

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 031**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2013 E 17180587 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3254681**

54 Título: **Sal de N-(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[B]piridin-9-IL-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-B]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato**

30 Prioridad:

27.02.2012 US 201261603598 P

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

04.03.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**ROBERTS, DANIEL RICHARD;
SCHARTMAN, RICHARD RAYMOND y
WEI, CHENKOU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 746 031 T3

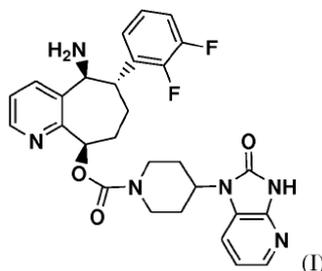
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal de N-(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-IL-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-B]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato

5 Se describe una sal de hemisulfato de N-(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato, así como formas cristalinas de la misma. También se describen por lo menos una composición farmacéutica que comprende la sal de hemisulfato de N-(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato y por lo menos un método de utilizar la sal de hemisulfato de N-(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato en el tratamiento de un trastorno relacionado con CGRP, tales como migraña y asma.

El compuesto, N-(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato tiene la estructura de la Fórmula I:



15 y se denomina aquí como "Compuesto (I)". Compuesto (I), procesos para preparar el compuesto (I), y los métodos de tratamiento que emplea el compuesto (I) se describen en la publicación de patente Estadounidense 2011/0251223 A1.

20 La utilidad de una formulación oral depende de, entre otras cosas, el grado en que el agente activo es biodisponible y consistencia en la biodisponibilidad entre los pacientes. La biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral frecuentemente se ve afectada por varios factores, incluyendo, por ejemplo, la solubilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal, la estabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal, y la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal. Además, estos factores pueden ser afectados por la coadministración de otros fármacos y/o la ingesta de alimentos, que pueden conducir a la variabilidad en la biodisponibilidad del fármaco administrado por vía oral. Además, también se requiere la rápida disolución *in vivo* del agente activo para proporcionar un tratamiento rápido de las condiciones tales como migraña.

25 La velocidad de disolución del Compuesto (I) es dependiente del pH del medio acuoso. El Compuesto (I) tiene una velocidad de disolución mayor en valores de pH de 1 y 5 que en un valor de pH de 7. En la administración oral del Compuesto (I), la velocidad de disolución y por lo tanto la biodisponibilidad del Compuesto I puede verse afectada por el pH del contenido del estómago. El pH normal del estómago es 1.2 a 1.8 de acuerdo con C.J. Perigard, Clinical Analysis, Chapter 32, in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Edition, A.R. Gennaro, editor; 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. Sin embargo, los pacientes frecuentemente toman otros medicamentos que pueden elevar el pH del estómago, incluyendo antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, y antagonistas de los receptores H₂ tales como famotidina, lo que puede reducir la velocidad de disolución del compuesto (I).

35 Típicamente, en la preparación de una composición farmacéutica, una forma del ingrediente activo se busca que tenga un equilibrio de propiedades deseadas, tales como, por ejemplo, velocidad de disolución, solubilidad, biodisponibilidad, y/o estabilidad de almacenamiento. Por ejemplo, una forma del ingrediente activo se busca que tenga suficiente estabilidad, solubilidad, biodisponibilidad y para evitar la forma suficientemente soluble y biodisponible de la conversión durante la fabricación, preparación, y/o el almacenamiento de la composición farmacéutica a otra forma con una solubilidad y/o perfil de biodisponibilidad indeseables. Por ejemplo, una forma del ingrediente activo se busca que sea estable y tenga una baja higroscopicidad en condiciones de temperatura y humedad ambiente.

40 Además, también se puede buscar una forma del ingrediente activo que permita que el ingrediente activo sea producido por un proceso que es modificable para la producción a gran escala. En tal proceso, es deseable que el ingrediente activo esté en una forma que permita el aislamiento y/o purificación fácil del ingrediente activo, por ejemplo, por filtración, así como un fácil secado.

Además, como la economía de la producción es importante, es deseable evitar el uso de materiales de mayor costo,

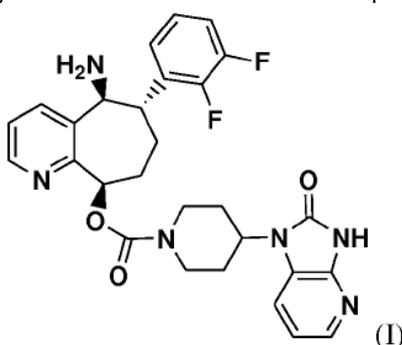
siempre que sea posible, en la preparación de la forma.

Los solicitantes han encontrado una sal de hemisulfato del Compuesto (I) que sorprendentemente reduce la variabilidad en la biodisponibilidad del Compuesto (I), proporciona consistencia en la biodisponibilidad entre los pacientes, y/o aumenta la biodisponibilidad del compuesto (I) para el paciente. Además, los solicitantes también han descubierto una

5 forma cristalina de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) que reduce sorprendentemente la variabilidad en la biodisponibilidad del Compuesto (I), proporciona consistencia en la biodisponibilidad entre los pacientes, y/o aumenta la biodisponibilidad del compuesto (I) para el paciente. La sal de hemisulfato del Compuesto (I) y la forma cristalina de la misma, sorprendentemente proporciona un equilibrio de propiedades buscadas en una composición farmacéutica. La presente invención también se refiere a otros aspectos importantes.

10 Sumario de la Invención

Un aspecto de la invención es una una composición farmacéutica sólida en forma de unidad de dosificación, que comprende, por dosis, de 1 mg a 1000 mg de una sal de hemisulfato del Compuesto (I):



15 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica en forma de una forma de dosificación oral, que comprende de 70 mg a 750 mg de la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

La presente invención también proporciona una forma cristalina de la sal hemisulfato del Compuesto (I).

20 La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor de CGRP, el método comprende administrar a un paciente mamífero la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para la fabricación de la sal de hemisulfato del Compuesto (I), y/o formas cristalinas del mismo.

La presente invención también proporciona la sal de hemisulfato del Compuesto (I) para uso en terapia.

25 La presente invención también proporciona la sal de hemisulfato del Compuesto (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de migraña, vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos asociados con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés).

Estas y otras características de la invención se expondrán en forma ampliada como la descripción continúa.

Breve Descripción de las Figuras

30 La Figura 1 muestra los patrones de PXRD experimentales (a temperatura ambiente) y simulados (temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1.5418\text{\AA}$) de la Forma H1.5-1 del Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra el perfil de calorimetría de escaneo diferencial de la Forma H1.5-1 del Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra el perfil de análisis termogravimétrico de la Forma H1.5-1 del Ejemplo 1.

35 La Figura 4 muestra el espectro de RMN de giro de ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS) de la Forma H1.5-1 del Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra la isoterma de absorción de humedad para el Ejemplo 1 a 25°C. (X) adsorción; (■) desorción.

La figura 6 muestra el % de disolución frente al tiempo a un valor de pH de aproximadamente 5, en el fluido intestinal simulado en estado alimentado (FeSSIF) y un valor de pH de aproximadamente 7 en fluido intestinal simulado en estado en ayunas (FaSSIF) para el Compuesto (I) como base libre y la sal de HCl del Compuesto (I).

5 La Figura 7 muestra el % de disolución frente al tiempo a un valor de pH de aproximadamente 1, un valor de pH de aproximadamente 5, en el fluido Intestinal Simulado en estado alimentado (FeSSIF), y un valor de pH de aproximadamente 7 en fluido intestinal simulado en estado en ayunas (FaSSIF) para el Compuesto (I) como base libre y la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

10 La Figura 8 muestra la farmacocinética plasmática del Compuesto (I), base libre, en seres humanos después de la administración oral, con y sin pretratamiento con famotidina (40 mg), dos horas antes de la administración del Compuesto (I). El Compuesto (I) se administró en una dosis de 150 mg. (●) Compuesto (I) (nM); (◆) Compuesto (I) con pretratamiento de famotidina (nM). El eje x es el tiempo en minutos.

15 La Figura 9 muestra la farmacocinética plasmática del Compuesto (I) en perros después de la administración oral del Compuesto (I) y el Ejemplo 1. El Compuesto (I) y el Ejemplo 1 se administraron por vía oral a una dosis de 150 mg (o equivalente). (◆) Compuesto (I) (nM) y el pretratamiento con pentagastrina (6 µm/km); (■) Compuesto (I) y famotidina (40 mg); (▲) Ejemplo 1 (sal de hemisulfato) y famotidina (40 mg).

La Figura 10 muestra el patrón PXRD experimental (a temperatura ambiente) (CuKαλ = 1.5418Å) de la Forma P22C del Ejemplo 1.

La Figura 11 muestra el patrón PXRD experimental (a temperatura ambiente) (CuKαλ = 1.5418Å) de la Forma P33 del Ejemplo 1.

20 La Figura 12 muestra el patrón experimental PXRD (a temperatura ambiente) (CuKαλ = 1.5418Å) de la Forma P35 del Ejemplo 1.

Descripción detallada de la Invención

25 Las características y ventajas de la invención se pueden entender más fácilmente por las personas experimentadas en la técnica durante la lectura de la siguiente descripción detallada. Debe ser apreciado que ciertas características de la invención que son, por razones de claridad, descritas anteriormente y a continuación en el contexto de modalidades separadas, también se pueden combinar para formar una única modalidad. A la inversa, diversas características de la invención que son, por razones de brevedad, descritas en el contexto de una única modalidad, también pueden ser combinadas para formar subcombinaciones de los mismos.

30 Los nombres utilizados en este documento para caracterizar una forma específica, por ejemplo, "H1.5-1", "P22C", "P33" y "P35", son simplemente identificadores que deben ser interpretados de acuerdo con la información de caracterización presentada aquí y no serán limitados en cuanto a excluir cualquier otra sustancia que tenga características físicas y químicas similares o idénticas.

Las definiciones que figuran en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones establecidas en una patente, solicitud de patente, y/o publicación de solicitud de patente.

35 Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, porcentajes en peso, temperaturas, y así sucesivamente que están precedidos por la palabra "aproximadamente" deben ser entendidos solamente como aproximaciones de manera que ligeras variaciones por encima y por debajo del número indicado pueden ser utilizadas para lograr sustancialmente los mismos resultados como el número indicado. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos precedidos por la palabra "aproximadamente", son aproximaciones que pueden variar
40 dependiendo de las propiedades deseadas que se desean obtener. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico al menos debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos reportados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

Todas las mediciones están sujetas a error experimental.

45 La sal de hemisulfato del Compuesto (I), después de su preparación, preferiblemente es aislada y purificada para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor que 99%, preferiblemente 99.5%, y más preferiblemente, 99.9%, de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) ("sustancialmente pura"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Tal sal de hemisulfato "sustancialmente pura" del Compuesto (I) también se contempla en el presente documento como parte de la presente invención.

50 Como se usa aquí, "polimorfos" se refieren a formas cristalinas que tienen la misma estructura química pero diferentes

arreglos espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales.

Tal como se usa en el presente documento, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula y/o ión que no es cristalino. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo con máximos agudos.

5 Como se usa aquí, el término "forma cristalina sustancialmente pura" significa la forma cristalina de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) referido que contiene por lo menos aproximadamente 90 % en peso de esa forma, con base en el peso de la sal de hemisulfato del Compuesto (I). El término "por lo menos aproximadamente 90 % en peso", aunque no se pretende limitar la aplicabilidad de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, aproximadamente 90, 90, aproximadamente 91, 91, aproximadamente 92, 92, aproximadamente 93, 93, aproximadamente 94, 94, aproximadamente 95, 95, aproximadamente 96, 96, aproximadamente 97, 97, 10 aproximadamente 98, 98, aproximadamente 99, 99, y aproximadamente 100 % en peso, con base en el peso de la sal de hemisulfato del Compuesto (I). El resto de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) puede comprender otra forma de la sal de hemisulfato del compuesto (I) incluyendo la sal de hemisulfato del Compuesto (I) amorfo y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen, por ejemplo, cuando se prepara la sal hemisulfato y/o cuando se prepara la forma cristalina.

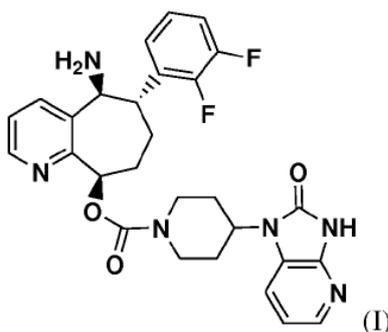
15 La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento puede determinarse mediante técnicas analíticas conocidas en el arte previo, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, y/o espectroscopia infrarroja.

Como se usa en el presente documento, el parámetro "moléculas/unidad asimétrica" se refiere al número de moléculas del Compuesto (I) en la unidad asimétrica.

20 Como se usa aquí, el parámetro de celda unitaria "moléculas/celda unitaria" se refiere al número de moléculas del Compuesto (I) en la celda unitaria.

