma B. El pico a $219^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ corresponde a la fusión de la forma B.

4. Espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier

- Las estructuras cristalinas de la forma A, la forma B y la forma C se analizaron con espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier («FT-IR», por las siglas en inglés). Los espectros FT-IR de las muestras de la forma A, la forma B y la forma C se obtuvieron con un espectrómetro ThermoNicolet Avatar 360 con un accesorio de reflexión simple ATR Smart Golden Gate (placa superior de diamante y lentes de cinc-seleniuro). Las mediciones se recogieron con 128 barridos, con resolución de 2 cm^{-1} y apodización de Happ Genzel. Dado que los espectros de FT-IR se grabaron con ATR de reflexión simple, no se necesitó ninguna preparación de la muestra. Sin embargo, el uso de la FT-IR con ATR causará que las intensidades relativas de las bandas de infrarrojos difieran de las

observadas por regla general en un espectro de FT-IR con disco de KBr. Debido a la naturaleza de la FT-IR con ATR, generalmente las intensidades de las bandas aumentarán cuando vayan de la región de número de onda mayor a la región de número de onda menor. El error experimental, a menos que se observe de otro modo, fue de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 5 Los espectros de FT-IR ilustrativos de la forma A, la forma B y la forma C se muestran en las figuras 8, 9 y 10, respectivamente. Las tablas 4A, 4B y 4C enumeran las correspondientes bandas de absorción únicas y asignables para la forma A, la forma B y la forma C, respectivamente.

Tabla 4A: Datos de espectroscopia de FT-IR de la forma A

Banda de absorción ¹	Grupo funcional
3247 m ² , 3201 m	Tensión NH (amina y amida)
1707 s	Tensión C=O (amida)
Región 1603-1524 (1603 s, 1573 m, 1540 m)	Tensión C=C, C=N en el anillo y curvatura C-N-H (amida II/sulfonamida y amina)
1334 m, 1325 w, 1314 w	Tensión asimétrica SO ₂
1188m	
1120 m	
1085 w	
998 w	
933 w	
928 w	
831 m	
810 m	
775 m	
696 m	

¹ w: débil; m: medio; ms: medio-fuerte; s: fuerte

- 10 ² El error experimental fue de $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Tabla 4B: Datos de espectroscopia de FT-IR de la forma B

Banda de absorción ¹	Grupo funcional
1704 s	Tensión C=O (amida)
1646s	Tensión C=N acíclico
Región 1599-1530 (1599w, 1577s, 1530m)	Tensión C=C, C=N en el anillo y curvatura C-N-H (amida II/ sulfonamida y amina)
1452 m	
1395 m	
1338 m, 1321 m	Tensión asimétrica SO ₂
1211 w	
1112 s	
920 w	
781 ms	
722 m	
688 m	

¹ w: débil; m: medio; ms: medio-fuerte; s: fuerte

Tabla 4C: Datos de espectroscopia de FT-IR de la forma C

Banda de absorción ¹	Grupo funcional
1707 s	Tensión C=O (amida)
1644ms	Tensión C=N acíclico
Región 1596-1521, (1596w, 1521 m)	Tensión en el anillo C=C, C=N y curvatura C-N-H (amida II/sulfonamida y amina)
1333ms, 1320w, 1313ms	Tensión asimétrica SO ₂
1269 m	
909 w	
881 s	
797 m	
703 m	
661m	

¹ w: débil; m: medio; ms: medio-fuerte; s: fuerte

FT-IR de la forma A

La forma A tiene un espectro de FT-IR que comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 696 ± 2 ; 1085 ± 2 ; 1188 ± 2 ; 1540 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En una realización, la forma A tiene un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$, y además comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 696 ± 2 ; 1085 ± 2 ; 1188 ± 2 ; y $1540 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 3247 ± 3 y a $696 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; 1188 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; 1188 ± 2 ; 1540 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; 1085 ± 2 ; 1188 ± 2 ; 1540 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que a) comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 696 ± 2 ; 1085 ± 2 ; 1188 ± 2 ; 1540 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende una banda de absorción a $1645 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

15 FT-IR de la forma B

La forma B tiene un espectro de FT-IR que comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 722 ± 2 ; 920 ± 2 ; 1211 ± 2 ; 1395 ± 2 ; y $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y además comprende, al menos, una banda de absorción adicional seleccionada del grupo que consiste en 722 ± 2 ; 920 ± 2 ; 1211 ± 2 ; y $1395 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 1452 ± 2 y a $1395 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de IR que comprende bandas de absorción a 1211 ± 2 ; 1395 ± 2 ; y $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de IR que comprende bandas de absorción a 722 ± 2 ; 1211 ± 2 ; 1395 ± 2 ; y $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de IR que comprende bandas de absorción a 722 ± 2 ; 920 ± 2 ; 1211 ± 2 ; 1395 ± 2 ; y $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la forma B tiene un espectro de FT-IR que a) comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 722 ± 2 ; 920 ± 2 ; 1211 ± 2 ; 1395 ± 2 ; y $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende una banda de absorción a $962 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

FT-IR de la forma C

La forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; 881 ± 2 ; 909 ± 2 ; y $1269 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y además comprende, al menos, una banda de absorción adicional seleccionada del grupo que consiste en 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; 909 ± 2 ; y $1269 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 881 ± 2 y a $661 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 661 ± 2 ; 797 ± 2 ; y $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; y $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; 881 ± 2 ; y $909 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; 881 ± 2 ; 909 ± 2 ; y $1269 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que a) comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 881 ± 2 ; 909 ± 2 ; y $1269 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende una banda de absorción a $688 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que a) comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; 881 ± 2 ; 909 ± 2 ; y $1269 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende una banda de absorción a $696 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de FT-IR que a) comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; 881 ± 2 ; 909 ± 2 ; y $1269 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 688 ± 2 o $696 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Como se señaló anteriormente, se plantea la hipótesis de que la forma A se cristaliza como el tautómero (1) y las formas B y C se cristalizan cada una como el tautómero (2). El análisis de FT-IR soporta esta hipótesis. En particular, el espectro FT-IR de la forma C muestra una banda de absorción de media a fuerte a $1644 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y el espectro de FT-IR de la forma B muestra una banda de absorción fuerte a $1646 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Se cree que estas bandas se corresponden con una frecuencia de tensión del C=N acíclico que es coherente con el tautómero (2). Por el contrario, el espectro de FT-IR de la forma A no muestra ninguna banda de absorción a la frecuencia correspondiente. Se cree que la forma A carece de una frecuencia de tensión del C=N acíclico debido a que se cristaliza como el tautómero (1).

5. Espectroscopia de Raman con transformada de Fourier

5 La forma A, la forma B y la forma C se analizaron con espectroscopia de Raman con transformada de Fourier («Raman»). Los espectros de Raman de la forma A, la forma B y la forma C se obtuvieron con un espectrómetro de Raman ThermoNicolet 960. Cada muestra (aproximadamente 5 mg) se colocó en un vial de vidrio y se excitó exponiéndola a una fuente láser de Nd-YAG de 1064,5 nm. Los datos se recogieron con una resolución de 2 cm^{-1} , que se midió como la intensidad de Raman en función del cambio de Raman. Los datos se procesaron con transformada de Fourier utilizando una apodización de Happ-Genzel. El error experimental, salvo que se observe de otro modo, fue de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

10 Espectros de Raman ilustrativos de la forma A (condiciones de medida: 2000 barridos, potencia del láser: 750 mW, potencia del láser en la muestra: 400 mW), forma B (condiciones de medida: 4000 barridos, potencia del láser: 600 mW, potencia del láser en la muestra: 340 mW), y la forma C (condiciones de medida: 960 barridos, potencia del láser: 600 mW, potencia del láser en la muestra: 340 mW) se muestran en las figuras 11, 12 y 13, respectivamente. El eje X es el cambio de Raman (cm^{-1}) y el eje Y es la intensidad. Las intensidades son asignaciones de intensidad respecto a la principal banda de absorción en el espectro y no se basan en los valores absolutos medidos a partir de la línea de referencia. Las tablas 5A, 5B y 5C enumeran las correspondientes bandas de Raman de la forma A, la forma B y la forma C, respectivamente.

Tabla 5A: Datos de la espectroscopia de Raman de la forma A

Banda ¹
3255 w ²
3040 w
3016 m
2937 s
2882 m
1711 s
1608 m
1569 m
1473 w
1418 m
1383 s
1364 m
1335 m
1316 s
1285 w
1259 w
1233 m
1165 m
993 m
752 w
701 m
521 m
310 m

¹ w: débil; m: medio; s: fuerte

² El error experimental fue de $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Tabla 5B: Datos de espectroscopia de Raman de la forma B

Banda ¹
3054 w
3020 w
2965 w
2936 m
2868 m
1706 m
1652 m
1605 s
1535 s
1456 w
1417 m
1376 s
1339 m
1299 s
1157 m
1000 m
689 w
536 w
173 w

¹ w: débil; m: medio; s: fuerte

Tabla 5C: Datos de espectroscopia de Raman de la forma C

Banda¹
3084 w
3065 w
3009 m
2988 w
2965 m
2930 s
2889 w
1707 s
1651w
1561 m
1540 m

Banda ¹
1447 w
1424 w
1397 w
1376 s
1336 s
1316 s
1269 w
1232 w
1161 m
1113 w
999 w
707 w
173 m

¹ w: débil; m: medio; s: fuerte

Raman de la forma A

5 La forma A tiene un espectro de Raman que comprende, al menos, una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 993 ± 2 ; 1383 ± 2 ; 1473 ± 2 ; 1569 ± 2 ; y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de Raman que comprende una banda a $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de Raman que comprende una banda a $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$, y además comprende, al menos, una banda adicional seleccionada del grupo que consiste en 993 ± 2 ; 1383 ± 2 ; 1473 ± 2 ; y $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 1569 ± 2 y a $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 1473 ± 2 ; 1569 ± 2 ; y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 1383 ± 2 ; 1473 ± 2 ; 1569 ± 2 ; y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 993 ± 2 ; 1383 ± 2 ; 1473 ± 2 ; 1569 ± 2 ; y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

15 En otra realización, la forma A tiene un espectro de Raman que a) comprende, al menos, una banda seleccionada del grupo que consiste en 993 ± 2 ; 1383 ± 2 ; 1473 ± 2 ; 1569 ± 2 ; y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende una banda a $1652 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Raman de la forma B

20 La forma B tiene un espectro de Raman que comprende, al menos, una banda seleccionada del grupo que consiste en bandas en 689 ± 2 ; 1299 ± 2 ; 1456 ± 2 ; y $1535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de Raman que comprende una banda a $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de Raman que comprende una banda a $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y además comprende, al menos, una banda adicional seleccionada del grupo que consiste en 689 ± 2 ; 1456 ± 2 ; y $1535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 689 ± 2 y $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 689 ± 2 ; 1299 ± 2 ; y $1535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 689 ± 2 ; 1299 ± 2 ; 1456 ± 2 ; y $1535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

25 En otra realización, la forma B tiene un espectro de Raman que a) comprende, al menos, una banda seleccionada del grupo que consiste en 689 ± 2 ; 1299 ± 2 ; 1456 ± 2 ; y $1535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende una banda a $1316 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Raman de la forma C

30 La forma C tiene un espectro de Raman que comprende, al menos, una banda seleccionada del grupo que consiste en 707 ± 2 ; 1447 ± 2 ; y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de Raman que comprende una banda a $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de Raman con una banda significativa en $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y además comprende, al menos, una banda adicional seleccionada del grupo que consiste en 707 ± 2 y $1447 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de Raman que comprende

bandas a 707 ± 2 y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un espectro de Raman que comprende bandas a 707 ± 2 ; 1447 ± 2 ; y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la forma C tiene un espectro de Raman que a) comprende, al menos, una banda seleccionada del grupo que consiste en 707 ± 2 ; 1447 ± 2 ; y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y b) no comprende una banda a $1417 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Como se señaló anteriormente, se plantea la hipótesis de que la forma A se cristaliza como el tautómero (1) y las formas B y C se cristalizan cada una como el tautómero (2). El análisis de FT-Raman soporta esta hipótesis. En particular, el espectro FT-Raman de la forma C muestra una banda de Raman débil a $1651 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y el espectro de FT-Raman de la forma B muestra una banda de Raman media a $1652 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Se cree que estas bandas se corresponden con la frecuencia de tensión del C=N acíclico que es coherente con el tautómero (2). Por el contrario, el espectro de FT-Raman de la forma A no muestra ninguna banda Raman a la frecuencia correspondiente. Se cree que la forma A carece de una frecuencia de tensión del C=N acíclico debido a que se cristaliza como el tautómero (1).

C. Propiedades de la forma A, la forma B y la forma C

1. Estabilidad termodinámica

La forma A, la forma B y la forma C tienen diferentes estabilidades termodinámicas. La forma B es más estable termodinámicamente que la forma A a temperatura ambiente así como a temperaturas elevadas (véase el ejemplo 13, más abajo). Sin embargo, la forma B y la forma C están relacionadas enantiotrópicamente. Se produce un cruzamiento en la estabilidad termodinámica de la forma B y la forma C a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C (véase el ejemplo 14, más abajo). En otra realización, el cruzamiento en la estabilidad termodinámica de la forma B y la forma C se produce a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C . A temperaturas por encima de este punto de cruzamiento, la forma B es más estable termodinámicamente que la forma C. A las temperaturas por debajo de este punto de cruzamiento (incluida la temperatura ambiente), la forma C es más estable termodinámicamente que la forma B.

Estas diferencias en la estabilidad termodinámica tienen una importancia práctica. La estabilidad termodinámica de una forma cristalina afecta el posible periodo de validez de un producto farmacéutico formulado que comprende la forma cristalina. Una mayor estabilidad termodinámica generalmente se correlaciona con un mayor periodo de validez del producto farmacéutico formulado. Además, las diferencias en la estabilidad termodinámica pueden generar problemas cuando el procesamiento da lugar a unas temperaturas elevadas (p. ej., debido a la molienda del compuesto) o el procesamiento se produce por encima de un intervalo de temperaturas. Tales cambios de temperatura durante el procesamiento pueden dar lugar, posiblemente, a la conversión de una forma cristalina en otra forma cristalina. Si la forma cristalina resultante no es la forma deseada, puede ser necesario controlar cuidadosamente la(s) temperatura(s) de procesamiento.

2. Morfología

La forma A y la forma B también tienen diferentes formas cristalinas. Aunque factores como la temperatura, el disolvente, las impurezas y la hidrodinámica (vibraciones) pueden afectar la forma cristalina, la forma A y la forma B tienen claramente unas formas cristalinas diferentes. La forma A, por regla general, muestra una forma laminada. La forma B, por regla general, muestra una morfología acicular. La forma C comprende una mezcla de listones, láminas y fragmentos cuyo tamaño oscila (dimensión máxima) de aproximadamente $5 \mu\text{m}$ a aproximadamente $350 \mu\text{m}$; por regla general, de 50 a $60 \mu\text{m}$.

Estas diferencias de forma pueden afectar posiblemente la facilidad de procesamiento del compuesto para preparar un producto farmacéutico formulado. Por ejemplo, una morfología acicular puede hacer que la filtración y el procesamiento sean más difíciles. Alternativamente, una morfología laminar a menudo es más equidimensional, lo que da lugar a una mejora del flujo y del manejo del compuesto, lo que mejora la facilidad de las etapas de filtración, procesamiento y fabricación de comprimidos respecto a una forma acicular.

3. Color

La forma A, la forma B y la forma C también tienen diferentes aspectos visuales. La forma A por regla general tiene una coloración de ligeramente amarillenta a marfil. La forma B por regla general tiene una coloración amarilla. La forma C por regla general tiene una coloración amarilla clara. La memoria descriptiva del producto de un producto farmacéutico formulado a menudo especifica no sólo la pureza química del ingrediente activo sino también la pureza de fase del ingrediente activo. Generalmente, no es deseable una variabilidad de lote a lote en la forma cristalina de un ingrediente activo. En el caso de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, se puede utilizar el color de un lote con el propósito de controlar la calidad para proporcionar unos medios cualitativos de evaluación de si la pureza de fase de este lote satisface el estándar de pureza de fase deseado. Además, la estética del producto es importante y es deseable la uniformidad del color en la apariencia final del producto farmacéutico. Si las propiedades de color de una

forma cristalina afectan la apariencia del producto formulado, se necesitará ejercitar un control adecuado de la forma cristalina presente en el producto para mantener la coherencia del color del producto.

