

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 785**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C30B 29/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2016 PCT/JP2016/060844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16159327**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016 E 16773207 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3279202**

54 Título: **Cristal de compuesto de alquinilo de benceno 3,5-disustituido**

30 Prioridad:

31.03.2015 JP 2015070927

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

18.03.2021

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

EGAMI, KOSUKE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 812 785 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cristal de compuesto de alquinilo de benceno 3,5-disustituido

5 Campo técnico

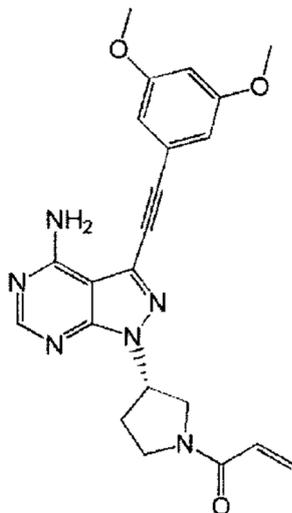
La presente invención se refiere a nuevos cristales de compuesto de alquinilo de benceno 3,5-disustituido que son estables, con capacidad de absorción oral excelente y útiles como agentes antitumorales.

10 Técnica anterior

Por lo general, se requiere que las composiciones farmacéuticas para administración oral exhiban no solo estabilidad del principio activo, sino también excelente capacidad de absorción durante la administración oral; y también se requieren métodos de producción en masa de las composiciones.

15 En los cristales, puede haber polimorfos que contengan la misma molécula pero con diferentes organizaciones moleculares. Se sabe que tales polimorfos exhiben diferentes picos en la medición de difracción de rayos X en polvo (medición de XRD). Adicionalmente, se sabe que esos polimorfos de cristal exhiben diferente solubilidad, capacidad de absorción oral, estabilidad y similares. Por lo tanto, los cristales óptimos deben encontrarse desde diferentes
20 perspectivas en el desarrollo de fármacos.

En la actualidad, se han notificado varios inhibidores de FGFR como agentes antitumorales, y las referencias de patentes 1, 2 y 3 desvela (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona (en adelante "compuesto 1") como un compuesto que tiene una excelente actividad inhibidora de
25 FGFR y que exhibe actividad antitumoral.



Compuesto 1

30 Sin embargo, ninguna de las referencias de patentes 1, 2 o 3 desvela ni sugiere el cristal del compuesto 1 y la estabilidad, capacidad absorción oral y método de cristalización del cristal.

Lista de citas

Referencias de patentes

35

Referencia de patente 1: Folleto WO2013/108809

Referencia de patente 2: Folleto WO2015/008844

Referencia de patente 3: Folleto WO2015/008839

40 Sumario de la invención**Problema técnico**

45 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un cristal del compuesto 1, que es útil como agente antitumoral y se desvela en la referencia de patentes 1, siendo el cristal estable, excelente en cuanto a la capacidad de absorción oral y adecuado para la producción en masa; y proporcionar un método para cristalizar el compuesto 1.

Solución al problema

Los presentes inventores realizaron una investigación exhaustiva y descubrieron que el compuesto 1 tiene tres formas cristalinas (cristal I, cristal II, cristal III). Los inventores descubrieron que entre estos, el cristal II exhibe alta estabilidad, excelente capacidad de absorción oral, alta cristalinidad, alta pureza química, y es adecuado para la producción en masa, con distribución homogénea del tamaño de partícula; completaron así la invención. También descubrieron que el cristal II se puede obtener añadiendo un disolvente específico al compuesto 1 para cristalizarlo. También descubrieron que el cristal I del compuesto 1 exhibe alta estabilidad y excelente capacidad de absorción oral.

De manera específica, la presente invención proporciona los artículos siguientes.

Artículo 1.

Un cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona, de modo que el cristal exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos tres picos característicos en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.

Artículo 2.

El cristal de acuerdo con el artículo 1, que exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos cinco picos característicos en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.

Artículo 3.

El cristal de acuerdo con el artículo 1 o 2, que exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene picos característicos en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.

Artículo 4.

El cristal de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 3, que tiene una pureza química de 99,0 % o más.

Artículo 5.

El cristal de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 4, que exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166°C en la medición de calorimetría de barrido diferencial.

Artículo 6.

Una composición farmacéutica que comprende el cristal de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 5.

Artículo 7.

Una composición farmacéutica para administración oral, comprendiendo la composición el cristal de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 5.

Artículo 8.

Un cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona, siendo el cristal producido mediante un método que comprende

la etapa (1) de añadir (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona a uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua, alcoholes C_{1-4} , ésteres de ácido carboxílico alifáticos C_{3-5} , cetonas C_{3-6} , disolventes orgánicos polares apróticos C_{2-5} y mezclas de estos disolventes, y

la etapa (2) de agitar el disolvente al que se ha añadido (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona en la etapa (1) para cristalizar (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

Artículo 9.

El cristal de acuerdo con el artículo 13, que exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos tres picos característicos en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.

Artículo 10.

El cristal de acuerdo con el artículo 8 o 9, que tiene una pureza química de 99,0 % o más.

Artículo 11.

El cristal de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 8 a 10, que exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166°C en la medición de calorimetría de barrido diferencial.

Artículo 12.

Un método para cristalizar (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-

pirrolidinil)-2-propen-1-ona, comprendiendo el método

la etapa (1) de añadir (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil) etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona a uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua, alcoholes C₁₋₄, ésteres de ácido carboxílico alifáticos C₃₋₅, cetonas C₃₋₆, disolventes orgánicos polares apróticos C₂₋₅ y mezclas de estos disolventes, y

la etapa (2) de agitar el disolvente al que se ha añadido (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona en la etapa (1) para cristalizar (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

Artículo 13.

