(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 532 110**

(51) Int. CI.:

C07D 495/04	(2006.01)	***A61P 13/10***	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	***A61P 15/10***	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	***A61P 25/00***	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)	***A61P 25/28***	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 13/02	(2006.01)		
A61P 13/04	(2006.01)		
A61P 13/08	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2011 E 11789814 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2594570**

(54) Título: **Cristal de un derivado de tienopirimidina**

(30) Prioridad:

31.05.2010 JP 2010125362

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2015

(73) Titular/es:

ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, Shibaura 2-chome
Minato-ku, Tokyo 108-8532, JP

(72) Inventor/es:

HAYASHI, HIROYUKI;
NAKAGAWA, TAKAYOSHI y
MIYAZAKI, KOICHI

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

Cristal de un derivado de tienopirimidina

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un cristal de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (en lo sucesivo se denominará "compuesto A") útil como un fármaco terapéutico para la disuria y similares, un medicamento que contiene el cristal y un procedimiento de producción del cristal.

Antecedentes de la técnica

El Compuesto A es un compuesto descrito en el documento WO 2006/135.080 (véase el documento de patente 1), que tiene una gran acción inhibidora de la PDE9 así como una leve acción inhibidora de PDE5, y es útil para el tratamiento o procedimiento de la disuria y similares.

Sin embargo, el documento de patente 1 no muestra claramente las propiedades concretas del compuesto A obtenido y no describe ni sugiere la presencia de polimorfo del cristal.

Lista de documentos

Documentos de Patente

Documento de patente 1: WO 2006/135.080

Compendio de la invención

Problemas que se resolverán mediante la invención

El problema de la presente invención es proporcionar un cristal del compuesto A.

Medios de resolver los problemas

En vista del problema antes mencionado, los autores de la presente invención han estudiado varios aspectos de la cristalización del compuesto A, y han obtenido con éxito una nueva forma amorfa (amorfo), cristales del solvato y cristales no solvatados del compuesto A.

Particularmente, han encontrado que un cristal no solvatado que muestra particulares datos de propiedad (el cristal de la Forma I y el cristal de la Forma II se mencionarán más adelante) no se puede obtener por métodos de cristalización generales tales como recristalización y similares utilizando varios disolventes orgánicos, pero de forma inesperada se puede producir por un procedimiento conveniente que incluye calentando una suspensión acuosa durante un tiempo determinado.

Este procedimiento se puede realizar como pruebas diagnósticas en la etapa final de la producción industrial, sin necesidad de incluir por separado el paso oneroso de una etapa de cristalización. Además, el cristal obtenido tiene una superior filtrabilidad. Por eso, el procedimiento es adecuado para la producción a gran escala desde los aspectos de operabilidad y coste. Además, han encontrado que estos cristales tienen propiedades superiores como medicamento, lo que dio como resultado la realización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un cristal de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico que tiene (a) un patrón de difracción de polvo por rayos X que muestra picos de difracción a ángulos de difracción 2θ de 6,7 ± 0,2º, 8,3 ± 0,2º, 8,9 ± 0,2º, 14,0 ± 0,2º, 14,8 ± 0,2º y 26,4 ± 0,2º en el espectro de difracción de polvo por rayos X ;

o (b) un patrón de difracción de polvo por rayos X que muestra picos de difracción a ángulos de difracción 2θ de 7,3 ± 0,2º, 11,2 ± 0,2º, 13,3 ± 0,2º, 17,0 ± 0,2º, 25,5 ± 0,2º y 27,5 ± 0,2º en el espectro de difracción de polvo por rayos X;

[2] el cristal del [1](a) antes mencionado, que muestra un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de pico de 362 ± 5 ºC en calorimetría diferencial de barrido (DSC);

[3] el cristal del [1](b) antes mencionado, que muestra un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de pico de 342 ± 5 ºC en calorimetría diferencial de barrido (DSC);

[4] el cristal de cualquiera de los [1] a [3] antes mencionados, que es un cristal no solvatado y no hidratado;

[5] un cristal mixto que comprende el cristal del [1](a) antes mencionado y el cristal del [1](b) antes mencionado;

[6] un cristal mixto según el [5] antes mencionado que comprende un cristal según el [2] antes mencionado y un

cristal según el [3] antes mencionado.

[7] una composición farmacéutica que comprende un cristal de cualquiera de los [1] a [6] antes mencionados y un excipiente farmacéuticamente aceptable;

[8] un cristal de cualquiera de las [1] a [6] antes mencionados para su uso como ingrediente activo en un procedimiento de terapia realizado en el cuerpo de un ser humano o de un animal;

[9] un cristal del [8] antes mencionado, para uso como inhibidor de la PDE9;

[10] un cristal del [8] antes mencionado, para uso como un agente terapéutico en el síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en la hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades del corazón isquémico, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, o diabetes de tipo I o diabetes de tipo II;

[11] un procedimiento para producir el cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una etapa de calentamiento de una suspensión acuosa de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

[12] un procedimiento del [11] antes mencionado, que comprende una etapa de calentamiento de una suspensión acuosa de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico a no menos de 40 ºC y menos de 50 ºC durante 1 a 96 h, no menos de 50 ºC y menos de 60 ºC durante 0,5 a 32 h, no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC durante 0,5 a 24 h, no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC durante 0,1 a 12 h, no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC durante 0,05 a 6 h, o no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 0,01 a 3 h para producir un cristal como se define en el [1](a) antes mencionado;

[13] un procedimiento del [11] antes mencionado, que comprende una etapa de calentamiento de una suspensión acuosa de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico a no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC durante 144 h o más, no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC durante 25 h o más, no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC durante 23 h o más, o no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 16 h o más para producir un cristal como se define en el [1](b) antes mencionado;

[14] un procedimiento de cualquiera de los [11] a [13] antes mencionados, que comprende calentar una suspensión acuosa obtenida mediante la neutralización o acidificación de una solución acuosa alcalina de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;

y similares.

Efecto de la invención

Según la presente invención, se puede obtener un nuevo cristal no solvatado del compuesto A. Este cristal puede ser producido por un procedimiento conveniente adecuado para la producción industrial a gran escala. Además, el cristal obtenido se puede filtrar fácilmente en comparación con la forma amorfa, y es adecuado para la producción industrial a gran escala. Además, el cristal de la presente invención es también adecuado como un ingrediente activo de un medicamento en estabilidad, solubilidad, capacidad de absorción y similares.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X del cristal de la Forma I del compuesto A (Ejemplo 1).

La Fig. 2 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) del cristal de la Forma I del compuesto A (Ejemplo 1).

La Fig. 3 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X del cristal de la Forma II del compuesto A (Ejemplo 2).

La Fig. 4 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) del cristal de la Forma II del compuesto A (Ejemplo 2).

La Fig. 5 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X de un cristal de un solvato de isopropanol del compuesto A (Ejemplo de Referencia 1).

La Fig. 6 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) de un cristal de un solvato de isopropanol del compuesto A (Ejemplo de Referencia 1).

La Fig. 7 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X de un cristal de un solvato de dimetilacetamida del compuesto A (Ejemplo de Referencia 2).

La Fig. 8 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) de un cristal de un solvato de dimetilacetamida del compuesto A (Ejemplo de Referencia 2).

La Fig. 9 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X de un cristal de un solvato de dimetilformamida del compuesto A (Ejemplo de Referencia 3).

La Fig. 10 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) de un solvato de dimetilformamida del compuesto A (Ejemplo de Referencia 3).

La Fig. 11 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X de un cristal de un solvato de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona del compuesto A (Ejemplo de Referencia 4).

La Fig. 12 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) de un cristal de un solvato de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona del compuesto A (Ejemplo de Referencia 4).

La Fig. 13 muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X de un cristal de un solvato de N-metil-pirrolidona del compuesto A (Ejemplo de Referencia 5).

La Fig. 14 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) de un cristal de un solvato de N-metilpirrolidona del compuesto A (Ejemplo de Referencia 5).

La Fig. 15 muestra un gráfico de DSC del cristal de la Forma I del compuesto A (Ejemplo 1).

La Fig. 16 muestra un gráfico de DSC del cristal de la Forma II del compuesto A (Ejemplo 2).

La Fig. 17 muestra un gráfico de HPLC que muestra la fotoestabilidad del compuesto A (Ejemplo Experimental 7).

Descripción de las realizaciones

En el Ejemplo 36-a) del documento de patente 1 se describe un procedimiento de producción del compuesto A, en el que se describe la producción de la misma manera que en el Ejemplo 1. En el Ejemplo 1 del documento de patente 1, se describe que un compuesto éster es hidrolizado a éster calentando bajo reflujo en una solución acuosa alcalina para dar el ácido carboxílico, que es acidificado con ácido hidroclórico diluido, y los cristales precipitados se recogen por filtración. Sin embargo, teniendo el compuesto A la propiedad que se obtuvo en el Ejemplo 36-a) no se muestra claramente.

Por eso, los autores de la presente invención realizaron primero un estudio de replicación del experimento antes mencionado. El compuesto A se produjo por un procedimiento similar al descrito concretamente en el Ejemplo 1 del documento de patente 1. Como resultado, aunque fueron precipitados cristales en dicho Ejemplo 1, un agregado estaba en realidad en suspensión. Cuando el agregado se filtró por succión, el filtro se obstruyó, y la filtración duró un tiempo extremadamente largo. El agregado se midió mediante difracción de polvo por rayos X, pero no se encontró un pico claro mostrando la presencia de cristal, lo cual ha aclarado que este procedimiento de producción sólo proporciona un agregado simple (forma amorfa) o un polvo que tiene baja cristalinidad, en lugar de un cristal.

Las formas amorfas tienen generalmente poca estabilidad a la luz y al calor, y tienen el defecto de que son difíciles de manejar por ser vítreos y similares. Además, las formas amorfas tienden a permitir la presencia de impurezas en comparación con el cristal. Además, como se mencionó anteriormente, dado que el compuesto A obtenido en forma amorfa causa obstrucción durante la filtración por succión, no es adecuado para la producción industrial a gran escala. Por utilizar el compuesto A como un ingrediente farmacéuticamente activo, y para la producción industrial a gran escala, se desea la producción del compuesto A en una forma cristalina.

Por lo tanto, los autores de la presente invención han intentado la cristalización del compuesto A usando varios disolventes. Como resultado, se obtuvieron seudocristales de varios solvatos de disolventes orgánicos del compuesto A, pero no pudo obtenerse un cristal exento de disolvente orgánico.

En general, el cristal de solvato tiene a menudo problemas de estabilidad tales como fácil transformación debido a la disociación del disolvente y similares, en comparación con los cristales no solvatados y, a menos que se obtenga un cristal estable, tal como el cristal hidrato y similar, se teme la dificultad de manipulación como medicamento. Además, puesto que está contenida una cantidad sustancial de disolvente orgánico, la seguridad del propio disolvente también debería considerarse, y se esperan varias dificultades en el desarrollo como medicamento.

Además, los autores de la presente invención han realizado varios estudios en un intento de obtener un cristal no solvatado, e inesperadamente se ha encontrado que un nuevo cristal no solvatado del compuesto A puede ser producido por una operación conveniente de calentamiento de una suspensión acuosa del compuesto A durante un tiempo determinado, y además, el cristal obtenido se puede filtrar fácilmente en comparación con las formas amorfas y es adecuado para la producción industrial a gran escala.

Además, han encontrado que dos nuevos cristales no solvatados del compuesto A (en lo sucesivo se denominarán cristal de la Forma I y cristal de la Forma II) y un cristal mixto de los mismos pueden ser producidos por separado

ajustando adecuadamente la temperatura y duración del calentamiento.

Además, el cristal de la Forma I y el cristal de la Forma II así obtenidos tienen propiedades preferibles como medicamento en términos de solubilidad, estabilidad, capacidad de absorción y similares.

El detalle se explica a continuación.

1. Producción del Compuesto A amorfo

Un compuesto A amorfo se puede obtener como un agregado precipitado mediante la neutralización o acidificación de una solución acuosa alcalina del compuesto A con un ácido. Ejemplos del procedimiento para obtener el agregado a partir de una suspensión en agua incluyen la recogida por filtración, centrifugación, incluido un procedimiento de precipitación y decantación del sobrenadante y similares. De éstos, la recogida mediante filtración es conveniente y preferible. Sin embargo, este procedimiento podría mejorarse para su aplicación a la producción industrial ya que requiere un tiempo extremadamente largo debido a la obstrucción del filtro, y muestra escasa deshidratación.

La solución acuosa alcalina del compuesto A puede contener un disolvente orgánico miscible en agua. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, etc.) y similares. La cantidad del disolvente que se utilizará es preferiblemente 0,01 a 0,1 veces (v/v) con respecto a agua.