La invención está prevista a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Isótopos de carbono incluyen ^{13}C y C^{14} . Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por las personas experimentadas en la técnica o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera. Tales compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial para modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas, o farmacocinéticas.

30 El primer aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica sólida en forma de unidad de dosificación, que comprende, por dosis, de 1 mg a 1000 mg de la sal de hemisulfato del Compuesto (I),



y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable

35 La sal de hemisulfato del Compuesto (I) es una sal ácida del Compuesto (I) que tiene una proporción de 0.5 de la molécula H_2SO_4 para cada molécula del compuesto (I), y tiene el nombre:

sal de hemisulfato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il piperidina-1-carboxilato.

En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se proporciona como un sesquihidrato, que tiene una

proporción de 1.5 moléculas de agua y 0.5 de molécula H₂SO₄ para cada molécula del compuesto (I).

En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se proporciona como una forma cristalina.

5 En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se proporciona como una forma cristalina, en donde la forma cristalina es la Forma H1.5-1. Esta forma cristalina tiene una proporción de 1.5 moléculas de agua y 0.5 de molécula de H₂SO₄ para cada molécula del compuesto (I).

En una modalidad, la forma de H1.5-1 se caracteriza por parámetros de celdas unitarias sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:	a = 10,92 Å
	b = 33,04 Å
	c = 7,90 Å
	α = 90 grados
	β = 90 grados
	γ = 90 grados

Grupo espacial: P2₁2₁2

10 Moléculas del Compuesto (I)/unidad asimétrica: 1

Volumen = 2851 Å³

Densidad (calculada) = 1.423 g/cm³,

en donde la medición de la forma cristalina está a una temperatura de aproximadamente 25°C.

15 En una modalidad, la forma H1.5-1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo observado sustancialmente de acuerdo con el patrón que se muestra en la Figura 1.

En una modalidad, la Forma H1.5-1 se caracteriza por un patrón de difracción simulado de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el patrón que se muestra en la Figura 1.

20 En una modalidad, la forma H1.5-1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuKαλ = 1.5418Å) que comprende los siguientes valores 2θ : 5.4 ± 0.1, 8. ± 0.1, 9. ± 0.1, 12.4 ± 0.1, 14.9 ± 0.1, 17.6 ± 0.1, 18.1 ± 0.1, 20.5 ± 0.1, 21.4 ± 0.1, y 22.0 ± 0.1, en donde la medición de la forma cristalina está a una temperatura de aproximadamente 25°C.

En otra modalidad, la Forma H1.5-1 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssNMR, por sus siglas en inglés) sustancialmente de acuerdo con los espectros mostrados en la Figura 4.

25 En una modalidad, la forma H1.5-1 se caracteriza por un espectro de resonancia nuclear en estado sólido que comprende los siguientes picos (δ (ppm) referenciados a TMS) : 26.6 ± 0.1, 27.1 ± 0.1, 28.3 ± 0.1, 30.7 ± 0.1, 43.1 ± 0.1, 45.9 ± 0.1, 47.1 ± 0.1, 52.0 ± 0.1, 54.2 ± 0.1, 72.5 ± 0.1, 117.0 ± 0.1, 117.7 ± 0.1, 124.2 ± 0.1, 125.2 ± 0.1, 128.3 ± 0.1, 130.3 ± 0.1, 131.4 ± 0.1, 134.1 ± 0.1, 140.8 ± 0.1, 144.7 ± 0.1, 148.7 ± 0.1, 149.8 ± 0.1, 151.2 ± 0.1, 153.4 ± 0.1, 155.1 ± 0.1, 155.6 ± 0.1 y 156.7 ± 0.1.

30 En aún una modalidad adicional, la Forma H1.5-1 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Coordenadas Atómicas Fraccionarias de la Forma H1.5-1 Calculada a 25°C. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) de átomos distintos de hidrógeno y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
C(1)	7702(3)	8678(1)	5047(4)	45(1)
C(2)	7665(3)	8378(1)	6299(4)	43(1)
C(3)	9272(3)	8790(1)	6797(4)	44(1)
C(4)	8025(4)	8432(1)	3770(5)	70(1)
C(5)	5920(4)	8128(1)	4927(5)	68(1)
C(6)	6784(3)	8087(1)	6238(5)	58(1)
C(7)	9084(3)	8223(1)	8639(4)	46(1)
C(8)	9695(3)	7827(1)	8327(5)	54(1)
C(9)	10218(3)	7822(1)	9681(5)	63(1)
C(10)	8688(4)	7945(1)	11700(4)	58(1)
C(11)	8134(3)	8159(1)	10190(4)	53(1)
C(12)	8897(3)	7218(1)	11470(4)	45(1)
C(13)	7480(3)	8818(1)	8484(5)	63(1)
C(14)	6737(4)	8498(1)	8034(5)	68(1)
C(15)	6572(3)	8188(1)	7183(5)	58(1)
C(16)	7183(3)	8198(1)	8728(4)	45(1)
C(17)	7940(3)	8527(1)	9039(4)	46(1)
C(18)	7080(3)	5870(1)	10058(4)	47(1)
C(19)	8201(3)	5591(1)	10055(4)	46(1)
C(20)	9403(3)	5815(1)	9880(5)	54(1)
C(21)	9708(3)	6200(1)	10848(5)	54(1)
C(22)	8709(3)	6528(1)	10848(4)	47(1)
C(23)	8230(3)	5323(1)	11819(4)	49(1)
C(24)	8222(3)	4904(1)	11444(5)	64(1)
C(25)	8278(3)	4854(2)	12797(7)	85(1)
C(26)	8328(4)	4790(2)	14381(7)	88(1)
C(27)	8409(4)	5198(2)	14817(8)	87(1)
C(28)	8331(4)	5481(1)	13244(5)	72(1)
N(1)	8644(2)	8451(1)	7370(3)	45(1)
N(2)	8677(2)	8920(1)	5375(3)	46(1)
N(3)	8912(3)	8717(1)	3793(4)	60(1)
N(4)	9279(3)	7571(1)	11190(4)	53(1)
N(5)	8091(3)	8835(1)	7985(4)	54(1)
N(6)	5959(2)	5817(1)	9882(4)	53(1)
O(1)	10190(2)	8933(1)	7438(3)	62(1)
O(2)	7748(2)	7179(1)	12241(3)	62(1)
O(3)	9358(2)	8904(1)	10833(3)	51(1)

	x	y	z	U(eq)
O(4)	3908(2)	4985(1)	7592(3)	66(1)
O(5)	4930(3)	5384(1)	5487(3)	75(1)
S(1)	5000	5000	6494(1)	46(1)
O(1S)	5000	5000	2134(5)	82(1)
O(2S)	3401(3)	5784(1)	6737(4)	60(1)
F(1)	8437(3)	5844(1)	13581(3)	87(1)
F(2)	8804(4)	5343(1)	16124(4)	106(1)
F(1A)	8206(6)	4781(5)	9653(10)	114(8)
F(2A)	8316(9)	4256(2)	12680(30)	159(8)

* El anillo de difluorofenil se encuentra desordenado en el cristal en dos orientaciones (F1/F1A, F2/F2A) con ocupaciones de 0.817(5) y 0.183(5).

Tabla 2

Tabla 2: Coordenadas Atómicas Fraccionadas de la Forma H1.5-1 Calculadas a 25°C. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) de átomos de hidrógeno y Equivalentes Parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(4)	5448	6444	2906	64
H(5)	5274	7946	4840	82
H(6)	6720	7877	7021	69
H(7)	9727	8389	9355	55
H(8A)	9099	7650	7791	64
H(8B)	10345	7680	7520	64
H(9A)	10543	7359	9569	76
H(9B)	10667	7783	10327	76
H(10A)	9281	8121	12236	70
H(10B)	8047	7866	12517	70
H(11A)	7467	7996	9738	63
H(11B)	7803	8416	10541	63
H(13)	7567	7029	5727	76
H(14)	6353	6493	4984	60
H(15)	6084	5969	6916	67
H(16)	7040	6002	11167	58
H(19)	8075	5406	9102	58
H(20A)	10071	5626	9631	65
H(20B)	9395	5864	6467	65
H(21A)	10450	6316	10175	65
H(21B)	9662	6126	11809	65

	x	y	z	U(eq)
H(22)	8173	8488	11828	58
H(24)	8191	4792	10344	77
H(25)	8243	4381	12822	101
H(28)	8303	4813	15298	108
H(2)	8891	9125	4774	57
H(6A)	8054	5449	8992	80
H(6B)	5318	5777	9875	80
H(6C)	5838	5475	10803	80
H(1SA)	4884	5219	2859	123
H(2SA)	3380	5533	8525	120
H(2SB)	2905	5909	8107	120

En aún una modalidad adicional, la Forma H1.5-1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 2.

- 5 En todavía otra modalidad, la Forma H1.5-1 se caracteriza por un termograma TGA, en donde la Forma H1.5-1 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 4-5% en peso al ser calentada a una temperatura de aproximadamente 200°C.

En todavía una modalidad adicional, la forma H1.5-1 presenta un termograma TGA sustancialmente igual como se muestra en la Figura 3.

En todavía otra modalidad, la forma H1.5-1 se proporciona en una forma cristalina sustancialmente pura.

- 10 En todavía una modalidad adicional, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) contiene por lo menos aproximadamente 90 % en peso, preferiblemente por lo menos aproximadamente 95 % en peso, y más preferiblemente por lo menos aproximadamente 99 % en peso, de la Forma H1.5-1, con base en el peso de la sal de hemisulfato.

- 15 En aún una modalidad adicional, una forma H1.5-1 sustancialmente pura tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de aproximadamente 10%, preferiblemente menos de aproximadamente 5%, y más preferiblemente menos de aproximadamente 2% del área del pico total del patrón de PXRD experimentalmente medido que surge de picos que están ausentes en el patrón PXRD simulado. Lo más preferiblemente, la Forma H1.5-1 sustancialmente pura tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de aproximadamente 1% del área del pico total del patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos que están ausentes en el patrón PXRD simulado.

- 20 En otra modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) consiste esencialmente de la Forma H1.5-1. La forma cristalina de esta modalidad puede comprender por lo menos aproximadamente 90 % en peso, preferiblemente por lo menos aproximadamente 95 % en peso, y más preferiblemente por lo menos aproximadamente 99 % en peso, con base en el peso de la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

En aún otra modalidad, una composición farmacéutica comprende la sal de hemisulfato del Compuesto (I) en la Forma H1.5-1; y por lo menos un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 25 En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se proporciona como una forma cristalina, en donde la forma cristalina es P22C. Esta forma cristalina es un sesquihidrato que tiene una proporción de 1.5 moléculas de agua y 0.5 de molécula de H₂SO₄ para cada molécula del compuesto (I).

En una modalidad, la forma P22C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo observado sustancialmente de acuerdo con el patrón que se muestra en la Figura 10.

- 30 En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se proporciona como un monohidrato, que tiene una proporción de una molécula de agua y 0.5 de la molécula de H₂SO₄ para cada molécula del compuesto (I).

En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se proporciona como una forma cristalina, en donde la forma cristalina es la forma P33. Esta forma cristalina tiene una proporción de una molécula de agua y 0.5 de la molécula de

H₂SO₄ para cada molécula del Compuesto (I).

En una modalidad, la Forma P33 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo observado sustancialmente de acuerdo con el patrón que se muestra en la Figura 11.

5 El Compuesto (I) es apropiado como un antagonista del receptor CGRP y es útil en el tratamiento de trastornos relacionados con CGRP incluyendo dolores de cabeza de migraña, vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos asociados con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

10 El péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) es un péptido de 37 aminoácidos de origen natural identificado por primera vez en 1982 (Amara, S.G. et al, Science 1982, 298, 240-244). Dos formas del péptido son expresadas (α CGRP y β CGRP) que difieren en uno y tres aminoácidos en ratas y humanos, respectivamente. El péptido se encuentra ampliamente distribuido tanto en el sistema nervioso periférico (PNS, por sus siglas en inglés) y el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), principalmente localizado en aferentes sensoriales y neuronas centrales, y muestra una serie de efectos biológicos, incluyendo la vasodilatación.

15 Cuando se libera de la célula, el CGRP se une a la superficie celular específica de los receptores acoplados a la proteína G y ejerce su acción biológica predominantemente por la activación de adenilato ciclasa intracelular (Poyner, D.R. et al, Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. et al, Neurosci Lett 1990, 1 19, 195-8.). Dos clases de receptores de CGRP, CGRP1 y CGRP2, se han propuesto con base en las propiedades antagonistas del fragmento de péptido CGRP (8-37) y la capacidad de los análogos lineales de CGRP para activar los receptores CGRP2 (Juaneda, C. et al. TIPS 2000, 21, 432-438). Sin embargo, hay una falta de evidencia molecular para el receptor CGRP2 (Brain, S.D. et al, TIPS 2002, 23, 51-53). El receptor de CGRP1 tiene tres componentes: (i) un receptor similar al receptor de calcitonina de transmembrana 7 (CRLR); (ii) la actividad del receptor transmembrana individual modifica la proteína de tipo uno (RAMP 1); y (iii) la proteína componente del receptor intracelular (RCP) (Evans B.N. et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 31438-43). Se requiere RAMP1 para el transporte de CRLR a la membrana de plasma y para la unión del ligando al receptor de CGRP (McLatchie, L. M. et al, Nature 1998, 393, 333-339). RCP es requerido para la transducción de señales (Evans B. N. et al, J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43). Hay conocidas diferencias específicas de cada especie en la unión de antagonistas de moléculas pequeñas para el receptor CGRP con típicamente mayor afinidad vista para el antagonismo del receptor humano que para otras especies (Brain, S. D. et al, TIPS 2002, 23, 51-53). La secuencia de aminoácidos de RAMP 1 determina la selectividad de especies, en particular, el residuo de aminoácido Trp74 es responsable del fenotipo del receptor humano (Mallee et al. J Biol. Chem. 2002, 277, 14294-8).

