

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 893**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2011 E 11709771 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2547681**

54 Título: **Sal de tosilato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetrabenzo[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluorobencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico**

30 Prioridad:

19.03.2010 GB 201004677

19.03.2010 US 315468 P

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

29.01.2016

73 Titular/es:

VANTIA LIMITED (100.0%)
Epsilon House,Enterprise Road,Southampton
Science Park
Southampton SO16 7NS, GB

72 Inventor/es:

BATT, ANDRZEJ, ROMAN;
HANDY, RACHEL LOUISA CHARLOTTE;
ROE, MICHAEL BRYAN;
PEAL, VALERIE ELIZABETH;
GIBBS, TIMOTHY JOHN KENHARDT y
CHURCHLEY, DAVID RAYMOND

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 557 893 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).

Sal de tosilato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetrabenzo[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluorobencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico

Descripción

- 5 La presente invención se refiere a una sal de un antagonista de la vasopresina V_{1a} , una composición farmacéutica que la contiene y a su uso en terapia.
- 10 Las hormonas neurofisarias vasopresina (VP) y oxitocina (OT) son nonapéptidos cíclicos secretados por la glándula pituitaria posterior.
- Se conocen tres subtipos del receptor de VP y éstos se designan los receptores de V_{1a} , V_{1b} y V_2 . Solo un receptor de OT se ha caracterizado bien hasta la fecha.
- 15 La vasopresina actúa sobre los vasos sanguíneos, en los que es un potente vasoconstrictor, y sobre los riñones, en los que promueve la recaptación de agua, conduciendo a un efecto antidiurético.
- Los receptores de V_{1a} , V_{1b} y V_2 , además de los receptores de OT, son miembros de la superfamilia de siete receptores transmembranarios conocidos como receptores acoplados a la proteína G. Los receptores de V_{1a} median en la activación de la fosfolipasa C y la movilización del calcio intracelular. La localización de los receptores incluye plaquetas de la sangre, vasos sanguíneos, hepatocitos, cerebro y útero-cuello uterino. Así, un antagonista de V_{1a} puede tener efectos sobre cualquiera o todos de estos tejidos. Por ejemplo, se han citado los antagonistas selectivos de V_{1a} por tener utilidad clínica en dismenorrea, parto prematuro, hipertensión, enfermedad de Raynaud, edema cerebral, mareo, hiperlipidemia, cáncer de pulmón de células pequeñas, depresión, ansiedad, hiponatremia, cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva.
- 20 Con respecto a la dismenorrea se ha propuesto que la actividad miometrial aumenta marcadamente en mujeres con dismenorrea durante la menstruación. Se propone que la isquemia miometrial producida por la elevada contractilidad uterina podría explicar el dolor menstrual. Además, el primer día de la menstruación se han medido mayores concentraciones plasmáticas de vasopresina en mujeres dismenorreicas que en controles.
- En mujeres sanas sin dismenorrea, la infusión intravenosa de lisina-vasopresina produjo una disminución de la circulación sanguínea uterina, elevada contractilidad uterina y dolor tipo dismenorrea de ligero a moderado, siendo estos efectos inhibidos por un antagonista selectivo del receptor de V_{1a} humano (Bossmar, T. et al., *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (1997 Apr), 104(4), 471-7). Por tanto, se sabe que la vasopresina contrae las arterias uterinas humanas de un forma dependiente de la dosis y mediada por V_{1a} .
- 35 La evidencia anterior sugiere que un antagonista de V_{1a} sería un tratamiento apropiado y eficaz para dismenorrea (dismenorrea primaria y/o dismenorrea secundaria). Se toman pruebas adicionales del estudio clínico llevado a cabo en el antagonista selectivo de V_{1a} SR49059 ("Effect of SR49059, an orally active V_{1a} vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea". Brouard, R. et al., *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2000), 107(5), 614-619). Se encontró que hubo una disminución relacionada con la dosis en el dolor y disminución relacionada con la dosis en la cantidad de analgésico adicional tomado en comparación con pacientes que tomaban placebo.
- 40 La solicitud de patente internacional WO 03/016316 A1, publicada el 27 de febrero de 2003, desvela varios compuestos que se reivindica que son agonistas de oxitocina y que encuentran uso en el tratamiento de disfunción eréctil masculina. No se informa actividad de antagonista de V_{1a} . La solicitud de patente europea EP 1 449 844 A1, publicada el 25 de agosto de 2004, desvela varios compuestos que se reivindica que son antagonistas de V_{1a} y que encuentran uso en el tratamiento de dismenorrea primaria.
- 45 En la fabricación de formulaciones farmacéuticas, es importante que el compuesto activo esté en una forma en la que pueda manipularse y procesarse convenientemente con el fin de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable. Por consiguiente, la estabilidad química y la estabilidad física del compuesto activo son factores importantes. El compuesto activo, y las formulaciones que lo contienen, deben ser capaces de ser eficazmente guardadas durante periodos de tiempo apreciables, sin mostrar ningún cambio significativo en las características fisicoquímicas (por ejemplo, composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad) del compuesto activo.
- 50 Además, si el compuesto activo va a incorporarse en una forma de dosificación para administración por vía oral, tal como un comprimido, se desea que el compuesto activo sea fácilmente micronizado para dar un polvo con buenas propiedades de flujo para ayudar en la fabricación. Además, se desea que el compuesto activo sea soluble para permitir una absorción más rápida y elevada del compuesto activo tras la administración.
- 60 Se sabe que la fabricación de una forma física particular (o polimorfo), tal como una forma de sal, de un componente farmacéutico puede afectar muchos aspectos de sus propiedades en estado sólido y puede ofrecer
- 65

ventajas en aspectos de solubilidad, tasa de disolución, estabilidad química, propiedades mecánicas, factibilidad técnica, procesabilidad, farmacocinética y biodisponibilidad. Algunos de éstos se describen en "Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.) (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich). Métodos de fabricación de formas en estado sólido se describen en "Practical Process Research and Development", Neal G. Anderson (Academic Press, San Diego) y "Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry", Rolf Hilfiker (Ed) (Wiley VCH). El polimorfismo en cristales farmacéuticos se describe en Byrn (Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G., "Solid-State Chemistry of Drugs", SSCI Inc., West Lafayette, Indiana, 1999), Brittain, H.G., "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1999) o Bernstein (Bernstein, J., "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, 2002).

La solicitud de patente internacional WO 2006/021213 (PCT/DK2005/000540) describe una novedosa clase de antagonistas de la vasopresina que muestran alta potencia selectiva en el receptor de V_{1a} . Un antagonista de vasopresina descrito en el documento PCT/DK2005/000540 es la 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. La preparación de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico descrita en el documento PCT/DK2005/000540 da un sólido que es poco soluble y así menos adecuado para administración por vía oral. Ahora se ha encontrado posible preparar una sal de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene inesperadamente propiedades fisicoquímicas ventajosas y que puede ser adecuada para su uso en una formulación para administración por vía oral. En particular, se encontró inesperadamente que la forma de sal de la presente invención era 8x más soluble en agua que la base libre conocida de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Además, cuando se prueba en un modelo de rata de disponibilidad oral, se observaron mejoras significativas en la exposición al plasma tras la dosificación con la sal de la presente invención. A diferencia, la base libre conocida solo se absorbió mínimamente cuando se probó en el mismo modelo.

Así, según la presente invención, se proporciona una sal que es una sal de tosilato (para-toluenosulfonato) de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, en la que la sal está presente en la forma 1 como se define por las reivindicaciones adjuntas. En la presente solicitud esta sal puede denominarse la 'sal de tosilato'.

La sal de la presente invención se denomina en el presente documento la forma 1 de para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. El nombre 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico indica la estructura representada en la Figura A.

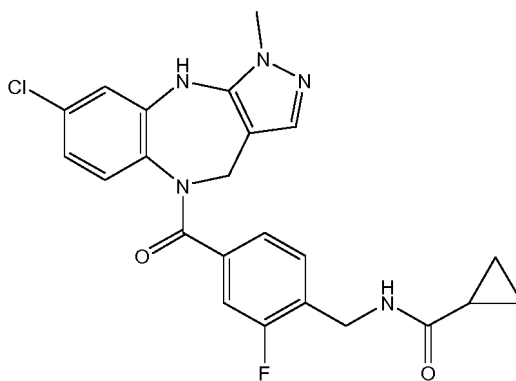


Figura A

La presente invención engloba solvatos (por ejemplo, hidratos) de la sal de tosilato reivindicada.

Hasta la fecha se han aislado y caracterizado siete formas físicas diferentes de la sal de tosilato de la presente invención (forma 1, forma 2, forma 3, forma 4, forma 5, forma 6 y forma 7). Las siete son formas de la sal de tosilato, es decir, para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Las formas 2-7 no se reivindican.

En la presente memoria descriptiva, los picos de difracción de rayos X de polvo (expresados en grados 2θ) se miden usando rayos X de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Å (alfa1) y 1,5444 Å (alfa2).

Así, la presente invención también proporciona una forma física (forma 1) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos

(radiación $K\alpha$ de Cu, expresados en grados 2θ) a aproximadamente:

- 5 (1) 8,2, 21,4, 23,3 y 25,8, o
 (2) 8,2, 12,2, 21,4, 23,3 y 25,8, o
 (3) 8,2, 12,2, 17,2, 21,4, 23,3 y 25,8

El término "aproximadamente" significa en este contexto que hay una incertidumbre en las mediciones de los grados 2θ de $\pm 0,2$ (expresados en grados 2θ).

10 La presente invención también proporciona una forma física (forma 1) de para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2θ) a aproximadamente 8,2, 12,2, 17,2, 20,4, 21,4, 23,3, 25,8 y 27,4.

