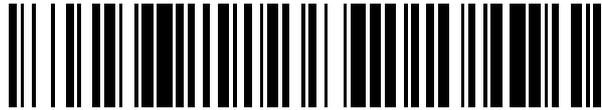


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 699**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2009 E 09764118 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2350046**

54 Título: **Método de preparación de una forma cristalina no susceptible de hidratarse**

30 Prioridad:

14.11.2008 US 114629 P

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

04.03.2014

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898, US**

72 Inventor/es:

OBERHOLZER, MATTHEW, RICHARD

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 699 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

Método de preparación de una forma cristalina no susceptible de hidratarse

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un método de preparación de una forma cristalina no susceptible de hidratarse a partir de una forma cristalina susceptible de hidratarse de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

Antecedentes de la invención

10 Las publicaciones de patente PCT WO 04/067528 y WO 06/062978 describen métodos para la preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 1), así como la utilidad de este compuesto como insecticida. El documento WO 06/062978 describe, además, la purificación del Compuesto 1 por recristalización en 1-propanol.

15 En la técnica se conoce bien que ciertos compuestos cristalinos pueden existir como polimorfos. El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede cristalizarse en distintas formas cristalinas, y estas formas tienen distintas disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Si bien los polimorfos pueden tener la misma composición química, también pueden diferir en su composición debido a la presencia o ausencia de agua u otras moléculas co-cristalizadas, que pueden estar unidas débil o fuertemente en la red. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas, tales como forma cristalina, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, capacidad de suspensión, velocidad de disolución y disponibilidad biológica.

20 Hasta ahora no ha sido posible predecir la presencia y el número de polimorfos cristalinos de cualquier compuesto, ni las propiedades físico-químicas particulares de cualquier polimorfo particular. De manera más importante, la estabilidad termodinámica y el comportamiento potencialmente diferente después de la administración en organismos vivos no pueden determinarse con anticipación.

Sumario de la invención

25 Esta invención se dirige a un método de preparación del Polimorfo A del Compuesto 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene por lo menos las posiciones de reflexión 2θ : 6,78, 11,09, 19,94, 20,99, 26,57, 26,98 y 31,52; que comprende calentar a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y el punto de ebullición del disolvente, una mezcla que comprende (a) un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, *n*-heptano, 1-clorobutano, tolueno, 1-butanol y 1-pentanol, y el Polimorfo B del Compuesto 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X
30 que tiene por lo menos las posiciones de reflexión 2θ : 7,43, 9,89, 18,68, 19,36, 22,16, 23,09 y 25,70.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del Polimorfo A del Compuesto 1, que muestra el recuento de intensidad absoluta comparado gráficamente con las posiciones de reflexión 2θ .

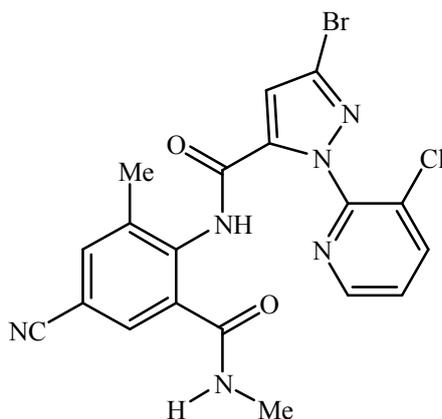
35 La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del Polimorfo B del Compuesto 1, que muestra el recuento de intensidad absoluta comparado gráficamente con las posiciones de reflexión 2θ .

Descripción detallada de la invención

40 Tal como se utilizan en esta memoria, los términos y expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", o cualquier otra variación de éstos, pretenden abarcar una inclusión no excluyente. Por ejemplo, una composición, un proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente sólo a esos elementos, sino que puede incluir otros elementos que no estén expresamente listados o sean inherentes a tal composición, proceso, método, artículo o aparato. Además, a menos que se especifique expresamente lo contrario, "o" se refiere a un incluyente y no a un "o" excluyente. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante cualquiera de los siguientes criterios: A es verdadero (o presente) y B es falso (o no presente), A es falso (o no presente) y B es verdadero (o presente), y tanto A como B son verdaderos (o presentes).

