

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 360**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010 E 10799928 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2455368**

54 Título: **Bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-n-[4 (trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, cristales del mismo, polimorfos del mismo y procesos para la producción del mismo**

30 Prioridad:

**17.07.2009 JP 2009169130**

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

**18.12.2015**

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)  
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku  
Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**NIWA, MASASHI y  
DEGUCHI, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro**

ES 2 554 360 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

Bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, cristales del mismo, polimorfos del mismo y procesos para la producción del mismo.

5

La presente invención se refiere a bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida que es altamente seguro, excelente en estabilidad en almacenamiento, y útil como producto farmacéutico, un cristal del mismo, un polimorfo cristalino del mismo, y métodos de producción del mismo. La presente invención también se refiere a un producto farmacéutico que contiene al menos uno seleccionado entre el grupo constituido por bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, un cristal del mismo y un polimorfo cristalino del mismo.

10

Habitualmente, para productos farmacéuticos, se requieren seguridad, calidad y un suministro estable, así como una eficacia terapéutica sobre enfermedades. Por lo tanto, para un compuesto que sirve como ingrediente activo de un producto farmacéutico, se solicitan pocos efectos secundarios, excelente estabilidad en almacenamiento del compuesto en diversas condiciones (luz, temperatura, humedad y demás), y facilidad de control del proceso en una fase de producción del producto farmacéutico (facilidad de manipulación) y similares, y el compuesto será un producto farmacéutico solamente cuando se cumplan todos estos requisitos.

15

Por otro lado, la publicación de patente de Estados Unidos Nº 2007/0149574 (PTL 1) describe que la 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida muestra un efecto inhibidor de la proliferación celular en un sistema de ensayo usando un sistema de evaluación de reacción de proliferación de células HUVEC inducida por VEGF, muestra un efecto supresor de la proliferación tumoral en un sistema de ensayo usando un modelo en ratón que tiene un tumor, muestra un efecto supresor de edema de la pata en un sistema de ensayo que usa un modelo de artritis adyuvante en rata muestra un efecto inhibidor de neovascularización coroidea en un sistema de ensayo que usa un modelo de neovascularización coroidea en rata, y que, debido a estos efectos farmacológicos, la 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida es útil como un producto farmacéutico, y despierta expectativas especiales como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, edema macular diabético y similares. El documento PTL 1 también describe que la 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida tiene una propiedad de un sólido de color amarillo claro.

20

25

30

Sin embargo, el documento PTL 1 carece de una descripción concreta de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, un cristal del mismo, un polimorfo cristalino del mismo y métodos de producción del mismo, y carece de descripción y sugerencia de un problema de que 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida causará depósitos minerales en el estómago cuando es administrada por vía oral repetidamente.

35

## LISTA DE MENCIONES

## BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

PTL 1: publicación de patente de Estados Unidos Nº 2007/0149574

Durante el desarrollo de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida (en lo sucesivo, también denominada como "compuesto A") que es útil como producto farmacéutico, los inventores de la presente invención descubrieron que existían los siguientes múltiples problemas: 1) el compuesto A o su sal es difícil de ser recristalizado, la estabilidad en almacenamiento difiere en gran medida dependiendo del tipo de la sal, y es muy difícil obtener una sal del compuesto A que tenga excelente estabilidad en almacenamiento; 2) en un proceso de cristalización del compuesto A o su sal, es muy difícil controlar un polimorfo cristalino, y 3) el compuesto A (cuerpo libre) causa depósitos minerales en el estómago cuando es administrado o vía oral repetidamente.

40

45

A la luz de lo anterior, los inventores de la presente invención realizaron esfuerzos laboriosos centrados en el tipo de la sal en el compuesto A para resolver todos los problemas mencionados anteriormente 1) a 3).

Como resultado, los inventores de la presente invención descubrieron que el compuesto A formaba una sal con ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Para examinar la estabilidad en almacenamiento para estas sales con compuesto A, se ejecutó un ensayo de estabilidad preliminar de 1 semana (ensayo severo). Como resultado, el metanosulfonato del compuesto A se descomponía por la luz, y el p-toluenosulfonato se descomponía por la humedad, hasta causar una disminución de la pureza (descomposición) de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 8%, demostrando que estas sales tienen grandes problemas en estabilidad en almacenamiento. Por otro lado, el bencenosulfonato del compuesto A no mostró una disminución de

50

55

la pureza (descomposición) debido a luz, humedad y otros factores en un ensayo similar, demostrando que tiene una muy alta estabilidad en almacenamiento.

Centrándose en la existencia de un polimorfo cristalino de bencenosulfonato del compuesto A, los inventores de la presente invención descubrieron también que el bencenosulfonato del compuesto A tiene al menos dos formas cristalinas y descubrieron un método de producción de las dos formas cristalinas selectivamente.

Además, los inventores de la presente invención descubrieron que se observaron depósitos minerales en el estómago en un ensayo de toxicidad de administración oral repetida de 1 semana en rata (30 mg/kg) de compuesto A, mientras que no se observaron depósitos minerales en el estómago en un ensayo de toxicidad de administración oral repetida de 4 semanas en rata (30 mg/kg) de bencenosulfonato del compuesto A, y consiguieron la presente invención. Es decir, la presente invención es como sigue.

La presente invención es bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.

La presente invención también proporciona un método de producción de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, incluyendo la etapa de añadir 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida a una solución de disolvente orgánico que contiene ácido bencenosulfónico.

La presente invención también proporciona un método de producción de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que incluye la etapa de añadir al menos cualquiera de ácido bencenosulfónico y su hidrato a una solución de disolvente orgánico que contiene 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.

En este caso, el disolvente orgánico es, preferentemente, un disolvente polar no prótico o éter cíclico. Además, como disolvente polar no prótico, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida es más preferido, y como éter cíclico, tetrahidrofurano es más preferido.