15 La presente invención también proporciona una forma física (forma 1) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- 20 (1) 10,73, 4,15, 3,65 y 3,44, o
 (2) 10,73, 7,25, 4,15, 3,65 y 3,44, o
 (3) 10,73, 7,25, 5,17, 4,15, 3,65 y 3,44

25 La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 1 del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. La presente invención también proporciona una forma de sal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1.

30 La Figura 10 muestra un espectro de IR de la forma 1 del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de sal que se caracteriza por un espectro de IR que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 3359, 3281, 3197, 3067, 2926, aprox. 1682 (hombro), 1651, 1573, 1033 y 1009. El término "aproximadamente" significa en este contexto que los valores de cm^{-1} pueden variar, por ejemplo, hasta $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Adicionalmente, la presente invención proporciona una forma de sal que tiene un espectro de IR sustancialmente igual al mostrado en la Figura 10.

35 En el presente documento se desvela una forma física (forma 2) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación $K\alpha$ de Cu, expresados en grados 2θ) a aproximadamente:

- 40 (1) 7,9, 16,4, 19,3, y 25,1, o
 (2) 7,9, 16,4, 19,3, 21,6 y 25,1, o
 (3) 7,9, 16,4, 17,8, 19,3, 21,6 y 25,1.

45 También se desvela una forma física (forma 2) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2θ) a aproximadamente 7,9, 11,7, 16,4, 17,6, 17,8, 19,3, 21,6 y 25,1.

50 También se desvela una forma física (forma 2) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- 55 (1) 11,22, 5,39, 4,59, y 3,55, o
 (2) 11,22, 5,39, 4,59, 4,11 y 3,55, o
 (3) 11,22, 5,39, 4,98, 4,59, 4,11 y 3,55.

60 La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 2 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Se desvela una forma de sal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2.

65 En el presente documento se desvela una forma física (forma 3) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que

presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación $K\alpha$ de Cu, expresados en grados 2θ) a aproximadamente:

- 5 (1) 7,7, 18,6, 24,9 y 25,0, o
 (2) 7,7, 18,6, 20,4, 24,9 y 25,0, o
 (3) 7,7, 15,8, 18,6, 20,4, 24,9 y 25,0.

10 También se desvela una forma física (forma 3) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2θ) a aproximadamente 7,7, 11,9, 15,8, 17,6, 18,6, 20,4, 21,0, 23,1, 24,9 y 25,0.

15 También se desvela una forma física (forma 3) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- 20 (1) 11,52, 4,78, 3,57 y 3,55, o
 (2) 11,52, 4,78, 4,36, 3,57 y 3,55, o
 (3) 11,52, 5,61, 4,78, 4,36, 3,57 y 3,55.

25 La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 3 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Se desvela una forma de sal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 3.

30 En el presente documento se desvela una forma física (forma 4) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación $K\alpha$ de Cu, expresados en grados 2θ) a aproximadamente:

- 35 (1) 10,8, 15,4, 18,8 y 24,9, o
 (2) 10,8, 15,5, 18,8, 21,3 y 24,9, o
 (3) 10,8, 15,5, 18,8, 21,3, 21,6 y 24,9.

40 También se desvela una forma física (forma 4) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2θ) a aproximadamente 7,8, 10,8, 15,5, 15,6, 17,8, 18,8, 19,3, 20,6, 21,3, 21,6 y 24,9.

45 También se desvela una forma física (forma 4) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- (1) 8,21, 5,73, 4,72 y 3,58, o
 (2) 8,21, 5,73, 4,72, 4,18 y 3,58, o
 (3) 8,21, 5,73, 4,72, 4,18, 4,10 y 3,58.

50 La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 4 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Se desvela una forma de sal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 4.

55 En el presente documento se desvela una forma física (forma 5) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación $K\alpha$ de Cu, expresados en grados 2θ) a aproximadamente:

- 60 (1) 17,8, 20,3, 23,2, y 28,5, o
 (2) 7,7, 17,8, 20,3, 23,2, y 28,5, o
 (3) 7,7, 17,8, 20,3, 23,2, 28,2 y 28,5.

65 También se desvela una forma física (forma 5) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2θ) a

aproximadamente 7,7, 17,8, 18,8, 20,3, 21,0, 23,2, 24,5, 25,1, 28,2 y 28,5.

También se desvela una forma física (forma 5) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- (1) 4,99, 4,36, 3,84, y 3,13, o
- (2) 11,43, 4,99, 4,36, 3,84, y 3,13, o
- (3) 11,43, 4,99, 4,36, 3,84, 3,17 y 3,13.

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 5 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Se desvela una forma de sal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 5.

También se desvela una forma física (forma 6) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación K α de Cu, expresados en grados 2 θ) a aproximadamente:

- (1) 15,5, 18,2, 21,6 y 25,9, o
- (2) 15,5, 18,2, 20,1, 21,6 y 25,9, o
- (3) 15,5, 18,2, 20,1, 20,8, 21,6 y 25,9.

También se desvela una forma física (forma 6) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2 θ) a aproximadamente 7,5, 15,5, 18,2, 20,1, 20,8, 21,6, 27,3 y 25,9.

También se desvela una forma física (forma 6) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- (1) 5,71, 4,88, 4,12 y 3,44, o
- (2) 5,71, 4,88, 4,42, 4,12 y 3,44, o
- (3) 5,71, 4,88, 4,42, 4,27, 4,12 y 3,44.

La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 6 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Se desvela una forma de sal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 6.

La Figura 11 muestra un espectro de IR de la forma 6 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Se desvela una forma de sal que se caracteriza por un espectro de IR que tiene picos característicos expresados en cm⁻¹ a aproximadamente 1653, 1549, 1497, 1443, 1420, 1382, 1320, 1223, 1149, 1123, 1032, 1008, 931, 811 y 683. El término "aproximadamente" significa en este contexto que los valores de cm⁻¹ pueden variar, por ejemplo, hasta ± 1 cm⁻¹. Adicionalmente, se desvela una forma de sal que tiene un espectro de IR sustancialmente igual al mostrado en la Figura 11.

En el presente documento se desvela una forma física (forma 7) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación K α de Cu, expresados en grados 2 θ) a aproximadamente:

- (1) 7,9, 15,8, 21,6 y 32,7, o
- (2) 7,9, 15,8, 21,6, 23,5 y 32,7, o
- (3) 7,9, 15,8, 20,1, 21,6, 23,5 y 32,7.

También se desvela una forma física (forma 7) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2 θ) a

aproximadamente 7,9, 15,8, 19,9, 20,1, 20,7, 21,3, 21,6, 23,2, 23,5, 27,0 y 32,7.

También se desvela una forma física (forma 7) del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- (1) 11,26, 5,60, 4,11 y 2,74, o
- (2) 11,26, 5,60, 4,11, 3,78 y 2,74, o
- (3) 11,26, 5,60, 4,41, 4,11, 3,78 y 2,74.

La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 7 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Se desvela una forma de sal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 7.

La Figura 12 muestra un espectro de IR de la forma 7 desvelada del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. Se desvela una forma de sal que se caracteriza por un espectro de IR que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 1675, 1656, 1625, 1572, 1500, 1418, 1378, 1298, 1221, 1154, 1123, 1092, 1035, 1011, 935, 890, 866, 813 y 683. El término "aproximadamente" significa en este contexto que los valores de cm^{-1} pueden variar, por ejemplo, hasta $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Adicionalmente, se desvela una forma de sal que tiene un espectro de IR sustancialmente igual al mostrado en la Figura 12.

La sal de tosilato de la presente invención puede existir en tanto formas sin solvatar como solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad de uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el disolvente es agua.

La sal de tosilato de la presente invención puede prepararse del siguiente modo: Se combina una mezcla de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (preparada por el método descrito en el documento PCT/DK2005/000540) y ácido para-toluenosulfónico en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol) y se agita a una temperatura adecuada (por ejemplo, 20 a 25 °C) durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 6 a 24 horas). Entonces se elimina el disolvente (por ejemplo, mediante evaporación rotatoria). El material seco puede entonces suspenderse en un disolvente adecuado (por ejemplo, t-butil metil éter) y luego sonicarse durante un tiempo adecuado (por ejemplo, 2 a 6 horas) a una temperatura adecuada (por ejemplo, 50 a 70 °C). Entonces, los sólidos pueden recogerse (por ejemplo, por centrifugación) y secarse a vacío dando para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico en forma amorfa.

La forma física 1 (la forma reivindicada) puede prepararse, por ejemplo, calentando la forma amorfa, preparada como se ha descrito anteriormente, en acetona con agitación a aprox. 60 °C durante aprox. 90 minutos. Entonces, los sólidos pueden recogerse (por ejemplo, por centrifugación) y secarse a vacío dando la forma física 1.

Alternativamente, la forma física 1 puede prepararse añadiendo acetonitrilo y acetato de etilo a una disolución de la forma amorfa en tolueno/isobutanol, enfriando la mezcla y luego sembrándola con cristales de la forma física 1. Después del enfriamiento y agitación adicional, los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y luego se secaron dando la forma física 1.

Como se menciona previamente, la sal de tosilato de la presente invención tiene varias aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la vasopresina V_{1a} .

Por consiguiente, la presente invención proporciona para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, como se define en las reivindicaciones 1 a 3, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento, para su uso en terapia.

Se desvela el uso de para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por receptores de la vasopresina V_{1a} .

La presente invención también proporciona para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, como se define en las reivindicaciones 1 a 3, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por receptores de la vasopresina

V_{1a}, específicamente dismenorrea.

Se desvela un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por receptores de la vasopresina V_{1a}, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento.