D. Realizaciones adicionales

Lo siguiente son realizaciones adicionales de la forma A, la forma B y la forma C:

5 Realizaciones adicionales de la forma A

10 En una realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados y un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5, \pm 0,1$ grados y un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a 3247 ± 3 y $696 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados y un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados y un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $696 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; y $16,9 \pm 0,1$ grados, y un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; 1188 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

20 En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende una banda a $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5, \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende bandas a 1569 ± 2 y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5, \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende una banda a $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende bandas a 1569 ± 2 y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; y $16,9 \pm 0,1$ grados, y un espectro de Raman que comprende unas bandas a 1569 ± 2 y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; y $16,9 \pm 0,1$ grados, y un espectro de Raman que comprende unas bandas a 1473 ± 2 ; 1569 ± 2 ; y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

30 En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados, y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados, y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; y $16,9 \pm 0,1$ grados y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

35 En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados y un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados y un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; y $16,9 \pm 0,1 \text{ cm}^{-1}$, un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 3247 ± 3 y $696 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$; y $16,9 \pm 0,1$ grados, y un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; 1188 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

45 En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ y un espectro de Raman que comprende una banda a $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; y $9,0 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende bandas a 696 ± 2 y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ y un espectro de Raman que comprende bandas a 1569 ± 2 y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados, y un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; 1188 ± 2 y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$, y un espectro de Raman que comprende unas bandas a 1569 ± 2 y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

50 En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; y $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$, un espectro de Raman que comprende bandas a 1569 ± 2 y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma A tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados, y un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 696 ± 2 ; 1188 ± 2 ; y 3247 ± 3 ; cm^{-1} , un espectro de Raman que comprende bandas a 1569 ± 2 y $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ y $26,1 \pm 0,1$ grados y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$; $20,2 \pm 0,1$; y $17,7 \pm 0,1$ grados y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$; $10,6 \pm 0,1$; $14,0 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; y $20,2 \pm 0,1$ grados y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende una banda de absorción a $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende bandas de absorción a 707 ± 2 y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma B tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende bandas de absorción a $707 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; 1447 ± 2 ; y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ y $26,1 \pm 0,1$ grados y un espectro de Raman que comprende bandas de absorción a 707 ± 2 ; 1447 ± 2 ; y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a $661 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ y $20,2 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 661 ± 2 ; 881 ± 2 y $797 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, un espectro de Raman que comprende una banda de absorción a $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a $661 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, un espectro de Raman que comprende una banda de absorción a $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ y $20,2 \pm 0,1$ grados, un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 661 ± 2 ; y $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, un espectro de Raman que comprende bandas a $707 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$. En otra realización, la forma C tiene un patrón de PXRD que comprende picos de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ y $20,2 \pm 0,1$ grados y un espectro de FT-IR que comprende bandas de absorción a 881 ± 2 ; 797 ± 1 ; 703 ± 2 ; y $661 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y un espectro de Raman que comprende bandas de absorción a 707 ± 2 ; 1447 ± 2 y $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y un punto de fusión de $188^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

E. Formas en fase pura y combinaciones de la forma A, la forma B y la forma C

Cada una de las forma A, forma B y forma C se pueden obtener como una forma sustancialmente en fase pura. Alternativamente, cada una de las forma A, forma B y forma C se pueden presentar en combinación con una o más de las otras formas.

En una realización, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 50% en peso del compuesto es la forma A. En una realización adicional, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30% o al menos aproximadamente el 40% en peso del compuesto es la forma A. En una realización adicional, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99% en peso del compuesto es la forma A. En una realización, la presente invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida que es la forma A en fase pura sustancialmente.

En una realización, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 50% en peso del compuesto es la forma B. En una realización adicional, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30% o al menos aproximadamente el 40% en peso del compuesto es la forma B. En una realización adicional, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99% en peso del compuesto es la forma B. En una realización, la presente invención

comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida que es la forma B en fase pura sustancialmente.

5 En una realización, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 50% en peso del compuesto es la forma C. En una realización adicional, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30% o al menos aproximadamente el 40% en peso del compuesto es la forma C. En una realización adicional, la invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, en la que al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99% en peso del compuesto es la forma C. En una realización, la presente invención comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida que es la forma C en fase pura sustancialmente.

F. Métodos para preparar la forma A, la forma B y la forma C

La presente invención también comprende los métodos para preparar la forma A, la forma B y la forma C. Los métodos representativos se describen en los ejemplos contenidos en esta solicitud.

20 La invención comprende adicionalmente cada una de las forma A, forma B y forma C preparadas conforme a los métodos descritos en esta solicitud. En una realización, la invención comprende la forma A preparada conforme a tales métodos. En otra realización, la invención comprende la forma B preparada conforme a tales métodos. En otra realización, la invención comprende la forma C preparada conforme a tales métodos.

G. Composiciones farmacéuticas

25 La forma A, la forma B y la forma C, y combinaciones de tales formas, se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. En consecuencia, la invención comprende específicamente las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una forma cristalina anhidra de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La cantidad de la forma A, la forma B y/o la forma C que se administra y la pauta de dosificación para tratar una enfermedad o un trastorno con la forma A, la forma B y/o la forma C depende de una serie de factores, entre ellos la edad, el peso, el sexo y el estado clínico del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de la administración, y el compuesto utilizado en concreto, y esto puede variar enormemente. Las composiciones farmacéuticas pueden contener la forma A, la forma B y/o la forma C en un margen de unos 0,1 a 2000 mg, preferiblemente en el margen de unos 0,5 a 500 mg y lo más preferiblemente entre unos 1 y 200 mg. Puede ser adecuada una dosis diaria de unos 0,01 a 100 mg/kg de masa corporal, preferiblemente entre unos 0,5 y unos 20 mg/kg de masa corporal y lo más preferiblemente entre unos 0,1 a 10 mg/kg de masa corporal. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis al día.

40 En una realización, la composición farmacéutica comprende la forma A y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, que es la forma A en fase pura sustancialmente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende la forma B y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, que es la forma B en fase pura sustancialmente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende la forma C y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, que es la forma C en fase pura sustancialmente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 de Aún en otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de, al menos, dos formas de N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida seleccionada del grupo que consiste en la forma A, la forma B y la forma C y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la proporción de masas entre la cantidad de la primera forma y de la segunda forma es, al menos, aproximadamente 1:1. En otra realización, esta proporción es al menos aproximadamente 3:2; al menos aproximadamente 7:3; al menos aproximadamente 4:1; al menos aproximadamente 9:1; al menos aproximadamente 95:5; al menos aproximadamente 96:4; al menos aproximadamente 97:3; al menos aproximadamente 98:2; al menos aproximadamente 99:1. En otra realización, la composición farmacéutica comprende tres formas de N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida seleccionada del grupo que consiste en la forma A, la forma B y la forma C y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

H. Compuestos para usar en el tratamiento

5 La presente invención comprende además uno o más compuestos de forma A, forma B, forma C o combinaciones de tales formas como se ha descrito anteriormente para usar en métodos para tratar un trastorno en un paciente. En una realización, el tratamiento es un tratamiento preventivo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento paliativo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento reconstituyente.

Las enfermedades que se pueden tratar conforme a la presente invención son las enfermedades en las que interviene PDE-5. Tales enfermedades incluyen las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades metabólicas, las enfermedades del sistema nervioso central, las enfermedades pulmonares, los trastornos sexuales y los trastornos renales.

10 En una realización, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular, particularmente una enfermedad cardiovascular seleccionada del grupo que consiste en hipertensión (como una hipertensión arterial idiopática, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, hipertensión asociada a la diabetes, hipertensión asociada a la aterosclerosis, e hipertensión arterial vasculorrenal); complicaciones asociadas a la hipertensión (como la lesión orgánica vascular, la insuficiencia cardíaca congestiva, angina, ictus, glaucoma y deterioro de la función renal); insuficiencia valvular; angina estable y variante (de Prinzmetal); enfermedad vascular periférica; infarto de miocardio; ictus; enfermedad tromboembólica; reestenosis; arteriosclerosis; aterosclerosis; hipertensión arterial pulmonar; angioestenosis después de una derivación; angioplastia (como la angioplastia transluminal percutánea o la angioplastia coronaria transluminal percutánea); hiperlipidemia; vasoconstricción hipóxica; vasculitis, como el síndrome de Kawasaki; insuficiencia cardíaca (como las congestiva, descompensada, sistólica, diastólica y la insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo; insuficiencia cardíaca del ventrículo derecho; y la hipertrofia del ventrículo izquierdo); la enfermedad de Raynaud; preeclampsia; hipertensión arterial inducida por el embarazo; miocardiopatía; y trastornos arteriales oclusivos.

25 En otra realización, la enfermedad es la hipertensión. En otra realización, la enfermedad es la hipertensión arterial pulmonar. En otra realización, la enfermedad es la insuficiencia cardíaca. En otra realización, la enfermedad es la insuficiencia cardíaca diastólica. En otra realización, la enfermedad es la insuficiencia cardíaca sistólica. En otra realización, la enfermedad es la angina. En otra realización, la enfermedad es la trombosis. En otra realización, la enfermedad es el ictus.

30 En otra realización, la enfermedad es una enfermedad metabólica, particularmente una enfermedad metabólica seleccionada del grupo que consiste en síndrome X; resistencia a la insulina o deterioro de la tolerancia a la glucosa; diabetes (como las diabetes de tipo I y tipo II); síndromes de resistencia a la insulina (como los trastornos del receptor de la insulina, el síndrome de Rabson-Mendenhall, leprechaunismo, síndrome de Kobberling-Dunnigan, síndrome de Seip, síndrome de Lawrence, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario, somatostatina, diabetes lipoatrófica, diabetes de las células β inducida por toxinas, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad idiopática de Addison); complicaciones diabéticas (como la gangrena diabética, la artropatía diabética, la nefropatía diabética, la glomeruloesclerosis diabética, la dermatopatía diabética, la neuropatía diabética, la neuropatía diabética periférica y la retinopatía diabética); hiperglucemia; y obesidad.

35 En otra realización, la enfermedad es la resistencia a la insulina. En otra realización, la enfermedad es la nefropatía.

40 En otra realización, la enfermedad es una enfermedad del sistema nervioso central, particularmente una enfermedad del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste en una demencia vascular; traumatismo craneocerebral; infarto cerebral; demencia; trastornos de la concentración; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; esclerosis amiotrófica lateral (ALS); enfermedad de Huntington; esclerosis múltiple; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; ansiedad; depresión; trastornos del sueño; y migraña. En una realización, la enfermedad es enfermedad de Alzheimer. En otra realización, la enfermedad es la enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En otra realización, la enfermedad es un trastorno de la concentración.

45 En una realización, la enfermedad es una enfermedad pulmonar, particularmente una enfermedad metabólica seleccionada del grupo que consiste en asma; dolor respiratorio agudo; fibrosis quística; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis; y obstrucción pulmonar reversible crónica.

50 En una realización, la enfermedad es una disfunción sexual, particularmente una disfunción sexual seleccionada del grupo que consiste en impotencia (orgánica o psíquica); disfunción eréctil del hombre; disfunción clitorídea; disfunción sexual después de la lesión de la médula espinal; trastorno de microdespertar sexual femenino; disfunción orgásmica sexual femenina; trastorno de dolor sexual femenino; y trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino. En otra realización, la enfermedad es la disfunción eréctil.

55 En otra realización, la enfermedad es una disfunción renal, particularmente una disfunción renal seleccionada del grupo que consiste en insuficiencia renal aguda o crónica; nefropatía (como la nefropatía diabética); glomerulopatía; y nefritis.

En otra realización, la enfermedad es dolor. En otra realización, la enfermedad es dolor agudo. Ejemplos de dolor agudo incluyen dolor agudo asociado con lesión o intervención quirúrgica. En otra realización, la enfermedad es dolor crónico. Ejemplos de dolor crónico incluyen dolor neuropático (incluidos la neuralgia posherpética y el dolor asociado con neuropatía periférica, cancerosa o neuropatía diabética), síndrome del túnel carpiano, lumbalgia (incluido el dolor asociado con discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las uniones de las superficies articulares lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o la línea alba posterior), cefalea, dolor de cáncer (incluido dolor relacionado con un tumor como dolor óseo, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con un tratamiento de cáncer (incluidos el síndrome de posquimioterapia, el síndrome de dolor posquirúrgico crónico, el síndrome posradioterápico, dolor asociado con la inmunoterapia, o dolor asociado con el tratamiento hormonal), dolor artrítico (incluidos el dolor de osteoartritis y el dolor de artritis reumatoide), dolor crónico posquirúrgico, neuralgia posherpética, neuralgia trigémina, neuropatía del VIH, dolor del miembro fantasma, dolor central posterior al accidente cerebrovascular y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. En otra realización, la enfermedad es dolor nociceptivo (incluidos dolor de traumatismo del sistema nervioso central, distensiones/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor posquirúrgico (dolor que sigue a cualquier tipo de operación), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y lumbalgia). En otra realización, la enfermedad es dolor asociado con inflamación [incluidos el dolor artrítico (como dolor de osteoartritis y dolor de la enfermedad reumatoide)], espondilitis anquilosante, dolor visceral (incluidos la enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno funcional intestinal, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del colon irritable, síndrome del dolor abdominal funcional, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, dismenorrea, cistitis, pancreatitis y dolor pélvico). En otra realización, la enfermedad es dolor resultado de trastornos musculoesqueléticos (incluidos mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías (no reumatoides) seronegativas, reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenólisis, polimiositis y piomiositis). En otra realización, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en dolor del corazón y vascular (incluidos el dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia del músculo esquelético). En otra realización, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cefalea (incluidas la jaqueca como la jaqueca clásica y la jaqueca vulgar), cefalea en brotes, cefalea mezclada con cefalea de tipo tensión y cefalea asociada con trastornos vasculares; dolor orofacial, incluidos el dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente y dolor fibromiálgico temporomandibular).

En otra realización, la enfermedad es una enfermedad urológica seleccionada del grupo que consiste en obstrucción de la salida de la vejiga; incontinencia e hiperplasia prostática benigna.

En otra realización, la enfermedad es una enfermedad oftálmica seleccionada de enfermedad de la retina; degeneración macular y glaucoma.

En otra realización, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos tubulointersticiales; fisura anal; calvicie; caquexia cancerosa; apoplejía cerebral; trastornos de motilidad del intestino; trastornos de los movimientos peristálticos; dismenorrea (primaria y secundaria); glaucoma; degeneración macular; antiplaquetas; hemorroides; incontinencia; síndrome del intestino irritable (IBS); metástasis tumoral; esclerosis múltiple; neoplasia; intolerancia al nitrato; esófago cascanueces; osteoporosis; infertilidad; parto prematuro; psoriasis; enfermedad retiniana; necrosis de la piel; y urticaria. En otra realización, la enfermedad es la osteoporosis.

En otra realización, la enfermedad se asocia con disfunción endotelial, particularmente enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en lesiones ateroscleróticas, isquemia de miocardio, isquemia periférica, insuficiencia valvular, hipertensión arterial pulmonar, angina, complicaciones vasculares tras una derivación vascular, dilatación vascular, repermeabilización vascular y trasplante de corazón.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención son adecuadas para usarlas con, por ejemplo, sujetos mamíferos como los humanos, otros primates (p. ej., monos, chimpancés), animales de compañía (p. ej., perros, gatos, caballos), animales de granja (p. ej., cabras, ovejas, cerdos, vacas), animales de laboratorio (p. ej., ratones, ratas) y animales salvajes y de zoo (p. ej., lobos, osos, ciervos). En otra realización, el sujeto es un humano.

I. Uso en la preparación de un medicamento

La presente invención además comprende métodos para preparar una composición farmacéutica (o «medicamento») que comprende la forma A, la forma B, la forma C o combinaciones de tales formas, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/u otros ingredientes activos para usarlos en el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente.

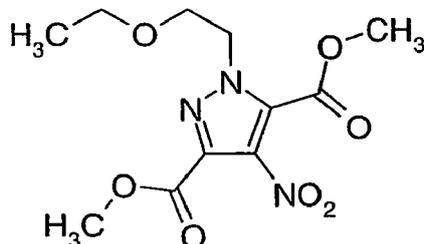
J. Ejemplos de trabajo

Ejemplo 1: Preparación de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida

La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

Etapa 1

1-(2-Etoxietyl)-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

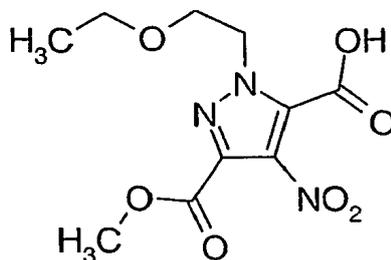


5 El 4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (2,0 g, 8,83 mmol, WO 00/24745, página 48, preparación 2) se añadió a una disolución de bromuro de 2-etoxietyl (1,18 ml, 10,45 mmol) y carbonato de potasio (1,32 g, 9,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se apartó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en un gel de sílice eluyéndolo con pentano:acetato de etilo de 100:0 a 70:30 para producir el producto del título, 1,63 g.

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,07 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,76 (t, 2H). MS APCI+ m/z 302, $[\text{MH}]^+$.

Etapa 2

4-Nitro-1-(2-etoxietyl)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de 3-metilo

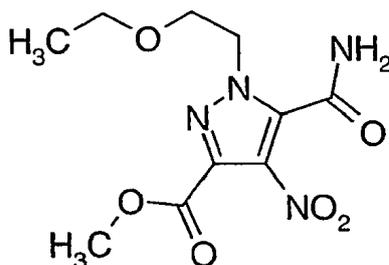


15 El éster de la etapa 1 (1,63 g, 5,4 mmol) se añadió a una disolución de hidróxido de potasio (330 mg, 5,9 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se disolvió en agua y se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico a 2 M y se extrajo en diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el producto del título.

20 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1,07 (s, 3H), 3,47 (q, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,77 (t, 2H). MS APCI+ m/z 288, $[\text{MH}]^+$.

Etapa 3

5-Carbamoil-1-(2-etoxietyl)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

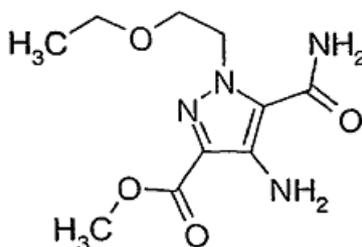


5 Se añadieron cloruro de oxalilo (1,2 ml, 13,76 mmol) y N,N-dimetilformamida (39 μ l) a una disolución del ácido carboxílico de la etapa 2 (1,33 g, 4,63 mmol) en diclorometano (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se hizo azeótropa a partir de diclorometano (3 x 50 ml). El producto se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se enfrió en un baño con hielo, se trató con una disolución de amoníaco al 0,88 (10 ml) y se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el producto del título.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,06 (t, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,46 (m, 1H). MS APCI+ m/z 287, $[\text{MH}]^+$.

