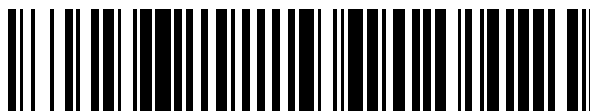


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 981**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2007 E 07822324 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2086978**

54 Título: **Forma amorfa de la N-{2-Fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida**

30 Prioridad:

08.11.2006 EP 06123652

08.11.2006 US 864814 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2013

73 Titular/es:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (100.0%)

Gran Via Carlos III, 94

08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

ANGLADA, LUIS;

PALOMER, ALBERT y

GUGLIETTA, ANTONIO

74 Agente/Representante:

ZEА CHECA, Bernabé

ES 2 402 981 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

Forma amorfa de la N-{2-Fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida

5 La presente invención se refiere a una forma amorfa de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida, procedimientos para su preparación, su uso como agente terapéuticamente activo y composiciones farmacéuticas que comprenden la nueva forma.

10 La N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida es un potente ligando de los receptores GABA_A (ácido γ-aminobutírico_A) útil en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, en la inducción de sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y en la modulación del tiempo necesario para inducir sueño y su duración, tal como se describe en las solicitudes de patente WO2006/136530 y US 2009/111848.

15 El término "compuesto (I)" empleado en la presente invención se refiere a la N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida.

20 El compuesto (I), descrito en las mencionadas solicitudes anteriores, es un material cristalino que muestra un punto de fusión de 165-167°C.

Sin embargo, el uso del compuesto (I) en forma cristalina ha presentado limitaciones debido a sus características físicas, por ejemplo, su baja solubilidad. De hecho, la forma cristalina del compuesto (I) es muy poco soluble, lo cual puede afectar a su aplicabilidad terapéutica y asimismo a la fabricación de las respectivas composiciones acuosas.

25 Sin duda, cualquier mejora en las características físicas del compuesto (I) ofrecerá en potencia una terapia más beneficiosa y una capacidad de fabricación mayor.

30 De esta manera, será una contribución significativa al estado de la técnica el proporcionar formas amorfas del compuesto (I) que tengan una mayor solubilidad, así como los procedimientos para su preparación, su uso como agente terapéuticamente activo y las composiciones farmacéuticas que comprenden las nuevas formas.

La presente invención proporciona el compuesto (I) en forma amorfa. Ventajosamente, la solubilidad de la forma amorfa es aproximadamente dos veces más alta que la del producto cristalino.

35 Los procedimientos convencionales para la preparación de sustancias amorfas comprenden fundir dichas sustancias y enfriar rápidamente el material fundido. Sin embargo, tales métodos están limitados normalmente a escala de laboratorio, ya que no son prácticos y escasamente adecuados para su uso industrial.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de la forma amorfa que comprende: (i) disolver el N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida en diclorometano; (ii) evaporar el disolvente al vacío; y (iii) secar el producto para eliminar el disolvente residual.

En una realización preferida, el procedimiento de la presente invención comprende:

- 45 (i) disolver el N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida en diclorometano;
- (ii) añadir carbón a la solución;
- (iii) calentar a 30-50°C;
- 50 (iv) agitar la mezcla durante 20-45 minutos;
- (v) enfriar la suspensión a 15-30°C;
- (vi) eliminar el carbón por filtración;
- (vii) evaporar el disolvente al vacío; y
- (viii) secar el producto al vacío a 40-60°C para eliminar el disolvente residual.

55 En una realización preferida, la mezcla en la etapa (iii) se calienta a 40°C (±5°C).

En otra realización, la mezcla se agita en la etapa (iv) durante 30 minutos (±5 minutos).

60 En todavía otra realización, la suspensión en la etapa (v) se enfría a 20-25°C.

En todavía aún otra realización, el producto en la etapa (viii) se seca a 50°C (±5°C).

65 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de una forma amorfa del compuesto (I) como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa del compuesto (I) en combinación con uno o más portadores, excipientes, diluyentes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

5 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa del compuesto (I) para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, en la inducción de sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y en la modulación del tiempo necesario para inducir sueño y su duración.