La presente invención es un polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.

La presente invención también proporciona un llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida que tiene picos característicos a 4,4 angstroms, 3,8 angstroms y 2,3 angstroms como un valor d de patrón de difracción de rayos X en polvo.

La presente invención también proporciona un método de producción de un llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que incluye las etapas de: añadir 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida a una solución de buen disolvente que contiene ácido bencenosulfónico; y añadir secuencialmente un mal disolvente a la solución de reacción.

La presente invención también proporciona un método de producción de un llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que incluye las etapas de: añadir al menos cualquiera de ácido bencenosulfónico y su hidrato a una solución de buen disolvente que contiene 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida; y añadir secuencialmente un mal disolvente a la solución de reacción.

En este caso, el buen disolvente se selecciona entre el grupo constituido por dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y hexametilfosforamida y es preferentemente dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

En este caso, el mal disolvente es un disolvente que sustancialmente no consigue disolver bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida a temperatura ambiente, y es agua, un alcohol alquílico inferior, una alquilcetona inferior o un éster alquílico de ácido carboxílico inferior, y el disolvente es más preferentemente agua, etanol, acetona o acetato de etilo, y de forma particularmente preferente etanol.

La presente invención también proporciona un método de producción de un llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que incluye la etapa de añadir un mal disolvente a una solución de buen disolvente que contiene bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.

En este caso, el buen disolvente se selecciona entre el grupo constituido por dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y hexametilfosforamida y es preferentemente dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

En este caso, el mal disolvente es un disolvente que sustancialmente no consigue disolver bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida a temperatura ambiente, y es agua, un alcohol alquílico inferior, una alquilcetona inferior o un éster alquílico de ácido carboxílico inferior, y el disolvente es de forma particularmente preferente agua, etanol, acetona o acetato de etilo.

5 La presente invención también proporciona un método de producción de un llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que incluye las etapas de: añadir y disolver bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida en un alcohol inferior calentado; y enfriar secuencialmente la solución de alcohol inferior.

10 En este caso, el alcohol inferior es preferentemente metanol o etanol.

La presente invención también proporciona un llamado cristal en forma  $\beta$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida que tiene picos característicos a 8,1 angstroms, 6,8 angstroms, 4,1 angstroms y 4,0 angstroms como un valor d de patrón de difracción de rayos X en polvo.

15 La presente invención también proporciona un método de producción de un llamado cristal en forma  $\beta$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que incluye la etapa de añadir 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida a una solución de éter cíclico que contiene ácido bencenosulfónico.

20 La presente invención también proporciona un método de producción de un llamado cristal en forma  $\beta$  de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que incluye la etapa de añadir al menos cualquiera de ácido bencenosulfónico y su hidrato a una solución de éter cíclico que contiene 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.

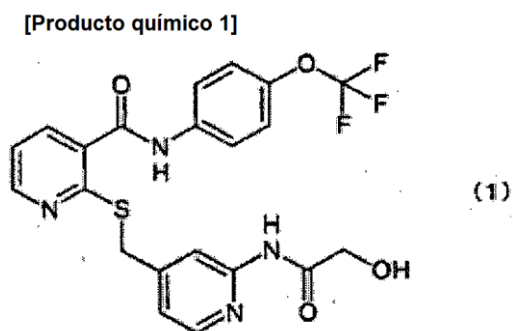
En este caso, el éter cíclico es, preferentemente, tetrahidrofurano.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, al menos uno seleccionado entre el grupo constituido por cualquiera de los bencenosulfonatos mencionados anteriormente, un cristal del mismo, y un llamado cristal en forma  $\alpha$  y un llamado cristal en forma  $\beta$  del mismo.

30 La presente invención también proporciona un agente oral o parenteral que contiene, como ingrediente activo, al menos uno seleccionado entre el grupo constituido por cualquiera de los bencenosulfonatos mencionados anteriormente, un cristal del mismo, y un llamado cristal en forma  $\alpha$  y un llamado cristal en forma  $\beta$  del mismo, para uso como un medicamento.

35 La presente invención proporciona bencenosulfonato del compuesto A que es altamente seguro, excelente en estabilidad en almacenamiento, y útil como producto farmacéutico, un cristal del mismo, un polimorfo cristalino del mismo, y métodos de producción del mismo. La presente invención también proporciona un producto farmacéutico que contiene al menos uno seleccionado entre el grupo constituido por bencenosulfonato del compuesto A, un cristal del mismo y un polimorfo cristalino del mismo.

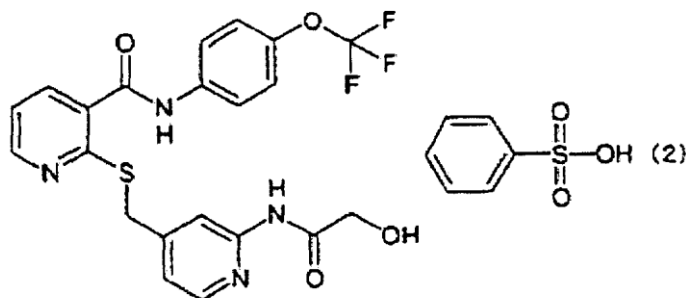
En la presente invención, "2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida" (compuesto A) significa un compuesto representado por la siguiente fórmula de estructura química (1).



40 El compuesto A puede producirse de acuerdo con, aunque sin limitarse a, el método de producción descrito en la memoria descriptiva de la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2007/0149574.

En la presente invención, "bencenosulfonato del compuesto A" significa un compuesto formado mediante la fórmula de estructura química anterior (1) y ácido bencenosulfónico. Una relación de constitución entre el compuesto A y el ácido bencenosulfónico es preferentemente 1:1 ó 1:2, y es de forma particularmente preferente 1:1. Además, cuando la relación de constitución entre el compuesto A y el ácido bencenosulfónico es 1:1, el "bencenosulfonato del compuesto A" es deseablemente un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural química (2).