10 Etapa 4

4-Amino-5-carbamoil-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

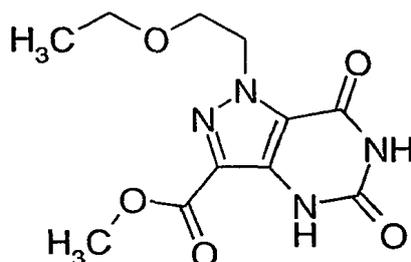


15 Se añadió hidróxido de paladio (II) (100 mg) a una disolución del compuesto nitrado de la etapa 3 (970 mg, 3,39 mmol) en metanol (20 ml) y se calentó la mezcla con reflujo. Se le añadió formiato de amonio (1,07 g, 16,97 mmol) y se agitó la mezcla de reacción con reflujo durante 2 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración con Arbocel® y se concentró al vacío la mezcla de reacción para producir el producto del título.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,02 (t, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,57 (m, 2H), 5,11 (m, 2H), 7,49 (m, 2H). MS APCI+ m/z 257 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 5

20 1-(2-Etoxielil)-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

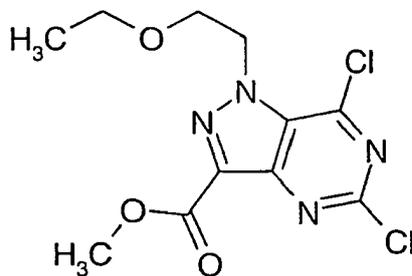


25 Una disolución de la amida de la etapa 4 (570 mg, 3,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se trató con N,N'-carbonyldiimidazol (658 mg, 4,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, luego, a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se suspendió en acetona y se sonicó durante 30 minutos. El producto sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para producir el producto del título.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,02 (t, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,63 (m, 2H), 10,75 (s, 1 H), 11,40 (s, 1 H). MS ES- m/z 281 $[\text{M-H}]^-$.

Etapa 6

5,7-Dicloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

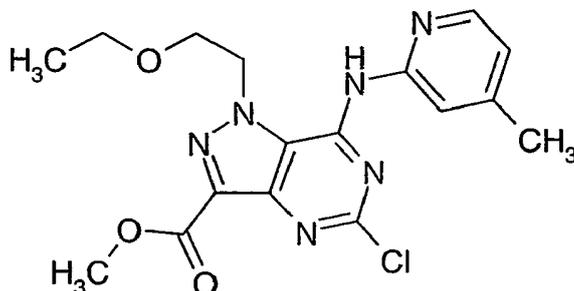


5 Se añadieron oxicloruro fosforoso (934 μ l, 10,0 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (195 mg, 1,50 mmol) a una disolución de la diona de la etapa 5 (140 mg, 0,50 mmol) en propionitrilo (5 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo con reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en un gel de sílice eluyéndolo con pentano:acetato de etilo de 100:0 a 75:25 para producir el producto del título.

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,05 (t, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,00 (m, 2H). MS APCI+ m/z 319 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 7

5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

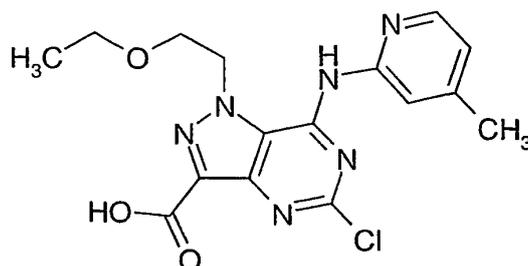


15 El compuesto dicloro de la etapa 6 (1,98 g, 6,20 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (10 ml) y la disolución se trató con 2-amino-4-metilpiridina (1,34 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (300 ml) y agua (500 ml) y se apartó la capa de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con diclorometano:metanol de 100:0 a 98:2. El producto bruto se trituró con éter (50 ml), se filtró y se concentró al vacío para producir el producto del título, 1,2 g.

20 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,06 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,05 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,50 (m, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 8

Ácido 5-cloro-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

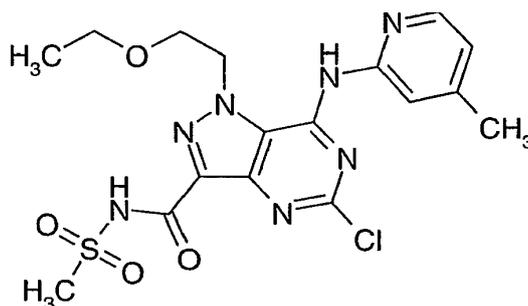


El éster de la etapa 7 (4,3 g, 11 mmol) se disolvió en dioxano (50 ml) y la disolución se trató con una disolución acuosa a 1 M de hidróxido de sodio (22,0 ml, 22,0 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarla, el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con diclorometano (50 ml). Luego, la fase acuosa se acidificó con una disolución de ácido cítrico a 1 M hasta un pH 4-5 y se formó un precipitado amarillo. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de filtrarla y el producto sólido se secó al vacío sobre pentóxido fosforoso para producir el producto del título, 3,75 g.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,00 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 6,93 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H).

Etapa 9

N-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida

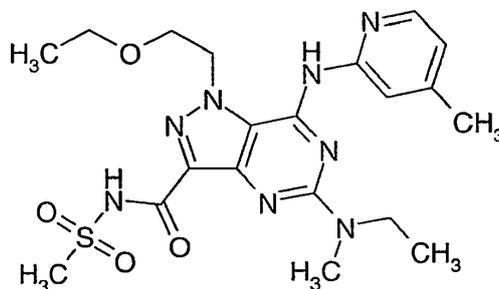


El ácido carboxílico de la etapa 8 (1,0 g, 2,70 mmol), la metanosulfonamida (330 mg, 3,5 mmol), el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (660 mg, 3,5 mmol) y la 4-dimetilaminopiridina (390 mg, 3,5 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla de la reacción se agitó 60 horas a temperatura ambiente. Se añadieron adicionalmente metanosulfonamida (165 mg, 1,7 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (330 mg, 1,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (195 mg, 1,7 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó 20 horas más. Se añadieron más metanosulfonamida (165 mg, 1,7 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (330 mg, 1,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (195 mg, 1,7 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se apartó, se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía de columna en gel de sílice eluyéndolo con diclorometano:metanol:ácido acético de 100:0:0 a 96:3,5:0,5. El producto bruto se trituró en acetato de etilo caliente (10 ml) para producir el producto del título, 290 mg.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0,95 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 7,15 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H). MS ES- m/z 452 [M-H].

Etapa 10

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida



El compuesto de cloro de la etapa 9 (110 mg, 0,24 mmol), la N-metil-etilamina (79 mg, 1,2 mmol), la N-etildiisopropilamina (210 μl , 1,20 mmol) y el fluoruro de cesio (37 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 5 horas en un ReactiVial™. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se apartó y se lavó con agua (2 x 10 ml). Luego, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía de columna en gel de sílice eluyéndolo con diclorometano:metanol de 99:1 a 97:3. El material purificado se evaporó y se secó para producir un sólido amarillo pálido (66 mg). La estructura de PXRD del sólido se muestra en la figura 14.

^1H NMR (DMSO- D_6 + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 0,99 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,16 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H). MS ES- m/z 475 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 2: Preparación de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida

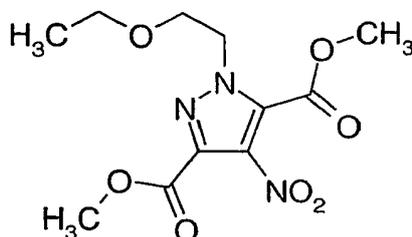
5 En el esquema de síntesis mostrado en la figura 15 se describe un esquema de síntesis alternativo ilustrativo para preparar la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

Ejemplo 3: Preparación de la forma A (recristalización desde el acetato de etilo)

10 La forma A cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

Etapa 1

1-(2-Etoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

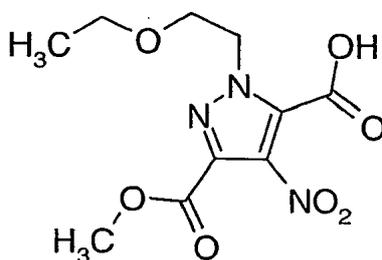


15 El 4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (WO 00/24745, página 48, preparación 2) (2,0 g, 8,83 mmol) se añadió a una disolución de bromuro de 2-etoxietilo (1,18 ml, 10,45 mmol) y carbonato de potasio (1,32 g, 9,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se apartó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con pentano: acetato de etilo de 100:0 a 70:30 para producir el éster, 1,63 g.

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,07 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,76 (t, 2H). MS APCI+ m/z 302, $[\text{MH}]^+$.

Etapa 2

4-Nitro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de 3-metilo

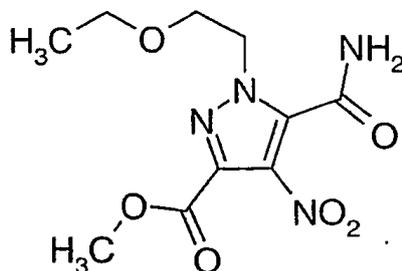


25 El éster de la etapa 1 (1,63 g, 5,4 mmol) se añadió a una disolución de hidróxido de potasio (330 mg, 5,9 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se disolvió en agua y se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico a 2 M y se extrajo en diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el producto nitrado.

30 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1,07 (s, 3H), 3,47 (q, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,77 (t, 2H). MS APCI+ m/z 288, $[\text{MH}]^+$.

Etapa 3

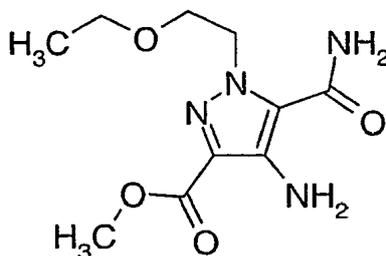
5-Carbamoil-1-(2-etoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



5 Se añadieron cloruro de oxalilo (1,2 ml, 13,76 mmol) y N,N-dimetilformamida (39 μ l) a una disolución del ácido carboxílico de la etapa 2 (1,33 g, 4,63 mmol) en diclorometano (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se hizo azeótropa a partir de diclorometano (3 x 50 ml). El producto se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se enfrió en un baño con hielo, se trató con una disolución de amoníaco al 0,88 (10 ml) y se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el producto nitrado. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,06 (t, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,46 (m, 1H). MS APCI+ m/z 287, $[\text{MH}]^+$.

Etapa 4

4-Amino-5-carbamoil-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

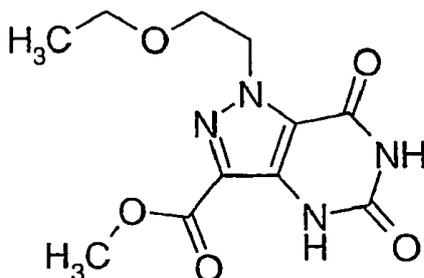


15 Se añadió hidróxido de paladio (II) (100 mg) a una disolución del compuesto nitrado de la etapa 3 (970 mg, 3,39 mmol) en metanol (20 ml) y se calentó la mezcla con reflujo. Se le añadió formiato de amonio (1,07 g, 16,97 mmol) y se agitó la mezcla de reacción con reflujo durante 2 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración con Arbocel® y se concentró al vacío la mezcla de reacción para producir la amida.

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,02 (t, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,57 (m, 2H), 5,11 (m, 2H), 7,49 (m, 2H). MS APCI+ m/z 257 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 5

1-(2-Etoxietil)-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

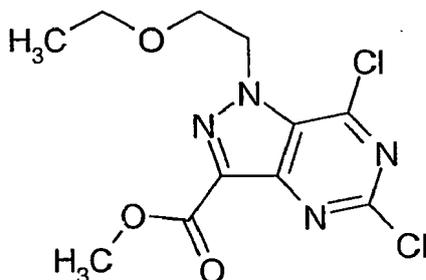


25 Una disolución de la amida de la etapa 4 (570 mg, 3,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se trató con N,N'-carbonildiimidazol (658 mg, 4,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora

y, luego, a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se suspendió en acetona y se sonicó durante 30 minutos. El producto sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para producir la diona. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,02 (t, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,63 (m, 2H), 10,75 (s, 1 H), 11,40 (s, 1 H). MS ES- m/z 281 [M-H] $^-$.

5 Etapa 6

5,7-Dicloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

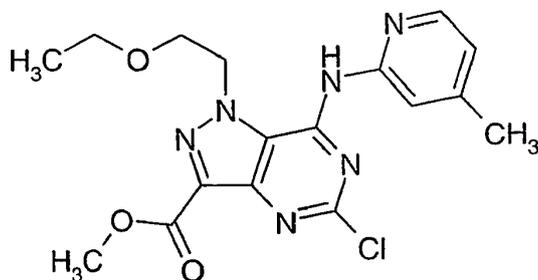


10 Se añadieron oxocloruro fosforoso (934 μl , 10,0 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (195 mg, 1,50 mmol) a una disolución de la diona de la etapa 5 (140 mg, 0,50 mmol) en propionitrilo (5 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo con reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyéndolo con pentano:acetato de etilo 100:0 a 75:25 para producir el producto diclorado.

15 ^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 1,05 (t, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,00 (m, 2H). MS APCI+ m/z 319 [MH] $^+$.

Etapa 7

5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

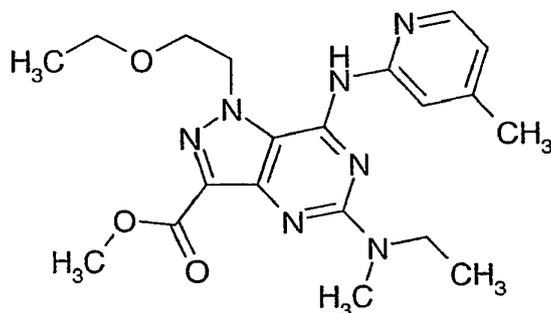


20 El compuesto dicloro de la etapa 6 (1,98 g, 6,20 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (10 ml) y la disolución se trató con 2-amino-4-metilpiridina (1,34 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (300 ml) y agua (500 ml) y se apartó la capa de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con diclorometano:metanol de 100:0 a 98:2. El producto bruto se trituró con éter (50 ml), se filtró y se concentró al vacío para producir el producto monoclorado, 1,2 g. RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1,06 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,05 (m, 2H), 6,98 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 8,50 (m, 1 H). MS APCI+ m/z 391 [MH] $^+$.

25

Etapa 8

1-(2-Etoxietyl)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(6-etilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

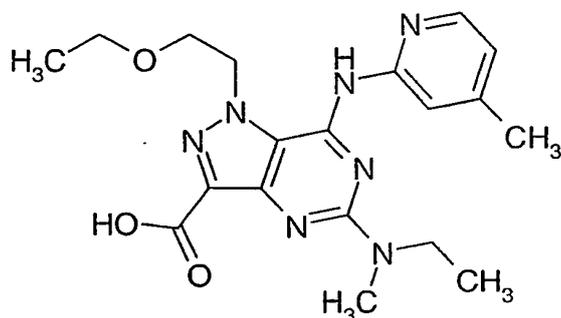


5 Una disolución de N-etilmetilamina (4,6 ml, 53,8 mmol) en N-metilpirrolidin-2-ona (7 ml) se añadió a una disolución del compuesto monoclorado de la etapa 7 (7,0 g, 17,93 mmol) en N-metilpirrolidin-2-ona (28 ml) a 110°C. La mezcla de reacción se calentó durante una noche y, al acabar, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (25 ml). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 horas, la suspensión lechosa se filtró y se lavó con 2 x 15 ml de agua. El sólido se secó durante una noche al vacío a 55°C para dar un sólido naranja (5,988 g, 15,0 mmol, 84%). ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1,12 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,80 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,34 (m, 1H). MS APCI- m/z 412 [M-H]⁻.

10

Etapa 9

Ácido 1-(2-etoxietyl)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(6-etilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



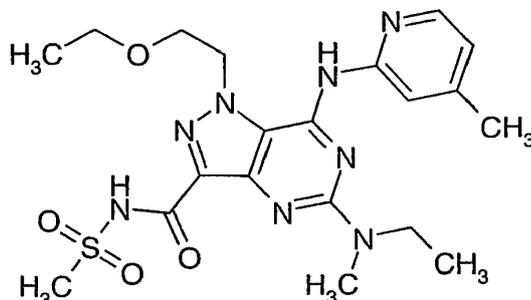
15 El éster de la etapa 8 (13,57 g, 32,83 mmol) y una disolución acuosa a 1 M de hidróxido de sodio (90 ml) se disolvieron en metanol (10 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a 85°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10% (90 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (36 ml y 24 ml). Además, la capa acuosa se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml) y se extrajo con diclorometano (24 ml). Los extractos de diclorometano reunidos se reunieron y se les añadió etanol (13 ml). La disolución se destiló a presión ambiental y el diclorometano destilado se reemplazó con etanol (52 ml). Se añadió agua (12 ml) y se enfrió la mezcla a 5°C y se agitó durante 1 hora. La suspensión lechosa se filtró y se lavó con agua (24 ml) y se secó al vacío a 55°C para dar un sólido amarillo (8,858 g, 22,2 mmol, 68%).

