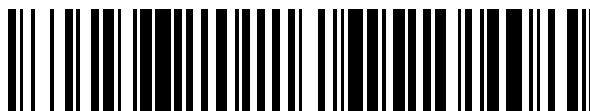


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 740**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 5/04 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2011** **E 11742250 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 2535342**

54 Título: **Sal de derivado heterocíclico condensado y cristal del mismo**

30 Prioridad:

10.02.2010 JP 2010027806

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

06.10.2014

73 Titular/es:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino Matsumoto-shi
Nagano 399-8710, JP

72 Inventor/es:

JO, KAZUMICHI y
TAKEUCHI, HIDEKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 502 740 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).

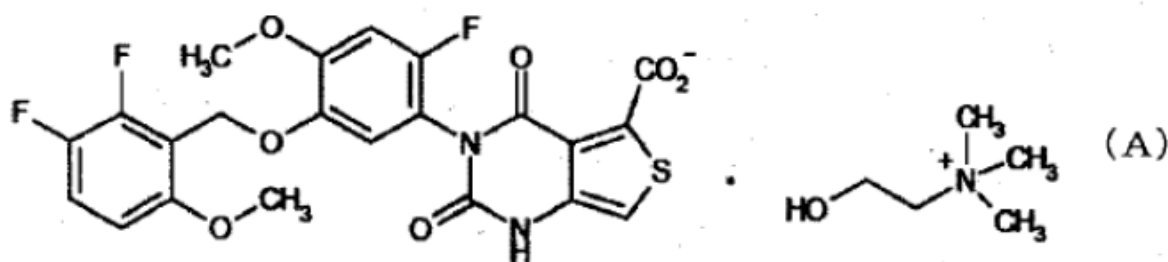
DESCRIPCIÓN

Sal de derivado heterocíclico condensado y cristal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto (nombre químico: sal colina de ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[3,4-d]pirimidina-5-carboxílico; denominada de aquí en adelante "compuesto (A)") representado por la fórmula:

[Fórmula química 1]

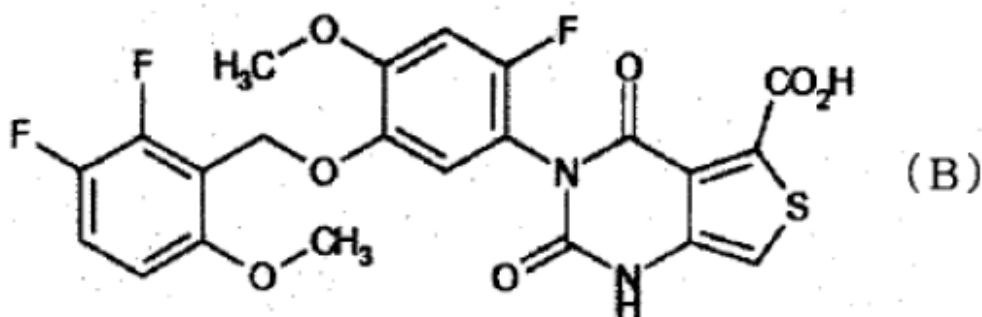


que tiene una actividad antagonista contra la hormona liberadora de la gonadotropina, y es útil como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad dependiente de las hormonas sexuales, tal como hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea o similar.

Antecedentes de la técnica

En la referencia de patente 1, se desvela un compuesto (denominado de aquí en adelante "compuesto (B)") representado por la fórmula:

[Fórmula química 2]



que tiene una actividad antagonista contra la hormona liberadora de la gonadotropina, y es útil como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad dependiente de las hormonas sexuales, tal como hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea o similar. La publicación simplemente contiene descripciones generales de sales como sales farmacológicamente aceptables, y no informa de sales específicas de compuesto (B).

Referencia de patente 1: folleto de publicación internacional 2007/046392.

Divulgación de la invención**Problemas por resolver mediante la invención**

Mediante los diligentes estudios realizados por los presentes inventores, se ha confirmado que el compuesto (B) descrito en la referencia de patente 1 es amorfo o cristalino. Un aspecto de los compuestos amorfos es que, por ejemplo, resulta difícil aislarlos y purificarlos con cierta calidad a escala industrial y, por consiguiente, se prefieren los cristales como materiales farmacológicos. Sin embargo, como se describirá en el ejemplo de ensayo que figura más

adelante (ensayo de solubilidad de saturación), los cristales del compuesto (B) tienen un problema de solubilidad. La baja solubilidad suele causar problemas en la capacidad de absorción de los fármacos, y se necesita ingenio para la formulación con el compuesto (B) usado como fármaco. Por lo tanto, el uso del compuesto (B) como material farmacológico requiere mejoras en la solubilidad.

5

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron estudios intensivos sobre los problemas anteriores, y encontraron que la sal colina del ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[3,4-d]pirimidina-5-carboxílico tiene una solubilidad considerablemente elevada y una estabilidad de almacenamiento deseable, y, por lo tanto, representa un compuesto preferido como material farmacológico. La presente invención se ha completado basándose en dichos hallazgos.