La solución acuosa alcalina del compuesto A se puede preparar disolviendo el compuesto A o una sal del mismo (p. ej.,sal sódica, sal potásica, etc.) en una solución acuosa alcalina. Ejemplos de la solución acuosa alcalina incluyen soluciones acuosas de hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y similares. Aunque la cantidad de álcali que se utilizará puede ser de aproximadamente 1 a 5 moles por 1 mol del compuesto A, es preferible 2 moles o más, y es particularmente preferible de 2 a 2,4 mol. Cuando la cantidad de álcali que se utilizará es menor que este intervalo, el compuesto A no se disuelve fácilmente en una solución acuosa alcalina.

Además, como una solución acuosa alcalina del compuesto A, puede utilizarse una solución de la reacción obtenida mediante hidrólisis alcalina de una forma éster del compuesto A (p. ej., forma éster de alquilo C_{1-6} del compuesto A tal como 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo y similares producido en el Ejemplo de Producción 10 de documento de patente 1).

La hidrólisis de una forma éster del compuesto A puede realizarse según un procedimiento conocido per se, por ejemplo, suspendiendo o disolviendo una forma éster del compuesto A en agua o en un disolvente mixto de alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares añadidos con agua, en presencia de un álcali tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y similares, desde 0 ºC hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente dentro del intervalo desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Aunque la proporción de álcali que se utilizará en relación con una forma éster del compuesto A no se limita particularmente, el álcali se puede utilizar generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 20 mol por 1 mol de una forma éster del compuesto A.

La concentración de la solución acuosa alcalina del compuesto A es preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 mol/l.

Ejemplos del ácido que se utilizará para la neutralización o la acidificación de una solución acuosa alcalina del compuesto A incluyen ácido hidroclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico y similares, dándosele preferencia al ácido hidroclórico diluido.

Para la neutralización, sólo se necesita añadir una cantidad equivalente de un ácido respecto a la base contenida en la solución acuosa alcalina. Para la acidificación, el pH de la misma no se limita particularmente, pero se añade un ácido preferiblemente para ajustar el pH entre aproximadamente 5 y 7.

El agregado precipitado se obtiene por recogida mediante filtración, centrifugación y similares, y se lava y se seca para dar un compuesto A amorfo. Cuando se obtiene un agregado amorfo por recogida mediante filtración, el filtro se obstruye fácilmente y la filtración dura un tiempo incluso cuando se succiona durante la filtración. Por lo tanto, la obtención por recogida mediante filtración no es adecuada para la producción industrial.

2. Procedimiento de Producción del cristal de la Forma I y del cristal de la Forma II

El cristal de la Forma I y Cristal de la Forma II del compuesto A se pueden producir calentando de una suspensión acuosa del compuesto A durante un tiempo determinado.

La suspensión acuosa del compuesto A puede contener un disolvente orgánico miscible en agua. Ejemplos del disolvente orgánico incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.) y similares. Dado que se teme la producción de un cristal del contenido del solvato del disolvente orgánico, es preferible que no contenga un disolvente orgánico.

La cantidad de disolvente que se utilizará cuando esté contenido un disolvente orgánico es preferiblemente 0,001 a 0,3 veces (v/v) con respecto al agua. Cuando la cantidad del disolvente orgánico es mayor que este intervalo, se teme la producción de un cristal del solvato del disolvente orgánico.

Aunque la forma del compuesto A en la suspensión en la "suspensión acuosa del compuesto A" antes mencionada no se limita de forma particular, se prefiere una forma amorfa.

La suspensión acuosa del compuesto A se puede preparar añadiendo compuesto A al agua o a un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, y agitándolos

Alternativamente, preferiblemente, la suspensión en la que un compuesto A amorfo es precipitado añadiendo un ácido a una solución acuosa alcalina del compuesto A, en el procedimiento de producción del compuesto A amorfo explicado en el 1. antes mencionado, se puede utilizar como una suspensión acuosa del compuesto A.

De forma particularmente preferible, una suspensión en la que un compuesto A amorfo es precipitado, que se obtiene añadiendo un ácido a una solución de reacción obtenida por hidrólisis alcalina de una forma éster del compuesto A, se puede utilizar como una suspensión acuosa del compuesto A. Este procedimiento es particularmente ventajoso para la producción industrial ya que, en la hidrólisis alcalina de una forma éster, que es la etapa final de la producción industrial del compuesto A en este procedimiento, el cristal de la Forma I y el cristal de la Forma II del compuesto A se pueden preparar en un recipiente mediante pruebas diagnósticas, sin ni siquiera retirar el compuesto A del recipiente de reacción.

En las condiciones de calentamiento de la suspensión acuosa del compuesto A, el cristal de la Forma I y el cristal de la Forma II, o un cristal mixto de los mismos se pueden producir por separado ajustando apropiadamente la duración del calentamiento y la temperatura de calentamiento. Es decir, calentando una suspensión acuosa del compuesto A en un intervalo de temperatura determinado durante un tiempo determinado, puede producirse en primer lugar el cristal de la Forma I. Además, calentando a una temperatura más alta y/o durante un tiempo más largo, el cristal de la Forma I se transforma en el cristal de la Forma II, por lo que se puede obtener el cristal de la Forma II o un cristal mixto de cristal de la Forma I y cristal de la Forma II.

A continuación, calentando una suspensión acuosa del compuesto A en un intervalo de temperatura determinado y durante un tiempo determinado se conoce como "maduración".

Durante la maduración, una suspensión acuosa se puede dejar reposar, o puede ser, por ejemplo, agitada, sacudida o sometida a convección, dándosele preferencia a la agitación.

Cuando el cristal de la Forma I se produce por maduración de una suspensión acuosa del compuesto A, la relación entre la temperatura y el tiempo de maduración es la de que una menor temperatura requiere la maduración durante un tiempo comparativamente largo, y una mayor temperatura puede dar el cristal de la Forma I por maduración durante un tiempo comparativamente corto.

En concreto, el cristal de la Forma I puede obtenerse ajustando la temperatura y el tiempo de maduración a, por ejemplo, no menos de 40 ºC y menos de 50 ºC y 1 a 96 h (más preferiblemente 8 a 48 h), no menos de 50 ºC y menos de 60 ºC y 0,5 a 32 h (más preferiblemente 4 a 24 h), no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC y 0,5 a 24 h (más preferiblemente 2 a 6 h), no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC y 0,1 a 12 h (más preferiblemente 1,5 a 4 h), no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC, y 0,05 a 6 h (más preferiblemente 0,5 a 3 h), no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC y 0,01 a 3 h (más preferiblemente 0,1 a 2 h) o similares. En consideración a la eficiencia de la producción, la cristalinidad, la posibilidad de mezcla de otra forma cristalina y similares, de éstas, se prefiere la maduración a no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC durante 0,1 a 12 h, y en particular se prefiere la maduración a no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC durante 1,5 a 4 h. En algunos casos cuando se utiliza una mayor temperatura (p. ej., no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC), la maduración se completa durante el aumento de temperatura, y el cristal de la Forma I se obtiene en el punto temporal en el que se alcanza dicha temperatura.

En otra realización, el cristal de la Forma I puede obtenerse fijando la temperatura y el tiempo de maduración a, por ejemplo, no menos de 40 ºC y menos de 50 ºC y 1 a 96 h (más preferiblemente 8 a 48 h), no menos de 50 ºC y menos de 60 ºC y 0,5 a 48 h (más preferiblemente 4 a 24 h), no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC y 0,5 a 24 h (más preferiblemente 2 a 6 h), no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC y 0,1 a 12 h (más preferiblemente 1,5 a 4 h), no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC y 0,05 a 6 h (más preferiblemente 0,5 a 3 h), no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC y 0,01 a 3 h (más preferiblemente 0,1 a 2 h) o similares.

En una tercera realización, el cristal de la Forma I también puede obtenerse fijando la temperatura y el tiempo de maduración a, por ejemplo, no menos de 40 ºC y menos de 50 ºC y 1 a 96 h (más preferiblemente 8 a 48 h), no menos de 50 ºC y menos de 60 ºC y 0,5 a 32 h (más preferiblemente 4 a 24 h), no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC y 0,5 a 24 h (más preferiblemente 2 a 6 h), no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC y 0,1 a 12 h (más preferiblemente 1,5 a 4 h), no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC y 0,05 a 6 h (más preferiblemente 0,5 a 3 h), no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC y 0,01 a 4 h (más preferiblemente 0,1 a 2 h) o similares.

El tiempo de maduración para obtener el cristal de la Forma I puede variar algo dependiendo de la diferencia en las

condiciones del experimento.

Además, calentando a una mayor temperatura y/o durante un tiempo más largo que los intervalos antes mencionados, el cristal de la Forma I se transforma en el cristal de la Forma II, o la forma amorfa se transforma en el cristal de la Forma II a través del cristal de la Forma I, por el que se puede obtener el cristal de la Forma II.

Específicamente, el cristal de la Forma II puede obtenerse fijando la temperatura y el tiempo de maduración a, por ejemplo, no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC y 144 h o más (más preferiblemente no menos de 155 h), no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC y 25 h o más (más preferiblemente no menos de 30 h), no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC y 23 h o más (más preferiblemente no menos de 25 h), no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC y 16 h o más (más preferiblemente no menos de 20 h) o similares. De éstos, se prefiere la maduración a no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 16 h o más, y en particular se prefiere la maduración a no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 20 h o más.

En otra realización, el cristal de la Forma II puede obtenerse fijando la temperatura y el tiempo de maduración a, por ejemplo, no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC y 70 h o más (más preferiblemente no menos de 80 h), no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC y 25 h o más (más preferiblemente no menos de 30 h), no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC y 12 h o más (más preferiblemente no menos de 15 h), no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC y 5 h o más (más preferiblemente no menos de 8 h) o similares. De éstos, se prefiere la maduración a no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 5 h o más, y en particular se prefiere la maduración a no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 8 h o más.

Aunque el límite superior del tiempo de maduración para obtener el cristal de la Forma II no se limita particularmente, la maduración puede continuar durante aproximadamente 1 a 2 h más desde el límite inferior del tiempo de maduración antes mencionado.

Además, el tiempo de maduración para obtener el cristal de la Forma II puede variar algo dependiendo de las condiciones experimentales del mismo.

Un cristal mixto de cristal de la Forma I y de cristal de la Forma II puede obtenerse interrumpiendo la maduración de una suspensión acuosa del compuesto A durante la transformación del cristal de la Forma I en cristal de la Forma II.

Un cristal mixto de cristal de la Forma I y de cristal de la Forma II a una relación de mezcla deseada se puede obtener, por ejemplo, con una toma de muestras dentro del intervalo de condiciones de maduración adicionales después de la producción del cristal de la Forma I, y controlando la relación de cantidad de cristal de la Forma I y de cristal de la Forma II por difracción de polvo por rayos X, DSC y similares.

Después de producir el cristal de la Forma I y/o el cristal de la Forma II por maduración en las condiciones respectivas antes mencionadas, los cristales se pueden recoger mediante filtración por un procedimiento general, se lavan con agua y similar, según sea necesario, y además se secan.

Como procedimiento de análisis de los cristales así obtenidos, se prefiere la difracción por rayos X de polvo. Además, se pueden usar combinados el espectro de absorción de infrarrojos, la RMN en estado sólido, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA) y similares. Aunque las condiciones de medición de éstos no se limitan en particular, se prefiere la medición en las condiciones de medición descritas en la presente memoria.

Cada espectro obtenido por tales métodos de análisis tiene un cierto error de medición causado por la naturaleza del mismo. Un cristal que tiene un pico con un error en el espectro dentro del intervalo de error también es abarcado por el alcance de la presente invención. Por ejemplo, en el caso de una medición por difracción de polvo por rayos X, en la presente invención está contenido un cristal que tiene un pico dentro del intervalo de error de ± 0,2º a ángulos de difracción 2θ .

En la calorimetría diferencial de barrido (DSC) es aceptable un intervalo de error de ± 5 ºC, y en el espectro de absorción de infrarrojos es aceptable un intervalo de error de ± 0,5 %.

El cristal de la Forma I de la presente invención muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción 2θ de 6,7º, 8,3º, 8,9º, 14,0º, 14,8º y 26,4º (cada uno ± 0,2º), utilizando radiación CuKα como rayos X, preferiblemente un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción a 6,7º, 8,3º, 8,9º, 13,1º, 13,4º, 14,0º, 14,8º, 17,9º, 21,6º y 26,4º (cada uno ± 0,2º).

Además, el cristal de la Forma I de la presente invención tiene un pico endotérmico que muestra una temperatura máxima de pico de aproximadamente 362 ºC (± 5 ºC) en la calorimetría diferencial de barrido (DSC), y un patrón de espectro de absorción de infrarrojos que muestra picos de absorción a 1.713, 1.673, 1.643, 1.590, 1.532, 1.421, 1.265, 1.214 y 1.034 cm^{-1} (cada uno ± 0,5 %) en el espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta).

El cristal de la Forma II de la presente invención muestra un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,3º, 11,2º, 13,3º, 17,0º, 25,5º y 27,5º (cada uno ±

0,2º), utilizando la radiación CuKα como rayos X, teniendo preferiblemente un patrón de difracción de polvo por rayos X picos de difracción a 7,3º, 11,2º, 13,3º, 17,0º, 22,4º, 23,1º, 25,5º y 27,5º (cada uno ± 0,2º).