45 Asimismo, los artículos indefinidos "un(a)" y "unos(as)" que preceden un elemento o componente de la invención están previstos para ser no restrictivos con respecto a la cantidad de instancias (es decir, incidencias) del elemento o componente. Por consiguiente, "un(a)" o "unos(as)" deben interpretarse para incluir uno o por lo menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente también incluye el plural, a menos que el número obviamente implique que es singular.

50 El Compuesto 1 es 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida y tiene la siguiente estructura química:



1

El Compuesto 1 puede existir en más de una forma cristalina (es decir, polimorfo). Una persona con experiencia en la técnica apreciará que un polimorfo del Compuesto 1 puede exhibir efectos beneficiosos (por ejemplo, idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, rendimiento biológico mejorado) comparado con otro polimorfo o una mezcla de polimorfos del mismo Compuesto 1. Las diferencias con respecto a estabilidad química, filtrabilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad del sólido y fluidez pueden tener un efecto significativo sobre el desarrollo de los métodos de producción y las formulaciones, y sobre la calidad y eficacia de los agentes de tratamiento de plantas.

Ahora, se ha descubierto un método para la preparación de un polimorfo no susceptible de hidratarse del Compuesto 1 (Polimorfo A) a partir de un polimorfo susceptible de hidratarse del Compuesto 1 (Polimorfo B) que, típicamente, se forma, inicialmente, mediante procesos de preparación del Compuesto 1. El contenido de agua del Polimorfo B cambia significativamente al ser expuesto a variaciones en la humedad atmosférica. A diferencia del Polimorfo B, el Polimorfo A no gana ni pierde cantidades de agua cuando es sometido a variaciones en la humedad atmosférica. Además, típicamente, el Polimorfo A no se convierte en Polimorfo B durante almacenamiento a largo plazo. Esta estabilidad sorprendente facilita un ensayo más consistente del Compuesto 1. Estas características también hacen que el Polimorfo A del Compuesto 1 sea adecuado para la producción de formulaciones sólidas estables de larga duración, permitiendo que se especifique un contenido de ingrediente activo estable.

Además, el Polimorfo A tiene una forma física que permite una filtración más eficaz, comparada con el Polimorfo B. Durante la síntesis y el aislamiento a gran escala, la mayor facilidad en la separación del Polimorfo A puede disminuir los costos del proceso de fabricación.

La difracción de rayos X en polvo se utiliza para identificar las fases cristalizadas de los dos Polimorfos A y B del Compuesto 1. Para caracterizar los Polimorfos A y B se obtuvieron datos con un difractómetro de polvo automático Philips X'PERT, Modelo 3040. Muestras a temperatura ambiente se hicieron funcionar en modo discontinuo con un cambiador de muestras multi-posición Modelo PW 1775 o Modelo PW 3065. El difractómetro estaba equipado con una ranura variable automática, un contador proporcional de xenon y un monocromador de grafito. La radiación era Cu ($K\alpha$), 45 kV, 40 mA. Las muestras se prepararon como un frotis seco sobre un soporte de especímenes de vidrio con detección de fondo reducida. Los datos se recopilaron en ángulos 2θ de 2 a 60 grados, usando una exploración continua con un tamaño de etapa equivalente de 0,03 grados y un tiempo de recuento de 2,0 segundos por etapa. Se usó el software MDI/Jade con la base de datos del Comité Internacional de Datos de Difracción (International Committee for Diffraction Data) para la identificación de fases y la comparación de los patrones de difracción de las muestras con los de materiales de referencia.

El patrón de difracción de rayos X en polvo del Polimorfo A del Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Los valores 2θ correspondientes se tabulan en la Tabla 1.