10

Es decir, la presente invención se refiere a:

15

- (1) un compuesto representado por la fórmula (A) anterior;
- (2) el compuesto según lo descrito en el apartado (1) anterior, que es cristalino;
- (3) el compuesto según lo descrito en el apartado (2) anterior, que tiene picos característicos a los ángulos de difracción (2θ ($^\circ$)) de 7,1; 11,5; 19,4; 20,3; 21,5; 22,0; 22,6; 23,5 y 26,2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo;
- (4) el compuesto según lo descrito en el apartado (2) anterior, que tiene picos característicos a valores de desplazamiento químico (δ (ppm)) de 155,8; 149,8; 145,3; 118,0; 113,7; 111,6; 110,3; 98,1; 69,8; 58,7; 57,1 y 55,5 en un gráfico de espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido;
- (5) el compuesto según lo descrito en el apartado (2) anterior, que tiene picos característicos a valores de desplazamiento químico (δ (ppm)) de -131,6; -145,2 y -151,8 en un gráfico de espectro de RMN de ^{19}F en estado sólido;
- (6) el compuesto según lo descrito en uno cualquiera de los apartados (2) a (5) anteriores, que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 213 $^\circ\text{C}$ en un gráfico de análisis térmico diferencial;
- (7) una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según lo descrito en uno cualquiera de los apartados (1) a (6) anteriores;
- (8) la composición farmacéutica según lo descrito en el apartado (7) anterior, que es un antagonista de la hormona de liberación de la gonadotropina;
- (9) la composición farmacéutica según lo descrito en el apartado (7) anterior, que es un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad dependiente de las hormonas sexuales, un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de la recurrencia postoperatoria de los cánceres dependientes de las hormonas sexuales;
- (10) un compuesto según lo descrito en uno cualquiera de los apartados (1) a (6) anteriores para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad dependiente de las hormonas sexuales, un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de la recurrencia postoperatoria de los cánceres dependientes de las hormonas sexuales.

20

25

30

35

40

Efecto de la invención

El compuesto (A) de la presente invención tiene una solubilidad y una capacidad de absorción oral excelentes. Además, el compuesto (A) tiene una excelente cristalinidad, y una estabilidad de almacenamiento y fluidez excelentes. Por lo tanto, el compuesto (A) es fácil de manejar, por ejemplo, en la formulación.

45

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El compuesto (A) de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, usando el siguiente método. En concreto, se mezcla, por ejemplo, un compuesto (B) libre, que se puede producir mediante el uso del método descrito en la referencia de patente 1 o mediante el uso de métodos de acuerdo con dicho método, con una cantidad igual (1,0 equivalente) o una pequeña cantidad en exceso de hidróxido de colina en un disolvente adecuado. A continuación, se disuelve la mezcla con calor, y se concentra el disolvente o se añade según sea apropiado, según lo necesario. El compuesto (A) precipitado tras el enfriamiento luego se puede aislar. Además, el compuesto (A) se puede purificar mediante recristalización usando el mismo disolvente o uno similar.

50

55

El disolvente puede ser cualquier disolvente, siempre que no interfiera en la formación de la sal. Los ejemplos de disolventes que se pueden usar incluyen disolventes orgánicos, incluyendo alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y 2-butanol, éteres tales como tetrahydrofurano y diisopropiléter, y agua. También se puede usar un disolvente mixto de los mismos.

60

El compuesto (A) de la presente invención es sumamente útil como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades dependientes de las hormonas sexuales tales como hipertrofia prostática benigna, histeriomioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome de ovario poliquístico, lupus eritematoso, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de

65

Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor de la hipófisis; un regulador de la reproducción; un anticonceptivo; un agente inductor de la ovulación; un agente para la prevención de la recurrencia postoperatoria de los cánceres dependientes de las hormonas sexuales o similar.

5 El compuesto (A) de acuerdo con la presente invención se puede mezclar adecuadamente con un vehículo farmacéutico usado convencionalmente para preparar una composición farmacéutica.

10 El vehículo farmacéutico se puede combinar adecuadamente de acuerdo con una forma de dosificación según lo descrito más adelante. Los ejemplos de vehículo farmacéutico son, por ejemplo, excipientes tales como lactosa o similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o similares; disgregantes tales como carboximetilcelulosa o similares; aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa o similares; tensioactivos tales como Macrogol o similares; espumantes tales como bicarbonato de sodio o similares; potenciadores de la disolución tales como ciclodextrina o similares; reguladores de la acidez tales como el ácido cítrico o similares; estabilizadores tales como edetato de sodio o similares; ajustadores del pH tales como sal de ácido fosfórico o similares.

15 Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluyen agentes administrados por vía oral tales como polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas y similares; y agentes administrados por vía parenteral tales como inyecciones, cataplasmas, supositorios y similares, prefiriéndose los agentes administrados por vía oral.

20 Preferentemente, las formulaciones anteriores se preparan de manera que el compuesto (A) de acuerdo con la presente invención se administra en 0,1 a 1.000 mg al día para adultos en el caso de los agentes administrados por vía oral, y en 0,01 a 100 mg al día para los adultos en el caso de las inyecciones.