Como se ha reivindicado, la enfermedad o afección mediada por receptores de la vasopresina V_{1a} es dismenorrea (dismenorrea primaria y/o dismenorrea secundaria). También en el presente documento se desvelan parto prematuro, hipertensión, enfermedad de Raynaud, edema cerebral, mareo, hiperlipidemia, cáncer de pulmón de células pequeñas, depresión, ansiedad, hiponatremia, cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva.

En el contexto de la presente invención, referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, a menos que haya indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapia", "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de la misma forma.

La sal de tosilato de la presente invención puede administrarse sola o en combinación con uno o varios de otros fármacos. Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier componente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención que puede conferir o bien una característica funcional (es decir, control de la tasa de liberación de fármaco) y/o bien una no funcional (es decir, adyuvante de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá a gran grado de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de la sal de tosilato de la presente invención y métodos para su preparación serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de la sal de tosilato de la invención normalmente está en el intervalo 0,01 mg y 1000 mg, o entre 0,1 mg y 250 mg, o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, encontrarse fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente de 60 kg a 70 kg. El médico podrá fácilmente determinar dosis para sujetos cuyo peso se encuentra fuera de este intervalo, tal como lactantes y ancianos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[*f*]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico como se define en las reivindicaciones 1 a 3, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo, a la piel o al pulmón y/o vías respiratorias) en la forma, por ejemplo, de cremas, disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, por administración por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente.

En una realización de la invención, el principio activo se administra por vía oral. La administración por vía oral puede implicar tragar, de manera que el compuesto entre en el tubo gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la que el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Formulaciones adecuadas para administración por vía oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semi-sólido y líquido (incluyendo múltiples fases o sistemas dispersos) tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano-partículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido); chicles; geles; formas de dosificación de rápida dispersión; películas; óvulos; esprays; y parches bucal/mucoadhesivos.

También pueden diseñarse formulaciones adecuadas para administración por vía oral para administrar la sal de tosilato en un manera de liberación inmediata o en una manera sostenida de la tasa, en las que el perfil de liberación puede ser retardado, pulsado, controlado, sostenido o retardado y sostenido o modificado de tal manera que se optimice la eficacia terapéutica de dicha sal de tosilato. Se conocen en la técnica medios para administrar compuestos en una manera sostenida de la tasa e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con

dichos compuestos para controlar su liberación.

Ejemplos de polímeros de tasa sostenida incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden usarse para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Ejemplos de polímeros de tasa sostenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, goma xantana, polimetacrilatos, poli(óxido de etileno) y polietilenglicol.

Formulaciones líquidas (incluyendo múltiples fases y sistemas dispersos) incluyen emulsiones, suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

La sal de tosilato de la invención también puede usarse en formas de dosificación de disolución rápida de disgregación rápida tales como aquellas descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

La formulación de comprimidos se trata en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes. En los ejemplos se presentan las siguientes figuras:

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 1 del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 2 comparativa del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 3: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 3 comparativa del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 4: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 4 comparativa del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 5: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 5 comparativa del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 6: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 6 comparativa del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 7: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma física 7 comparativa del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 8: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico comparativa (base libre).

Figura 9: Exposiciones a plasma tras la administración por vía oral de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (base libre) y para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (sal de tosilato) en 0,5 % de HPMC (n=4/grupo)

Figura 10: Espectro de infrarrojos de la forma física 1 del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 11: Espectro de infrarrojos de la forma física comparativa 6 del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Figura 12: Espectro de infrarrojos de la forma física comparativa 7 del para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico.

Detalles experimentales generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario. Todos los disolventes y reactivos comerciales se usaron como se recibieron.

Los espectros de RMN ^1H se registraron en un espectrómetro Jeol EX 270 (270 MHz) o Bruker Avance III (400 MHz) con referencia a disolvente de deuterio (CDCl_3 , a menos que se establezca de otro modo) y a TA. Se obtuvieron iones moleculares usando CL-EM, que se llevó a cabo usando una columna Chromolith Speedrod RP-18e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal del 10 % al 90 % de 0,1 % de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$ en 0,1 % de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ durante 11 min, velocidad de flujo 1,5 ml/min. Se recogieron datos usando un espectrómetro de masas Thermofinnigan Surveyor MSQ con ionización por electropulverización conjuntamente con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC. Los nombres químicos se generaron usando el software Autonom proporcionado como parte del paquete ISIS Draw de MDL Information Systems.

Se usaron dos métodos para medir los termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC):

1) Usando un calorímetro diferencial de barrido Diamond de Perkin-Elmer (equipado con una unidad de enfriamiento de nitrógeno líquido), con platillos de aluminio y tapas no herméticas. Los pesos de las muestras variaron entre 1-2 mg. El procedimiento se llevó a cabo bajo un flujo de gas helio (20 ml/min) y la temperatura se estudió de 20 a 300 °C a una tasa constante de aumento de la temperatura de 200 °C por minuto. Antes del análisis, el instrumento se calibró para la temperatura y flujo de calor usando un patrón de referencia de indio.

2) Usando un modelo DSC 12E de Mettler con enfriamiento externo usando un baño de circulación Julabo F 25. Las muestras se pesan en crisoles de aluminio y luego se sellaron con una tapa de pinchazos por aguja. Se aplicó una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto y se usó un platillo de DSC sellado vacío como referencia.

Se usaron dos métodos de medición de infrarrojos:

1) Usando un espectrómetro Thermo Nicolet Avatar FT-IR con el software de procesamiento de datos Omnic. Se trituró una muestra de aproximadamente 3 mg con 300 mg de bromuro de potasio y se comprimió a vacío en una pella en una prensa hidráulica. El espectro de la pella se registró en la región de infrarrojos del espectro entre 400 cm^{-1} y 4000 cm^{-1} .

2) Usando un Bruker Tensor 27. Se registra el espectro entre 550 cm^{-1} y 4000 cm^{-1} .

Se obtuvieron espectros de ultravioleta con disoluciones de muestras de prueba en acetonitrilo (calidad de UV lejano - corte de 190 nm) usando un espectrofotómetro SpectroMax UV en cubetas de cuarzo. Se generó un espectro durante 200-600 nm con incrementos de 1 nm a 25 °C. El espectro obtenido del análisis de la cubeta rellena del blanco de acetonitrilo se restó del de la muestra de prueba.

La precisa determinación de masas se realizó en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (TOF) Waters LCT premier, optimizado para la resolución en electropulverización iónica de modo positivo W antes de realizarse una calibración con formiato de sodio. Se preparó una disolución de reserpina y nifedipina y se infundió en la fuente de iones dando iones moleculares de entre 100 y 250 cps y se adquirió un espectro de masas durante 2 minutos en modo MCA. Entonces se introdujo una disolución de muestra de prueba en este flujo a una tasa de flujo y concentración adecuados para producir un ión molecular del mismo intervalo de intensidad que los dos iones calibrantes. Los datos se adquirieron durante 2 minutos en modo MCA.

Se recogieron patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) usando pesos de muestra de aproximadamente 2-10 mg, que se comprimieron suavemente en el portamuestras de sílice oblicuamente cortado individual de fondo cero de XRPD. La muestra se cargó entonces en un difractómetro Philips X-Pert MPD o un difractómetro Philips X-Pert PRO y se analizó usando las siguientes condiciones experimentales:

Ánodo de tubo: Cu

Tensión del generador: 40 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Longitud de onda alfa1: 1,5406 Å

Longitud de onda alfa2: 1,5444 Å

Ángulo inicial [2θ]: 5

Ángulo final [2θ]: 50

Tiempo por etapa: 2,5 segundos (X-Pert MPD) o 31 segundos (X-Pert Pro)

4-(6-Cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzofluzuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (base libre)

El compuesto del título puede prepararse por el método descrito en el documento PCT/DK2005/000540.

El producto que surge del método descrito en el documento PCT/DK2005/000540 puede recristalizarse. El

compuesto del título (19,75 g, 43,5 mmoles) se recogió en etanol a reflujo (250 ml). A la disolución se añadió agua caliente (500 ml). La disolución se dejó enfriar lentamente sin agitación y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Entonces se agitó la suspensión resultante en un baño de hielo durante 1 hora y el precipitado se recogió por filtración a vacío. El sólido se secó a 55 °C durante 6 horas. Se secó adicionalmente a temperatura ambiente a vacío durante 16 horas. Finalmente se secó durante 24 horas a temperatura ambiente, a vacío, sobre pentóxido de fósforo para proporcionar agujas blancas finas (rendimiento 18,49 g, 94 %).

Punto de fusión (tubo capilar) 235-237 °C

Punto de fusión aproximadamente 235 °C (Método 1 de DSC, temperatura de aparición)

RMN ¹H (270 MHz, d₆ DMSO) δ 0,65-0,67 (4H, m), 1,53-1,62 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,93 (1H, d, J=14,6Hz), 4,23 (2H, d, J=5,4Hz), 5,62 (1H, d, J=14,6Hz), 6,71 (1H, d, J=8,4Hz), 6,84 (1H, d, J=8,4Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,37 (1H, s), 8,52 (1H, t, J=5,4Hz), 8,80 (1H, s) ppm.

Un difractograma de XRPD de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico se muestra en la Figura 8.

Para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (no reivindicado como tal)

Se disolvieron 2,50 g de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (5,52 mmoles) en 20 ml de metanol junto con 6,4 ml (5,79 mmoles) de ácido para-toluenosulfónico 0,905 M. La disolución se agitó y el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria. El material seco se suspendió en 20 ml de t-butil metil éter y se sonicó a 60 °C durante 4 horas. La muestra se centrifugó para separar el material sólido del sobrenadante y el material sólido se secó a vacío. La muestra de sal de tosilato así obtenida se denomina en lo sucesivo la forma amorfa.