El método de cristalización de acuerdo con el artículo 12, en el que el cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona obtenido en la etapa (2) exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos tres picos característicos en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.

Artículo 14.

El método de cristalización de acuerdo con los artículos 12 a 13, en el que el cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona obtenido en la etapa (2) tiene una pureza química de 99,0 % o más.

Artículo 15.

El procedimiento de cristalización de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 12 a 14, en el que el cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona obtenido en la etapa (2) exhibe una pureza endotérmica (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166°C en la medición de calorimetría de barrido diferencial.

Artículo 16.

Un método para reducir la incrustación de un cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona, comprendiendo el método

la etapa (1) de añadir (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona a un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, alcoholes C₁₋₄, ésteres de ácido carboxílico alifáticos C₃₋₅, cetonas C₃₋₆, disolventes orgánicos polares apróticos C₂₋₅ y mezclas de estos disolventes, y

la etapa (2) de agitar el disolvente al que se ha añadido (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona en la etapa (1) para cristalizar (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

Artículo 17.

El método para reducir la incrustación de un cristal de acuerdo con el artículo 16, en el que el cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona obtenido en la etapa (2) exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos tres picos característicos en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.

Artículo 18.

El método para reducir la incrustación de un cristal de acuerdo con el artículo 16 o 17 o 22, en el que el cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona obtenido en la etapa (2) tiene una pureza química de 99,0 % o más.

Artículo 19.

El método para reducir la incrustación de un cristal de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 16 en el que el cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona obtenido en la etapa (2) exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166°C en la medición de calorimetría diferencial de barrido.

Efectos ventajosos de la invención

El cristal II del compuesto 1 de la presente invención exhibe alta estabilidad, excelente capacidad de absorción oral, alta cristalinidad y alta pureza química, y también es adecuado para la producción en masa, con distribución homogénea del tamaño de partícula. Por lo tanto, el cristal II puede usarse como un fármaco administrado por vía oral.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra un espectro de difracción de rayos X en polvo del cristal II del compuesto 1 (el eje vertical: intensidad (cps), el eje horizontal: ángulo de difracción ($2\theta + 0,2^\circ$)).

La figura 2 ilustra un espectro de difracción de rayos X en polvo del cristal I del compuesto 1 (el eje vertical: intensidad (cps), el eje horizontal: ángulo de difracción ($2\theta + 0,2^\circ$)).

La figura 3 ilustra un espectro de difracción de rayos X en polvo del cristal III del compuesto 1 (el eje vertical: intensidad (cps), el eje horizontal: ángulo de difracción ($2\theta + 0,2^\circ$)).

5 La figura 4 ilustra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal II del compuesto 1.

La figura 5 ilustra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal I del compuesto 1.

La figura 6 ilustra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal III del compuesto 1.

Descripción de realizaciones

10 El compuesto 1 de la presente invención puede sintetizarse mediante el método de producción desvelado en la referencia de patentes 1.

15 Un cristal se refiere a un sólido, en el que los átomos o las moléculas están dispuestos en un patrón repetitivo ordenado y difiere de un sólido amorfo, que no tiene unidades repetitivas. Los cristales y los sólidos amorfos se pueden examinar mediante métodos tales como la medición de difracción de rayos X en polvo (medición XRD), medición de calorimetría diferencial de barrido (medición DSC), medición termogravimétrico-termoanálisis diferencial (TG-DTA) o espectroscopía IR (IR).

20 En los cristales, puede haber polimorfos que contengan la misma molécula pero con diferentes organizaciones moleculares. Se sabe que tales polimorfos exhiben picos diferentes de los polimorfos en la medición de difracción de rayos X en polvo (medición XRD). Tales polimorfos también se sabe que exhiben diferente solubilidad, capacidad de absorción oral, estabilidad y similares. Por lo tanto, los cristales óptimos deben encontrarse desde diferentes perspectivas en el desarrollo de fármacos.

25 Los presentes inventores realizaron una extensa investigación y descubrieron que el compuesto 1 tiene tres formas cristalinas (cristal I, cristal II y cristal III).

30 El cristal III puede obtenerse usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano. Sin embargo, en los resultados de la medición de calorimetría diferencial de barrido (medición DSC), el cristal III exhibe un pico endotérmico o pico exotérmico en las proximidades de 145°C , lo que significa que el cristal III puede ser inferior al cristal I o al cristal II en estabilidad, y puede sufrir un cambio de forma cristalina, por ejemplo, durante el proceso de producción o formación de fármacos. Por lo tanto, el cristal III se considera inadecuado como cristal para fármacos, que deben ser estables.

35 Por el contrario, la medición de DSC del cristal I no detectó un pico endotérmico o exotérmico, y esto confirmó que el cristal I es un cristal estable, es poco probable que sufra un cambio en la forma del cristal, durante la formación de fármacos y similares, y es químicamente muy estable. Además, debido a la extremadamente excelente capacidad de absorción oral, el cristal I es adecuado como cristal para fármacos, que deben ser estables y tener una excelente capacidad de absorción oral.

45 La medición de DSC del cristal II tampoco detectó un pico endotérmico o exotérmico, y esto confirmó que el cristal II es un cristal estable, es poco probable que sufra un cambio en la forma del cristal, durante la formación de fármacos y similares, y es químicamente muy estable. Además, el cristal II no se adhiere firmemente al equipo, tal como un reactor y una cuchilla de agitación, durante su precipitación en un disolvente, y es adecuado para la producción en masa. El cristal II también es adecuado para obtener eficientemente el compuesto 1 con una pureza química extremadamente alta. Por lo tanto, el cristal II es adecuado como cristal para fármacos, para lo cual se requiere un suministro estable de un cristal estable y altamente puro en grandes volúmenes.