25 Ejemplos

La presente invención se ilustra más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

30 Ejemplo 1

Compuesto (A)

35 Se suspendieron ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-[3,4-d]pirimidin-5-carboxílico (3,07 g) y una solución acuosa de hidróxido de colina al 46 % (1,64 g) en una solución mixta de 1-propanol y agua (proporción en volumen de aproximadamente 1:1; 30 ml), y se calentó la mezcla y se agitó durante 15 min a 60 °C. Se añadió 1-propanol (30 ml) a la mezcla a 60 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y durante otra hora en condiciones de enfriamiento con hielo. Después, se recogió el precipitado por filtración y se lavó dos veces con 1-propanol (1 ml). Se secó el sólido resultante a presión reducida a 40 °C, obteniéndose el compuesto (A) (2,93 g). Además, este compuesto se calentó y se agitó a 60 °C en un disolvente mixto de 1-propanol y agua (proporción en volumen de aproximadamente 1:1; 30 ml), y se añadió 1-propanol (30 ml) a la solución obtenida tras la filtración en caliente. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, y durante otra hora en condiciones de enfriamiento con hielo. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, y se lavaron dos veces con un disolvente mixto de 1-propanol y agua (proporción en volumen de aproximadamente 3:1; 1 ml). Se secaron los cristales resultantes al aire durante 4 días, obteniéndose el compuesto (A) (2,16 g).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) (δ (ppm)): 3,10 (9H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,70-3,90 (8H, m), 4,95 (2H, s), 5,47(1H, s a), 6,44 (1H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 19,5 Hz), 11,14 (1H, s a).

50 Se midió el compuesto (A) obtenido con respecto a la difracción de rayos X de polvo, el análisis térmico, el espectro de RMN de ¹³C en estado sólido y el espectro de RMN de ¹⁹F en estado sólido en las siguientes condiciones para obtener los datos.

55 Para la difracción de rayos X de polvo, se trituraron los cristales con un mortero y se midieron con un aparato de difracción de rayos X de polvo X'Pert Pro MPD (Spectris plc, PANalytical Department) (método de reflexión; rayos CuKα, voltaje del tubo de 45 kV, corriente del tubo de 40 mA).

60 El diagrama de difracción resultante se muestra en la Figura 1, y los ángulos de difracción (2θ(°)) y las intensidades relativas (%) de los picos que tenían intensidades relativas del aproximadamente 20 % o superiores se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ángulo de difracción (2θ (°))	Intensidad relativa (%)	Ángulo de difracción (2θ (°))	Intensidad relativa (%)
7,1	38	21,0	31
10,4	32	21,5	83
11,5	48	22,0	82
13,9	31	22,6	46
14,1	29	23,2	29
14,3	24	23,5	39
15,5	31	25,1	22
16,1	23	26,2	57
16,4	20	26,7	22
17,4	22	28,3	29
19,0	34	29,6	27
19,4	86	30,1	27
20,0	22	31,2	22
20,3	100		

Por razones relacionadas con la naturaleza de los datos en la difracción de rayos X de polvo, los valores de 2θ y el patrón de difracción total son importantes para el reconocimiento de la identidad del cristal. Es de conocimiento común que la intensidad relativa en los patrones de difracción de rayos X fluctúa de una manera que depende de las condiciones de la muestra y las condiciones de medición. Cabe señalar que los valores de 2θ de los patrones de difracción en la difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar ligeramente dependiendo de las condiciones de la muestra y de las condiciones de medición.

Para el análisis térmico, las mediciones se realizaron usando un analizador térmico diferencial termogravimétrico TG-DTA TG8120 (Rigaku Corporation) (velocidad de calentamiento: 10 °C/min; material de referencia: óxido de aluminio). El gráfico resultante se muestra en la Figura 2.

Pico endotérmico: aproximadamente 213 °C.

Cabe señalar que el pico endotérmico en el análisis térmico puede fluctuar ligeramente dependiendo de las condiciones de la muestra y de las condiciones de medición.

Para la medición del espectro de RMN de ¹³C en estado sólido, se cargó una muestra en un rotor de circonio de 4 mm y se midió con un Bruker Avance DRX500 (velocidad de rotación de 10 kHz) usando la técnica CP/MAS. El gráfico del espectro resultante se muestra en la Figura 3.

Cabe señalar que los valores de desplazamiento químico en el espectro de RMN de ¹³C en estado sólido pueden fluctuar ligeramente dependiendo de las condiciones de la muestra y de las condiciones de medición.

Para la medición del espectro de RMN de ¹⁹F en estado sólido, se cargó una muestra en un rotor de circonio de 2,5 mm y se midió con un Bruker Avance III 400 WideBore (velocidad de rotación de 30 kHz) usando la técnica MAS. El espectro se observó con referencia a la muestra convencional externa de fluoruro de polivinilideno (PVDF) establecida para resonar a -91,2 ppm. El gráfico del espectro resultante se muestra en la Figura 5.

Cabe señalar que los valores de desplazamiento químico en el espectro de RMN de ¹⁹F en estado sólido pueden fluctuar ligeramente dependiendo de las condiciones de la muestra y las condiciones de medición.