30 Los inhibidores en el nivel del receptor a CGRP se postulan para ser útiles en condiciones fisiopatológicas en donde se ha producido la activación del receptor de CGRP excesiva. Algunos de estos incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea en racimos y otros dolores de cabeza, lesiones térmicas, choque circulatorio, sofocos de la menopausia, y asma. La activación del receptor de CGRP ha sido implicada en la patogénesis de la migraña (Edvinsson L. CNS Drugs 2001 ; 15(10):745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362.). Los niveles de suero de CGRP están elevados durante la migraña (Goadsby PJ, et al. Ann Neurol 1990;28: 183-7) y el tratamiento con fármacos contra la migraña vuelve niveles de CGRP a coincidentes normales con el alivio del dolor de cabeza (Gallai V. et al Cephalalgia 1995;. 15: 384-90). Los pacientes con migraña exhiben niveles de CGRP basales elevados en comparación con los controles (Ashina M, et al, Pain 2000, 86(1-2): 133-8.2000). Infusión de CGRP intravenosa produce dolor de cabeza duradera en pacientes con migraña (Lassen LH, et al Cephalalgia 2002 Feb;. 22 (1) :54-61). Los estudios preclínicos en perros y ratas reportan que el bloqueo de CGRP sistémico con el antagonista péptido de CGRP (8-37) no se altera descansando la hemodinámica sistémica ni el flujo sanguíneo regional (Shen, Y-T. et al, J Pharmacol Exp Ther 2001, 298, 551-8). Por lo tanto, los antagonistas del receptor de CGRP pueden presentar un nuevo tratamiento para la migraña que evita las responsabilidades cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con agonistas 5-HT1B/1D no selectivos, "triptanos" (por ejemplo, sumatriptán).

50 Los antagonistas del CGRP han demostrado su eficacia en ensayos clínicos humanos. Ver Davis CD, Xu C. Curr Top Med Chem. 2008 8(16): 1468-79; Benemei S, Nicoletti P, Capone JG, Geppetti P. Curr Opin Pharmacol. 2009 9(1):9-14. Epub 2009 Jan 20; Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Lancet. 2008 372:21 15. Epub 2008 Nov 25; Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; Neurology 2008 70: 1304. Epub 2007 Oct 3.

Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

La sal de hemisulfato del Compuesto (I) inhibe el receptor de CGRP. Como tal, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) es útil para tratar condiciones o trastornos asociados con niveles de CGRP anormales o en donde la modulación de los niveles de CGRP puede tener un beneficio terapéutico.

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal hemisulfato del Compuesto (I) con un adyuvante, portador, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de hemisulfato del Compuesto (I) sesquihidrato con un adyuvante, portador, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) con un adyuvante, portador, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de la sal hemisulfato del Compuesto (I) sesquihidrato con un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma H1.5-1 de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) con un adyuvante, portador, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los compuestos se administran generalmente como composiciones farmacéuticas comprendidas de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de hemisulfato del Compuesto (I), y un portador farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad necesaria para proporcionar un beneficio significativo para el paciente como es determinado por las personas experimentadas en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos portadores convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables.

- 20 Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo cápsulas, tabletas, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires, y soluciones. Las composiciones sólidas pueden ser formadas en formulaciones liberadas cronometradas o sostenidas. Las composiciones se preparan utilizando técnicas de formulación comunes y excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes).

- 25 Las composiciones sólidas de la invención se formulan en unidades de dosificación que proporcionan desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de unidades de dosificación sólidas son 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg y 1000 mg. Las composiciones líquidas están generalmente en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de unidades de dosificación líquidas son 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml.

- 30 En una modalidad, una forma de dosificación oral proporciona 70 a 750 mg de Compuesto (I) como la sal de hemisulfato del Compuesto (I). Se incluyen en esta modalidad formas de dosificación orales que tienen 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg, y 750 mg del Compuesto (I) como la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

- En una modalidad, una forma de dosificación oral proporciona 70 a 750 mg de Compuesto (I) como la Forma H1.5-1 de la sal de hemisulfato del Compuesto (I). Se incluyen en esta modalidad formas de dosificación oral que tienen 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg y 750 mg del Compuesto (I) como la Forma H1.5-1 de la sal hemisulfato del Compuesto (I).

- 35 En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se administra una vez al día. Las dosis apropiadas incluyen 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg y 750 mg del Compuesto (I) como la Forma H1.5-1 de la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

- 40 En una modalidad, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se administra dos veces al día. Las dosis apropiadas incluyen 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg y 750 mg del Compuesto (I) como la Forma H1.5-1 de la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

La invención abarca todos los modos convencionales de administración que incluyen métodos orales, parenterales, intranasales, sublinguales, y transdérmicos. Típicamente, la dosis diaria será de 0.01-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, debe ser determinado por un médico usando buen criterio médico.

- 45 Se postulan inhibidores a nivel del receptor a CGRP para ser útiles en condiciones fisiopatológicas en donde se ha producido la activación del receptor de CGRP excesiva. Algunos de estos incluyen la vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea en racimos y otros dolores de cabeza, lesiones térmicas, choque circulatorio, sofocos de la menopausia, y asma. La activación del receptor de CGRP ha sido implicada en la patogénesis de la migraña (Edvinsson L. CNS Drugs 2001, 15(10),745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362.). Los niveles de suero de CGRP están elevados durante la migraña
- 50

(Goadsby P.J. et al. *Ann. Neurol* 1990, 28, 183-7) y el tratamiento con fármacos antimigrañosos devuelve los niveles de CGRP a coincidentes normales con el alivio del dolor de cabeza (Gallai V. et al. *Cephalalgia* 1995, 15, 384-90). Los pacientes con migraña exhiben niveles de CGRP basales elevados en comparación con los controles (Ashina M. et al., *Pain* 2000, 86 (1-2), 133-8). La infusión de CGRP intravenosa produce dolor de cabeza duradero en pacientes con migraña (Lassen L.H. et al. *Cephalalgia*. 2002, 22(1), 54-61). Estudios preclínicos en perros y ratas reportan que el bloqueo de CGRP sistémico con el péptido antagonista del CGRP (8-37) no se altera descansando la hemodinámica sistémica ni el flujo sanguíneo regional (Shen, YT. Et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 298, 551-8). Por lo tanto, los antagonistas del receptores de CGRP pueden presentar un nuevo tratamiento para la migraña que evita las responsabilidades cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con agonistas 5-HT_{1B/1D} no selectivos, "triptanos" (por ejemplo, sumatriptán).

Otro aspecto de la invención es un método para inhibir el receptor de CGRP que comprende poner en contacto el receptor de CGRP con la sal hemisulfato del Compuesto (I).

Se proporciona un método para inhibir el receptor de CGRP comprende poner en contacto el receptor de CGRP con la sal hemisulfato del Compuesto (I) sesquihidrato.

15 Se proporciona un método para inhibir el receptor de CGRP que comprende poner en contacto el receptor de CGRP con una sal de hemisulfato cristalina del Compuesto (I) sesquihidrato.

Se proporciona un método para inhibir el receptor de CGRP que comprende poner en contacto el receptor de CGRP con Forma H1.5-1 de la sal de hemisulfato del Compuesto (I).

20 Otro aspecto de la invención es un método para tratar condiciones asociadas con niveles aormales de CGRP que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal hemisulfato del Compuesto (I) a un paciente.

Otro aspecto de la invención es el uso de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones relacionadas con los niveles anormales de CGRP.

25 Otro aspecto de la invención es la composición farmacéutica como se definió anteriormente para uso en el tratamiento de migraña o dolor de cabeza. Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de inflamación (inflamación particularmente neurogénica), dolor, lesión térmica, choque circulatorio, diabetes, síndrome de Reynaud, insuficiencia arterial periférica, hemorragia subaracnoidea/craneal, crecimiento de tumores, sofoco asociado con la menopausia y otras condiciones, el tratamiento de los cuales puede ser efectuado por el antagonismo del receptor de CGRP por la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden la sal de hemisulfato de Compuesto (I) como se define en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos seleccionados del grupo que consiste de (a) regulación inmune en la mucosa intestinal (b) efecto protector contra la lesión anafiláctica cardíaca (c) estimulación o prevención de la estimulación de interleucina-1b (IL-1b) de la resorción ósea (d) modulación de la expresión de los receptores NK1 en las neuronas espinales y (e) enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo asma. Ver (a) Receptor similar al receptor de calcitonina se expresa en las células inmunes gastrointestinales. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. *Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Germany. Digestion* (2002), 66(4), 197-203; (b) Efectos protectores de evodiamina mediada por péptido relacionado con el gen de calcitonina en anafilaxis cardíaca de conejillo de Indias. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li Yuan-Jian. *School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* (2003), 367(3), 306-31 1; (C) El estudio experimental sobre el efecto de péptido relacionado con el gen de calcitonina en resorción ósea mediada por la interleucina-1 Lian, Kai.; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. *Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. Journal of Tongji Medical University* (2001), 21(4), 304-307, (d) El péptido relacionado con el gen de calcitonina regula la expresión de los receptores de neuroquinina 1 por neuronas de la médula de rata. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23 (5): 1816-1824. *Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, and Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160* (e) Atenuación de la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por antígeno en ratones deficientes de CGRP. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryozi; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. *Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. American Journal of Physiology* (2002), 283(5,Pt. 1), L963-L970; (f) péptido relacionado con el gen de calcitonina como mediador inflamatorio. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A.

5 Charite Campus -Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin, Germany. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; y (g) objetivos farmacológicos para la inhibición de la inflamación neurogénica. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs, Hung. Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents (2003), 2(2), 191-218.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de combinaciones de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de COX-2, NSAIDS, aspirina, acetaminofeno, triptanos, ergotamina y cafeína para el tratamiento de migraña.

10 “Migraña”, “dolor de cabeza”, y otros términos relacionados son como se entiende por los médicos. Migraña abarca todas las clases de la migraña incluyendo común, clásica, clúster, fulgurante, hemipléjica, optalmopléjica y oftálmica.

Por “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende una cantidad que cuando se administra ya sea sola, o en combinación con un agente terapéutico adicional es eficaz para prevenir, suprimir, y/o mejorar una enfermedad y/o condiciones y/o la progresión de una enfermedad y/o condición.

“Paciente” significa una persona que puede beneficiarse del tratamiento como es determinado por los médicos.

15 Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Se debe entender que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. De la discusión anterior y los Ejemplos, una persona experimentada en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención, y sin apartarse del alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos en lo que sigue, sino más bien se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

ABREVIATURAS

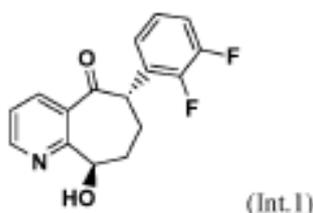
	DMSO:	Dimetilsulfóxido
	EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético
25	eq:	equivalente(s)
	ESI:	espectroscopia de masas de ionización por electrospray
	g:	gramo(s)
	h:	hora(s)
	L:	litro(s)
30	LCMS:	espectrometría de masas de cromatografía líquida
	M:	molar
	mg:	miligramo(s)
	min:	minuto(s)
	ml:	mililitro(s)
35	mmol:	milimoles(s)
	MS:	espectrometría de masas
	N:	Normal
	NaHMDS:	bis(trimetilsilil)amida de sodio
	NCS:	N-clorosuccinimida
40	NMR:	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

RT:	Tiempo de retención
ssNMR:	resonancia magnética nuclear en estado sólido
TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA:	Ácido trifluoroacético
5 THF:	tetrahidrofurano
TIPSO:	triisopropilsililoxi
TMS:	tetrametilsilano
μL:	microlitro(s)
°C:	grados Celsius

10 Los espectrómetros de resonancia magnética de protones (^1H NMR) se registraron en un Bruker AC 300 o AC 500. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se reportan en unidades δ más abajo del estándar interno de tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento de interprotones se reportan en Hertz (Hz). Los patrones de división se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, pico ancho. El espectro de masa de resolución baja (MS) y el peso molecular aparente (MH^+) o (M-H^+) se determinó en una Plataforma Micromass. Los análisis elementales se presentan como porcentaje en peso. Los productos se purificaron por HPLC preparativa usando la columna YMC S5 ODS (30 x 100 mm) a una velocidad de flujo de 40.0 ml/min y tiempo de gradiente de 8.0 min. a partir de la composición del solvente de 40% de metanol-60% de agua-0.1% de TFA y terminando con la composición de solvente de 95% de metanol -5% de agua -0.1% de TFA. Los productos se analizaron mediante un instrumento de HPLC utilizando una columna XTERA (3.0 x 50 mm S7) a partir del solvente A (10% de metanol - 90% de agua – 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA)) y llegar al solvente B (10% de agua – 90% de metanol -0.1% de TFA) durante un tiempo de gradiente de 2 min. El caudal es de 5 ml/min y tiempo de retención (R_f) de producto se midió en 220 nm de longitud de onda.