Forma física 1

La forma amorfa (como se prepara en el presente documento anteriormente) se agitó en acetona (100 ml) a 60 °C durante 90 minutos. La muestra se centrifugó para separar el material sólido del sobrenadante y el material sólido se secó a vacío. Se confirmó la satisfactoria formación de sal por XRPD y microanálisis.

Microanálisis (1); C 57,37 %, H 4,37 %, N 11,29 %

Microanálisis (2); C 57,48 %, H 4,54 %, N 11,32 %

(Teórico; C 57,55 %, H 4,67 %, N 11,19 %)

Punto de fusión 204 °C (Método 1 de DSC, temperatura de aparición)

Se presenta un espectro de XRPD de forma 1 en la Figura 1.

Tabla de posición de picos: -

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
6.1161	3.34	0.2362	14.43917	0.97
7.943	47.11	0.0787	11.12174	13.71
8.2299	88.19	0.0984	10.73471	25.67
9.3698	3.05	0.0984	9.43122	0.89
10.5529	34.27	0.0787	8.37633	9.98
11.2676	11.95	0.1968	7.84657	3.48
12.1963	55.78	0.2755	7.25109	16.23
12.766	13.36	0.1574	6.92879	3.89
13.6021	10.43	0.059	6.50467	3.04
14.8254	6.53	0.1968	5.97061	1.9
15.3878	25.92	0.0984	5.75362	7.54
15.994	34.13	0.1968	5.5369	9.93
16.4933	44.2	0.059	5.37039	12.86
17.042	70.38	0.059	5.19868	20.48
17.1468	97.28	0.059	5.16715	28.31

ES 2 557 893 T3

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
5	17.8394	82.75	0.059	4.96806	24.08
	18.603	38.25	0.1574	4.76582	11.13
	20.017	66.67	0.059	4.43225	19.4
	20.3803	138.83	0.059	4.35405	40.41
10	20.6727	85.98	0.0787	4.29312	25.02
	21.3778	157.97	0.0984	4.15308	45.98
	22.286	47.1	0.0984	3.98585	13.71
15	23.2746	343.58	0.2165	3.81874	100
	24.3462	51.85	0.0984	3.65303	15.09
	24.9376	18.38	0.1574	3.56772	5.35
20	25.8448	133.7	0.096	3.4445	38.91
	25.9441	116.19	0.0984	3.43155	33.82
	26.6827	42.7	0.0984	3.33821	12.43
25	27.4416	98.17	0.059	3.24759	28.57
	27.927	30.81	0.2362	3.19224	8.97
	28.7954	11.42	0.2362	3.09791	3.32
30	29.3851	9.39	0.1574	3.03707	2.73
	29.9507	55.11	0.2362	2.981	16.04
	31.1679	24.04	0.3149	2.86729	7
35	32.0789	20.95	0.3149	2.78792	6.1
	33.2414	38.6	0.1968	2.69302	11.24
	33.8327	11.92	0.2362	2.6473	3.47
40	34.83	13.75	0.1968	2.57375	4
	35.8516	13.35	0.1181	2.50272	3.88
	36.4467	11.9	0.3149	2.46321	3.46
45	37.3372	7.44	0.1968	2.40648	2.16
	38.0824	13.03	0.3149	2.36109	3.79
	38.8091	15.76	0.2755	2.31853	4.59
50	39.6495	17.75	0.2362	2.2713	5.17
	40.5044	11.09	0.3149	2.22531	3.23
	42.0942	34.92	0.0787	2.14487	10.16
55	43.3899	13.1	0.3936	2.08378	3.81
	44.4489	12.18	0.6298	2.03656	3.54
	45.9299	11.9	0.7872	1.97428	3.46
60	47.2866	6.07	0.6298	1.92075	1.77
	49.1985	13.44	0.384	1.85049	3.91

Otras cantidades de la forma 1 se prepararon del siguiente modo:

65 Se añadió una disolución de para-ácido toluenosulfónico monohidratado en iso-butanol a una disolución de 4-

(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico en tolueno/iso-butanol. Se añadieron acetonitrilo y acetato de etilo. La disolución se dejó enfriar y se sembró con cristales del compuesto del título (como se prepara en el presente documento anteriormente). Después del enfriamiento y agitación adicional, el producto se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó.

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO (80 mg/ml)) δ 0,63-0,65 (4H, m), 1,60-1,66 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,02 (1H, d, J=14,5Hz), 4,26 (2H, d, J=5,8Hz), 5,72 (1H, d, J=14,5Hz), 6,86 (1H, dd, J=2,1, 8,5Hz), 6,94 (1H, d, J=8,5Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,14-7,18 (3H, m), 7,48 (1H, d, J=2,1Hz), 7,55 (2H, d, J=8,0Hz), 7,86 (1H, s), 8,56 (1H, t, J=5,8Hz), 9,45 (1H, s), 10,71 (1H, s a) ppm.

RMN ¹³C (400 MHz, d₆ DMSO (80 mg/ml)) δ 6,35, 13,42, 20,64, 35,00, 35,53, 42,34, 102,78, 114,09, 119,72, 122,01, 123,35, 125,42, 127,92, 128,16, 128,79, 131,28, 131,94, 132,42, 133,11, 136,24, 138,04, 141,72, 144,96, 157,69, 160,12, 166,73, 172,79 ppm.

Las frecuencias de espectroscopía de infrarrojos, consisten en al menos longitudes de onda de aproximadamente 3359, 3281, 3197, 3067, 2926, aprox. 1682 (hombro), 1651, 1573, 1033, 1009 cm⁻¹. El término "aproximadamente" significa en este contexto que los valores de cm⁻¹ pueden variar, por ejemplo, hasta ± 1 cm⁻¹. El espectro se presenta en la Figura 10.

Las absorciones de ultravioleta (10 μM) muestran máximos de absorción a longitudes de onda 223 y 277 nm.

Espectrometría de masas precisa; 454,1446 [M+H]⁺ (error de 1,97 ppm) y 476,1266 [M+Na]⁺ (error de 0,29 ppm).

CL-EM: m/z = 454,14, 456,10 (MH⁺), RT = 6,14 min. De acuerdo con la abundancia natural de isótopos de cloro ³⁵Cl y ³⁷Cl.

Formas físicas 2-4 comparativas

En general, la sal de tosilato (50 mg) se disolvió o se suspendió en una mezcla de disolvente / antidisolvente y se agitó durante 24 horas a -20 °C. Los detalles de los disolventes se muestran en la siguiente tabla. Los sólidos resultantes se aislaron eliminando el sobrenadante y secando los sólidos a vacío. En experimentos en los que no se observó precipitación, las disoluciones se concentraron mediante evaporación rotatoria dando un precipitado que se filtró y se secó a vacío.

Todas las muestras se caracterizaron por DSC (Método 1, véanse los datos en la siguiente Tabla).

Condiciones de cristalización	Formulario asignado	DSC temperatura de inicio aproximada
Etanol: acetato de etilo (20:80)	Formulario 2	204 °C
Acetona: acetonitrilo (80:20)	Formulario 3	179 °C
Acetona: octanol (60:40)	Formulario 3	179 °C
Acetona: dioxano (40:60)	Formulario 4	170 °C

Todas las muestras se analizaron por XRPD (véanse las Figuras 2 a 4).

Tabla de posición de picos:

Sal de tosilato (forma 2)

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]	Anchura punta [°2Th.]
5.5852	26.09	0.0590	15.81050	4.41	0.0708
6.7260	3.23	0.3149	13.13123	0.55	0.3779
7.8725	435.64	0.0984	11.22122	73.61	0.1181
8.2567	48.03	0.1181	10.69994	8.12	0.1417
9.1096	2.72	0.0787	9.69998	0.46	0.0945
10.8640	49.00	0.0590	8.13717	8.28	0.0708

ES 2 557 893 T3

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]	Anchura punta [°2Th.]
	11.0557	45.04	0.0590	7.99648	7.61	0.0708
5	11.2936	26.91	0.0394	7.82860	4.55	0.0472
	11.6469	100.25	0.0984	7.59190	16.94	0.1181
	11.8443	76.32	0.0984	7.46578	12.90	0.1181
10	12.3887	18.44	0.2362	7.13894	3.12	0.2834
	13.6633	66.80	0.1574	6.47567	11.29	0.1889
	15.1063	106.95	0.0590	5.86021	18.07	0.0708
15	15.2603	113.05	0.0787	5.80142	19.10	0.0945
	16.4429	186.81	0.0787	5.38672	31.57	0.0945
	16.5987	185.42	0.1181	5.33651	31.33	0.1417
20	17.6146	240.69	0.0984	5.03097	40.67	0.1181
	17.8134	341.65	0.0787	4.97526	57.73	0.0945
	18.0458	45.15	0.0787	4.91171	7.63	0.0945
25	18.5284	10.28	0.0787	4.78486	1.74	0.0945
	19.3406	591.82	0.2362	4.58570	100.00	0.2834
	20.2575	178.75	0.1440	4.38016	30.20	0.1728
30	21.2995	166.08	0.1200	4.16818	28.06	0.1440
	21.6122	279.63	0.0960	4.10857	47.25	0.1152
	22.6862	85.03	0.2400	3.91643	14.37	0.2880
35	23.2749	105.07	0.0960	3.81869	17.75	0.1152
	23.6400	58.45	0.1920	3.76053	9.88	0.2304
	24.3041	42.43	0.0960	3.65927	7.17	0.1152
40	24.5957	133.24	0.1200	3.61653	22.51	0.1440
	25.0710	183.05	0.1680	3.54903	30.93	0.2016
	25.5397	52.98	0.1440	3.48495	8.95	0.1728
45	26.0123	220.20	0.2160	3.42270	37.21	0.2592
	26.2799	102.99	0.0720	3.38846	17.40	0.0864
	26.7498	185.69	0.0960	3.32999	31.38	0.1152
50	27.1230	131.23	0.1200	3.28502	22.17	0.1440
	27.9007	66.18	0.0720	3.19519	11.18	0.0864
	28.5086	138.06	0.1200	3.12842	23.33	0.1440
55	28.9197	71.48	0.1440	3.08488	12.08	0.1728
	29.9362	45.33	0.1200	2.98241	7.66	0.1440
	30.4258	69.73	0.0720	2.93552	11.78	0.0864
60	30.8373	38.85	0.1920	2.89728	6.57	0.2304
	31.2658	54.21	0.1920	2.85854	9.16	0.2304
	31.5814	35.21	0.1440	2.83069	5.95	0.1728
65	32.1715	32.30	0.1200	2.78010	5.46	0.1440