Ejemplo 2

Compuesto (A)

Se mezclaron ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-[3,4-d]pirimidin-5-carboxílico (4,07 g), una solución acuosa de hidróxido de colina al 46 % (2,18 g), 2-propanol (200 ml) y agua (100 ml), y se calentó durante 15 min a 40 °C. Tras eliminar la materia insoluble por filtración, se concentró la

solución resultante, y se añadieron 2-propanol (80 ml) y diisopropiléter (80 ml). A continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y luego durante aproximadamente 4 horas en condiciones de enfriamiento con hielo. Se recogió el sólido precipitado y se secó a 90 °C durante una noche a presión reducida (rendimiento de 3,59 g). Luego, se añadió una solución mixta de etanol y agua (proporción en volumen de aproximadamente 1:1; 25 ml) al sólido resultante (3,56 g). Se calentó la mezcla hasta 65 °C y se sometió a filtración en caliente tras la adición de una solución mixta de etanol y agua (proporción en volumen de aproximadamente 1:1; 10 ml) a la misma temperatura. Se agitó la solución resultante mientras se dejaba enfriar a temperatura ambiente durante 2 horas, y se siguió agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora después de la adición de etanol (20 ml). Se agitó más la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora tras la adición de etanol (20 ml), y se siguió agitando durante una noche en condiciones de enfriamiento con hielo. Se recogió el sólido de la mezcla, se lavó con etanol (5 ml) y se secó por soplado de nitrógeno. Se secó más el sólido a 40 °C durante una noche a presión reducida, obteniéndose el compuesto (A) (2,43 g). Se midió la difracción de rayos X de polvo del compuesto (A) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1. El resultado confirmó que el compuesto (A) tenía la misma forma de cristal observada en el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) (δ (ppm)): 3,10 (9H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,70-3,90 (8H, m), 4,96 (2H, s), 5,38 (1H, s a), 6,43 (1H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 19,5 Hz), 11,11 (1H, s a).

Ejemplo comparativo 1

Cristales de compuesto (B)

Se añadió acetato de etilo (0,1 ml) a un sólido amorfo de ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[3,4-d]pirimidina-5-carboxílico (10 mg), y se calentó la suspensión hasta 50 °C. A continuación, se secó la mezcla por soplado de gas de nitrógeno. Se calentó más el sólido resultante hasta 70 °C, y se secó durante una noche a presión reducida, obteniéndose cristales de compuesto (B) (10 mg). Se midió la difracción de rayos X de polvo de los cristales de compuesto (B) obtenidos de la misma manera que en el Ejemplo 1. El diagrama de difracción resultante se muestra en la Figura 4.

Ejemplo comparativo 2

Cristales de compuesto (B)

Se suspendió ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[3,4-d]pirimidina-5-carboxílico (0,69 g) en diisopropiléter (10 ml), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas bajo calor. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, y adicionalmente durante 1 hora en condiciones de enfriamiento con hielo. Se recogió el sólido por filtración y se secó a presión reducida, obteniéndose cristales de compuesto (B) (0,65 g). Se midió la difracción de rayos X de polvo de los cristales de compuesto (B) obtenidos de la misma manera que en el Ejemplo 1. El resultado confirmó que el compuesto (B) tenía la misma forma de cristal observada en el Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo comparativo 3

Sal 1/2*N,N'*-dibenciletilendiamina de ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[3,4-d]pirimidina-5-carboxílico (denominada de aquí en adelante "compuesto (C)")

Se mezclaron acetonitrilo (10 ml), *N,N'*-dibenciletilendiamina (94,5 mg) y ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[3,4-d]pirimidina-5-carboxílico (200 mg). Se suspendió la mezcla a aproximadamente 60 °C y se agitó mientras se dejaba enfriar hasta la temperatura ambiente. Se recogió el sólido de la mezcla por filtración y se secó a aproximadamente 60 °C durante una noche a presión reducida (247 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) (δ (ppm)): 2,83 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,87 (2H, s), 4,95 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,25-7,55 (6H, m).

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo de solubilidad de saturación

Se suspendieron el compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 2, los cristales de compuesto (B) obtenidos en el Ejemplo comparativo 2 y el compuesto (C) obtenido en el Ejemplo comparativo 3 en agua o en el primer líquido para el ensayo de disolución (denominado de aquí en adelante "primer líquido") o en el segundo líquido (denominado de aquí en adelante "segundo líquido") descrito en "Reagents-Test Solutions for General Tests", the Japanese Pharmacopoeia, XV edición. Se incubaron las suspensiones a 37 °C. Después de filtrar una parte de las suspensiones, se midieron las concentraciones de los filtrados resultantes mediante HPLC, y se calcularon y compararon las solubilidades de saturación. Las condiciones de medición de la HPLC son las siguientes.

Condiciones de medición

Detector: espectrofotómetro ultravioleta y visible/longitud de onda: 225 nm

Columna: GL Science Inertsil ODS-3, 5 µm, 4,6 x 250 mm

Temperatura de la columna: una temperatura constante de aproximadamente 35 °C

5 Caudal: 1,0 ml/min

Fase móvil A: solución acuosa de dihidrógeno fosfato de potasio 10 mM ajustado a pH 5,5 con solución acuosa de hidróxido de potasio

Fase móvil B: acetonitrilo

Relación de las fases móviles de 0 a 30 min: fase móvil A/fase móvil B = 70/30.