50 El cristal I puede ser cualquier cristal siempre que el cristal I contenga cristal I del compuesto 1. El cristal II puede ser cualquier cristal siempre que el cristal II contenga el cristal II del compuesto 1. El cristal I o el cristal II puede ser un monocristal del cristal I o el cristal II, o una mezcla polimórfica que contiene otros cristales. De manera específica, el 90 % en peso o más del cristal es, preferentemente, el cristal I o el cristal II y, más preferentemente, el 95 % en peso o más del cristal es cristal I o cristal II, y particularmente preferentemente, el 99 % en peso o más del cristal es cristal I o cristal II.

55 En la presente memoria descriptiva, la expresión "pureza química" se refiere a una pureza medida por cromatografía líquida de alto rendimiento y una pureza química del compuesto 1 indica una pureza determinada midiendo el compuesto I por cromatografía líquida de alto rendimiento. La longitud de onda del detector para su uso en la medición de pureza se puede determinar adecuadamente. De manera específica, la pureza química de un cristal del compuesto 1 es, preferentemente, 95,0 % o más, más preferentemente, 98,0 % o más y, particularmente preferentemente, 99,0 % o más.

65 El cristal II de la presente invención incluye diferentes hábitos de cristal (es decir, diferentes formas externas) debido al diferente crecimiento de la superficie del cristal. Por lo tanto, el cristal II incluye cristales que exhiben diferentes intensidades relativas de los picos, incluso si los patrones de pico en el ángulo de difracción 2θ del cristal II determinado

por la medición de XRD son los mismos. La intensidad relativa utilizada en el presente documento se refiere a un valor de cada área de pico en relación con el área del pico más grande (tomada como 100), entre picos en el ángulo de difracción 2θ , en un espectro de difracción de rayos X en polvo.

5 El error de los picos en el ángulo de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo en la presente invención es de aproximadamente $\pm 0,2^\circ$. Este es un error causado por los dispositivos utilizados en la medición, ajuste de muestra, métodos de análisis de datos, etc. Por lo tanto, los valores de la medición de XRD de los cristales de la presente invención incluyen un error $\pm 0,2^\circ$ en los valores en el ángulo de difracción 2θ .

10 El pico endotérmico (el valor del pico más alto) medido en DSC puede variar dependiendo de la tasa de aumento de temperatura por minuto, el peso de la muestra, la pureza de la muestra y otros factores. En la presente memoria descriptiva, la expresión "en la proximidad de" significa $\pm 5,0^\circ\text{C}$.

15 El cristal II de la presente invención se puede obtener añadiendo el compuesto 1 a un disolvente específico y agitando la mezcla para cristalizar el compuesto 1. Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de cristalización para proporcionar el cristal II, comprendiendo el método:

20 la etapa (1) de añadir el compuesto 1 a un disolvente; y
la etapa (2) de agitar el disolvente al que se ha añadido el compuesto 1 en la etapa (1) para cristalizar el compuesto 1.

Este método también puede parafrasearse como un método para reducir la incrustación de un cristal del compuesto 1, comprendiendo el método:

25 la etapa (1) de añadir el compuesto 1 a un disolvente; y
la etapa (2) de agitar el disolvente al que se ha añadido el compuesto 1 en a etapa (1) para cristalizar el compuesto 1, obteniendo de este modo el cristal II.

30 Los disolventes utilizables para obtener el cristal II de la presente invención incluyen disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua, alcoholes C_{1-4} , ésteres de ácido carboxílico alifáticos C_{3-5} , cetonas C_{3-6} , disolventes orgánicos polares apróticos C_{2-5} y mezclas de estos disolventes.

35 Los alcoholes C_{1-4} se refieren a alcoholes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y los ejemplos incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol, siendo preferentes etanol e isopropanol.

Los ésteres de ácido carboxílico alifático C_{3-5} se refieren a los ésteres de ácido carboxílico alifático mencionados anteriormente y es preferente el acetato de etilo.

40 Las cetonas C_{3-6} se refieren a cetonas que tienen de 3 a 6 átomos de carbono en las cetonas completas y los ejemplos incluyen acetona, metil etil cetona, isobutil metil cetona y ciclohexanona, siendo preferente la acetona y la metil etil cetona.

45 Los disolventes orgánicos polares apróticos C_{2-5} incluyen acetonitrilo, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

50 Los disolventes utilizables para la cristalización para obtener el cristal II de la presente invención incluyen disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua, alcoholes C_{1-4} , ésteres de ácido carboxílico alifáticos C_{3-5} , cetonas C_{3-6} , disolventes orgánicos polares apróticos C_{2-5} y mezclas de estos disolventes, siendo los disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, alcoholes C_{1-4} , ésteres de ácido carboxílico alifáticos C_{3-5} , siendo preferentes las cetonas C_{3-6} y mezclas de estos disolventes. Los disolventes más preferentes incluyen etanol, isopropanol, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo y una mezcla disolvente de agua-etanol. Un disolvente particularmente preferente es una mezcla disolvente de agua-etanol. En el uso de una mezcla disolvente de agua-alcohol C_{1-4} , la relación entre alcohol C_{1-4} y agua puede ajustarse adecuadamente de modo que esté presente un alcohol C_{1-4} en una cantidad de normalmente 0,01 a 100 partes en peso, preferentemente de 0,1 a 50 partes en peso y, más preferentemente, de 1 a 30 partes en peso, por parte en peso de agua.

55 La cantidad de un disolvente a añadir al cristal II de la presente invención es, desde el punto de vista del rendimiento de cristal, de 1 a 100 veces (volumen/peso), preferentemente de 2 a 50 veces (volumen/peso) y, más preferentemente, de 4 a 30 veces (volumen/peso) tanto como la masa del compuesto 1.