El cristal de la Forma II de la presente invención tiene un pico endotérmico con una temperatura máxima de pico de aproximadamente 342 ºC (± 5 ºC) en la calorimetría diferencial de barrido (DSC), y muestra un patrón del espectro de absorción de infrarrojos que tiene picos de absorción a 1.706, 1.669, 1.649, 1.584, 1.530, 1.283, 1.271, 1.260, 1.215, 1.203, 1.137, 1.033 cm^{-1} (cada uno ± 0,5 %) en el espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta).

3. Producción de cristal solvato del compuesto A

El cristal solvato del compuesto A se puede preparar por un procedimiento con enfriamiento (enfriamiento lento) o un procedimiento con calentamiento agitando la suspensión usando varios disolventes orgánicos. Los procedimientos específicos de cada procedimiento se describen a continuación.

Procedimiento con enfriamiento

El compuesto A se disuelve con calentamiento en un disolvente orgánico soluble, y se enfría lentamente a temperatura ambiente para permitir la precipitación de cristales.

Procedimiento con calentamiento agitando la suspensión

El compuesto A se suspende en un disolvente orgánico poco soluble, y la mezcla se suspende y se agita con calentamiento.

Concretamente, se puede obtener un solvato de isopropanol por un procedimiento con calentamiento agitando la suspensión de isopropanol, se puede obtener un solvato de dimetilacetamida por un procedimiento con calentamiento agitando la suspensión de dimetilacetamida-acetona, se puede obtener un solvato de dimetilformamida por un procedimiento de enfriamiento de dimetilformamida-agua, se puede obtener un solvato de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona por un procedimiento de enfriamiento de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, y se puede obtener un solvato de N-metilpirrolidona por un procedimiento de enfriamiento de N-metil-pirrolidona, como formas respectivas de seudocristal. El detalle del procedimiento de producción de cada cristal solvato y los datos de propiedad de los cristales solvato obtenidos son como se describe en los Ejemplos de Referencia mencionados más adelante.

El cristal de la Forma I y el cristal de la Forma II de la presente invención, y un cristal mixto de los mismos (en lo sucesivo denominado cristal de la presente invención) tienen una gran acción inhibidora de la PDE9 y una leve acción inhibitoria de la PDE5, y es útil como un medicamento para el tratamiento y procedimiento de enfermedades en las que está involucrada la descomposición del cGMP debido a la PDE9; por ejemplo, el síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades de corazón isquémico, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo I, diabetes de tipo II y similares.

El uso de compuesto A como agente para el tratamiento o procedimiento de disuria y similares se describe en detalle en el documento de patente 1, y de manera similar, el cristal de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral (p. ej., inyección intramuscular, inyección intravenosa, administración rectal, administración transdérmica, etc.) para el tratamiento, procedimiento y similares de disuria y similares en el ser humano y en otros mamíferos. Todas las descripciones del documento de patente 1 están abarcadas por completo como referencia en la descripción de la presente memoria.

El cristal de la presente invención se puede formular, junto con excipientes no tóxicos, en cualquier forma de preparación tal como sólida (p. ej., comprimido, cápsula dura, cápsula blanda, gránulo, polvo, gránulo fino, píldora, pastilla, etc.); semisólida (p. ej., supositorio, pomada, etc.); o líquida (p. ej., inyección, emulsión, suspensión, loción, spray, etc.). En particular, se prefiere una preparación sólida.

Ejemplos de los excipientes no tóxicos utilizables para las preparaciones antes mencionadas incluyen almidón, gelatina, glucosa, lactosa, fructosa, maltosa, carbonato de magnesio, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, goma arábiga, polietilenglicol, éster alquílico de ácido p-hidroxibenzoico, jarabe, etanol, propilenglicol, vaselina, Carbowax, glicerina, cloruro sódica, sulfito sódica, fosfato sódica, ácido cítrico y similares. Estas preparaciones pueden contener también otros fármacos terapéuticamente útiles.

Aunque el contenido del cristal de la presente invención en estas preparaciones varía dependiendo de la forma de dosificación, en general puede estar contenido en una concentración de 0,1-50 % en peso en las formas sólida y semisólida, y de 0,05-10 % en peso en forma líquida.

Aunque la dosis del cristal de la presente invención varía ampliamente según el tipo de animales de sangre caliente, incluido el ser humano que actuará como sujeto, el tipo de la enfermedad objetivo, la vía de administración, la

gravedad de los síntomas, el diagnóstico del médico y similares, puede estar generalmente dentro del intervalo de 0,01-5 mg/kg por día, preferiblemente de 0,02-2 mg/kg por día. Evidentemente, es posible administrar una dosis más pequeña que el límite inferior antes mencionado o mayor que el límite superior antes mencionado, dependiendo de la gravedad de los síntomas de los pacientes, del diagnóstico del médico y similares. La dosis antes mencionada puede administrarse una vez al día o en varias porciones al día.

Un ejemplo de una preparación que contiene el cristal de la Forma I de la presente invención se muestra a continuación.

Tabla 1

Comprimido de 5 mg

	mg/comprimido
cristal de la Forma I	5,0
almidón	10,0
lactosa	73,0
carboximetilcelulosa de calcio	10,0
talco	1,0
estearato de magnesio	1,0
	100,0

El cristal de la Forma I se pulveriza a un tamaño de partícula de 70 µm o menos, a ello se añaden almidón, lactosa y carboximetilcelulosa de calcio, y la mezcla se mezcla bien. Al polvo mezclado antes mencionado se añade 10 % de cola de almidón, la mezcla se mezcla agitando para producir gránulos. Los gránulos se tamizan a un tamaño de partícula de aproximadamente 1.000 µm después del secado, con los mismos se mezclan talco y estearato de magnesio, y con la mezcla se preparan comprimidos.

Ejemplos

La presente invención se explica más concretamente a continuación con referencia a los Ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos.

Ejemplo de Producción 1: Producción de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico amorfo

Una mezcla de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (20,03 g), solución acuosa de hidróxido sódico de 5 mol/l (30 ml), agua (50 ml) e isopropanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se acidificó con ácido hidroclórico diluido, y se agitó durante 2 h bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida a 80 ºC durante 24 h para dar un sólido (17,39 g). El tiempo necesario para la recogida mediante filtración fue de aproximadamente 90 min.

Mediante RMN-^{1}H y EM, se confirmó que el sólido obtenido en el Ejemplo de Producción 1 era el mismo compuesto que el ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico descrito en el Ejemplo 36-a) del documento de patente 1.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,79 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,71 (1H, s ancho), 13,33 (1H, s ancho)

EM (m/z): 370 (M^+ +2), 368 (M^+)

Ejemplo 1: Producción de cristal de la Forma I de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico amorfo (4,995 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 1, solución de hidróxido sódico acuoso de 1 mol/l (27,1 ml) y agua (32 ml) se calentó durante 1 hora, y se confirmó la disolución. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con ácido hidroclórico diluido, y se agitó a 75 ºC durante 1,5 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron por corriente de aire a 40 ºC durante 19 h para dar el cristal del título (4,835 g). El tiempo necesario para la recogida mediante filtración fue de aproximadamente 5 min.

Mediante RMN-^{1}H y EM, se confirmó que el cristal obtenido en el Ejemplo 1 era el mismo compuesto que el ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico descrito en el Ejemplo 36-a) del

documento de patente 1.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,79 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,71 (1H, s ancho), 13,33 (1H, s ancho)

EM (m/z): 370 (M^++2), 368 (M^+)

El patrón de difracción de polvo por rayos X del cristal obtenido en el Ejemplo 1 se muestra en la Fig. 1, y los picos y las intensidades de los picos a ángulo de difracción(2θ) se muestran en la Tabla 2. Además, el espectro de absorción de infrarrojos se muestra en la Fig. 2.

Tabla 2

Pico Nº	2θ	Anchura de ajuste para búsqueda de picos	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	6,720	0,165	13,1426	52.347	100
2	8,250	0,188	10,7084	15.366	30
3	8,930	0,188	9,8944	17.464	34
4	12,190	0,200	7,2547	8.197	16
5	13,110	0,176	6,7476	9.829	19
6	13,430	0,200	6,5875	10.120	20
7	14,040	0,200	6,3026	27.104	52
8	14,840	0,200	5,9646	33.271	64
9	16,520	0,176	5,3616	7.506	15
10	17,880	0,365	4,9568	11.807	23
11	20,160	0,165	4,4010	6.716	13
12	21,300	0,129	4,1680	6.955	14
13	21,550	0,165	4,1202	10.723	21
14	24,790	0,306	3,5885	8.788	17
15	26,400	0,388	3,3732	48.325	93
16	27,070	0,235	3.2912	8.288	16
17	28,320	0,306	3,1488	8.741	17
18	28,930	0,235	3,0837	6.232	12

Ejemplo 2: Producción de cristal de la Forma II de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico amorfo (5,671 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 1, solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (30,8 ml) y agua (54 ml) se calentó durante 1 hora, y se confirmó la disolución. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con ácido hidroclórico diluido, y se agitó a 75 ºC durante 25 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron con corriente de aire a 40 ºC durante 19 h para dar el compuesto del título (5,331 g). El tiempo necesario para la recogida mediante filtración fue de aproximadamente 5 min.

Mediante RMN-^{1}H y EM, se confirmó que el cristal obtenido en el Ejemplo 2 era el mismo compuesto que el ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico descrito en el Ejemplo 36-a) del documento de patente 1.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,79 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,71 (1H, s ancho), 13,33 (1H, s ancho)

EM (m/z): 370 (M^++2), 368 (M^+)

El patrón de difracción de polvo por rayos X del cristal obtenido en el Ejemplo 2 se muestra en la Fig. 3, y los picos y las intensidades de los picos a ángulo de difracción(2θ) se muestran en la Tabla 3. Además, el espectro de absorción de infrarrojos se muestra en la Fig. 4.

Tabla 3

Pico Nº	2θ	Anchura de ajuste para búsqueda de picos	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	7,250	0,176	12,1830	18.986	29
2	11,210	0,200	7,8866	24.968	38
3	13,330	0,212	6,6367	40.132	60
4	14,350	0,153	6,1672	6.774	11
5	14,490	0,188	6,1079	8.676	13
6	17,030	0,224	5,2022	22.985	35
7	17,870	0,212	4,9595	11.704	18
8	18,500	0,188	4,7920	6.558	10
9	20,200	0,176	4,3924	5.993	9
10	20,370	0,200	4,3561	6.465	10
11	21,810	0,200	4,0717	6.112	10
12	22,390	0,341	3,9675	18.571	28
13	23,070	0,235	3,8521	26.730	40
14	23,740	0,259	3,7448	9.886	15
15	24,630	0,259	3,6115	11.312	17
16	24,960	0,176	3,5645	10.264	16
17	25,490	0,212	3,4916	67.301	100
18	27,470	0,271	3,2442	42.854	64
19	30,000	0,200	2,9761	6.616	10
20	31,630	0,224	2,8264	5.372	8

Ejemplo de referencia 1: Producción de cristal de solvato de isopropanol del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

El ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico amorfo (1 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 1 se suspendió en isopropanol (25 ml), y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, y se secó con corriente de aire a 40 ºC durante 14 h para dar el cristal del título (1,136 g).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,04 (6H, d, J = 6,2 Hz), 2,79 (3H, s), 3,7-3,8 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,2-4,4 (1H, m), 7,3-7,7 (3H, m), 12,70 (1H, s ancho), 13,34 (1H, s ancho)

Según los datos de RMN antes mencionados, se considera que el cristal obtenido es un monosolvato de isopropanol del compuesto A.

Los patrones de difracción de polvo por rayos X del mismo se muestran en la Fig. 5, los picos y las intensidades de los picos a ángulo de difracción(2θ) se muestran en la Tabla 4, y el espectro de absorción de infrarrojos se muestra en la Fig. 6.

Tabla 4

Pico Nº	2θ	Anchura de ajuste para búsqueda de picos	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	7.120	0,165	12,4051	33.839	56
2	7,970	0,176	11,0839	21.152	35
3	13,990	0,141	6,3250	8.027	14
4	14,230	0,165	6,2189	22.834	38
5	14,770	0,176	5,9927	26.316	44
6	15,490	0,188	5,7158	15.104	25
7	15,850	0,224	5,5867	12.555	21
8	16,690	0,176	5,3074	8.433	14
9	19,810	0,176	4,4780	11.945	20
10	20,130	0,188	4,4075	20.146	34
11	22,610	0,188	3,9294	18.646	31
12	23,340	0,188	3,8081	16.153	27
13	24,210	0,165	3,6732	9.881	17
14	25,280	0,294	3,5201	60.914	100
15	25,820	0,188	3,4477	6.903	12
16	26,490	0,188	3,3620	18.926	32
17	27,650	0,188	3,2235	8.502	14
18	28,980	0,188	3,0785	23.265	39
19	31,700	0,165	2,8203	10.297	17
20	31,900	0,153	2,8031	11.660	20
21	32,070	0,188	2,7886	9.615	16
22	33,850	0,212	2.6459	8.341	14

Ejemplo de Referencia 2: Producción de cristal de solvato de dimetilacetamida del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

El cristal del título se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 excepto que se utilizaron dimetilacetamida (6 ml) y acetona (12 ml) en lugar de isopropanol.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,96 (3H, s), 2,7-2,9 (6H, m), 2,95 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,70 (1H, s ancho), 13,34 (1H, s ancho)

Según los datos de RMN antes mencionados, se considera que el cristal obtenido es un monosolvato de dimetilacetamida del compuesto A.

