

PETITORIO

Revisión: 0104653 0323232 Folio 117
 Fecha: 2001-05-05 17:25:00
 Versión: 1.0-01-2001-05-05
 Dirección: 2003 DIVISION DE REGISTROS

FORMULARIO

UD DE PATENTE

01 44683 0

①



Patente de Invención.

Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOI IGITANTE
(71)

Nombre:

PFIZER INC

Dirección:

235 East 42nd Street, New York, New York 10017

Estados Unidos de América.

Teléfono

570-0010

Fax

285-6908

E-Mail

Domicilio:

New York, Estados Unidos de América

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección:

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Teléfono:

570-0010

Fax

285-6908

E-Mail

patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

79 782.747 TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre:

(1) PATRICIA ANN BASFORD (2) PAUL

BLAISE HODGSON

Dirección:

(1 y 2) Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13

9NU Reino Unido

Teléfono:

Fax

E-Mail

Domicilio:

REINO UNIDO

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

⑤

Título (54)

NUEVA FORMA DE SAL Y POLIMORFOS

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61 K 31/517

⑦

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

UK

(32) Fecha

Junio 28, 2000

(31) Número de Solicitud

0013900.4

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los.

6 meses



12 meses



18 meses



Otro



⑨

Comprobante de pago No. 15,728, 31,005, 31,006

Fecha:

Marzo 9, 2001 Mayo 17 2001,

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

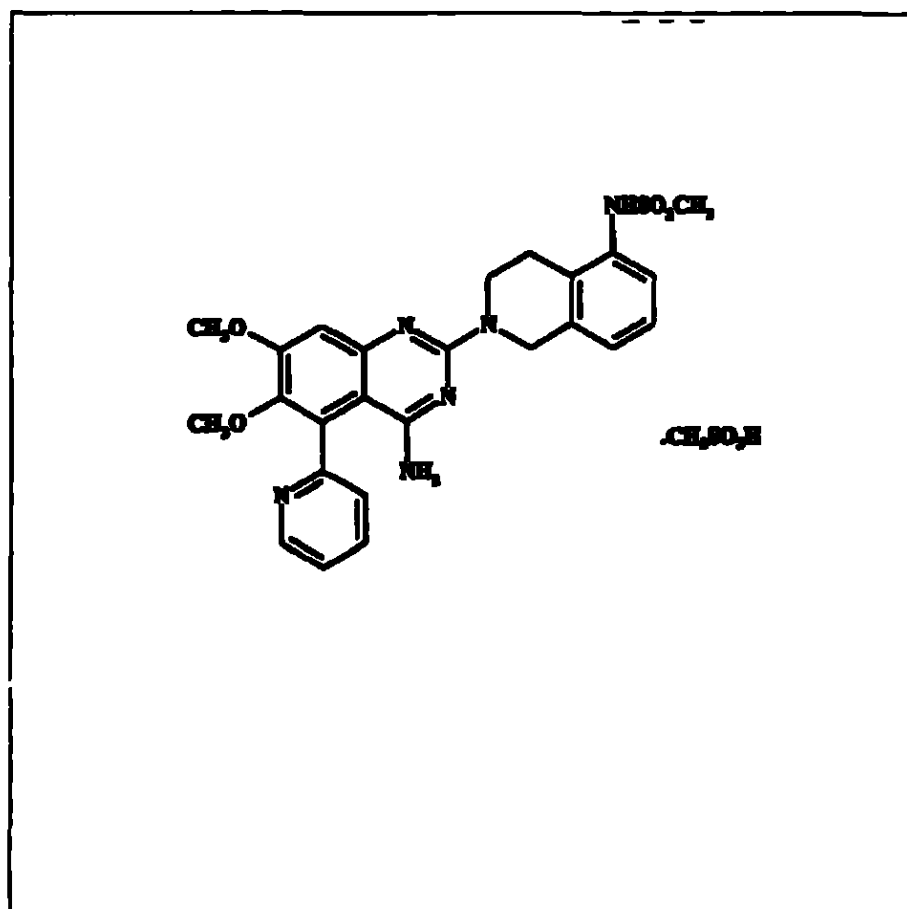
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o as causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

G O 79 782.747 de Btá T P 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3
2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 15,728
FECHA MARZO 9 DE 2001

RECEIVED
MAR 12 2001
INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3292138	08/03/2001	18,563,400 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	356,640 00
		TOTAL	\$ 356,640 00

SON TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 31,005
FECHA MAYO 17 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEBE HABER	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8150752	17/05/2001	35 523,800 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		03 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	50,000 00
		TOTAL	\$ 50 000 00

SON CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 31,006
FECHA : MAYO 17 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8150752	17/05/2001	35,523,800 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	50,000 00
		TOTAL	\$ 50 000 00

SON CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

PODER DE PFIZER INC

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood ejerce funciones de notario de Egham Surrey Inglaterra cuya firma fue reconocida por J M A Mason de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña Que J Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Inc sociedad establecida en Nueva York Estados Unidos Firma del cónsul Jairo Berrio

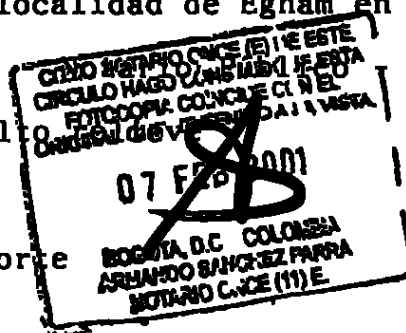
CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Publico da fe
1 compareció J Trevor Lumb domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento 2 Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3 ha suscrito el documento en su carácter de Asesor General Asesor de Patentes de Pfizer Inc con sede en Nueva York, NY, 4 compañía legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder esta dentro del objeto social 5 El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima 6 Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos

Sello

Certificado verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood
Horne Engall & Freedom- sello notarial en al
Al reverso

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
No D653465 - Fecha 8 enero, 2001



Este documento lleva la firma/sello de K Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Publico, firmado por J M A Mason
Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad Sello redondo Londres

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Interprete Oficial
Idiomas Español Inglés

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER INC ,compañia
domiciliada en el número 235 Este Calle 42 Nueva York, Estado de
Nueva York, Estados Unidos, a Carlos Reinaldo Olarte
Dado y firmado en Nueva York el 2 de enero de 2001 por
Trevor Lumb
Asesor General Consejero Patentes

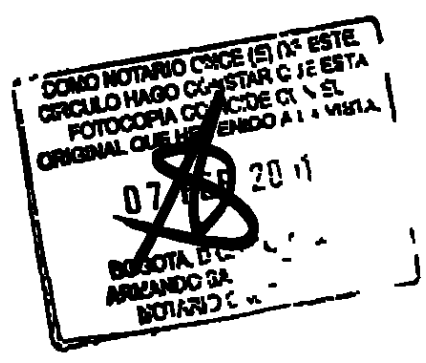
Sello en español

Ministerio de Relaciones Exteriores No 407609_ certifica las
funciones del J Berrio a la fecha Bogotá febrero 2 2001 Firma
el Jefe de Legalizaciones

--

Traducción certificada con copia en archivo para confrontación,
fechada el 6- 2-2001

Valuiera C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15 19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE 020 7637 9893 TELEFAX 020 7637 5804
E MAIL CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Publico de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J M A MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General

Que PFIZER INC es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N Y, Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país

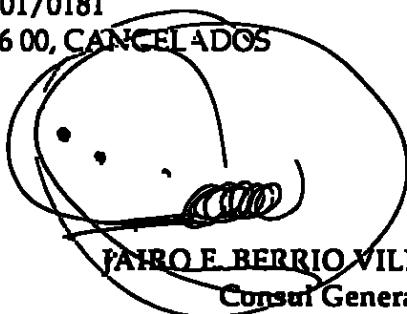
Que el Señor J TREVOR LUMB, en su calidad de Asesor de Patentes Generales de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD

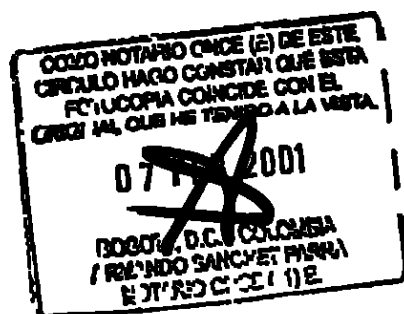
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) dias del mes de enero del año dos mil uno (2001)

Certificación No 01/0181

Derechos US\$106 00, CANCELADOS


FAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Consul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

José Benito
407609
CUYA FIDELIDAD PRECET EL
DOCUMENTO RESPECTO A
LAS FIDELIDADES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -2 P 3 11

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

COPIA NOTARIAL DE (E) DE ESTE
DOCUMENTO HAGO DE INTERIOR ESTA
FOTOCOPIA CUALQUIER
AL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07/08/2001
BOGOTÁ, D.C. C.T.C. EN
ARMANDO SANCHEZ MORA
NOTARIO DE LA LEY (11) L.

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RIEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO 288 1400

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001 the undersigned Notary

CERTIFIES

1 That J Trevor Lumb

of legal age and domiciled in U S A

set his hand on the foregoing document.

2 That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3 That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4 That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY

is duly organized has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal

6 That I have based certifications 3 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically giving their dates and their origin or provenance

CERTIFICACION NOTARIAL

A los dias del mes de

de 19 el suscrito Notario

DA FE

1 Que

mayor y domiciliado en

suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica

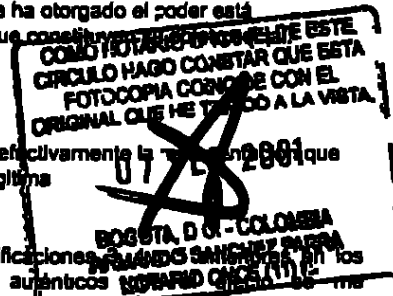
4 Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 en los siguientes documentos auténticos exhibidos y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia



El Notario Público

Certified Verified And Acknowledged
In The Town Of Egham In Surrey

This

KENTH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENCAM AND FREEMAN
Notary Public

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No **D653465**

Date **8 January, 2001**

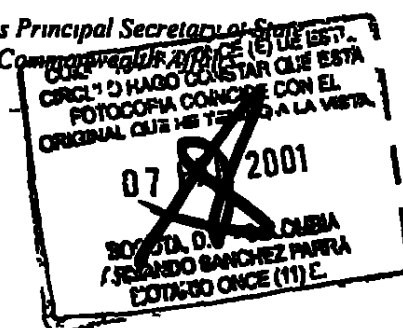
This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by **J M A Mason**



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO 285 1488

SANTAFE DE BOGOTA D C
COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned

PFIZER INC

located in

235 East 42nd Street New York
Estado de New York Estados Unidos de
Aménca

declares that it hereby grants to

CARLOS R OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of

Letters Patent, mergers, changes of name
assignments filing and prosecution of oppositions
changes of address

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated
to file petitions prepare descriptions make protests
declarations appeals and objections pay imposts
apply for certifications receive documents and
securities abandon applications and collect refunds
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents
and to do everything that may be required before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary

Done and subscribed in New York, New York,
United States of America

On the 2nd day of January 2001

65

J Trevor Lumb

Assistant General Patent Counsel¹⁹

PODER

La abajo firmada

PFIZER INC

domiciliada en

235 East 42nd Street New York
Estado de New York Estados Unidos de
Aménca

declara por el presente otorgar a

CARLOS R OLARTE

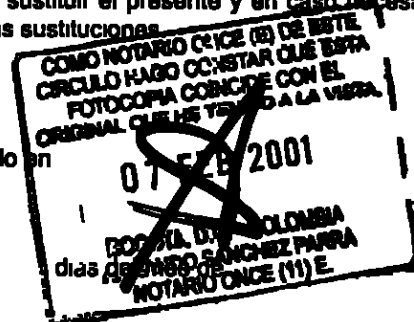
poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan la
obtención de

Solicitudes de Patentes de invención cambios de
nombre cesiones presentación y tramitación de
oposiciones cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado elevar solicitudes formular descripciones
protestas declaraciones apelaciones y reclamos
oblar impuestos solicitar testimonios recibir
documentos y valores desistir y percibir Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones

Dado y firmado en

A los





INVESTOR IN PEOPLE

12

70

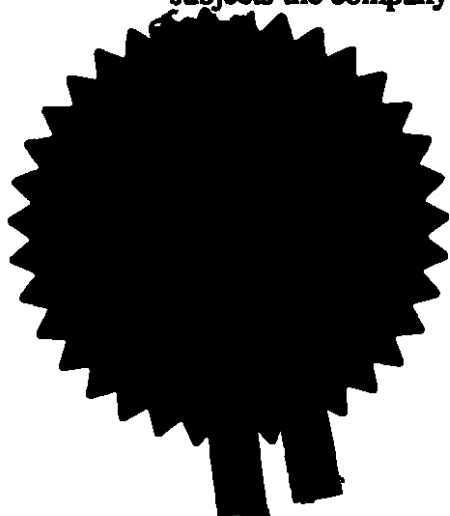
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p l c , plc, P L C or PLC

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules



Signed

Ansower

Dated

12 January 2001

Official use

30JUN00 E548914-1 D01298

P01/7700 0.00-0015900 4

28 JUN 2000

Your reference

PCS10385JRH-PROV2

0015900.4 ✓

28 JUN 2000 ✓

Notes
Please type or write in dark ink using CAPITAL letters. A prescribed fee is payable for a request for grant of a patent. For details please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700)

Rule 16 of the Patents Rules 1990 is the main rule governing the completion and filing of this form.

2 Do not give trading styles for example "Trading as XYZ company" nationality or former names for example "formerly (known as) ABC Ltd" as these are not required.

Warning
After an application for a Patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 and will inform the applicant if such prohibition or restriction is necessary. Applicants resident in the United Kingdom are also reminded that under Section 23, applications may not be filed abroad without written permission unless an application has been filed not less than 6 weeks previously in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction revoked.

The Patent Office

Request for grant of a Patent

Form 1/77

Patents Act 1977

1 Title of invention

NEW SALT FORM

1 Please give the title of the invention

2 Applicant's details

☒ First or only applicant

2a If you are applying as a corporate body please give

Corporate name

PFIZER LIMITED

Country (and State of incorporation, if appropriate)

UNITED KINGDOM

2b If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full

Surname

Forenames

2c In all cases please give the following details

Address

RAMSGATE ROAD

SANDWICH

KENT

UK postcode CT13 9NJ

(if applicable)

Country UNITED KINGDOM

ADP number 689 267 3001

(if known)

2d, 2e and 2f
If there are further applicants
please provide details on a separate
sheet of paper

☒ **Second applicant (If any)**

2d If you are applying as a corporate body please give

Corporate name

Country (and State of incorporation if appropriate)

2e If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full

Surname

Forenames

2f In all cases please give the following details

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3
An address for service in the United
Kingdom must be supplied.