60 La temperatura de cristalización para obtener el cristal II de la presente invención puede determinarse adecuadamente de acuerdo con el disolvente para su uso dentro del intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. La temperatura de cristalización no permanece necesariamente a la misma temperatura se puede realizar calentamiento o enfriamiento entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente. Calentamiento usado en el presente documento significa mantener la temperatura del disolvente a 40°C o más y enfriamiento significa mantener la temperatura del disolvente a menos de 15°C .

5 La agitación para la cristalización para obtener el cristal II de la presente invención puede realizarse adecuadamente usando un agitador, una cuchilla de agitación, un agitador magnético u otros agitadores, de acuerdo con la cantidad del disolvente y el tamaño del horno de reacción y similares. La velocidad de agitación es normalmente de 1 a 600 rpm y, preferentemente, de 10 a 300 rpm.

10 El tiempo de agitación para la cristalización para obtener el cristal II de la presente invención es, preferentemente, una duración de tiempo predeterminada o más para facilitar suficientemente la cristalización y obtener el cristal con un rendimiento elevado y, preferentemente, menos de una duración de tiempo predeterminada para reducir la descomposición del cristal, que disminuye el rendimiento. El tiempo de agitación es, de 1 minuto a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas y, más preferentemente, de 3 a 48 horas.

15 Reducir la incrustación del cristal II en la cristalización de acuerdo con la presente invención significa reducir la cantidad de cristal que queda en el reactor a menos del 20 % del rendimiento teórico; la cantidad es, preferentemente, inferior al 10 % y, más preferentemente, inferior al 5 % del rendimiento teórico.

20 El cristal II de la presente invención precipitado en un disolvente puede aislarse y purificarse mediante técnicas conocidas de separación y purificación, tales como filtración, lavado con un disolvente orgánico y secado a presión reducida. Los disolventes orgánicos para su uso en el lavado incluyen los disolventes descritos anteriormente y los disolventes orgánicos son, preferentemente, etanol, isopropanol, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo y una mezcla disolvente de agua-etanol. La presión atmosférica para secar a presión reducida es 0,1 atmósferas o menos y, preferentemente, 0,05 atmósferas o menos. La temperatura para secar a presión reducida es de 0 a 200 °C y, preferentemente, de 25 a 100 °C.

25 Para la cristalización de la presente invención, el cristal II puede añadirse como un cristal semilla. El cristal semilla a añadir es de 0,1 a 10 % en peso y, preferentemente, de 1 a 3 % en peso del rendimiento teórico del compuesto cristalizado 1.

30 El cristal II del compuesto 1 obtenido de este modo exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos tres picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9° y 25,2°. Más preferentemente, el cristal II del compuesto 1 exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos cinco picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) entre 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9° y 25,2°. Aún más preferentemente, el cristal II del compuesto 1 exhibió un espectro de difracción de rayos X en polvo que contenía picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9° y 25,2° como se muestra en la figura 1. En una realización típica, el cristal II del compuesto 1 exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto), por ejemplo, en las proximidades de 161 a 171 °C y, más preferentemente, en las proximidades de 166 °C como se muestra en el resultado de la medición de calorimetría de barrido diferencial (medición DSC) en la figura 4.

40 El cristal II de la presente invención exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos tres picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9° y 25,2°, y exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 161 a 171 °C en la medición de calorimetría de barrido diferencial (medición DSC). Más preferentemente, el cristal II exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos cinco picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre 9,5°, 14,3°, 16,7°, 45 19,1°, 20,8°, 21,9° y 25,2°, y exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166 °C en la medición de calorimetría diferencial de barrido (medición DSC). Aún más preferentemente, el cristal II exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene siete picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9° y 25,2°, y exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166 °C en la medición de calorimetría diferencial de barrido (medición DSC).

50 Debido a la excelente actividad inhibidora de FGFR del compuesto 1, el cristal II de la presente invención es útil como agente antitumoral. Aunque sin ninguna limitación en particular, los ejemplos del cáncer objetivo incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastroenterológico (por ejemplo, cáncer de esófago, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal, cáncer duodenal, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar (por ejemplo, cáncer de vesícula biliar y 55 cáncer de vías biliares), cáncer de páncreas, cáncer de intestino delgado, cáncer de intestino grueso (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de colon y cáncer rectal)), cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero (por ejemplo, cáncer de cuello uterino y cáncer de endometrio), cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer urotelial, sarcomas de huesos y de tejidos blandos, cáncer de sangre (por ejemplo, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma periférico de linfocitos T, síndrome de mielodisplasia, leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda), mieloma múltiple, cáncer de piel y mesotelioma.

65 Para usar el cristal II de la presente invención como fármaco, se puede añadir opcionalmente un vehículo farmacéutico al cristal II para preparar una forma de dosificación adecuada de acuerdo con el propósito de prevención o tratamiento. Entre los ejemplos de la forma de dosificación incluyen fármacos, agentes inyectables, supositorios, ungüentos y parches, siendo preferentes los fármacos orales. Estas formas de dosificación se pueden preparar por métodos conocidos por un experto en la materia.

5 El vehículo farmacéutico para su uso incluye una gama de sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas usadas habitualmente para materiales farmacológicos; y el vehículo se añade como excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante o colorante para medicamentos sólidos o como disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, tampón o agente calmante para los fármacos líquidos. Los aditivos de preparación farmacéutica, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y estabilizadores, también se pueden añadir opcionalmente.

10 Se pueden preparar fármacos sólidos orales añadiendo un excipiente, opcionalmente junto con un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente de enmascaramiento o saborizante, etc., al cristal II de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas o similares de acuerdo con un método habitual.

15 Se pueden preparar agentes inyectables añadiendo un ajustador de pH, tampón, estabilizante, agente isotónico, anestésico local, etc., al cristal II de la presente invención, y procesando la mezcla a un agente inyectable subcutáneo, intramuscular o intravenoso de acuerdo con un método ordinario.