INTERMEDIARIO 1

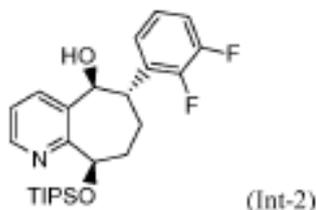
(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta [b] piridin-5-ona



25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (0.218 g, 0.49 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) para dar una solución incolora. Después de enfriar a -15°C (baño de hielo-metanol) bajo nitrógeno, se agregó TBAF (0.490 ml, 0.490 mmoles), y la solución de color amarillo brillante resultante se agitó a -15°C durante 1 hora. Se inactivó con solución de bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un aceite de color tostado. La cromatografía en columna flash (columna de gel de sílice de 25 g) hasta 100% acetato de etilo/hexano proporcionó el producto deseado (112 mg, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.53 (dd, $J=4.91, 1.64$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=7.68, 1.64$ Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=7.68, 4.91$ Hz, 1 H) 7.00-7.16 (m, 3 H) 5.32 (s, 1 H) 4.94-5.04 (m, 1 H) 4.48 (dd, $J=11.83, 3.02$ Hz, 1 H) 2.14-2.48 (m, 4 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm -138.24-138.07 (m, 1 F) -140.70-140.50 (m, 1 F).

INTERMEDIARIO 2

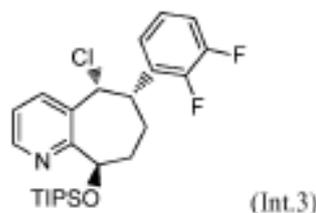
(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol



5 Borohidruro de litio (0.982 g, 45.1 mmol) se agregó a una solución de ciclopentil metil éter (30 ml) de (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (5.0224 g, 11.27 mmol) a 0°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y después una adición de 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas. El solvente se eliminó en su mayoría a través de vacío y el material crudo se recogió en acetato de etilo, que se lavó con agua tres veces. La columna flash con acetato de etilo en hexano de 0 a 10% dio el producto deseado (3.28 g, 65%).

INTERMEDIARIO 3

(5R,6S,9R)-5-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-5-ol



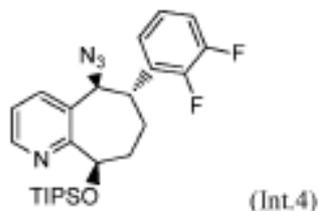
10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno se suspendió NCS (0.751 g, 5.62 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se agregó trifetilfosfina (1.475 g, 5.62 mmol). Después de agitar en atmósfera de nitrógeno durante 5 min, (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (1.007 g, 2.250 mmol) se agregó en una porción a la suspensión de color gris. La suspensión rojiza resultante se agitó a temperatura ambiente.

15 Los sólidos gradualmente se disolvieron para dar una solución de color canela. Después de 5 h, LCMS indicó la conversión completa. El tetrahidrofurano se eliminó al vacío y el aceite rojo residual se purificó directamente mediante ISCO (columna de sílice de 240g) hasta 60% de acetato de etilo/hexano. Acetato de etilo puro eluyó el componente no polar y el producto se eluyó por 10% de metanol (con NH₄OH 2.0 M) en cloruro de metileno. Las fracciones de producto se combinaron y se volvió a purificar por FCC hasta 50% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (869mg, 83%). MS (ESI) [M + H⁺] = 466.22; ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm (d, J=3.53 Hz, 1 H) 7.63 (br. s., 1 H) 7.20 (dd, J=7.68, 4.91 Hz, 1 H) 7.01-7.15 (m, 1 H) 6.90-7.01 (m, 1 H) 6.66-6.90 (m, 1 H) 5.55-5.85 (m, 1 H) 5.40-5.56 (m, 1 H) 3.96-4.33 (m, 1 H) 2.33 (br. s., 3 H) 2.09-2.20 (m, 1 H) 1.14-1.23 (m, 3 H) 1.04-1.14 (m, 9 H) 1.01 (d, J=7.30 Hz, 9 H).

20

INTERMEDIARIO 4

25 (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina

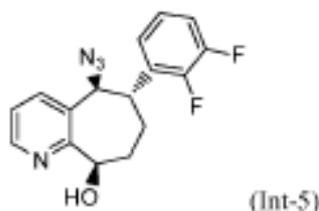


30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (5R,6S,9R)-5-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (566 mg, 1.214 mmol) en dimetilformamida (5 ml) para dar una solución incolora. Se agregó azida de sodio (474 mg, 7.29 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2.5 h. LCMS indicó solamente reacción parcial. La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de 15

horas, LCMS indicó una conversión completa con algo de producto de eliminación. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para dar un aceite incoloro. El producto crudo se llevó a la siguiente reacción sin purificación y caracterización adicional. Purificación de escala menor proporcionó una muestra analítica: MS (ESI) $[M + H]^+ = 473.27$; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.52-8.63 (m, 1 H) 7.75 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.23-7.36 (m, 1 H) 6.95-7.17 (m, 2 H) 6.89 (br. s., 1 H) 5.28 (d, $J=4.03$ Hz, 1 H) 4.90 (d, $J=9.07$ Hz, 1 H) 3.79 (t, $J=9.44$ Hz, 1 H) 1.86-2.23 (m, 4 H) 1.16-1.30 (m, 3 H) 0.98-1.15 (m, 18 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -137.68-137.36 (m, 1 F) -141.78-141.54 (m, 1 F).

INTERMEDIARIO 5

(5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol



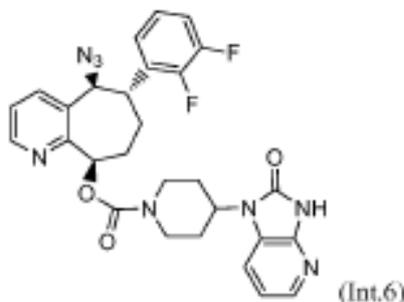
10

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (0.732 g, 1.549 mmoles) (crudo) en tetrahidrofurano (8 ml) para dar una solución incolora. Se agregó TBAF (1.859 ml, 1.859 mmol), y la solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. LCMS indicó la conversión completa. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para dar un aceite de color amarillo claro. La purificación por FCC hasta 60% de acetato de etilo/hexano proporcionó el producto deseado (peso crudo: 480 mg) como un aceite incoloro. Purificación de escala menor proporcionó una muestra analítica: MS (ESI) $[M + H]^+ = 317.22$; 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.51 (dd, $J=4.91, 1.38$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=7.30$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=7.81, 5.04$ Hz, 1 H) 7.06-7.20 (m, 2 H) 6.94-7.05 (m, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.03 (d, $J=10.32$ Hz, 1 H) 4.92 (dd, $J=1.21, 2.39$ Hz, 1 H) 2.84-3.02 (m, 1 H) 2.37-2.49 (m, 1 H) 2.25-2.36 (m, 1 H) 2.07-2.17 (m, $J=14.38, 4.94, 3.05, 3.05$ Hz, 1 H) 1.40-1.64 (m, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 158.48 (s, 1 C) 152.19-149.87 (dd, $J=13.10$ y 221 Hz, 1 C) 149.72-147.42 (dd, $J=13.87$ and 219 Hz, 1 C) 146.16 (s, 3 C) 133.67 (s, 2 C) 133.23 (s, 1 C) 132.66 (d, $J=10.79$ Hz, 1 C) 124.43 (dd, $J=6.94, 3.85$ Hz, 2 C) 123.84 (br. s., 1 C) 122.89 (s, 2 C) 115.98 (d, $J=17.73$ Hz, 2 C) 70.94 (s, 3 C) 65.67 (s, 1 C) 45.43 (br. s., 1 C) 35.71 (s, 3 C) 33.45 (s, 2 C); ^{19}F NMR (376 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm -137.55-137.20 (m, 1 F) -142.28-141.89 (m, 1 F).

25

INTERMEDIARIO 6

(5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato



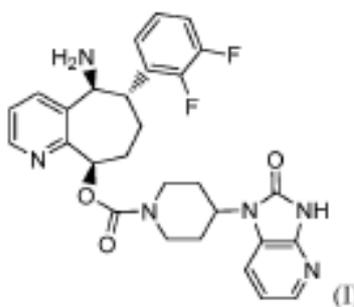
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (0.490 g, 1.549 mmol) (se destiló azeotrópicamente con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0.713 g, 1.859 mmol) en dimetilformamida (8 ml) para dar una suspensión de color amarillo claro en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a $-15^\circ C$ (baño de hielo-metanol), se agregó gota a gota NaHMDS (4.18 ml, 4.18 mmol). La solución de color canela resultante se agitó bajo nitrógeno a $-10^\circ C$ hasta $0^\circ C$ durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. LCMS mostró la conversión

35

completa. La reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron para dar un aceite de color tostado. La purificación por FCC hasta 8% de metanol/cloruro de metileno proporcionó el producto deseado (pico principal, 632 mg, 73% para 3 pasos) como una espuma de color amarillo claro. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 561.27; 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.50 (br. s., 1 H) 8.58 (d, J=3.78 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=5.04 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=7.30 Hz, 1 H) 7.33 (br. s., 2 H) 7.07-7.19 (m, 2 H) 6.92-7.06 (m, 2 H) 6.10 (d, J=9.32 Hz, 1 H) 5.23 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.26-4.84 (m, 3 H) 2.46-3.34 (m, 4 H) 2.20-2.43 (m, 3 H) 2.01-2.13 (m, 1 H) 1.94 (d, J=12.34 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm -137.30-137.01 (m, 1 F) -142.32-142.03 (m, 1 F).

10 Compuesto (I)

(5S,6s,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato



15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió 5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato (620 mg, 1.106 mmol) (Intermediario 6) en tetrahidrofurano (5 ml) para dar una solución incolora.

Se agregó trimetilfosfina (3.32 ml, 3.32 mmol, 1.0 M en tolueno). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, LCMS no mostró material de partida. Se agregó agua (0.080 ml, 4.42 mmoles), y la mezcla se agitó durante otras 3 horas. LCMS mostró la conversión completa al producto deseado. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó directamente por FCC hasta 10% de metanol en cloruro de metileno para proporcionar el producto (510 mg, 85%) como un sólido blanco.

25 MS(ESI) $[M+H]^+$ = 535.23; 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.39 (br. s., 1 H) 8.52 (d, J=3.78 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.04 Hz, 2 H) 7.46 (br. s., 1 H) 7.26-7.38 (m, 1 H) 7.06-7.20 (m, 3 H) 6.94-7.05 (m, 1 H) 6.06-6.23 (m, 1 H) 4.31-4.78 (m, 4 H) 4.05 (spt, J=6.13 Hz, 1 H) 2.57-3.25 (m, 3 H) 2.17-2.38 (m, 3 H) 1.42-2.04 (m, 6 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -136.90 (br. s., 1 F) -142.48-142.21 (m, 1 F).

Cribado de sal de alto rendimiento para sales cristalinas del Compuesto (I)

Cristalización de alto rendimiento fue empleada para el cribado de la formación de sales cristalinas del Compuesto (I). El cribado examinó tipo ácido, nivel de ácido (equivalentes), y/o el tipo de solvente de cristalización. Cada placa contenía placas de 96 pozos (8 filas de 12 columnas por placa).