Please mark correct box

3 Address for service details

3a Have you appointed an agent to deal with your application?

Yes ☒ No ☐ ➡ go to 3b



Please give details below

Agent's name

J R HAYLES

Agent's address

PFIZER LIMITED

RAMSGATE ROAD

SANDWICH

KENT

Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP
number

3b.
If you have appointed an agent,
all correspondence concerning
your application will be sent to
the agent's United Kingdom
address

3b If you have not appointed an agent please give a name and address in the United
Kingdom to which all correspondence will be sent.

Name

Address

Postcode
ADP number
(if known)

Daytime telephone
number(if available)

7

The answer must be No if
- any applicant is not an inventor
- there is an inventor who is not
an applicant, or
- any applicant is a corporate
body

8

Please supply duplicates of
claim(s) abstract, description
and drawing(s)

Please mark correct box(es)

9

You or your appointed agent
(see Rule 90 of the Patents
Rules 1990) must sign this
request.

Please sign here ➡

A completed fee sheet should
preferably accompany the fee

7 Inventorship

7 Are you (the applicant or applicants) the sole inventor or the joint inventors?

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒ ➡

A statement of Inventorship on Patents Form
7/77 will need to be filed (see Rule 15)

8 Checklist

8a Please fill in the number of sheets for each of the following types of
document contained in this application

Continuation sheets for this Patents Form 1/77

Claim(s)

Description

Abstract

Drawing(s)

8b Which of the following documents also accompanies the application?

Priority documents (please state how many)

Translation(s) of Priority document (please state how many)

Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right
to Grant (please state how many)

Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search

Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination

9 Request

I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signed

James Hayles

Date 28/06/2000

(day month year)

Please return the completed form, attachments and duplicates where
requested together with the prescribed fee to

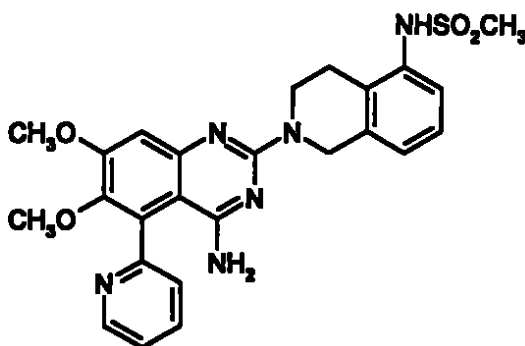
☐ The Comptroller
The Patent Office
Cardiff Road
NEWPORT
Gwent
NP9 1RH

The Comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

NEW SALT FORM

The present invention relates to a novel salt useful in therapy. More specifically, the present invention relates to 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate, to processes for the preparation thereof, to the uses thereof, and to compositions containing said mesylate.

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline has the formula

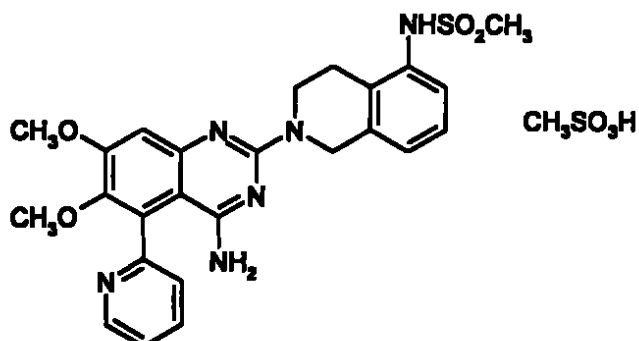


and is disclosed in WO 98/30560 (see Example 19) as being useful in the treatment of benign prostatic hyperplasia. The application refers in general terms to pharmaceutically acceptable salts and mentions the hydrochloride, hydrobromide and phosphate salts.

Unfortunately, 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline displays some rather disadvantageous physical properties. Its aqueous solubility is rather low and it is difficult to prepare reproducibly in the same form, sometimes being obtained in a hydrated form in an unpredictable manner. It also exists in three distinct polymorphic forms. In addition, it has also been found that the free base is rather hygroscopic. These properties are highly disadvantageous for the development of a drug substance since, in particular, a consistent grade of

material must be reproducibly manufactured in order to satisfy regulatory requirements

There is now provided the mesylate salt of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline having the formula



This substance has a number of unexpected advantages over the free base and has surprisingly been found to have a unique combination of properties which make it ideal for development as a drug substance. It is a high-melting, crystalline solid which does not display any hydrated or solvated forms. It is isomorphous, i.e. it exists in a single polymorphic form and exhibits good stability over a wide range of conditions, e.g. high light intensity. It has acceptable solubility and dissolution characteristics, and can be economically prepared and processed to provide suitable solid dosage forms of the drug. Its hygroscopicity is substantially lower than the free base (tested as its 198 °C melting point polymorph) over a wide range of relative humidity.

The following data illustrate these characteristics

	Number of polymorphs identified (melting points thereof)	Number of hydrated forms identified
Free base	3 (147, 198 and 221 °C)	1

Mesylate salt	1 (279 °C)	0
---------------	------------	---

	Solubility in micrograms/ml		
	Free base (mpt 198 °C)	Hydrated form of free base	Mesylate salt
Water at 22 °C	420	12	880
0.9% sodium chloride at 22 °C	36	4	120

	Moisture sorption (% w/w) at 30 °C and 45% relative humidity
Free base (mpt 198 °C)	1.39
Hydrated form of free base	11.24
Mesylate salt	0.56

- 5 Also included within the scope of the present invention are radiolabelled derivatives, other isotopic forms and tautomers of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate
- 10 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate possesses pharmacological activity in animals. It may be used in the treatment of a number of conditions including hypertension, myocardial infarction, male erectile dysfunction, hyperlipidaemia, cardiac arrhythmia and benign prostatic hyperplasia. The latter condition is of
- 15 greatest interest. Thus, according to another aspect of the invention, there is provided a method of treatment of benign prostatic hyperplasia which comprises administering a therapeutically effective amount of 4-amino-6,7-

dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate to a patient suffering from such a disorder

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate as a medicament

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate in the manufacture of a medicament for the treatment of benign prostatic hyperplasia

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. Hence, according to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical formulation including 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluant or carrier. The formulation will preferably contain less than 50% by weight of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate

25

For example, 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed- or controlled-release applications. Oral administration is of particular interest. 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-

30

tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate may also be administered via intracavernosal injection

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerol, and combinations thereof

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or may be administered by infusion techniques. It is best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under

sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate will usually be from about 0.01 to 10mg/kg (in single or divided doses) and preferably about 0.01 to 0.5mg/kg, administered from 1 to 4 times a day

Thus tablets or capsules of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate may contain from about 0.1mg to 500mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate can also be administered intranasally or by inhalation and is conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent,

which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 20 µg to 4 mg of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 20 µg to 20 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

Alternatively, 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate can be administered in the form of a suppository or pessary, or may be applied topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate may also be transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. It may also be administered by the ocular route, particularly for treatment of the eye.

For ophthalmic use, it can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, it may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin, 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline

mesylate can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, it can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

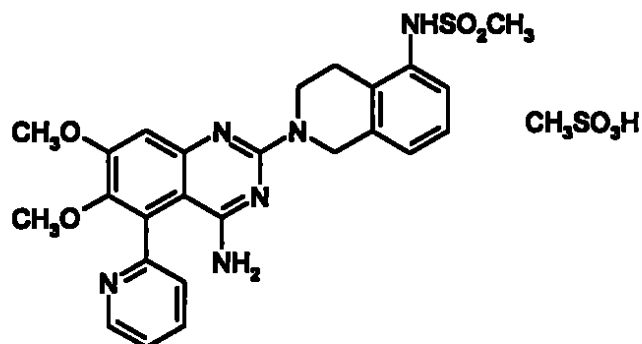
The formulations of the invention may also contain a human 5- α reductase inhibitory compound [see International Patent Application WO-A-95/28397], or 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate could be presented in a pharmaceutical pack also containing a human 5- α reductase inhibitory compound as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

The invention is illustrated by the following Example

EXAMPLE 1

4-Amino-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-6,7-dimethoxy-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate



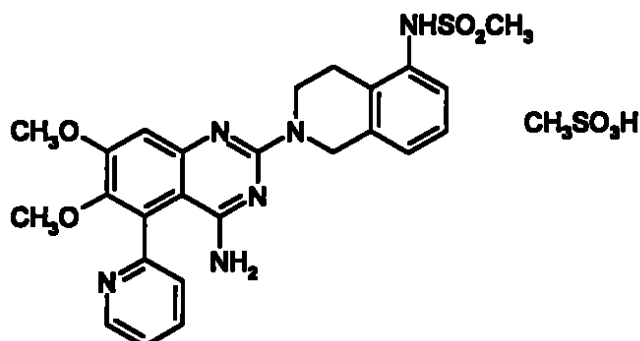
Under nitrogen, a suspension of 4-amino-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-
5 tetrahydroisoquinol-2-yl)-6,7-dimethoxy-5-(2-pyridyl)quinazoline (2.0g) in
butanone/water (10/1 by volume, 24ml) was heated to reflux over 20mins.
Butanone/water 10/1 was added until a solution was achieved (an extra 3ml
was added, bringing the total solvent volume to 27ml). The solution was left to
cool to 50°C and methanesulfonic acid (0.38g, 4.0mmol) was added dropwise
10 over 30 seconds. The addition vessel was washed with butanone/water 10/1 (2
× 0.25ml) and the washings were added to the reaction vessel. The resulting
suspension was left to cool to room temperature and then stirred at this
temperature for 2h. The solid was collected by filtration, washed with acetone
(2 × 2ml), left to pull dry for 30mins and dried overnight *in vacuo* at 54°C to
15 afford the title compound (2.2g) as a white solid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.30 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.04 (2H, m), 3.44
(3H, s), 3.93 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.28 (2H, m), 7.44
(1H, s), 7.57 (2H, m), 8.02 (1H, m), 8.77 (1H, m), 9.19 (1H, s)

CLAIMS

- 1 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate of the formula

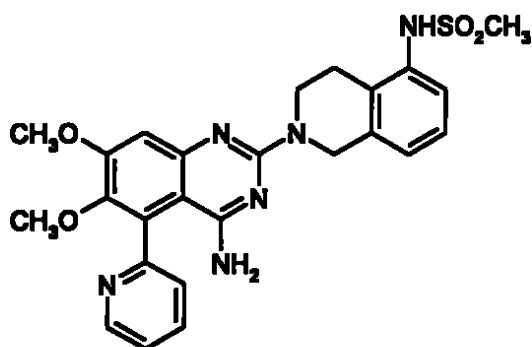
5



- 2 A pharmaceutical formulation containing 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-
methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-
pyridyl)quinazoline mesylate, as defined in claim 1, in admixture with a
pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier
- 3 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate, as defined in
claim 1, for use as a medicament
- 4 The use of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate, as defined in
claim 1, in the manufacture of a medicament for the treatment of benign
prostatic hyperplasia
- 5 A method of treatment of benign prostatic hyperplasia which comprises
administering a therapeutically effective amount of 4-amino-6,7-dimethoxy-
2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-
pyridyl)quinazoline mesylate, as defined in claim 1, to a patient suffering
from such a disorder

72

- 6 A process for the preparation of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline mesylate, as defined in claim 1, which comprises the addition of
- 5 methane sulphonic acid to a solution of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline of the formula



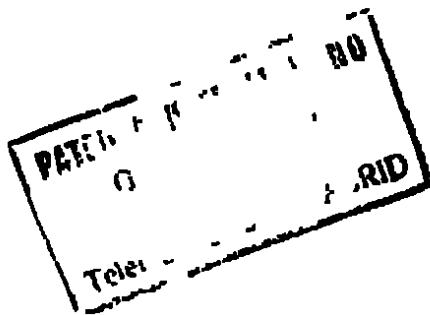
10

in a suitable solvent and collection of the precipitated solid

- 7 A process according to claim 6 where the solution of 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline is maintained at a temperature above room temperature
- 15 before the addition of the methanesulphonic acid

- 8 A process according to either of claims 6 or 7 in which the solvent used is a mixture of butanone and water

20



OFICINA DE PATENTES

21
P

Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

El abajo firmante, siendo funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de 1994 de Regulación y Contratación exterior, para firmar y expedir certificados por cuenta del Interventor General, certificó que, adjunto al presente documento se encuentra una copia exacta de los documentos presentados originalmente con relación a la solicitud de Patente identificada aquí

Si, de acuerdo con las Normas de Patentes de 1 982 (Re-registro de Compañías) una compañía nombrada en el presente certificado y en cualesquiera documentos que lo acompañan ha sido re-registrada al amparo de la Ley de Sociedades de 1 980 con el mismo nombre con el cual había sido registrada inmediatamente antes de su re-registro salvo la sustitución, o la inclusión, como ultima parte del nombre, de las palabras "sociedad de responsabilidad limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y en cualesquiera documentos que le acompañan deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual esté re-registrada

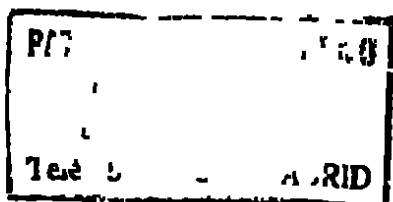
De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p l c , plc P L C o PLC

El re-registro bajo la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal sino que somete simplemente la sociedad a ciertas normas adicionales de la Ley de sociedades

Firmado Andrew Gersey

Fecha 12 de enero del 2001

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria



22
2

28 JUN 2000

Su referencia
PCS10385JRH-PROV2

0015900.4

OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE

IMPRESO 1/77

Ley de Patentes 1977

-
- 1 Título de la invención
1 Indicar el título de la Invención **NUEVA FORMA DE SAL**

Notas

Sírvanse escribir a máquina, o con tinta negra utilizando letras mayúsculas. Una tasa pre-establecida ha de ser pagada por una solicitud de concesión de patente. Para los detalles, sírvanse consultar la Oficina de Patentes (teléfono 071-4384700)

La norma 16 de la Regla de Patentes de 1 990 es la norma principal que regula la cumplimentación y el archivado de este impreso

-
- 2 Detalles relacionados con el solicitante
-- Primero o único solicitante
2a Si está efectuando la presentación como sociedad sírvanse indicar

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

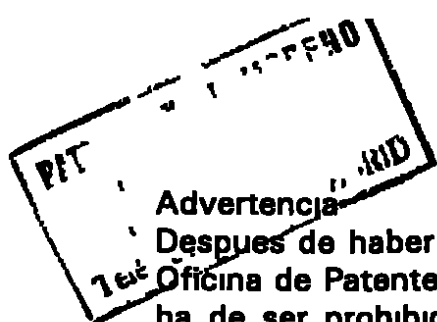
País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

REINO UNIDO

- 2 No indicar las modalidades de comercio como por ejemplo "conocido anteriormente como sociedad limitada ABC", puesto que no requieren

-
- 2b si está presentada la solicitud a título individual o como uno de los socios indicar completamente

Apellidos
Nombres



Después de haber sido presentada una solicitud de Patente, el Interventor de la Oficina de Patentes estudiará si la publicación o la comunicación de la invención ha de ser prohibida o restringida de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1997, y dará a conocer al solicitante si esta prohibición o esta restricción es necesaria. Se recuerda igualmente a los solicitantes que residen en el Reino Unido que las solicitudes no pueden ser presentadas fuera del país sin autorización escrita a no ser que una solicitud haya sido presentada en un plazo no inferior a 6 semanas, anteriormente, en el Reino Unido para una patente relacionada con la misma invención y si no se les ha dado ninguna instrucción prohibiendo la publicación o la comunicación o la revocación de esta instrucción

2c En todos los casos, sírvanse indicar los detalles siguientes

Dirección

**RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

**Código postal CT13 9NJ
(si es preciso)**

País REINO UNIDO

**Numero ADP
(si es preciso) 6892673001**

-- **Segundo solicitante (en su caso)**

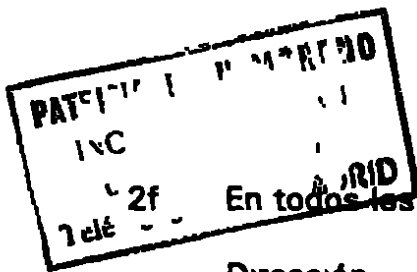
2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar

Nombre de la sociedad

País (y Estado de fundación de la sociedad, si es apropiado)

2e Si está efectuando la solicitud en calidad de individuo o como uno de los socios indicar completamente,

**Apellidos
Nombres**



24
2/

Dirección

Código postal del Reino Unido
(en su caso)

País

Numero ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f

Si existen más solicitantes sÍrvanse suministrar los detalles en una hoja de papel separada

-
- 3 Dirección para detalles de servicio
3a ¿Han designado a un agente para ocuparse de su solicitud?