10 Las composiciones farmacéuticas incluyen aquéllas que son adecuadas para administración oral, rectal y parenteral (incluyendo las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa), si bien la vía de administración más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. La vía más preferida de la presente invención es la vía oral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de monodosis, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en el estado de la técnica farmacéutica.

15 El principio activo se puede combinar con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales de formulación. El portador puede emplearse de diversas formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, p.ej., oral o parenteral (incluyendo las inyecciones o infusiones intravenosas). Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual. Los medios farmacéuticos habituales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservantes, colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones y elixires); aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, granuladores, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos), siendo preferidas las preparaciones sólidas orales a las preparaciones líquidas orales.

25 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un compuesto amorfo (I) para su uso en un método de tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño, e insomnio, en la inducción de sedación-hipnosis, anestesia, y relajación muscular, y en la modulación del tiempo necesario para inducir sueño y su duración en un mamífero humano o no humano.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma monodosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

35 Un rango de dosis adecuado para su uso es de 0,01 mg a 100,00 mg de dosis diaria total, administrada una vez al día o, si es necesario, en dosis divididas.

40 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de una forma amorfa del compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, en la inducción de sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y en la modulación del tiempo necesario para inducir sueño y su duración.

45 La caracterización del compuesto (I) amorfo según la presente invención se puede efectuar por Difracción de Rayos-X en Polvo. La Figura 1 muestra un típico difractograma de RX que se caracteriza por un halo ancho, el cual es la característica propia de cualquier material amorfo en la difracción de rayos-X.

El espectro FT-Raman del compuesto (I) amorfo, Figura 2, presenta la característica propia de señales ensanchadas.

50 Al igual que el espectro Raman, el espectro ATR-IR del material amorfo, Figura 3, muestra señales significativamente más anchas que las de los materiales cristalinos. Aparece una absorción particularmente intensa a 1099 cm^{-1} .

55 Después de la preparación *in situ*, la forma amorfa muestra una Tg (temperatura de transición vítrea) de $61,3^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, la curva de DSC de una muestra amorfa envejecida, Figura 4, presenta una Tg ligeramente superior de 64°C . Por encima de la Tg, la muestra se recrystaliza con un máximo exotérmico a 117°C y se vuelve a fundir a 167°C .

60 Al igual que el compuesto (I) cristalino, la forma amorfa es un potente ligando de GABA_A y es útil en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, en la inducción de sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y en la modulación del tiempo necesario para inducir sueño y su duración.

La Figura 1 muestra la curva de Difracción de Rayos-X en Polvo del compuesto (I) en forma amorfa. La intensidad en la ordenada se expresa en cps.

La Figura 2 muestra el espectro de Raman por transformada de Fourier (FT-Raman) del compuesto (I) en forma amorfa.

La Figura 3 muestra el espectro IR de Reflexión Total Atenuada (ATR) del compuesto (I) en forma amorfa.

La Figura 4 muestra la curva de la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del compuesto (I) en forma amorfa.

Con el fin de que la invención sea mejor interpretada, se facilitan los siguientes ejemplos a título ilustrativo solamente.

Preparación de una muestra analítica (ejemplo de referencia): Forma amorfa de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida

Se fundió la N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida (200 mg) en un tambor de aluminio sobre una placa de calor Kofler. Después de un par de minutos se sacó el tambor y se dejó sobre la superficie fría de la placa. La muestra solidificó en unos pocos minutos y se trituró ligeramente en un mortero para su análisis. Las características del producto resultante, que comprenden la Difracción de Rayos-X en Polvo, Espectroscopia FT-Raman, Espectroscopia ATR-IR y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), se describen en la sección CARACTERIZACION DE LA FORMA AMORFA.