[Producto químico 2]



(1) Método de producción de bencenosulfonato del compuesto A

El bencenosulfonato del compuesto A puede producirse:

(1a) añadiendo compuesto A a una solución de disolvente orgánico que contiene ácido bencenosulfónico, o

(1b) añadiendo al menos cualquiera de ácido bencenosulfónico y su hidrato a una solución de disolvente orgánico que contiene compuesto A.

Aunque la temperatura en el momento de ejecutar (1a) o (1b) no está particularmente limitada en tanto que la formación de sal progrese, ésta es ejecutada preferentemente en refrigeración con hielo o a temperatura ambiente, y más preferentemente a de 15 a 30°C.

El tiempo de ejecución de (1a) o (1b) no está particularmente limitado en tanto que sea suficiente para permitir la progresión de la formación de sales.

Además, el bencenosulfonato del compuesto A generado en esta operación puede aislarse y/o purificarse mediante un método de tratamiento y/o método de purificación ampliamente usado, por ejemplo, usando técnicas tales como concentración a presión reducida, cristalización en agua, un disolvente orgánico y similares, filtración, lavado, secado a presión reducida y demás.

Como "disolvente orgánico" en (1a) o (1b), puede usarse cualquier disolvente orgánico capaz de disolver el compuesto A sin ninguna limitación, sin embargo, se prefiere un disolvente polar no prótico o éter cíclico.

Como "disolvente polar no prótico", puede usarse cualquier disolvente polar que no tenga capacidad de donación de protones sin ninguna limitación, y por ejemplo, pueden mencionarse dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, hexametilfosforamida y similares. Entre estos, se prefiere particularmente dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

Como "éter cíclico", puede usarse cualquier éter cíclico que contenga de 1 a 6 átomos de carbono y uno o dos átomos de oxígeno sin ninguna limitación, y por ejemplo, se mencionan oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, [1,4]dioxano, oxepano, oxocano y similares. Entre estos, se prefiere particularmente tetrahydrofurano.

(2) Método de producción del llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato del compuesto A

Un llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato del compuesto A puede producirse:

(2a) añadiendo compuesto A a una solución de buen disolvente que contiene ácido bencenosulfónico, seguido por añadir un mal disolvente a la solución de reacción, o

(2b) añadiendo al menos cualquiera de ácido bencenosulfónico y su hidrato a una solución de buen disolvente que contiene compuesto A, seguido por añadir un mal disolvente a la solución de reacción, o

(2c) añadiendo un mal disolvente a una solución de buen disolvente que contiene bencenosulfonato del compuesto A, o

(2d) añadiendo y disolviendo bencenosulfonato del compuesto A en un alcohol inferior calentado, seguido por enfriar la solución de alcohol inferior.

5 Aunque la temperatura en el momento de ejecutar (2a) o (2b) no está particularmente limitada en tanto que la formación de sales progrese, se ejecuta preferentemente en refrigeración con hielo o a temperatura ambiente, y más preferentemente de 15 a 30°C.

Aunque la temperatura durante y después de la adición del mal disolvente al ejecutar (2a), (2b) o (2c) no está particularmente limitada en tanto que la cristalización progrese, se ejecuta preferentemente a temperatura ambiente, y más preferentemente de 15 a 30°C.

10 Aunque el calentamiento al ejecutar (2d) no está particularmente limitado en tanto que sea un grado de calentamiento tal que permita (complete) la disolución de bencenosulfonato del compuesto A en un alcohol inferior, la temperatura de calentamiento es, preferentemente, de 40 a 70°C, y más preferentemente de 45 a 65°C.

Aunque la refrigeración después del calentamiento puede llevarse a cabo a cualquier temperatura sin ninguna limitación en tanto que la cristalización progrese, se ejecuta preferentemente en refrigeración con hielo o a temperatura ambiente (dejando enfriar), y más preferentemente de 15 a 30°C.

15 El tiempo de reacción al ejecutar (2a) o (2b) no está particularmente limitado en tanto que sea suficiente para que la reacción progrese.

Aunque el tiempo de cristalización después de la adición del mal disolvente al ejecutar (2a), (2b), (2c) o (2d) no está particularmente limitado en tanto que la cristalización progrese, se ejecuta preferentemente durante de 0,25 horas a 48 horas, y más preferentemente de 3 horas a 24 horas.

20 Además, un llamado cristal en forma  $\alpha$  de bencenosulfonato del compuesto A generado en la reacción o similar puede aislarse y/o purificarse mediante un método de tratamiento y/o método de purificación ampliamente usado, por ejemplo, usando técnicas tales como concentración a presión reducida, cristalización en agua, un disolvente orgánico y similares, filtración, lavado, secado a presión reducida y demás.

25 El "buen disolvente" en (2a), (2b) o (2c) significa "un disolvente orgánico capaz de disolver bencenosulfonato del compuesto A", y preferentemente, se menciona un disolvente polar no prótico seleccionado entre dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

En este caso, el "disolvente polar no prótico" es un disolvente polar que no tiene capacidad de donación de protones, y se selecciona entre dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o hexametilsfosforamida y, entre estos, se prefiere dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

30 El "disolvente malo" significa un "disolvente que sustancialmente no disuelve bencenosulfonato del compuesto A a temperatura ambiente", y se selecciona entre agua, un alcohol inferior, una alquilcetona inferior o un éster alquílico de ácido carboxílico inferior y, entre estos, se prefiere un alcohol inferior.

35 En este caso, el "alcohol inferior" significa un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, se menciona metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o terc-butanol y, entre estos, se prefiere metanol o etanol.