ES 2 557 893 T3

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]	Anchura punta [°2Th.]
5	32.8002	52.33	0.2400	2.72824	8.84	0.2880
	33.1579	126.94	0.0960	2.69962	21.45	0.1152
	34.0294	14.13	0.2880	2.63245	2.39	0.3456
	34.6522	19.52	0.1440	2.58654	3.30	0.1728
10	35.8417	67.86	0.3840	2.50338	11.47	0.4608
	36.5011	43.80	0.1920	2.45966	7.40	0.2304
	37.6759	43.99	0.1440	2.38562	7.43	0.1728
15	38.2690	91.76	0.2400	2.35000	15.50	0.2880
	39.8063	79.06	0.1440	2.26271	13.36	0.1728
	40.7873	30.36	0.1920	2.21053	5.13	0.2304
20	41.5470	19.10	0.2400	2.17185	3.23	0.2880
	42.7075	16.08	0.3840	2.11548	2.72	0.4608
	43.9531	83.43	0.0720	2.05837	14.10	0.0864
25	44.9161	23.18	0.2880	2.01645	3.92	0.3456
	45.5644	33.46	0.2400	1.98926	5.65	0.2880
	45.9890	31.91	0.2400	1.97187	5.39	0.2880
30	46.6160	33.76	0.5760	1.94680	5.70	0.6912
	46.8650	37.96	0.1440	1.93704	6.41	0.1728
	47.6557	49.06	0.3840	1.90673	8.29	0.4608
35	48.1107	47.74	0.1920	1.88975	8.07	0.2304

Sal de tosilato (forma 3)

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
40	5.5427	19.32	0.1181	15.93150	4.50
	7.6664	213.40	0.1378	11.52243	49.76
45	10.8685	43.47	0.0984	8.13378	10.14
	11.3118	23.69	0.0590	7.81601	5.52
	11.8783	71.63	0.1574	7.44451	16.70
50	12.4856	28.06	0.1181	7.08374	6.54
	13.3728	17.56	0.1181	6.61569	4.10
	14.9932	79.91	0.0787	5.90417	18.63
55	15.3422	103.94	0.0590	5.77062	24.24
	15.7859	160.13	0.0984	5.60942	37.34
	15.8954	112.39	0.0787	5.57101	26.20
60	16.6305	126.20	0.1181	5.32637	29.43
	17.2303	105.21	0.0787	5.14229	24.53
	17.5359	160.07	0.1181	5.05336	37.32
65	17.8852	87.61	0.1181	4.95546	20.43

ES 2 557 893 T3

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
5	18.5645	197.35	0.1378	4.77563	46.02
	19.1490	94.84	0.0960	4.63116	22.11
	19.2080	117.20	0.0590	4.61707	27.33
	19.6616	14.04	0.1968	4.51156	3.27
10	20.3608	184.55	0.1574	4.35818	43.03
	21.0420	221.33	0.0984	4.21860	51.61
	21.7704	167.69	0.0984	4.07907	39.10
15	22.1229	75.35	0.0787	4.01487	17.57
	22.4595	148.99	0.0787	3.95546	34.74
	23.0876	156.55	0.0984	3.84924	36.50
20	23.7110	54.07	0.0787	3.74943	12.61
	24.1983	37.32	0.2362	3.67502	8.70
	24.9297	311.69	0.1200	3.56884	72.68
25	25.0295	428.88	0.1378	3.55483	100.00
	26.0518	168.55	0.1378	3.41761	39.30
	26.8205	77.14	0.3149	3.32138	17.99
30	27.5978	37.37	0.1968	3.22957	8.71
	28.0013	46.02	0.1574	3.18393	10.73
	28.4970	133.63	0.1968	3.12966	31.16
35	28.7856	43.70	0.0787	3.09894	10.19
	29.6274	18.50	0.1574	3.01278	4.31
	30.9028	28.47	0.1968	2.89129	6.64
40	31.8038	42.81	0.1968	2.81140	9.98
	32.9329	47.70	0.1574	2.71755	11.12
	33.9440	12.89	0.1968	2.63888	3.00
45	34.7539	37.92	0.1968	2.57921	8.84
	36.1237	20.57	0.0984	2.48449	4.80
	36.9574	18.49	0.2362	2.43034	4.31
50	37.6271	25.80	0.1574	2.38860	6.02
	38.1091	30.58	0.1968	2.35949	7.13
	38.6076	10.76	0.1968	2.33016	2.51
55	39.8057	16.11	0.9446	2.26275	3.76
	40.8286	12.41	0.0984	2.20839	2.89
	41.1459	7.04	0.6298	2.19209	1.64
60	42.5236	30.34	0.1968	2.12420	7.07
	43.9909	27.09	0.2362	2.05669	6.32
	45.1491	10.17	0.1574	2.00659	2.37
65	45.7194	28.71	0.2362	1.98288	6.69

ES 2 557 893 T3

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
46.3312	21.00	0.1968	1.95810	4.90
48.2114	14.83	0.1920	1.88604	3.46

5

Sal de tosilato (forma 4)

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
7.7464	174.31	0.1181	11.40356	49.85
10.7629	100.88	0.1181	8.21333	28.85
11.1226	38.60	0.0590	7.94855	11.04
11.7735	51.39	0.1181	7.51053	14.70
12.4248	7.69	0.1574	7.11828	2.20
13.1511	17.41	0.1181	6.72672	4.98
14.6024	45.10	0.1968	6.06127	12.90
15.4450	129.55	0.0787	5.73245	37.05
15.6113	135.32	0.0590	5.67174	38.70
15.9392	96.72	0.1181	5.55582	27.66
16.7372	72.73	0.0787	5.29267	20.80
16.8295	79.44	0.0590	5.26386	22.72
17.1153	68.92	0.1574	5.17657	19.71
17.7858	226.01	0.1378	4.98293	64.64
18.0639	62.60	0.1181	4.90681	17.90
18.8021	241.42	0.1181	4.71580	69.05
19.2754	174.67	0.1378	4.60107	49.95
19.9134	24.52	0.1181	4.45507	7.01
20.5634	210.44	0.1574	4.31569	60.19
20.8227	187.80	0.1378	4.26252	53.71
21.2636	201.68	0.1181	4.17514	57.68
21.6334	213.61	0.1968	4.10459	61.09
22.2111	117.30	0.0984	3.99912	33.55
22.6910	32.27	0.0394	3.91562	9.23
23.4259	182.97	0.0984	3.79442	52.33
23.8408	76.08	0.1574	3.72932	21.76
24.2765	173.88	0.1378	3.66337	49.73
24.8450	349.65	0.1181	3.58081	100.00
25.5485	38.62	0.1574	3.48378	11.05
25.6937	53.02	0.0590	3.46441	15.16
26.3244	171.38	0.0590	3.38283	49.01
26.8167	71.60	0.1968	3.32183	20.48
27.2923	64.28	0.1574	3.26502	18.39

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 557 893 T3

	Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
5	27.5244	26.77	0.0984	3.23802	7.66
	27.8961	70.69	0.2362	3.19570	20.22
	28.3790	180.78	0.1771	3.14241	51.70
	29.0096	44.09	0.0787	3.07553	12.61
10	29.8649	48.54	0.1574	2.98936	13.88
	30.2431	39.86	0.0590	2.95284	11.40
	30.7704	19.29	0.0787	2.90342	5.52
15	31.1063	20.06	0.1181	2.87283	5.74
	31.5035	17.78	0.1574	2.83751	5.08
	31.8259	41.68	0.0590	2.80950	11.92
20	32.1507	45.97	0.1968	2.78185	13.15
	32.5549	18.36	0.1181	2.74824	5.25
	33.2454	25.53	0.1574	2.69271	7.30
25	33.9996	29.07	0.1968	2.63468	8.31
	34.3994	30.21	0.1574	2.60497	8.64
	34.7436	17.87	0.1968	2.57995	5.11
30	35.4357	32.82	0.2755	2.53113	9.39
	36.4511	13.59	0.2362	2.46292	3.89
	37.0563	36.56	0.1968	2.42408	10.46
35	38.1537	37.61	0.1968	2.35684	10.76
	38.5425	24.30	0.1968	2.33395	6.95
	39.1407	9.10	0.1968	2.29965	2.60
40	40.3633	20.73	0.3149	2.23277	5.93
	40.8758	17.67	0.1968	2.20595	5.05
	41.7350	9.28	0.3936	2.16250	2.65
45	43.2701	41.85	0.0787	2.08927	11.97
	44.0503	19.05	0.1574	2.05406	5.45
	44.6658	27.99	0.0984	2.02717	8.01
50	46.4165	24.71	0.1968	1.95471	7.07
	47.7596	28.50	0.0590	1.90282	8.15
	48.6633	16.95	0.1920	1.86958	4.85

55

Los datos de RMN mostraron que todas las muestras estuvieron presentes como la sal y que la estequiometría fue 1:1. Los datos de microanálisis (C, H, N) también confirmaron la formación de sal (véase la tabla a continuación).