Yes ☒ No → Ir a 3b

↓

SÍrvanse indicar los
detalles siguientes

Nombre del agente
J R HAYLES

Dirección del agente

PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal CT13 9NJ
Numero de ADP del Agente

- 3 Se suministrará una dirección de servicio en el Reino Unido

SÍrvanse marcar la casilla correcta

PAT 3b Si no han
 en el Reino
 Apellido

Apellido
Dirección
Código postal
Numero ADP (si es conocido)

3b Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido

4 Numero de referencia del agente o del solicitante (si es preciso)

5 Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

Si **No** **X → Ir a 6**

Numero de la solicitud o de la patente anterior

Fecha de presentación (día - mes - año)

15(4) Divisoria **8(3) 12(6) 37(4)**

Sírvanse marcar la casilla correcta

6 Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes



anteriores, sírvanse indicar

País de presentación	Numero de la solicitud de la prioridad (si es conocido)	Fecha de presentación (día, mes, año)
----------------------	---	---------------------------------------

Si están declarando una prioridad respecto a una solicitud PCT indicar "PCT" como país, e indicar el país (por ejemplo GB) como parte del numero de solicitud

Sírvanse indicar la fecha totalmente de manera numérica, por ejemplo, 31/05/90 para 31 de Mayo de 1 990

7 Declaración de Invención
7 ¿Es usted el solicitante o solicitantes? ¿el unico inventor o el inventor conjunto?

Sírvanse marcar la casilla correcta

Si No X → Una declaración de invención en impreso de Patentes 7/77 deberá ser presentada (Véase Regla 15)

La contestación debe ser "No", si

- Un solicitante cualquiera no es un inventor
- Existe un inventor que no es un solicitante, o
- el solicitante es una sociedad

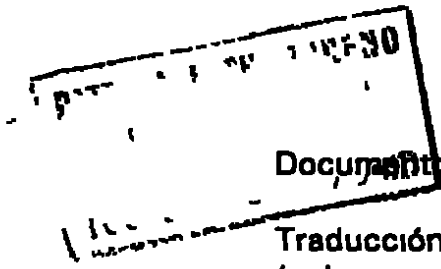
8 Lista de comprobación
8a Sírvanse llenar el numero de hojas por cada uno de los siguientes tipos de documento contenidos en esta solicitud

Hoja de continuación para este impreso de patente 1/77 _____

Reivindicación(s)	2	Descripción	9
Resumen		Dibujo(s)	

8 Sírvanse proporcionar duplicados de reivindicación(s), resumen, descripción y dibujo(s)

8b ¿Cuál de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?

 Documento de prioridad (indicar cuantos) _____

Traducción(s) de documentos de prioridad
(indicar cuantos) _____

Impreso de patentes 7/77 - Declaración de inventor y derecho de concesión
(sírvanse indicar cuantos)

Impreso de patentes 9/77 - Examen previo/
investigación _____

Impreso de patentes 10/77 - Requisito de examen
sustantivo _____

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas

9 Solicitud

Yo/nosotros solicitamos la concesión de una patente basada en la presentación
solicitud

Firma ilegible _____ Fecha 28/06/2000
(día, mes, año)

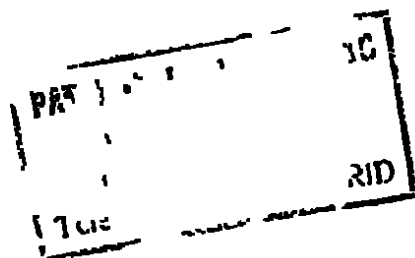
**9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes
1 990) deberá firmar esta solicitud**

De preferencia se acompañará a los derechos un impreso debidamente relleno

Sírvanse devolver el formulario relleno, los anexos y duplicados en su caso,
juntamente con los derechos que proceden a

**The Comptroller o
The Patent Office
Cardiff Road
Newport
NP9 1RH**

**The comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY**



28

7

PCS10385JRH-PROV2

1

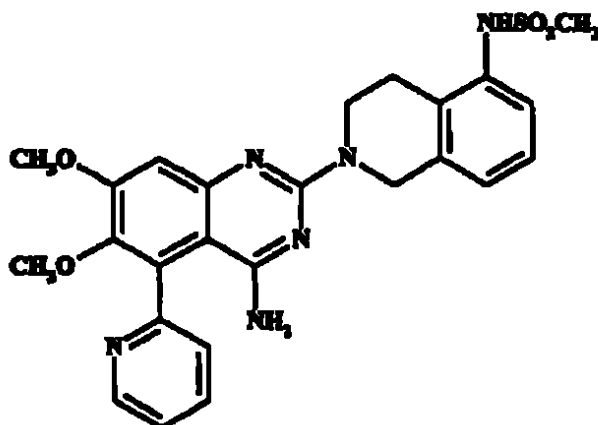
GB 0015900 4 solicitada el 28 de junio de 2000

NUEVA FORMA DE SAL

La presente invención se refiere a una nueva sal útil en terapia. Más específicamente, la presente invención se refiere al mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, a procedimientos para su preparación, a sus usos y a composiciones que contienen dicho mesilato.

La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina tiene la fórmula

15



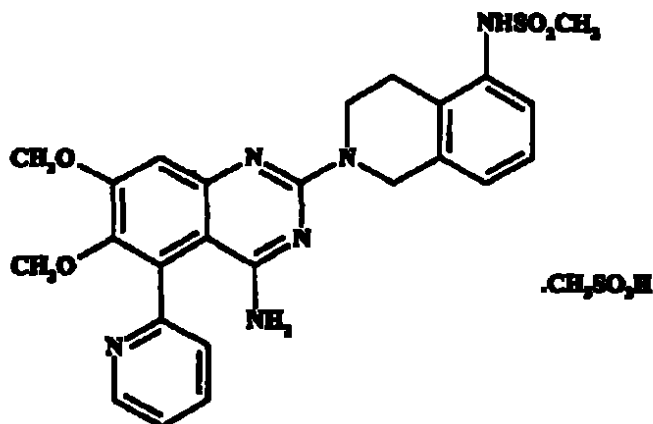
y se describe en el documento WO 98/30560 (véase el Ejemplo 19) como un compuesto útil en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. La solicitud se refiere, en términos generales, a las sales farmacéuticamente aceptables y menciona las sales clorhidrato, bromhidrato y fosfato.

Desafortunadamente, la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-

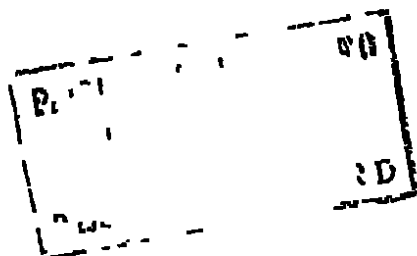
metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-
piridil)quinazolina presenta algunas propiedades físicas más
bien desventajosas Su solubilidad acuosa es bastante baja
y es difícil de preparar de forma reproducible en la misma
5 forma, obteniéndose algunas veces en una forma hidratada de
una manera impredecible También existe en tres formas
polimórficas distintas Además, se ha descubierto que la base
libre es bastante higroscópica Estas propiedades suponen un
inconveniente para la preparación de un fármaco porque, en
10 particular, tiene que fabricarse de forma reproducible una
calidad constante de material para satisfacer los requisitos
reguladores

Ahora se proporciona la sal mesilato de 4-amino-6,7-
dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-
15 2-il)-5-(2-piridil)quinazolina que tiene la fórmula

20



Esta sustancia tiene varias ventajas inesperadas con
25 respecto a la base libre y se ha descubierto que,



sorprendentemente, tiene una combinación única de propiedades que hacen que sea ideal para la preparación de un fármaco. Es un sólido cristalino de alto punto de fusión que no presenta ninguna forma hidratada ni solvatada. Es isomórfica, es decir, existe en una sola forma polimórfica y presenta buena estabilidad en una amplia serie de condiciones, por ejemplo, alta intensidad luminosa. Tiene características de solubilidad y disolución aceptables y puede prepararse y procesarse de forma económica para proporcionar formas de dosificación sólidas adecuadas del fármaco. Su higroscopicidad es sustancialmente menor que la de la base libre (ensayada como su polimorfo de punto de fusión de 198°C) en un amplio intervalo de humedades relativas.

Los siguientes datos ilustran estas características

15

	Número de polimorfos identificados (sus puntos de fusión)	Número de formas hidratadas identificadas
Base libre	3 (147, 198 y 221°C)	1
Sal mesilato	1 (279°C)	0

20

	Solubilidad en microgramos/ml		
	Base libre (p f 198°C)	Forma hidratada de base libre	Sal mesilato

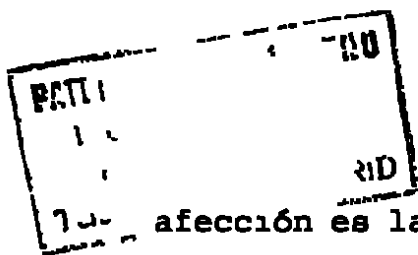
Agua a 22°C	420	12	880
Cloruro sódico al 0,9% a 22°C	36	4	120

5

	Absorción de humedad (% p/p) a 30°C y con una humedad relativa del 45%
Base libre (p f 198°C)	1,39
Forma hidratada de base libre	11,24
Sal mesilato	0,56

10 Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen derivados radiomarcados, otras formas isotópicas y tautómeros del mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina

15 El mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina posee actividad farmacológica en animales. Puede usarse en el tratamiento de varias afecciones que incluyen la hipertensión, el infarto de miocardio, la
20 disfunción eréctil masculina, la hiperlipidemia, la arritmia cardíaca y la hiperplasia prostática benigna. La última

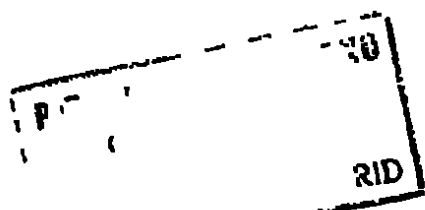


afección es la que tiene mayor interés Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de la hiperplasia prostática benigna que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina a un paciente que sufre tal trastorno

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina como un medicamento

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

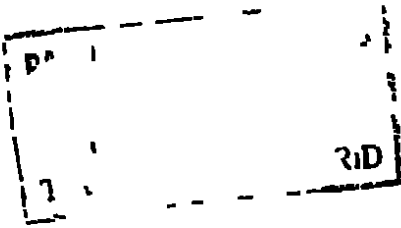
El mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina puede administrarse solo, pero generalmente se administrará en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-



(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación preferiblemente contendrá menos de un 50% en peso de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina.

Por ejemplo, el mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina puede administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada o controlada. La administración oral tiene un interés particular. El mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina también puede administrarse mediante inyección intracavernosa.

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilhipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y



goma arábiga. Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, con materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión, y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

El mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina también puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o puede administrarse por técnicas de infusión. Se usa mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa como para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Si

es necesario, las soluciones acuosas deben tamponarse de manera conveniente (preferiblemente a un pH de 3 a 9) La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica

Para la administración oral y parenteral a los pacientes humanos, el nivel de dosificación diario del mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina normalmente será de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg (en una sola dosis o en dosis divididas) y, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg, administrados de 1 a 4 veces al día

Así pues, los comprimidos o cápsulas de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina pueden contener de aproximadamente 0,1 mg a 500 mg de compuesto activo para la administración individual o de dos o más unidades de una vez, según sea apropiado En cualquier caso, el médico determinará la dosis real más adecuada para cualquier paciente individual y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular Las dosis anteriores son ejemplos del caso medio Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos

de dosificación mayores o menores, y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención

El mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación y convenientemente se suministra en forma de un inhalador de polvo seco o de una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-

metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón

Las formulaciones de aerosol o de polvo seco preferiblemente se disponen de manera que cada dosis medida o "pulverización" contenga de 20 µg a 4 mg de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, para el suministro al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 20 µg a 20 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo de todo el día

Como alternativa, el mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina puede administrarse en forma de un supositorio o pesario, o puede aplicarse tópicamente en forma de una loción, solución, solución, crema, pomada o polvo fino. El mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina también puede administrarse por vía transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. También puede administrarse por la vía ocular, particularmente para el tratamiento de los ojos

Para uso oftálmico, puede formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución isotónica salina

estéril, con el pH ajustado o, preferiblemente, en forma de
soluciones en solución isotónica salina estéril, con el pH
ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal
como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, puede
5 formularse en una pomada tal como vaselina

Para la aplicación tópica en la piel, el mesilato de 4-
amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina puede
formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto
10 activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con
uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina
líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de
polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua.
Como alternativa, puede formularse en forma de una loción o
15 crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una
mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral,
monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina
líquida, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol
cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

20 Las formulaciones de la invención también pueden
contener un compuesto inhibidor de la 5- α reductasa humana
[véase la Solicitud de Patente Internacional WO-A-95/28397],
o el mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-
1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina
25 puede presentarse en un envase farmacéutico que también