Ejemplo de preparación: Forma amorfa de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida

En un recipiente de 250 mL se hizo pasar nitrógeno y se cargaron 9,23 g (0,023 moles) de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida y diclorometano (92,3 mL, 10 volúmenes). La mezcla se mantuvo bajo agitación para asegurar una disolución completa, a continuación se añadió carbón (0,92 g) y la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante al menos 30 minutos. La suspensión se enfrió a 20-25°C y la mezcla resultante se filtró para eliminar el carbón, la cual se lavó con diclorometano (2×18,5 mL). Se recogieron los extractos de diclorometano y se evaporaron al vacío, y además se secaron al vacío a 50°C (±5°C) para eliminar el disolvente residual. Se obtuvo la N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida en forma de sólido (7,9 g) que se identificó como material amorfo. Rendimiento 85%. Pureza ≥95%.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.98 (3H, s,), 3.3 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 4 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.02-8.08 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J = 2.4 and 7.6 Hz), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 4 Hz).

MS (ES) m/z = 395 (MH⁺)

Las características del producto resultante concuerdan completamente con las obtenidas en el ejemplo de referencia.

Ejemplo de composición 1: Comprimidos de 5 mg

<i>Forma amorfa del compuesto (I)</i>	<i>5,0 mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Croscarmelosa sódica	12,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Polisorbato 80	1,0 mg
Lactosa	75,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3,0 mg
Polietilenglicol 4000	0,5 mg
Dióxido de titanio E171	1,5 mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	125,0 mg

Ejemplo de composición 2: Cápsulas de 10 mg

5

<i>Forma amorfa del compuesto (I)</i>	<i>10,0 mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Crospovidona	12,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Laurilsulfato sódico	1,5 mg
Lactosa	77,0 mg
Gelatina	28,5 mg
Dióxido de titanio E171	1,5 mg
Indigotina E132	0,02 mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155,0 mg

Ejemplo de composición 3: Gotas orales

<i>Forma amorfa del compuesto (I)</i>	<i>0.5 g</i>
Propilenglicol	10.0 g
Glicerina	5.0 g
Sacarina sódica	0.1 g
Polisorbato 80	1.0 g
Esencia de limón	0.2 g
Etanol	25.0 mL
Agua purificada c.s.h.	100.0 mL

10 Ejemplo de composición 4: Comprimidos de 2,5 mg

<i>Forma amorfa del compuesto (I)</i>	<i>2,5 mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Croscarmelosa sódica	12,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Polisorbato 80	1,0 mg
Lactosa	75,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3,0 mg
Polietilenglicol 4000	0,5 mg
Dióxido de titanio E171	1,5 mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	125,0 mg

Ejemplo de composición 5: Cápsulas de 5 mg

<i>Forma amorfa del compuesto (I)</i>	<i>5.0 mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Crospovidona	12.0 mg
Talco	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg

Laurilsulfato sódico	1.5 mg
Lactosa	77.0 mg
Gelatina	28.5 mg
Dióxido de titanio E171	1.5 mg
Indigotina E132	0.02 mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0 mg

Ejemplo de composición 6: Gotas orales

<i>Forma amorfa del compuesto (I)</i>	<i>0,25 g</i>
Propilenglicol	10,0 g
Glicerina	5,0 g
Sacarina sódica	0,1 g
Polisorbato 80	1,0 g
Esencia de limón	0,2 g
Etanol	25,0 mL
Agua purificada c.s.h.	100,0 mL

5 CARACTERIZACION DE LA FORMA AMORFA

La forma amorfa del compuesto (I) se caracterizó mediante los siguientes procedimientos.

Condiciones instrumentales y experimentales

10 *Difracción de Rayos-X en Polvo:* Bruker D8 Advance. Radiación Cu K α ; potencia tubo de 35kV/45mA; detector VANTEC1; tamaño de paso 2 θ : 0,017°, 105 $\pm$ 5 s por etapa, rango de barrido 2 θ : 2°-50° (el rango impreso puede ser diferente). Se han empleado soportes individuales de silicona para las muestras cristalinas, diámetro de la muestra: 12 mm, profundidad: 0,1 mm.

15 *Espectroscopia por transformada de Fourier (FT)-Raman:* Bruker RFS100. Nd:YAG excitación: 1064 nm, potencia de láser: 100 mW, Ge-detector, 64 barridos, rango 50-3500 cm⁻¹, resolución 2 cm⁻¹. Soporte de aluminio para la muestra.

