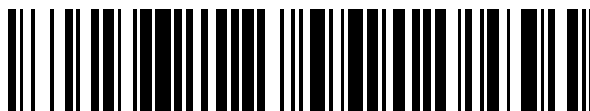


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 841**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06813757 .9**
96 Fecha de presentación: **24.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1924585**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL.**

30 Prioridad:
29.08.2005 US 712153 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.03.2012

73 Titular/es:
SANOFI-AVENTIS U.S. LLC
300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD
BRIDGEWATER, NJ 08807-2854, US

72 Inventor/es:
ROCCO, William, L. y
HIGGINS, John, D.

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 841 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

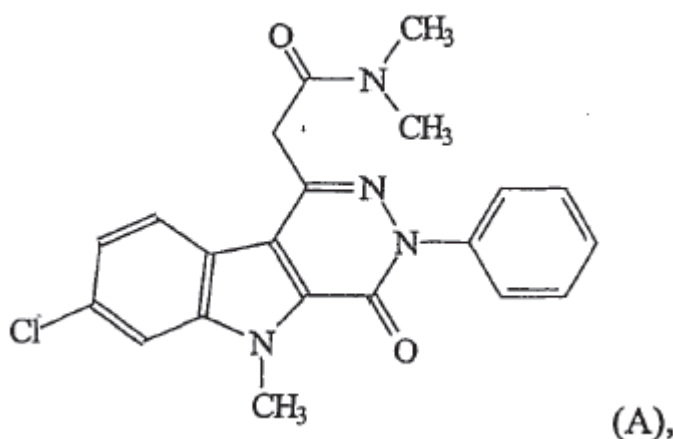
Nueva forma cristalina de un derivado de piridazino[4,5-*b*]indol

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina, denominada en lo sucesivo como Forma II cristalina, de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

- 5 Esta invención también se refiere a procesos para la preparación de esta forma cristalina, y a sus métodos de uso para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con receptores de benzodiazepinas de tipo periférico.

Antecedentes de la invención

- 10 7-Cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, que tiene la estructura de Fórmula (A):



- 15 posee alta afinidad por los receptores de benzodiazepina de tipo periférico. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida se describen en, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Núm. 6.262.045 y, en particular, en la Patente de EE.UU. Núm. 6.395.729, las cuales se incorporan por referencia en su totalidad. Los procesos descritos en estas patentes resultan en el aislamiento de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en una forma cristalina definida, designada en lo sucesivo como Forma I.

- 20 La solubilidad limitada de la Forma I cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en soluciones acuosas (por lo general menos de 0,01 mg/ml) y disolventes de formulación no acuosos (por lo general menos de 3 mg/ml) presenta dificultades en la administración y el almacenamiento de las formulaciones que contienen este compuesto. Los estudios preliminares llevados a cabo con formulaciones habituales han dado lugar a absorción limitada del fármaco. Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas formas sólidas de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida y nuevos métodos de su preparación.

25 Resumen de la invención

Hemos descubierto que el compuesto de fórmula (A) puede existir en la forma de dos polimorfos cristalinos cada uno con propiedades físicas distintivamente diferentes. Las dos formas cristalinas polimórficas descritas en esta memoria se denominarán en lo sucesivo como Forma I y Forma II.

- 30 En consecuencia, la presente invención se refiere a una Forma II cristalina polimorfa de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, representada por la fórmula (A) y a composiciones que comprenden la Forma II cristalina. Esta invención también se refiere a procesos para preparar la Forma II cristalina y a sus métodos de uso.

Breve descripción de las figuras

- 35 La **Figura 1** es una superposición de tres espectros de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR) de la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

La **Figura 2** es un espectro de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR) que compara la Forma I cristalina y la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

La **Figura 3** es una superposición de termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido de la Forma I cristalina y la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de esta invención.

5 La **Figura 4** es un difractograma de rayos X en polvo de la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

La **Figura 5** es un difractograma de rayos X en polvo de la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

10 La **Figura 6** es una superposición de difractogramas de rayos X en polvo de la Forma I cristalina y la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

La **Figura 7** es una superposición de difractogramas de rayos X en polvo de la Forma I cristalina y la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

15 La **Figura 8** muestra resultados de la prueba de disolución que comparan las velocidades de solubilidad/disolución de la Forma I cristalina y la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en lauril sulfato de sodio 0,25% acuoso/tampón fosfato 0,01 M pH 7.

La **Figura 9** es una superposición de espectros de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR) de la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención bajo condiciones sin estrés y con estrés.

20 Descripción detallada de la invención

Definiciones y abreviaturas

Como se utilizaron anteriormente, y en toda la descripción de la invención, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes:

	Å	Angstrom
25	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	NMP	N-metil-2-pirrolidiona
	RPM	revoluciones por minuto

Como se utilizaron anteriormente, y en toda la descripción de la invención, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, las siguientes expresiones tienen los significados siguientes:

30 “Forma I”, como se usa en la presente memoria, se emplea para describir una forma cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida que puede ser caracterizada utilizando datos distintivos como se describe en la presente memoria. Se encuentran datos ejemplares en las Figuras 2, 3, y/o 6.

35 “Forma II”, como se usa en la presente memoria, se emplea para describir una forma cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida que puede ser caracterizada utilizando datos distintivos como se describe en la presente memoria. Se encuentran datos ejemplares en las Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6.

40 La capacidad de una sustancia de existir en más de una forma cristalina se define como polimorfismo; las diferentes formas cristalinas de una sustancia en particular se conocen como “polimorfos”. En general, el polimorfismo es afectado por la capacidad de una molécula de una sustancia para cambiar su conformación o formar interacciones intermoleculares o intramoleculares diferentes, particularmente enlaces de hidrógeno, lo cual se refleja en arreglos de átomos diferentes en las redes cristalinas de diferentes polimorfos. Por el contrario, la forma externa global de una sustancia se conoce como “morfología”, la cual se refiere a la forma externa del cristal y los planos presentes, sin hacer referencia a la estructura interna. Los cristales pueden mostrar morfología diferente sobre la base de distintas condiciones como, por ejemplo, velocidad de crecimiento, agitación, y la presencia de impurezas.

45 Los diferentes polimorfos de una sustancia puede tener diferentes energías de la red cristalina y, por lo tanto, en estado sólido pueden mostrar distintas propiedades físicas como forma, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, etc. que pueden, a su vez, afectar la estabilidad, velocidad de disolución y/o biodisponibilidad de un polimorfo determinado y su adecuación para el uso como producto farmacéutico y en composiciones farmacéuticas.