40 La "alquilcetona inferior" significa una alquilcetona que tiene de 1 a 13, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono, y por ejemplo, se menciona acetona, metiletilcetona o dietilcetona, y entre estos se prefiere acetona. El "éster alquílico de ácido carboxílico inferior" significa un éster alquílico de ácido carboxílico que tiene de 1 a 13, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono y, por ejemplo, se menciona acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de isopropilo y, entre estos, se prefiere acetato de etilo.

45 En cuanto a la relación entre el "buen disolvente" y el "mal disolvente", la relación del buen disolvente y el mal disolvente puede seleccionarse apropiadamente dentro del intervalo de 10:1 a 1:10 dependiendo de los tipos del buen disolvente y el mal disolvente. Por ejemplo, cuando el buen disolvente es dimetilsulfóxido y el mal disolvente es agua, la proporción de estos está, preferentemente, en el intervalo de 3:1 a 1:1, y más preferentemente en el intervalo de 2:1. Cuando el buen disolvente es dimetilsulfóxido y el mal disolvente es etanol, la relación de estos está preferentemente en el intervalo de 1:3 a 1:7, más preferentemente en el intervalo de 1:4 a 1:6, y de forma particularmente preferente 1:5. Cuando el buen disolvente es dimetilsulfóxido y el mal disolvente es acetona, la relación de estos está preferentemente en el intervalo de 1:3 a 1:7, más preferentemente en el intervalo de 1:4 a 1:6, y de forma particularmente preferente 1:5. Cuando el buen disolvente es dimetilsulfóxido y el mal disolvente es acetato de etilo, la relación de estos está, preferentemente, en el intervalo de 1:2 a 1:6, más preferentemente en el intervalo de 1:3 a 1:5, y de forma particularmente preferente 1:4.

50 En (2d), el "alcohol inferior" significa un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, se menciona metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o terc-butanol y, entre estos, se prefiere metanol o etanol.

(3) Método de producción de un llamado cristal en forma  $\beta$  de benzenosulfonato del compuesto A

Un llamado cristal en forma  $\beta$  de benzenosulfonato del compuesto A puede producirse:

(3a) añadiendo el compuesto A a una solución de éter cíclico que contiene ácido benzenosulfónico, o

5 (3b) añadiendo al menos cualquiera de ácido benzenosulfónico y su hidrato a una solución de éter cíclico que contiene compuesto A.

Aunque la temperatura en el momento de ejecutar (3a) o (3b) no está particularmente limitada en tanto que la formación de sales progrese, se ejecuta preferentemente en refrigeración con hielo o a temperatura ambiente, y más preferentemente de 15 a 30°C.

10 El tiempo de reacción al ejecutar (3a) o (3b) no está particularmente limitado en tanto que sea suficiente para que la reacción progrese.

Además, un llamado cristal en forma  $\beta$  de benzenosulfonato del compuesto A generado en la reacción o similar puede aislarse y/o purificarse mediante un método de tratamiento y/o método de purificación ampliamente usado, por ejemplo, usando técnicas tales como concentración a presión reducida, cristalización en agua, un disolvente orgánico y similares, filtración, lavado, secado a presión reducida y demás.

15 El "éter cíclico" en (3a) o (3b) no está particularmente limitado en tanto que sea un éter cíclico capaz de disolver el compuesto A y que sea un mal disolvente con respecto a benzenosulfonato del compuesto A, y se mencionan éteres cíclicos que contienen de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos átomos de oxígeno. Preferentemente, se mencionan oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, [1,4]dioxano, oxepano, oxocano o similares y, de forma particularmente preferente, se menciona tetrahidrofurano.

20 Aunque dos formas de cristales llamadas una forma  $\alpha$  y una forma  $\beta$  existen como cristales de benzenosulfonato del compuesto A, polimorfos cristalinos distintos de estos, si existen, también están implicados en cristales de benzenosulfonato del compuesto A de la presente invención.

25 En lo sucesivo, benzenosulfonato del compuesto A, un cristal del mismo y un polimorfo cristalino del mismo (incluyendo un llamado cristal en forma  $\alpha$  y un llamado cristal en forma  $\beta$ ) también se denominan como un "presente compuesto".

30 Dado que el presente compuesto muestra un efecto inhibitor de la proliferación celular en un sistema de ensayo que usa un sistema de evaluación de reacción de proliferación de células HUVEC inducida por VEGF, muestra un efecto supresor de la proliferación tumoral en un sistema de ensayo que usa un modelo en ratón que tiene un tumor, muestra un efecto supresor de edema de la pata en un sistema de ensayo que usa un modelo de artritis adyuvante en rata, y muestra un efecto inhibitor de neovascularización coroidea en un sistema de ensayo que usa un modelo de neovascularización coroidea en rata, es útil como producto farmacéutico, y es especialmente útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, edema macular diabético y similares. El producto farmacéutico es para uso en un animal de sangre caliente, y preferentemente para un ser humano.

35 Cuando el presente compuesto se usa como un fármaco profiláctico o terapéutico para las enfermedades mencionadas anteriormente, el presente compuesto puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. Como forma farmacéutica, se mencionan comprimido, cápsula, gránulo y polvo como agentes orales, y se mencionan inyección, colirio, gotas nasales, agente absorbible por vía transdérmica, aerosol (incluyendo "inhalante") y similares como agentes parenterales, y estos pueden formularse usando técnicas usadas ampliamente.

40 Por ejemplo, pueden prepararse agentes orales tales como un comprimido, una cápsula, gránulos y polvo mientras se usan excipientes tales como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, carbonato cálcico e hidrogenofosfato cálcico, lubricantes tales como ácido esteárico, estearato de magnesio y talco, aglutinantes tales como almidón, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa y polivinilpirrolidona, disgregantes tales como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y citrato cálcico de bajo grado de sustitución, agentes de revestimiento tales como hipromelosa, hidroximetilcelulosa, macrogol y resina de silicona, estabilizantes tales como paraoxibenzoato de etilo y alcohol bencílico, agentes saborizantes tales como edulcorante, acidulante y sabor, y similares, según sea necesario.