20

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,84 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,16 (m, 1H). MS APCI+ m/z 400 [M-H]⁺.

Etapa 10

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida



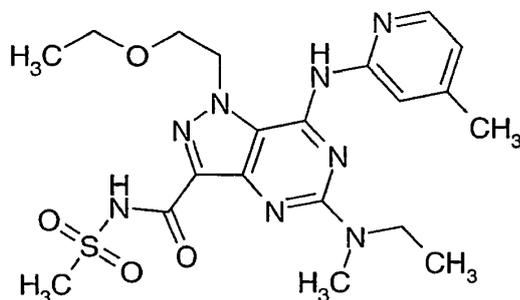
5 El ácido carboxílico de la etapa 9 (29,0 g, 72,6 mmol), la metanosulfonamida (8,28 g, 87 mmol), el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (18,0 g, 94 mmol) y la 4-dimetilaminopiridina (10,59 g, 94 mmol) se disolvieron en diclorometano (385 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (hasta 1500 ml) y se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso (50 g en 200 ml), luego se lavó una vez con una disolución ácida de una mezcla de ácido cítrico e hidróxido de sodio. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo sólido se mantuvo con reflujo en isopropanol (1 l) durante 20 minutos, se dejó enfriar y el sólido resultante se filtró. Luego, el sólido amarillo aislado se mantuvo con reflujo en acetato de etilo (2000 ml) hasta que se produjo la disolución, después de lo cual, el volumen del acetato de etilo se redujo a 1000 ml. La disolución resultante se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche y, luego, se colocó en un baño de hielo y se agitó durante 1,5 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter (2 x 50 ml), se secó sobre una almohadilla de filtro durante 3 horas y, luego, al vacío sobre pentóxido fosforoso para producir un polvo blanco (16,7 g). El análisis de PXRD del polvo indicó que era la forma A cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,20 (t, 3H), 1,29 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,64 (q, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,82 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,87(br, 1H). MS ED + m/z 477 [MH] $^+$. Encontrado C, 50,25; H, 5,90; N, 23,41; Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$; C, 50,41; H, 5,92; N, 23,51.

Ejemplo 4: Preparación de la forma A (recristalización desde el alcohol isopropílico)

La forma A cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

25 N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida



30 La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida bruta (16,7 g) (véase el ejemplo 1) se agitó en diclorometano (20 ml) y alcohol isopropílico (70 ml) para dar una suspensión lechosa. La suspensión lechosa se calentó con reflujo (aproximadamente a 60°C) y la sustancia sólida pareció permanecer esencialmente sin disolver. Se añadió una cantidad adicional de diclorometano (40 ml) en incrementos de 5 ml a la suspensión lechosa. La disolución resultante se mantuvo con reflujo durante aproximadamente un minuto y se detuvo el calentamiento. Al cabo de este tiempo, el sólido pareció haberse disuelto para producir una disolución amarilla. Luego, la disolución se enfrió a 35°C sin ningún signo de cristalización. La disolución se alimentó con una pequeña cantidad (menor de aproximadamente 35 0,5 g) de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-

5 carbonil]metanosulfonamida bruta sin ningún signo de cristalización. La disolución se enfrió adicionalmente a temperatura ambiente sin ningún signo de cristalización. Cuando se enfrió a 5°C, la disolución se convirtió en una suspensión lechosa. Esta suspensión lechosa se agitó a una temperatura similar, luego se filtró y el material recogido sobre el filtro se secó a 50°C para producir un sólido (7,7 g). El análisis de PXRD del sólido indicó que era la forma cristalina de la forma A de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

Ejemplo 5: Preparación de la forma B (con reflujo de metanol)

La forma B cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

10 La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida (13,9 g) que contiene la forma A cristalina (véase el ejemplo 3) se disolvió con reflujo en diclorometano (160 ml) y en metanol (200 ml). Se destiló el diclorometano (se recogieron aproximadamente 110 ml de destilado). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se granuló durante 30 minutos y se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol (30 ml) y se secaron al vacío para producir un sólido amarillo brillante (10,8 g). El análisis de PXRD del sólido indicó que era la forma B cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

Ejemplo 6: Preparación de la forma B (con reflujo de metanol)

La forma B cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

20 Se disolvieron el ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico (1,19 kg, 2,98 mol) (véase el ejemplo 3, etapa 9), la metanosulfonamida (344 g, 3,6 mol), el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (810,0 g, 4,21 mol) y la 4-dimetilaminopiridina (488,8 g, 4,01 mol) en diclorometano (12 l) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, a la disolución se le añadió una porción más de 4-dimetilaminopiridina (62,0, total 551,7g, 4,52 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas más. La mezcla de la reacción se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10% (12 l) y la fase orgánica se retiró, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (12 l) y, luego, se lavó con agua.

30 La disolución resultante (10 l) se filtró y se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial, y la disolución caliente se diluyó con porciones de metanol (14 l totales) mientras que se retiró el diclorometano en porciones mediante destilación (las fracciones de destilación totalizan 11 l, que dan un volumen final de 13 l que se mantuvo con reflujo a 55°C). La suspensión lechosa amarilla se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante una noche y, luego, se enfrió a 5°C. Luego, la suspensión lechosa se enfrió y se lavó con porciones de metanol enfriados (totalizan 5,8 l). El material recogido del filtro se secó al vacío a 55°C durante 3 días para obtener el producto como un sólido amarillo brillante (1,038 kg, rendimiento al 73%) que era la forma cristalina de la forma B de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

Ejemplo 7: Preparación de la forma B (desoxigenación y reflujo con metanol)

La forma B cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

40 El diclorometano (260 ml) se mantuvo a reflujo con un flujo de nitrógeno a través del espacio superior del recipiente, lo que redujo el volumen hasta 240 ml y, luego, se enfrió a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se disolvieron el ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(6-etilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico (24 g, 60 mmol) (véase el ejemplo 3, etapa 9), la metanosulfonamida (6,88 g, 72 mmol) y la 4-dimetilaminopiridina (10,98 g, 90 mmol) en diclorometano (240 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se agitó durante 30 minutos, luego se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16,13 g, 84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10% (240 ml) y la fase orgánica se apartó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (240 ml) y, luego, se lavó con agua (240 ml).

50 La disolución resultante se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial (aproximadamente 120 ml). La disolución caliente se diluyó lentamente con metanol (240 ml) y, luego, la mezcla se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente 240 ml. La mezcla caliente se diluyó de nuevo con metanol (120 ml) y, de nuevo, se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente 240 ml. La mezcla caliente se diluyó todavía de nuevo con metanol (120 ml) y, de nuevo, se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente 240 ml. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante una hora y, luego, se enfrió y se agitó a 0-5°C durante 1 hora. Luego, la suspensión lechosa amarilla resultante se filtró y los sólidos se lavaron con metanol enfriado (96 ml). Los sólidos se secaron al vacío durante una noche a 55°C para dar un sólido amarillo brillante (25,78 g, rendimiento del 90%) que era la forma cristalina de la forma B de la N-[1-(2-

etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

Ejemplo 8: Preparación de la forma B (con resina de intercambio iónico y reflujo con metanol)

5 La forma B cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

10 Se disolvieron el ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(6-etilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico (24 g, 60,1 mmol) (véase el ejemplo 3, etapa 9), la metanosulfonamida (6,88 g, 72,4 mmol) y la 4-dimetilaminopiridina (10,98 g, 90 mmol) en diclorometano (240 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se agitó durante 30 minutos, luego se le añadió el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16,14 g, 84,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consideró que la reacción estaba esencialmente completada después de 5 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10% (240 ml) y la fase orgánica se apartó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (240 ml) y, luego, se lavó con agua (240 ml).

15 A la fase orgánica separada agitada se le añadió Amberlite IRN-78 (24 g) (una resina de intercambio iónico básica) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Las perlas de la resina se retiraron por filtración, la torta del filtrado se lavó con diclorometano (48 ml) y los filtrados reunidos se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (120 ml) y, luego, se lavaron dos veces con agua (240 ml).

20 La disolución resultante se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial (aproximadamente 120 ml). La disolución caliente se diluyó lentamente con metanol (240 ml), precipitándose un sólido amarillo y, luego, la mezcla se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente 240 ml. La mezcla caliente se diluyó de nuevo con metanol (240 ml) y, de nuevo, se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente 240 ml. La suspensión lechosa amarilla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante una noche y, luego, se enfrió en un baño de hielo durante 1 hora (hasta aproximadamente 0-5°C). Luego, la suspensión lechosa resultante se filtró y los sólidos se lavaron con metanol enfriado (96 ml). Los sólidos se secaron al vacío durante una noche a 50°C para dar un sólido amarillo brillante (21,51 g, rendimiento del 75,1%) que era la forma cristalina de la forma B de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

Ejemplo 9: Preparación de la forma B (conversión con la suspensión lechosa)

30 Aproximadamente 25 mg de la forma A (véase el ejemplo 3) se agitaron a temperatura ambiente con 1 ml de metanol hasta hacer una suspensión lechosa. Hubo un aumento rápido en el color amarillo de la suspensión lechosa al cabo de 10 minutos. Se retiró una pequeña muestra de la suspensión lechosa. El análisis de PXRD de la muestra indica que era la forma B cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida.

Ejemplo 10: Preparación de la forma B (conversión con la temperatura)

35 Una muestra de la forma A (véase el ejemplo 3) se calentó a 180°C con DSC. La muestra se disuelve y se recristaliza como forma B. La muestra se dejó enfriar a temperatura ambiente. Para confirmar que no quedaba ninguna forma A y que la conversión a la forma B era completa, la muestra se calentó de nuevo en la DSC a 175°C. No se detectaron acontecimientos térmicos significativos. La muestra se dejó enfriar a temperatura ambiente. La muestra se calentó de nuevo a 250°C. La fusión de la forma B se observa a 220°C.

40 Ejemplo 11: Preparación de la forma C (conversión con suspensión lechosa)

La forma C cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

45 Una muestra de la forma B (véanse los ejemplos 5 a 9) se agitó en THF/H₂O (50:50 volumen/volumen) a 4°C hasta hacerla una suspensión lechosa. Después de 16 días, se filtró una pequeña muestra y se secó a temperatura ambiente, lo que dio lugar a un sólido amarillo claro. El análisis por DSC de la muestra era coherente con la forma C. Se retiró otra pequeña muestra en el estado húmedo de la suspensión lechosa. El análisis de PXRD de la muestra era coherente con la forma C. Después de 31 días de agitación, se retiró otra pequeña muestra en el estado húmedo de la suspensión lechosa. El análisis de PXRD de la muestra era coherente con la forma C.

Ejemplo 12: Preparación de la forma C (con alimentación)

50 La forma C cristalina de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida se preparó como sigue:

Una muestra de la forma B (véanse los ejemplos 5 a 9) (129,6 g) se agitó en acetona (1300 ml) a 23°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una semilla de la forma C (20 mg) y se continuó la agitación durante 13 días a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente, pero

por encima de 20°C, para proporcionar un rendimiento del 92,4% de la forma C del producto (119,8 g), mostrándose su patrón de difracción de rayos X de polvo en la figura 4.

Ejemplo 13: Estabilidad de la forma A y la forma B

5 Las estabildades termodinámicas de la forma A y la forma B se compararon como se describe más abajo. Primero, aproximadamente 25 mg de la forma A se agitaron en aproximadamente 1 ml de metanol hasta hacer una suspensión lechosa. Hubo un aumento rápido en el color amarillo de la suspensión lechosa. Se retiró una pequeña muestra de la suspensión lechosa. El análisis de PXRD confirmó que la muestra era la forma B. En segundo lugar, la forma A y la forma B se analizaron con DSC, y los datos ilustrativos para las muestras de la forma A y la forma B se muestran en las figuras 5 y 6, respectivamente. Los datos de la DSC indicaron que el punto de fusión de la forma B era mayor que el de la forma A. De acuerdo con esto, los resultados de tanto los análisis de conversión de la suspensión lechosa como del análisis de DSC confirman que la forma B es más estable termodinámicamente que la forma A.

Ejemplo 14: Estabilidad de la forma B y la forma C

15 Se realizaron estudios puente en los siguientes sistemas de disolvente para determinar las estabildades termodinámicas relativas de la forma B y la forma C: 1) THF/H₂O (50:50 volumen/volumen), 2) metil-etil-cetona («MEK»), 3) metanol, y 4) metanol/diclorometano (DCM) (50:50 volumen/volumen). El estudio de la MEK se realizó a temperatura ambiente mientras que los estudios con los otros tres sistemas disolventes se realizaron a 40°C y a 60°C. En cada estudio, se preparó una suspensión de la forma B en el sistema de disolvente apropiado. Luego se añadieron aproximadamente 10 mg de la forma C a cada suspensión. Después, se dejó que las suspensiones se hicieran suspensión lechosa a la temperatura adecuada durante un periodo específico de tiempo. El sistema disolvente, la temperatura del sistema disolvente y el periodo sobre el que se dejó que la suspensión se hiciera lechosa se presentan más abajo para cada estudio:

- 1) Estudio A: convertir en suspensión lechosa durante 3 días en MEK a temperatura ambiente
- 2) Estudio B: convertir en suspensión lechosa durante 3 días en THF/H₂O (50:50) a 40°C;
- 25 3) Estudio C: convertir en suspensión lechosa durante 3 días en THF/H₂O (50:50) a 60°C;
- 4) Estudio D: convertir en suspensión lechosa durante 21 días en metanol a 40°C;
- 5) Estudio E: convertir en suspensión lechosa durante 21 días en metanol a 60°C;
- 6) Estudio F: convertir en suspensión lechosa durante 5 días en metanol/DCM a 40°C; y
- 7) Estudio G: convertir en suspensión lechosa durante 21 días en metanol/DCM a 60°C.

30 Al final del periodo de tiempo especificado, se retiró una muestra de cada suspensión lechosa y se analizó mediante PXRD. Los análisis de PXRD indicaron que todas las muestras producidas a temperatura ambiente y a 40°C eran la forma C y que todas las muestras producidas a 60°C eran la forma B. Como se discutió previamente, hay un cruzamiento en la estabilidad termodinámica de la forma B y la forma C a una temperatura entre 40°C y 60°C (a saber, las dos formas son enantiótropas). A temperaturas por debajo de este punto de cruzamiento, la forma C es la forma más estable termodinámicamente. A temperaturas por encima de este punto de cruzamiento, la forma B es la forma más estable termodinámicamente.

Ejemplo 15: Análisis ex vivo

Método A: Análisis del anillo aórtico

40 Este protocolo describe un procedimiento que mide la relajación directa de los anillos aórticos de rata expuestos a la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida. En este análisis, los compuestos inhibidores de la PDE5 desencadenan una relajación de los anillos aórticos mejorando la señal del cGMP provocada por un donante de NO exógeno estable: el NONOato de dietiltriamina (diazén-1-io-1, 2-diolato) («DETA-NO»). Un EC₅₀, con un intervalo de confianza del 95%, para una relajación provocada por un compuesto, se calcula como un índice de potencia. La EC₅₀ es la concentración del compuesto inhibidor de la PDE5 que produce el 50% de la máxima respuesta eficaz posible para el compuesto inhibidor de la PDE5.

45 Ratas macho Sprague-Dawley (250-350 g) se asfixian con CO₂ gaseoso y se corta cuidadosamente su aorta torácica y se coloca en el tampón de Krebs. Luego, las aortas se diseccionan sin el tejido conjuntivo y se dividen en 8 secciones, cada una de 3 a 4 mm de longitud.

50 Los anillos aórticos se suspenden entre alambres de acero inoxidable paralelos en un baño de tejido de 15 ml cubierto de agua (37°C) bajo una tensión en reposo de 1 gramo. La tensión se mide con unos sensores de tensión isométricos y se registran con un sistema de plataforma de tejido de Ponemah. Cada preparación se deja

equilibrar durante al menos 60 minutos antes de probar el fármaco. Durante este tiempo, los tejidos también se incuban con 200 μM de NG-monometil-L-arginina («L-NMMA»), y los medios de incubación se cambian cada 15-20 minutos (se añade al L-NMMA después de cada lavado para mantener la concentración final en 200 μM en cada baño de tejido).

5 Después del periodo de equilibrio, se registran las tensiones iniciales de cada tejido. Se evalúa la respuesta vasoconstrictora a la fenileferina (1 μM) y cuando la respuesta a la fenileferina alcanzó un máximo, se evaluó la reactividad vascular seguidamente mediante una prueba de provocación de acetilcolina (1 μM). Después de otro periodo de lavado, se registra un segundo valor inicial, se añade el vasoconstrictor noradrenalina (25 nM) a cada baño y los tejidos se incuban durante un periodo (aproximadamente 15 minutos) suficiente como para que los tejidos alcancen un tono estable. Se suministra un pulso de NO exógeno con el donante estable de NO: el DETA-NO. Se titula la concentración del DETA-NO (acumulativamente en incrementos de medio logaritmo) para alcanzar una relajación de aproximadamente del 5-15% de la precontractión provocada por la noradrenalina. Las curvas de respuesta a la concentración acumulada se construyen en un solo anillo, por regla general con 5 dosis/anillo y dejando 15 minutos entre cada adición.