- La Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida tiene ventajas sobre la Forma I. Por ejemplo, la Forma II tiene mayor solubilidad y mayores velocidades de disolución que las de la Forma I cristalina. Es de conocimiento general que las formas polimorfas que tienen mayor solubilidad y velocidades de disolución suelen ser físicamente menos estables que aquellas que tienen menor solubilidad y velocidades de disolución. Sin embargo, la Forma II cristalina tiene una estabilidad física sorprendente. Por ejemplo, la Forma II no se convierte en ninguna otra forma en condiciones normales de almacenamiento (temperatura ambiente) o en las condiciones de estrés siguientes: 75% de humedad relativa a 50 °C durante dos meses en un frasco abierto. La estabilidad de la Forma II en estas condiciones fue confirmada por datos de espectroscopía IR por Transformada de Fourier.
- De este modo, la presente invención proporciona una nueva forma cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, que proporciona mayor solubilidad que la Forma I cristalina conocida previamente.
- En un aspecto preferido, la invención proporciona la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida como se define en la presente memoria prácticamente libre de cualquier otro polimorfo.
- En otro aspecto preferido, la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida como se define en la presente memoria está sustancialmente libre de impurezas.
- Por “sustancialmente libre”, se entiende que la Forma II cristalina contiene menos del 10%, preferentemente menos del 5%, y más preferentemente menos del 2%, de cualquier otro polimorfo o impureza o impurezas.
- Los procedimientos para la preparación de la Forma II cristalina son otro objeto de la presente invención.
- La Forma II cristalina pueden ser preparada por cristalización de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida bajo condiciones adecuadas.
- La Forma II cristalina puede ser preparada sustancialmente libre de la Forma I cristalina mediante el control de las condiciones de cristalización.
- En general, la Forma II cristalina puede obtenerse por calentamiento de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol o etanol, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml y a una temperatura suficiente para afectar la disolución, por ejemplo, aproximadamente 45 °C a aproximadamente 60 °C, filtración de cualquier material insoluble, enfriamiento del filtrado, posteriormente evaporación del disolvente con una corriente de gas inerte, como nitrógeno, para formar un sólido.
- Alternativamente, la Forma II cristalina se obtiene a través de la cristalización de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida por disolución del compuesto en diclorometano a una concentración de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, adición de la solución a etanol, y concentración de la solución, reduciéndose el volumen en aproximadamente 10% a aproximadamente 40% con una corriente de un gas inerte, como gas nitrógeno, para provocar la precipitación de un sólido.
- Además, la Forma II cristalina se obtiene mediante disolución de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en diclorometano a una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, adición de la solución a hexano para producir una precipitación de un sólido, y aislamiento del sólido tal como por filtración.
- La Forma II cristalina también puede obtenerse utilizando otras técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica para la preparación de formas cristalinas, como cristalización a partir de un fluido supercrítico, por ejemplo, dióxido de carbono supercrítico.
- La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en combinación con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención comprenden la Forma II cristalina de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida sustancialmente libre de la Forma I cristalina en combinación con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- En otra realización, la presente invención se refiere a formas de dosificación que comprenden las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Las formas de dosificación incluyen, entre otras, aquellas seleccionadas del grupo que consiste de píldoras, cápsulas, cápsulas oblongas, comprimidos, granulados, suspensiones, ungüentos, lociones, supositorios y pastas. Cada dosis debe contener la cantidad de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado. Por lo general, las composiciones farmacéuticas se administrarán en dosis unitarias que contienen de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2000 mg del principio

activo por peso de la composición, siendo preferido un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención preferentemente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo cristalino. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de principio activo presente en la composición a administrar que es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad a tratar. Del mismo modo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica se refiere a una cantidad de esa composición tal que es suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad a tratar. Para determinar la cantidad o la dosis efectiva, un número de factores son considerados por el clínico tratante, incluyendo entre otros: la especie del mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica comprendida; el grado de compromiso o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente en particular; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico utilizados generalmente en la técnica. Estos excipientes pueden incluir una o más cargas; diluyentes, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón pregelatinizado y similares; desintegrantes, por ejemplo, glicolato sódico de almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica y similares; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearil fumarato sódico y similares; edulcorantes, por ejemplo, sacarosa, sacarina y similares; agentes saborizantes, por ejemplo, menta, salicilato de metilo, saborizante de naranja y similares; colorantes; conservantes; tampones; y otros excipientes dependiendo de la ruta de administración y la forma de dosificación utilizada.

También será evidente para los expertos en la técnica que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas con otros agentes terapéuticos y/o profilácticos y/o medicamentos que no son médicamente incompatibles con los mismos.

Todos los componentes de las presentes composiciones deben ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente memoria, un componente "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/u otros animales sin efectos secundarios adversos excesivos (como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las composiciones de la presente invención son por lo general administradas a pacientes, que incluyen entre otros, mamíferos, por ejemplo, seres humanos, por las vías convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, las composiciones pueden ser administradas a los pacientes por vía oral, en forma de, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o blanda, un comprimido, una cápsula oblonga, o una suspensión; por vía rectal o vaginal, por ejemplo en forma de un comprimido, supositorio o pesario, pasta, ungüento, loción, o suspensión; o por vía tópica, por ejemplo, en la forma de una pasta, crema, loción o suspensión.

La presente invención se refiere además al uso de las composiciones farmacéuticas de la invención en medicina.

La 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida posee una alta afinidad por los receptores de benzodiazepinas de tipo periférico y, como tal, puede ser utilizada para la prevención o tratamiento de neuropatías periféricas de diferentes tipos, como neuropatías relacionadas con traumatismo o isquemia, neuropatías relacionadas con enfermedades infecciosas, relacionadas con alcohol, relacionadas con fármacos o genéticas, así como afecciones de las neuronas motoras como amiotrofias espinales y esclerosis lateral amiotrófica.

La 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede ser utilizada para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, ya sea de tipo agudo, como accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneales y medulares, o de tipo crónico como enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y cualquier otra enfermedad en la que se espera que la administración de factores neurotróficos tenga un efecto terapéutico.

La 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede ser utilizada para la prevención o el tratamiento de insuficiencia renal aguda o crónica, glomerulonefritis, nefropatía diabética, isquemia e insuficiencia cardíacas, infarto de miocardio, isquemia de las extremidades inferiores, vasoespasm coronario, angina de pecho, afecciones patológicas asociadas con las válvulas cardíacas, enfermedades cardíacas inflamatorias, efectos secundarios debido a medicamentos cardioprotóxicos o efectos subsiguientes a la cirugía cardíaca, aterosclerosis y sus complicaciones tromboembólicas, reestenosis, rechazo de injertos, afecciones relacionadas con proliferación o migración incorrectas de células musculares lisas.

La 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida ha mostrado actividad farmacológica en modelos animales de artritis reumatoide mediante la modulación de la respuesta inmune, y por lo tanto también es útil para la prevención o el tratamiento de artritis reumatoide.

Los datos de la literatura indican que el receptor de benzodiazepina de tipo periférico podría desempeñar un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular y los procesos de cancerización. En general, y en comparación con tejidos normales, se observa un aumento de la densidad de los receptores de benzodiazepinas de tipo periférico en diversos tipos de tumores y cáncer. Por lo tanto, la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de tumores y cánceres.

Los receptores de benzodiazepinas de tipo periférico también están presentes en la piel y, en virtud de estos, 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida puede utilizarse para la profilaxis o el tratamiento del estrés cutáneo. Se entiende que la expresión estrés cutáneo significa las diversas situaciones que podrían causar daños en particular en la epidermis, independientemente del agente que causa este estrés. Este agente puede estar en el interior y/o el exterior del organismo, como un agente químico o de radicales libres, o bien fuera, como la radiación ultravioleta.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades vinculadas con la disfunción de receptores de benzodiazepinas de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma II cristalina de la invención o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma II cristalina de la invención o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un método de tratamiento o prevención de neuropatía, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma II cristalina de la invención o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma II cristalina de la invención o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización de la invención es un método de tratamiento o prevención de estrés cutáneo, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma II cristalina de la invención o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una realización preferida de la invención es un método de tratamiento o prevención de artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma II cristalina de la invención o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización preferida de la invención es un método de tratamiento o prevención de enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma II cristalina de la invención o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención.

Un tema de la presente invención es el uso de la Forma II cristalina de la invención en la fabricación de productos medicinales para el tratamiento de enfermedades relacionadas con receptores de benzodiazepinas de tipo periférico, como enfermedades neurodegenerativas, neuropatías, cáncer o tumores, estreses cutáneos, artritis reumatoide o enfermedades o trastornos cardíacos.

Los siguientes ejemplos ilustrarán más la invención, sin limitar sin embargo la misma. El material inicial 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida adecuado para los procedimientos descritos en la presente memoria incluye, entre otros, 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida preparada mediante los procedimientos descritos en la Patente de EE.UU. Núm. 6.395.729. Cualquier forma de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida puede ser utilizada como material de partida para la preparación de la Forma II de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria. En algunos casos, como por ejemplo para la síntesis a escala comercial, puede ser ventajoso sembrar con Forma II durante la preparación.