Tabla 1

Máximas de rayos X de 2θ para el Polimorfo A del Compuesto 1					
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6,78	19,94	27,59	34,64	41,54	50,87
11,09	20,99	28,39	35,21	42,38	51,77
11,82	22,01	28,70	36,02	42,97	52,91
13,90	22,53	29,27	36,32	43,62	53,60

Máximas de rayos X de 2θ para el Polimorfo A del Compuesto 1					
14,76	23,60	29,96	36,98	44,69	54,81
15,42	24,14	31,04	38,03	45,32	55,73
15,73	24,44	31,52	38,42	45,62	56,21
16,61	24,89	32,13	39,44	46,46	57,09
18,55	26,03	32,59	39,77	47,16	58,64
18,89	26,57	33,30	40,19	48,29	59,00
19,31	26,98	33,86	40,70	50,24	

El patrón de difracción de rayos X en polvo del Polimorfo B del Compuesto 1 se muestra en la Figura 2. Los valores 2θ correspondientes se tabulan en la Tabla 2.

Tabla 2

Máximas de rayos X de 2θ para el Polimorfo B del Compuesto 1					
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
4,63	16,38	23,09	30,77	39,96	50,18
7,43	16,81	24,11	31,37	40,43	51,68
9,08	17,47	24,63	33,14	41,72	51,89
9,89	17,84	25,70	34,40	42,68	52,73
10,42	18,11	26,51	34,97	43,19	56,80
12,30	18,68	27,05	35,81	44,21	57,35
12,59	19,36	27,35	36,83	44,99	
13,64	21,17	28,73	37,16	46,88	
13,94	21,68	29,24	38,37	47,30	
15,28	22,16	30,50	38,96	49,76	

- 5 Los polimorfos cristalinos del Compuesto 1 también pueden caracterizarse por espectroscopía IR. Se midieron los espectros IR en un espectrómetro de FTS 3000 FTIR (Varian, EE.UU.) usando un accesorio ATR Golden Gate para sólidos. Los espectros IR contienen los siguientes máximos de banda mostrados en la Tabla 3 (Polimorfo A) y Tabla 4 (Polimorfo B).

Tabla 3

Máximos de banda IR para el Polimorfo A del Compuesto 1		
Números de onda (cm ⁻¹)	Números de onda (cm ⁻¹)	Números de onda (cm ⁻¹)
3,380	1,490	1,074
3,125	1,456	1,044
3,051	1,419	1,024
2,242	1,357	962
1,691	1,341	814
1,633	1,302	763
1,587	1,261	
1,577	1,229	
1,544	1,160	
1,516	1,132	

Tabla 4

Máximos de banda IR para el Polimorfo B del Compuesto 1		
Números de onda (cm ⁻¹)	Números de onda (cm ⁻¹)	Números de onda (cm ⁻¹)
3,611	1,533	801
3,320	1,467	799
3,144	1,358	752
3,060	1,303	668
2,966	1,274	
2,942	1,145	
2,227	1,077	
1,672	1,046	
1,635	1,028	
1,594	962	

Los polimorfos cristalinos del Compuesto 1 también pueden caracterizarse y distinguirse entre sí por espectroscopía Raman e infrarroja cercana.

Realizaciones de la presente invención incluyen:

- 5 Realización 1. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es *n*-heptano.
- Realización 1a. El método de la Realización 1, en el que la temperatura oscila entre 40 y 100 °C.
- Realización 2. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es tolueno.
- Realización 2a. El método de la Realización 2, en el que la temperatura oscila entre 40 y 111 °C.
- 10 Realización 3. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es 1-clorobutano o 1-cloropentano.
- Realización 3a. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es 1-clorobutano.
- Realización 3b. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es 1-cloropentano.
- Realización 3c. El método de la Realización 3a, en el que la temperatura oscila entre 40 y 77 °C.
- Realización 4. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es 1-butanol o 1-pentanol.
- 15 Realización 4a. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es 1-butanol.
- Realización 4b. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es 1-pentanol.
- Realización 4c. El método de una cualquiera de las Realizaciones 4 a 4b, en el que la temperatura oscila entre 40 y 100 °C.
- Realización 5. El método descrito en el Sumario de la invención, en el que el disolvente es agua.
- Realización 5a. El método de la Realización 5, en el que la temperatura oscila entre 60 y 100 °C.
- 20 Realización 5b. El método de la Realización 5a, en el que la temperatura oscila entre 70 y 100 °C.
- Realización 5c. El método de la Realización 5a, en el que la temperatura oscila entre 70 y 90 °C.
- Realización 5d. El método de una cualquiera de las Realizaciones 5 a 5c, en el que la mezcla se calienta durante por lo menos 2 horas.
- Realización 5e. El método de la Realización 5d, en el que la mezcla se calienta durante no más de 48 horas.
- 25 Realización 5f. El método de la Realización 5e, en el que la mezcla se calienta durante no más de 24 horas.
- Realización 5g. El método de la Realización 5f, en el que la mezcla se calienta durante no más de aproximadamente 12 horas.

Realización 6. El método de cualquiera de las Realizaciones 5 a 5g, en el que la mezcla consiste en al menos 30 % de agua en peso.

Realización 6a. El método de la Realización 6, en el que la mezcla consiste en al menos 40 % de agua en peso.

Realización 6b. El método de la Realización 6a, en el que la mezcla consiste en al menos 80 % de agua en peso.

5 Realización 6c. El método de la Realización 6b, en el que la mezcla consiste en al menos 90 % de agua en peso.

Realización 6d. El método de la Realización 6c, en el que la mezcla consiste en al menos 95 % de agua en peso.

Realización 6e. El método de la Realización 6d, en el que la mezcla consiste en al menos 98 % de agua en peso.

10 Realización 7. El método descrito en el Sumario de la invención o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 6e, en el que 0,1–10 % en peso del Polimorfo A (del Compuesto 1), comparado con el peso del Polimorfo B, se añade a la mezcla antes del calentamiento.

Realización 7a. El método de la Realización 7, en el que 0,2–5 % en peso del Polimorfo A (del Compuesto 1), comparado con el peso del Polimorfo B, se añade a la mezcla antes del calentamiento.

15 El Polimorfo B del Compuesto 1 puede convertirse en el Polimorfo A del Compuesto 1 por calentamiento, en presencia de una fase líquida que comprende un disolvente seleccionado de determinados disolventes orgánicos (es decir, disolventes cuyas moléculas contienen al menos un átomo de carbono). Sólo determinados disolventes orgánicos resultan satisfactorios para esta conversión y no es posible la predicción más allá de los homólogos cercanos y, por lo tanto, la identificación de clases adecuadas de disolventes orgánicos requiere una experimentación. Sin embargo, se encontró que las clases de disolventes orgánicos que, por lo general, funcionan bien para la conversión del Polimorfo B en el Polimorfo A incluyen alcoholes de *n*-alquilo de C₃–C₈ (por ejemplo, *n*-propanol, *n*-butanol, *n*-pentanol), cloruros de *n*-alquilo de C₄–C₆ (por ejemplo, cloruro de *n*-butilo o cloruro de *n*-pentilo), alcanos de C₆–C₁₀ (por ejemplo, *n*-hexano, hexanos, *n*-heptano, heptanos), cicloalcanos de C₆–C₁₀, opcionalmente sustituidos con hasta 2 sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo de C₁–C₂ (por ejemplo, ciclohexano, metilciclohexano, cicloheptano), y benceno opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, seleccionados independientemente de alquilo de C₁–C₂ (p. ej. benceno, tolueno, xileno). Dado que el Polimorfo B comprende típicamente agua (como agua de hidratación y agua residual presente en, por ejemplo, una torta húmeda) y el Polimorfo A es anhidro, el agua se libera durante la conversión. La destilación azeotrópica puede usarse, frecuentemente, para separar agua de la mezcla de conversión del polimorfo.