10

En la Tabla 2, se muestran los valores de solubilidad de saturación del compuesto (A), de los cristales de compuesto (B) y del compuesto (C) en agua, primer líquido y segundo líquido. En el agua, el compuesto (A) tenía una solubilidad de saturación aproximadamente 600 veces y aproximadamente 60 veces superior a la de los cristales de compuesto (B) y la del compuesto (C), respectivamente. La solubilidad de saturación del compuesto (A) en el primer líquido fue aproximadamente 30 veces y aproximadamente 2 veces superior a la de los cristales de compuesto (B) y la del compuesto (C), respectivamente. En el segundo líquido, la solubilidad de saturación del compuesto (A) fue aproximadamente 10 veces y aproximadamente 70 veces superior a la de los cristales de compuesto (B) y la del compuesto (C), respectivamente. Por lo tanto, estos resultados confirmaron mejoras significativas en la solubilidad del compuesto (A) frente a los cristales de compuesto (B) y al compuesto (C).

20

[Tabla 2]

	El compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 2	Los cristales del compuesto (B) obtenidos en el Ejemplo comparativo 2	El compuesto (C) obtenido en el Ejemplo comparativo 3
Agua	4.165	7	68
Primer líquido	4	0,14	2
Segundo líquido	3.738	367	52
Unidad: µg/ml			

Ejemplo de ensayo 2

25 Ensayo para determinar la capacidad de absorción oral

1) Preparación de la muestra para la medición de la concentración de fármaco mediante la administración a través de la vena de la cola

30 Se usaron ratas SD (Charles River, macho, de 7 semanas de vida, 170-210 g) como animales de experimentación tras mantenerlas en ayunas durante la noche. Se añadieron *N,N*-dimetilacetamida (0,2 ml), solución salina (0,798 ml) y NaOH 2 N (0,002 ml) en estas cantidades con respecto a 1 mg del compuesto (B) para preparar una solución de 1,0 mg/ml. A continuación, se administró la solución a una dosis de 1 ml/kg (1 mg/kg) a través de la vena de la cola sin anestesia (3 muestras). La administración intravenosa a través de la cola se realizó usando una aguja de inyección 26G y una jeringa de 1 ml. Se recogió sangre a través de las venas subclavas tras 2, 15, 60, 120, 240 y 360 minutos de la administración intravenosa a través de la cola. Se centrifugó la sangre, y se usó el plasma como muestra para la medición de la concentración de fármaco en sangre.

40 2) Preparación de la muestra para la medición de la concentración de fármaco mediante la administración oral

Se usaron ratas SD (Charles River, macho, de 7 semanas de vida, 220-290 g) como animales de experimentación tras mantenerlas en ayunas durante la noche. Se añadió una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % (5 ml) con respecto a 3 mg de compuesto (A) o compuesto (B) (en términos de un compuesto libre) para preparar una solución de fármaco de 0,6 mg/ml. Se administró cada solución por vía oral a las ratas a una dosis de 5 ml/kg (3 mg/kg) (3 muestras de cada). La administración oral se realizó usando una sonda para ratas y una jeringa de 2,5 ml. Se recogió sangre a través de las venas subclavas tras 15, 30, 60, 120, 240, 360 y 480 minutos de la administración oral. Se centrifugó la sangre, y se usó el plasma sanguíneo como muestra para la medición de la concentración de fármaco en sangre.

50 3) Medición de la concentración de fármaco

Se añadió una solución adecuada de sustancia patrón interna (0,1 ml) al plasma sanguíneo (0,025 ml) obtenido en 1) y 2) usando un método habitual. A continuación, se añadió acetonitrilo (0,875 ml) para eliminar la proteína. Tras la centrifugación, se inyectó el sobrenadante (0,005 ml) a LC-MS/MS. La concentración de fármaco en plasma

sanguíneo se midió usando la técnica de LC-MS/MS en las condiciones que se presentan a continuación. Cabe señalar que la curva patrón se creó mediante la adición apropiada de una sustancia patrón interna y una sustancia diana a un plasma sanguíneo en blanco (0,05 ml) usando un método habitual, seguido de los procedimientos anteriores.

5 LC

Dispositivo: Agilent 1100
 Columna: Capcellpak MGIII 5 μ m 4,6 x 50 mm
 Fase móvil A: solución acuosa de acetato de amonio 10 mM
 Fase móvil B: acetonitrilo
 (Las relaciones entre las fases móviles se presentan en la Tabla 3)
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Caudal: 0,5 ml/min

15 MS/MS

Dispositivo: API-4000
 Método de ionización: ESI (Turbonebulización)

20

[Tabla 3]

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)
0,0	90	10
3,0	90	10
4,0	10	90
7,0	10	90
7,1	90	10
12,0	90	10

La biodisponibilidad del compuesto (A) fue del aproximadamente 59 %, y se confirmó la capacidad de absorción oral deseable. Además, el tiempo de concentración máxima del fármaco ($T_{m\acute{a}x}$) fue de 35 min en el compuesto (A), en comparación con 200 min en el compuesto (B), y debido a que el compuesto (A) se absorbió rápidamente tras la administración, se espera un inicio rápido de la acción.