30 Se preparó una solución disolviendo 400 mg de Compuesto (I) en una mezcla de 36 ml de THF y 4 ml de H₂O. La solución (12.5 ml) se transfirió a 24 viales. A cada vial se agregaron soluciones madre de EtOH 0.25 M de los siguientes ácidos:

1 eq. de ácido acético	1 eq. de ácido L-láctico	2 eq. de ácido succínico
1 eq. de ácido benzoico	1 eq. de ácido maleico	0,5 eq. de ácido sulfúrico
1 eq. de ácido bencenosulfónico	1 eq. de ácido L-maleico	1 eq. de ácido sulfúrico
1 eq. de ácido cítrico	1 eq. de ácido metansulfónico	1 eq. de ácido sulfúrico
1 eq. de ácido fumárico	2 eq. de ácido metansulfónico	2 eq. de ácido sulfúrico

2 eq. de ácido fumárico	1 eq. de ácido fosfórico	1 eq. de ácido D-tartárico
1 eq. de ácido clorhídrico	2 eq. de ácido fosfórico	1 eq. de ácido L-tartárico
1 eq. de ácido clorhídrico	1 eq. de ácido succínico	2 eq. de ácido L-tartárico

- El contenido de cada vial se transfirió a 12 pozos de cristalización y se evaporó a sequedad. Durante la evaporación, cada pozo se cargó con 100 µl de solvente usando un manipulador de líquidos robótico. Los siguientes solventes de cristalización se probaron: metil isobutil cetona (MIBK), acetato de etilo, tolueno, THF, acetonitrilo, acetona, isopropanol, etanol, metanol, 1,2-dicloroetileno, isopropanol/agua (50:50), y agua. Después, las placas se sellaron con septos de teflón y se sometieron a ciclos de temperatura. Las placas se mantuvieron a 50°C durante 10 horas y después se dejaron enfriar a temperatura ambiente durante un período de 14 horas. Después del ciclo de calentamiento/enfriamiento, los contenidos de los pozos se caracterizaron por formación de imágenes birrefringente. Los aciertos cristalinos percibidos se caracterizaron además por análisis PXRD.
- 5
- 10 No se observó formación de sal cristalina para el Compuesto (I) en la presencia de ácido acético, ácido benzoico, ácido benzenosulfónico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido L-málico, ácido fosfórico, y ácido succínico. Se observó la formación de sal cristalina para el Compuesto (I) en la presencia de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido D-tartárico, y ácido L-tartárico, en por lo menos un solvente. Las propiedades de las sales cristalinas del Compuesto (I) se caracterizaron adicionalmente.
- 15 Los resultados de cribado de sales y la caracterización de sal cristalina se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ácido	Equiv.	Observaciones
Ácido acético	1	Sin formación de sal cristalina
Ácido benzoico	1	Sin formación de sal cristalina
Ácido benzenosulfónico	1	Sin formación de sal cristalina
Ácido cítrico	1	Sal cristalina; higroscópica e condiciones de temperatura ambiente y humedad relativa, patrones PXRD de suspensión y material seco no coinciden
Ácido fumárico	1, 2	Sal cristalina; higroscópica en condiciones de temperatura ambiente y humedad relativa; las muestras contenían aproximadamente 6% en peso de agua en > 25% de humedad relativa
Ácido clorhídrico	1, 2	Sal cristalina; los cristales eran higroscópicos en condiciones de temperatura ambiente y humedad relativa; las muestras de sal cristalina incluyeron múltiples estados de hidratación y múltiples formas cristalinas. El NMR en estado sólido indicó que las muestras preparadas contenían mezcla de fases cristalinas.
Ácido L-láctico	1	Sin formación de sal cristalina
Ácido maleico	1	Sin formación de sal cristalina
Ácido L-málico	1	Sin formación de sal cristalina
Ácido metanosulfónico	1, 2	Sal cristalina obtenida en el cribado de sales; incapaz de aumentar la preparación de sal cristalina para muestras de >40 mg. El aumento produjo la mezcla de sal amorfa y base libre.
Ácido fosfórico	1, 2	No se observó formación de sal cristalina en cribado de alto rendimiento. La sal de fosfato fue aislada en estudio de

		cribado de sal manual, pero se convirtió a base libre en una suspensión EtOH/agua.
Ácido succínico	1, 2	Sin formación de sal cristalina
Ácido sulfúrico	0,5, 1, 2	Sal de hemisulfato cristalino obtenida en 0.5, 1 y 2 equivalentes de H ₂ SO ₄ ; cristalizada reproduciblemente con pureza y rendimiento altos, químicamente estable, físicamente estable; baja/no higroscópica en condiciones de temperatura ambiente y humedad relativa. Patrones PXRD de suspensión y material seco coinciden. NMR en estado sólido indicó una sola fase.
Ácido D-tartárico	1	Sal cristalina; estereoisómero que no ocurre naturalmente, material caro
Ácido L-tartárico	1, 2	Sal cristalina; patrones PXRD diferentes para fases de suspensión y secas; secadas en caliente de suspensión necesaria para eliminar solvente de forma eficiente para proceso a gran escala; sin embargo, el calentamiento resulta en pérdida parcial de cristalinidad y no reproducibilidad de proceso seco.

EJEMPLO 1

Sal de hemisulfato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de etilo,

5 Preparación de la solución de etanol/agua

El compuesto (I) (1 g) se disolvió en 17 ml de etanol y agua (3:1) a 70°C (solución A). Por separado, 52 µl de 96% de H₂SO₄ (0.5 equiv.) se disolvió en 8 ml de etanol y agua (3:1) a temperatura ambiente (solución B). Después, se agregaron 30 mg de semillas a la Solución A. La solución B se agregó a la solución sembrada A durante un período de 2 horas con una bomba de jeringa. La suspensión resultante se agitó a 70°C durante 1 hora y se enfrió a 20°C durante 90 min. La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó con 8 ml de EtOH: solución de agua (3:1), y se secó a 30°C en un horno de vacío durante la noche para producir 1.01 g (88.4% en moles) del Ejemplo 1 como un sólido cristalino. GADDS mostró que el sólido cristalino estaba en la Forma H-1.5.

Preparación de la Solución de tetrahidrofurano/agua

El compuesto (I) (1 g) se disolvió en 10 ml de THF y agua (4:1) a 50°C (solución A). Por separado, 52 µl de 96% de H₂SO₄ (0.5 equiv.) se disolvieron en 10 ml de THF a temperatura ambiente (solución B). Después, se agregaron 0.5 ml de la solución B a la solución A, seguido por la adición de 20 mg de semillas. La solución se transformó en una pasta fina. La cantidad restante de la solución B fue a la suspensión durante un período de 2 horas con una bomba de jeringa. La suspensión se agitó a 50°C durante 1 hora y después se dejó enfriar a 20°C durante un período de 1 hora. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó con 8 ml de THF:agua = 3:1, y se secó a 30°C en un horno de vacío durante la noche produciendo 1.06 g (92.8% en moles) del Ejemplo 1 como un sólido cristalino. GADDS mostró que sólido cristalino estaba en Forma H-1.5.

Estudio de Estabilidad

La estabilidad en estado sólido del Ejemplo 1 fue probada mediante la exposición de muestras a varias condiciones de temperatura y humedad relativa durante períodos de 1, 2, y 4 semanas. El % de potencia (% pot.) y el % de impurezas totales (% imp. totales) se muestran en la Tabla 4. Los resultados indican que la Forma cristalina H1.5-1 de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) es estable bajo las condiciones de almacenamiento probadas como es indicado por un aumento no significativo en los niveles totales de impurezas y/o ninguna disminución en la potencia después de cuatro semanas de almacenamiento.

30

Tabla 4

Estabilidad en estado sólido de Sal de Hemisulfato, Forma H1.5-1								
	Inicial		1 semana		2 semanas		4 semanas	
	% pot.	% total de imp.	% pot.	% total de imp.	% pot.	% total de imp.	% pot.	% total de imp.
Refrigerado	98,5	0,27	98,0	0,29	96,5	0,27	105,7	0,27
25 RH/60°C			94,4	0,27	96,8	0,27	96,9	0,27
25 RH/60°C			95,1	0,27	98,5	0,27	97,0	0,27
25 RH/60°C			101,6	0,28	102,6	0,27	110,0	0,27
HIL/UV			100,7	0,27	96,9	0,27	-	-

% pot. =% de potencia
 % de imp. totales =% de impurezas totales
 HIL/UV: luz de alta intensidad/ultravioleta

5 La isoterma de absorción de humedad para el Ejemplo 1 se muestra en la Figura 5. El Ejemplo 1 tiene ganancias de peso de absorción de humedad de 0.8% en peso y 2.8% en peso entre 25% y 75% de humedad relativa y 5% y 95% de humedad relativa, respectivamente. Estos resultados indicaron que la sal de hemisulfato del Compuesto (I) es baja o no higroscópica bajo las condiciones probadas

Forma H1.5-1

10 La Tabla 5 muestra posiciones del pico de difracción de PXRD característicos (grados $2\theta \pm 0.1$) medido a aproximadamente 25°C para el Ejemplo 1, con base en un patrón de alta calidad recogidos con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con un NIST otro estándar apropiado.

Tabla 5

Posiciones de pico PXRD (grados $2\theta \pm 0.1$)	
5,4	17,6
8,6	18,1
9,7	20,5
12,4	21,4
14,9	22,0

15 La Tabla 6 muestra posiciones del pico NMR en estado sólido característico δ (ppm) para el ejemplo 1, referenciado a TMS.

Tabla 6

posiciones del pico ssNMR - δ (ppm)		
26,6	72,5	140,8
27,1	117,0	144,7

28,3	117,7	148,7
30,7	124,2	149,8
43,1	125,2	151,2
45,9	128,3	153,4
47,1	130,3	155,1
52,0	131,4	155,6
54,2	134,1	156,7

Otras formas cristalinas del Ejemplo 1

5 Forma P22C: preparada por calentamiento de la Forma H1.5-1 a 60°C durante 2 horas o a 75°C durante 5 minutos. Estudios de actividad de agua entre la forma de H1.5-1 y Forma P22C mostraron que la Forma H1.5-1 es más estable a > 23% de humedad relativa.

10 Forma P33: la forma H1.5-1 convertida a la forma P33 entre 50°C y 75°C en experimento de PXRD de temperatura variable. También se observó después que la Forma H1.5-1 fue calentada a 105°C durante 5 minutos, o preparada suspendiendo la Forma H1.5-1 de polvo seco en EtOH seco o IPAc. El análisis elemental indicó que la forma P33 es un monohidrato de hemisulfato. El estado sólido NMR indicó que la forma P33 era una sola fase. Estudios de actividad de agua entre la forma H1.5-1 y la Forma P33 mostraron que la Forma H1.5-1 es más estable en humedad relativa > 23%.

Forma P35: Preparada de la suspensión de la Forma H1.5-1 en MeOH seco bajo tamices moleculares (7% RH). Convertida en la forma P33 cuando se seca a 60°C.

Estabilidad en suspensión de agua

15 Una suspensión acuosa del Ejemplo 1 se preparó y se almacenó a temperatura ambiente. Después de dos días, no hubo degradación química significativa; y ningún cambio en el patrón de PXRD, que indicó que la forma cristalina H1.5-1 era estable en la suspensión acuosa.

No se observaron cambios significativos en la exploración termogravimétrica y la exploración de calorimetría diferencial de barrido, y en el PXRD.

20 La sal de hemisulfato del Compuesto (I) ha sido comparada con otras sales del Compuesto (I) y se ha encontrado que es especialmente ventajosa. La sal de hemisulfato del Compuesto (I) tiene la sorprendente ventaja de proporcionar una sal que es físicamente estable y químicamente estable en comparación con otras sales del Compuesto (I). Además, la sal de hemisulfato tenía la ventaja sorprendente de ser proporcionada en una forma cristalina estable, Forma H1.5-1. Por ejemplo, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) se preparó de forma reproducible como una forma cristalina, tenía una baja higroscopicidad, y no cambia fácilmente la forma cristalina o estado de hidratación en respuesta a cambios en la humedad y/o temperatura relativas. En contraste, la sal de ácido cítrico, sal de ácido fumárico, sal de ácido clorhídrico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido fosfórico, y sal de ácido L-tartárico eran higroscópicas a temperatura ambiente y condiciones de humedad relativa, lo que resulta en cambios de peso, cambios de estado de hidratación, y/o cambios de fase.

30 No se observó la formación de sal cristalina para el Compuesto (I) en presencia de ácido acético, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido L-málico, y ácido succínico en el cribado de sal de alto rendimiento. Además, la preparación de la sal de hemisulfato no requiere el uso de un material caro, tal como ácido D-tartárico.

Métodos biológicos

Farmacología *in vitro*.

35 *Cultivo de Tejido*. Células SK-N-MC se cultivaron a 37°C en 5% de CO₂ como una monocapa en medio que consiste de MEM con sales de Earle y L-glutamina (Invitrogen), complementadas con suero bovino fetal al 10% (Invitrogen).

Preparación de la membrana. Membranas crudas fueron preparadas de células SK-N-MC que expresan receptores de

CGRP. Las células fueron lavadas dos veces con solución salina amortiguada con fosfato (155 mM de NaCl, 3.3 mM de Na_2HPO_4 , 1.1 mM de KH_2PO_4 , pH 7.4), y se incubaron durante 5-10 min. a 4°C en solución amortiguadora de lisis hipotónica que consiste de 10 mM de Tris (pH 7.4) y 5 mM de EDTA. Las células se transfirieron de placas a tubos de polipropileno (16 x 100 mm) y se homogeneizaron utilizando un Polytron.

- 5 Los homogeneizados se centrifugaron a 32,000 x g durante 30 min. Los sedimentos se resuspendieron en solución amortiguadora de lisis hipotónica fría con cóctel inhibidor de proteasa de mamífero al 0.1% (Sigma) y se probaron para determinar la concentración de proteína. El homogeneizado SK-N-MC se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C.