10
20
TLC

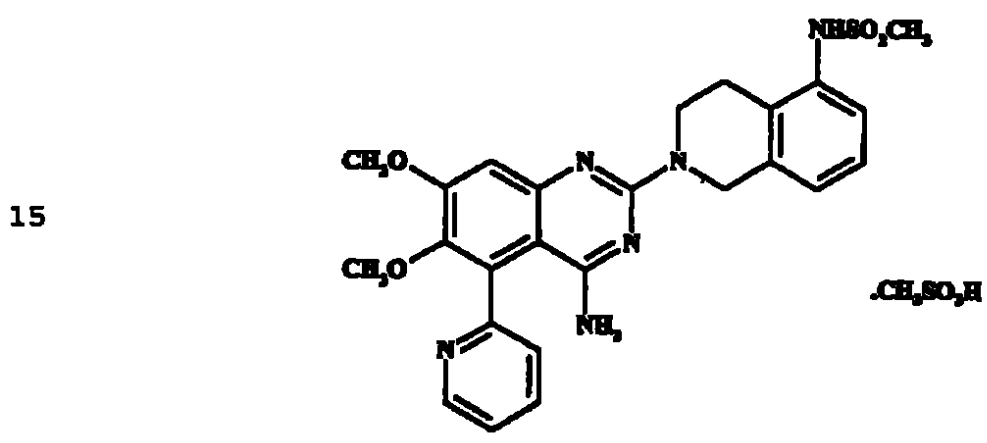
contiene un compuesto inhibidor de la 5- α reductasa como una
preparación combinada para el uso simultáneo, separado o
secuencial

Debe apreciarse que todas las referencias de este
5 documento al tratamiento incluyen el tratamiento curativo,
paliativo y profiláctico

La invención se ilustra mediante el siguiente Ejemplo

EJEMPLO 1

Mesilato de 4-amino-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-
10 tetrahidroisoquinol-2-il)-6,7-dimetoxi)-5-(2-
piridil)quinazolina



20 En una atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo
durante 20 minutos una suspensión de 4-amino-2-(5-
metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-6,7-
dimetoxi)-5-(2-piridil)quinazolina (2,0 g) en butanona/agua
(10/1 en volumen, 24 ml) Se añadió una mezcla 10/1 de
25 butanona/agua hasta que se consiguió una solución (se

40
7

7.2

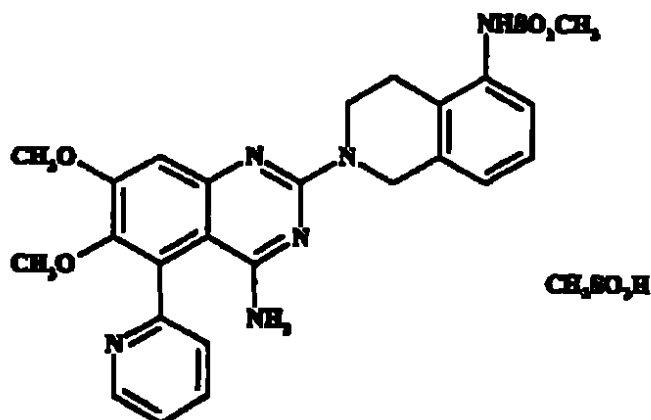
10
10

añadieron 3 ml extra, llevando el volumen total del disolvente a 27 ml) La solución se dejó enfriar a 50°C y se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (0,38 g, 4,0 mmoles) durante 30 segundos El recipiente de adición se lavó con una
5 mezcla 10/1 de butanona/agua (2 x 0,25 ml) y los lavados se añadieron al recipiente de reacción La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se agitó a esta temperatura durante 2 horas El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 2 ml), se dejó secar
10 durante 30 minutos y después se secó al vacío durante una noche a 54°C produciendo el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido blanco

¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 2,30 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,93 (2H, m), 4,01 (3H, s), 4,91 (2H, s), 7,15 (1H, d), 7,28 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,57 (2H, m),
15 8,02 (1H, m), 8,77 (1H, m), 9,19 (1H, s)

REIVINDICACIONES

- 1 Mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina
5 de fórmula

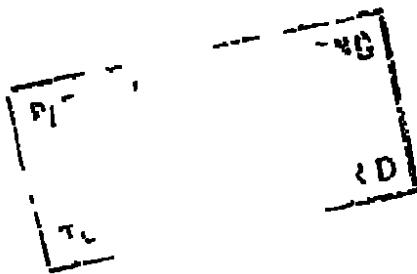


- 15 2 Una formulación farmacéutica que contiene mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, como se define en la reivindicación 1, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

20

- 3 Mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, como se define en la reivindicación 1, para uso como un medicamento

25



42
#

15

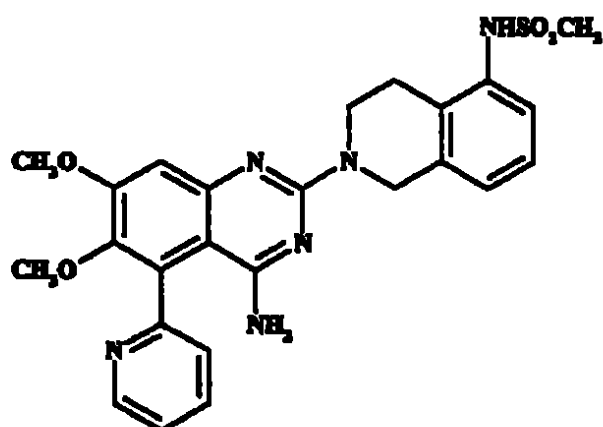
4 El uso de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-
metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-
piridil)quinazolina, como se define en la reivindicación 1,
en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
5 la hiperplasia prostática benigna

5 Un procedimiento de tratamiento de la hiperplasia
prostática benigna, que comprende administrar una cantidad
terapéuticamente eficaz de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-
10 2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-
(2-piridil)quinazolina, como se define en la reivindicación
1, a un paciente que sufre tal trastorno

6 Un procedimiento para la preparación de mesilato de 4-
15 amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, como se
define en la reivindicación 1, que comprende la adición de
ácido metanosulfónico a una solución de 4-amino-6,7-dimetoxi-
2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-
20 (2-piridil)quinazolina de fórmula

43
F

16

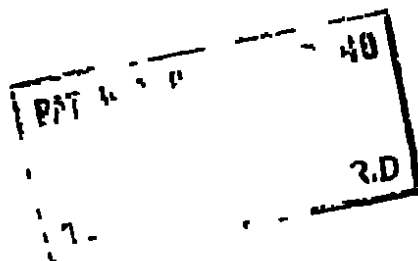


5

en un disolvente adecuado, y la recolección del sólido
10 precipitado

7 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en
el que la solución de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-
metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-
15 piridil)quinazolina se mantiene a una temperatura superior
a la temperatura ambiente antes de la adición del ácido
metanosulfónico

8 Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones 6 ó 7, en el que el disolvente usado es una
mezcla de butanona y agua

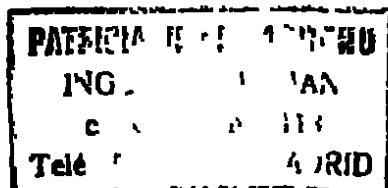


44

~~7~~

Dña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés

En Madrid, a 20 FEB 2001



45
TS

TRADUCCION OFICIAL No 145/01 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 27 de abril de 2001 por la Sra María Teresa Lara R , c c 41 568 055 de Bogotá, Traductora Oficial segun Resolución No 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia

=====

Traspaso del Invento "Nueva Forma y Polimorfos de Sal" a PFIZER LIMITED
Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Publico de Egham, Surrey, Inglaterra, y legalizaciones subsiguientes

PCS10385AAJR
CO-1

TRASPASO

/

Por contraprestación vallosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**, sociedad constituida conforme a las leyes de **Inglaterra**, cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y util Mejora en **NUEVA FORMA Y POLIMORFAS DE SAL**, en cuanto hace a la Republica de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con este traspaso

En fe de lo cual, hemos firmado el presente

(Fdo) Patricia Ann Basford
Sandwich, Kent, Inglaterra 23 de enero de 2001 - Patricia Ann BASFORD

Paul Blaise Hodgson
Sandwich, Kent, Inglaterra 23 de enero de 2001 - Paul Blaise HODGSON

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTITIA

45

[Sello]

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

El día 26 de enero de 2001

(Fdo) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherida, oblea dorada
con el sello notarial)

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 61016
DE MINISTERIO

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No **D657301**

Fecha **29 de enero de 2001**

Este documento lleva la firma/sello de **K Greenwood**

actuando en calidad de **Notario Público**

Firmado por **J. Garbrah**

Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad
para Asuntos Exteriores y de la Commonwealth

EN ESPAÑOL Autenticación de la firma anterior por el Consulado General de
Colombia en Londres, bajo el No 0184-01 de fecha 30 de enero de 2001
Legalización de la firma de la funcionaria consular por el Ministerio de

47
7

Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No 129649 de fecha 27 de abril de 2001

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación



María Teresa Lara R
c c 41 568 055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**No D657301****Date 29 January, 2001**

**This document bears
the signature / seal of K Greenwood**

Acting in the capacity of Notary Public

Signed by J Garbrah



***For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs***



**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
LONDRES**

AUTENTICACION N° 0184-01

**EL CONSUL DE COLOMBIA DE FE DE
QUE** JOSE ABRAHAM

**EJERCE EN LA FECHA LAS FUNCIONES
DE** ENCARGADO NEGOCIOS

**Y QUE SU FIRMA Y SELLOS SON LOS
QUE ACOSTUMBRA EN SUS ACTOS
OFICIALES** 30 JAN 2001

LONDRES PAGADO IMPUESTO

DERECHOS: US\$ 22= **DE TIMBRE**

J. Chamy
ANA GEORGINA CHAMY
Primer Consul



ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in NEW SALT FORM AND POLYMORPHS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Patricia Ann Basford
Sandwich, Kent, England 23 January 2001 - Patricia Ann BASFORD

Paul Blaise Hodgson
Sandwich, Kent, England 23 January 2001 - Paul Blaise HODGSON

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 25th

Day Of

January 2001

KENNETH GREENWOOD
TOWN CLERK
PUBLIC
OFFICE ENCALL AND FREEMAN



LUD 4 2001

49

5



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

129649
Mr. Alamy
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 27 A 9 32

R/L
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Maria Teresa Lara R.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01018
DE MINJUSTICIA

145/01

CVES
CVES

50
b

TRADUCCION OFICIAL No 146/01 de un documento escrito en inglés, el cual para su Identificación se sella con el sello del Traductor Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 27 de abril de 2001 por la Sra Maria Teresa Lara R , c c 41 568 055 de Bogotá, Traductora Oficial segun Resolución No 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia

=====

Traspaso del Invento "Nueva Forma y Polimorfos de Sal" a PFIZER INC

Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Publico de Egham, Surrey, Inglaterra, y legalizaciones subsiguientes

PCS10385AAJR
CO-1X

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC.**, sociedad constituida conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, de 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC.**, todo nuestro derecho, título e Interés en y sobre nuestro Invento de una nueva y útil Mejora en **NUEVA FORMA Y POLIMORFAS DE SAL**, en cuanto hace a la Republica de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC.**, de conformidad con este traspaso

En fe de lo cual, hemos firmado el presente

PFIZER LIMITED

(Fdo) David J Wood
Sandwich, Kent, Inglaterra 23 de enero de 2001 - **DAVID J WOOD, DIRECT R,**
DEPARTAMENT DE PATENTES EUR PEAS

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTICIA

[Sello]

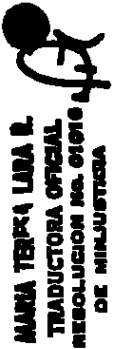
Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

El día 26 de enero de 2001

(Fdo) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherida, oblea dorada
con el sello notarial)



REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No **D657300**

Fecha **29 de enero de 2001**

Este documento lleva la firma/sello de **K Greenwood**

actuando en calidad de **Notario Público**

Firmado por **J Garbrah**

Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad
para Asuntos Exteriores y de la Commonwealth

EN ESPAÑOL Autenticación de la firma anterior por el Consulado General de
Colombia en Londres, bajo el No 0183-01 de fecha 30 de enero de 2001
Legalización de la firma de la funcionaria consular por el Ministerio de

[Handwritten mark]

Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No 129649 de fecha 27 de abril de 2001

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación

[Handwritten signature]

María Teresa Lara R
c c 41 568 055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTITIA

53

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC , a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC , all my (our) right title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

NEW SALT FORM AND POLYMORPHS

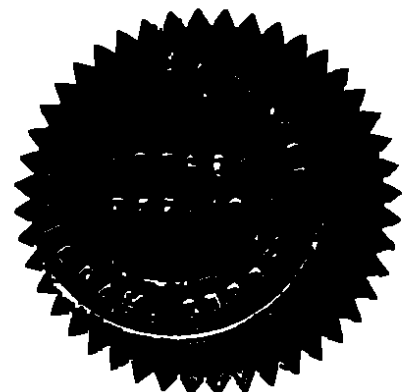
so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

Sandwich, Kent, England 23 January 2001 - DAVID J WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 26th Day of January 2001
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HOPNE ENGALL AND FREEMAN



2177

P20011000029

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



129649
Mrs. Arany
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 27 A 4 33
1818
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

RES
RES

Atencasalar
MARIA TERESA I R A R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No 01018
DE MINJUSTICIA 146/01

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**No D657300****Date 29 January, 2001**

**This document bears
the signature / seal of K Greenwood**

Acting in the capacity of Notary Public

Signed by J Garbrah



***For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs***

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
LONDRES



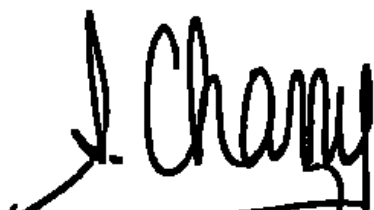
AUTENTICACION N° 0183-01

EL CONSUL DE COLOMBIA DE EE UU
QUE ANA GEORGINA CUNIBY

EJERCE EN LA FECHA LAS FUNCIONES
DE PRIMER CONSUL

Y QUE SU FIRMA Y SELLOS SON LOS
QUE ACOSTUMBRA EN SUS ACTOS
OFICIALES 30 JAN 2001

LONDRES 30 JAN 2001 PAGADO IMPUESTO
DERECHOS US\$ 21 DE TIMBRE


ANA GEORGINA CUNIBY
Primer Consul

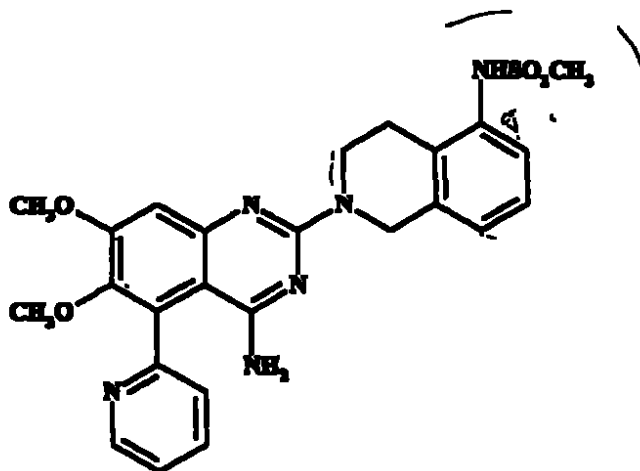


NUEVA FORMA DE SAL Y POLIMORFOS

La presente invención se refiere a una nueva sal útil en terapia. Más específicamente, la presente invención se refiere al mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, a procedimientos para su preparación, a sus usos y a composiciones que lo contienen. La presente invención también se refiere a nuevos polimorfos no hidratados de la base libre.