Ejemplo 1:

Preparación de la Forma I cristalina

5 Se disolvió 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (230 g) en *N*-metil-2-pirrolidona (920 ml) a 110 °C. Se añadió etanol caliente (2,5 L, 65 °C) a la solución, y se aisló un sólido por filtración a 15 °C y se lavó con etanol. El espectro infrarrojo de la Forma I cristalina obtenida sustancialmente de acuerdo con este procedimiento puede encontrarse en la Figura 2. El patrón de difracción de rayos X en polvo puede encontrarse en la Figura 6.

Ejemplo 2:

Preparación de la Forma II cristalina - Método A

10 Se disolvió 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en metanol a una concentración de 4 mg/ml a aproximadamente 54 °C. La solución se filtró en caliente, y se eliminó el disolvente por evaporación utilizando una corriente de nitrógeno, aislándose así un sólido. La microscopía en platina caliente indicó un fenómeno de fusión/transformación a aproximadamente 210 °C. La Figura 1, Método A, es un espectro de IR de una muestra sustancialmente preparada de acuerdo con este procedimiento.

Ejemplo 3:

Preparación de la Forma II cristalina - Método B

20 Se disolvió 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (1 g) en 20 ml de diclorometano (DCM) a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a etanol (70 ml) a temperatura ambiente. Se utilizó gas nitrógeno para concentrar la solución, reduciéndose el volumen aproximadamente un 25% para formar un precipitado. El precipitado fue aislado por filtración dentro de aproximadamente 15 a 30 minutos. La Figura 1, Método B, es un espectro de IR de una muestra preparada sustancialmente de acuerdo con este procedimiento. La Figura 4 es un patrón de XRPD de una muestra preparada sustancialmente de acuerdo con este procedimiento.

Ejemplo 4

Preparación de la Forma II cristalina - Método C

25 Se disolvió 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (2,4 g) en diclorometano (60 ml) a temperatura ambiente usando una barra/placa de agitación. Esta solución se añadió lentamente a hexano (400 ml, grado HPLC) a temperatura ambiente con agitación. Se formó inmediatamente un precipitado y se filtró después de aproximadamente 5 minutos. La Figura 1, Método C, es un espectro de IR de una muestra preparada sustancialmente de acuerdo con este procedimiento. La Figura 5 es un patrón de XRPD de una muestra preparada sustancialmente de acuerdo con este procedimiento.

Partes de los espectros de IR de los productos cristalinos preparados de acuerdo con los ejemplos 2 a 4 se superponen en la Figura 1, indicando que estas muestras son de la misma forma cristalina.

Los experimentos que figuran a continuación se han realizado sobre productos cristalinos preparados sustancialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 4.

35 Parte experimental**Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)**

Los espectros de IR por Transformada de Fourier se obtuvieron con un sistema de marca Nicolet 750 Magna. El principio activo fue molido con bromuro de potasio seco (KBr) a una concentración de 1 mg de principio activo/200 mg de KBr y se comprimió en un disco (200 mg) a 68,9 MPa para su análisis.

40 Los espectros de FTIR (ver Figura 2) mostraron que la Forma II de 7-cloro-*N,N,5*-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida tiene picos a aproximadamente 1656, 1643 a 1644, 1595, 1522, 1489, 1454, 1397, 1325 y 1282 cm⁻¹. En particular, los picos a 1656 y 1643 a 1644 cm⁻¹ son característicos de la Forma II.

45 Una comparación de los espectros de IR (Figura 2) de la Forma I cristalina y la Forma II cristalina muestra dos patrones distintivos. Específicamente, la región amida de la Forma II muestra picos singulares y característicos a aproximadamente 1643 a 1644 cm⁻¹ y 1656 cm⁻¹, que no están presentes en el espectro de la Forma I. Además, la banda de la Forma I a aproximadamente 1307 cm⁻¹ no se observa en ninguna de las muestras de la Forma II descritas anteriormente.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los barridos de DSC se realizaron con un calorímetro diferencial de barrido de la marca Perkin Elmer DSC-7. El sistema fue calibrado con indio y estaño antes de su uso. Las muestras fueron encapsuladas en platos de aluminio (tapas perforadas). El termograma de DSC se obtuvo a una velocidad de calentamiento lineal de 10 °C por minuto.

- 5 El barrido de DSC de la Forma I (Figura 3, curva superior) muestra un pico endotérmico a aproximadamente 228 °C a 235 °C, que corresponde al punto de fusión de la Forma I.

10 El barrido de DSC de la Forma II (Figura 3, curva inferior) muestra la conversión (transformación exotérmica) a una forma cristalina de fusión más alta en la región de 200 °C a 220 °C, seguida de una endoterma de fusión que es consistente con el punto de fusión de la Forma I. La forma del termograma de DSC en la región de temperatura en la que se produce la conversión depende probablemente de la velocidad de calentamiento, tamaño de partícula y peso de la muestra.

Difractometría de rayos X en polvo (XRPD)

15 Los patrones de XRPD se obtuvieron con un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D8® ADVANCE utilizando radiación K-alfa de cobre. El instrumento fue equipado con ópticas de haces paralelos, y el voltaje y el amperaje del tubo se fijaron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las muestras fueron barridas a una velocidad de 1,0 grados/minuto desde 2 hasta 40 grados en un ángulo 2-theta.

20 Las Figuras 4 y 5 muestran patrones de XRPD idénticos obtenidos para diferentes muestras de la Forma II, y la Figura 6 muestra el patrón de XRPD de la Forma II en comparación con el patrón de XRPD de la Forma I. El patrón de la Forma II muestra un patrón único en relación con la Forma I. Se observa un pico característico a 5,71 grados (2 theta) en el patrón de la Forma II, pero no se ve en el patrón de la Forma I. La ausencia de un pico a aproximadamente 10,79 grados (Figura 7), un pico característico de la Forma I, indica que no se observan niveles significativos de Forma I en el patrón de la Forma II.

25 Un experto en la técnica reconocerá que las posiciones de los picos podrían ser afectadas ligeramente por diferencias en la altura de la muestra. Las posiciones de los picos descritas en la presente memoria están sujetas a una variación de más o menos (+/-) 0,15 grados 2-theta. Las intensidades relativas pueden variar dependiendo del tamaño y la morfología del cristal.

La Tabla 1 establece las posiciones de picos característicos, espaciados d e intensidades relativas para el patrón de difracción de rayos X de la Forma II cristalina.

Tabla 1: Posiciones de picos característicos por XRPD e intensidades relativas de la Forma II

Forma II		
Ángulo	Valor de espaciado D	Intensidad relativa
Grados $2\theta \pm 0,15^\circ 2\theta$	(Angstroms)	(%)
19,21	4,6	9,3
18,43	4,8	14
15,95	5,6	7,3
11,97	7,4	8,2
11,47	7,7	23,8
9,97	8,9	18,2
5,71	15,5	100

30 En particular, los picos (expresados en grados 2-theta $\pm 0,15^\circ 2\theta$) a 11,47, 9,97 y 5,71 son característicos de la Forma II.

La Tabla II establece las posiciones de picos característicos, espaciados d e intensidades relativas para el patrón de difracción de rayos X de la Forma I cristalina.