El patrón de difracción de polvo por rayos X se muestra en la Fig. 7, los picos y las intensidades de los picos a ángulo de difracción(2θ) se muestran en la Tabla 5, y el espectro de absorción de infrarrojos se muestra en la Fig. 8.

Tabla 5

Pico Nº	2θ	Anchura de ajuste para búsqueda de picos	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	5,330	0,165	16,5665	28.442	32
2	9,360	0,165	9,4408	9.230	11
3	12,840	0,188	6,8888	14.564	17
4	16,020	0,059	5,5278	7.933	9
5	16,410	0,176	5,3973	89.400	100
6	17,320	0,200	5,1157	22.311	25
7	19,790	0,271	4,4825	18.273	21
8	20,970	0,271	4,2328	18.373	21
9	21,370	0,188	4,1545	6.820	8
10	23,380	0,165	3,8017	13.066	15
11	23,710	0,224	3,7495	28.662	33
12	24,800	0,212	3,5871	12.585	15
13	25,500	0,200	3,4902	8.943	10
14	26,520	0,153	3,3582	11.336	13
15	26,710	0,212	3,3348	12.896	15
16	27,520	0,200	3,2384	25.663	29
17	27,960	0,224	3,1885	29.102	33
18	33,130	0,329	2,7018	7.264	9

Ejemplo de Referencia 3: Producción de cristal de solvato de dimetilformamida del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

El ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico amorfo (1 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 1 se disolvió en dimetilformamida (14 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 h. Los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, se secaron con corriente de aire a 40 ºC durante 14 h para dar el cristal del título (904 mg).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,73 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 7,95 (1H, s), 12,70 (1H, s ancho), 13,34 (1H, s ancho)

Según los datos de RMN antes mencionados, se considera que el cristal obtenido es un monosolvato de dimetilformamida del compuesto A.

El patrón de difracción de polvo por rayos X se muestra en la Fig. 9, los picos y las intensidades de los picos a ángulo de difracción(2θ) se muestran en la Tabla 6, y el espectro de absorción de infrarrojos se muestra en la Fig. 10.

Tabla 6

Pico Nº	2θ	Anchura de ajuste para búsqueda de picos	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	5,370	0,165	16,4432	39.234	100
2	10,130	0,176	8,7249	17.628	45
3	10,730	0,176	8,2383	6.294	17
4	13,060	0,176	6,7733	9.536	25
5	13,970	0,188	6,3341	17.868	46
6	16,480	0,188	5,3746	38.805	99
7	16,970	0,188	5,2205	27.192	70
8	17,680	0,188	5,0124	32.972	85
9	18,610	0,176	4,7639	6.592	17
10	19,050	0,176	4,6549	5.505	15
11	20,140	0,235	4,4054	22.011	57
12	20,650	0,282	4,2977	20.563	53
13	22,530	0,165	3,9431	5.409	14
14	23,030	0,094	3,8587	5.981	16
15	23,240	0,259	3,8243	10.257	27
16	24,820	0,188	3,5843	10.746	28
17	25,030	0,129	3,5547	5.637	15
18	27,010	0,224	3,2984	12.703	33
19	27,370	0,235	3,2558	22.120	57
20	27,870	0,224	3,1986	8.421	22

Ejemplo de Referencia 4: Producción de cristal de solvato de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

El cristal del título se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, excepto que se usó 1,3-dimetil-2-imidazolidinona como disolvente.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,63 (12H, s), 2,79 (3H, s), 3,20 (8H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,70 (1H, s ancho), 13,34 (1H, s ancho)

Según los datos de RMN antes mencionados, se considera que el cristal obtenido es un disolvato de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona del compuesto A.

El patrón de difracción de polvo por rayos X se muestra en la Fig. 11, los picos y las intensidades de los picos a ángulo de difracción(2θ) se muestran en la Tabla 7, y el espectro de absorción de infrarrojos se muestra en la Fig. 12.

Tabla 7

Pico Nº	2θ	Anchura de ajuste para búsqueda de picos	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	6,220	0,176	14,1979	15.695	13
2	8,350	0,188	10,5803	52.228	43
3	12,390	0,176	7,1380	41.419	34
4	12,960	0,212	6,8253	8.788	8
5	14,600	0,188	6,0621	121.811	100
6	15,480	0,165	5,7194	23.445	20
7	15,790	0,188	5,6078	33.098	28
8	18,060	0,200	4,9078	16.881	14
9	18,680	0,212	4,7462	14.142	12
10	18,920	0,176	4,6866	14.090	12
11	21,650	0,200	4,1014	10.804	9
12	22,200	0,224	4,0010	28.053	24
13	24,050	0,235	3,6973	41.921	35
14	24,740	0,118	3,5957	9.582	8
15	25,040	0,224	3,5533	65.992	55
16	25,470	0,224	3,4943	9.860	9
17	25,980	0,224	3,4268	26.529	22
18	26,240	0,129	3,3934	11.253	10
19	28,060	0,259	3,1773	13.615	12
20	20,040	0,224	3,0723	18.423	16
21	31,340	0,353	2,8519	16.219	14

Ejemplo de Referencia 5: Producción de cristal de solvato de N-metil-pirrolidona del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

El cristal del título se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, excepto que se usó N-metilpirrolidona como disolvente.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,8-2,0 (3H, m), 2,1-2,3 (3H, m), 2,69 (4,5H, s), 2,79 (3H, s), 3,2-3,4 (3H, m), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,70 (1H, s ancho), 13,34 (1H, s ancho)

Según los datos de RMN antes mencionados, se considera que el cristal obtenido es un sesquisolvato de N-metilpirrolidona del compuesto A.

El patrón de difracción de polvo por rayos X se muestra en la Fig. 13, los picos y las intensidades de los picos a ángulo de difracción(2θ) se muestran en la Tabla 8, y el espectro de absorción de infrarrojos se muestra en la Fig. 14.

Tabla 8

Pico Nº	2θ	Anchura de ajuste para búsqueda de picos	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	5,320	0,188	16,5976	13.478	13
2	5,920	0,176	14,9167	109.648	100
3	11,800	0,165	7,4935	28.799	27
4	14,460	0,176	6,1205	13.122	12
5	15,240	0,165	5,8090	19.620	18
6	15,750	0,165	5,6220	31.601	29
7	16,600	0,188	5,3360	40.775	38
8	17,450	0,176	5,0779	23.183	22
9	17,730	0,153	4,9984	13.302	13
10	19,780	0,165	4,4847	13.353	13
11	20,150	0,176	4,4032	20.094	19
12	20,460	0,212	4,3372	15.586	15
13	21,470	0,165	4,1354	15.776	15
14	22,140	0,176	4,0117	59.636	55
15	22,420	0,153	3,9622	49.753	46
16	22,930	0,259	3,8753	19.478	18
17	23,700	0,176	3,7511	66.432	61
18	24,650	0,176	3,6086	31.269	29
19	27,190	0,212	3,2770	65.626	60
20	28,570	0,200	3,1218	23.291	22
21	30,720	0,200	2,9080	12.884	12

La medición de la difracción de polvo por rayos X del cristal obtenido en cada Ejemplo se realizó en las siguientes condiciones.

rayos X: CuKα/40 kV/40 mA

eje de barrido: 2θ/θ

intervalo de barrido: 5,0000-45,0000º

anchura de muestreo: 0,0100º

velocidad de barrido: 10,000º por minuto

La medición del espectro de absorción de infrarrojos (método de la pasta) del cristal obtenido en cada Ejemplo se realizó en las siguientes condiciones. Es decir, a una muestra se añadió parafina líquida y se amasó bien en un mortero de ágata, y se midió el espectro de absorción de infrarrojos.

aparato para medir el espectro de absorción de infrarrojos: FT/IR-470 (JASCO Corporation)

La RMN-1H se midió utilizando JNM-ECP400 (JEOL Ltd.) en DMSO-d_6 a 400 MHz.

Ejemplo 3: Consideración de la temperatura de maduración y del tiempo maduración de una suspensión acuosa del

ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de sal monosódica del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (4,992 g) producida a partir de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico amorfo producido por el procedimiento descrito en el Ejemplo de Producción 1 e hidróxido sódico mediante un procedimiento convencional, solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (12,8 ml) y agua (45 ml) se calentó, y se confirmó la disolución. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con ácido hidroclórico diluido y se maduró a la temperatura descrita en la Tabla 9. Se tomaron muestras de los cristales precipitados a lo largo del tiempo, y la producción y desaparición del cristal de la Forma I y del cristal de la Forma II se midió por difracción de polvo por rayos X. En concreto, en cuanto al cristal de la Forma I, se analizaron la aparición y desaparición de los picos característicos de difracción de polvo por rayos X a 2θ de aproximadamente 14,8º y aproximadamente 26,4º, y en cuanto al cristal de la Forma II, se analizaron la aparición de picos característicos de difracción de polvo por rayos X a 2θ de aproximadamente 11,2º y aproximadamente 25,5º. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

temperatura (ºC)	observación del cristal de la Forma I solo	aparición del cristal de la Forma II (mezcla de la Forma I y de la Forma II)	observación del cristal de la Forma II solo
45	1 h, 72 h, 96 h	312 h	408 h
55	0,5 h, 24 h, 32 h	48 h, 168 h	192 h
65	0,5 h, 24 h	120 h	144 h
75	0,1 h, 12 h		25 h
85	0,05 h, 5 h, 6 h	15 h, 22 h	23 h
95	0,01 h, 4 h	5 h, 10 h	16 h

Ejemplo Experimental 1: estabilidad térmica

El cristal de la Forma I obtenido en el Ejemplo 1 y el cristal de la Forma II obtenido en el Ejemplo 2 y el compuesto A amorfo obtenido en el Ejemplo de Producción 1 se calentaron a 100 ºC durante 6 h o 200 ºC durante 6 h, y la cantidad del producto de la descomposición 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidina (sustancia de descarboxilación del compuesto A) se midió por HPLC. Los resultados de los mismos y el color de cada muestra se muestran a continuación, en la siguiente Tabla 10. En la medición por HPLC, la muestra se suspendió en una fase móvil, se disolvió añadiendo 1 equivalente de hidróxido sódico acuoso y después se utilizó.

condiciones de la medición mediante HPLC

aparato de medición: sistema de HPLC Waters Alliance

detector: espectrofotómetro de absorción ultravioleta

longitud de onda de la medición 225 nm

columna: XBridge C18 (Waters)

temperatura de la columna: temperatura constante cercana a 30 ºC .

fase móvil A: acetonitrilo

fase móvil B: hidrogenocarbonato de amonio de 5 mmol/l (pH 8,0)

método con gradiente de la fase móvil A y fase móvil B: fase móvil A 23% (0 a 15 min), fase móvil A 23% → 55% (15 a 30 min), fase móvil A 55% (30 a 50 min)

caudal: 1,0 ml/min

Tabla 10

temperatura y tiempo	Cristal de la Forma I	Cristal de la Forma II	Forma amorfa
100 ºC, 6 h	0 %, blanco	0 %, blanco	0,006 %, marrón claro
200 ºC, 6 h	0,05 %, marrón claro	0,07 %, marrón claro	3,42 %, marrón pálido

Ejemplo Experimental 2: solubilidad

El cristal de la Forma I obtenido en el Ejemplo 1, el cristal de la Forma II obtenido en el Ejemplo 2 y el compuesto A amorfo obtenido en el Ejemplo de Producción 1 (cada uno 50 mg) se suspendieron en solución acuosa al 0,5% de Tween 80 (20 ml), se sometió a ultrasonidos, se añadió solución acuosa al 0,5% de Tween80 (180 ml) y la mezcla se agitó a 37 ºC .

La solubilidad se midió por HPLC en las mismas condiciones (método isocrático utilizando acetonitrilo/ hidrogenocarbonato de amonio de 5 mmol/l (pH 8,0) (27:73) como fase móvil) como en el Ejemplo Experimental 1 en los puntos temporales de 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h y 6 h desde el comienzo de la agitación. Como resultado, el compuesto A amorfo alcanzó casi la saturación en aproximadamente 0,5 h, el cristal de la Forma I alcanzó casi la saturación en aproximadamente 1 h y el cristal de la Forma II alcanzó casi la saturación en aproximadamente 2 h. Por lo tanto, el valor de 3 h se tomó como la solubilidad. Los resultados se muestran en la Tabla 11 a continuación junto con los resultados del siguiente Ejemplo Experimental 3.