20 La cantidad de cristal II de la presente invención a añadir a cada unidad de forma de dosificación varía dependiendo de los síntomas del paciente al que se administra el fármaco, o la forma de dosificación. Sin embargo, la cantidad deseable por unidad de forma de dosificación es, normalmente, de 0,05 a 1.000 mg para fármacos orales, de 0,01 a 500 mg para agentes inyectables y de 1 a 1.000 mg para supositorios.

25 La dosificación diaria de un fármaco en las formas de dosificación descritas anteriormente varía según los síntomas, el peso corporal, la edad, el sexo del paciente, y así sucesivamente; y no puede generalizarse. Sin embargo, la dosificación basada en el contenido de cristal II de la presente invención es, normalmente, de 0,05 a 5.000 mg y, preferentemente, de 0,1 a 1.000 mg, por adulto (peso corporal: 50 kg) al día, y es preferente administrar el fármaco en una dosis o en aproximadamente dos o tres dosis divididas al día.

30 Ejemplos

A continuación se describe la presente invención con más detalle con referencia a los Ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos. Aunque la presente invención se describe suficientemente en los Ejemplos, un experto en la técnica aún podría añadir varios cambios y/o modificaciones a los mismos. A menos que tales cambios y/o modificaciones vayan más allá del alcance de la presente invención, la presente invención abarca tales cambios y/o modificaciones.

35 Los reactivos utilizados en los Ejemplos son productos disponibles comercialmente, por otro lado particularmente indicado.

40 Medición de difracción de rayos X en polvo (medición de XRD)

La difracción de rayos X en polvo de una sustancia de prueba se midió en las siguientes condiciones de prueba después de pulverizar ligeramente cierta cantidad de la sustancia de prueba en un mortero de ágata según sea necesario.

45 Dispositivo: Rigaku Corporation: RINT-ULTIMA+2100
 Diana: Cu
 Salida de rayos X: 40 mA, 40 kV
 Intervalo de exploración: 5,0 a 40,0°
 50 Tamaño de la etapa: 0,010°
 Velocidad de barrido: 5,00 °C/min.
 Ranura de divergencia: 1/2°
 Ranura de dispersión: 3,00 mm
 55 Ranura de recepción: 13,00 mm

El dispositivo y los datos se manejaron de acuerdo con los métodos y procedimientos indicados para el dispositivo.

Medición con Calorimetría de barrido diferencial (medición DSC). La medición DSC se realizó en las siguientes condiciones.

60 Dispositivo: TA Instruments Q1000
 Muestra: aproximadamente 1 mg
 Recipiente para la muestra: hecho de aluminio
 Tasa de aumento de temperatura: 10 °C/min
 65 Gas atmosférico: Nitrógeno
 Flujo de gas nitrógeno: 50 ml/min

El dispositivo y los datos se manejaron de acuerdo con los métodos y procedimientos indicados para el dispositivo.

Cromatografía líquida de alto rendimiento

5

La medición por cromatografía líquida de alta resolución se realizó en las siguientes condiciones.

Dispositivo: Sistema LC binario serie 1200 (Agilent Technologies)
 Muestra: 0,1 mg/ml de solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1 % - solución de acetonitrilo (1/1)
 Fase móvil A: Solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1 %
 Fase móvil B: acetonitrilo
 Columna: Ascentis Express C18, 4,6X150 mm, S=2,7 µm
 Medición de longitud de onda: 210 nm

10

15 El dispositivo y los datos se manejaron de acuerdo con los métodos y procedimientos indicados para el dispositivo.

La medición por cromatografía líquida de alta resolución también se realizó en las siguientes condiciones de prueba.

Dispositivo: ACQUITY SQD, Cuadrupolo (Waters)
 Muestra: 0,1 mg/ml de solución de acetonitrilo
 Fase móvil A: Solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %
 Fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1 %-acetonitrilo
 Columna: YMC-Triart C18, 2,0x50 mm, 1,9 µm (YMC)
 Medición de longitud de onda: 254 nm

20

25

El dispositivo y los datos se manejaron de acuerdo con los métodos y procedimientos indicados para el dispositivo.

Ejemplo 1: Producción de Cristal II de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona

30

Se añadieron etanol (9 ml) y agua (1 ml) al compuesto 1 (1,00 g) obtenido por el método desvelado en la referencia de patentes 1 y la mezcla se agitó a 75 °C durante 5 minutos. Posteriormente, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 26 horas, seguido de filtrar el precipitado, obteniendo de este modo el cristal II del compuesto 1 (771 mg, rendimiento 77 %).

35

Como se muestra en la Fig. 1, el cristal II exhibió un espectro de difracción de rayos X en polvo que contenía picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9° y 25,2°. Tal como se muestra en la figura 4, el cristal II exhibió un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166 °C en la medición de calorimetría de barrido diferencial (medición DSC).

40

Ejemplo 2: Producción de cristal I del compuesto 1 (ejemplo de referencia)

Se añadió éter de t-butilmetilo (1 ml) al compuesto 1 (50 mg) obtenido mediante el método desvelado en la referencia de patentes 1 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, obteniendo así el cristal I del compuesto 1 (28 mg, rendimiento 56 %).

45

Tal como se muestra en la figura 2, el cristal I exhibió un espectro de difracción de rayos X en polvo que contenía picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de 13,5°, 17,9°, 19,5°, 20,6°, 22,0°, 22,6°, 23,3°, 23,7° y 24,2°. Tal como se muestra en la figura 5, el cristal I exhibió un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 170 °C en la medición de calorimetría diferencial de barrido (medición DSC).