25 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que el agua funciona muy bien como disolvente en la fase líquida calentada para convertir el Polimorfo B en Polimorfo A. Esto es particularmente inesperado, ya que puede anticiparse que el Polimorfo B, que puede alojar cantidades significativas de agua en su red cristalina, se ve favorecido frente al Polimorfo A anhidro en un medio acuoso. Sin embargo, ahora se ha encontrado que el agua es particularmente adecuada en la formación de la fase líquida para la conversión de Polimorfo B en Polimorfo A. La conversión prosigue hasta cerca del 100 % de compleción y con altos rendimientos en períodos de tiempo convenientes comercialmente, a temperaturas que no exceden aproximadamente 100 °C (es decir, el punto de ebullición normal del agua). El agua no sólo es mucho menos cara que los disolventes orgánicos, sino que, dado que el Polimorfo A tiene poca solubilidad en agua, se puede aislar fácilmente mediante filtración. Alternativamente, si el Polimorfo A se encuentra en una alta concentración en el agua, el Polimorfo A puede aislarse por evaporación del agua. A diferencia de los disolventes orgánicos, el agua evaporada de la mezcla no necesita ser atrapada.

30 En una Realización del presente método, la mezcla que comprende el Polimorfo B y agua (junto con cantidades crecientes de Polimorfo A) incluye una fase sólida que comprende cantidades decrecientes de Polimorfo B y cantidades crecientes de Polimorfo A, junto con una fase líquida que comprende agua y, opcionalmente, otros disolventes. Típicamente, los otros disolventes opcionales se seleccionan de disolventes orgánicos solubles en agua, aunque también pueden utilizarse disolventes orgánicos con baja solubilidad en agua. Por lo tanto, típicamente la fase líquida de la mezcla en esta realización del presente método consiste en al menos aproximadamente 50 % y, más típicamente, por lo menos aproximadamente 80 %, 90 % o 95 % y, más típicamente, por lo menos aproximadamente 98 % de agua en peso.

35 El método de la realización descrita anteriormente proporciona medios para convertir el Polimorfo B del Compuesto 1 en el Polimorfo A del Compuesto 1, mediante calentamiento de una mezcla que comprende Polimorfo B del Compuesto 1 y agua. Típicamente, se coloca una mezcla del Polimorfo B sólido del Compuesto 1 y agua, en forma de una suspensión o suspensión pastosa, dentro de un recipiente de tamaño adecuado equipado con medios para mezclar y calentar la mezcla. La mezcla se calienta después con mezcladura durante un período de tiempo lo suficientemente largo como para completar la conversión de Polimorfo B en Polimorfo A. Los métodos de mezcladura pueden ser internos (por ejemplo, una varilla de agitación o un agitador superior) o externos (por ejemplo, girando o agitando el recipiente de reacción). Habitualmente es ventajoso añadir cristales iniciadores del Polimorfo A a la mezcla que contiene Polimorfo B, antes del calentamiento. La adición de cristales iniciadores reduce el tiempo total de conversión y, en algunos casos, reduce la temperatura necesaria para que se produzca la conversión. Después de la conversión de Polimorfo B en Polimorfo A, la mezcla se enfría y el producto se aísla. Dependiendo de las cantidades relativas de las

fases sólidas y líquidas, el aislamiento del producto puede implicar el secado adicional de una suspensión pastosa o, si la mezcla es una suspensión, filtración seguida de lavado opcional y, después, secado.

5 La cantidad de agua en la mezcla puede variarse para adaptar distintos equipos de proceso. Por ejemplo, el uso de un gran exceso de agua (es decir, donde el agua es una fase líquida en la que los cristales del Polimorfo B se suspenden) facilita la agitación con un equipo convencional tal como un agitador superior. Sin embargo, esta suspensión requiere una energía significativa para que se caliente a la temperatura deseada. Después de que se completa la conversión en Polimorfo A de Compuesto 1, la suspensión puede filtrarse para aislar el producto sólido. Este producto sólido húmedo, o torta húmeda, puede secarse adicionalmente para obtener un producto cristalino adecuado para la preparación de composiciones de formulación que no incluyen agua, o puede utilizarse directamente para preparar composiciones de formulación acuosas (p. ej., concentrados de suspensión acuosa).