Tabla 2: Posiciones de picos por XRPD e intensidades relativas de la Forma I

Forma I		
Ángulo	Valor de espaciado D	Intensidad relativa
Grados $2\theta \pm 0,15^\circ 2\theta$	(Angstroms)	(%)
18.05	4.9	23.1
16.67	5.3	24.8
16.00	5.5	25.8
15.79	5.6	25.3
13.36	6.6	31.1
10.79	8.2	24.8
7.85	11.2	100

Prueba de disolución

5 Las pruebas de disolución de la Forma I cristalina y la Forma II cristalina se llevaron a cabo con un baño de prueba de disolución de fármacos de tipo paleta (disponible en Distek Inc.) a 75 RPM y un espectrofotómetro de marca HP 8453 UV a una longitud de onda de 320 nm. Se utilizaron los siguientes parámetros: la concentración del principio activo fue de 40 mg/L de medio, el medio de disolución fue lauril sulfato de sodio 0,25%/tampón fosfato 0,01 M pH 7, la temperatura fue de 37 °C, y el tiempo de muestreo fue de 10 minutos. Los estándares se prepararon por dilución de una solución de reserva en metanol (0,25 mg/ml) con medio de disolución.

10 Los resultados de la prueba de disolución, que se muestran en la Figura 8, indican que la Forma II cristalina tiene mayor solubilidad/disolución en lauril sulfato de sodio 0,25% acuoso/tampón fosfato.

Prueba de estabilidad

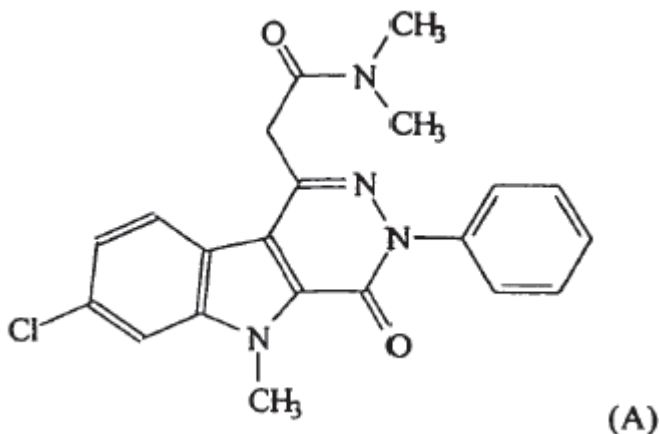
Las muestras de Forma II se almacenaron a 50 °C/75% de humedad relativa (viales abiertos de vidrio) para determinar si se observarían cambios polimórficos. Las muestras fueron analizadas a los 2 meses. La humedad de la cámara fue controlada a través de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

15 Los espectros de FTIR (Figura 9) de la muestra de la Forma II después de dos meses a 50 °C/75% de humedad relativa (con estrés) no mostraron cambios indicativos de conversión a la Forma I. La muestra no exhibe evidencia de conversión a la Forma I bajo estrés extremo; la banda de absorbancia característica de la Forma I a 1307 cm^{-1} (mostrada en la Figura 2) permanece ausente.

20 Estos resultados indican que no se presentan diferencias significativas entre las muestras estresadas y las no estresadas (iniciales).

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de un compuesto de Fórmula (A):



- 5 que se denomina Forma II, en la que el patrón de difracción de rayos X comprende picos a ($\pm 0,15$ grados 2 theta): 5,71 grados, 11,47 y 9,97 grados 2-theta, donde los patrones de XRPD se obtuvieron con un difractómetro de rayos X en polvo utilizando radiación K-alpha y las muestras fueron barridas a una velocidad de 1,0 grados/minuto desde 2 hasta 40 grados en un ángulo 2-theta.
2. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, donde el patrón de difracción de rayos X comprende además picos a ($\pm 0,15$ grados 2 theta): 19,21, 18,43, 15,95 y 11,97 grados 2-theta.
- 10 3. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación I sustancialmente libre de cualquier otro polimorfo.
4. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
5. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con una disfunción de receptores de benzodiazepinas de tipo periférico.
- 15 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con una disfunción de receptores de benzodiazepinas de tipo periférico.
7. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.
- 20 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.
9. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de neuropatía.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o la prevención de neuropatía.
11. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de cáncer o tumores.
- 25 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o la prevención de cáncer o tumores.
13. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de un estrés cutáneo.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o la prevención de un estrés cutáneo.
- 30 15. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide.
17. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o prevención de enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o la prevención de enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco.
- 5 19. Un proceso de preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, dicho proceso comprende los pasos de mezclado de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol o etanol, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a 4 mg/ml para formar una mezcla, calentamiento de la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 45 °C y aproximadamente 60 °C; filtración de la mezcla y evaporación del alcohol inferior en el filtrado con una corriente de gas inerte para formar un sólido.
- 10 20. Un proceso de preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, dicho proceso comprende los pasos de disolución de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en diclorometano a una concentración de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml para formar una solución; adición de la solución a etanol en una proporción de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4 en volumen en relación con la cantidad de diclorometano; concentración de la solución, lo que reduce el volumen en aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, con una corriente de gas inerte hasta que cristalice un sólido; y aislamiento del sólido.
- 15 21. Un proceso de preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, dicho proceso comprende las etapas de disolución de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en diclorometano a una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml para formar una solución, adición de la solución a hexano para producir la precipitación de un sólido, y aislamiento del sólido.