10 *Ensayo de unión de radioligando.* El compuesto (I) se solubilizó y llevó a través de diluciones seriadas usando DMSO al 100%. Las alícuotas de las diluciones en serie de compuestos se diluyeron adicionalmente 25 veces en solución amortiguadora de ensayo (50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM de MgCl_2 , 0.005% de Triton X-100) y se transfirieron (volumen 50 μl) en placas de ensayo de 96 pozos. [^{125}I]-CGRP (GE Healthcare o Perkin-Elmer) se diluyó hasta 72 pM en solución amortiguadora de ensayo y un volumen de 50 μl se agregó a cada pozo. Membranas SK-N-MC se descongelaron, se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo con cóctel inhibidor de proteasa de mamíferos fresco al 0.1% (Sigma), y se rehomogeneizaron. Homogeneizado SK-N-MC (7 μg /pozo) se agregó en un volumen de 100 μl .
 15 Las placas de ensayo se incubaron después a temperatura ambiente durante 2 horas. Los ensayos se detuvieron mediante la adición de exceso de solución amortiguadora de lavado en frío (50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 0.1% de BSA) seguido inmediatamente por filtración sobre filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) empapados previamente en PEI al 0.5%. La unión no específica se definió con 1 μM de beta-CGRP (Bachem). La radiactividad de unión de proteína se determinó usando un contador de centelleo γ . Los datos resultantes se analizaron usando una ecuación de unión competitiva de cuatro parámetros (XLFit v2.0) y la IC_{50} se definió como la concentración del Compuesto (I) requerida para desplazar el 50% de la unión de radioligando. La concentración del ensayo final [^{125}I]-CGRP fue de 18 pM. El promedio de K_d para [^{125}I]-CGRP es 25.4 pM. El compuesto (I) se evaluó en por lo menos dos experimentos separados. En este estudio, el valor IC_{50} del receptor CGRP humano del Compuesto (I) fue 0.04 nM.

Estudios farmacocinéticos *in vivo*

- 25 Un estudio *in vivo* se llevó a cabo comparando la farmacocinética del compuesto (I) de base libre en seres humanos pretratados con 40 mg de famotidina con seres humanos no pretratados.

El compuesto (I) en plasma EDTA humano se analizó utilizando extracción líquido-líquido con detección uHPLC-MS/MS en un espectrómetro de masas Triple Quad 5500. El método utilizó el Compuesto (I)-[$^{13}\text{C}_2$, D_4] marcado con isótopos estables como el estándar interno. Después de la adición de 50 μl de 100 ng/ml del Compuesto (I)-[$^{13}\text{C}_2$, D_4] en MeOH: agua (20/80) y de 50 μl de NH_4OAc 1M que contiene solución amortiguadora de ácido acético al 4% a 0.100 ml de cada muestra de estudio, muestra de control de calidad (QC), y estándar de calibración, las muestras se extrajeron con 600 μl de metil terc-butil éter (MTBE) mediante agitación durante 15 min. Una porción de 450 μl de la capa orgánica se separó y se evaporó a sequedad. El residuo se reconstituyó en 200 μl de la solución de reconstitución (30% de acetonitrilo en 10 mM de NH_4OAc con ácido acético al 0.01%). Todos los pasos de transferencia de líquidos se realizaron con un manipulador de líquidos Perkin Elmer JANUS mini® excepto para la adición de la solución de estándar interno. Una alícuota de 10 μl de la muestra extraída fue inyectada al sistema de uHPLC-MS/MS. El uHPLC se realizó en un sistema LEAP 4X Ultra uHPLC con muestreador automático LEAP HTC PAL. La fase móvil A contenía 10 mM de NH_4OAc y ácido acético al 0.01% en ACN/agua (10:90), y la fase móvil B contenía 10 mM de NH_4OAc y ácido acético al 0.01% en ACN/agua (90:10). La separación cromatográfica se consiguió en una columna Acquity® uHPLC BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm) con una elución isocrática de 0-1.5 min consistió de 28% de fase móvil B para el análisis del Compuesto (I), después, con un gradiente de elución consistió en un aumento lineal de 28% de B a 100% de B en 0.1 min, después, manteniéndola a 100% de B durante 1.1 min para el lavado de la columna. Después, el gradiente se regresó a 28% de B en 0.1 min, y se mantuvo en el 28% de 0.9 minutos con un tiempo total de 3.7 min. El caudal de flujo fue de 0.6 ml/min y la temperatura de la columna se mantuvo en condición de 60°C. La detección se realizó utilizando un espectrómetro de masas Sciex AB Triple Quad 5500 en ESI positivo con ionización por pulverización iónica turbo y utilizando modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM). Las transiciones de MRM fueron m/z 535 \rightarrow 256 para el compuesto (I) y m/z 541 \rightarrow 256 para el Compuesto (I)-[$^{13}\text{C}_2$, D_4]. La adquisición y cuantificación de datos se realizaron utilizando software AB Sciex Analyst® 1.5.1. La curva estándar, que varió desde 0.500 hasta 500 ng/ml para el Compuesto (I), se ajustó a un modelo de regresión lineal ponderada 1/x². Durante el análisis de la muestra, se analizaron cuatro niveles de muestras de control de calidad analítico (QC) que representan concentraciones bajas, promedio geométrico, medias y altas del Compuesto (I) preparado en plasma EDTA humano en 4 repeticiones en cada nivel de concentración para cada serie de análisis. Los resultados de estas muestras de control de calidad se utilizaron para aceptar o rechazar las series analíticas que contienen muestras de estudio con base en los criterios de aceptación establecidos *a priori* para el análisis del Compuesto (I) en plasma EDTA humano.

- 55 Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 7 y Figura 8. Se observó una reducción significativa en AUC y C_{max} del Compuesto (I) en los seres humanos pretratados con 40 mg de famotidina en comparación con seres

humanos no tratados previamente.

Tabla 7

Dosis	150 mg de Compuesto (I)	150 mg de Compuesto (I) con 40 mg de Famotidina
C _{max} (ng/ml)	991 (85%)	259 (35%)
T _{max} Media (Min-max)	2,5 (0,75 a 3,0)	3(2,0 a 4,0)
AUC inf (ng*hr/ml)	7,197 (75%)	3058 (27%)
Vida media (hr)	12,04 (29%)	12,6 (36%)
C1/F (L/hr)	20,84 (75%)	49 (28%)
F (AUC _{inf})	-	42,5% (96%)
F(C _{max})	-	26,2% (130%)

5 Un estudio *in vivo* se llevó a cabo comparando la farmacocinética del compuesto (I) de base libre y la sal de hemisulfato del Compuesto (I) en perros tratados previamente con famotidina o pentagastrina.

Se prepararon cápsulas que contienen 150 mg del Compuesto (I) como la base libre o como la sal de hemisulfato del Compuesto (I):

10 1. Cápsulas del Compuesto (I) de base libre: 50 % en peso del Compuesto (I), 42 % en peso de celulosa microcristalina, 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, 4 % en peso de Hidroxipropilcelulosa Klucel EXF, 0.5 % en peso de estearato de magnesio, 0.5 % en peso de dióxido de silicio coloidal.

2. Cápsulas de sal de hemisulfato del Compuesto (I): 57% del Ejemplo 1 (sal hemisulfato del Compuesto (I), en forma cristalina H1.5-1), 40% de celulosa microcristalina, 3% de croscarmelosa de sodio.

Cuatro perros machos (10 kg) fueron tratados de acuerdo a los siguientes tres protocolos de tratamiento:

15 Tratamiento 1: pretratamiento con pentagastrina (6 µg/kg, IP) varias horas antes de la administración oral de la cápsula del Compuesto (I) de base libre.

Tratamiento 2: pretratamiento con 40 mg de famotidina por vía oral, tres horas antes de la administración oral de la cápsula del Compuesto (I) de base libre.

Tratamiento 3: pretratamiento con 40 mg de famotidina por vía oral, a tres horas antes de la administración oral de la cápsula de sal de hemisulfato del Compuesto (I).

20 Las muestras de sangre se recogieron en 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, y 24 horas después de la administración de la cápsula del Compuesto (I) de base libre o cápsulas de sal de hemisulfato el Compuesto (I) y se almacenaron en tubos de EDTA. El compuesto (I) en el plasma de EDTA de perro se analizó mediante extracción líquido-líquido y uHPLC-MS/MS de detección en un espectrómetro de masas Triple Quad 5500. Una alícuota de 0.050 ml de plasma de EDTA de perro se utilizó para el ensayo. El método utilizó el Compuesto (I) [¹³C₂, D₄] marcado con isótopos estables como el estándar interno. Después de la adición de 50 µl, de 200 ng/ml del Compuesto (I)-[C₂, D₄] en MeOH:agua (20/80) y de 50 µl de NH₄OAc 1M que contiene solución amortiguadora de ácido acético al 4% a 0.050 ml de cada muestra de estudio, el control de calidad (QC) de la muestra, y estándar de calibración, las muestras se extrajeron con 600 µl metil terc-butil éter (MTBE) mediante agitación durante 15 min. Una porción de 450 µl de la capa orgánica se separó y se evaporó a sequedad. El residuo se reconstituyó en 300 µl de la solución de reconstitución (30% de acetonitrilo en 10 mM de NH₄OAc con ácido acético al 0.01%). Todos los pasos de transferencia de líquidos se realizaron con un manipulador de líquidos Perkin Elmer JANUS mini® excepto para la adición de la solución de estándar interno. A 5 µl de alícuota de la muestra extraída se inyecta al sistema uHPLC-MS/MS. El uHPLC se realizó en un sistema uHPLC LEAP Ultra 4X con muestreador automático LEAP HTC PAL. La fase móvil A contenía 10 mM de NH₄OAc y ácido acético al 0.01% en ACN/agua (10:90), y la fase móvil B contenía 10 mM de NH₄OAc y ácido acético al 0.01% en ACN/agua (90:10). La separación cromatográfica se consiguió en una columna Acquity® UHPLC BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) con una elución isocrática desde 0 -1.5 min consistió de 28% de fase móvil B para el análisis del Compuesto (I), después, con

25

30

35

una elución en gradiente consistió en un aumento lineal de 28% de B a 100% de B en 0.1 min, después, manteniéndola a 100% de B durante 1.1 min para el lavado de la columna. Después, el gradiente se regresó a 28% de B en 0.1 min, y se mantuvo en 28% durante 0.9 minutos con un tiempo total de 3.7 min. El caudal de flujo fue de 0.6 ml/min y la temperatura de la columna se mantuvo en condición de 60°C. La detección se realizó utilizando un espectrómetro de masas AB Sciex Triple Quad 5500 en ESI positivo con ionización por pulverización iónica turbo y utilizando el modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM). Las transiciones de MRM fueron m/z 535 → 256 en lugar del compuesto (I) y m/z 541 → 256 para el Compuesto (I) [¹³C₂, D₄]. La adquisición y cuantificación de datos se realizaron utilizando software AB Sciex Analyst® 1.5.1. La curva estándar, que varió desde 3.00 hasta 3000 ng/ml para el Compuesto (I), se ajustó a un modelo de regresión lineal ponderada 1/x². Durante el análisis de la muestra, se analizaron muestras de control de calidad analíticas de cuatro niveles (QC) que representan concentraciones baja, promedio geométrico, medias y altas del Compuesto (I) preparado en plasma de EDTA de perro en 4 repeticiones en cada nivel de concentración para cada serie de análisis. Los resultados de estas muestras de control de calidad se utilizan para aceptar o rechazar las series analíticas que contienen muestras de estudio sobre la base de los criterios de aceptación establecidos *a priori* para el análisis del Compuesto (I) en el plasma de EDTA de perro.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 8 y la Figura 9. Se observó una reducción significativa en AUC y C_{max} en perros pre-tratados con famotidina (pH del estómago alto) después del tratamiento con el compuesto (I) de base libre en comparación con perros pretratados con pentagastrina (pH del estómago bajo). La dosificación del Ejemplo 1, la sal de sesquihidrato de hemisulfato del Compuesto (I), en perros pretratados con famotidina mostraron una reducción mucho menor en AUC y C_{max}. En este estudio particular, la sal de hemisulfato del Compuesto (I) proporcionó un valor C_{max} de 2596 ng/ml, un AUC_{0-24h} de 12473 ng·h/ml, y 34.73% de biodisponibilidad cuando se administra después del tratamiento previo con famotidina. En contraste, en una prueba similar, el Compuesto (I) de base libre proporcionó un valor C_{max} de 245 ng/ml, un AUC_{0-24h} de 1762 ng·h/ml, y 4.54% de biodisponibilidad cuando se administra después del tratamiento previo con famotidina.