50

Ejemplo comparativo 1: Cristal III del Compuesto 1

Del compuesto 1 (1,91 g) obtenido mediante el método desvelado en la referencia de patentes 1, se preparó el cristal III del compuesto 1 (821 mg, rendimiento 43 %) usando una mezcla disolvente de acetato de etilo y n-hexano de la misma manera que en el Ejemplo 1.

55

Tal como se muestra en la figura 3, el cristal III del compuesto 1 exhibió un espectro de difracción de rayos X en polvo que contenía picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de 9,5°, 12,6°, 13,5°, 20,1°, 20,6°, 22,5°, 23,3°, 23,1° y 24,2°. Tal como se muestra en la figura 6, el cristal III del compuesto 1 exhibió un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 140 °C y 170 °C en la medición de calorimetría de barrido diferencial (medición DSC).

60

Ejemplo de ensayo 1: Estabilidad sólida del cristal II del compuesto 1

65

El cristal I y el cristal II del compuesto 1 se dejaron a 40 °C, 40 °C (humedad 75 %) o 60 °C durante 1 mes. Después,

su pureza química se midió por cromatografía líquida de alto rendimiento y el cambio en la pureza química fue de 0,1 % o menos en todas las condiciones. En la medición de calorimetría de barrido diferencial (medición DSC) de los Ejemplos 1 y 2 y el Ejemplo comparativo 1, a diferencia del cristal III del compuesto 1 mostrado en el Ejemplo comparativo 1, el cristal I y el cristal II del compuesto 1 no exhibieron un pico que sugiera una transición de fase cuando se aumentó la temperatura. Estos resultados indican que el cristal I y el cristal II del compuesto 1 tienen una excelente estabilidad sólida.

Ejemplo de ensayo 2: Absorción oral del cristal II del compuesto 1

El cristal I y el cristal II del compuesto 1 se suspendieron individualmente en una solución acuosa de HPMC al 0,5 % y se administraron por vía oral a ratones BALB/c a una dosis de 50 mg/kg. Después de 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas desde la administración, se extrajo sangre de cada ratón del seno retroorbital y se midió la concentración del compuesto 1 en plasma. La tabla 1 muestra los resultados. La capacidad de absorción oral tanto del cristal I como del cristal II del compuesto 1 fue excelente, siendo mejor la capacidad de absorción oral del cristal. También se confirmó que la capacidad de absorción oral tanto del cristal I como del cristal II había alcanzado una concentración suficiente que proporciona un efecto medicinal.

Tabla 1

	Cristal I	Cristal II
AUC $\mu\text{M h}$	9,82	4,99

Ejemplo de ensayo 3: Comparación de pureza química entre el cristal I y el cristal II del compuesto 1 del mismo lote

El compuesto crudo 1 (50 mg, pureza química 98,6 %) obtenido mediante el método desvelado en la referencia de patentes 1 se añadió a 1 ml de acetona, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido de filtrar el precipitado, obteniendo de este modo el cristal II del compuesto 1.

De forma análoga, el compuesto bruto 1 obtenido como se ha descrito anteriormente se añadió a acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido de filtrar el precipitado, obteniendo de este modo el cristal II del compuesto 1.

El compuesto 1 crudo obtenido como se ha descrito anteriormente se añadió a éter de terc-butilmetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido de filtrar el precipitado, obteniendo de este modo el cristal I del compuesto 1.

La Tabla 2 muestra la pureza química del compuesto bruto 1 y el cristal II y el cristal I del compuesto 1 obtenidos a partir del compuesto bruto 1 usando los disolventes respectivos. Por lo general, se espera que la recristalización aumente la pureza química y estos resultados indican que el cristal II es un cristal del que se pueden eliminar eficazmente las impurezas. Porque la directriz ICH-Q3A del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (Japón, EE. UU. y Europa) especifica que el 0,03 % o más de las impurezas en una sustancia farmacológica están sujetas a regulación, los resultados de los ejemplos de prueba son útiles.

Tabla 2

	Compuesto crudo 1	Cristal II		Cristal I
		Acetona	Acetato de etilo	TBME
Pureza química (%)	98,7	99,0	99,1	98,4

Ejemplo de ensayo 4: Comparación de incrustación entre el cristal I y el cristal II del compuesto 1

El compuesto 1 crudo obtenido mediante el método descrito en la referencia de patentes 1 (preparado para dar 767 mg como rendimiento teórico) y una mezcla de disolvente de acetato de etilo (30 ml) y heptano (24 ml) se añadieron a un reactor y se calentaron a reflujo por 1,5 horas. Después del enfriamiento, solo el precipitado disperso en el disolvente en el reactor se filtró para obtener el cristal I del compuesto 1 (290 mg, rendimiento 38 %). Por separado, el precipitado se adhirió al reactor y se recogió otro equipo (incrustación) y se obtuvo el cristal I del compuesto 1 (312 mg, rendimiento 41 %).

Del compuesto 1 crudo, el cristal II se preparó usando una mezcla disolvente de agua y etanol, acetona o acetato de etilo de la misma manera, pero la incrustación del cristal II fue inferior al 5 %.