60

65

Nombre muestra	Carbón Teorético %	Hidrógeno Teorético %	Nitrógeno Teorético %	Carbón Experimental %	Hidrógeno Experimental %	Nitrógeno Experimental %
5 Formulario 2	57.55	4.67	11.19	57.65 57.55	4.57 4.40	10.89 11.01
10 Formulario 3	57.55	4.67	11.19	57.53 57.58	4.68 4.59	10.89 10.79
Formulario 4	57.55	4.67	11.19	57.88 57.91	4.42 4.45	10.90 10.80

15 **Forma física comparativa 5**

Se preparó una disolución de la sal de tosilato (100 mg/ml) en metanol. Se dispensó una alícuota en una placa de 96 pocillos y se añadió 1 ml de tetrahidrofurano (THF) para proporcionar un precipitado. El exceso de disolvente se decantó y los cristales se secaron a vacío durante 24 horas.

20 La muestra se analizó por XRPD (véase la Figura 5).

Tabla de posición de picos:

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
7.3122	14.69	0.1440	12.07977	1.28
7.7267	199.08	0.0960	11.43258	17.38
30 10.6654	37.31	0.1200	8.28825	3.26
10.9989	16.81	0.0960	8.03768	1.47
11.6970	56.50	0.1200	7.55951	4.93
35 13.1713	13.19	0.1440	6.71648	1.15
14.8084	33.32	0.0960	5.97740	2.91
15.2775	21.64	0.1440	5.79490	1.89
40 15.8331	75.68	0.1920	5.59279	6.61
16.4901	42.86	0.1200	5.37140	3.74
17.0849	44.58	0.1440	5.18574	3.89
45 17.5974	112.11	0.0720	5.03585	9.79
17.7682	326.91	0.0960	4.98782	28.53
17.9881	57.47	0.0720	4.92732	5.02
50 18.7855	245.04	0.0720	4.71994	21.39
19.1215	176.17	0.0720	4.63776	15.38
20.1045	32.55	0.0720	4.41316	2.84
55 20.3338	238.61	0.1440	4.36390	20.83
21.0330	450.80	0.0960	4.22039	39.35
21.3713	130.40	0.0960	4.15434	11.38
60 21.8860	102.96	0.0960	4.05778	8.99
22.2900	53.55	0.3840	3.98514	4.67
22.5102	88.18	0.0720	3.94666	7.70
65 23.1729	821.45	0.0960	3.83526	71.70

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
5	23.7535	19.03	0.1440	3.74283	1.66
	24.4843	602.56	0.0960	3.63273	52.59
	25.0518	893.76	0.0720	3.55172	78.01
	25.3986	48.62	0.1440	3.50400	4.24
10	26.0294	322.02	0.0720	3.42049	28.11
	26.1248	204.21	0.0720	3.40822	17.82
	26.3520	34.60	0.1440	3.37934	3.02
15	26.8291	157.69	0.0960	3.32033	13.76
	27.0090	43.52	0.1440	3.29861	3.80
	27.2457	48.33	0.0720	3.27050	4.22
20	27.6954	38.75	0.2880	3.21840	3.38
	28.1703	619.57	0.0960	3.16522	54.08
	28.4843	1145.67	0.0720	3.13104	100.00
25	28.7755	39.00	0.1200	3.10001	3.40
	29.0781	14.63	0.0960	3.06844	1.28
	29.9202	28.82	0.1440	2.98396	2.52
30	30.2441	67.61	0.0720	2.95274	5.90
	31.7100	19.95	0.1920	2.81950	1.74
	32.1902	32.32	0.2400	2.77853	2.82
35	33.1033	65.99	0.1440	2.70394	5.76

Punto de fusión aproximadamente 183 °C / 204 °C (Método 1 de DSC, temperatura de aparición). Se sospecha que inicialmente la muestra es un solvato de THF que se desolvata tras el calentamiento dando una mezcla de dos formas polimórficas.

Microanálisis (1); C 57,56 %, H 4,63 %, N 10,81 %
 Microanálisis (2); C 57,48 %, H 4,82 %, N 10,78 %
 (Teórico; C 57,55 %, H 4,67 %, N 11,19 %)

Forma física 6 comparativa

Se dispuso 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (72,50 g) en un recipiente de reactor. A éste se añadieron 300 ml de una disolución acuosa al 8,1 % de metiletilcetona (MEK) y la mezcla se agitó y se calentó a 25 °C. La agitación se mantuvo a 25 °C durante aproximadamente 15 minutos. A ésta se añadieron una disolución de ácido para-toluenosulfónico monohidratado (30,38 g) en MEK (200 ml) en una porción. La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 5 horas, momento en el que fue una disolución homogénea. La disolución se dejó durante la noche a 20-25 °C dando un precipitado. Se añadieron 250 ml de MEK acuosa al 6 %. La mezcla se aclaró algo y después de agitar durante 30 minutos se añadieron otros 250 ml de 6 % de MEK, momento en el que la mezcla viró a una disolución de color. La disolución se enfrió a 40 °C. Mientras tanto se preparó una suspensión en semilla del compuesto del título (1 g; forma 1, preparada usando el método descrito en el presente documento anteriormente) en 10 ml de MEK (conc 100 mg ml⁻¹).

Una vez el recipiente había estado estable a 40 °C durante 30 minutos, se añadió la suspensión de semillas. Se observó que las semillas persistieron y a continuación se añadieron 2000 ml de MEK durante un periodo de 3 minutos y 5 segundos. La temperatura de la mezcla disminuyó a 30,0 °C. La camisa se mantuvo a 40 °C durante 5 minutos (el recipiente se calentó de nuevo a 41,8 °C antes de enfriarse) y luego la camisa se ajustó a 10 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a 10 °C. Se detuvo la agitación y el material sólido sedimentó rápidamente sobre el fondo. El sólido se drenó del recipiente y se filtró. El recipiente y el sólido se lavaron con 250 ml de MEK y el sólido se secó al aire. Los análisis de RMN indican la presencia de aproximadamente 0,76 equivalentes molares de MEK.

La muestra se analizó por XRPD (véase la Figura 6).

Tabla de posición de picos:

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
5	7.5268	254.83	0.1506	11.74556	16.82
	10.6994	168.12	0.1673	8.26885	12.33
	11.0944	69.45	0.09	7.97532	1.85
10	11.6702	139.88	0.184	7.58304	11.28
	12.3022	67.46	0.2007	7.1949	5.94
	13.0324	42.97	0.09	6.79337	1.15
15	14.7597	212.14	0.1151	6.002	7.23
	15.122	317.65	0.2456	5.859	23.12
	15.5145	432.35	0.2342	5.71166	44.39
20	16.4628	289.31	0.1506	5.3847	19.1
	16.8287	305.55	0.1673	5.26844	22.41
	17.3235	395.22	0.184	5.11907	31.88
25	17.7286	293.75	0.184	5.00301	23.7
	18.1946	577.32	0.184	4.87591	46.57
	18.8746	390.14	0.184	4.70175	31.47
30	19.4744	192.15	0.008	4.55828	0.46
	20.1057	584.8	0.2007	4.41656	51.47
	20.7827	675	0.184	4.27417	54.45
35	21.5675	556.89	0.184	4.12039	44.93
	22.0003	499.06	0.2165	4.0403	32.02
	22.2831	460.5	0.1506	3.98967	30.39
40	22.9434	477.47	0.1673	3.87632	35.02
	23.9267	183.43	0.2007	3.71919	16.14
	24.8662	1239.6	0.184	3.58077	100
45	25.879	599.78	0.184	3.44288	48.39
	26.6163	293.07	0.2676	3.34916	34.39
	27.2838	321.58	0.2799	3.26872	26.66
50	28.3587	323.65	0.1673	3.14723	23.74
	29.4387	130.49	0.2007	3.03418	11.48
	32.0689	101.83	0.2676	2.79107	11.95
55	32.7612	87.36	0.2676	2.73366	10.25

Las frecuencias de espectroscopía de infrarrojos consisten en al menos longitudes de onda de aproximadamente 1653, 1549, 1497, 1443, 1420, 1382, 1320, 1223, 1149, 1123, 1032, 1008, 931, 811, 683 cm^{-1} . El espectro se presenta en la Figura 11.

Punto de fusión 201 °C (Método 2 de DSC, temperatura de aparición)

Forma física 7 comparativa

Se recogió la sal de tosilato (6 g, 9,6 mmoles) en una mezcla de agua (0,9 ml) y metiletilcetona (MEK) (14,1 ml) y se

calentó a 74 °C a una tasa de 2 °C por minuto. La mezcla se mantuvo a 74 °C durante 45 minutos, luego se añadieron alícuotas de agua (0,05 ml por alícuota) mientras se agitaba hasta que el sólido se había disuelto. La mezcla se enfrió a 5 °C a una tasa de 0,1 °C por minuto y se mantuvo a 5 °C durante 5 horas. La mezcla se calentó hasta 20 °C a una tasa de 0,1 °C. La composición final fue una concentración de sal de tosilato de 391 mg/ml en una mezcla de 8,1 % de agua en MEK. El sólido se filtró para proporcionar un sólido blanquecino (rendimiento 3 g, 50 %).

La muestra se analizó por XRPD (véase la Figura 7).