La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina tiene la fórmula

15



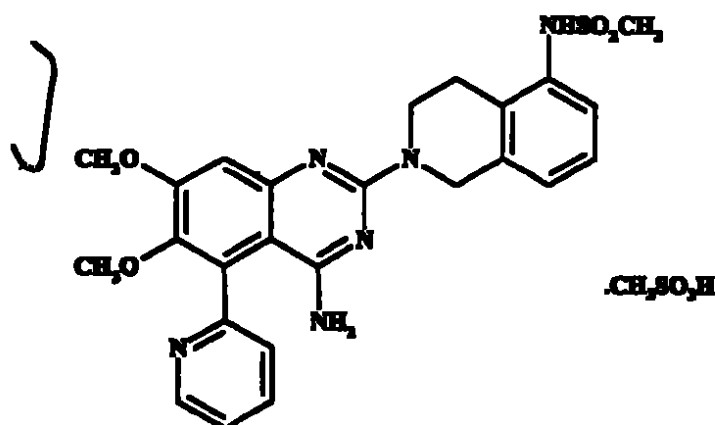
20 y se describe en el documento WO 98/30560 (véase el Ejemplo 19) como un compuesto útil en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. La solicitud se refiere, en términos generales, a las sales farmacéuticamente aceptables y menciona las sales clorhidrato, bromhidrato y fosfato.

25 Desafortunadamente, la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-

metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina presenta algunas propiedades físicas desventajosas. Se sabe que existe en varias formas diferentes. En algunos casos, su solubilidad acuosa es bastante baja y es
 5 difícil de preparar de forma reproducible en la misma forma, obteniéndose algunas veces en una forma hidratada. Además, se ha descubierto que algunas formas de la base libre son bastante higroscópicas. Estas propiedades suponen un inconveniente para la preparación de un fármaco porque, en particular, tiene que
 10 fabricarse de forma reproducible una calidad constante de material para satisfacer los requisitos reguladores ?

Ahora se proporciona la sal mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina que tiene la fórmula

15



20

Esta sustancia tiene varias ventajas inesperadas, con respecto a la base libre y se ha descubierto que,
 25 sorprendentemente, tiene una combinación única de propiedades

que hacen que sea ideal para la preparación de un fármaco

Los especialistas en la técnica apreciarán que "mesilato" es un término alternativo para "metanosulfonato"

La sal mesilato tiene un alto punto de fusión y es un sólido cristalino que no presenta ninguna forma hidratada ni solvatada. Es isomórfica, es decir, existe en una sola forma polimórfica, y presenta una buena estabilidad en una amplia serie de condiciones, por ejemplo, alta intensidad luminosa. Tiene características de solubilidad y disolución aceptables y puede prepararse y procesarse de forma económica para proporcionar formas de dosificación sólidas adecuadas del fármaco. Su higroscopicidad es sustancialmente menor que la de la base libre (ensayada como su polimorfo de punto de fusión de 198°C) en un amplio intervalo de humedades relativas. La sal mesilato es monomórfica y no forma hidratos, estas dos características representan propiedades ventajosas de la sal mesilato en particular.

Las Tablas 1 a 3 mostradas a continuación indican las propiedades físicas del mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y algunas formas de base libre

Tabla 1
Propiedades físicas de la sal mesilato

5

Forma	Punto de Fusión (°C)	Cristalinidad	Higroscopicidad en % (p/p) a 90% de HR
Sal Mesilato	279	Cristalina	1,1

Tabla 2
Solubilidad de la forma de sal mesilato y de base libre (microgramos/ml)

10

Disolvente	Base libre (punto de fusión 198°C)	Forma hidratada de base libre	Sal mesilato
Agua a 22°C	420	12	880
Cloruro sódico al 0,9% a 22°C	36	4	120

15 Tabla 3
Higroscopicidad de la forma de sal mesilato y de base libre

20

Forma	Absorción de humedad (% p/p) a 30°C y a 45% de HR
Base libre (p f 198°C)	1,39
Forma hidratada de base libre	11,24
Sal mesilato (p f 279°C)	0,56

La presente invención también incluye las formas cristalinas anhidras sustancialmente puras de la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-11)-5-(2-piridil)quinazolina (la base libre) Estos polimorfos anhidros se denominan Forma A, Forma B, Forma C y Forma E en la Tabla 4 mostrada a continuación La Forma D, que se presenta con fines comparativos, es la forma hidratada y existe en forma de dihidrato

El término "sustancialmente puro" usado anteriormente significa que una muestra de la forma cristalina anhidra correspondiente contiene más del 90% de una sola forma polimórfica, preferiblemente más de un 99% de una sola forma polimórfica

Tabla 4

Formas polimórficas de la base libre

Forma	Punto de fusión (°C)	Cristalinidad	Higroscopicidad en % (p/p) a 90% de HR
Forma A	198	cristalina	2,2
Forma B	218	cristalina	0,27
Forma C	147	cristalina	-
Forma E	229	cristalina	0,045
Forma D	Ninguno	cristalina	12,8

Dihidrato

60
f

Tras la deshidratación, la forma hidratada (Forma D) se vuelve amorfa

Las formas polimórficas anhidras de la invención también son significativamente menos higroscópicas que la forma de base libre hidratada. De éstas, se prefieren las Formas B y E a causa de sus altos puntos de fusión y su baja higroscopicidad. La Forma E es la más preferida.

Ahora se cree que la forma sólida de la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina producida originalmente siguiendo el procedimiento del documento WO 98/30560 (véase el Ejemplo 19) era una mezcla de Formas B y E, probablemente en una relación 1:1 (basándose en un experimento de calorimetría de exploración diferencial que muestra endotermias agudas a 220 y 227°C). Después de la creación de la Forma E más estable en forma pura, es probable que en el futuro se produzca predominantemente esta forma cuando se repita la preparación anterior de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina.

Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen derivados radiomarcados, otras formas isotópicas y tautómeros de la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato.

La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en una de sus formas polimórficas de base libre o como la sal mesilato posee actividad farmacológica en animales. Puede usarse en el tratamiento de varias afecciones que incluyen la hipertensión, el infarto de miocardio, la disfunción eréctil masculina, la hiperlipidemia, la arritmia cardíaca y la hiperplasia prostática benigna. La última afección es la que tiene mayor interés. Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de la hiperplasia prostática benigna que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato a un paciente que sufre tal trastorno.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato para uso como agente farmacéutico, y para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato, en la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato puede administrarse
5 sola, pero generalmente se administrará en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención,
10 se proporciona una formulación farmacéutica que incluye 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable La
15 formulación preferiblemente contendrá menos de un 50% en peso de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en una forma polimórfica de base libre o en forma de la sal mesilato

Por ejemplo, la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la
20 sal mesilato puede administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes
25 aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación

inmediata, retardada o controlada La administración oral tiene un interés particular La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato también puede administrarse mediante inyección intracavernosa

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilhipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular Para suspensiones acuosas y/o elixires, la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato puede combinarse con

diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, con materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión, y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos

5 La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o la sal mesilato también puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular,
10 intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o puede administrarse por técnicas de infusión. Se usa mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa como para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Si es
15 necesario, las soluciones acuosas deben tamponarse de manera conveniente (preferiblemente a un pH de 3 a 9). La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la
20 técnica

Para la administración oral y parenteral a los pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra
25 o de la sal mesilato normalmente será de aproximadamente 0,01

a 10 mg/kg (en una sola dosis o en dosis divididas) y, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg, administrados de 1 a 4 veces al día

Así pues, los comprimidos o cápsulas de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato pueden contener de aproximadamente 0,1 mg a 500 mg de compuesto activo para la administración individual o de dos o más unidades de una vez, según sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real más adecuada para cualquier paciente individual y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplos del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención.

La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación y convenientemente se suministra en forma de un inhalador de polvo seco o de una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano,

diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o de polvo seco preferiblemente se disponen de manera que cada dosis medida o "pulverización" contenga de 20 µg a 4 mg de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato, para el suministro al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 20 µg a 20 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más

habitualmente, en dosis divididas a lo largo de todo el día

Como alternativa, la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato puede administrarse en forma de un supositorio o pesario, o puede aplicarse tópicamente en forma de una loción, solución, solución, crema, pomada o polvo fino La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato también puede administrarse por vía transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo También puede administrarse por la vía ocular, particularmente para el tratamiento de los ojos

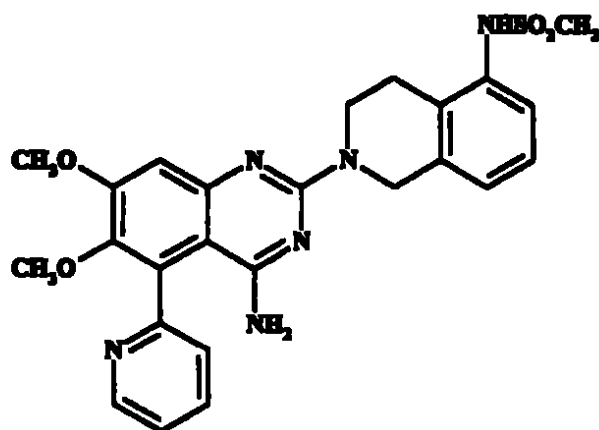
Para uso oftálmico, puede formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución isotónica salina estéril, con el pH ajustado o, preferiblemente, en forma de soluciones en solución isotónica salina estéril, con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de bencilalconio Como alternativa, puede formularse en una pomada tal como vaselina

Para la aplicación tópica en la piel, la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato puede formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por

68
A

ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua Como alternativa, puede formularse en forma de una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua

La invención además proporciona un procedimiento para la preparación de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, como se ha definido anteriormente, que comprende la adición de ácido metanosulfónico a una suspensión o solución de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina de la fórmula



en un disolvente adecuado, y la recolección del sólido precipitado

Las características preferidas del procedimiento incluyen

- (a) la solución de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina se mantiene a una temperatura superior a la temperatura ambiente antes de la adición del ácido metanosulfónico, y
- (b) el disolvente usado es una mezcla de butanona y agua, por ejemplo, una mezcla 10 1 en volumen de butanona y agua

El procedimiento puede definirse más particularmente como un procedimiento que comprende las etapas de

- (a) calentar una suspensión de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en butanona/agua a reflujo,
- (b) añadir butanona/agua hasta que se consiga una solución,
- (c) enfriar la solución,
- (d) añadir ácido metanosulfónico, y
- (e) recoger el sólido resultante por filtración

En los procedimientos anteriores, se prefiere que la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina esté presente como la Forma E, aunque debe obtenerse algo del producto deseado independientemente de la forma de partida

Las formulaciones de la invención también pueden contener

un compuesto inhibidor de la 5- α reductasa humana [véase la
Solicitud de Patente Internacional WO-A-95/28397], o la 4-
amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de
5 la base libre anhidra o de la sal mesilato puede presentarse en
un envase farmacéutico que también contiene un compuesto
inhibidor de la 5- α reductasa como una preparación combinada
para el uso simultáneo, separado o secuencial

Las referencias de este documento al tratamiento incluyen
10 el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico

Los cuatro polimorfos anhidros de la base libre que se han
aislado se han denominado Formas A, B, C y E. Estas formas
polimórficas se caracterizaron por la difracción de rayos X en
polvo (PXRD), junto con la sal mesilato

15 Los modelos de difracción de rayos X en polvo se
determinaron usando un difractómetro de rayos X de polvo
SIEMENS D5000 equipado con un cambiador de muestras automático,
un goniómetro theta-theta, ranuras de divergencia de haces
automáticos, un monocromador secundario y un contador de
20 centelleo. Las muestras se prepararon para el análisis
envasando el polvo en cavidades de 12 mm de diámetro y 0,25 mm
de profundidad que se habían cortado en soportes de silicio de
muestras en forma de pastilla. Cada muestra se hizo girar
mientras se irradiaba con rayos X K-alfa, (longitud de onda =
25 1,5406 Ångstroms), funcionando el tubo de rayos X a 40 kV/40mA

71
76

Los análisis se realizaron con el goniómetro funcionando en un modo de exploración por pasos durante un recuento de 5 segundos por paso de 0,02°, durante un intervalo dos theta de 2° a 55° Las intensidades de los picos se resumen en la Tabla 5 En la 5 Tabla 5, "Ángulo 2-Theta" se refiere a la distancia interplanar del cristal, y la intensidad se proporciona como un porcentaje del pico mayor (I/I₁) Las formas polimórficas individuales y la sal mesilato pueden caracterizarse mediante referencia a las intensidades de los picos mayores del 50% y, más 10 preferiblemente, por los picos que tienen intensidades mayores del 20%

Tabla 5
Listas de picos para las Formas A, B, C y E, y la sal mesilato

15 Forma A

Ángulo 2- Theta °	Intensidad %	Ángulo 2- Theta °	Intensidad %	Ángulo 2- Theta °	Intensidad %	Ángulo 2- Theta °	Intensidad %
6,002	21,1	15,669	4,7	23,282	40,8	30,469	15,3
8,893	22,9	17,040	30,0	23,494	37,3	31,498	17,4
9,401	25,1	17,888	33,4	23,884	92,4	32,257	8,8
9,654	8,5	18,111	16,7	24,298	42,7	33,063	11,6
11,105	33,4	18,872	51,9	24,554	18,7	33,797	14,1
12,000	100,0	19,287	18,9	24,602	19,6	34,889	17,1

5	12 071	50,2	19,336	16,0	25,674	30 1	35 158	21,2
	13,060	25 1	19 714	7,2	26,087	13,8	35,610	12,5
	13,373	10,3	20 126	6,5	26,600	19 1	36,226	13,8
	13 458	11 6	20,951	15,3	27,036	11,8	36,634	12,4
	13,620	10,0	21,021	12 9	27,641	24,4	38,335	16,0
	13 708	15,5	21,302	15,4	28,888	18,3	40 196	17,2
	13 790	10,8	21,378	19,9	29 136	14,6	40,820	13 7
	14,418	10,9	21 925	57,5	29 915	9 4	41,279	15 7
	15,075	4,3	22,346	94,6	30 197	19,4	43 943	20,5
10	15 320	6 1	22,821	22,7	30,282	25 8		