15 Método B: Análisis del anillo aórtico

El protocolo del método A se puede modificar para proporcionar un protocolo alternativo para medir la relajación de los anillos aórticos de rata expuestos a los compuestos inhibidores de la PDE5. Este método alternativo varía del método A como se describe a continuación:

20 Para el método alternativo, primero se retira el endotelio frotando suavemente la luz del vaso entre los dedos antes de preparar los anillos (anillos desnudos). La tensión restante se establece en 2 gramos y se evalúa la respuesta vasoconstrictora para una concentración máxima de fenileferina (1 μM), seguida (después de un periodo de lavado) de dos exposiciones más a 300 nM de fenilefrina. La relación concentración-respuesta a la noradrenalina se construye en cada tejido sobre un intervalo de concentración de 0,1 a 300 nM. Después de otro periodo de lavado, se constriñen los tejidos con una concentración de EC_{90} de noradrenalina para probar el compuesto.

25 Ejemplo 16: Análisis *in vivo*

Método A: Ensayo Culex™

30 Se utiliza un modelo de rata hipertensa espontáneamente y precanalada consciente (SHR por sus siglas en inglés) para evaluar la eficacia de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida a la hora de reducir la presión arterial sistémica. Este análisis se realiza con un sistema muestreador de sangre automático («ABS» por sus siglas en inglés). El sistema Culex™ ABS (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) comprende un ordenador portátil, cuatro unidades de control y jaulas metabólicas. Este sistema ABS permite recoger múltiples muestras sanguíneas de una sola rata sin causar una agresión indebida al animal.

35 Además, el sistema ABS permite recoger muestras de orina que se pueden utilizar posiblemente para identificar biomarcadores. Con este enfoque, se realizan estudios de eficacia y farmacocinéticos estándares en las ratas SHR libres conscientes simultáneamente para definir la relación entre la concentración en el plasma sin fármaco o el efecto farmacológico y del(de los) biomarcador(es) (reducción de la presión arterial media).

40 Las ratas SHR de 12 a 16 años, con un peso de aproximadamente 300 g, se someten a una canulación quirúrgica de ambas venas yugulares y de la arteria carótida derecha. Después de la recuperación quirúrgica, los animales se colocan en las jaulas Culex™ y se atan a un brazo que responde al movimiento con un sensor que controla el movimiento de la jaula cuando el animal se mueve para evitar que los catéteres se tuerzan. Las conexiones se realizan entre el catéter en la yugular derecha y el conjunto de tubos estériles de Culex™ para el muestreo de sangre, y el catéter en la yugular izquierda para la administración del compuesto, y el catéter en la arteria carótida derecha se conecta a un sensor de presión para controlar la presión arterial. Para mantener la permeabilidad de los catéteres, la cánula en la yugular derecha se mantiene mediante la función «tender» del Culex™ que lava el catéter con 20 μl de una disolución salina de heparina (10 unidades/ml) cada 12 minutos o entre los muestreos, y la cánula en la yugular izquierda se rellena con una disolución salina de heparina (20 unidades/ml). La permeabilidad de la cánula en la carótida derecha se mantiene mediante la instilación lenta de la disolución de heparina bien directamente en el tubo extendido cuando no se registra la presión arterial o bien mediante el sensor de presión durante la monitorización de la presión arterial. Los animales se dejan aclimatar durante al menos dos horas antes de evaluar el compuesto. Los compuestos inhibidores de la PDE5 se pueden administrar por vía intravenosa o por sonda oral. Los protocolos de muestreo de sangre (tiempo y volumen de muestreo) se programan con el software Culex™. La cantidad total de retirada de sangre de cada animal no excederá los 750 μl /24 horas y 10 ml/kg en dos horas. Se monitorizan el ritmo cardíaco, la presión arterial y la concentración del fármaco. La presión arterial sistémica y el ritmo cardíaco se registran mediante PONEMAH (Gould Instrument System, Valley View, OH), un sensor de presión mediante un sistema de adquisición de datos para registrar la presión arterial y el ritmo cardíaco, durante 6 a 24 horas según el protocolo experimental. La presión arterial media (criterio de valoración primario) se analiza para evaluar la eficacia del compuesto.

Se analizan muestras de sangre para medir la concentración del fármaco en el plasma, con el método LC/MS/MS descrito a continuación, y para evaluar los posibles biomarcadores.

Método LC/MS/MS

5 Preparación de la muestra: Muestras de plasma (50 µl de desconocido, de control o de blanco) se mezclan con 10 µl acetonitrilo:agua o una disolución estándar del compuesto inhibidor de la PDE-5 y 150 µL de una disolución estándar interna (100 ng/ml del compuesto inhibidor de la PDE-5 en acetonitrilo). La mezcla se centrifuga a 3000 rpm durante 5 min, y se transfieren 125 µL del sobrenadante a una placa de 96 pocillos. El disolvente se evapora en un chorro de nitrógeno y el residuo se reconstituye con 80 µl de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1% (20:80 v/v).

10 Un volumen de 20 µL de cada muestra preparada se inyecta en una columna Phenomenex Synergi 4 µm MAX-RP de 2,0 x 75 mm y se eluye a 0,4 ml/min con una elución con gradiente de ácido fórmico acuoso al 0,1% (fase A móvil) a acetonitrilo (fase B móvil). El programa de gradiente consiste en la aplicación inicial de la fase móvil A al 90%, seguida de un gradiente lineal hasta un 75% de la fase móvil B de 0,2 a 1,5 min después de la inyección y se mantiene la fase móvil B al 75% hasta 2,0 min. La fase móvil se cambió linealmente a la fase móvil A al 90% de 15 2,00 a 2,10 minutos, y la siguiente inyección se produjo a 3,00 min. La detección se realizó mediante espectrometría de masas usando una electropulverización de iones positivos (ESI) con una monitorización de reacción múltiple de las transiciones m/z 454,00 (MH+ el compuesto inhibidor de la PDE-5) m/z 408,00, m/z 466,24 (MH+ el compuesto inhibidor de la PDE-5) 409,33. El voltaje de la pulverización iónica se puso a 5000. Se construyó una curva de calibración con los cocientes del área de los picos de los analitos en relación al estándar interno. Las 20 concentraciones del problema se determinaron por predicción inversa a partir de sus cocientes del área de los picos frente a la curva de calibración.

Método B: Implantación de los radiotransmisores y la posterior detección de la presión sanguínea por telemetría en las ratas hipertensas espontáneas.

25 Las ratas hipertensas espontáneamente (SHR) se anestesian con isoflurano gaseoso mediante una máquina anestésica de isoflurano que está calibrada para dispensar isoflurano en un margen de porcentajes a medida que el oxígeno pasa por las cabinas interiores de la máquina. Los animales se colocan en una cámara de inducción y se les administra isoflurano al 4-5% para alcanzar un plano quirúrgico de anestesia. Entonces, se mantienen al 1-2% durante el proceso quirúrgico a través de un cono nasal, dispensándose isoflurano a través de un dispositivo anestésico con isoflurano más pequeño sobre la mesa quirúrgica.

30 Tras la administración de la anestesia, se implantan transmisores a las ratas mediante procedimientos asépticos con las unidades radiotelemétricas estériles disponibles comercialmente (Data Sciences, International, Roseville, MN 55113-1136). Antes de la operación, el campo quirúrgico se afeita, se esteriliza por frotación con la solución antimicrobiana de la marca Dial™ (que contiene un 4% de gluconato de clorhexidina y un 4% de alcohol isopropílico) y luego se aplica una solución pulverizada de yodo (10%). Se realiza una laparotomía de 2,5 a 3,0 cm y 35 se implantan las unidades de radio-telemetría en el abdomen, con la punta del catéter insertada en la aorta abdominal. Los separadores Weitlaner infantiles se usan para retener las partes blandas. Se disecciona parcialmente una sección de 1 cm de la aorta abdominal y la sección se pinza transversalmente en breve, se punciona con una aguja de 21 galgas y se introduce la punta del catéter sensor en el vaso y se asegura mediante una sutura simple de seda 4,0 anclada en el músculo psoas adyacente. El cuerpo del sensor se inserta entonces en 40 la cavidad abdominal y se asegura simultáneamente a la pared del músculo abdominal mientras se cierra con una sutura continua de seda 4,0. La capa de la piel se cierra con una sutura reabsorbible 4,0 continua subdérmica. Dentro y alrededor de la línea de sutura se administra una dosis subcutánea (s.c.) de marcaína seguida de una aplicación tópica de yodo, respectivamente, al cerrar. Todas las ratas reciben una inyección posoperatoria de buprenorfina @ 0,05 mg/kg s. c. antes de recuperar la consciencia. Un volumen de dosis típico para una rata de 45 0,300 kg será 0,050 ml. Las ratas se deben recuperar completamente de la anestesia de la operación antes de administrarles la buprenorfina. Reciben la misma dosis una vez al día durante dos días seguidos, a menos que el animal muestre que se trata de un dolor posoperatorio dañino.

Después de la intervención quirúrgica, se devuelven las ratas a sus jaulas y se alojan individualmente en una jaula con el fondo sólido con lecho de papel. Se deja un periodo de recuperación no inferior a 7 días antes de 50 iniciar los procedimientos experimentales. Se ha observado que las ratas por regla general son hipertensas durante varios días después de la intervención quirúrgica y que vuelven a unos niveles «normotensos» aproximadamente el 7º día después de la operación quirúrgica. Se alimentan con comida de rata estándar y agua a voluntad durante la duración del experimento.

El compuesto se administra intragástricamente (i.g.) a través de una sonda nasogástrica, con una aguja de 55 sonda de 18 galgas de 2,5 pulgadas de acero inoxidable con un extremo en forma de bola. Para una sola dosis diaria, el volumen total es de 3,33 ml/kg, i.g. Los vehículos en los que se administrará el compuesto variarán según la solubilidad del compuesto; sin embargo, la metilcelulosa (0,5%) en agua será la elección primaria.

5 Los datos de la presión arterial se obtendrán con el programa de adquisición de datos de Data Sciences International. Las muestras de presión arterial se registran en intervalos de 1,5-3 minutos durante 5 segundos las 24 horas al día durante todo el estudio. Estos datos se procesan mediante el software de análisis de datos de Data Science en promedios de intervalos de un tiempo deseado. La disminución de los otros datos se realiza en hojas de cálculo de Microsoft Excel™.

Método C: Rata SHR

10 Este protocolo experimental está diseñado para detectar el descenso de la presión arterial inducido por la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida. La rata espontáneamente hipertensa (SHR) se canula en la vena yugular y la arteria carótida; una para la administración del compuesto y otra para la medición directa de la presión arterial, respectivamente. Los animales están totalmente conscientes después de la intervención y toda la experimentación tiene lugar en un día de trabajo. La disminución de la presión arterial es el primer parámetro a evaluar. Sin embargo, también se recogen los datos de la presión sistólica y diastólica, y del ritmo cardíaco. Las ratas recibirán la dosis de una manera escalonada, o acumulativa, para observar las respuestas después de este tratamiento. Este método en particular permitirá detectar las numerosas dosis en un día con los mismos animales.

Métodos:

20 Anestesia: Para llevarla a cabo, se anestesian las ratas con isoflurano al 5%. Los sitios de la incisión se afeitan y se preparan asépticamente para la operación quirúrgica. Luego, las ratas se transfieren al campo quirúrgico con una almohadilla calefactora, con isoflurano complementario y se mantienen a 37°C para efectuar todo el procedimiento quirúrgico.

25 Intervención quirúrgica: Se implantan las cánulas arterial y venosa en la vena yugular y la arteria carótida, respectivamente. Las cánulas se introducen en túnel subcutáneamente hasta el dorso del cuello, por donde salen percutáneamente. Se utilizan grapas de acero inoxidable para cerrar cada sitio de incisión. Luego, las cánulas se corren a través de una atadura en muelle hasta un aparato con pivote que evita que los animales roan las durante el experimento.

Recuperación: Las ratas se colocan en una jaula de policarbonato opaco instrumentada con un brazo con contrapeso que soporta el peso de la atadura y el aparato pivotador. Se utiliza un material de lecho de papel para cubrir el fondo de la jaula. Se deja que las ratas se recuperen de la intervención quirúrgica en este punto y reciben 2 ml de volumen temprano durante su etapa de recuperación. No se proporciona alimento a los animales.

30 Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones ejemplares de la misma, los artículos «un», «el» y «dicho» significan que son uno o más de los elementos. La terminología «que comprende», «que incluye» y «que tiene» pretenden ser inclusiva y significan que pueden ser elementos adicionales diferentes de los elementos enumerados. Aunque esta invención se ha descrito con relación a las realizaciones específicas, los detalles de estas realizaciones no se deben interpretar como limitaciones.

REIVINDICACIONES

1. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico de difracción a dos θ de $8,5 \pm 0,1$ grados.
- 5 2. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además al menos un pico de difracción del grupo que consiste en dos θ de $9,0 \pm 0,1$; $16,9 \pm 0,1$; $20,0 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados.
- 10 3. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 2, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo no comprende al menos un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $3,6 \pm 0,1$ y $7,2 \pm 0,1$ grados.
- 15 4. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, que tiene un espectro de infrarrojos con transformada de Fourier que comprende una banda de absorción a $3247 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.
- 20 5. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, en la que el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier comprende además al menos una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 696 ± 2 ; 1085 ± 2 ; 1188 ± 2 ; y $1540 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 25 6. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, en la que el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier no comprende una banda de absorción a $1645 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 30 7. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, que tiene un espectro de Raman que comprende una banda de absorción a $3255 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.
- 35 8. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, en la que el espectro de Raman comprende además al menos una banda seleccionada del grupo que consiste en 993 ± 2 ; 1383 ± 2 ; 1473 ± 2 ; y $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 40 9. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, en la que el espectro de Raman no comprende una banda en $652 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 45 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida está presente como la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1.
12. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico de difracción a dos θ de $3,6 \pm 0,1$ grados.
13. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo además comprende al menos un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $7,2 \pm 0,1$; $10,1 \pm 0,1$; $14,4 \pm 0,1$ y $23,8 \pm 0,1$ grados.
14. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 13, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo no comprende al menos un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en $8,5 \pm 0,1$; $20,2 \pm 0,1$; y $22,5 \pm 0,1$ grados.
15. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12, que tiene un espectro de infrarrojos con transformada de Fourier que comprende una banda de absorción a $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

16. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12, en la que el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier comprende además al menos una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 722 ± 2 ; 920 ± 2 ; 1211 ± 2 ; y $1395 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 5 17. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12, en la que el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier no comprende una banda de absorción en $962 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 10 18. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12, que tiene un espectro de Raman que comprende una banda de absorción a $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 15 19. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12, en la que el espectro de Raman que comprende además al menos una banda seleccionada del grupo que consiste en 689 ± 2 ; 1456 ± 2 ; y $1535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 20 20. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12, en la que el espectro de Raman no comprende una banda en $1316 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 25 21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida está presente como la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 12.
- 35 23. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico de difracción a dos θ de $6,7 \pm 0,1$ grados.
- 40 24. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además al menos un pico de difracción del grupo que consiste en dos θ de $10,6 \pm 0,1$; $14,0 \pm 0,1$; $17,7 \pm 0,1$; y $20,2 \pm 0,1$ grados.
- 45 25. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 24, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo no comprende al menos un pico de difracción seleccionado del grupo que consiste en dos θ de $3,6 \pm 0,1$ y $9,0 \pm 0,1$ grados.
- 50 26. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, que tiene un espectro de infrarrojos con transformada de Fourier que comprende una banda de absorción a $881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
27. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, en la que el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier comprende además al menos una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 661 ± 2 ; 703 ± 2 ; 797 ± 2 ; 909 ± 2 ; y $1269 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
28. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, en la que el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier no comprende al menos una banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 688 ± 2 y $696 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
29. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, que tiene un espectro de Raman que comprende una banda de absorción en $2988 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
30. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, en la que el espectro de Raman comprende además al menos una banda seleccionada del grupo que consiste en 707 ± 2 y $1447 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

31. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, en la que el espectro de Raman no comprende una banda a $1417 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 5 32. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso de la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida está presente como la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 23.
- 15 34. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, reivindicación 12 o reivindicación 23 para usar como un medicamento.
35. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 1, reivindicación 12 o reivindicación 23, para usar en un método para tratar una enfermedad en la que interviene la PDE-5 en un sujeto.
- 20 36. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 35, en la que la enfermedad en la que interviene la PDE-5 es hipertensión pulmonar.
37. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 35, en la que la enfermedad en la que interviene la PDE-5 es dolor.
- 25 38. La N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-il-amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida cristalina de la reivindicación 35, en la que la enfermedad en la que interviene la PDE-5 es fallo renal crónico.