10 **Tabla de posición de picos:**

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
	6.1474	105	0.09	14.37777	0.99
15	6.8148	644.02	0.1338	12.97102	13.33
	7.8503	1206.13	0.1506	11.26229	28.08
	8.1252	341.77	0.1338	10.88188	7.07
20	10.6014	111.29	0.09	8.34507	1.05
	11.3073	158.97	0.3346	7.82563	8.22
	12.1516	169.97	0.3346	7.28372	8.79
25	12.9644	483.78	0.1673	6.82882	12.51
	13.6842	662.54	0.1673	6.47122	17.14
	14.2976	152.64	0.2007	6.19491	4.74
30	15.0887	217.03	0.2007	5.87185	6.74
	15.8193	660.93	0.2175	5.60229	22.22
	16.3717	501.82	0.2007	5.41448	15.58
35	17.0471	366.31	0.2175	5.20144	12.32
	17.8315	680.12	0.2175	4.97437	22.87
	18.4672	938.82	0.1673	4.80454	24.28
40	19.3201	864.99	0.2342	4.59431	31.32
	19.8882	1672.82	0.1338	4.46436	34.61
	20.1449	2663.32	0.184	4.40805	75.78
45	20.7025	1267.07	0.3346	4.29055	65.55
	21.2592	987.57	0.2007	4.17944	30.65
	21.6178	1365.29	0.1673	4.11092	35.31
50	22.192	417.94	0.1673	4.00584	10.81
	23.1692	1907.55	0.184	3.83905	54.27
	23.5444	1390.9	0.1506	3.77871	32.38
55	23.8075	808.19	0.1673	3.73755	20.9
	24.2515	434.92	0.1338	3.67012	9
	24.7094	418.2	0.3346	3.60314	21.63
60	25.5013	761.14	0.184	3.49301	21.66
	26.4566	3221.84	0.2007	3.36902	100
	26.947	1325.81	0.184	3.30881	37.72
65	27.3602	726.18	0.2007	3.25977	22.54

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
29.1332	446.38	0.1506	3.06529	10.39
29.4254	415.87	0.1338	3.03552	8.61
29.9127	285.04	0.2676	2.98716	11.8
30.7424	703.89	0.2007	2.90841	21.85
31.148	607.52	0.1673	2.87146	15.71
32.1517	546.14	0.184	2.78408	15.54
32.6953	720.09	0.184	2.73902	20.49
33.0889	494.23	0.1673	2.70733	12.78
34.8881	93.45	0.5353	2.57172	7.73
36.2086	236.89	0.2007	2.48091	7.35
36.6135	384.94	0.1673	2.4544	9.96
39.6676	184.74	0.2007	2.27219	5.73
40.2478	305.04	0.2007	2.24076	9.47
42.1142	102.96	0.4015	2.14567	6.39
44.381	159.89	0.3011	2.0412	7.44
46.8935	66.01	0.4896	1.93593	6.75

Las frecuencias de espectroscopía de infrarrojos consisten en al menos longitudes de onda de aproximadamente 1675, 1656, 1625, 1572, 1500, 1418, 1378, 1298, 1221, 1154, 1123, 1092, 1035, 1011, 935, 890, 866, 813, 683 cm^{-1} . El espectro se presenta en la Figura 12.

Punto de fusión 200 °C (Método 2 de DSC, temperatura de aparición)

Solubilidad

Se llevó a cabo una comparación de las solubilidades termodinámicas de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[azuleno-9-carbonil]-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (base libre) y para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[azuleno-9-carbonil]-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (tosilato). Se usó un método espectrofotométrico. Se prepararon patrones en metanol (incluyendo un blanco de metanol) y la absorbancia se midió a 260 y 270 nm, de la que se generó una recta de calibración para cada longitud de onda. El compuesto de prueba se incubó con agitación en agua a 37 °C durante 24 h antes de la eliminación del material no soluble por centrifugación. El sobrenadante se analizó contra las rectas de calibración (después de restar la respuesta del blanco de agua) y se informó la media de las determinaciones a las dos longitudes de onda.

Los resultados fueron los siguientes:

Formula	Solubilidad (mg/ml) en agua
Base libre	5
Tosilato	40

Disponibilidad oral

Se ha examinado la exposición al plasma en ratas tras la dosificación con el para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[azuleno-9-carbonil]-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico ("tosilato") en comparación con la base libre correspondiente, 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[azuleno-9-carbonil]-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico ("base libre"). Las suspensiones del tosilato y la base libre se administraron en 0,5 % de HPMC a 10 mg/kg p.o. Los resultados se muestran en la Figura 9. Como una suspensión, la base libre se absorbe mínimamente, sin embargo el tosilato alcanza una $C_{\text{máx}}$ de 209 ng/ml y $ABC_{\text{última}}$ es igual a 40204 min.ng/ml.

Actividad biológica

La capacidad de la sal de tosilato de la invención para inhibir el receptor de vasopresina V_{1a} puede determinarse usando el ensayo de movilización de calcio funcional *in vitro* (FLIPR) descrito en el documento PCT/DK2005/000540. Este ensayo mide la actividad del antagonista en un receptor de V_{1a} humano clonado.

Cuando se prueba en este ensayo, la sal de tosilato de la presente invención mostró un fpKi medio (V_{1a} humana) de 8,5.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. La sal para-toluenosulfonato de 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[azuleno-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico, en la que
- 5 (A) la sal presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación K α de Cu, expresados en grados 2 θ) a aproximadamente 8,2, 12,2, 17,2, 21,4, 23,3 y 25,8, o
(B) la sal se caracteriza por un espectro de IR que tiene picos característicos expresados en cm⁻¹ a aproximadamente 3359, 3281, 3197, 3067, 2926, aprox. 1682 (hombro), 1651, 1573, 1033 y 1009.
- 10 2. La sal según la reivindicación 1(A) que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1.
3. La sal según la reivindicación 1(B) que tiene un espectro de IR sustancialmente igual al mostrado en la Figura 10.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un solvato de la misma, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un solvato de la misma, para su uso en terapia.
- 20 6. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un solvato de la misma, para su uso en el tratamiento de dismenorrea.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