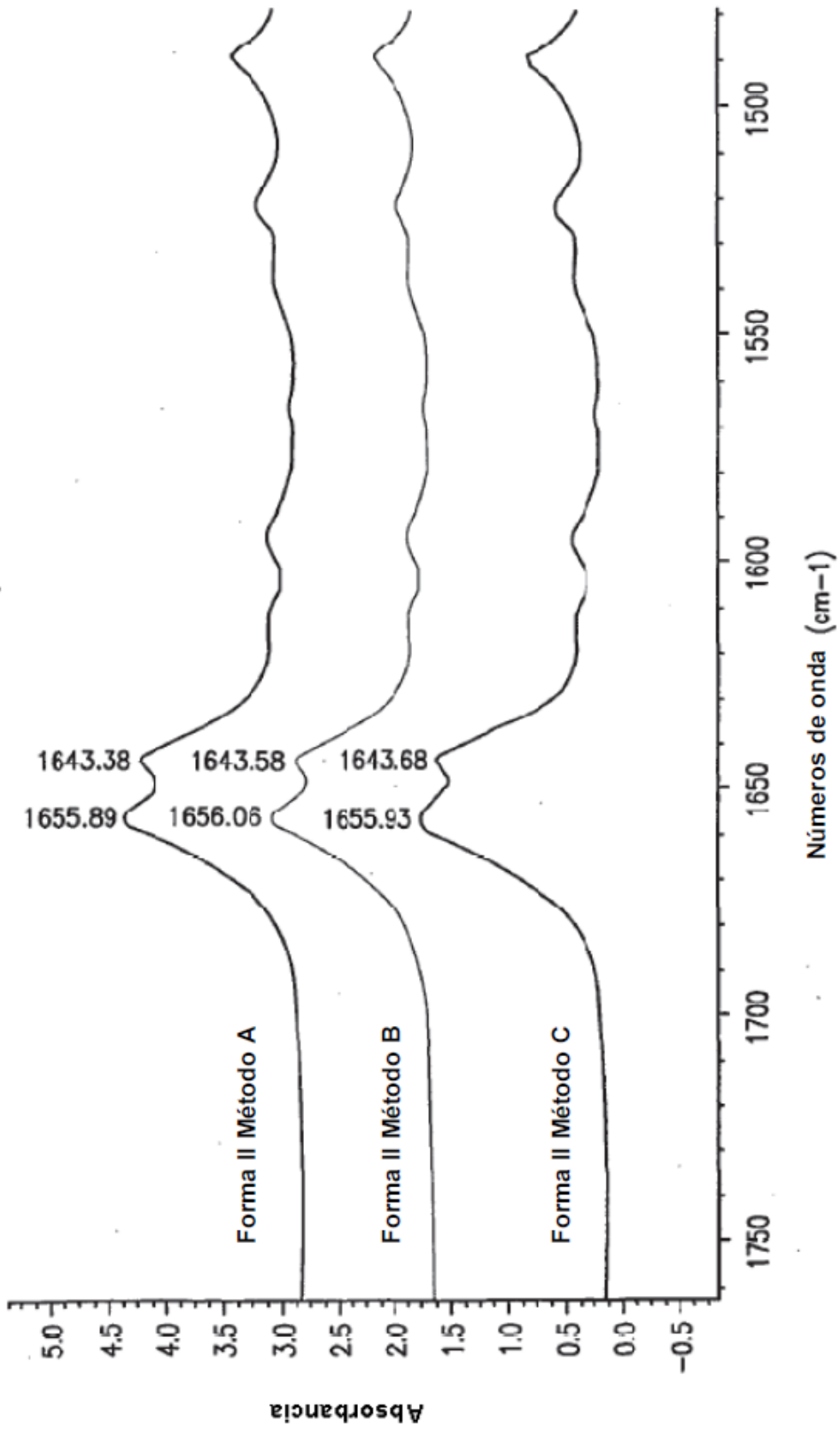


FIG. 1

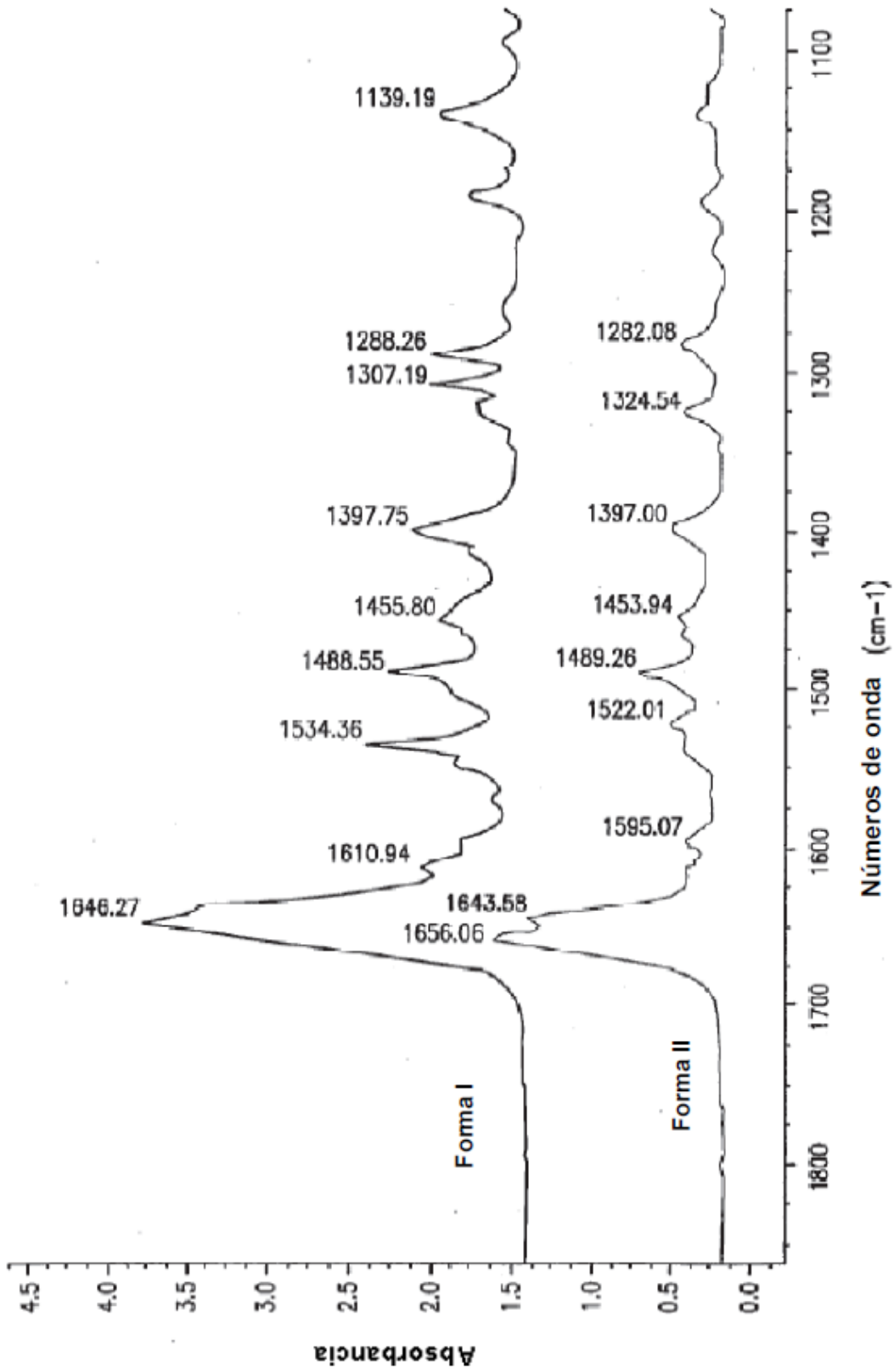


FIG. 2