10 Una Realización preferida del presente método comprende preparar la mezcla de Polimorfo B del Compuesto 1 y agua como una suspensión que contiene sólo la cantidad de agua necesaria para facilitar la mezcladura. El uso de una cantidad menor de agua resulta ventajoso, porque se requiere menos energía para calentar la suspensión a la temperatura deseada. Además, no es necesario realizar una etapa separada de filtración para aislar los cristales de Polimorfo A, ya que los cristales de Polimorfo A pueden aislarse simplemente mediante el secado de la suspensión. Dependiendo de la configuración del recipiente usado para la conversión de Polimorfo B en Polimorfo A, puede resultar ventajoso realizar este proceso de secado directamente en el propio recipiente. En procesos comerciales a gran escala, obviar la necesidad de transferir un sólido de un recipiente a otro resulta en un ahorro de costos significativo. Alternativamente, los cristales de Polimorfo A pueden transferirse a otro recipiente adecuado para secarlos adicionalmente.

15 Por lo tanto, en una Realización preferida de esta invención, los cristales de Polimorfo B del Compuesto 1 se combinan con agua para formar una suspensión que típicamente contiene 20-60 % en peso de contenido de agua, más típicamente 30-50 % en peso de contenido de agua, y lo más típicamente 40 % en peso de contenido de agua.

20 Sin una elaboración adicional, se considera que, utilizando la descripción precedente, un experto en la técnica puede utilizar al máximo la presente invención. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos deben interpretarse como meramente ilustrativos y de ninguna manera limitantes de la descripción. El material de partida para cada uno de los Ejemplos puede no haberse preparado, necesariamente, con el mismo proceso preparatorio. Los porcentajes son en peso, excepto donde se indique de otra manera.

25 A continuación se proporcionan ejemplos específicos de la conversión de Polimorfo B de Compuesto 1 en Polimorfo A de Compuesto 1.

Ejemplo 1

Preparación de Polimorfo A de Compuesto 1 (usando una suspensión en agua)

35 Se cargó un reactor cilíndrico encamisado, de 250-mL y fondo plano (de aproximadamente 6 cm de diámetro interior, Wilmad-LabGlass) con una torta húmeda con agua de Polimorfo B de Compuesto 1 (67,8 g, obtenida siguiendo el proceso del Ejemplo 15 de la publicación de patente PCT WO 06/062978, excepto que la torta de producto aislada se lavó con agua adicional; la torta húmeda con agua no se secó y se usó sin más tratamiento). La torta húmeda con agua tenía un contenido total de humedad de aproximadamente 40 % en peso, incluido aproximadamente 1 % de acetonitrilo residual. Después, se añadieron al reactor, como cristales iniciadores, 2,0 g de Polimorfo A de Compuesto 1 (preparado calentando y secando azeotrópicamente una suspensión de Polimorfo B en heptano; 97,4 % de Polimorfo A por análisis IR cercano). Se instaló una agitación superior usando un impulsor de vidrio, de ángulo de 45 grados y cuatro cuchillas, con un diámetro total de 4,5 cm y una altura de cuchillas proyectada de aproximadamente 2,2 cm. Se colocó la tapa del reactor y se insertó un termopar a través de una abertura de la tapa. Todas las otras aberturas de la tapa se taparon para evitar la evaporación de la humedad de la mezcla. Se comenzó la agitación a aproximadamente 40 21 revoluciones por minuto. Se hizo circular por la camisa del reactor aceite caliente de un calentador/enfriador configurado para mantener 83 °C, y los contenidos del reactor se dejaron calentar y mezclar durante 6,25 horas, después de lo cual los contenidos del reactor se enfriaron y se dejaron reposar sin mezclar durante la noche. Al día siguiente, se reiniciaron el calentamiento y la mezcladura utilizando las mismas condiciones, y se mantuvieron durante 45 7,25 h. Las muestras se retiraron del reactor durante los períodos de calentamiento, después de detener la agitación y quitar la tapa del reactor. Antes de tomar cada una de las muestras, los contenidos del reactor se mezclaron a fondo manualmente con una espátula, para asegurar la uniformidad. Se retiró una muestra con un peso de entre 1 y 3 g, y después se colocó en un horno de vacío y se secó durante la noche a aproximadamente 50 °C y 17-40 kPa bajo un flujo suave de nitrógeno. Después, se analizó la muestra por análisis IR cercano en busca de forma cristalina. Los resultados del ensayo de la forma cristalina para las muestras fueron los siguientes:

Tabla 5

Conversión de Polimorfo B en Polimorfo A	
Tiempo (h)	% de Polimorfo A ^(a)

2	29,8
3	60,1
6,25	85,5
8,5	96,1
10,5	96,9
13,5	97,2
(a) según se determinó por análisis por IR cercano	

Después de calentar durante un total de 13,5 h, el reactor se enfrió a 25 °C y el contenido del reactor se transfirió a un plato de secado y se secó durante una noche en un horno de vacío a 50 °C y 17-40 kPa bajo un flujo suave de nitrógeno, para obtener 28,2 gramos del Polimorfo A seco del Compuesto 1 (92,3 % puro por ensayo de HPLC, 0,1 % H₂O por valoración Karl Fisher).

5 Ejemplo 2

Preparación de Polimorfo A de Compuesto 1 (usando una suspensión en agua)

Se cargó un matraz de 100-mL, de fondo redondo, con Polimorfo B de Compuesto 1 (5,00 gramos, preparado de conformidad con el proceso del Ejemplo 15 en la publicación de patente PCT WO 06/062978 sin recristalización en 1-propanol, 4,2 % de Polimorfo A por análisis por IR cercano), Polimorfo A de Compuesto 1 (preparado de conformidad con el proceso del Ejemplo 15 en el documento WO 06/062978, incluyendo recristalización en 1-propanol, 0,05 g, 97,0 % de Polimorfo A por análisis IR cercano) y agua (15 mL). La mezcla se hizo rotar durante 4 h en un baño de agua calentado a 70 °C. Después de enfriar a 25 °C, la mezcla se filtró, se lavó con unas pocas pequeñas partes de agua y se secó en un horno de vacío a 60 °C y 17-40 kPa para obtener Polimorfo A de Compuesto 1 (96,8 % de Polimorfo A por análisis por IR cercano), 4,74 g (93,9 % de recuperación), fusión 218-220 °C.

15 Ejemplo 3

Preparación de Polimorfo A de Compuesto 1 (usando una suspensión en *n*-heptano)