45 Además, pueden prepararse agentes parenterales tales como inyección y colirio mientras se usan agentes isotonzantes tales como cloruro sódico, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro potásico, sorbitol y manitol, agentes tamponantes tales como fosfato sódico, hidrogenofosfato sódico, acetato sódico, ácido cítrico, ácido acético glacial y trometamol, tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán, estearato de polioxil 40 y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, agentes estabilizantes tales como citrato sódico y edetato sódico, conservantes tales como cloruro de benzalconio, parabeno, cloruro de bencetonio, éster del ácido paraoxibenzoico, benzoato sódico y clorobutanol, modificadores del pH tales como ácido clorhídrico, ácido cítrico,

ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido sódico, carbonato sódico e hidrogenocarbonato sódico, agentes suavizantes tales como alcohol bencílico, agentes espesantes tales como hipromelosa, y similares, según sea necesario.

5 Una dosis del presente compuesto puede seleccionarse y usarse apropiadamente de acuerdo con los síntomas, la edad, la forma farmacéutica, y similares. Por ejemplo, un agente oral puede administrarse típicamente en una dosis de 0,01 a 1000 mg, preferentemente de 1 a 100 mg al día mediante una única dosis o en varias dosis. Un colirio puede administrarse típicamente en una concentración del 0,0001 al 10% (p/v), preferentemente del 0,01 al 5% (p/v) mediante una única dosis o en varias dosis.

10 En lo sucesivo, se describirán ejemplos de producción del presente compuesto, un ensayo de estabilidad en almacenamiento y un resultado del mismo, un ensayo de verificación de efectos secundarios y un resultado del mismo, y ejemplos de formulación, sin embargo, debe observarse que estos ejemplos se dan para una mejor comprensión de la presente invención y no para limitar el alcance de la presente invención. En lo sucesivo, “<sup>1</sup>H-RMN” significa “resonancia magnética nuclear de protones”, “PXRD” significa “difracción de rayos X en polvo”, “DSC” significa “medición por calorimetría diferencial de barrido”, “TGA” significa “aparato termogravimétrico” y “HR” significa “humedad relativa”.

[Ejemplos de producción]

<Ejemplo 1: Método de producción de bencenosulfonato del compuesto A>

20 Al compuesto A (200 mg) se le añadió tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez confirmada la disolución, se añadió ácido bencenosulfónico monohidratado (85 mg) a la misma temperatura. Una vez finalizada la formación de sales, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (171 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

25  $\delta$  4,02 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,17 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H)

<Ejemplo 2: Método de producción 1 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (acetato de etilo/DMSO)>

30 Al compuesto A (503 mg) se le añadió dimetilsulfóxido (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez confirmada la disolución, se añadió ácido bencenosulfónico monohidratado (207 mg) a la misma temperatura, y se agitó durante otras 1,25 horas. Secuencialmente, se añadió acetato de etilo (15 ml), y se agitó durante otras 3,5 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (510 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

35  $\delta$  4,05 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,28-7,38 (m, 7H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,08 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 1]

| Pico     | Ángulo       |
|----------|--------------|
| Angstrom | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4627 | 19,878       |
| d=4,3709 | 20,300       |
| d=3,8408 | 23,139       |
| d=2,3377 | 38,477       |

TGA:

40 Pico endotérmico: 206,2°C



## ES 2 554 360 T3

<Ejemplo 3: Método de producción 2 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (etanol/DMSO)>

Al compuesto A (505 mg) se le añadió dimetilsulfóxido (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez confirmada la disolución, se añadió ácido bencenosulfónico monohidratado (200 mg) a la misma temperatura, y se agitó durante otras 1,25 horas. Secuencialmente, se añadió etanol (10 ml), y se agitó durante otras 2,5 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (482 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$  4,07 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,32 (sa, 1H), 10,67 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 2]

| Pico     | Ángulo       |
|----------|--------------|
| Angstrom | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4670 | 19,859       |
| d=4,3711 | 20,300       |
| d=3,8438 | 23,120       |
| d=2,3377 | 38,478       |

TGA:

Pico endotérmico: 207,7°C

<Ejemplo 4: Método de producción 3 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (etanol/DMSO)>

A ácido bencenosulfónico monohidratado (388 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1650 g) a temperatura ambiente (temperatura interna 28°C). Secuencialmente, se añadió el compuesto A (750 g) a la misma temperatura. Después de agitar durante 2,0 horas a temperatura ambiente, la solución se filtró. Secuencialmente, al filtrado se le añadió etanol (5938 g) y se agitó durante 2,0 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (820 g).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 10,40 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 3]

| Pico     | Ángulo       |
|----------|--------------|
| Angstrom | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4579 | 19,900       |
| d=4,3624 | 20,340       |
| d=3,8405 | 23,141       |
| d=2,3364 | 38,500       |

<Ejemplo 5: Método de producción 4 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (metanol, dejando reposar a temperatura ambiente)>

A bencenosulfonato del compuesto A (99 mg) se le añadió metanol (3 ml), y a continuación se agitó a una

## ES 2 554 360 T3

temperatura externa de 65°C durante 4 minutos. Una vez confirmada la disolución, la reacción se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (50 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

5 δ 4,12 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,81-7,83 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 10,83 (s, 1H)

<Ejemplo 6: Método de producción 5 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal α) (etanol, dejando reposar a temperatura ambiente)>

10 A bencenosulfonato del compuesto A (99 mg) se le añadió etanol (5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura externa de 85°C durante 3 minutos. Una vez confirmada la disolución, la reacción se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (66 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ 4,11 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 4,6, 2,4 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,60-7,61 (m, 2H), 7,81-7,83 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 10,83 (sa, 1H)