Ejemplo Experimental 3: velocidad de disolución

El cristal de la Forma I obtenido en el Ejemplo 1, el cristal de la Forma II obtenido en el Ejemplo 2 y el compuesto A amorfo obtenido en el Ejemplo de Producción 1 (cada uno 100 mg) se moldearon por compresión mediante una máquina de fabricación de comprimidos para la medición por IR con un molde de metal pretratado con estearato de magnesio, y se conformaron en discos (diámetro 12 mm). Cada disco se añadió a solución acuosa al 0,5% de Tween 80 (900 ml, 37 ºC), la concentración se midió cada 10 minutos hasta 1 h, y cada 1 h después de 1 h hasta 3 h, mediante HPLC en las mismas condiciones que en el Ejemplo Experimental 1 (método isocrático utilizando acetonitrilo/hidrogenocarbonato de amonio de 5 mmol/l (pH 8,0) (27:73) como fase móvil) mientras se mantiene la temperatura a 37 ºC según el Método de Paleta del aparato para la prueba de la disolución (50 rpm), y se calculó cada velocidad de disolución. Los resultados se muestran en la Tabla 11 a continuación junto con los resultados del Ejemplo Experimental 2 antes mencionado.

Tabla 11

	Cristal de la Forma I	Cristal de la Forma II	Forma amorfa
solubilidad (µg/ml)	15	10	37
velocidad de disolución (µg/ml/min)	0,0017	0,0011	0,0052

A partir de los resultados de los Ejemplos Experimentales 1 a 3, es evidente que el cristal de la Forma I es superior al cristal de la Forma II en estabilidad térmica, y superior en solubilidad y velocidad de disolución que el cristal de la Forma II. Los resultados muestran que el cristal de la Forma I es muy superior cuando se utiliza, por ejemplo, como un ingrediente farmacéuticamente activo de preparaciones para administración oral tales como comprimidos y similares, una preparación adhesiva y similares. Por otra parte, cuando se utiliza como ingrediente farmacéuticamente activo de una preparación de liberación sostenida, el cristal de la Forma II es útil ya que su concentración no llega a ser alta, lo que conduce a la disminución de los efectos secundarios.

Ejemplo Experimental 4: termoanálisis

El cristal de la Forma I obtenido en el Ejemplo 1 y el cristal de la Forma II obtenido en el Ejemplo 2 se sometieron a la medición de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando óxido de aluminio como control. Las condiciones de medición son las siguientes.

recipiente de la muestra: abierto

temperatura de calentamiento: 10,0 ºC /min hasta 400 ºC .

intervalo de temperatura de la medida: 50 a 400 ºC .

gas atmosférico: gas nitrógeno

El gráfico de DSC de cada cristal se muestra en la Fig. 15 y en la Fig. 16.

Ejemplo Experimental 5: comparación de la velocidad de filtración

El cristal de la Forma I, el cristal de la Forma II y el compuesto A amorfo se sometieron a la medición de la velocidad de filtración a partir de una suspensión acuosa. En la prueba, para la comparación se utilizaron la misma escala de síntesis, la misma cantidad de disolvente, el mismo aparato de filtración (filtro de vidrio) y el mismo nivel de presión reducida. Los ejemplos experimentales se muestran a continuación y los resultados de los mismos se muestran en la Tabla 12 más adelante.

Ejemplo Experimental 5-a: velocidad de filtración de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico amorfo

Una mezcla de sal monosódica del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2,501 g), solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (9,6 ml) y agua (39,4 ml) se disolvieron mediante agitación. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió etanol (10 ml), la temperatura interior se fijó a aproximadamente 2 ºC, se neutralizó con ácido hidroclórico de 1 mol/l (16,0 ml), se añadió agua (25,0 ml) (la cantidad de disolvente se fijó a 100 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo hasta confirmar que la temperatura en el interior era de aproximadamente 1 ºC. La suspensión se vertió en un filtro de vidrio G2 (diámetro 3 cm), y se inició la disminución de la presión a 50 hPa. El tiempo necesario para el aumento de la presión por la finalización de la filtración fue de 42 minutos 52 segundos. La altura del sólido en ese momento fue de 4,3 cm (volumen 30,4 cm^3). El lavado con agua no fue posible debido a la obstrucción.

Ejemplo Experimental 5-b: Velocidad de filtración del cristal de la Forma I del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de sal monosódica del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2,502 g), solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (6,4 ml) y agua (22,5 ml) se disolvió por agitación con calentamiento. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido hidroclórico de 1 mol/l (12,8 ml), y se añadió agua (8,3 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 75 ºC durante 1,5 h, se añadió agua (50 ml) (la cantidad de disolvente se fijó a 100 ml), y la mezcla se enfrió a aproximadamente 21 ºC . La suspensión se vertió en un filtro de vidrio G2 (diámetro 3 cm), y la disminución de la presión se inició a 50 hPa. El tiempo necesario para el aumento de la presión por la finalización de la filtración fue de 4 minutos 14 segundos. La altura del sólido en ese momento fue de 2,3 cm (volumen de 16,2 cm^3). Después, una operación de lavado con agua (25 ml) del sólido obtenido, seguido por filtración a presión reducida a 50 hPa se repitió 3 veces para confirmar que el filtrado tenía un pH de 7. En este momento, el tiempo total de filtración necesario para aumentar la presión fue de 10 minutos 2 segundos y la altura del sólido final fue de 1,5 cm (volumen 10,6 cm^3).

Ejemplo Experimental 5-c: Velocidad de filtración del cristal de la Forma II del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de sal monosódica del ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2,503 g), solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (6,4 ml) y agua (22,5 ml) se disolvió por agitación con calentamiento. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido hidroclórico de 1 mol/l (12,8 ml), y se añadió agua (8,3 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 8 h, y adicionalmente a aproximadamente 70 ºC durante 8 h. Se añadió agua (50 ml) (la cantidad de disolvente se fijó a 100 ml), y la mezcla se enfrió a aproximadamente 21 ºC. La suspensión se vertió en un filtro de vidrio G2 (diámetro 3 cm), y se inició la disminución de la presión a 50 hPa. El tiempo necesario para el aumento de la presión por la finalización de la filtración fue de 4 minutos 5 segundos. La altura del sólido en ese momento fue de 2,1 cm (volumen 14,8 cm^3). Después, una operación de lavado con agua (25 ml) del sólido obtenido, seguido por filtración a presión reducida a 50 hPa se repitió 3 veces para confirmar que el filtrado tenía un pH de 7. En este momento, el tiempo total de filtración necesario para aumentar la presión fue de 6 minutos 33 segundos y la altura del sólido final fue de 1,6 cm (volumen 11,3 cm^3).

Tabla 12

forma	tiempo de la operación de filtración	volumen después de la operación de filtración	tiempo de lavado con agua (25 ml x 3, lavado hasta pH 7)	volumen después de lavar con agua	Observaciones
amorfo	42 min 52 segundos	30,4 cm^3	lavado imposible debido a la obstrucción	-	forma amorfa que se vuelve un gel por la absorción de agua y era difícil la separación sólido-líquido
Forma I	4 minutos 14 segundos	16,2 cm^3	10 minutos 2 segundos	10,6 cm^3	
Forma II	4 min 5 segundos	14,8 cm^3	6 minutos 33 segundos	11,3 cm^3	

Ejemplo Experimental 6: ensayo de absorción en perros

El cristal de la Forma I, el cristal de la Forma II y la forma amorfa del compuesto A se sometieron a una prueba de absorción en perros bajo las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 13. El cristal de la Forma I, el cristal de la Forma II y la forma amorfa del compuesto A mostraron una buena farmacocinética como medicamento.

muestra: excepto para la forma amorfa, se utilizaron muestras de cristal de la Forma I y cristal de la Forma II tamizados para tener un tamaño de partícula de 20 a 63 µm mediante clasificación húmeda (se utilizaron dos tipos de tamices y agua corriente).

Procedimiento de preparación: 25 ml de agua se añadieron a una muestra (3 g), y la mezcla se pulverizó ligeramente en un mortero, se clasificó bajo presurización y se secó con corriente de aire. Como forma amorfa, se utilizó una muestra pulverizada en mortero de ágata.

procedimiento: 9 perros, 3 × 3 cruces, 0,3 mg/kg de administración oral

Tabla 13

Parámetros	unidades	Forma I media	Forma II media	amorfa media
$T_{1/2}$	h	3,50	3,32	3,05
$T_{máx}$	h	3,06	3,44	3,78
$C_{máx}$	ng/ml	9,1	3,7	10,3
AUC_{0-t}	ng·h/ml	64,6	24,2	62,9
AUC_{inf}	ng·h/ml	65,6	24,2	63,4
MRT	h	6,73	6,89	6,31

Ejemplo Experimental 7: prueba de fotoestabilidad

El cristal de la Forma I, el cristal de la Forma II y la forma amorfa del compuesto A se sometieron a una prueba de fotoestabilidad bajo las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Fig. 17.

fuente de luz: lámpara de xenón de 18 millones de Lx

condiciones: la muestra (6 mg) se pesó en una botella transparente para muestras, y se expuso a la luz durante 8 h.

condiciones de HPLC: igual que en el Ejemplo Experimental 1

Los cristales de la Forma I y de la Forma II eran comparativamente estables, pero la forma amorfa contenía impurezas superiores al 0,2%.

Aplicabilidad Industrial

El cristal de la presente invención es adecuado como ingrediente activo de un medicamento para el tratamiento, procedimiento y similares de disuria y similares, ya que puede ser producido por un procedimiento conveniente adecuado para la producción industrial a gran escala, y es estable.

Esta aplicación se basa en la solicitud de patente nº 2010-125.362 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico que tiene

(a) un patrón de difracción de polvo por rayos X que muestra picos de difracción a ángulos de difracción 2θ de 6,7 ± 0,2º, 8,3 ± 0,2º, 8,9 ± 0,2º, 14,0 ± 0,2º, 14,8 ± 0,2º y 26,4 ± 0,2º en el espectro de difracción de polvo por rayos X;

o (b) un patrón de difracción de polvo por rayos X que muestra picos de difracción a ángulos de difracción 2θ de 7,3 ± 0,2º, 11,2 ± 0,2º, 13,3 ± 0,2º, 17,0 ± 0,2º, 25,5 ± 0,2º y 27,5 ± 0,2º en el espectro de difracción de polvo por rayos X.

2. El cristal según la reivindicación 1 (a), que muestra un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de pico de 362 ± 5 ºC por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

3. El cristal según la reivindicación 1 (b), que muestra un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de pico de 342 ± 5 ºC por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

4. El cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un cristal no solvatado y no hidratado.

5. Una mezcla de cristales que comprende el cristal según la reivindicación 1(a), y el cristal según la reivindicación 1(b).

6. Una mezcla de cristales según la reivindicación 5 que comprende un cristal según la reivindicación 2 y un cristal según la reivindicación 3.

7. Una composición farmacéutica que comprende el cristal o mezcla de cristales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un cristal o mezcla de cristales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como ingrediente activo en un procedimiento de terapia realizado en el cuerpo de un ser humano o de un animal.

9. Un cristal o mezcla de cristales según la reivindicación 8, para uso como inhibidor de la PDE9.

10. Un cristal o mezcla de cristales según la reivindicación 8, para uso como un agente terapéutico para el síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en la hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades del corazón isquémico, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, o diabetes tipo I o diabetes de tipo II.

11. Un procedimiento para producir el cristal o cristales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una etapa de calentamiento de una suspensión acuosa de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, que comprende una etapa de calentamiento de una suspensión acuosa de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico a no menos de 40 ºC y menos de 50 ºC durante 1 a 96 h, no menos de 50 ºC y menos de 60 ºC durante 0,5 a 32 h, no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC durante 0,5 a 24 h, no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC durante 0,1 a 12 h, no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC durante 0,05 a 6 h, o no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 0,01 a 3 h para producir un cristal como se definió en la reivindicación 1(a).

13. Un procedimiento según la reivindicación 11, que comprende una etapa de calentamiento de una suspensión acuosa de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico a no menos de 60 ºC y menos de 70 ºC durante 144 h o más, no menos de 70 ºC y menos de 80 ºC durante 25 h o más, no menos de 80 ºC y menos de 90 ºC durante 23 h o más, no menos de 90 ºC y no más de 100 ºC durante 16 h o más para producir un cristal como se definió en la reivindicación 1(b).