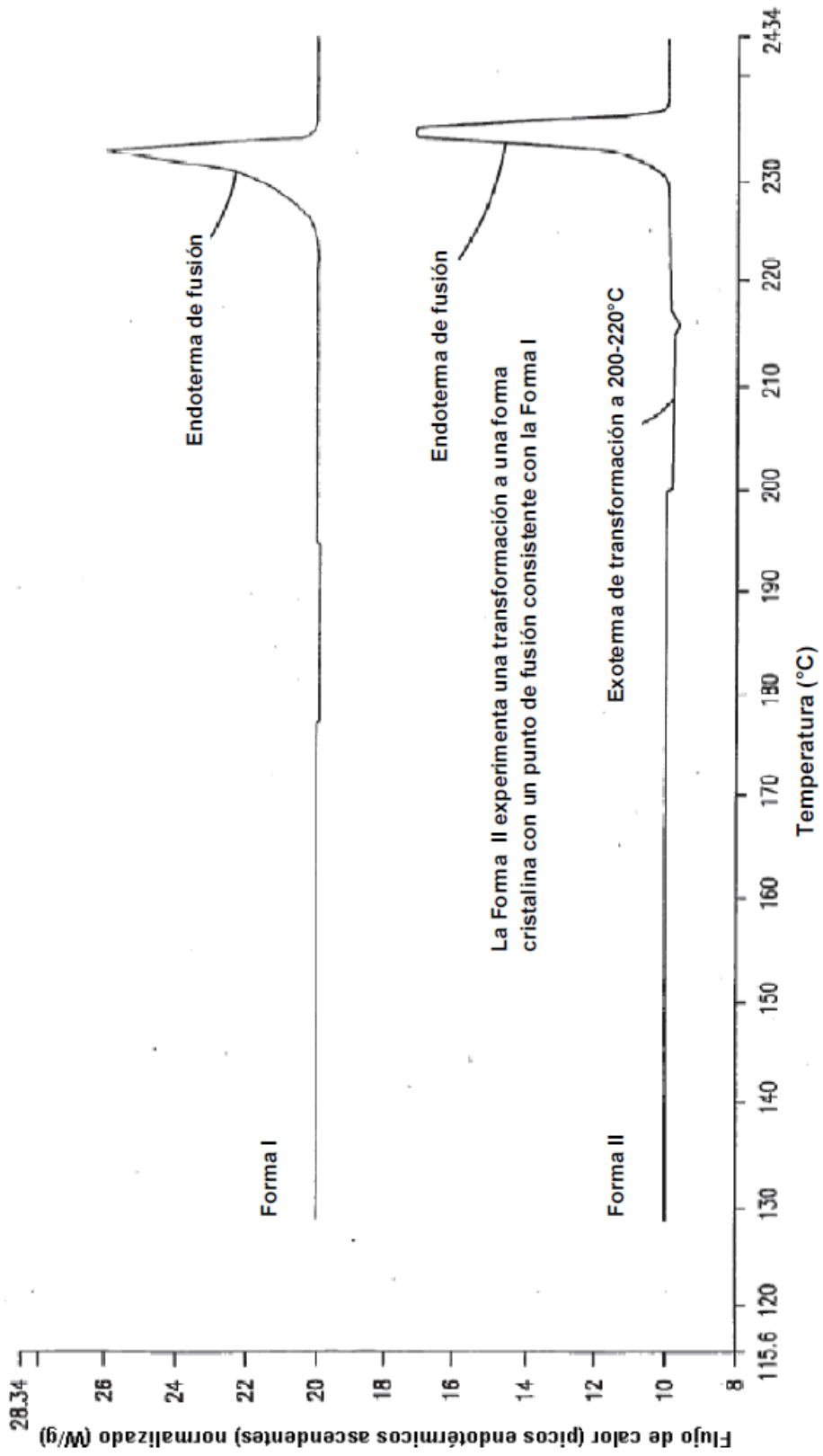


FIG. 3

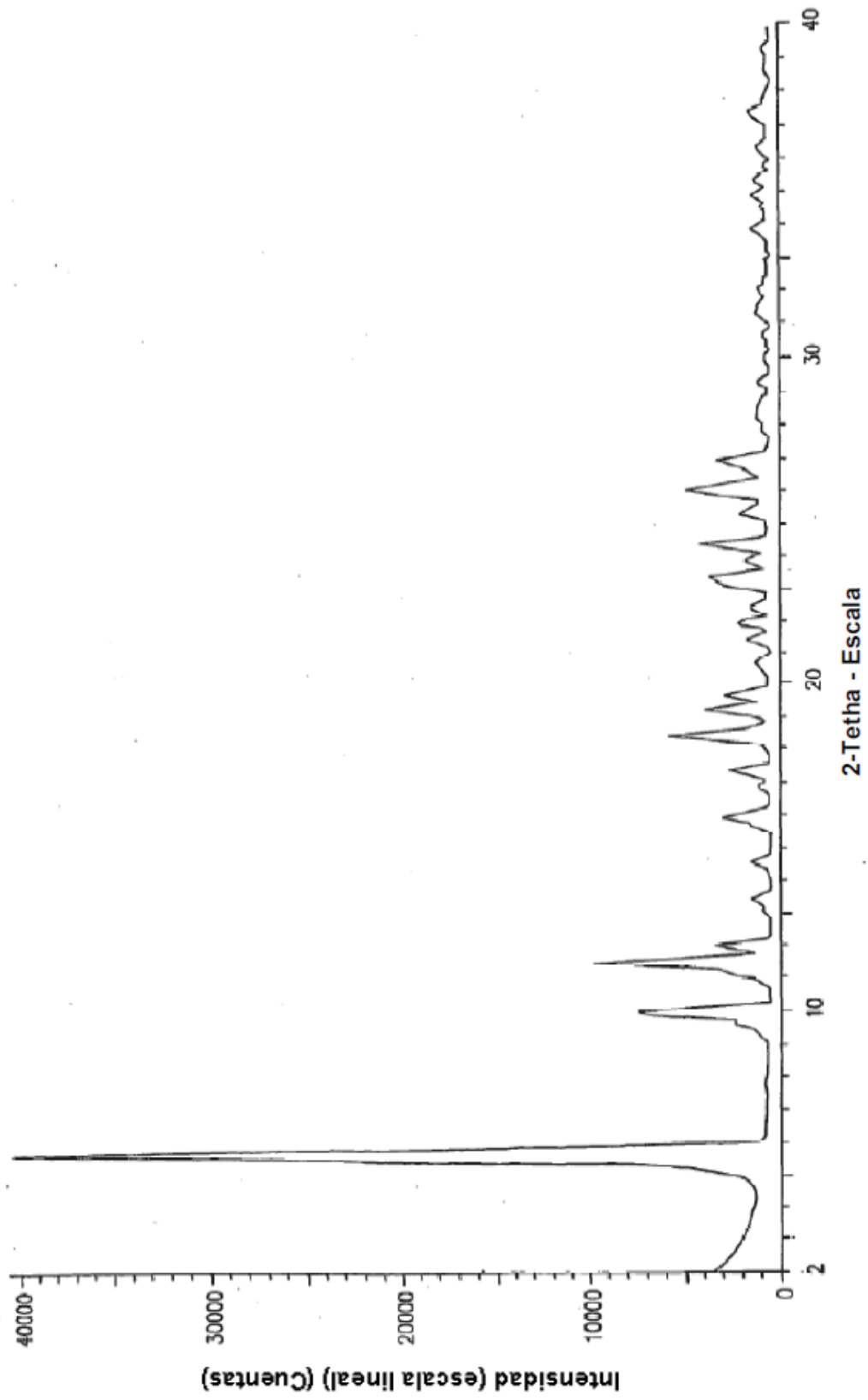


FIG. 4

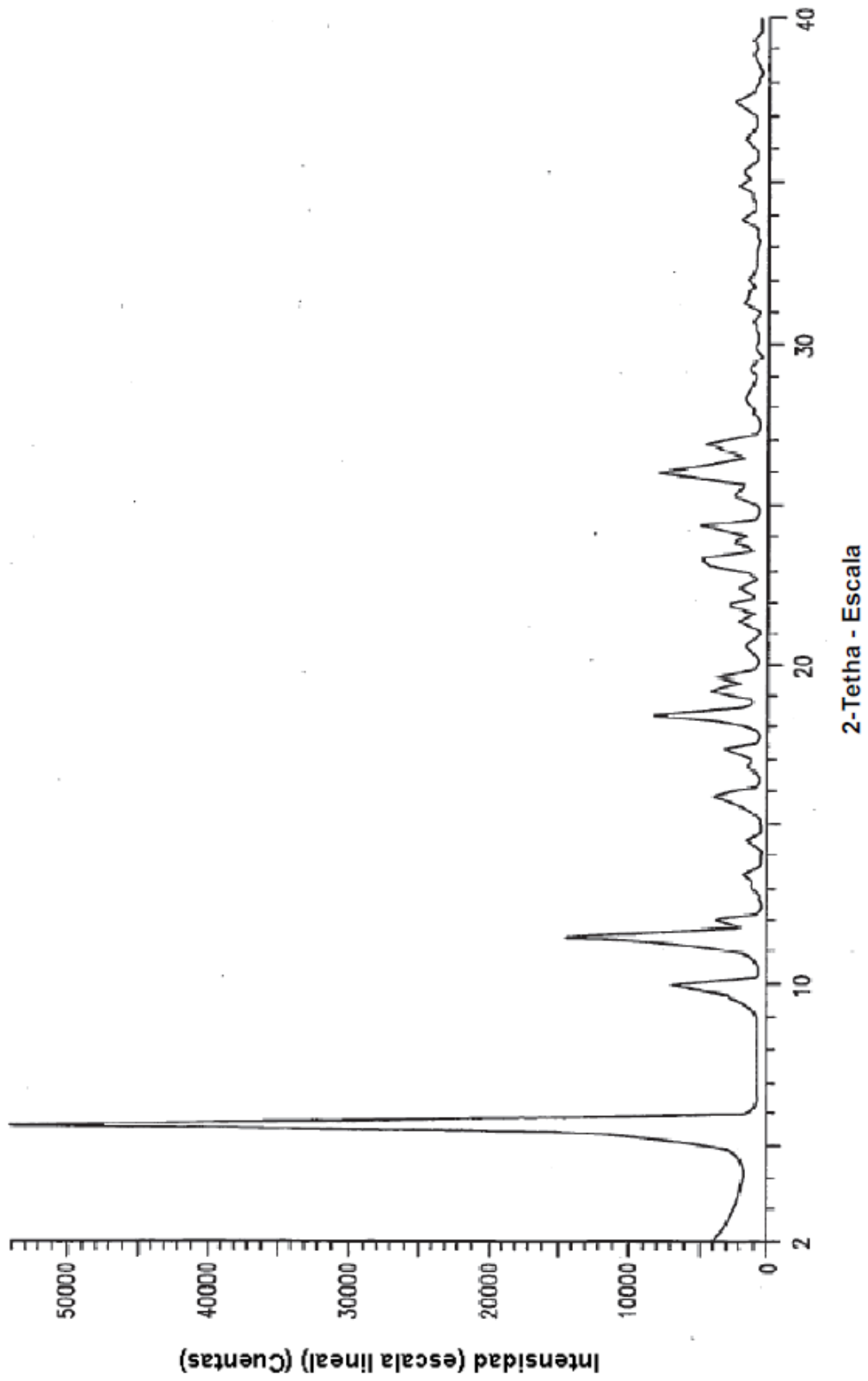