Forma B

	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %
15	6,943	1,4	19,559	8,4	26,512	36,3	34,214	9,3
	9,004	37,3	19,867	11,1	26,758	30,3	34,382	12,2
	9,723	41,2	19,984	6,1	26,918	20,7	34,602	7,7
	10,526	40,7	20,407	62,2	26,989	25,4	35,235	10,4
	11,313	3,4	20,919	31,2	27,302	7,2	35,449	13,0
	11,986	2,1	21,101	17,3	27,800	17,4	36,199	6,8
	13,011	2,2	21,712	14,4	27,871	11,6	36,668	8,1
	13,493	30,2	22,331	72,7	28,943	9,5	37,331	12,6
	13,897	74,4	22,769	20,2	29,164	14,4	37,727	8,4
	14,306	3,3	22,843	13,9	30,027	7,5	38,318	5,4
20	15,569	25,2	22,926	15,3	30,284	10,2	38,977	11,3
	15,883	48,3	23,418	100,0	31,179	19,9	39,646	15,8
	16,740	5,9	23,904	24,9	31,443	10,2	40,163	7,8
	17,122	30,0	23,997	24,3	31,629	8,7	40,911	5,3
	17,407	12,3	25,049	21,4	32,121	8,1	42,235	10,8
	17,803	5,7	25,209	32,4	32,318	7,9	42,761	9,8
	18,094	4,1	25,462	17,0	32,843	12,2	44,287	7,2
	18,727	62,9	25,700	8,4	33,023	14,8	44,775	9,5
	19,176	10,0	26,205	12,9	34,043	9,3		

73
70

Forma C

	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %
	5,310	4,2	17,488	24,7	23,257	32,6	31,939	28,9
	6,143	4,4	18,601	76,6	25,883	19,4	32,689	14,9
5	7,860	63,2	18,964	32,9	26,283	22,0	33,228	13,6
	8,141	13,2	19,230	16,8	26,634	28,5	33,880	16,4
	9,774	8,0	19,727	31,4	27,085	17,6	34,867	13,1
	10,290	12,0	20,121	29,0	27,309	20,8	35,627	16,9
	11,076	6,9	20,440	10,1	27,574	28,7	36,763	14,7
	11,262	6,3	20,839	14,3	27,904	19,1	37,331	19,7
	12,133	24,3	21,261	19,4	28,163	14,3	38,376	20,2
	12,310	7,3	21,730	100,0	28,891	19,3	39,190	23,3
	12,860	14,2	22,310	39,0	29,226	13,1	40,302	16,8
	13,690	37,3	22,830	72,0	29,792	30,7	40,824	16,8
	14,446	8,5	23,102	27,7	30,101	19,7	41,643	15,1
	15,008	33,4	23,598	75,9	30,287	13,7	42,238	16,6
10	15,794	32,6	23,884	24,7	30,604	17,0	42,971	19,4
	16,274	27,9	24,479	50,3	30,771	16,9	44,714	16,4
	16,781	14,6	24,777	21,2	30,993	11,3		
	16,940	10,7	25,093	39,3	31,590	22,4		

Forma E

	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %	Angulo 2-Theta°	Intensidad %
	8,416	6,3	18,028	12,3	23,832	100,0	32,434	14,8
	8,506	3,9	18,387	6,4	24,073	18,0	32,760	25,6
	9,673	23,0	18,787	17,0	24,192	18,9	34,083	8,6
	11,994	13,7	19,313	38,3	24,696	10,7	34,482	7,8
	12,393	13,7	19,358	42,2	25,280	28,2	34,927	5,6
	13,116	8,2	19,444	31,1	25,765	11,1	35,352	7,1
	13,952	16,4	19,778	26,6	26,081	12,1	36,390	7,2
	14,064	17,2	20,836	6,9	26,746	8,3	36,934	6,3
	15,978	5,8	20,998	3,3	27,269	10,6	37,993	7,1
	16,096	3,7	21,322	7,3	28,880	13,0	39,826	4,7
20	16,218	3,6	21,770	7,7	29,534	3,3	40,699	8,4
	16,914	30,8	22,479	8,2	29,642	7,9	42,316	7,0
	17,042	13,4	22,974	3,0	31,094	4,3	43,410	7,0
	17,396	10,3	23,309	7,0	31,632	4,0		

25

74
79

Sal Mesilato

	Ángulo 2-Theta°	Intensidad %	Ángulo 2-Theta°	Intensidad %	Ángulo 2-Theta°	Intensidad %	Ángulo 2-Theta°	Intensidad %
5	7,392	22,9	19,297	57,9	26,33	16,8	34,607	6,7
	7,56	12,1	20,263	51	26,818	13,3	35,031	8,4
	9,129	18,4	20,494	7,3	27,012	30,3	35,834	9,6
	10,179	11	20,772	13,8	27,675	13,9	36,123	9,2
	11,871	17,8	21,018	13,1	28,673	22,3	36,418	9,3
10	12,343	7,6	21,414	40	28,904	16,3	37,675	10
	13,037	18,6	22,136	24	29,303	24,6	38,92	6,3
	14,3	11,1	22,804	16,7	29,627	9,1	40,614	3,9
	14,733	22,6	22,934	32,8	29,93	9,3	41,061	8,8
	14,813	40,1	23,283	8,7	30,327	14,9	41,63	13,3
	15,182	9,4	23,842	49,4	30,663	16,8	42,03	10,4
	17,135	10,6	24,3	14,4	30,999	16,7	42,63	10,1
	17,694	31	24,793	100	31,297	12,8	42,878	8,9
	18,338	6,3	25,432	7,6	31,841	6	44,003	7,7
	18,602	6,1	26,201	5,2	32,844	16,3	44,817	9,3
	18,964	40,3						

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizó usando una máquina DSC-7 de Perkin Elmer equipada con un cambiador de muestras automático. Se pesaron de forma exacta aproximadamente 2 mg de cada muestra en un recipiente de aluminio de 50 microlitros de capacidad, y este recipiente se selló con una tapa perforada. Las muestras se calentaron a 20°C/minuto en el intervalo de 40°C a 300°C con una purga de gas nitrógeno. Los sucesos térmicos se resumen en la Tabla 6 y pueden usarse para caracterizar las formas de base libre y de sal mesilato.

Tabla 6

25 Sucesos Térmicos para las Formas A, B, C, E y la sal mesilato

Forma	Punto de fusión (°C)
Forma A	198
Forma B	218
Forma C	147
Forma E	229
Mesilato	279

5

El contenido de agua de la forma hidratada de la base libre (Forma D) en condiciones ambientales comúnmente es del
10 orden del 9 al 10% (p/p) Esto es equivalente a 2,5-2,8 moles de agua por mol de la base libre Se descubrió que el contenido de agua a una HR del 90% era del 12,8% (p/p), esto es equivalente a 3,6 moles de agua, de los que se descubrió que sólo 2 moles representaban el agua unida El primer mol se
15 perdió a una HR menor del 5% y el segundo quedó retenido a una HR menor del 1%, véase la figura 11 Es probable que un almacenamiento prolongado de la forma hidratada a una HR menor del 18% produzca la deshidratación Además, la eliminación del agua cristalina ocasiona la pérdida de la red de cristal,
20 siendo el producto predominantemente amorfo Esto subraya un problema potencial en el uso de la forma hidratada convencional en la fabricación de una formulación farmacéutica En el análisis térmico, la deshidratación se observó como una

76
76

endotermia doble ancha a 97/113°C (Véase la Figura 8)

La presente invención también se ilustra con los siguientes dibujos, en los que

La Figura 1 muestra el PXRD para la sal mesilato,

5 La Figura 2 muestra el termograma de DSC para la sal mesilato,

La Figura 3 muestra el PXRD para todas las formas de base libre A, B, C, D y E,

La Figura 4 muestra el termograma de DSC para la Forma A,

La Figura 5 muestra el termograma de DSC para la Forma B,

10 La Figura 6 muestra el termograma de DSC para la Forma C,

La Figura 7 muestra el termograma de DSC para la Forma E,

La Figura 8 muestra el termograma de DSC para la Forma D,

La Figura 9 muestra la absorción de humedad de la sal mesilato,

La Figura 10 muestra la absorción de humedad de las Formas A,

15 B y E, y

La Figura 11 muestra la absorción de humedad de la Forma D

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos, en los que pueden usarse las siguientes abreviaturas

min minuto

20 RMN resonancia magnética nuclear

h hora

Ejemplo 1

Polimorfos de Base Libre de 4-Amino-6,7-dimetoxi-2-(5-

25 metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolil)-5-(2-

piridil)quinazolina(1) Forma A

En una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión agitada de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxi-5-(2-piridil)quinazolina [véase el documento WO 98/30560, Ejemplo 12(a), 97 g, 0,31 moles] y clorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahidro-5-isoquinolil)metanosulfonamida [véase el documento WO 98/30560, Ejemplo 19(b), 89 g, 0,34 moles] en n-butanol (1,9 l) se añadió trietilamina (161 ml, 1,16 moles). La reacción se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (1,5 l) y se añadió carbonato ácido sódico (15 g). La suspensión resultante se agitó durante 3 noches, se filtró y el sólido se lavó con agua (500 ml) y se secó durante una noche al vacío a 50°C dando 158 g de material.

La mayor parte del material (156 g) se combinó con una porción adicional de material (139 g) preparado usando un procedimiento similar y los sólidos reunidos se disolvieron en metanol (3 l). La solución se filtró, se concentró al vacío y el sólido resultante se secó durante una noche al vacío a 50°C dando 287 g de material.

La mayor parte del material (285 g) se suspendió durante una noche en acetona/agua (4/1 en volumen, 1,4 l), se filtró, el sólido se lavó con una mezcla 4/1 de acetona/agua (300 ml)

y se secó durante 3 noches al vacío a 50°C dando 251 g de material

La mayor parte del material se tamizó a través de un tamiz de 500 μ m produciendo el compuesto del título (242 g)

5 (ii) Forma B

En una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión agitada de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxi-5-(2-piridil)quinazolina (166 g, 0,53 moles) y clorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahidro-5-isoquinolil)metanosulfonamida (152 g, 0,58 moles) en n-butanol
10 (2,0 l) se añadió trietilamina (161 ml, 1,16 moles) y n-butanol adicional (1,3 l) La reacción se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 11 h La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (2,65 l) y se añadió carbonato
15 ácido sódico (28,5 g) La suspensión resultante se agitó durante una noche, se filtró y el sólido se lavó con agua (500 ml) El sólido húmedo resultante se añadió a metanol (4 l) y la suspensión resultante se concentró al vacío hasta que se obtuvo una suspensión espesa Se añadió más metanol (150 ml) y la
20 suspensión resultante se filtró y se lavó con metanol (3 x 50 ml) El sólido resultante se secó durante 3 noches al vacío a 41°C El sólido seco después se suspendió durante una noche en acetona/agua (1/4 en volumen, 1250 ml), se filtró, el sólido se lavó con una mezcla 1/4 de acetona/agua (3 x 50 ml) y se secó
25 durante 2 noches al vacío a 54°C produciendo el compuesto del

título (245 g)

(iii) Forma C

A una mezcla de 4-amino-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolil)-6,7-dimetoxi-5-(2-piridil)quinazolina
5 (0,1 g de un lote con una pureza de aproximadamente el 90%, una mezcla de Forma D/amorfo, 1,7 mmoles) y ácido adípico (0,027 g, 1,8 mmoles), se añadió acetona (1,25 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 noches

La suspensión resultante se filtró y se secó durante una
10 noche al vacío a 48°C produciendo una cantidad del compuesto del título

(iv) Forma E

En una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión agitada de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxi-5-(2-piridil)quinazolina (105 g,
15 0,33 moles) en n-butanol (2,1 l) se añadieron clorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahidro-5-isoquinolil)metanosulfonamida (152 g, 0,37 moles) y trietilamina (106 ml, 0,73 moles) La reacción se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a
20 temperatura ambiente La mezcla después se volvió a calentar a reflujo, se agitó a reflujo durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche La mezcla de reacción después se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (1,68 l) y se añadió carbonato
25 ácido sódico (17,9 g) La suspensión resultante se agitó

80
46

durante una noche, se filtró y el sólido húmedo se añadió a acetonitrilo (1,16 l) La suspensión resultante se calentó a reflujo, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche La suspensión
5 resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 100 ml) El sólido húmedo se suspendió en acetona/agua (1/4 en volumen, 800 ml) durante una noche a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con una mezcla 1/4 de acetona/agua (2 x 50 ml) y se secó durante una noche al vacío a 45°C dando 158 g de
10 material

La mayor parte del material obtenido con la preparación anterior (155 g) se combinó con más porciones de material (596 g) preparado de una forma similar y se suspendió en acetonitrilo (5,28 l) La suspensión se calentó a reflujo, se
15 agitó a reflujo durante 90 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (100 ml) y se secó durante una noche al vacío a 50°C dando el compuesto del título (734 g)

20 Ejemplo 2

Mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina

(1) El proceso de formación de sal descrito más adelante se usó para transformar la base libre de la Forma B en la sal
25 metanosulfonato

En una atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 20 minutos una suspensión de la Forma B de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina (2,0 g) en butanona/agua (10/1 en volumen, 24 ml) Se añadió una mezcla 10/1 de butanona/agua hasta que se consiguió una solución (se añadieron 3 ml extra, llevando el volumen total del disolvente a 27 ml) La solución se dejó enfriar a 50°C y se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (0,38 g, 4,0 mmoles) durante 30 segundos El recipiente de adición se lavó con una mezcla 10/1 de butanona/agua (2 x 0,25 ml) y los lavados se añadieron al recipiente de reacción La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se agitó a esta temperatura durante 2 horas El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 2 ml), se dejó secar durante 30 minutos y después se secó al vacío durante una noche a 54°C produciendo el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido blanco

¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 2,30 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,93 (2H, m), 4,01 (3H, s), 4,91 (2H, s), 7,15 (1H, d), 7,28 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,57 (2H, m), 8,02 (1H, m), 8,77 (1H, m), 9,19 (1H, s)

(11) La siguiente preparación se usó para transformar la base libre de la Forma B en la sal metanosulfonato

Una suspensión de la Forma B de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-

82
J

metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolil)-5-(2-
piridil)quinazolina (1,0 g, 1,97 mmoles) en acetona/agua (12/7
en volumen, 9,5 ml) se calentó a reflujo. Se añadió ácido
metanosulfónico (0,19 g, 1,99 mmoles) en una porción. El
5 recipiente de adición se lavó con agua (1 ml) y la solución
resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una
noche. El sólido de la suspensión resultante se recogió por
filtración y se secó durante una noche al vacío a 45°C
produciendo el compuesto del título (1,14 g) en forma de un
10 sólido blanco.