Los resultados revelaron que la incrustación que se produjo durante la producción del cristal I del compuesto 1 representó aproximadamente el 40 % del rendimiento, lo que sugiere que la incrustación puede causar disminuciones en el rendimiento o mal funcionamiento del equipo de producción a escala industrial. Sin embargo, no había tal sugerencia del problema de incrustación para el cristal II, y el cristal II se considera adecuado para la producción en masa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinilo)-2-propen-1-ona, exhibiendo el cristal un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.
- 10 2. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene al menos cinco picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) seleccionados entre $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.
- 15 3. El cristal de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$ y $25,2^\circ$.
4. El cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una pureza química del 99,0 % o más.
- 20 5. El cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que exhibe un pico endotérmico (el valor del pico más alto) en las proximidades de 166°C en la medición de calorimetría de barrido diferencial.
6. Una composición farmacéutica que comprende el cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 25 7. Una composición farmacéutica para administración oral, comprendiendo la composición el cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

Fig. 1

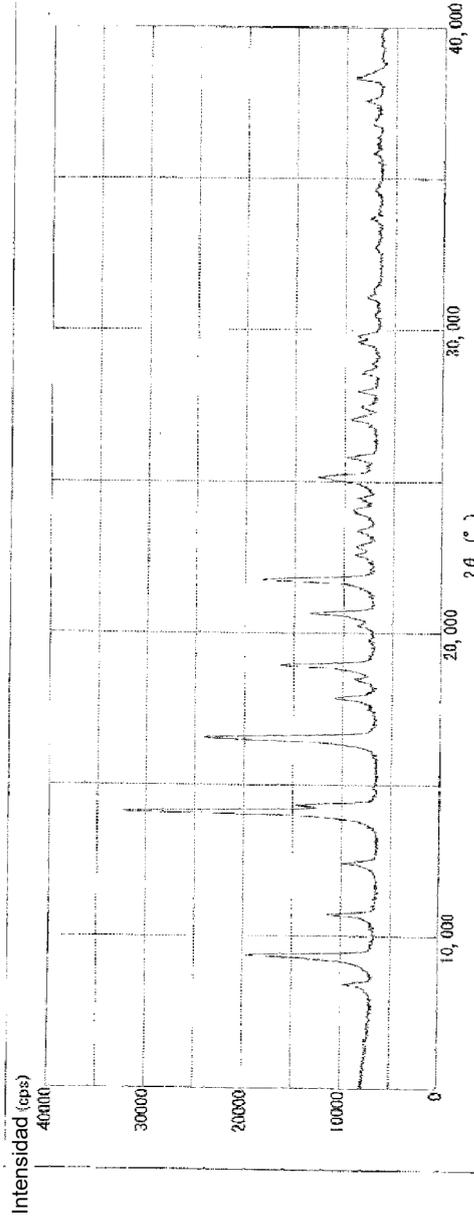


Fig. 2

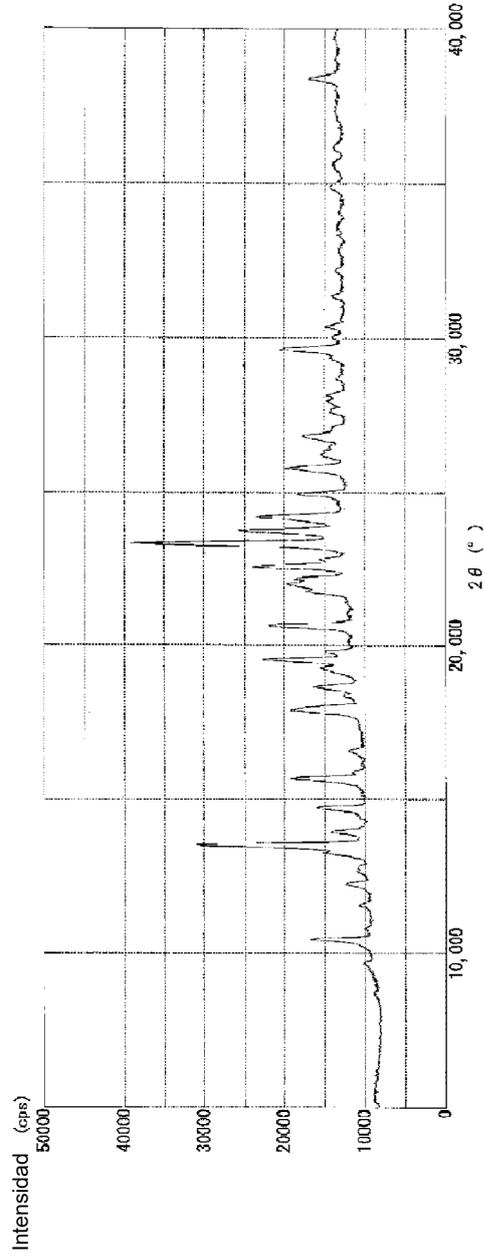


Fig. 3

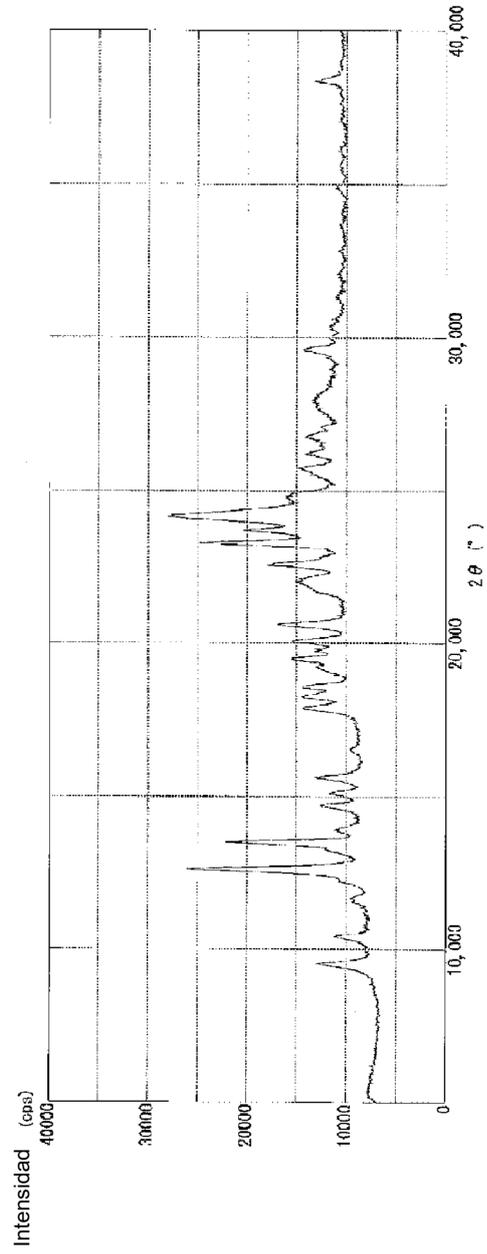


Fig. 4

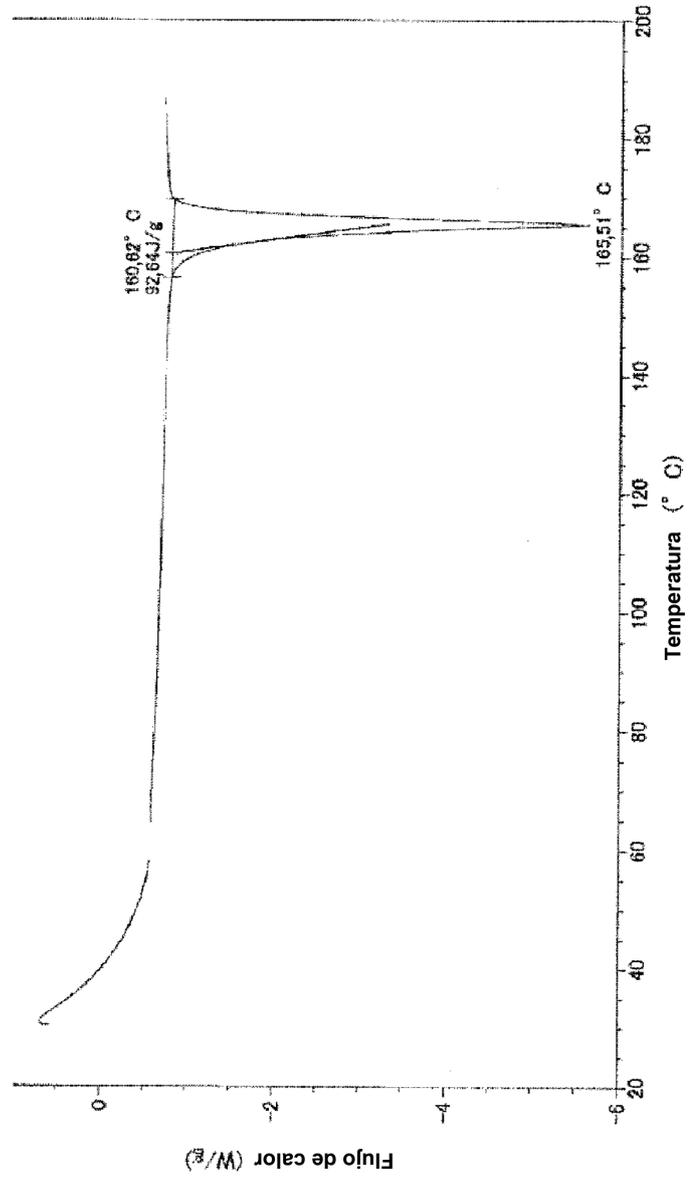


Fig. 5

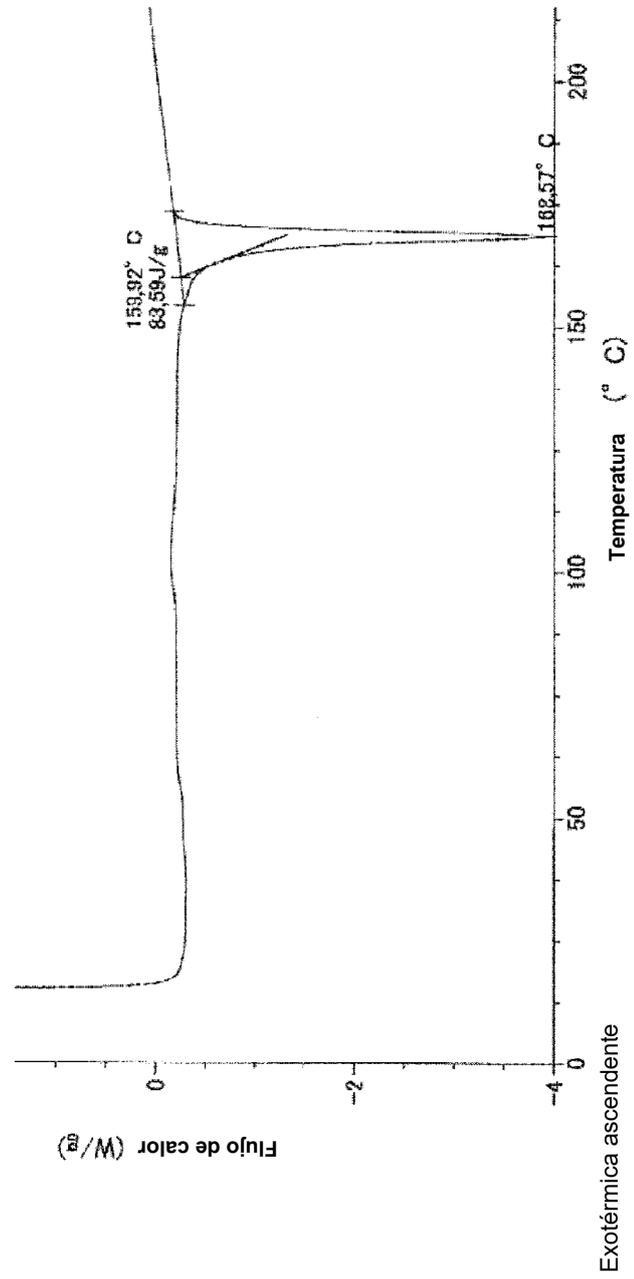


Fig. 6