20 DSC: Perkin Elmer DSC 7. Crisoles de oro, índices de calentamiento 2°C min⁻¹ o 10° C min⁻¹, temperaturas iniciales y finales variantes.

Características de la forma amorfa

25 *Difracción de Rayos-X de Polvo:* El difractograma de rayos-X muestra un halo ancho, el cual es la característica propia de cualquier material amorfo en la difracción de rayos-X. El difractograma de rayos-X se representa en la Figura 1. La intensidad en la ordenada se expresa en cps.

30 *Espectroscopia FT-Raman:* El espectro FT-Raman se representa en la Figura 2.

30 *Espectroscopia ATR-IR:* Aparece una absorción particularmente intensa a 1099 cm⁻¹. El espectro ATR-IR se representa en la Figura 3.

35 *DSC:* Después de la preparación *in situ*, la forma amorfa muestra una Tg de 61,3°C. La curva DSC de una muestra amorfa envejecida mostró una Tg ligeramente más alta de 64°C con un pico de relajación pronunciado de aproximadamente 7 J/g. Por encima de la Tg, la muestra recristalizó con un máximo exotérmico a 117°C y se volvió a fundir a 167°C. La temperatura de fusión y la entalpía de fusión indican que ha tenido lugar la recristalización en el material cristalino. Es destacable que la entalpía de recristalización de 61 J/g a 67 J/g es más del 10% inferior a la entalpía de fusión. Ello sugiere indudablemente que ya existe alguna ordenación en el estado vítreo cuando se compara con el fundido por encima de 167°C. Una explicación posible podría ser que la formación de dímeros ya ha tenido lugar en el estado "amorfo" vítreo, pero sin ninguna ordenación de rango largo ("long-range") en la muestra. La suposición de alguna ordenación en el estado vítreo se corrobora mediante una evaluación de los valores ΔC_p . El valor ΔC_p de la Tg asciende a 0,3 J/(g K) mientras que hubiera sido característico esperar un valor cercano a 0,4 J/(g K) para un compuesto amorfo de baja masa molar. Asimismo, el valor ΔC_p relacionado con el pico de fusión a 167°C asciende a más de 0,4 J/(g K), y es sabido que los valores ΔC_p en el pico de fusión y en la transición vítrea son típicamente muy semejantes. A partir de todo lo anterior, se puede concluir que el llamado estado amorfo contiene una fracción (pre)cristalina que no contribuye a la transición vítrea y reduce la energía de recristalización liberada. La curva DSC se representa en la Figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Una forma amorfa de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida.
- 5 2. La forma amorfa de la reivindicación 1 caracterizada porque muestra el difractograma de Rayos X de la FIG. 1.
3. Un procedimiento para la preparación de una forma amorfa según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, comprendiendo el procedimiento:
10 (a) disolver el N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida en diclorometano;
(b) evaporar el disolvente al vacío; y
(c) secar el producto para eliminar el disolvente residual.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, el cual comprende:
(i) disolver el N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metilacetamida en diclorometano;
añadir carbón a la solución;
20 (ii) calentar la mezcla a 30-50°C;
(iii) agitar la mezcla durante 20-45 minutos;
(iv) enfriar la suspensión a 15-30°C;
(v) eliminar el carbón por filtración;
(vi) evaporar el disolvente al vacío; y
25 (vii) secar el producto al vacío a 40-60°C para eliminar el disolvente residual.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde la mezcla en la etapa (iii) se calienta a 40°C (±5°C).
6. Procedimiento según la reivindicación 4, donde la mezcla se agita en la etapa (iv) durante 30 minutos (±5 minutos).
- 30 7. Procedimiento según la reivindicación 4, donde la suspensión en la etapa (v) se enfría a 20-25°C.
8. Procedimiento según la reivindicación 4, donde el producto en la etapa (viii) se seca a 50°C (±5°C).
- 35 9. Una forma amorfa tal como se reivindica en la reivindicación 1 para su uso como medicamento.
10. Una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa tal como se reivindica en la reivindicación 1 en combinación con uno o más portadores, excipientes, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
- 40 11. Una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa según se reivindica en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, en la inducción de sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y en la modulación del tiempo necesario para inducir sueño y su duración.
- 45 12. El uso de una forma amorfa según se reivindica en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, en la inducción de sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y en la modulación del tiempo necesario en inducir sueño y su duración.