Tabla 8

Parámetros farmacocinéticos para dosificación en perros de 150 mg del compuesto (I) como Sal de Hemisulfato o base libre								
	C _{max} (ng/ml)		T _{max} (h)	AUC _{0-24hr} (ng·h/ml)		BA (%)		CV (%)
	Prom.	Desv. est.		Prom.	Desv. est.	Prom.	Desv. est.	
Compuesto (I) + pentagastrina	8156	4423	0,75	38796	15407	100	-	39,71
Compuesto (I) + famotidina	245	95	2	1762	392	4,54	1,01	22,23
Ejemplo I + famotidina	2596	409	1	13473	2098	34,73	5,41	15,57

La sal de hemisulfato del Compuesto (I) ha sido comparada con la base libre del Compuesto (I) y se ha encontrado que es especialmente ventajosa. La sal de hemisulfato del Compuesto (I) tiene la sorprendente ventaja de reducir la variabilidad en la biodisponibilidad del Compuesto (I) y/o el aumento de la biodisponibilidad del Compuesto (I) al paciente. Con base en estos datos *in vitro* e *in vivo*, se espera que el hemisulfato proporcione una ventaja significativa de consistencia en la biodisponibilidad entre los pacientes sobre la forma libre. Para ilustrar, la forma de hemisulfato proporciona sorprendentemente una biodisponibilidad aumentada en una población de pacientes que se dosifica con medicamentos que pueden elevar el pH de los ácidos del estómago, tales como antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H₂.

Datos de Cristal Individuales (LVL)

Los datos fueron recogidos en un difractómetro de serie Bruker-Nonius CAD4. Parámetros de celda unitaria se obtuvieron a través de análisis de mínimos cuadrados de las configuraciones del difractómetro experimentales de 25 reflexiones de ángulo elevado. Las intensidades se midieron usando radiación Cu Kα (λ = 1.5418 Å) a una temperatura constante con la técnica de escaneo variable de θ-2θ y fueron corregidos sólo para factores de polarización de Lorentz. Los recuentos de fondo se recogieron en los extremos del escaneo para la mitad del tiempo de escaneo. Alternativamente, los datos de cristal individuales fueron recogidos en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación de Cu Kα (λ = 1.5418 Å). Indexación y procesamiento de los datos de intensidad medidos se realizaron

con el paquete de software HKL2000 (Otwinowski, Z & Minor, W. (1997) in *Macromolecular Crystallography*, eds. Carter, W.C. Jr. & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp307-326) in the Collect program suite. (Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998). Alternativamente, los datos de cristal individuales fueron recogidos en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$).
 5 La indexación y procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software/programa APEX2 (colección de datos APEX2 y la interfaz de usuario de procesamiento: Manual del usuario APEX2, v1.27; Bruker AXS, inc, Madison, WI).

Cuando es indicado, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un sistema Oxford cryo (Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier and A.M. Glazer, *J. Appl. Cryst.*, 1986, 19, 105). Durante la recolección de datos.

10 Las estructuras se resolvieron por métodos directos y refinados, sobre la base de las reflexiones observadas utilizando el paquete de software SDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY) con modificaciones locales menores o los paquetes cristalográficos MAXUS (maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data) o SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure
 15 Determination Programs. Version 5.10 or greater, Bruker AXS, Madison, Wisconsin).

Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de la matriz completa de mínimos cuadrados. La función minimizada en el refinamiento fue $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$ R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|]$ en donde w es una función de ponderación apropiada con base en los errores en las intensidades observadas. Mapas de diferencias fueron examinados en todas las etapas de refinamiento. Hidrógenos
 20 se introdujeron en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópica, pero parámetros de hidrógeno no fueron variados.

Datos de Cristal Individual (WFD)

Un difractor Bruker SMART 2K CCD equipado con radiación Cu K α monocromada con grafito, ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) se utilizó para recolectar datos de difracción a temperatura ambiente. Un conjunto de datos completo fue recolectado
 25 utilizando el modo de escaneo ω sobre el intervalo 2θ con una distancia de cristal a detector de 4.98 cm. Una corrección de absorción empírica utilizó la rutina SADABS asociada con el difractor (Bruker AXS. 1998, SMART and SATNTPLUS. Area Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA). Los parámetros de celda unitaria finales se determinaron utilizando el conjunto de datos completo.

Todas las estructuras se resolvieron por métodos directos y refinados por las técnicas de matriz de mínimos cuadrados, utilizando el paquete de software SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Version
 30 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.). La función minimizada en los refinamientos fue $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$. R es definido como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$, en donde w es una función de ponderación apropiada basada en los errores en las intensidades observadas. La diferencia de los mapas de Fourier se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron con parámetros de
 35 desplazamiento térmicos anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno asociados con enlace de hidrógeno se encuentran en los mapas de Fourier de diferencia finales, mientras que las posiciones de los otros átomos de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría idealizada con longitudes de enlace y ángulos estándares. Se les asignó factores de temperatura isotrópica y se incluyen en los cálculos del factor de estructura con parámetros fijos.

PXRD (Philips)

40 Aproximadamente 200 mg fueron empaquetados en un soporte de muestra de difracción de rayos X en polvo (PXRD) Philips. La muestra fue transferida al de una unidad MPD Philips (45 KV, 40 mA, Cu K α). Los datos se recolectaron a temperatura ambiente en el intervalo 2θ de 2 a 32 (Modo de escaneo continuo, velocidad de escaneo 0.03 grados/seg, auto divergencia y rejilla anti dispersión, rejilla de recepción: 0.2 mm, muestra giratoria: ENCENDIDO)

PXRD (GADDS-NB)

45 Los datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS. La radiación fue Cu K α (40 KV, 40 mA). La distancia de detector de muestra era de 15 cm. Las muestras de polvo fueron colocadas en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se hizo girar durante la recolección de datos. Los datos fueron recolectados durante $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de la muestra de por lo menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón PXRD 1-dimensional tradicional con
 50 un tamaño de paso de 0.02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ .

DSC (bandeja abierta)

5 Experimentos de calorimetría de escaneo diferencial (DSC) se realizaron en un TA Instruments™ modelo Q2000, Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en una bandeja de aluminio y se registró con precisión a una centésima de miligramo, y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50mL/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. La gráfica se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

TGA (bandeja abierta)

10 Experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se realizaron en un TA Instruments™ modelo Q500 o 2950. La muestra (aproximadamente 10-30 mg) se colocó en una bandeja de platino previamente tarada. El peso de la muestra se midió con precisión y se registró a una milésima de miligramo por el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100mL/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (SSNMR)

15 Todas las mediciones de C-13 NMR en estado sólido se realizaron con un espectrómetro NMR de 400 MHz, Bruker AV-400. Espectros de alta resolución se obtuvieron usando desacoplamiento de protones de alta potencia y la secuencia de pulsos TPPM y la polarización cruzada con amplitud en rampa (RAMP-CP) con giro con ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (A.E. Bennett et al, J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951),(G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, J. Magn. Reson. A., 1994, 1 10, 219-227). Aproximadamente 70 mg de muestra, envasados en un rotor de zirconia de diseño cánister se utilizaron para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) se referenciaron al adamantano externo con resonancia de alta frecuencia que se establece en 38.56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54)

VTI (seco)

25 Las isotermas de absorción de humedad fueron recolectadas en un Analizador de vapor simétrico VTI SGA-100 usando aproximadamente 10 mg de muestra. La muestra se secó a 60°C hasta que se obtuvo un índice de pérdida de 0.0005% en peso/min durante 10 minutos. La muestra se probó a 25°C y 3 o 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85, y 95% de humedad relativa.

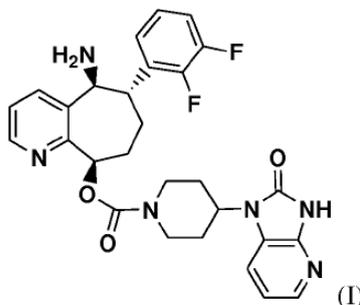
Se alcanzó el equilibrio en cada RH cuando se logró el índice de 0.0003% en peso/min durante 35 minutos o un máximo de 600 minutos.

30 Será evidente para una persona experimentada en la técnica que la presente descripción no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede ser realizada en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, se hace referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que entren dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones están, por lo tanto previstos a ser abarcados en la misma.

35 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida en forma de unidad de dosificación, que comprende, por dosis, de 1 mg a 1000 mg de una sal de hemisulfato del Compuesto (I):



- 5 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición farmacéutica en forma de una dosificación oral, que comprende de 70 mg a 750 mg de la sal de hemisulfato del Compuesto (I) de conformidad con la reivindicación 1.
3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, que comprende 70 mg de la sal de hemisulfato del Compuesto (I).
- 10 4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, que comprende 80 mg de la sal de hemisulfato del Compuesto (I).
5. La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal de hemisulfato del Compuesto (I) es un sesquihidrato.
- 15 6. La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de hemisulfato del Compuesto (I) es la Forma cristalina H1.5-1, caracterizada por los siguientes:

parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:	a = 10,92 Å
	b = 33,04 Å
	c = 7,90 Å
	α = 90 grados
	β = 90 grados
	γ = 90 grados

Grupo espacial: P2₁2₁2

Moléculas del Compuesto (I)/unidad asimétrica: 1

Volumen = 2851 Å³

- 20 Densidad (calculada) = 1.423 g/cm³,
en donde la medición de la forma cristalina está a una temperatura de aproximadamente 25°C.
7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, en donde la forma de H1.5-1 es caracterizada por uno o más de los siguientes:
- 25 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuKα λ = 1.5418Å) que comprende los siguientes valores de 2θ: 5.4 ± 0.1, 8.6 ± 0.1, 9.7 ± 0.1, 12.4 ± 0.1, 14.9 ± 0.1, 17.6 ± 0.1, 18.1 ± 0.1, 20.5 ± 0.1, 21.4 ± 0.1, y 22.0 ± 0.1, en donde la medición de la forma cristalina está a una temperatura de aproximadamente 25°C;

y/o

- b) un espectro de resonancia nuclear en estado sólido que comprende los siguientes picos (δ (ppm) referenciados a TMS): 26.6 ± 0.1 , 27.1 ± 0.1 , 28.3 ± 0.1 , 30.7 ± 0.1 , 43.1 ± 0.1 , 45.9 ± 0.1 , 47.1 ± 0.1 , 52.0 ± 0.1 , 54.2 ± 0.1 , 72.5 ± 0.1 , 117.7 ± 0.1 , 124.2 ± 0.1 , 125.2 ± 0.1 , 128.3 ± 0.1 , 130.3 ± 0.1 , 131.4 ± 0.1 , 134.1 ± 0.1 , 140.8 ± 0.1 , 144.7 ± 0.1 , 148.7 ± 0.1 , 149.8 ± 0.1 , 151.2 ± 0.1 , 153.4 ± 0.1 , 155.1 ± 0.1 , 155.6 ± 0.1 y 156.7 ± 0.1 .
- 5 8. La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de migraña.
9. La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 7 para administración oral útil para el tratamiento de migraña.
- 10 10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7 para administración sublingual útil para el tratamiento de migraña.
11. La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 7 para administración nasal útil para el tratamiento de migraña.
- 15 12. La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 7 para uso una vez al día en el tratamiento de migraña.
13. La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 7 para uso dos veces al día en el tratamiento de migraña.