14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende calentar una suspensión acuosa obtenida por neutralización o acidificación de una solución acuosa alcalina de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Fig. 1

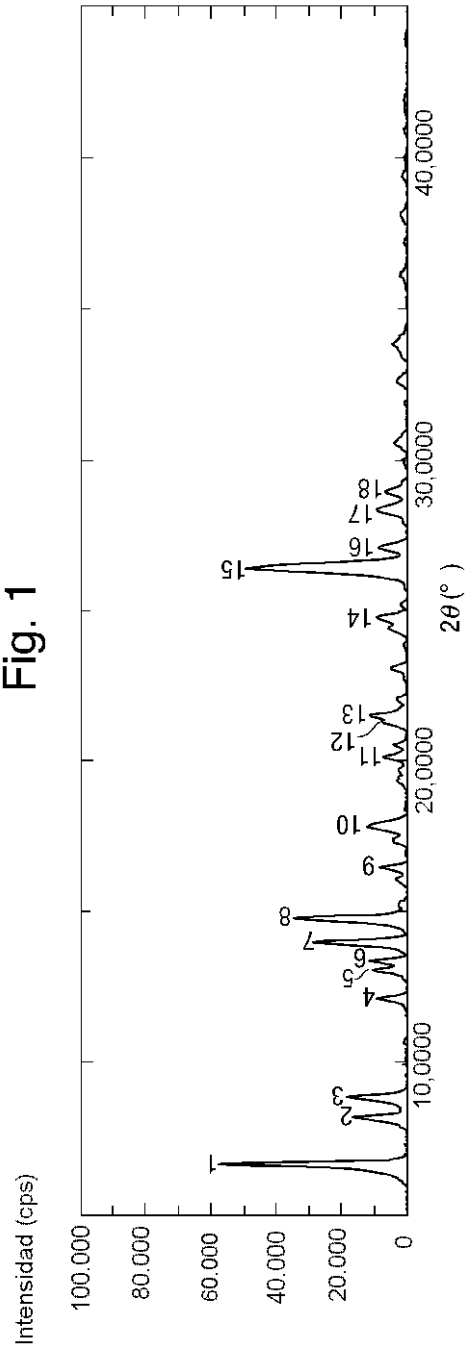

Intensidad (cps)
100.000
80.000
60.000
40.000
20.000
0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
2θ (°)
1
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Fig. 2

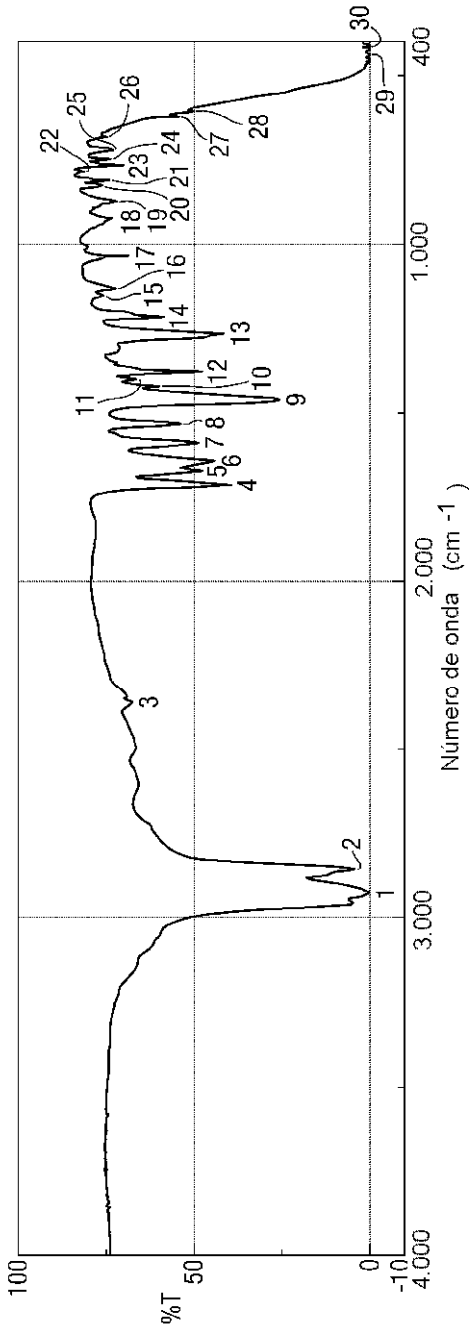

100
50
0
-10
%T
4.000
3.000
2.000
1.000
400
Número de onda (cm -1)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

Fig. 3

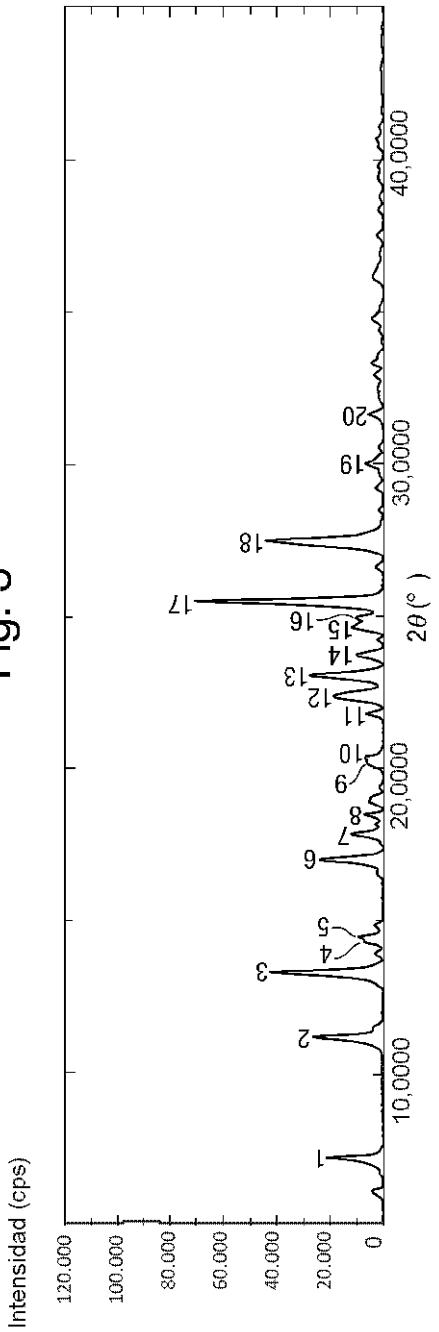

Intensidad (cps)
120.000
100.000
80.000
60.000
40.000
20.000
0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
2θ (°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

Fig. 4

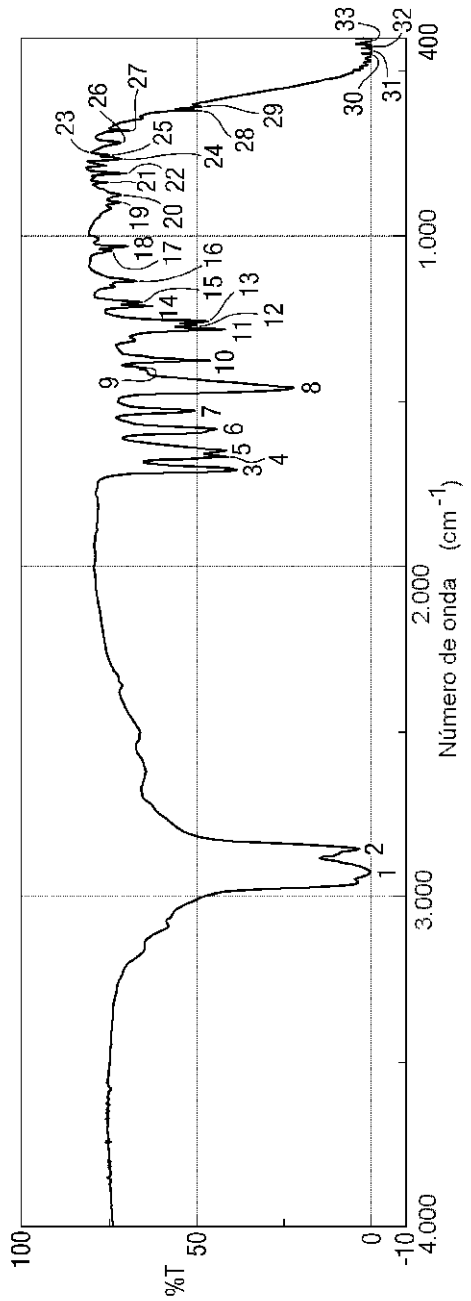

100
50
0
-10
%T
4.000
3.000
2.000
1.000
400
Número de onda (cm-1)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

Fig. 5

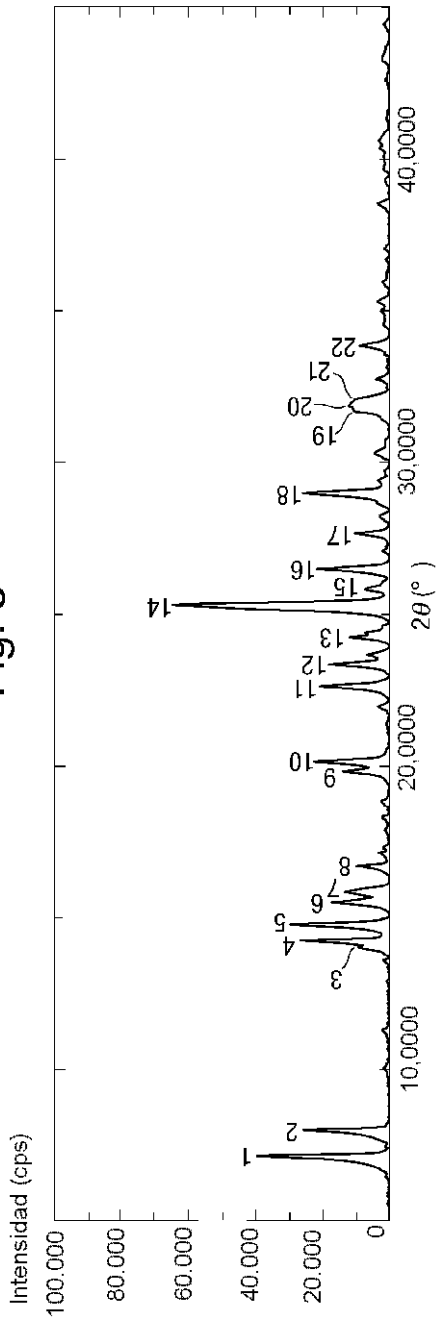

Intensidad (cps)
100.000
80.000
60.000
40.000
20.000
0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
2θ (°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

Fig. 6

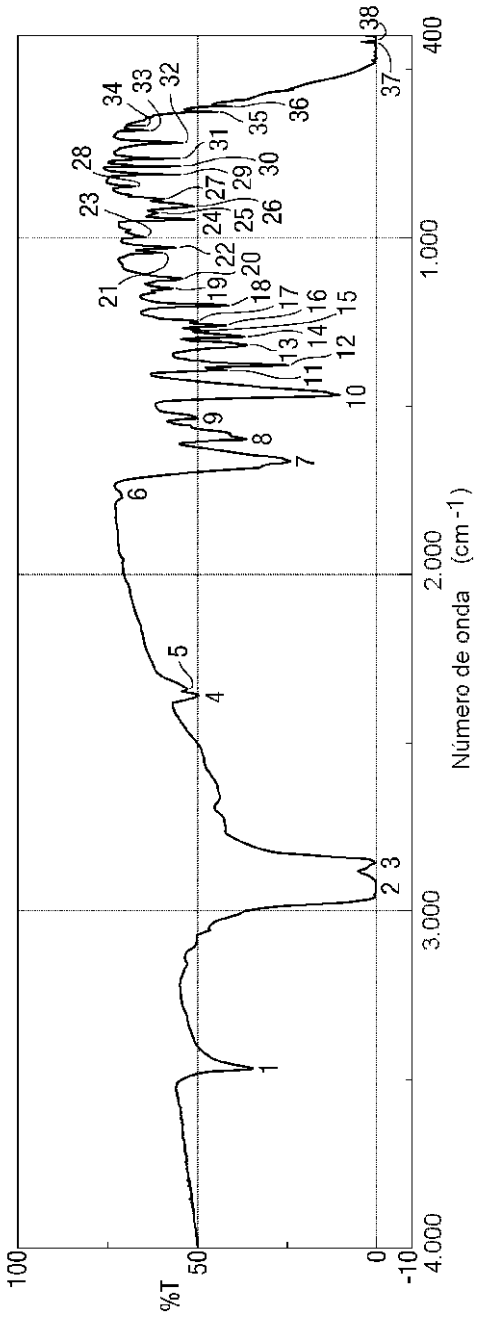


Fig. 7

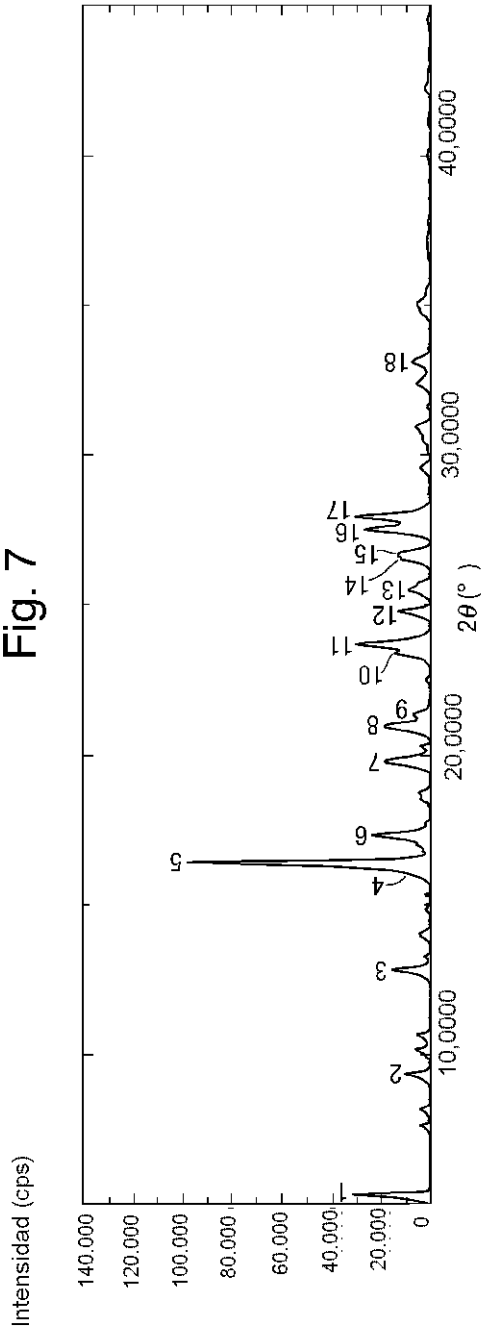

Intensidad (cps)
140.000
120.000
100.000
80.000
60.000
40.000
20.000
0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
2θ (°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Fig. 8