FIG. 1

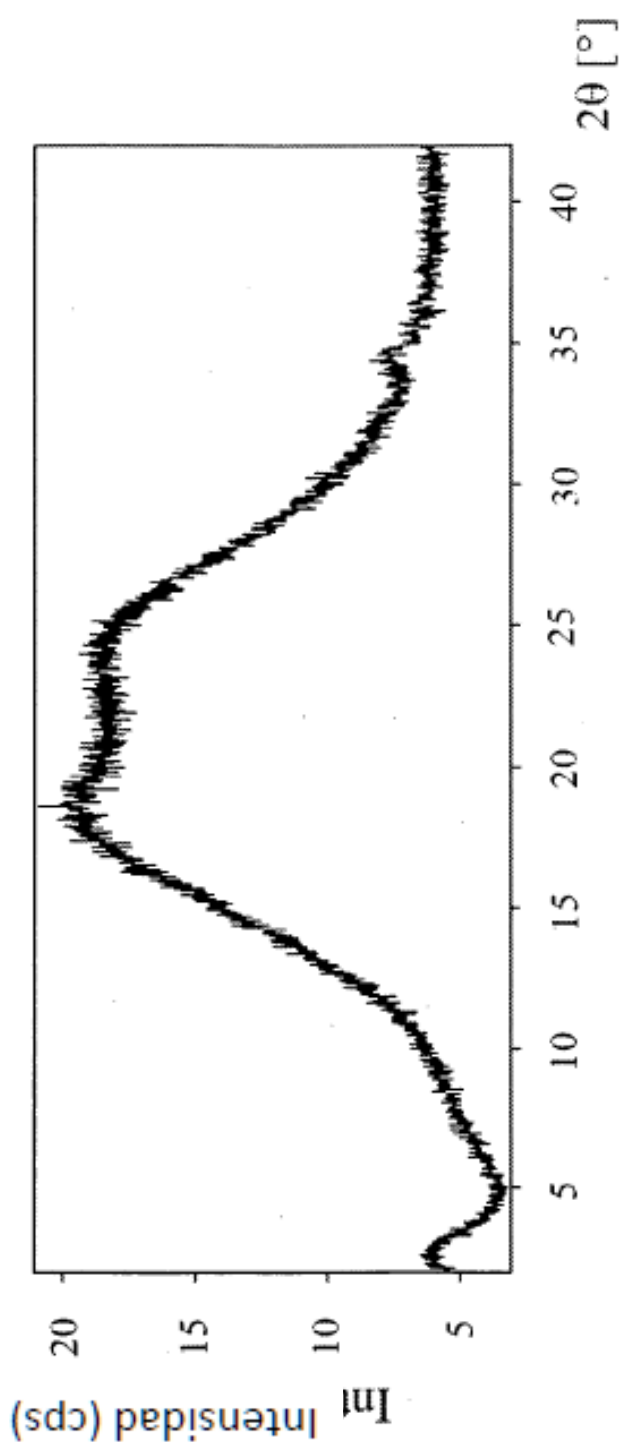


FIG. 2

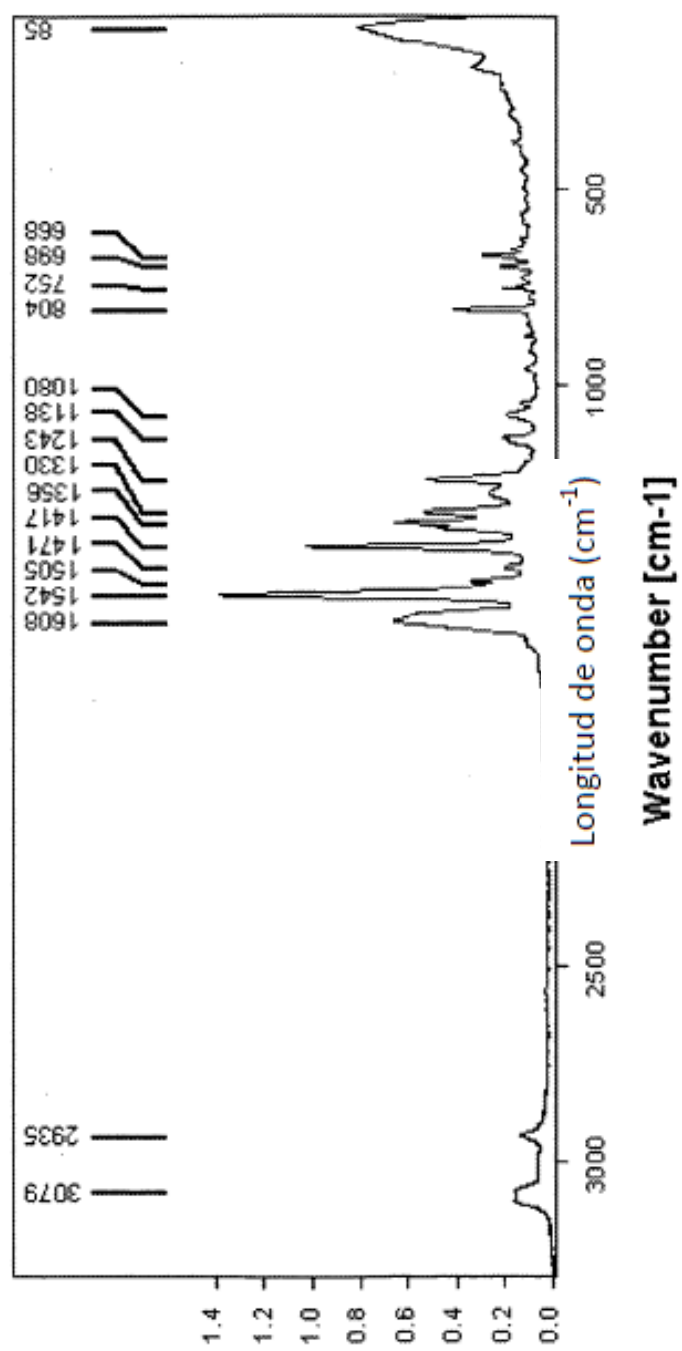