<Ejemplo 7: Método de producción 6 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal α) (acetato de etilo /DMSO, dejando reposar a temperatura ambiente)>

20 A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 11 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió acetato de etilo (6,0 ml). Después de dejar reposar durante una noche a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (619 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

25 δ 4,07 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,35 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 4]

| Pico     | Ángulo |
|----------|--------|
| Angstrom | 2θ°    |
| d=4,4665 | 19,861 |
| d=4,3670 | 20,319 |
| d=3,8408 | 23,138 |
| d=2,3399 | 38,440 |

TGA:

30 Pico endotérmico: 207,2°C

<Ejemplo 8: Método de producción 7 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal α) (acetato de etilo/DMSO, dejando reposar a temperatura ambiente)>

35 A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 6 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió acetato de etilo (6,0 ml). Después de agitar durante 4,5 horas a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (701 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ 4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz,

## ES 2 554 360 T3

1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,39 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 5]

| Pico     | Ángulo       |
|----------|--------------|
| Angstrom | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4627 | 19,879       |
| d=4,3673 | 20,318       |
| d=3,8437 | 23,121       |
| d=2,3366 | 38,495       |

5 TGA:

Pico endotérmico: 209,2°C

<Ejemplo 9: Método de producción 8 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (acetato de etilo/DMSO, dejando reposar en refrigeración con hielo)>

10 A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 6 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió acetato de etilo (6,0 ml). Después de dejar reposar durante una noche en refrigeración con hielo (temperatura interna 5°C), el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (227 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

15  $\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (m, 1H), 10,36 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 6]

| Pico     | Ángulo       |
|----------|--------------|
| Angstrom | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4670 | 19,859       |
| d=4,3664 | 20,321       |
| d=3,8409 | 23,138       |
| d=2,3375 | 38,480       |

20 TGA:

Pico endotérmico: 207,1°C

<Ejemplo 10: Método de producción 9 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (acetona/DMSO, agitando a temperatura ambiente)>

25 A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 5 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió acetona (7,0 ml). Después de agitar durante 5,0 horas a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (629 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

## ES 2 554 360 T3

$\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,39 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 7]

| Pico      | Ángulo       |
|-----------|--------------|
| Angstrom  | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4628  | 19,878       |
| d=4,3 746 | 20,283       |
| d=3,8378  | 23,157       |
| d=2,3376  | 38,480       |

5

<Ejemplo 11: Método de producción 10 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (acetona/DMSO, dejando reposar en refrigeración con hielo)>

A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 5 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió acetona (7,0 ml). Después de dejar reposar durante una noche en refrigeración con hielo (temperatura interna 5°C), el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (224 mg).

10

<sup>1</sup>H-RMN (500MHz.DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,37 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

15

PXRD:

[Tabla 8]

| Pico      | Ángulo       |
|-----------|--------------|
| Angstrom  | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4 712 | 19,840       |
| d=4,3709  | 20,300       |
| d=3,8472  | 23,100       |
| d=2,3399  | 38,440       |

20

<Ejemplo 12: Método de producción 11 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (agua/DMSO, dejando reposar a temperatura ambiente)>

A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 6 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió (0,8 ml). Después de dejar reposar durante 1 hora a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (928 mg).

25

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,36 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 9]

| Pico     | Ángulo |
|----------|--------|
| Angstrom | 20°    |
| d=4,4673 | 19,858 |
| d=4,3710 | 20,300 |
| d=3,8469 | 23,101 |
| d=2,3376 | 38,479 |

TGA:

Pico endotérmico: 205.5°C

- 5 <Ejemplo 13: Método de producción 12 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (agua/DMSO, agitando a temperatura ambiente)>

10 A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 5 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió agua (0,8 ml). Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (910 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,40 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

15

[Tabla 10]

| Pico     | Ángulo |
|----------|--------|
| Angstrom | 20°    |
| d=4,4662 | 19,863 |
| d=4,3672 | 20,318 |
| d=3,8439 | 23,120 |
| d=2,3376 | 38,479 |

<Ejemplo 14: Método de producción 13 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (agua/DMSO, dejando reposar en refrigeración con hielo)>

20 A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 5 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió agua (0,8 ml). Después de dejar reposar durante una noche en refrigeración con hielo (temperatura interna 7°C), el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (927 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

25  $\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,41 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 11]

| Pico     | Ángulo |
|----------|--------|
| Angstrom | 20°    |
| d=4,4628 | 19,878 |
| d=4,3710 | 20,300 |
| d=3,8407 | 23,139 |
| d=2,3366 | 38,496 |

<Ejemplo 15: Método de producción 14 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (etanol/DMSO, dejando reposar a temperatura ambiente)>

- 5 A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadieron dimetilsulfóxido (2,7 ml) y etanol (6,0 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 5 minutos. Después de dejar reposar durante una noche a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (104 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

- 10  $\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,39 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

TGA:

Pico endotérmico: 210,1°C

- 15 <Ejemplo 16: Método de producción 15 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (etanol/DMSO, agitando a temperatura ambiente)>

A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (2,5 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 5 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió etanol (3,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5,0 horas, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (71 mg).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,40 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

TGA:

Pico endotérmico: 210,7°C

- 25 <Ejemplo 17: Método de producción 16 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (etanol/DMSO, dejando reposar en refrigeración con hielo)>

A bencenosulfonato del compuesto A (1,0 g) se le añadieron dimetilsulfóxido (3,3 ml) y etanol (6,0 ml), y a continuación se agitó a una temperatura interna de 50°C durante 15 minutos. Después de dejar reposar durante una noche en refrigeración con hielo (temperatura interna 4°C), el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (301 mg).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,37 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 12]

| Pico     | Ángulo       |
|----------|--------------|
| Angstrom | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4665 | 19,861       |
| d=4,3709 | 20,301       |
| d=3,8438 | 23,120       |
| d=2,3398 | 38,441       |