FIG. 5

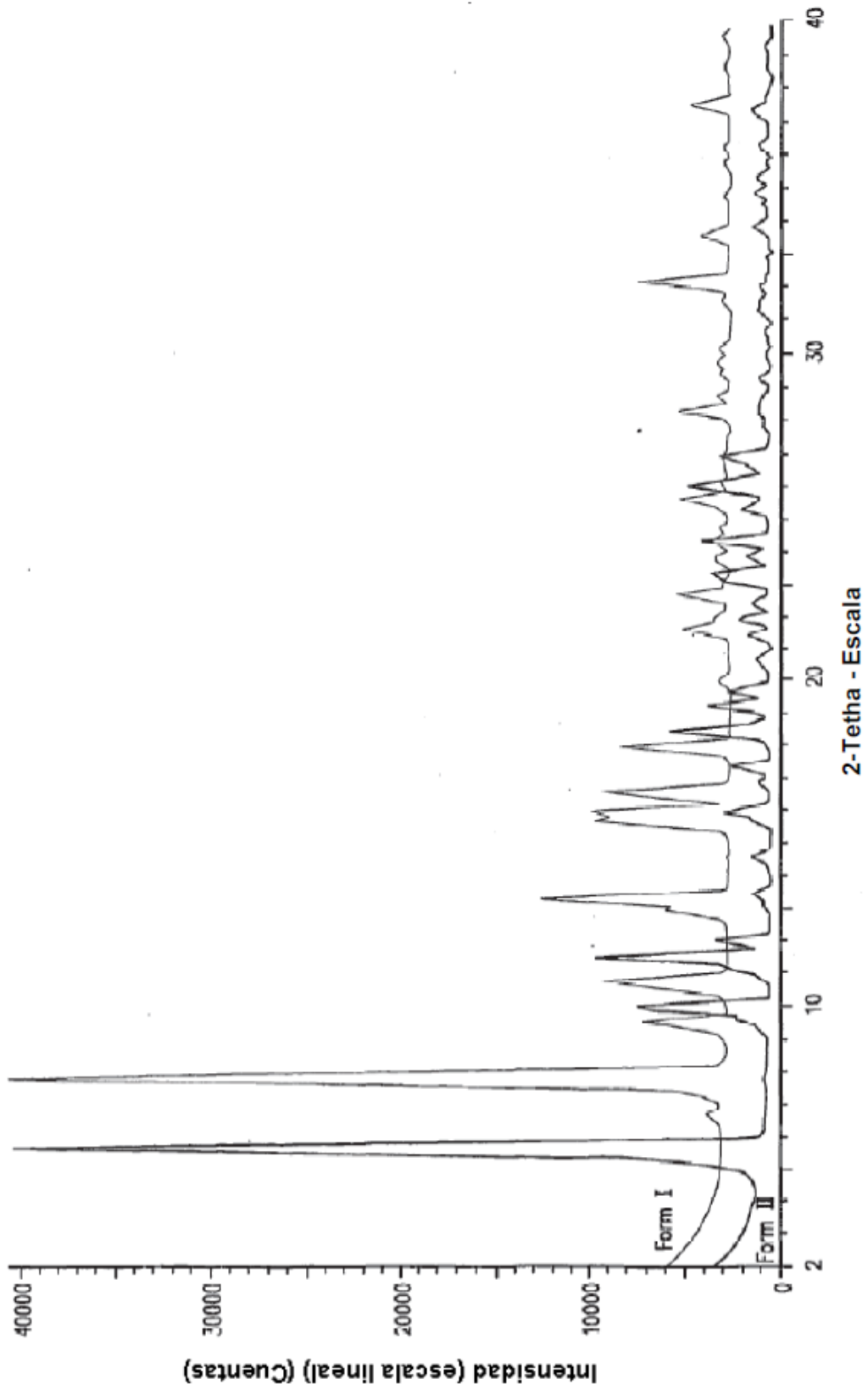
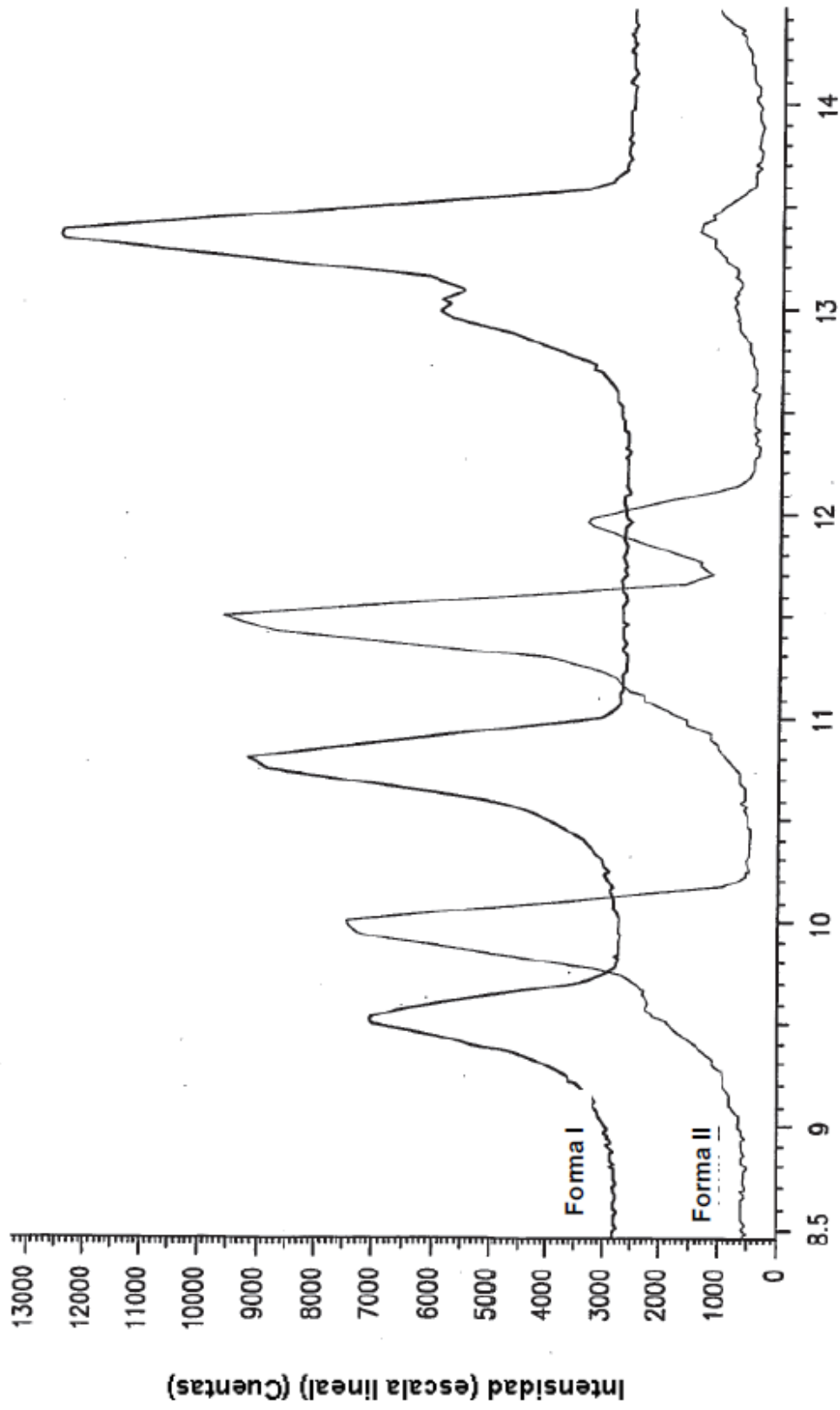