FIG. 3

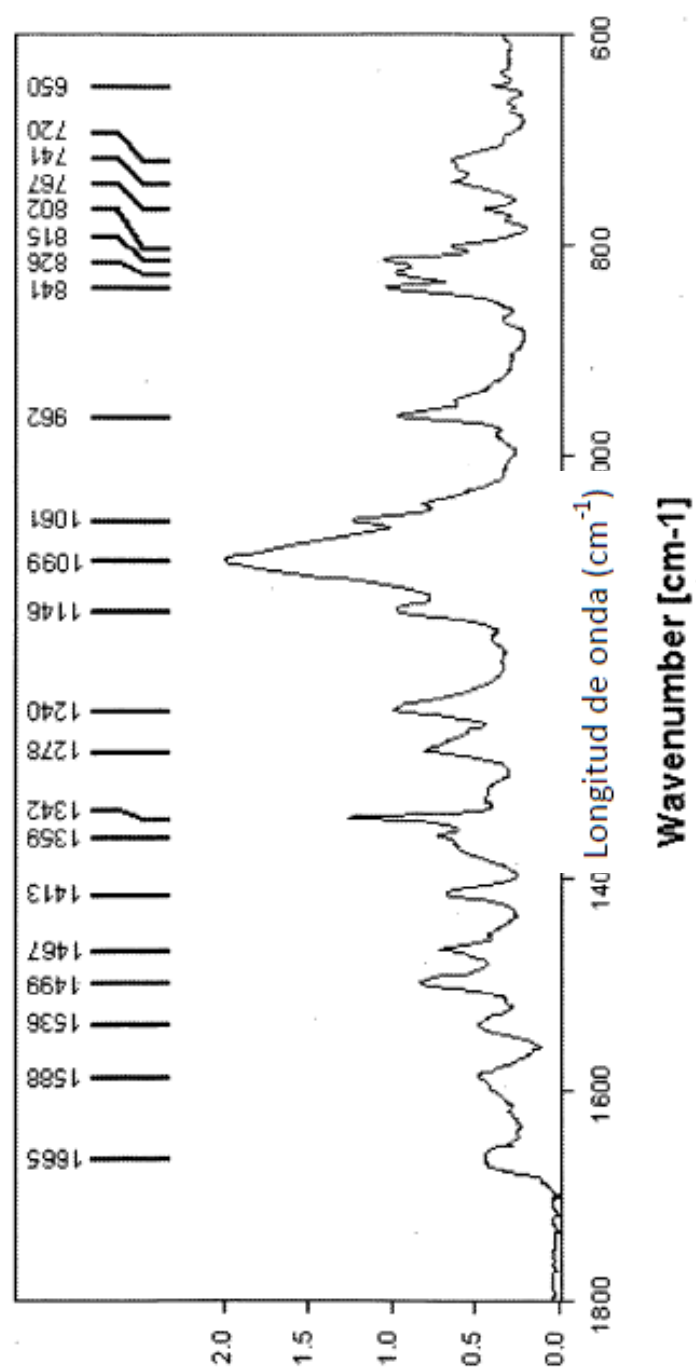
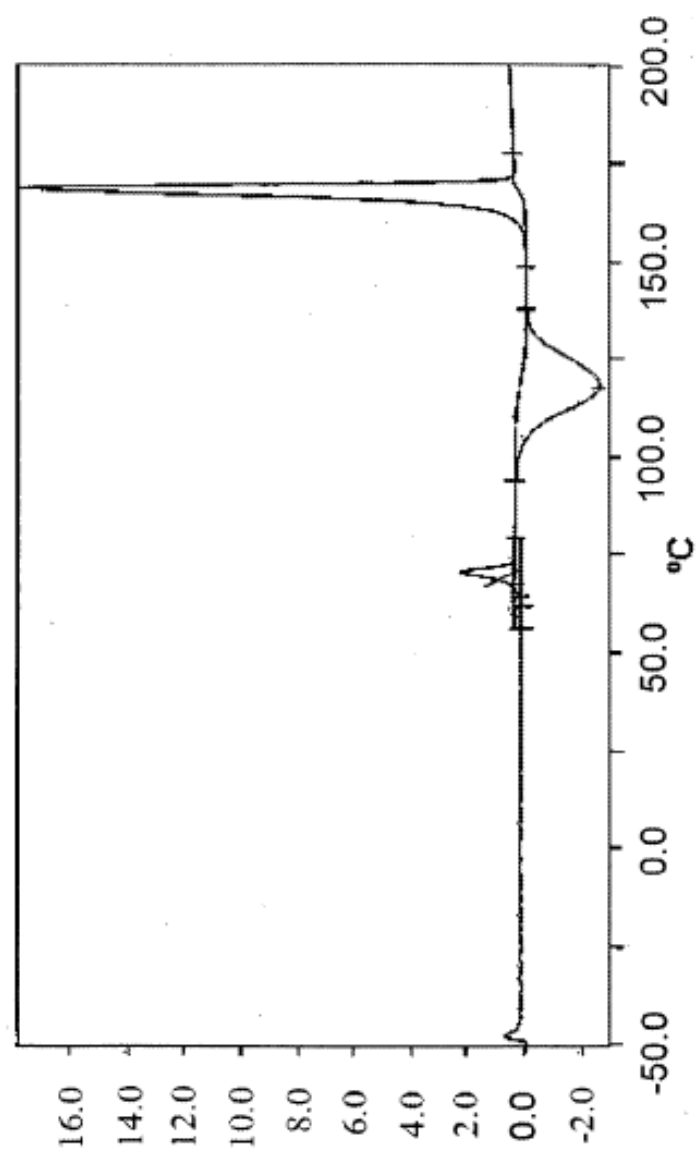


FIG. 4



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

WO 2006136530 A [0002]

US 2009111848 A [0002]