FIG. 1

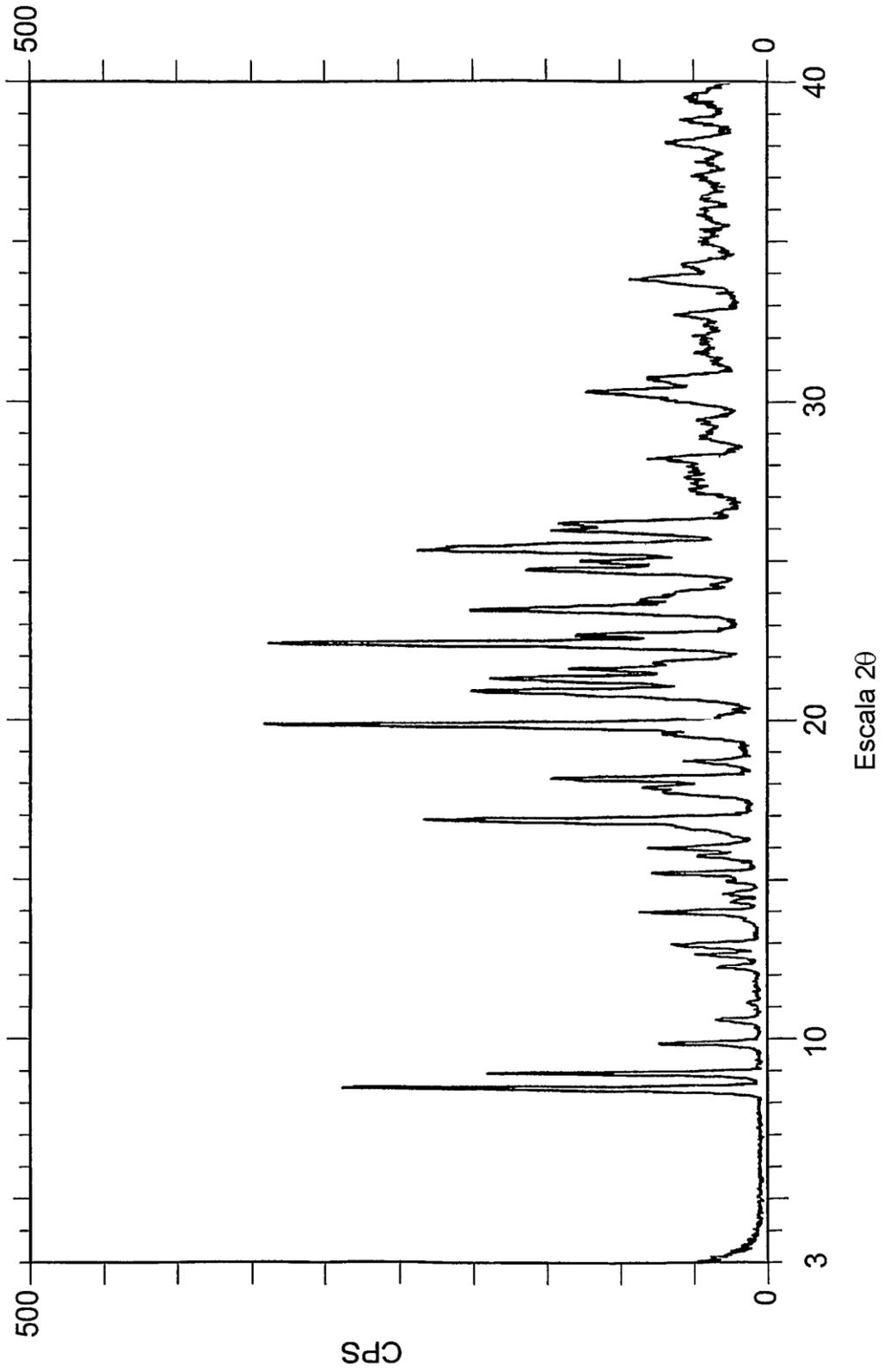


FIG. 2

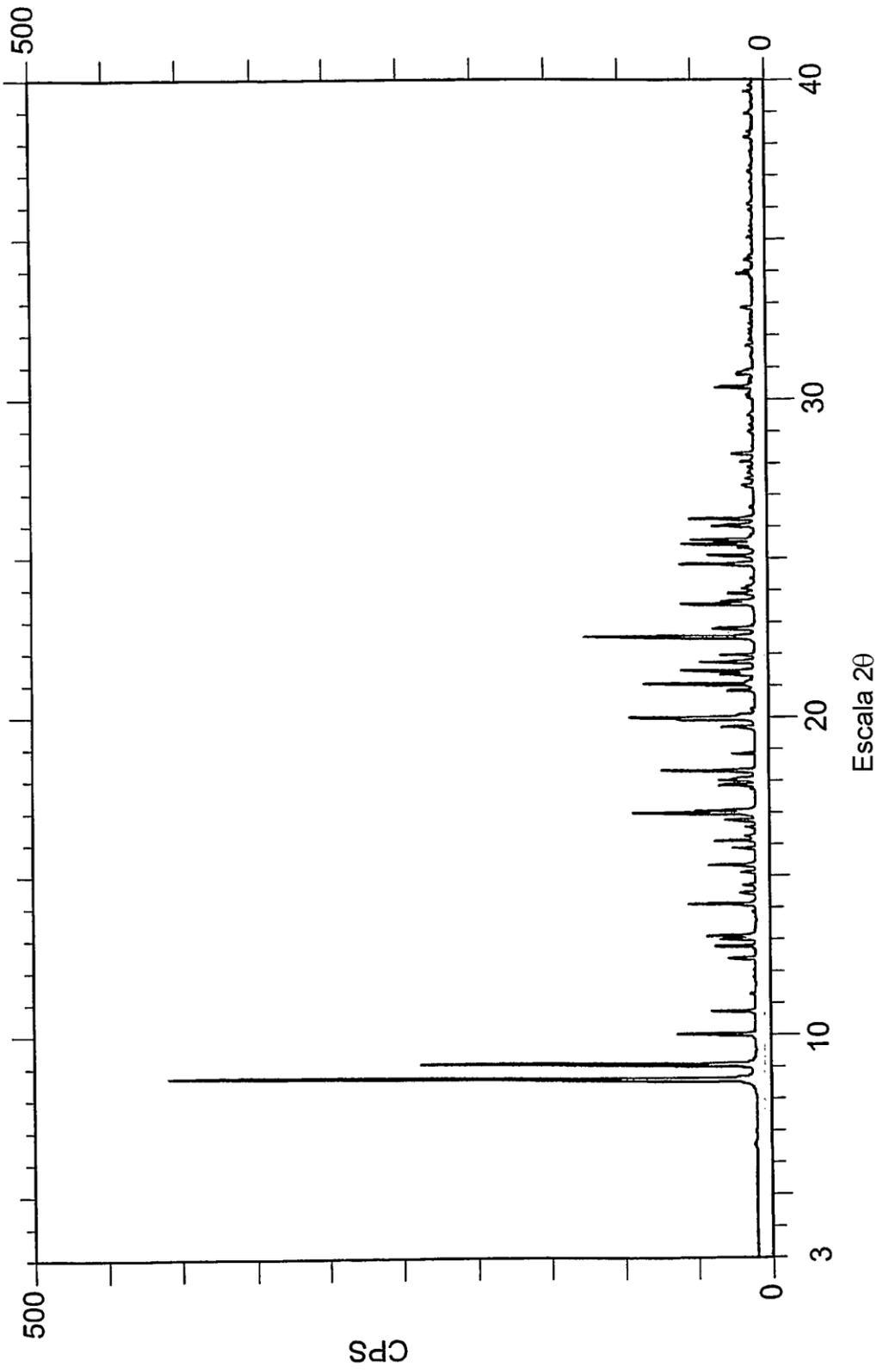


FIG. 3

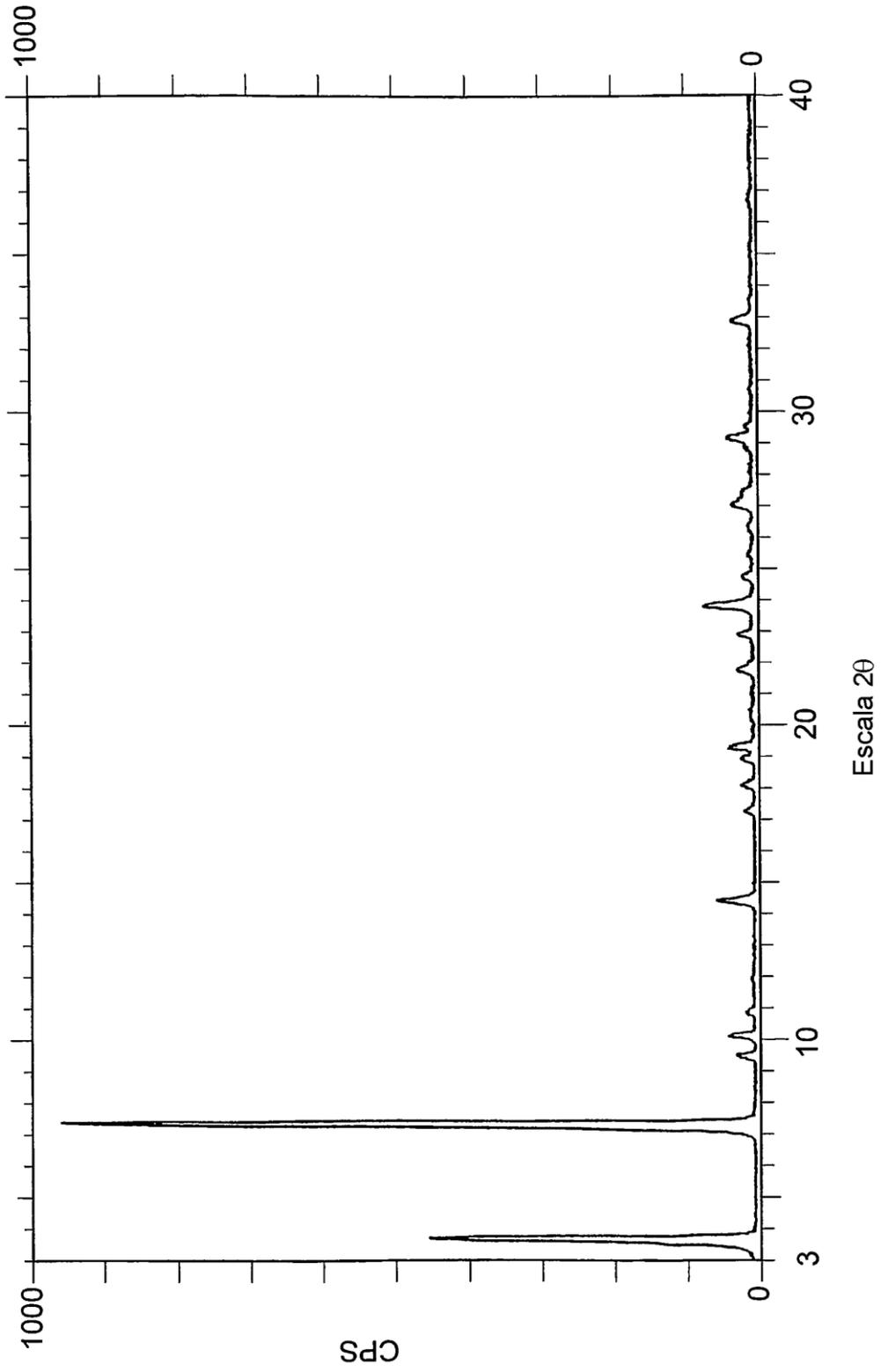


FIG. 4

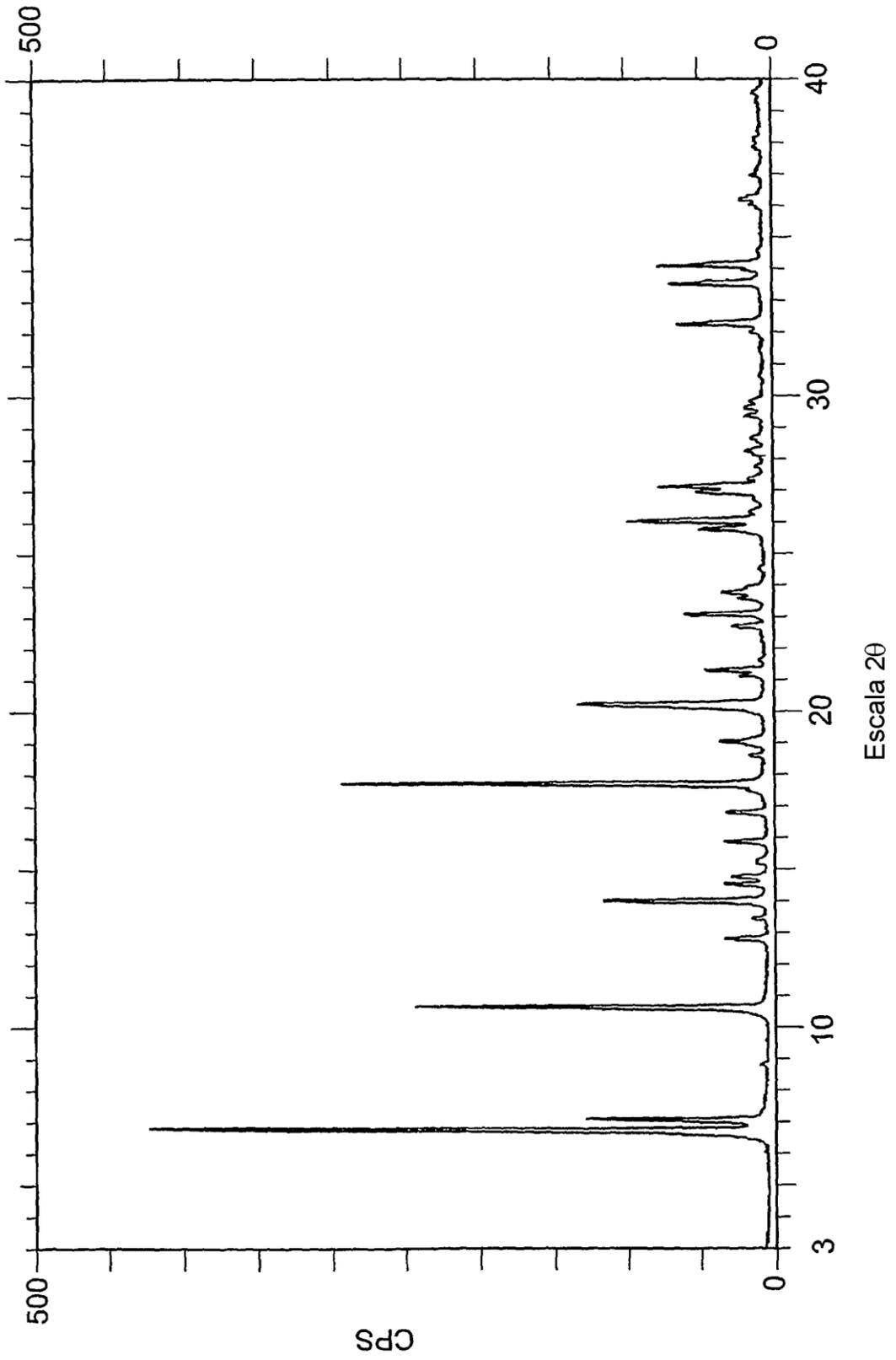


FIG. 5

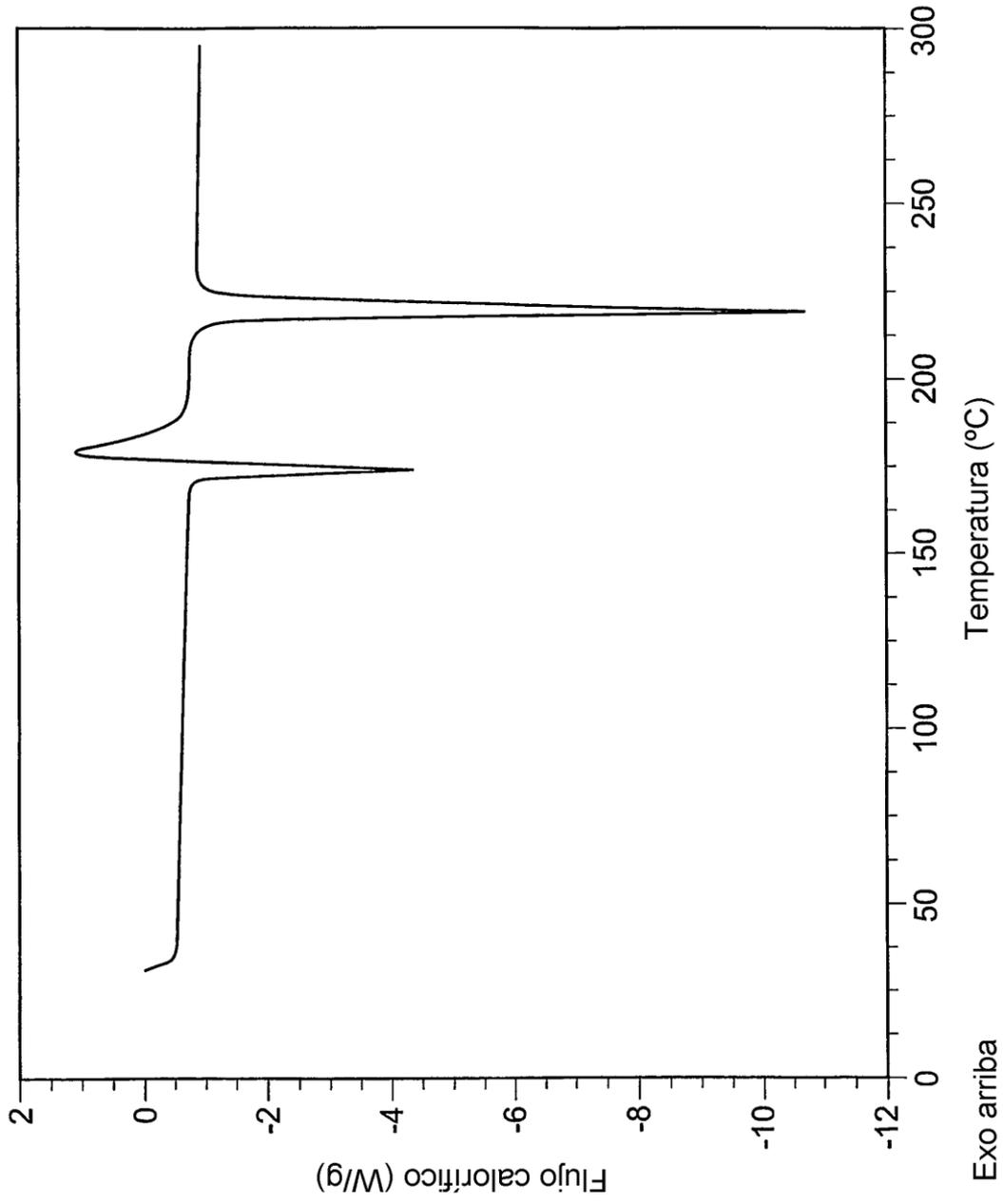