Se calculó la biodisponibilidad (%) a partir del valor del área bajo la curva de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo determinada usando un WinNonlin Professional (Pharsight Corporation) a partir de la concentración de fármaco en sangre en cada punto temporal obtenida como antes tras la administración intravenosa del compuesto (B) a través de la cola y la administración oral del compuesto (A) o del compuesto (B).

Ejemplo de ensayo 3

35 Ensayo de estabilidad

Se almacenó el compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 2 en condiciones abiertas a 90 °C para examinar la estabilidad. En la medición de la estabilidad, se midió la pureza de una muestra por HPLC en el punto inicial y tras 8 días, y se compararon los resultados. Las condiciones de medición de la HPLC son las siguientes.

40 Condiciones de medición

Detector: espectrofotómetro ultravioleta y visible/longitud de onda: 225 nm
 Columna: GL Science Inertsil ODS-3, 5 μ m, 4,6 x 250 mm
 Temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 35 °C
 Caudal: 1,0 ml/min
 Fase móvil A: solución acuosa de dihidrógeno fosfato de potasio 10 mM ajustada a pH 5,5 con solución acuosa de hidróxido de potasio
 Fase móvil B: acetonitrilo
 (Las relaciones entre las fases móviles se presentan en la Tabla 4).

Intervalo de medición del área: 54 minutos desde el inicio del análisis. Se excluyeron de los cálculos las áreas de los picos en el blanco.

Los resultados de la medición se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 4]

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)
0	70	30
20	70	30
40	30	70
60	30	70
60.1	70	30
80	70	30

5

[Tabla 5]

	El compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 2	
Punto de medición	Punto inicial	Tras 8 días
Pureza (%)	99,6	99,6

Como se ha descrito anteriormente, los resultados de los Ejemplos de ensayo 1 a 3 muestran que el compuesto (A) de la presente invención tiene una solubilidad, capacidad de absorción oral y estabilidad de almacenamiento excelentes y, por lo tanto, representa un compuesto excelente capaz de resolver los problemas relativos a las propiedades físicas del compuesto (B) libre.

Aplicabilidad industrial

El compuesto (A) de acuerdo con la presente invención tiene una excelente solubilidad y otras propiedades físicas deseables, y es útil como material farmacológico y adecuado para la producción industrial de fármacos.

Breve descripción de las figuras

[Fig. 1] La Fig. 1 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo del compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 1. El eje vertical muestra la intensidad de la difracción de rayos X (Recuentos); y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ ($^{\circ}$)).

[Fig. 2] La Fig. 2 es un diagrama que representa la medición de TG-DTA del compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 1. El eje vertical (izquierda) muestra el peso (%) en una curva termogravimétrica (TG); el otro eje vertical (derecha) muestra el flujo térmico (μV) en una curva de análisis térmico diferencial (DTA); y el eje horizontal muestra la temperatura ($^{\circ}\text{C}$).

[Fig. 3] La Fig. 3 es un gráfico del espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido del compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 1. El eje vertical muestra la intensidad; y el eje horizontal muestra el valor de desplazamiento químico (δ (ppm)).

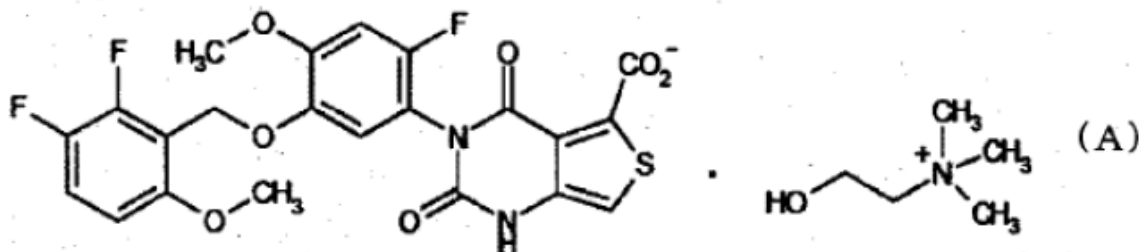
[Fig. 4] La Fig. 4 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo del compuesto (B) obtenido en el Ejemplo comparativo 1. El eje vertical muestra la intensidad de la difracción de rayos X (Recuentos); y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ ($^{\circ}$)).

[Fig. 5] La Fig. 5 es un gráfico del espectro de RMN de ^{19}F en estado sólido del compuesto (A) obtenido en el Ejemplo 1. El eje vertical muestra la intensidad; y el eje horizontal muestra el valor de desplazamiento químico (δ (ppm)).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:

[Fórmula química 1]



2. El compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1, que es cristalino.

3. El compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 2, que tiene picos característicos a los ángulos de difracción (2θ (°)) de 7,1; 11,5; 19,4; 20,3; 21,5; 22,0; 22,6; 23,5 y 26,2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo.