Ejemplo 3

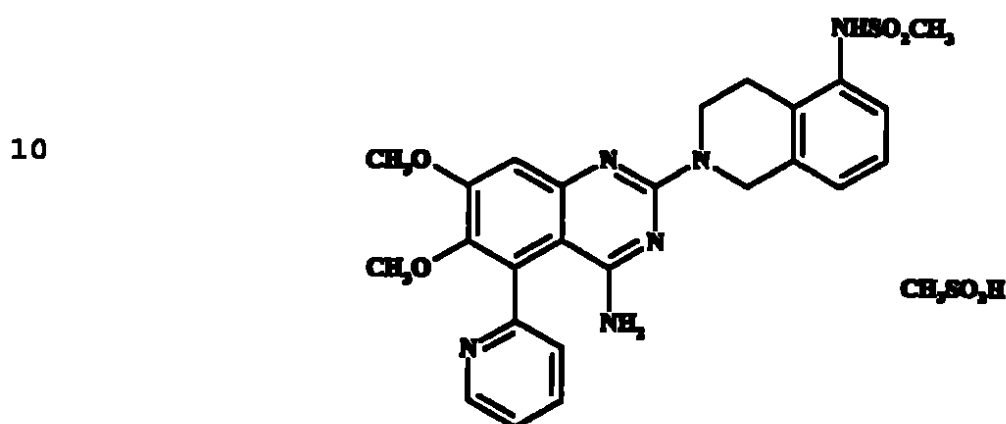
Actividad in vivo

La administración oral diaria de mesilato de 4-amino-6,7-
dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-
15 il)-5-(2-piridil)quinazolina a ratas Sprague-Dawley macho y
hembra a 30 mg/kg durante 1 mes, indujo cambios asociados a la
actividad farmacológica del compuesto. Sin embargo, no hubo
evidencia de efectos adversos.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1 Mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina de fórmula



- 2 La sal mesilato de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque presenta un suceso térmico endotérmico a aproximadamente 279°C durante la calorimetría de exploración diferencial

- 20 3 La sal mesilato de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada por un modelo de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406 Å, que tiene los
- 25 siguientes picos principales

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
7,392	22,9
14,733	22,6
14,813	40,1
17,694	31
18,964	40,5
19,297	57,9
20,265	51
21,414	40
22,136	24
22,934	32,8
23,842	49,4
24,795	100
27,012	30,3
28,673	22,3
29,305	24,6

5

10

4 Una forma de base libre cristalina, anhidra, sustancialmente pura de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina

15

5 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque presenta un suceso térmico endotérmico a aproximadamente 198°C durante la calorimetría de exploración diferencial (denominada Forma A)

20

6 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, caracterizada por un modelo de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406 Å,

25 que tiene los siguientes picos principales

5

10

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
6,602	21,1
8,893	22,9
9,401	25,1
11,105	33,4
12,000	100,0
12,071	50,2
13,060	25,1
17,040	30,0
17,888	33,4
18,872	51,9
21,925	57,5
22,346	94,6
22,821	22,7
23,282	40,8
23,494	37,3
23,884	92,4
24,298	42,7
25,674	30,1
27,641	24,4
30,282	25,8
35,158	21,2
43,943	20,5

7 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación
 15 4, caracterizada porque presenta un suceso térmico endotérmico
 a aproximadamente 218°C durante la calorimetría de exploración
 diferencial (denominada Forma B)

8 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación
 20 4 o la reivindicación 7, caracterizada por un modelo de
 difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con
 rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406 Å,
 que tiene los siguientes picos principales

86
76

5

10

15

20

Ángulo 2-Theta°	Intensidad %
9,004	37,5
9 725	41,2
10,526	40 7
13,493	30,2
13,897	74,4
15,569	25,2
15 883	48,3
17 122	30,0
18 727	62 9
20,407	62,2
20 919	31,2
22,531	72 7
22 769	20,2
23,418	100,0
23 904	24 9
23 997	24,5
25,049	21,4
25,209	32,4
26,512	36,5
26 758	30,5
26 918	20 7

87
7

26 989	25,4
--------	------

9 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación
4, caracterizada porque presenta un suceso térmico endotérmico
5 a aproximadamente 147°C durante la calorimetría de exploración
diferencial (denominada Forma C)

10 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación
4 o la reivindicación 9, caracterizada por un modelo de
10 difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con
rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406 Å,
que tiene los siguientes picos principales

15

20

25

5

10

15

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
7,860	63,2
12,133	24,3
13,690	37,3
15,008	35,4
15,794	32,6
16,274	27,9
17,488	24,7
18,601	76,6
18,964	32,9
19,727	51,4
20,121	29,0
21,730	100,0
22,310	39,0
22,830	72,0
23,102	27,7
23,598	75,9
23,884	24,7
24,479	50,5
24,777	21,2
25,093	59,3
25,257	52,6
26,283	22,0
26,634	28,5
27,309	20,8
27,574	28,7
29,792	30,7
31,590	22,4
31,939	28,9
38,576	20,2
39,190	23,3

11 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación
 4, caracterizada porque presenta un suceso térmico endotérmico
 20 a aproximadamente 229°C (denominada Forma D)

12 Una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación
 4 o la reivindicación 11, caracterizada por un modelo de
 difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con
 25 rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406 Å,

89
f

que tiene los siguientes picos principales

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
9,675	23,0
16,914	30,8
19,315	38,5
19,358	42,2
19,444	31,1
19,778	26,6
23,152	100,0
25,280	28,2
32,760	25,6

5

13 Una formulación farmacéutica que contiene 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-
10 il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

15 14 4-Amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como un agente farmacéutico

20

15 El uso de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la
25 fabricación de un medicamento para el tratamiento de la

90
7b

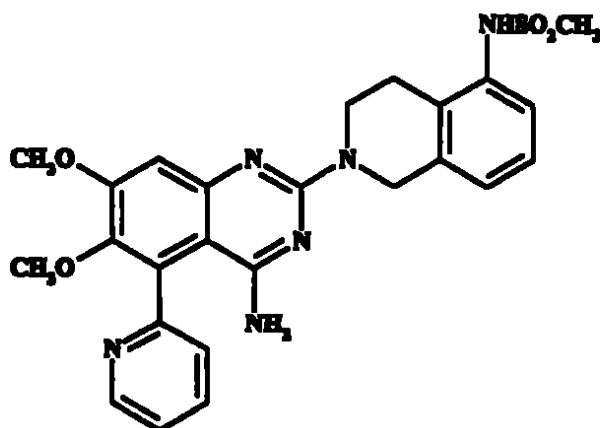
hiperplasia prostática benigna

16 Un procedimiento de tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal mesilato, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, a un paciente que sufre tal trastorno

10

17 Un procedimiento para la preparación de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina, como se define en la reivindicación 1, que comprende la adición de ácido metanosulfónico a una suspensión o solución de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina de fórmula

20



25

91
#6

en un disolvente adecuado, y la recolección del sólido precipitado

18 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en
5 el que la solución de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina se mantiene a una temperatura superior a la temperatura ambiente antes de la adición del ácido metanosulfónico

10

19 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que el disolvente usado es una mezcla de butanona y agua

15 20 Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17, 18 y 19, en el que el disolvente es una mezcla 10 1 en volumen de butanona y agua

21 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 o la
20 reivindicación 20, que comprende las etapas de

- (a) calentar una suspensión de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridil)quinazolina en agua/acetona a reflujo,
- (b) añadir butanona/agua hasta que se consiga una solución,
- 25 (c) enfriar la solución,

92
7

- (d) añadir ácido metanosulfónico, y
- (e) recoger el sólido resultante por filtración

22 Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las
5 reivindicaciones 17 a 21, en el que la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-
(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-
piridil)quinazolina está presente como la Forma (E), como se
define en la reivindicación 11 o la reivindicación 12

↘
D

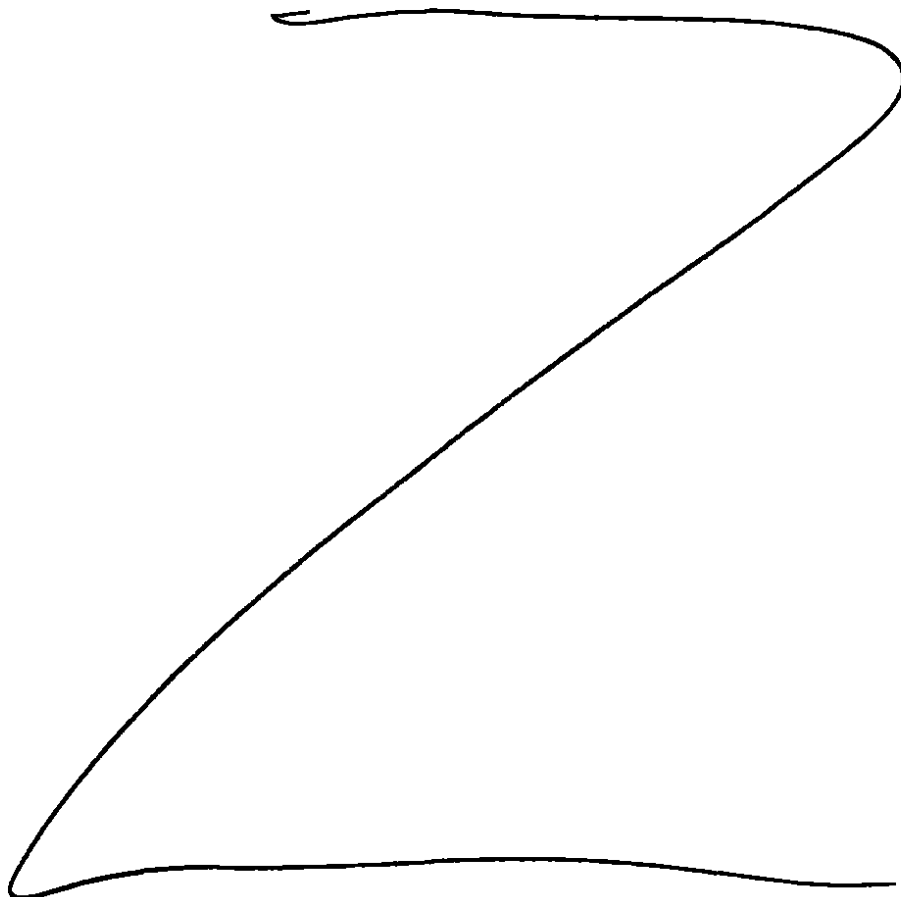
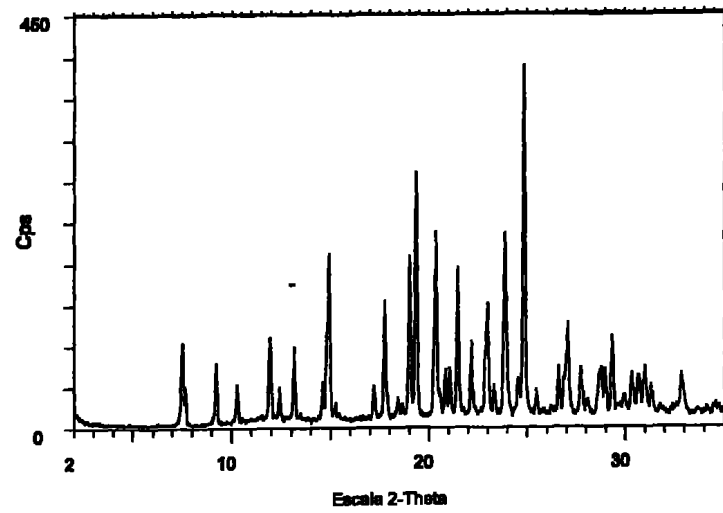


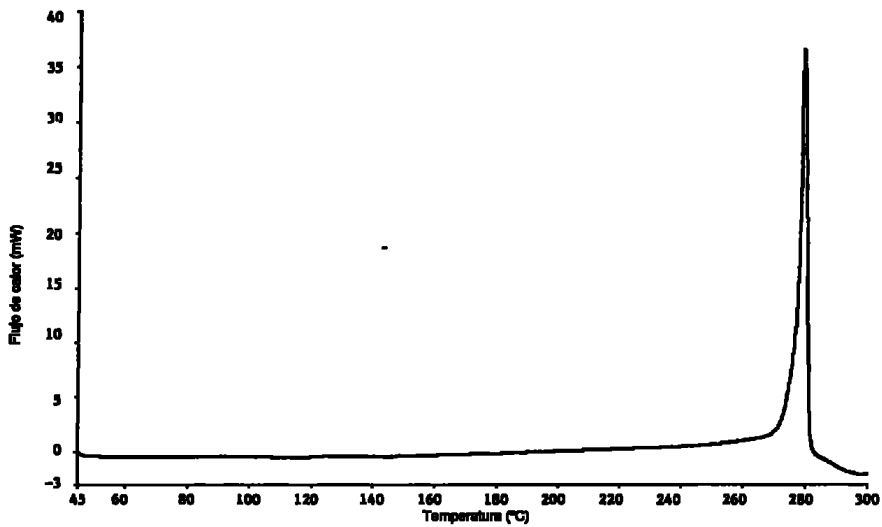
Figura 1

Modelo de PXRD para la Sal Mesilato



700

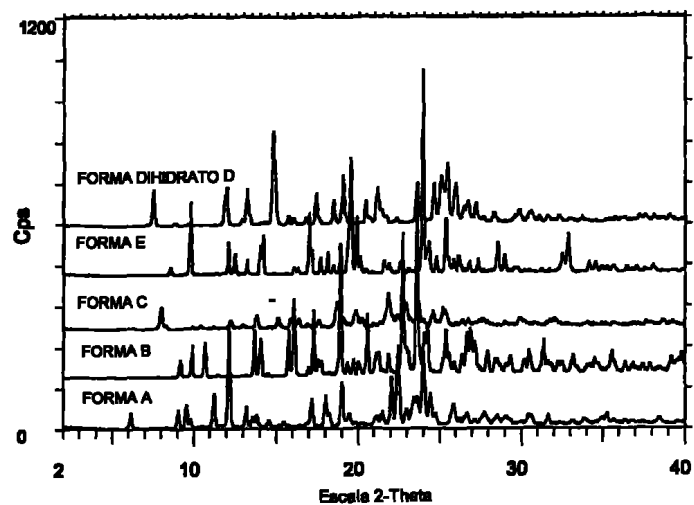
Figura 2
Termograma de DSC para la Sal Mesilato