FIG. 6

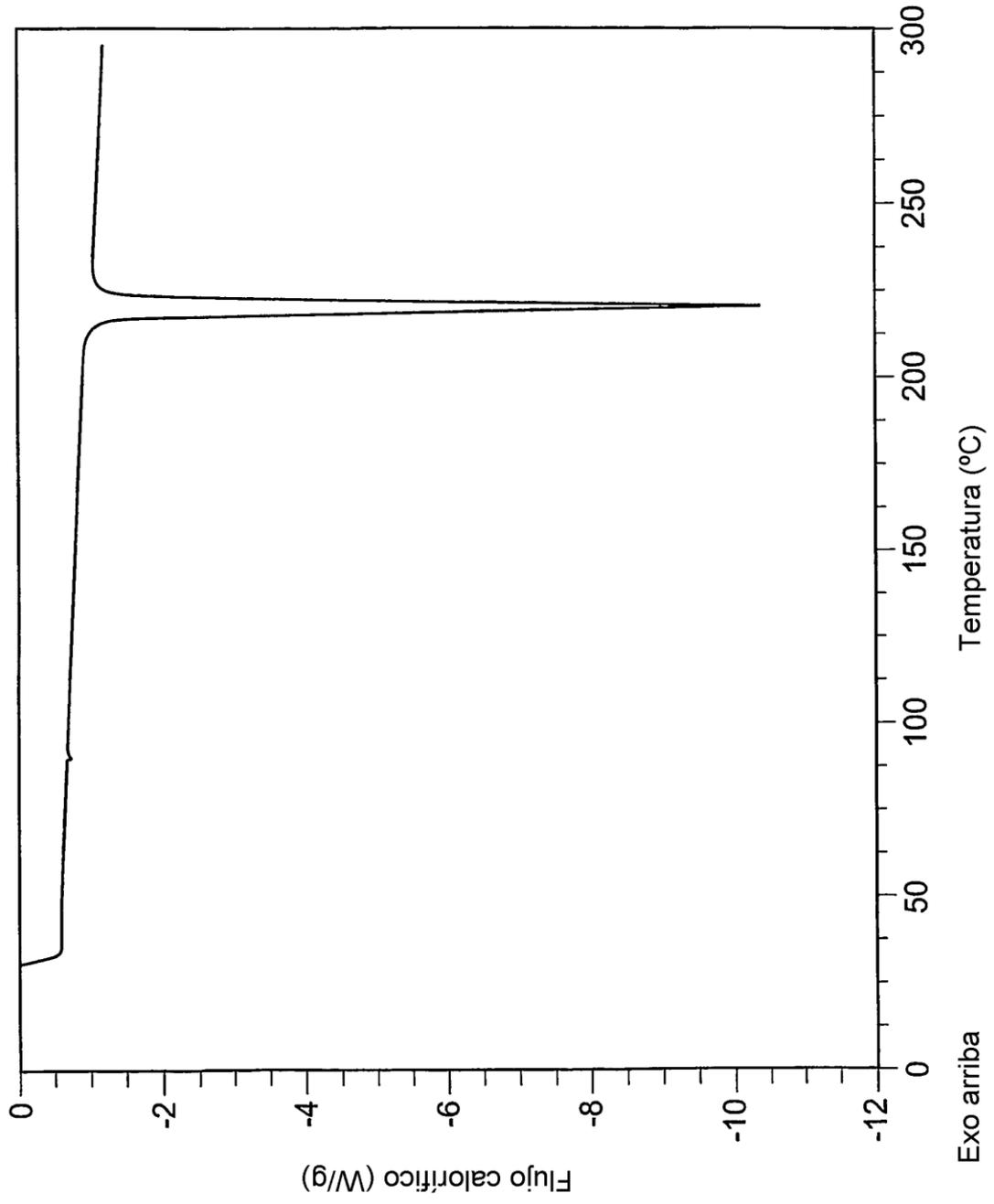


FIG. 7

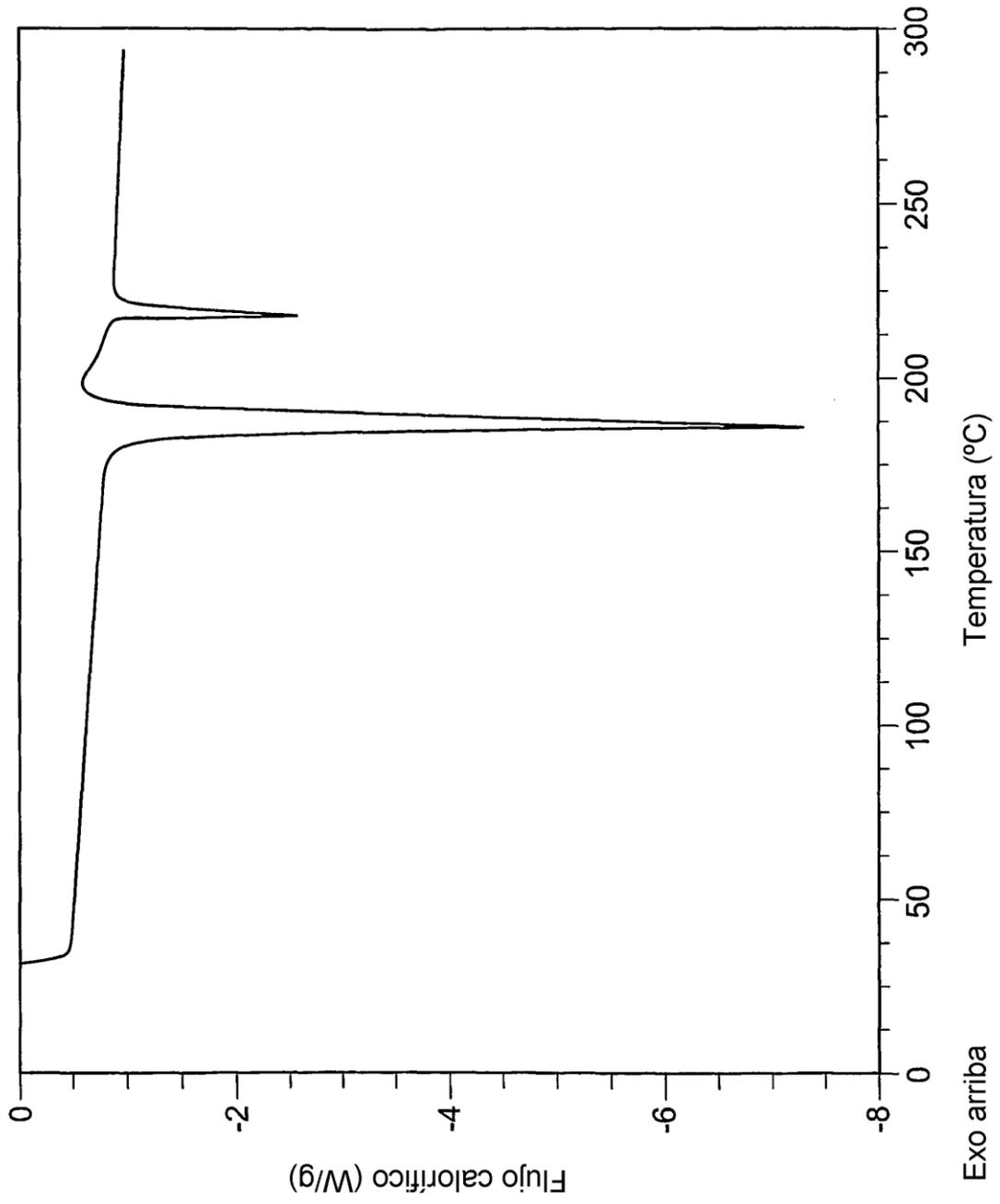


FIG. 8

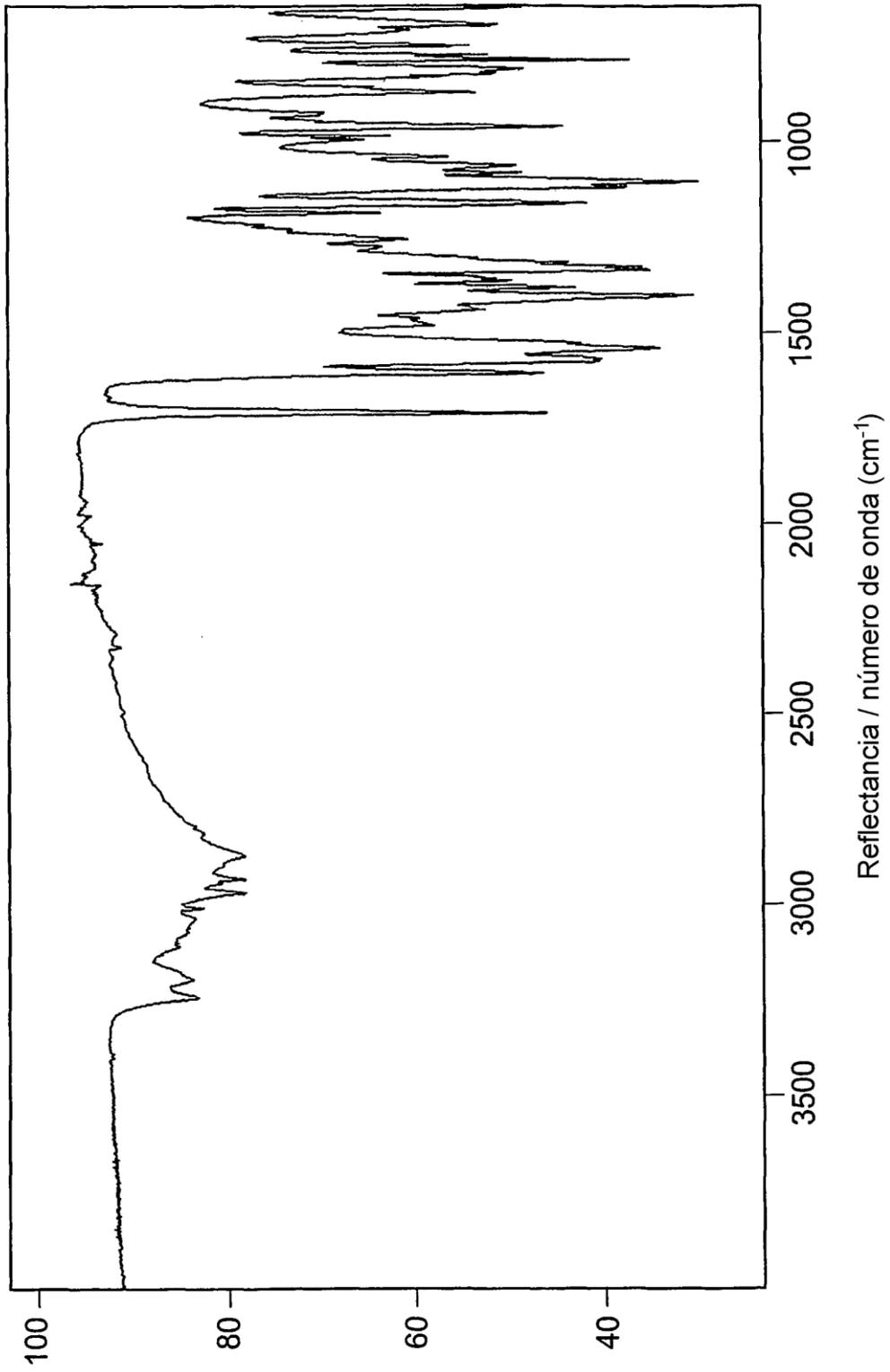


FIG. 9

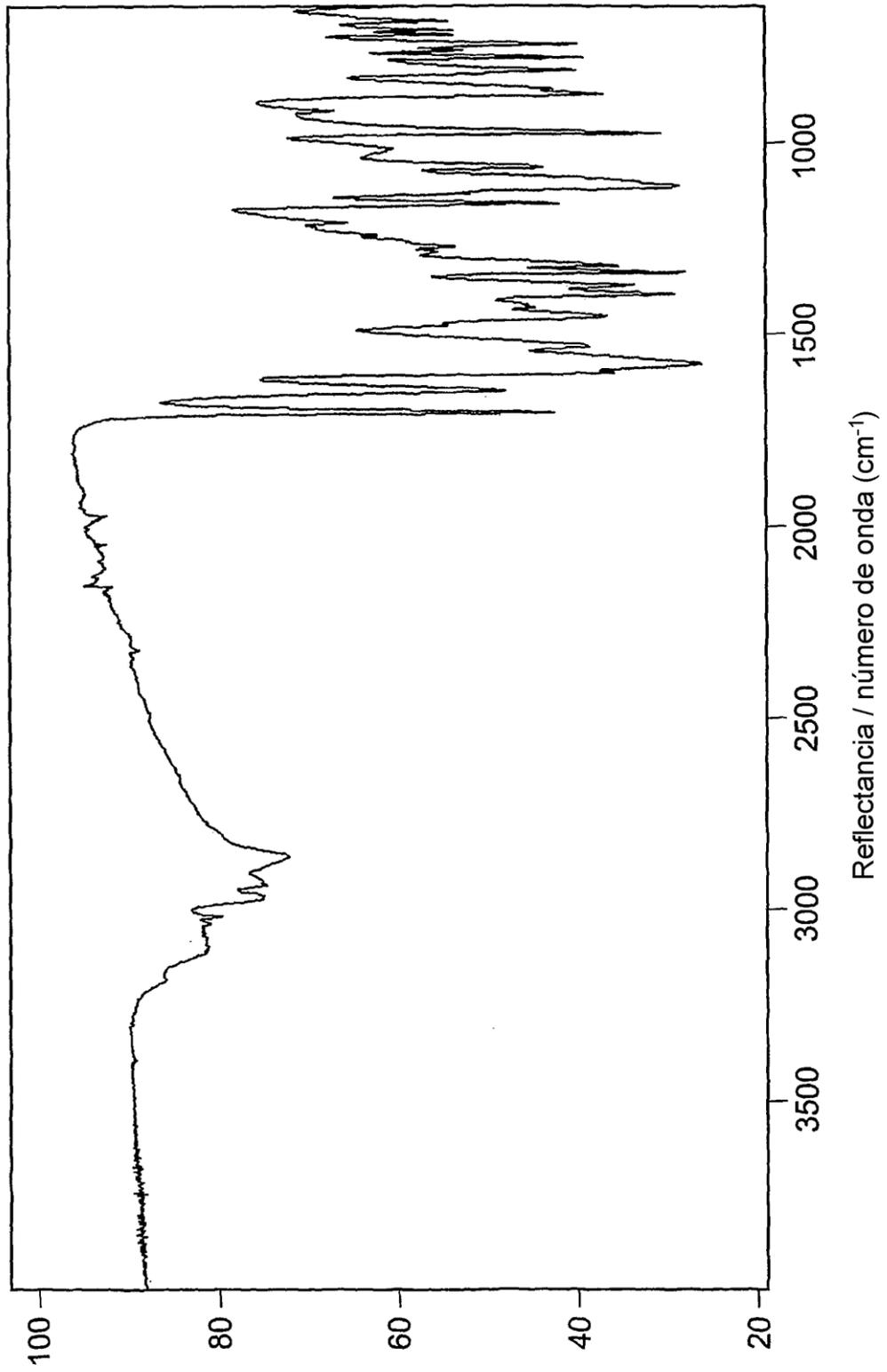


FIG. 10