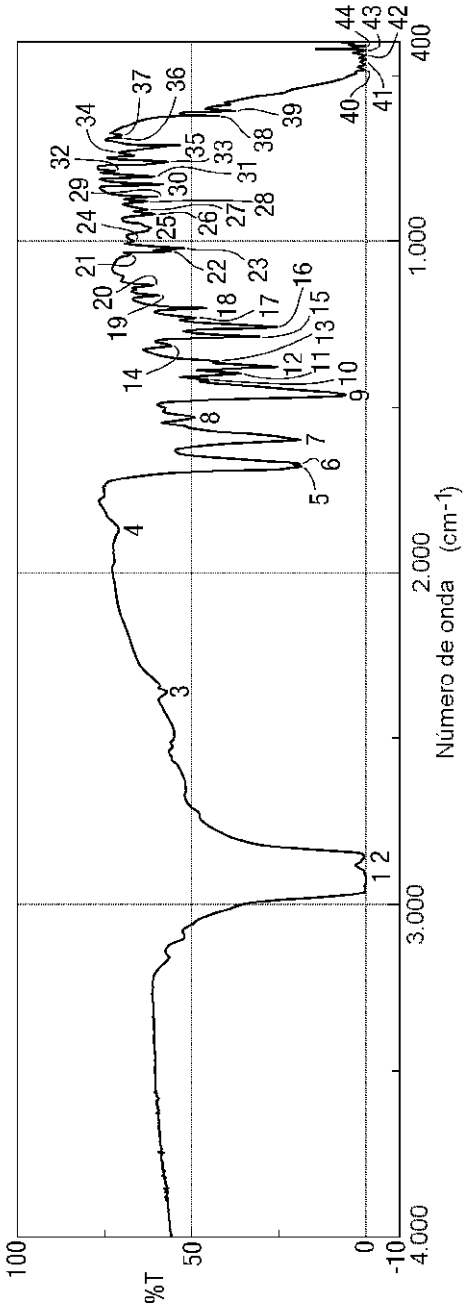


Fig. 9

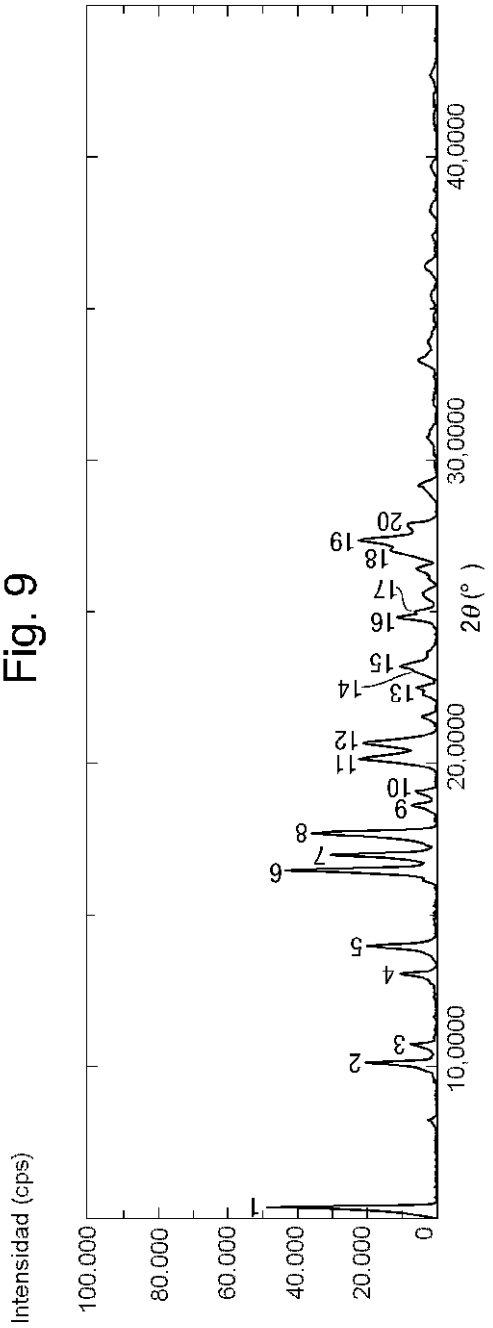

Intensidad (cps)
100.000
80.000
60.000
40.000
20.000
0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
2θ (°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

Fig. 10

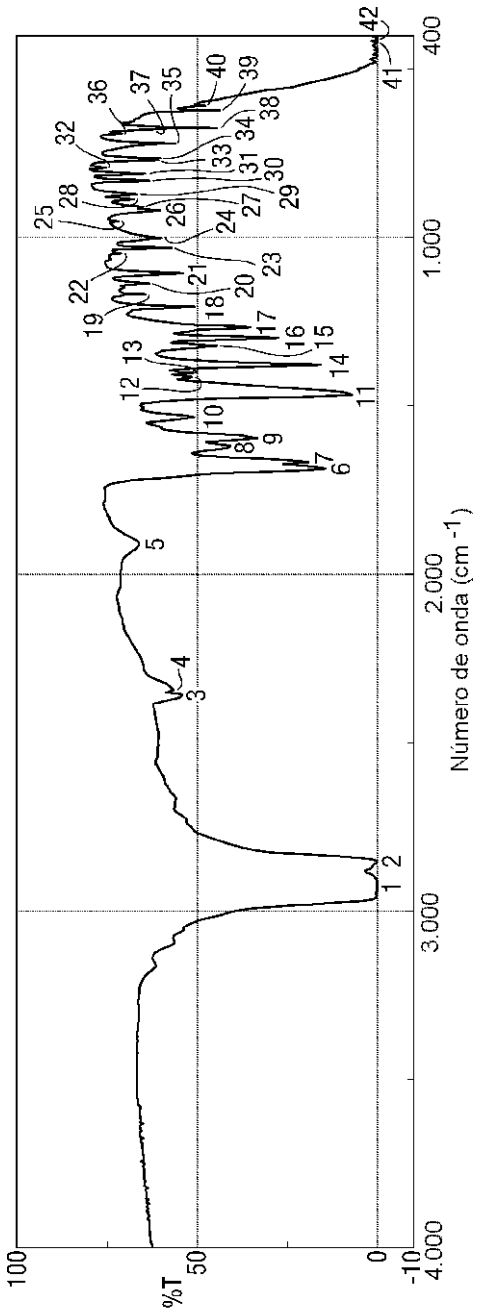


Fig. 11

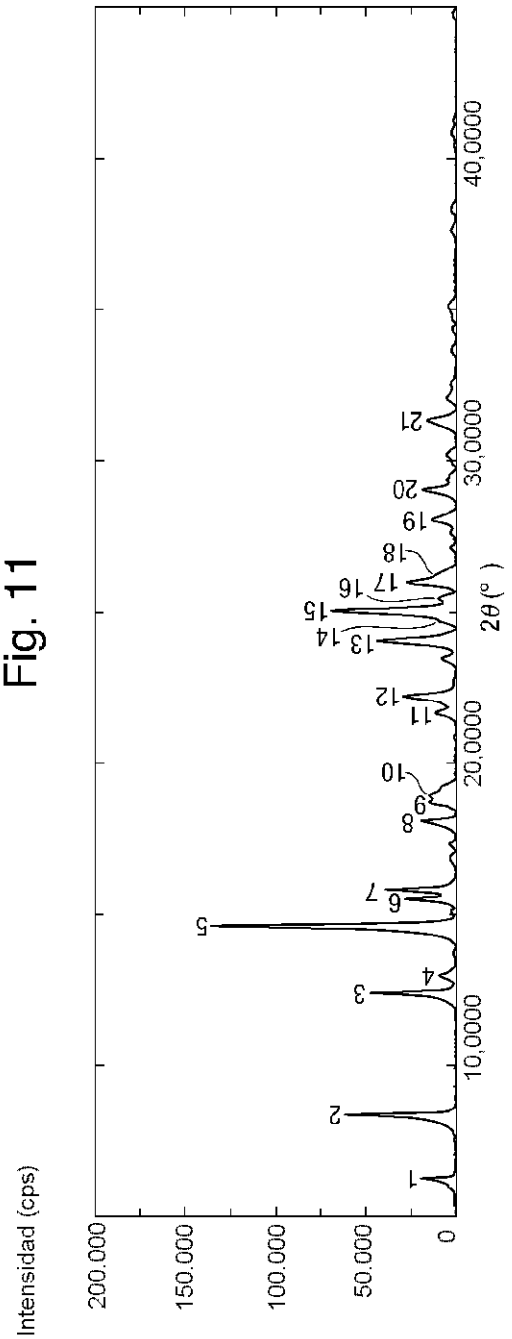

Intensidad (cps)
200,000
150,000
100,000
50,000
0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
2θ (°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

Fig. 12

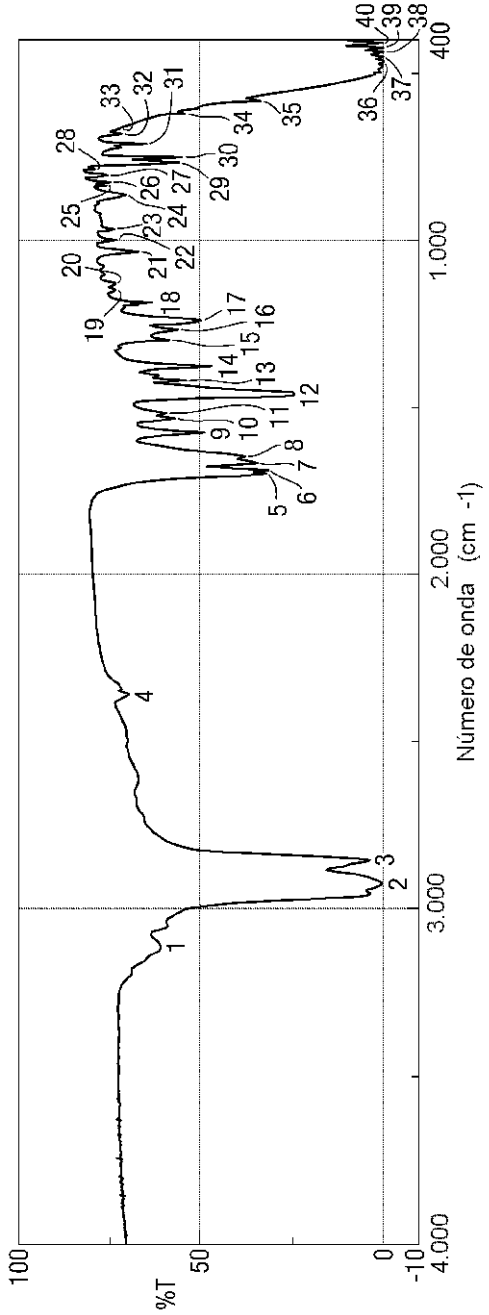


Fig. 13

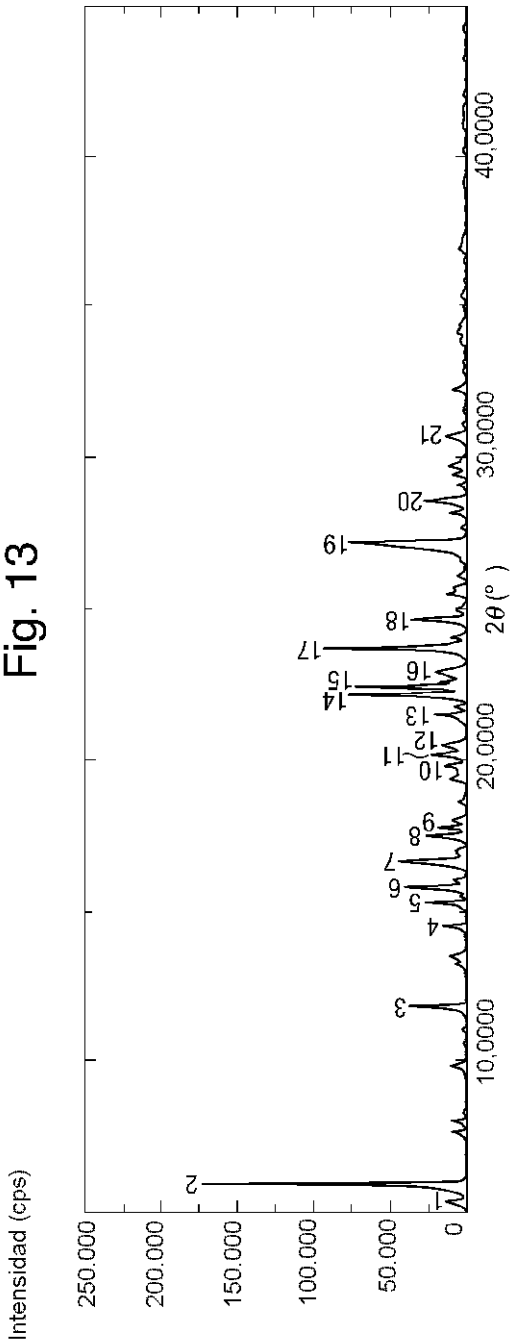

Intensidad (cps)
250.000
200.000
150.000
100.000
50.000
0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
2θ (°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