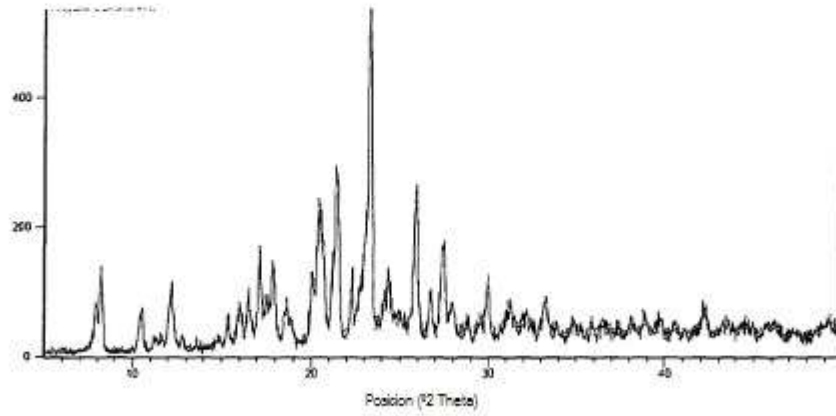


Figura 2

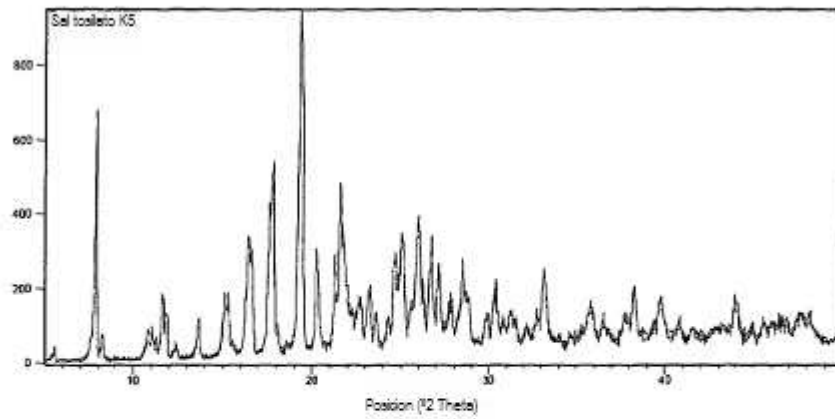


Figura 3

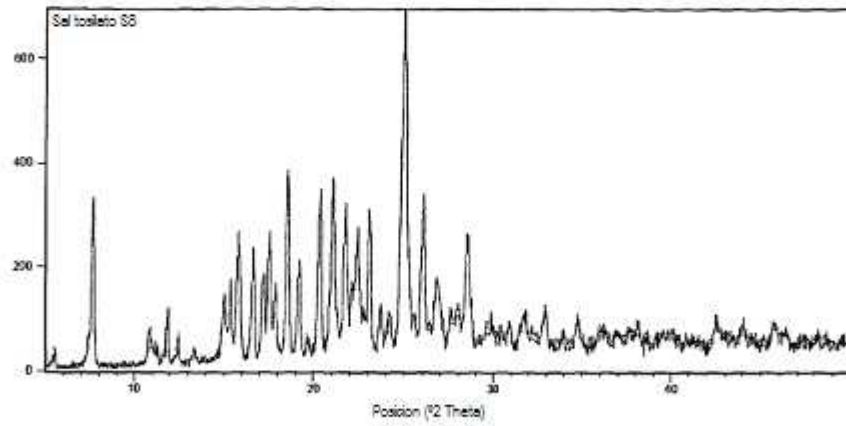


Figura 4

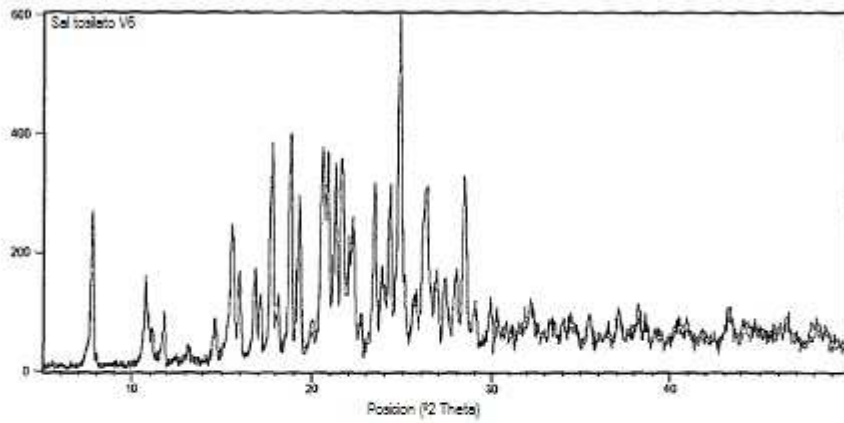


Figura 5

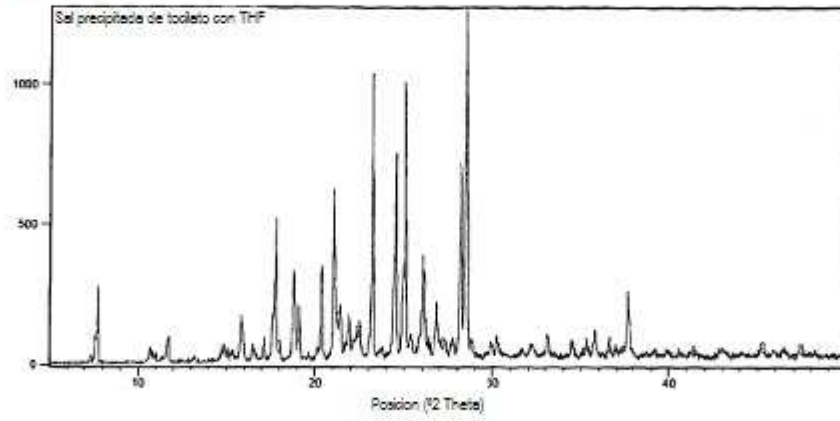


Figura 6

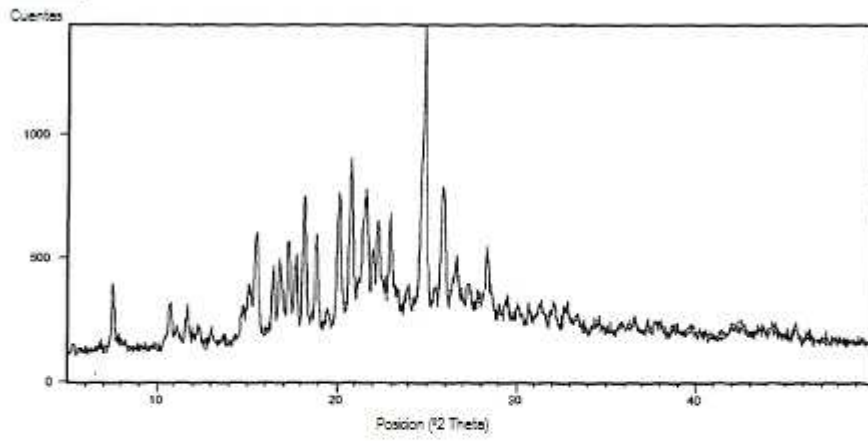


Figura 7

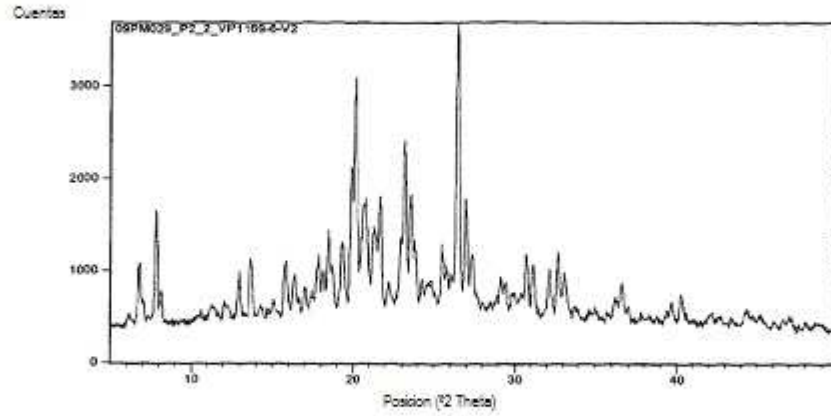


Figura 8

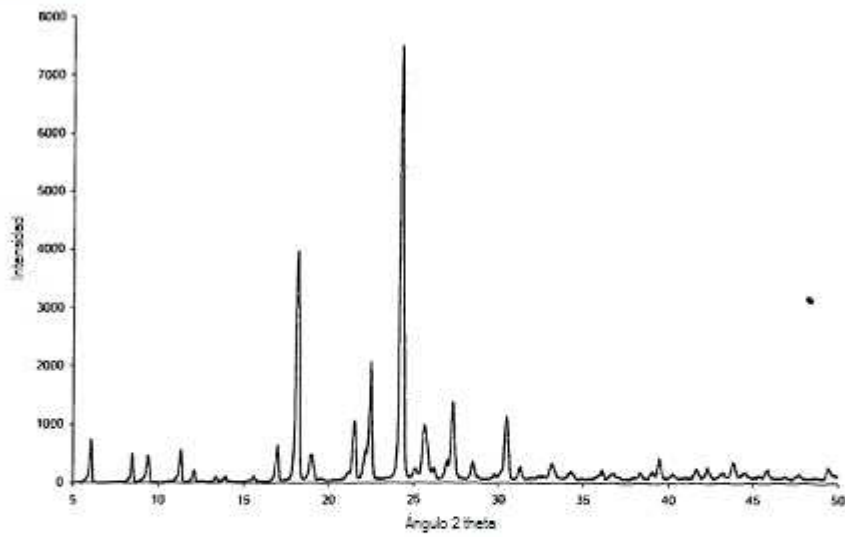


Figura 9

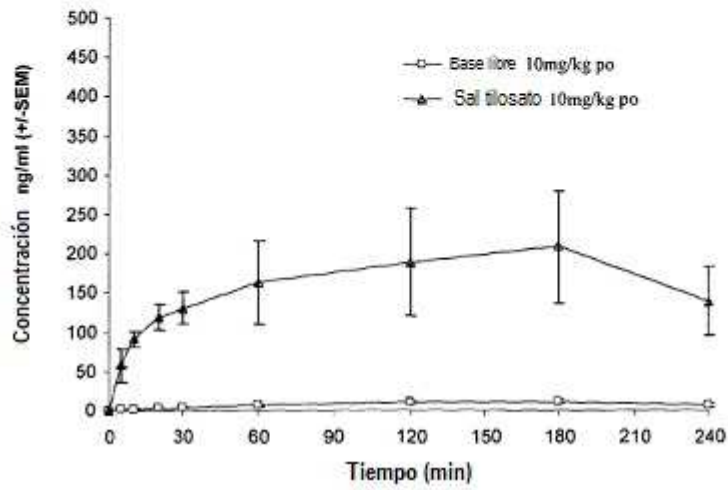


Figura 10

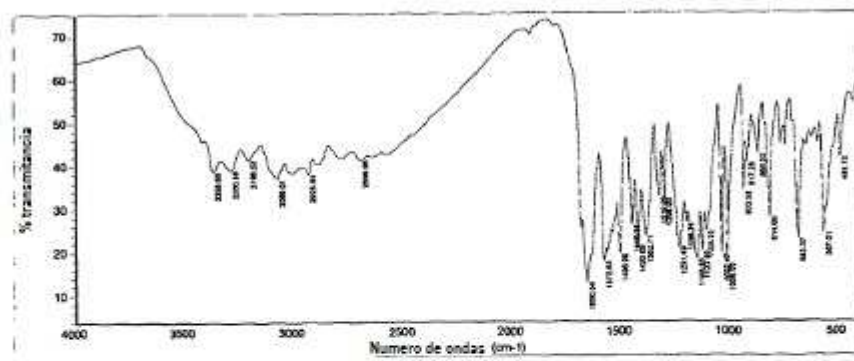


Figura 11

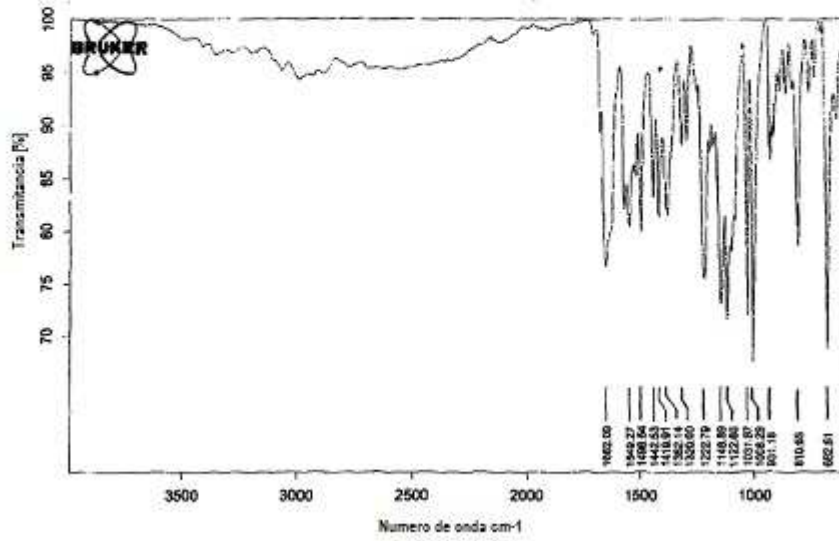


Figura 12