<Ejemplo 18: Método de producción 17 de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\alpha$ ) (etanol/DMSO, dejando reposar a temperatura ambiente)>

- 5 A bencenosulfonato del compuesto A (4,0 g) se le añadió dimetilsulfóxido (9,0 ml), y a continuación se agitó a temperatura ambiente (temperatura interna 25°C) durante 6 minutos. Una vez confirmada la disolución, se añadió etanol (45 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,0 hora, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (3,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

- 10  $\delta$  4,08 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 7H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,40 (sa, 1H), 10,67 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 13]

| Pico     | Ángulo       |
|----------|--------------|
| Angstrom | 2 $\theta$ ° |
| d=4,4705 | 19,843       |
| d=4,3709 | 20,300       |
| d=3,8499 | 23,083       |
| d=2,3399 | 38,440       |

- 15 <Ejemplo 19: Método de producción de bencenosulfonato del compuesto A (cristal  $\beta$ )>

Al compuesto A (507 mg) se le añadió tetrahidrofurano (5,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez confirmada la disolución, se añadió ácido bencenosulfónico monohidratado (202 mg) a la misma temperatura, y se agitó durante otras 1,5 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida, para obtener bencenosulfonato del compuesto A en blanco (591 mg).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  4,05 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,27-7,38 (m, 7H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,05 (sa, 1H), 10,66 (s, 1H)

PXRD:

[Tabla 14]

| Pico      | Ángulo |
|-----------|--------|
| Angstrom  | 20°    |
| d=8,0767  | 10,945 |
| d=6,813 7 | 12,982 |
| d=4,2876  | 20,699 |
| d=4,1260  | 21,519 |
| d=3,9623  | 22,420 |

TGA:

Pico endotérmico: 205,5°C

5 En el análisis de PXRD en los anteriores [ejemplos de producción], se usó radiación de cobre (40 kV/40 mA) como fuente de radiación, y se llevó a cabo la medición con los siguientes parámetros de barrido: eje de barrido: 20/0, intervalo: 2,500-40,000°, modo de barrido: continuo, anchura de muestreo: 0,020°, y velocidad de barrido: 4,000°/min.

10 En cuanto al análisis de TGA, se usaron aproximadamente 5 mg de una muestra, y cada muestra se barrió de 25,0 a 300,0°C a una tasa de 10,00°C/minuto. En este momento, se hizo fluir de forma constante un nitrógeno gaseoso en un crisol a un caudal de 150,0 ml/minuto.

<Pruebas de estabilidad en almacenamiento para bencenosulfonato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato del compuesto A (prueba de estabilidad preliminar de 1 semana)>

(Método de prueba)

15 Para bencenosulfonato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato del compuesto A, después de almacenar en las condiciones de 40°C 75% de HR, 60°C o luz (1000 lux/h), se midió el contenido de cada sal del compuesto A mediante HPLC. Se calculó el porcentaje de cambio, con respecto al contenido antes del almacenamiento del 100%.

(Resultado de la prueba)

[Tabla 15]

| Condición de almacenamiento | Bencenosulfonato | Metanosulfonato | p-toluenosulfonato |
|-----------------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| 40°C 75%HR/1 semana         | 100,0%           | 99,8%           | 92,3%              |
| 60°C/1 semana               | 100,0%           | 99,9%           | 99,3%              |
| 1000lux/h, 1 semana         | 100,0%           | 99,1%           | 99,8%              |

20 <Prueba de verificación de efectos secundarios (prueba de toxicidad por administración oral repetida de 1 semana en rata del compuesto A (cuerpo libre) y prueba de toxicidad por administración oral repetida de 4 semanas en rata de bencenosulfonato del compuesto A)>

1) Prueba de toxicidad por administración oral repetida de 1 semana en rata del compuesto A (cuerpo libre)

25 (Prueba y método de observación)

i) A una rata Crl:CD (SD) se le administró por vía oral compuesto A (10 ml/kg (peso corporal), 30 ml/kg (peso corporal)) suspendido en un líquido con metilcelulosa al 1% una vez al día durante 7 días.

30 ii) Una vez completada la administración, la rata se desangró hasta la muerte bajo anestesia con éter, a continuación se extirpó el estómago, se fijó en una solución acuosa de formalina tamponada neutra al 10%, y a continuación se tiñó con hematoxilina-eosina para preparar una muestra, y se observó histopatológicamente el cambio en el estómago.



2) prueba de toxicidad por administración oral repetida de 4 semanas en rata de bencenosulfonato del compuesto A  
(Prueba y método de observación)

5 i) A una rata Crl:CD (SD) se le administró por vía oral bencenosulfonato del compuesto A (10 ml/kg (peso corporal), 30 ml/kg (peso corporal)) suspendido en un líquido con metilcelulosa al 1% una vez al día durante 4 semanas.

ii) Una vez completada la administración, la rata se desangró hasta la muerte bajo anestesia con éter, a continuación se extirpó el estómago, se fijó en una solución acuosa de formalina tamponada neutra al 10%, y a continuación se tiñó con hematoxilina-eosina para preparar una muestra, y se observó histopatológicamente el cambio en el estómago.

10 (Resultado de la prueba)

En contraste con el compuesto A para el que se observaron depósitos minerales en el estómago después de administración oral repetida de 1 semana, no se observaron depósitos minerales en el estómago ni siquiera después de administración oral repetida de 4 semanas para bencenosulfonato del compuesto A.