107

Figura 3

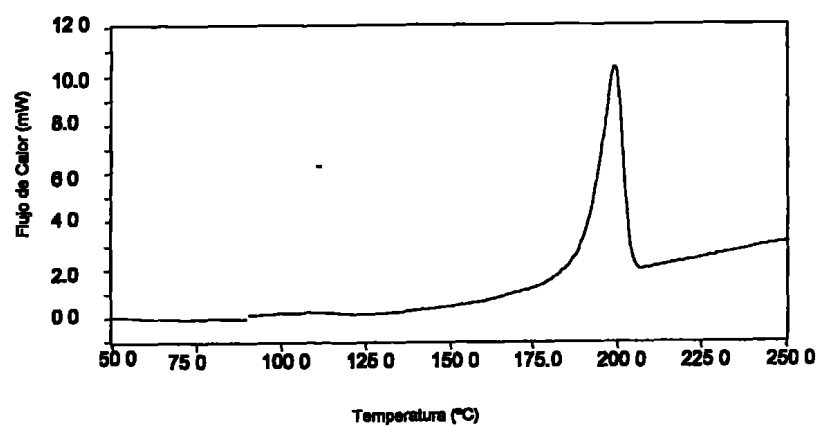
Modelos de PXRD para Todas las Formas de Base Libre



102

Figura 4

Termograma de DSC para la Forma A de Base Libre



105

Figura 5

Termograma de DSC para la Forma B de Base Libre

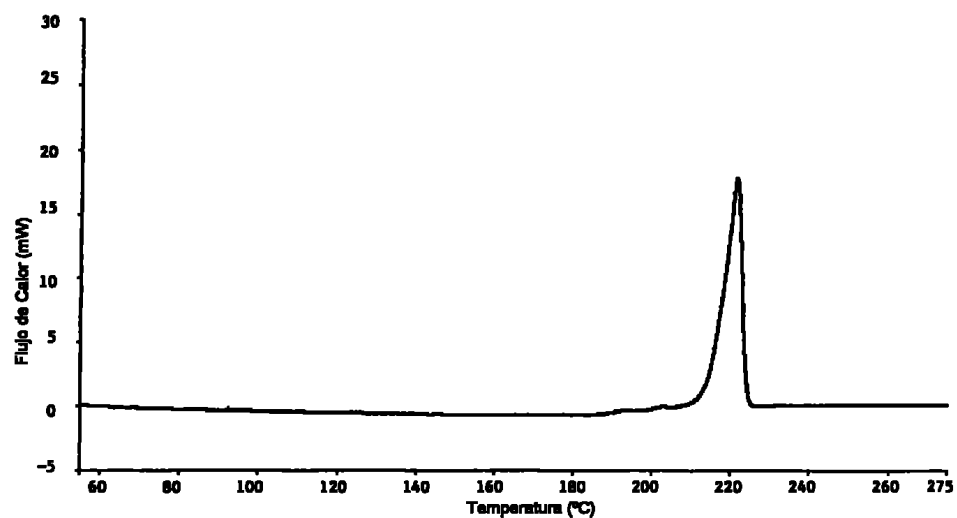
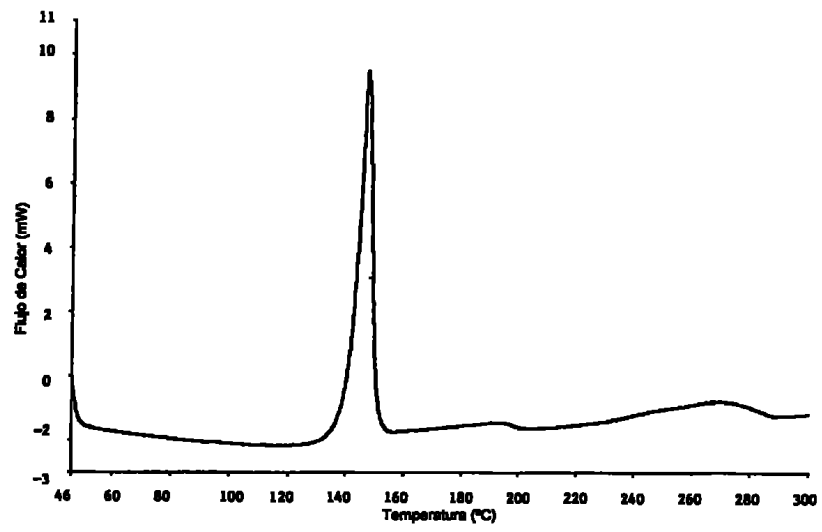


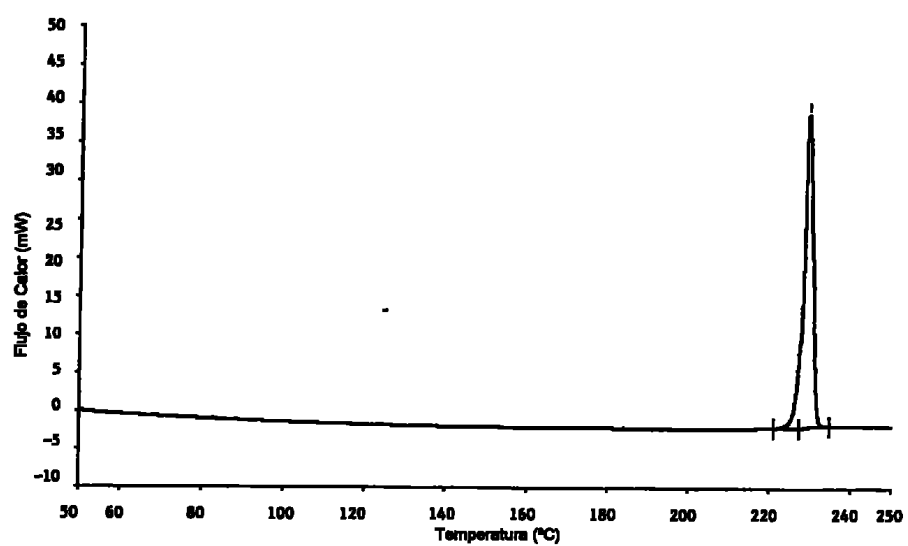
Figura 6
Termograma de DSC para la Forma C de Base Libre



105

Figura 7

Termograma de DSC para la Forma E de Base Libre



106

Figura 8

Termograma de DSC para la Forma D de Base Libre Dihidratada

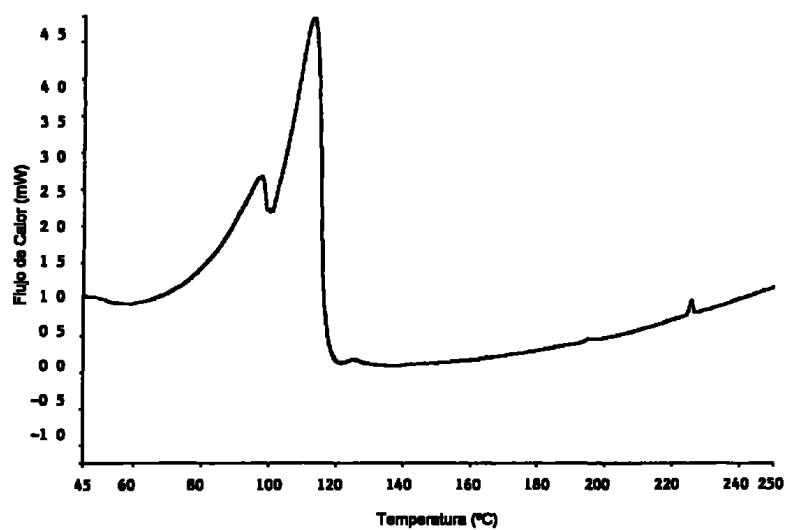
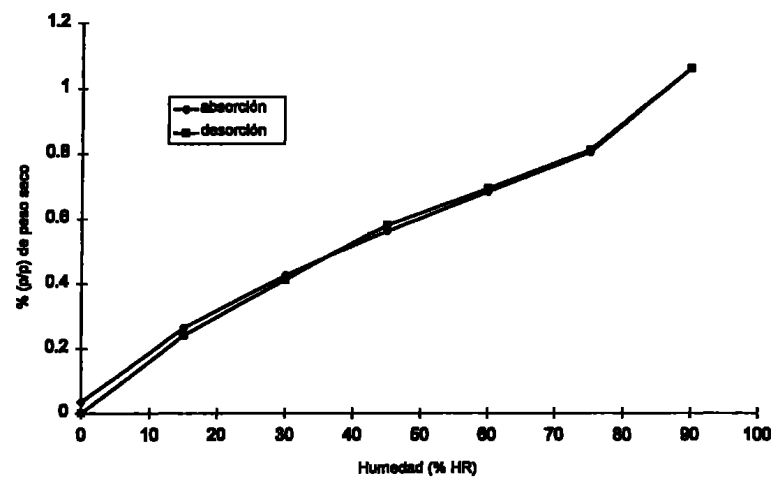


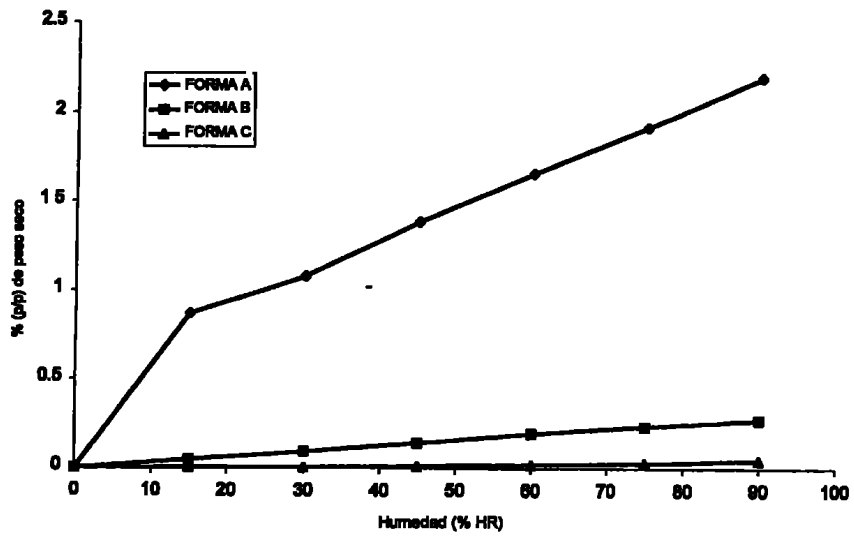
Figura 9
Absorción de Humedad de la Sal Mesilato a 30°C



108

Figura 10

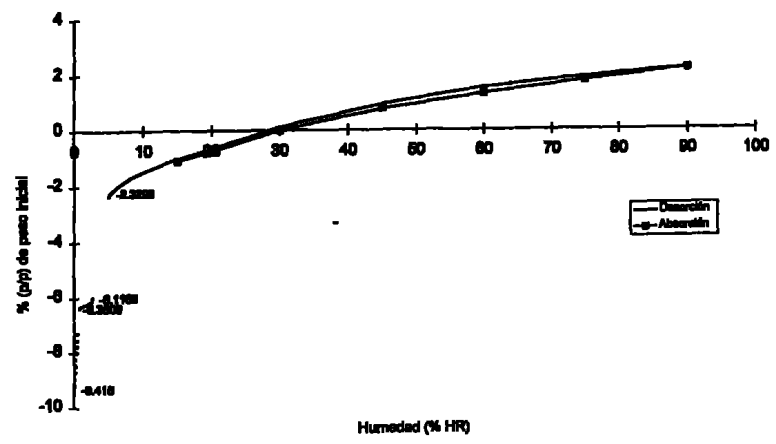
Isoterma de Absorción de Humedad para Las Formas A, B y E



109

Figura 11

Absorción de humedad de la Forma D de Base Libre (Dihidratada) a 30°C



710

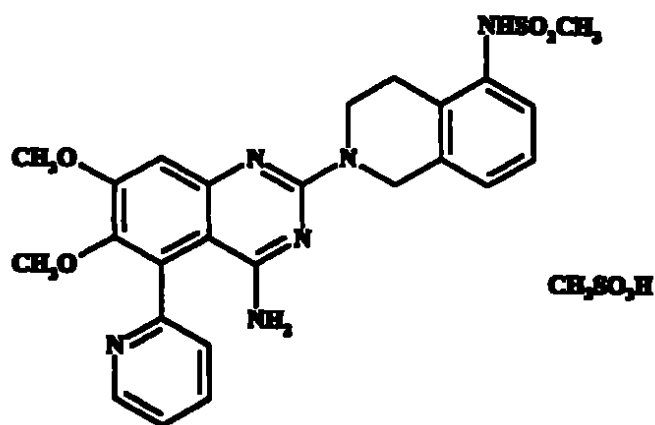
Folios 112 y 113
dijetans
4

104

Resumen

La presente invención proporciona mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina de la fórmula

5



10

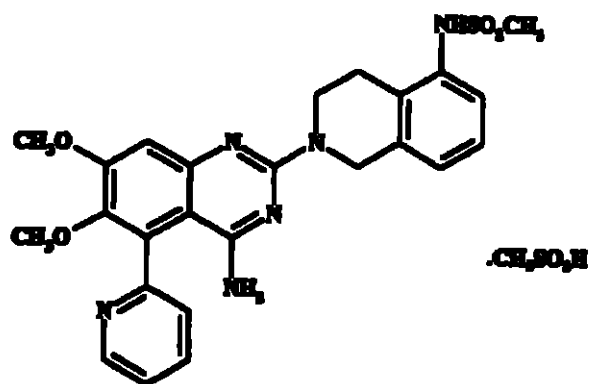
junto con procedimientos para su preparación y composiciones que lo contienen

15

La invención también se refiere a formas polimórficas cristalinas anhidras sustancialmente puras de la base libre

Los compuestos son particularmente útiles en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

folio 114 extracto publ. 11



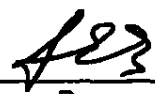
El presente documento es propiedad de la Superintendencia de Industria y Comercio y no puede ser reproducido ni distribuido sin el consentimiento expreso de esta entidad.

y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRÁMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	☒
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud - Descripción de la invención - Dibujos de ser estos pertinentes - Comprobante de Pago de las tasas establecidas		☐	☒
COMPLETA ☒	INCOMPLETA	☐	☐
DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño - Comprobante de pago de las tasas establecidas		☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA	☐	☐
ESQUEMA DE TRAZADO ☐			
- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud - Representación gráfica del esquema de trazado - Comprobante de pago de las tasas establecidas		☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA	☐	☐


Firma Responsable

Fecha _____

El presente documento es propiedad de la Superintendencia de Industria y Comercio y no puede ser reproducido ni distribuido sin el consentimiento expreso de esta entidad.

119

2020
Bogotá DC

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

REFERENCIA	Radicación No	01-44883
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No	1999
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión

Siendo manifestación expresa del interesado, la solicitud no será publicada antes de los 18 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es a partir del día 5 de noviembre del 2002

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los **20 JUN 2001**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, DC, **17-08-2001** El extracto de esta solicitud fue publicado en el número **522**
de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha **28-11-2001** El término hábil señalado por la
ley expiró el **26-02-2002** y Si NO se presentaron oposiciones por parte de terceros

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail info@sic.gov.co
Bogotá D C , Colombia