Fig. 14

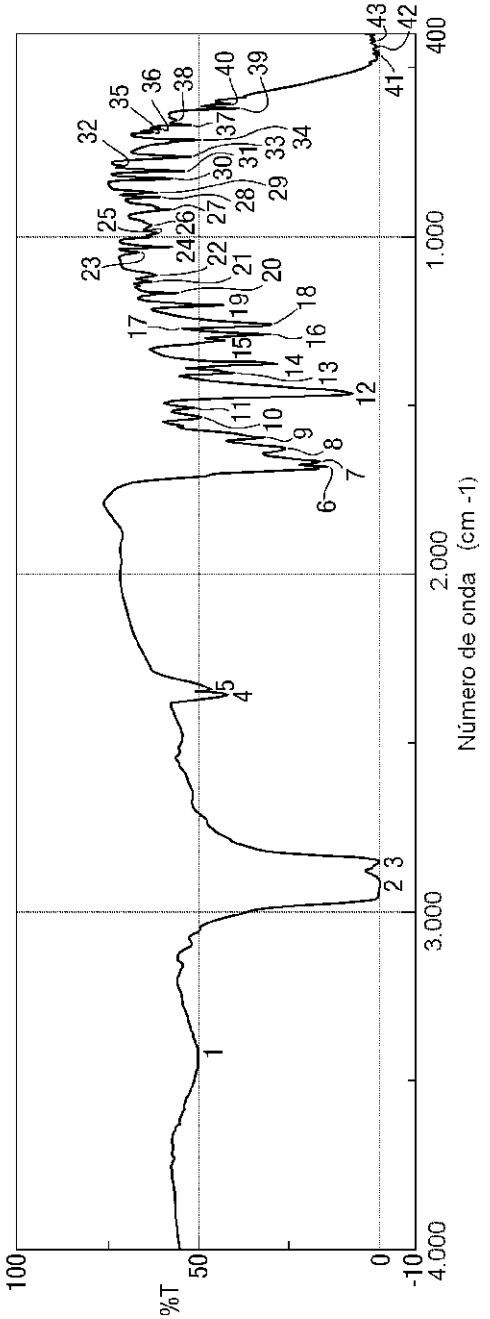


Fig. 15

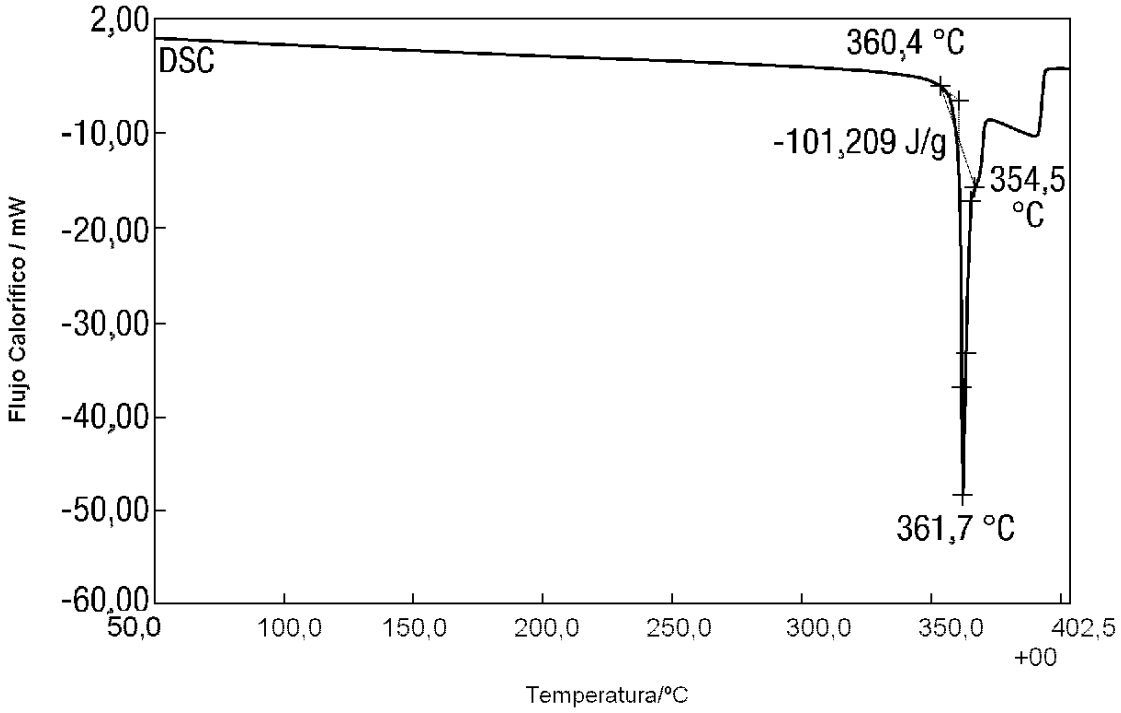

2,00
-10,00
-20,00
-30,00
-40,00
-50,00
-60,00
DSC
360,4 °C
-101,209 J/g
354,5 °C
361,7 °C
Flujo Calorífico / mW
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
300,0
350,0
402,5
+00
Temperatura/°C

Fig. 16

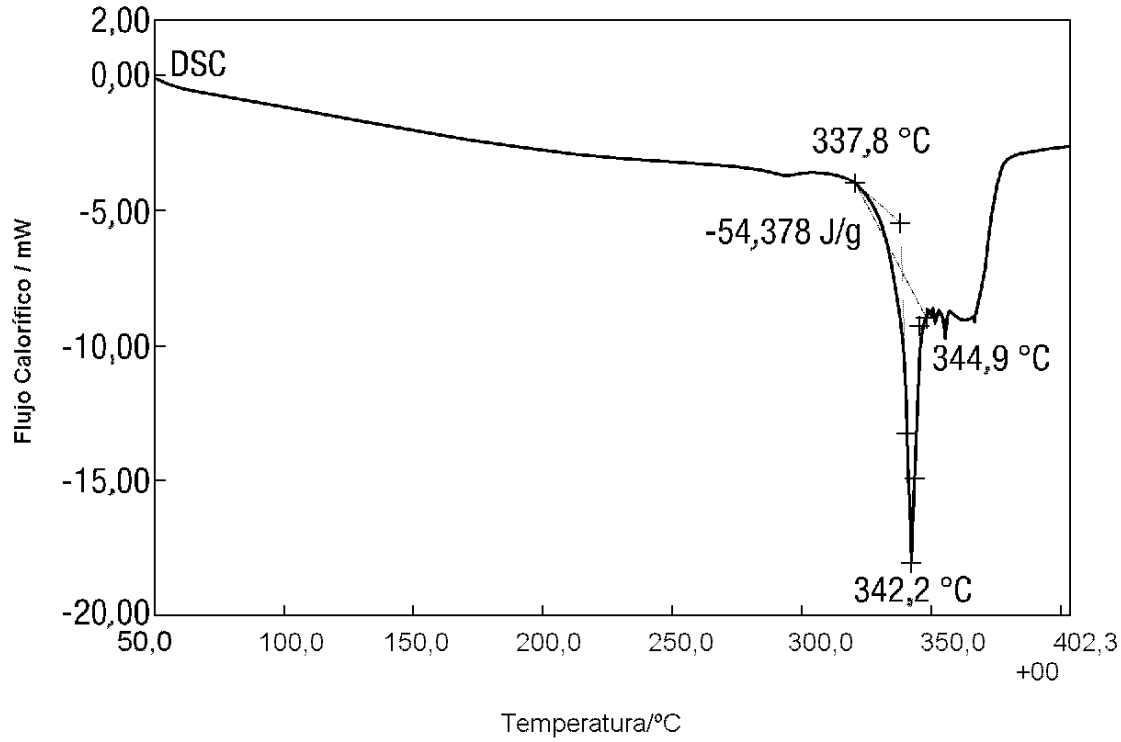
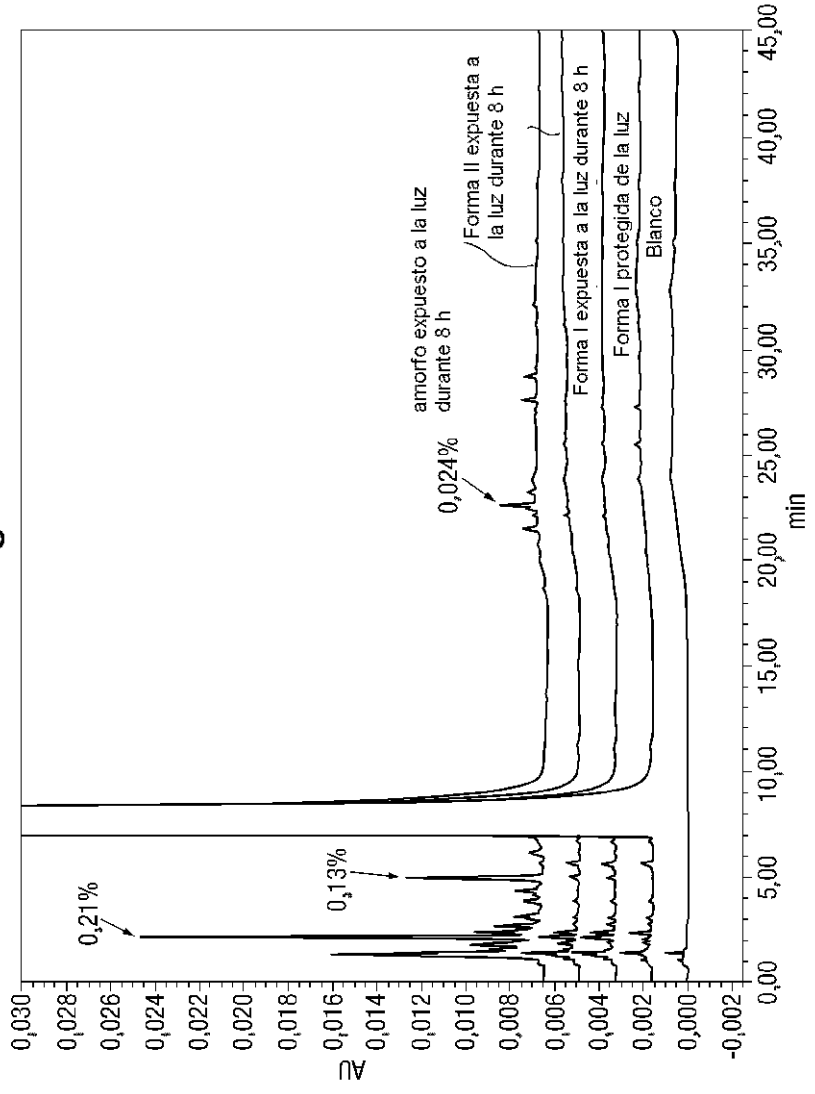

2,00
0,00
-5,00
-10,00
-15,00
-20,00
DSC
337,8 °C
-54,378 J/g
344,9 °C
342,2 °C
Flujo Calorífico / mW
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
300,0
350,0
402,3
+00
Temperatura/°C

Fig.17


0,21%
0,13%
0,024%
amorfo expuesto a la luz durante 8 h
Forma II expuesta a la luz durante 8 h
Forma I expuesta a la luz durante 8 h
Forma I protegida de la luz
Blanco
AU
min
0,030
0,028
0,026
0,024
0,022
0,020
0,018
0,016
0,014
0,012
0,010
0,008
0,006
0,004
0,002
0,000
-0,002
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
30,00
35,00
40,00
45,00