FIG. 6



2-Tetha - Escala

FIG. 7

Prueba de disolución de Forma I versus Forma II

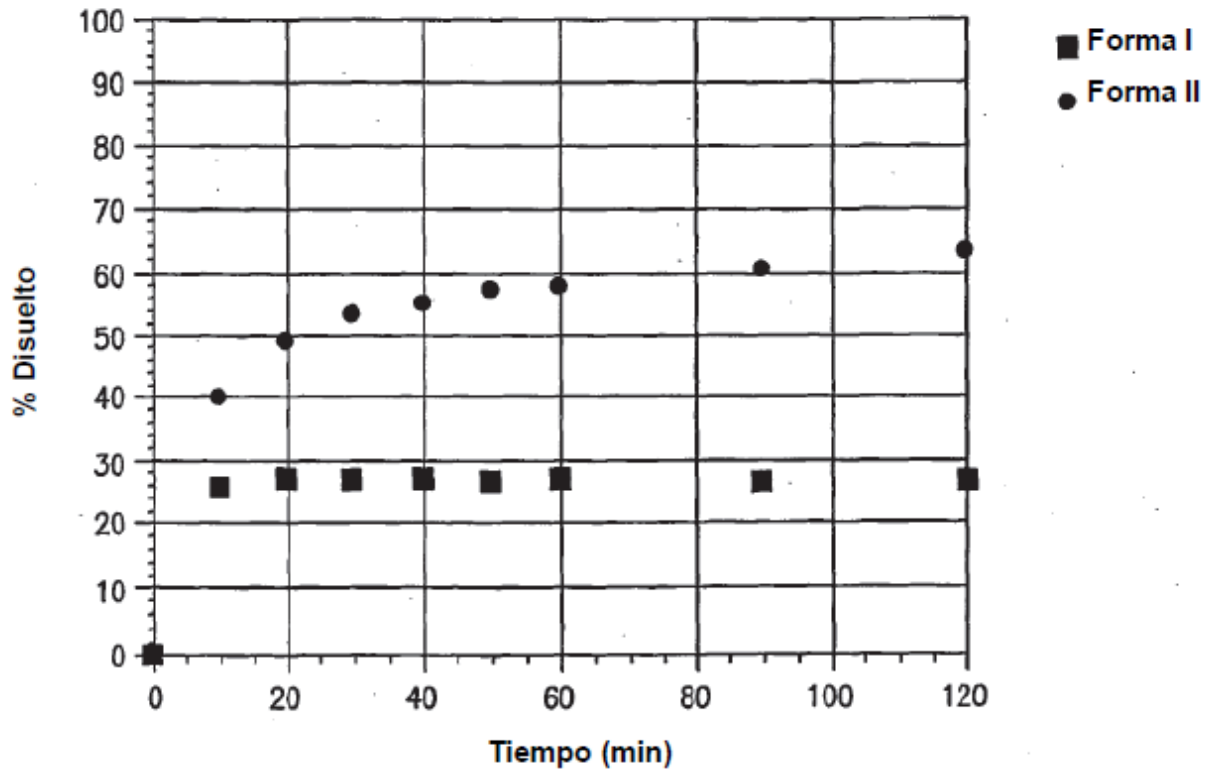


FIG. 8

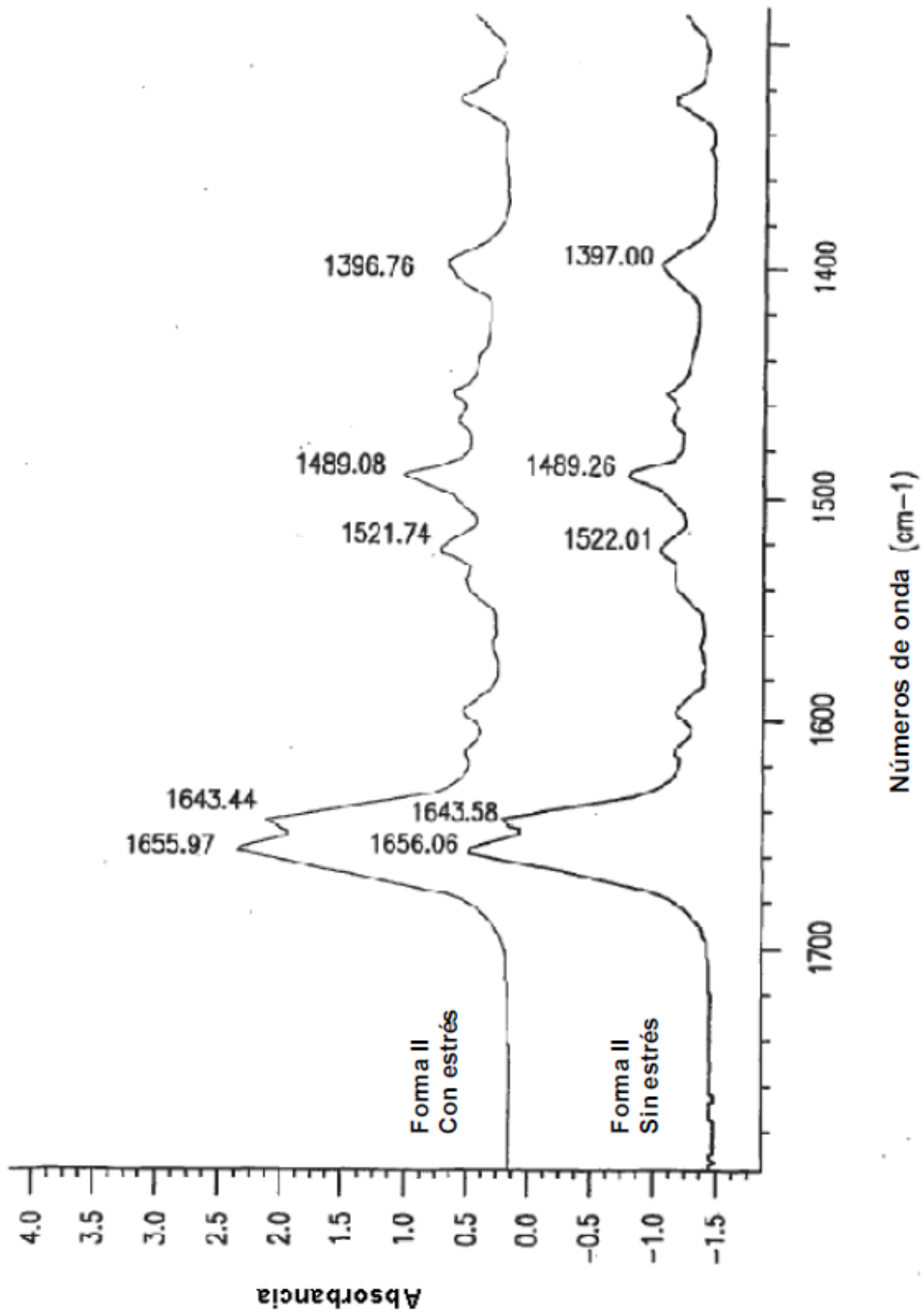


FIG. 9