4. El compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 2, que tiene picos característicos a valores de desplazamiento químico (δ (ppm)) de 155,8; 149,8; 145,3; 118,0; 113,7; 111,6; 110,3; 98,1; 69,8; 58,7; 57,1 y 55,5 en un gráfico de espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido;

5. El compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 2, que tiene picos característicos a valores de desplazamiento químico (δ (ppm)) de -131,6; -145,2 y -151,8 en un gráfico de espectro de RMN de ^{19}F en estado sólido.

6. El compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 213 °C en un gráfico de análisis térmico diferencial.

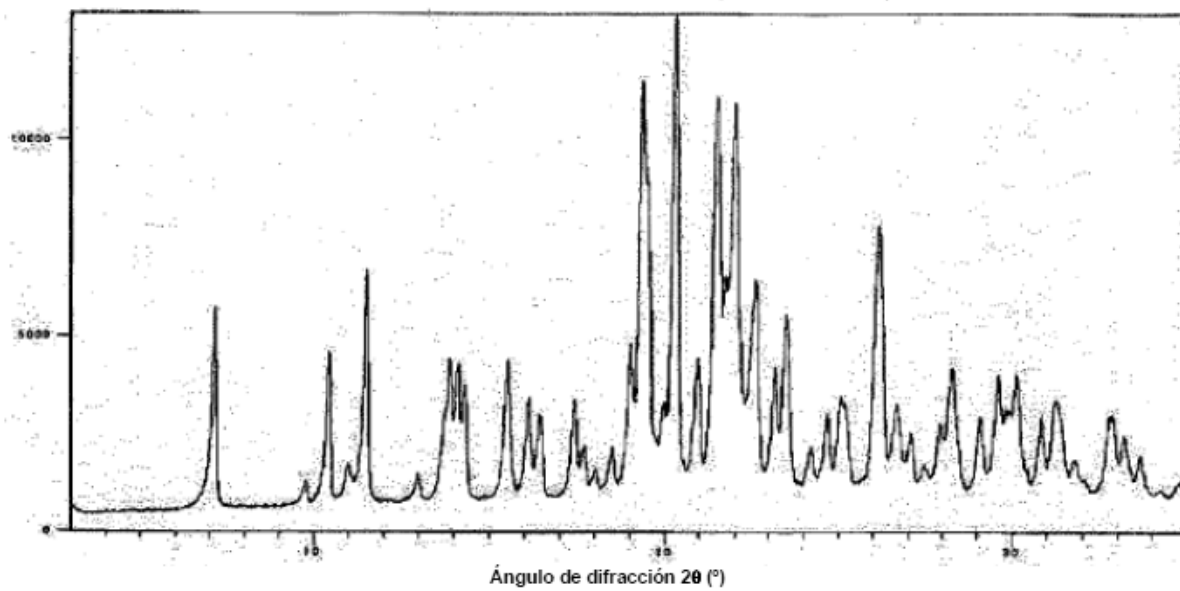
7. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. La composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 7, que es un antagonista de la hormona de liberación de la gonadotropina.

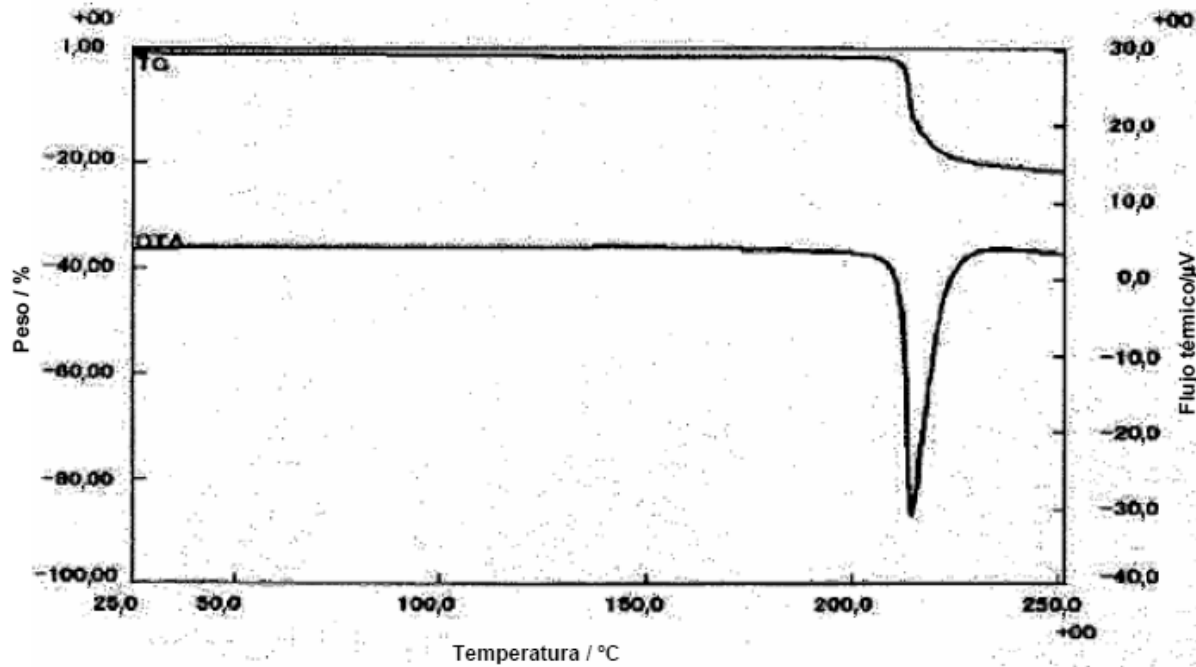
9. La composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 7, que es un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad dependiente de las hormonas sexuales, un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de la recurrencia postoperatoria de los cánceres dependientes de las hormonas sexuales.

10. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad dependiente de las hormonas sexuales, un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de la recurrencia postoperatoria de los cánceres dependientes de las hormonas sexuales.

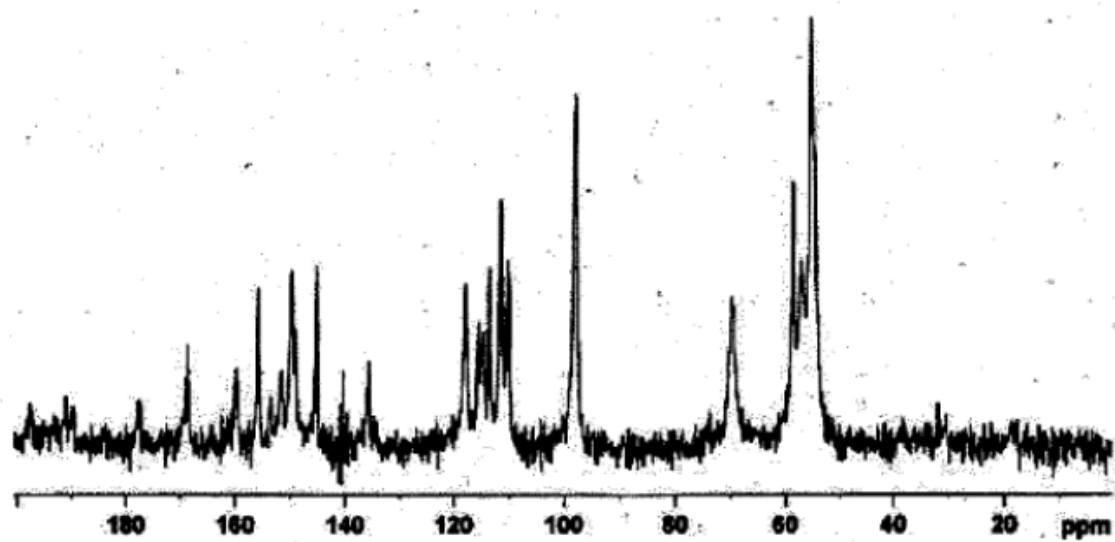
[Fig.1]



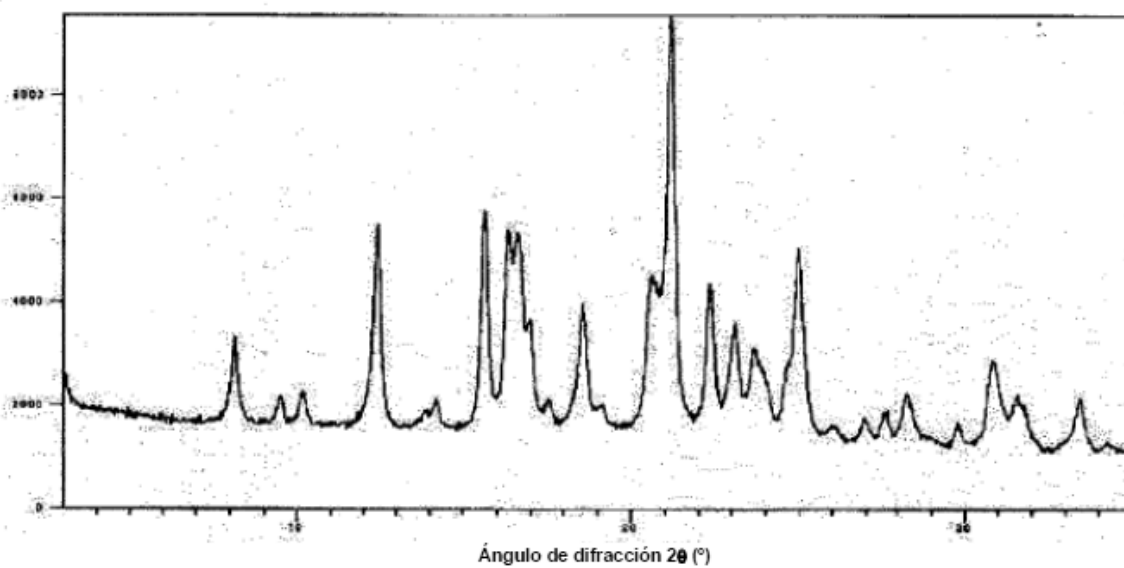
[Fig. 2]



[Fig.3]



[Fig.4]



[Fig.5]