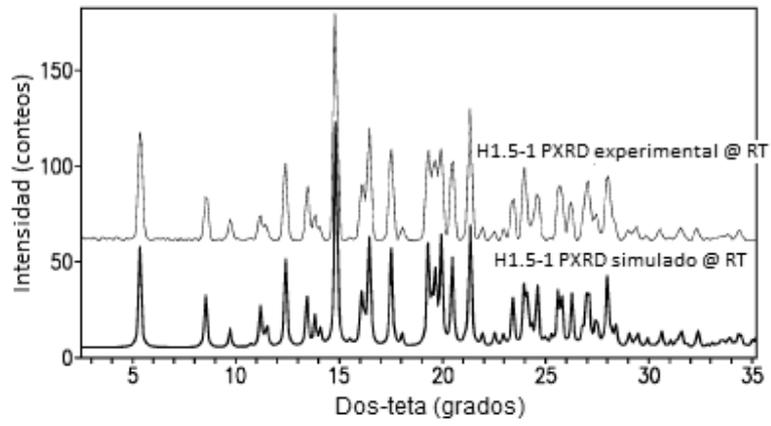


FIG. 1

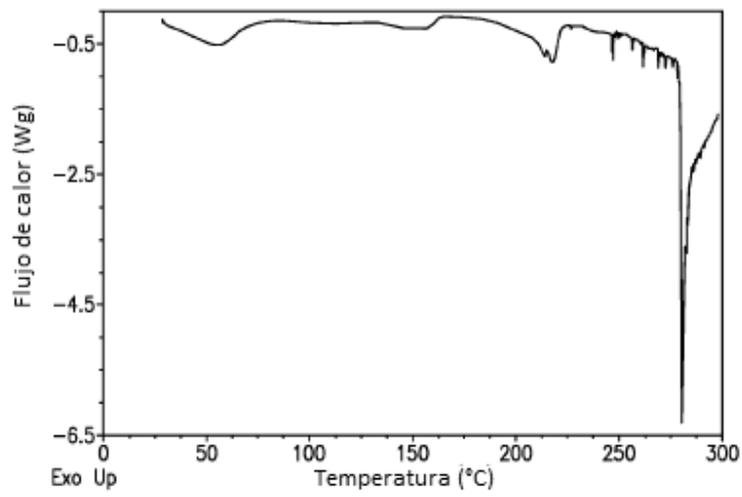


FIG. 2

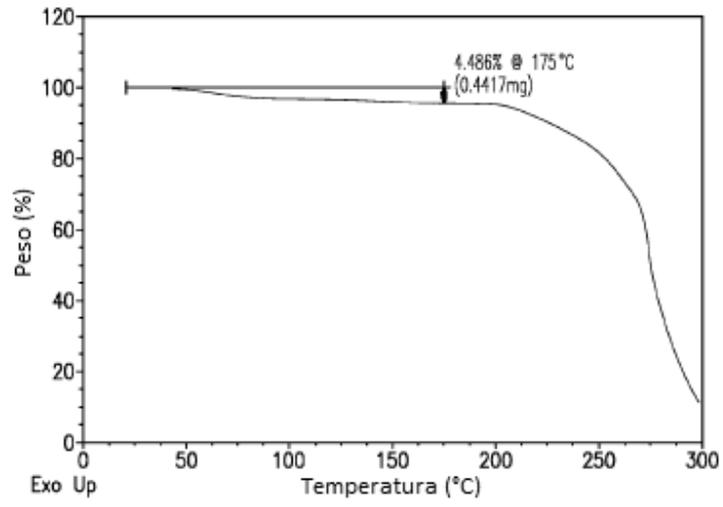


FIG. 3

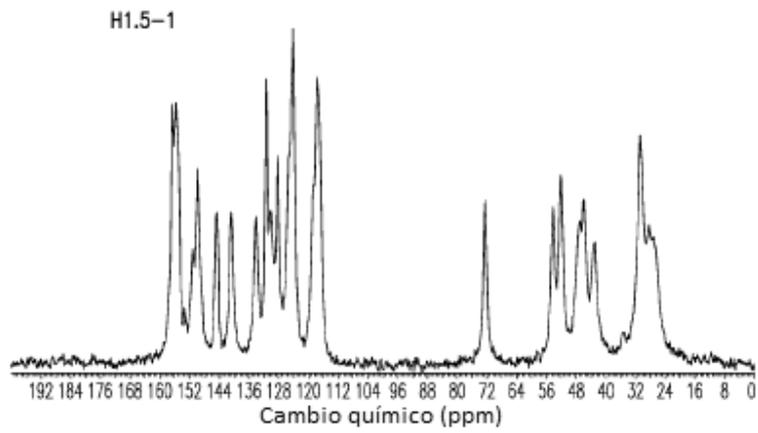


FIG. 4

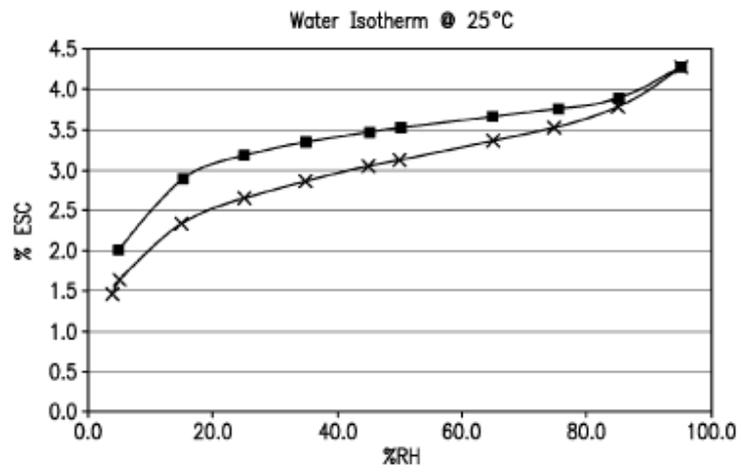


FIG. 5

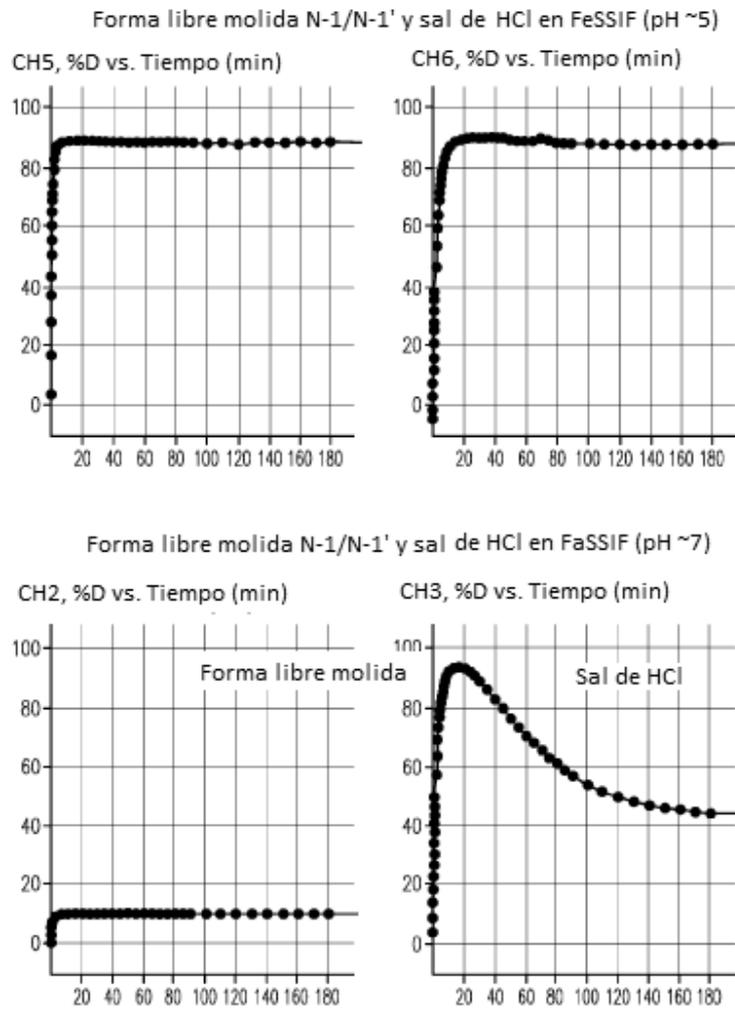


FIG. 6

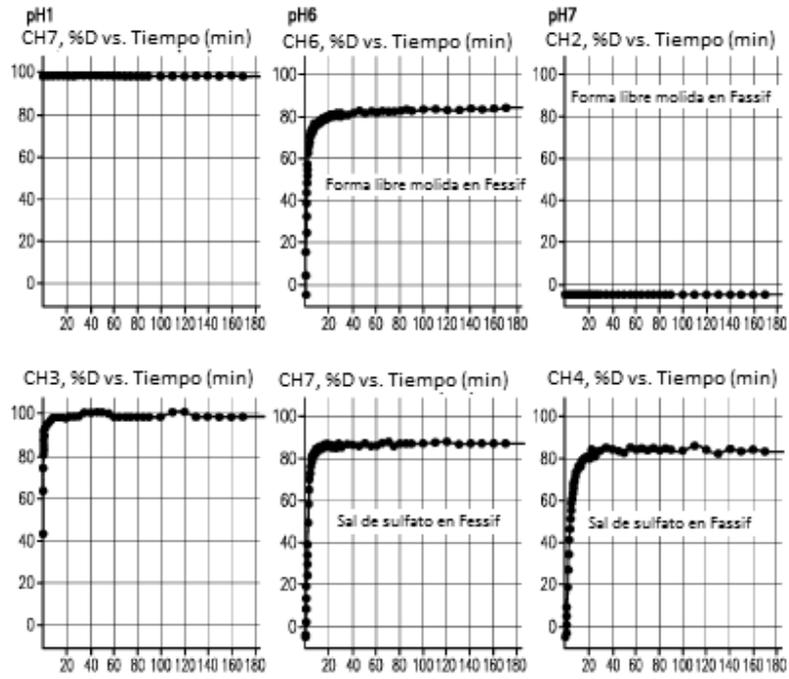


FIG. 7

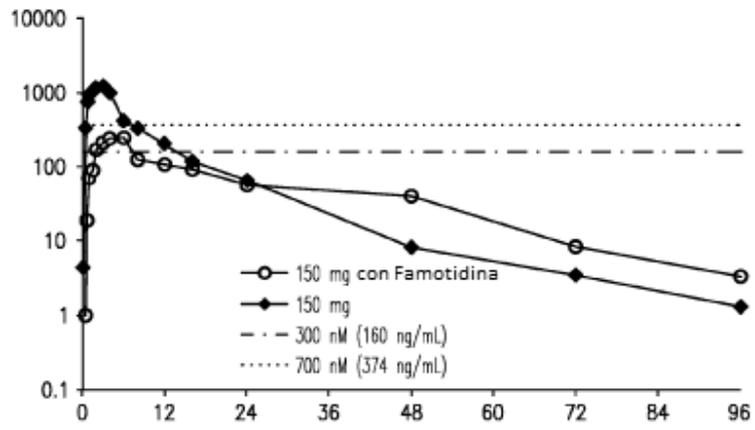


FIG. 8

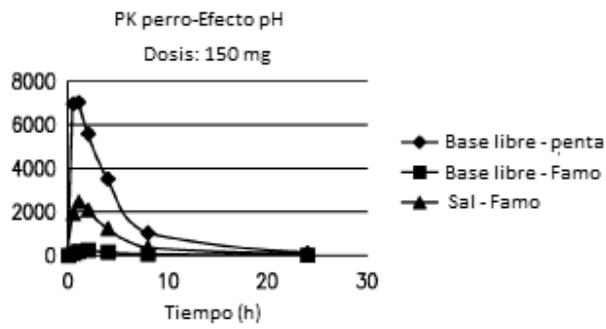


FIG. 9

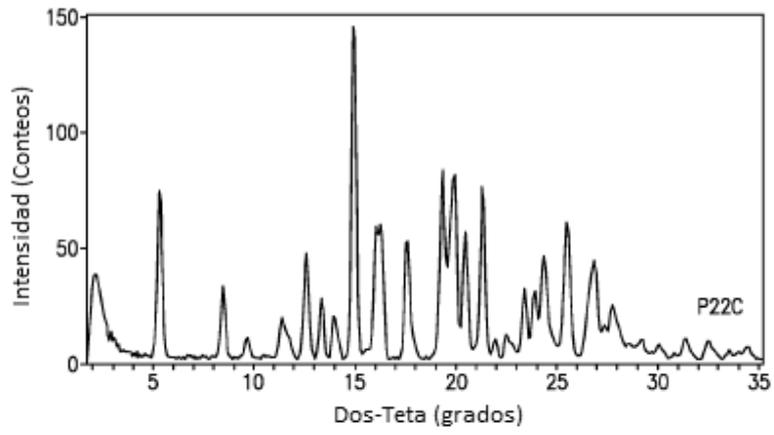


FIG. 10

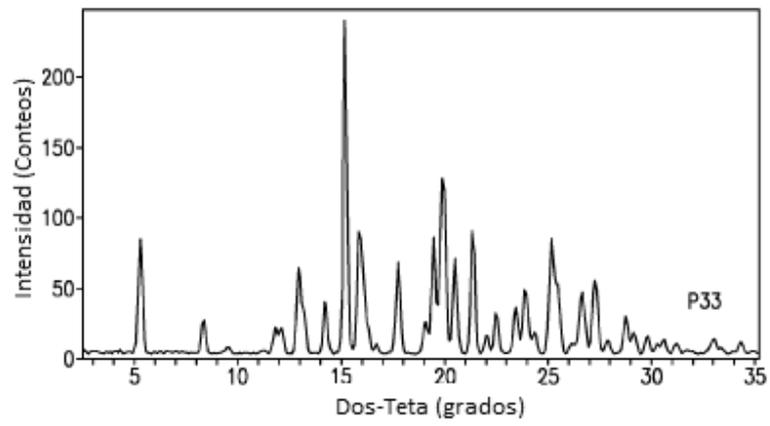


FIG. 11

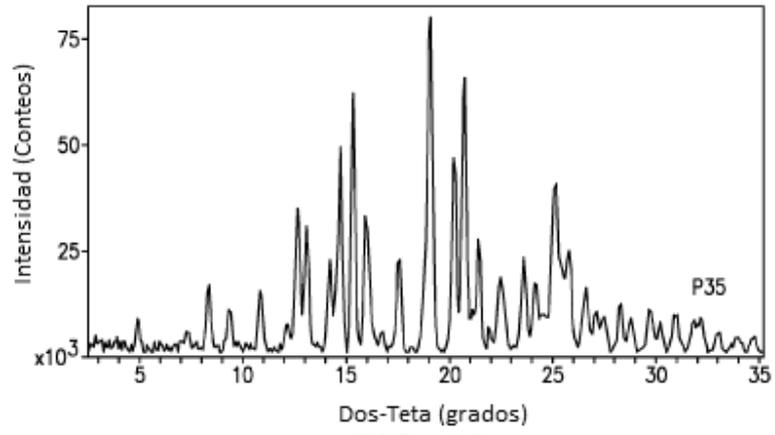


FIG. 12