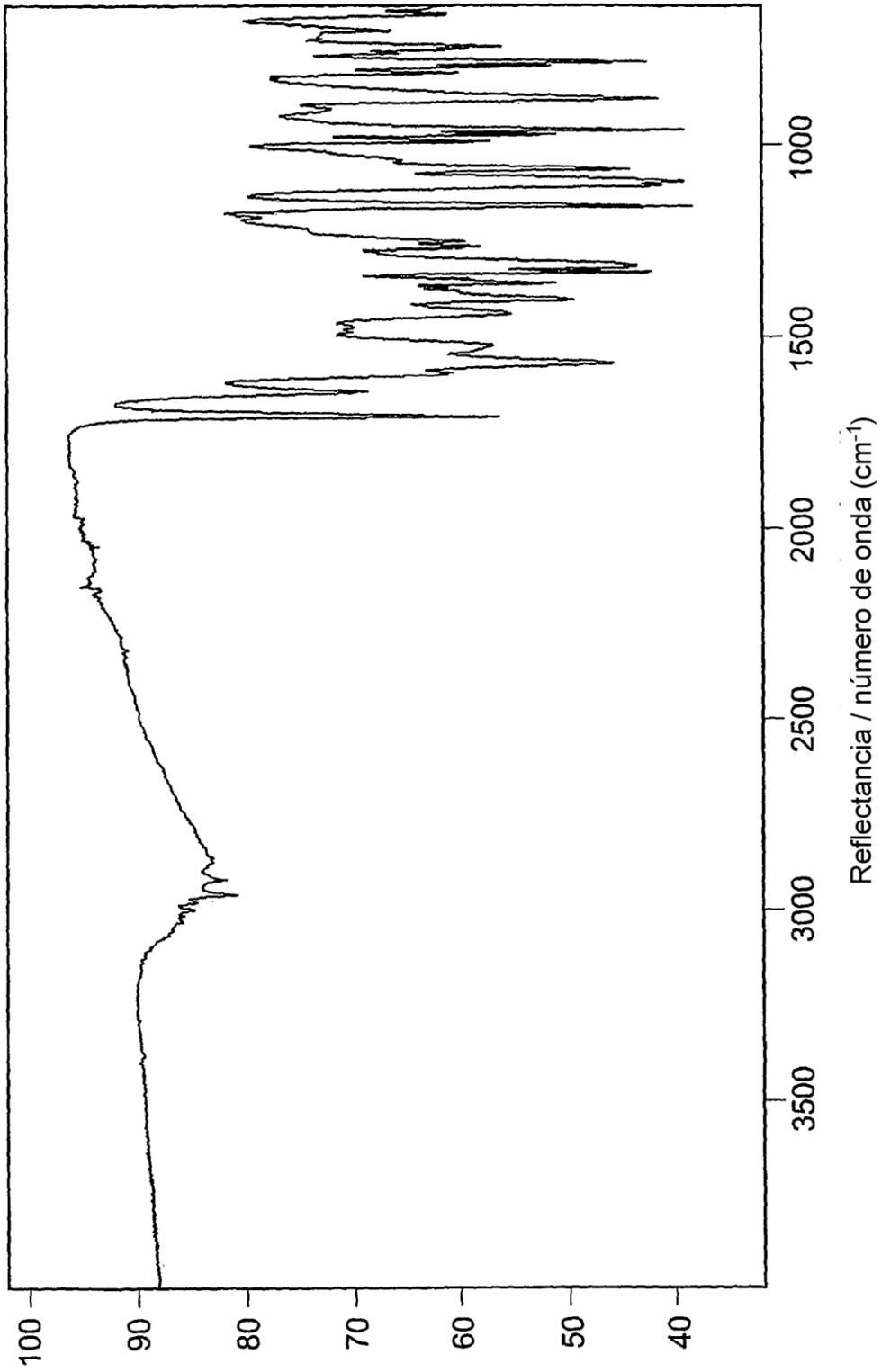


FIG. 11

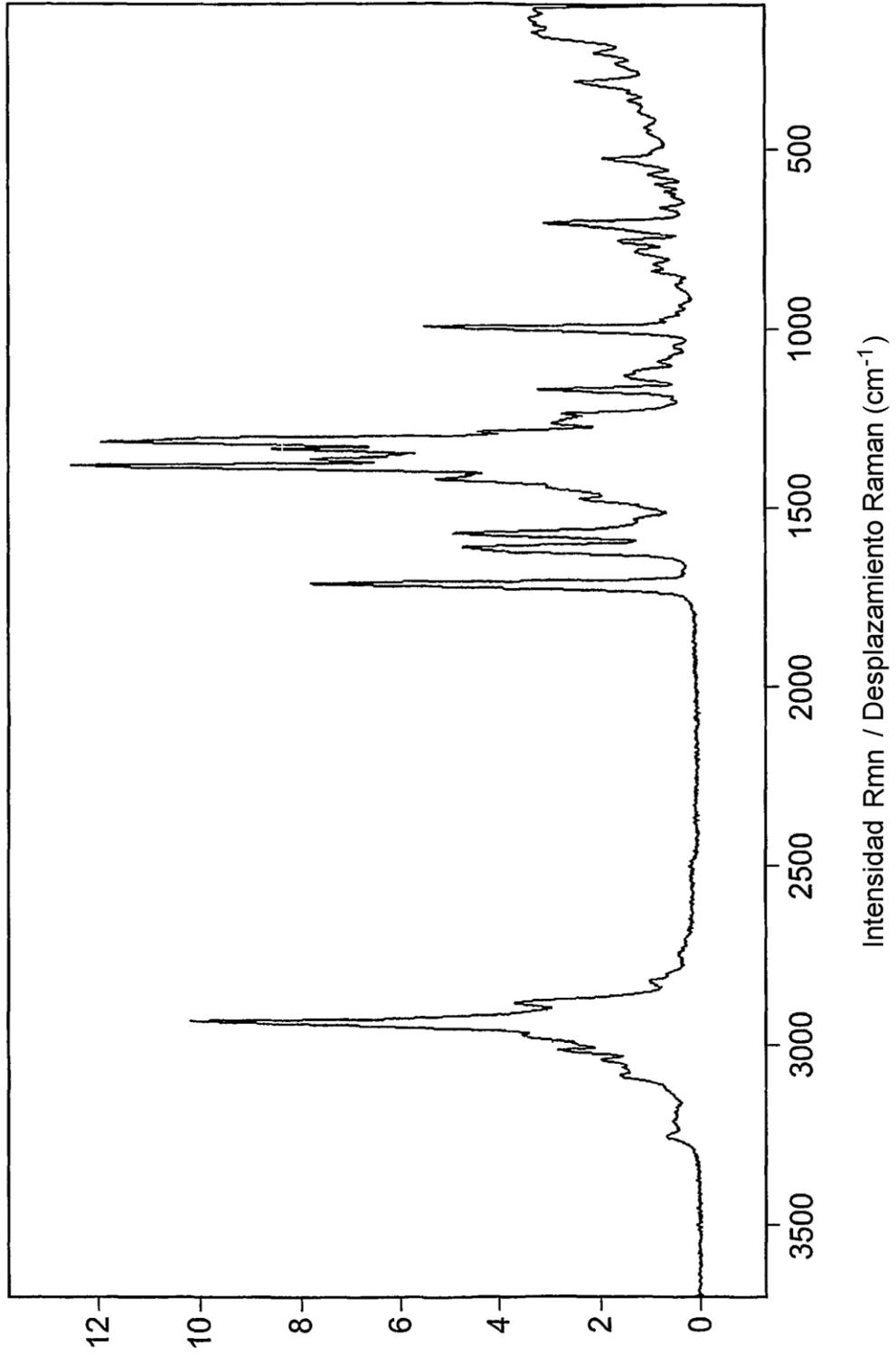


FIG. 12

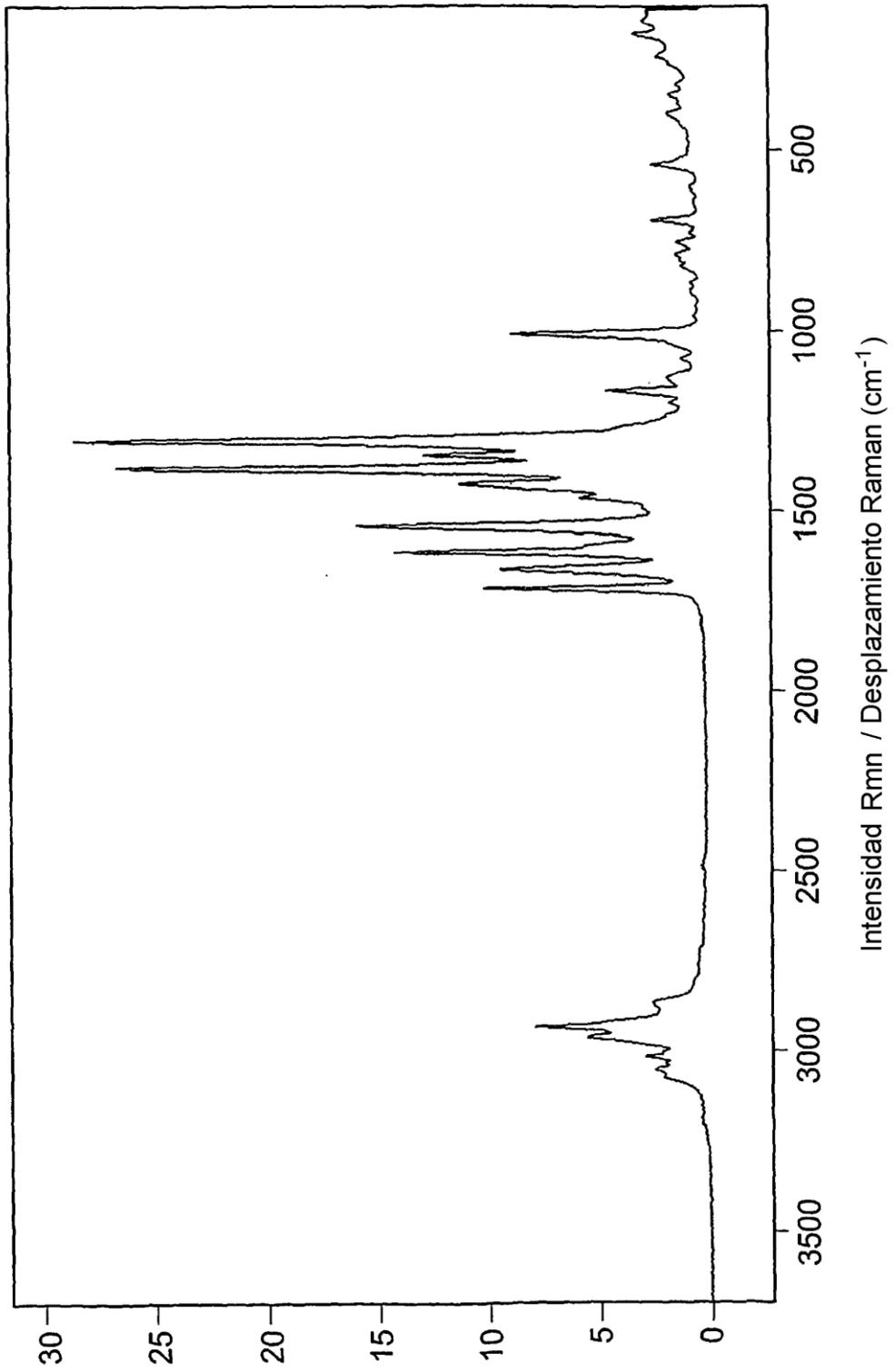


FIG. 13

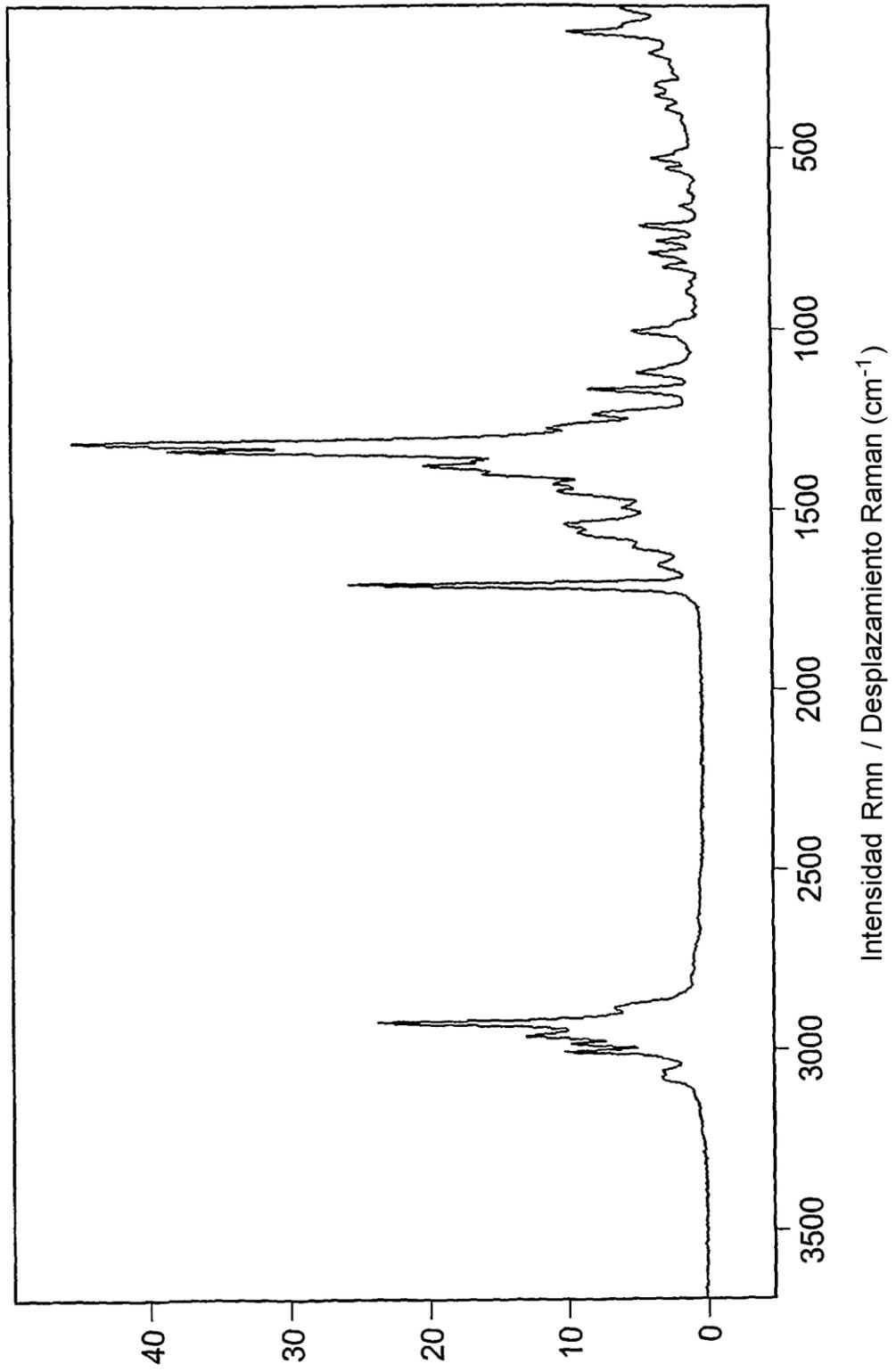


FIG. 14

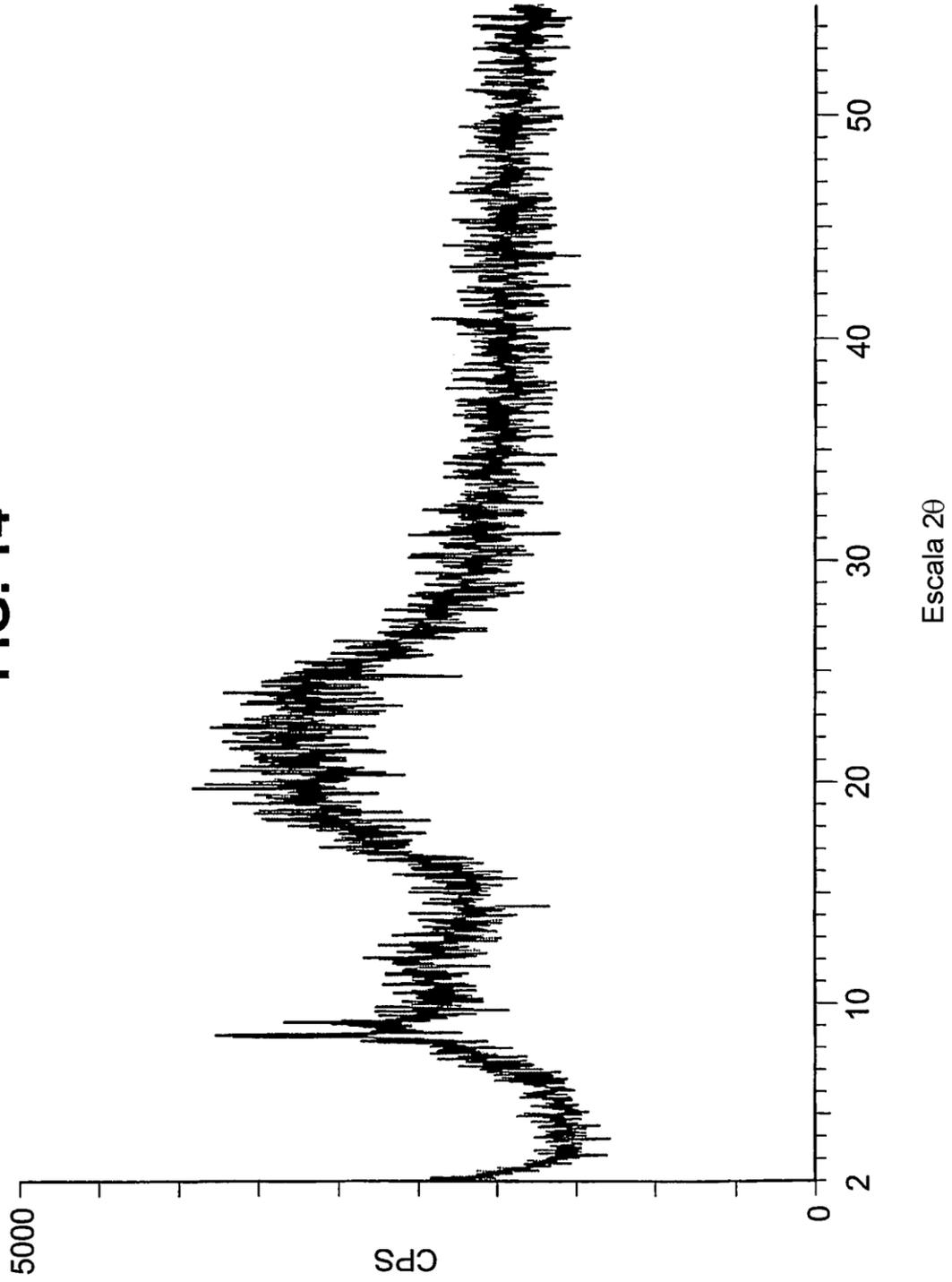


FIG. 15