<Ejemplos de formulación>

15 A continuación se mostrarán ejemplos de formulación representativos del presente compuesto.

(Ejemplo de prescripción 1: comprimido (en 100 mg))

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Presente compuesto           | 1 mg    |
| Lactosa                      | 66,4 mg |
| Almidón de maíz              | 20 mg   |
| Carboximetilcelulosa cálcica | 6 mg    |
| Hidroxipropilcelulosa        | 4 mg    |
| Estearato de magnesio        | 0,6 mg  |

20 Modificando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y/o los aditivos, puede obtenerse un comprimido deseado. Dicho comprimido puede estar revestido con un agente de revestimiento (por ejemplo, agentes de revestimiento normales tales como hipromelosa, macrogol y resina de silicona) para obtener un comprimido revestido pretendido.

(Ejemplo de prescripción 2: cápsula (en 150 mg))

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Presente compuesto | 5 mg   |
| Lactosa            | 145 mg |

25 Modificando apropiadamente la relación de mezcla del presente compuesto y lactosa, puede obtenerse una cápsula deseada.

(Ejemplo de prescripción 3: colirio (en 100 ml))

## ES 2 554 360 T3

|                              |               |
|------------------------------|---------------|
| Presente compuesto           | 100 mg        |
| Cloruro sódico               | 900 mg        |
| Polisorbato 80               | 200 mg        |
| Cloruro de benzalconio       | 5 mg          |
| Hidróxido sódico             | quantum libet |
| Ácido clorhídrico            | quantum libet |
| Agua purificada esterilizada | quantum libet |

Modificando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y/o los aditivos, puede obtenerse un colirio deseado.

5 La presente invención proporciona bencenosulfonato del compuesto A que es altamente seguro, excelente en estabilidad en almacenamiento, y útil como producto farmacéutico, un cristal del mismo, un polimorfo cristalino del mismo y métodos de producción del mismo. La presente invención también proporciona un producto farmacéutico que contiene al menos uno seleccionado entre el grupo constituido por bencenosulfonato del compuesto A, un cristal del mismo y un polimorfo cristalino del mismo.

## REIVINDICACIONES

1. Bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil) amino]-4-piridinil] metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.
- 5
2. Un método de producción de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que comprende la etapa de añadir 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida a una solución de disolvente orgánico que contiene ácido bencenosulfónico.
- 10
3. Un método de producción de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida, que comprende la etapa de añadir al menos ácido bencenosulfónico o su hidrato a una solución de disolvente orgánico que contiene 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.
- 15
4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que el disolvente orgánico es un disolvente polar no prótico.
- 20
5. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente polar no prótico es dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.
6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que el disolvente orgánico es un éter cíclico.
- 25
7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el éter cíclico es tetrahidrofurano.
8. Un polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.
- 30
9. El polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida de acuerdo con la reivindicación 8, que tiene picos característicos a 4,4 angstroms, 3,8 angstroms y 2,3 angstroms como un valor d de patrón de difracción de rayos X en polvo.
- 35
10. Un método de producción del polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende las etapas de: añadir 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida a una solución de buen disolvente que contiene ácido bencenosulfónico; y añadir secuencialmente un mal disolvente a la solución de reacción, en el que el buen disolvente se selecciona entre el grupo constituido por dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y hexametilfosforamida, y el mal disolvente se selecciona entre el grupo constituido por agua, un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, una alquilcetona que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y un éster alquílico de ácido carboxílico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono.
- 40
11. Un método de producción del polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende las etapas de: añadir al menos ácido bencenosulfónico o su hidrato a una solución de buen disolvente que contiene 2-[[[2-[(hidroxiacetil) amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi) fenil]-3-piridincarboxamida; y añadir secuencialmente un mal disolvente a la solución de reacción, en el que el buen disolvente se selecciona entre el
- 45

grupo constituido por dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y hexametilfosforamida, y el mal disolvente se selecciona entre el grupo constituido por agua, un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, una alquilcetona que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y un éster alquílico de ácido carboxílico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono.

5

12. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que el buen disolvente es dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

10

13. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que el mal disolvente es agua, etanol, acetona o acetato de etilo.

14. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 10, 11 ó 13, en el que el mal disolvente es etanol.

15

15. Un método de producción del polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincaboxamida de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende la etapa de añadir un mal disolvente a una solución de buen disolvente que contiene bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincaboxamida, en el que el mal disolvente se selecciona entre el grupo constituido por agua, un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, una alquilcetona que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y un éster alquílico de ácido carboxílico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono, y el buen disolvente se selecciona entre el grupo constituido por dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y hexametilfosforamida.

20

16. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el buen disolvente es dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

25

17. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el mal disolvente es agua, etanol, acetona o acetato de etilo.

30

18. Un método de producción del polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincaboxamida de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende las etapas de: añadir y disolver bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincaboxamida en un alcohol calentado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y enfriar secuencialmente la solución del alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

35

19. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es metanol o etanol.

40

20. El polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincaboxamida de acuerdo con la reivindicación 8, que tiene picos característicos a 8,1 angstroms, 6,8 angstroms, 4,1 angstroms y 4,0 angstroms como un valor d de patrón de difracción de rayos X en polvo.

45

21. Un método de producción del polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincaboxamida de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende la etapa de añadir 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincaboxamida a una solución de éter cíclico que contiene ácido bencenosulfónico.

22. Un método de producción del polimorfo cristalino de bencenosulfonato de 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-

piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende la etapa de añadir al menos ácido bencenosulfónico o su hidrato a una solución de éter cíclico que contiene 2-[[[2-[(hidroxiacetil)amino]-4-piridinil]metil]tio]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridincarboxamida.

5 23. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, en el que el éter cíclico es tetrahidrofurano.

24. Una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, el bencenosulfonato de acuerdo con la reivindicación 1.

10

25. Un agente oral o parenteral que contiene, como ingrediente activo, el bencenosulfonato de acuerdo con la reivindicación 1, para uso como un medicamento.