Un reactor cilíndrico encamisado de vidrio, de 6 L, provisto de agitación superior, un termopar, un tubo de inmersión de muestreo, entrada de nitrógeno, cabezal de reflujo de destilación y un condensador de reflujo enfriado por un enfriador de circulación en circuito cerrado llenado con 50:50 glicol:fluido acuoso se cargó con Polimorfo B de Compuesto 1 (906,1 g de torta húmeda con agua, aproximadamente 40 % de humedad determinada por la pérdida de peso después del secado; preparada de acuerdo con el proceso del Ejemplo 15 de la publicación de patente PCT WO 06/062978 sin recristalización en 1-propanol, y sin secado; el polimorfo B, según se determinó por difracción de rayos X). La temperatura del enfriador se ajustó a 5 °C. Después de lavar el reactor con nitrógeno, el reactor se cargó con 500 mL de *n*-heptano reciente y 2000 mL de filtrado de *n*-heptano reciclado de procesos idénticos a los que se describieron en el presente ejemplo. El reactor se volvió a lavar con nitrógeno, se comenzó la agitación y la mezcla de reacción se calentó a un punto de ajuste de la camisa de 97,5 °C. La mezcla de reacción comenzó a hervir cuando la temperatura de la mezcla alcanzó aproximadamente 80 °C a presión atmosférica, y el condensado (es decir, vapores condensados) se dirigieron desde la toma del condensador de reflujo a un cilindro aforado de 1000 mL modificado con una toma inferior. El condensado formó dos capas separadas de líquido transparente. La capa inferior del condensado, que estaba constituida por agua, se sacó periódicamente del cilindro aforado y se pesó. Se volvieron a colocar aproximadamente 350 mL de *n*-heptano reciente en el reactor para compensar la pérdida del *n*-heptano eliminado a través del cilindro de recolección de condensado. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó gradualmente a medida que se retiraba agua del sistema. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 90 °C, el punto de ajuste de la camisa se elevó a 110 °C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente dos horas adicionales. Se tomaron muestras de la mezcla de reacción periódicamente mediante el tubo de inmersión de muestras. Las muestras se filtraron, la torta húmeda resultante se recuperó, se secó en un horno de vacío y se ensayó por análisis por IR cercano. Los resultados del ensayo de la forma cristalina para las muestras eran los siguientes:

Tabla 6

Conversión de Polimorfo B en Polimorfo A		
Tiempo (min.) ^(a)	Temp. de suspensión (°C)	% Polimorfo A ^(b)
289	87,5	82,8
319	95,2	85,5
349	97,9	96,1
409	98,7	97,4
(a) Como se determinó desde el comienzo de la aparición del condensado		
(b) Como se determinó por análisis por IR cercano		

5 El volumen total de la capa acuosa separada del destilado era de 363 mL. El reactor se enfrió a 25 °C y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se agitó brevemente para ayudar en la descarga de la suspensión cristalina hacia un embudo de filtración de vidrio tosco fritado, y la suspensión se filtró en vacío. El filtrado se recicló y se usó para enjuagar el producto residual desde el reactor hacia el filtro. La torta húmeda se secó en un horno de vacío durante la noche a 80 °C, bajo una leve purga de nitrógeno, para proporcionar 529,5 g de producto. Se encontró que el producto seco era Polimorfo A, mediante análisis por IR cercano y difracción de rayos X (97,1 % de Polimorfo A por análisis por IR cercano).

Ejemplo 4

10 Preparación de Polimorfo A de Compuesto 1 (usando una suspensión en 1-clorobutano)

15 Se cargó un vial de vidrio con tapa a rosca con Polimorfo B de Compuesto 1 (0,509 g), el Polimorfo A de Compuesto 1 (0,503 g, preparado a partir de Polimorfo B mediante un proceso similar al Ejemplo 3) y 1-clorobutano (5,8 g). Se añadió una varilla de agitación magnética y se cerró el vial. El vial se colocó en una bandeja de aluminio en la parte superior de una placa de agitación magnética calentada. La bandeja de aluminio se calentó hasta 45 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 27 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró mediante un embudo Büchner utilizando vacío. La torta de filtración se secó al aire durante aproximadamente 30 minutos, y después se transfirió a un nuevo vial de vidrio. El vial se cubrió con tela y se colocó en un horno de vacío mantenido a 60-70 °C y 17-40 kPa durante aproximadamente 3 días. Los sólidos secados se analizaron por IR cercano y se encontró que eran 94,7 % de Polimorfo A.

20 Ejemplo 5

Preparación de Polimorfo A de Compuesto 1 (usando una suspensión en tolueno)

25 Un reactor cilíndrico encamisado de vidrio, de 1000 mL, provisto de agitación superior, condensador de reflujo y una trampa Dean-Stark, un termopar y un embudo adicional se cargó con Polimorfo B de Compuesto 1 (100 g, obtenido siguiendo el proceso del Ejemplo 15 de la publicación de patente PCT WO 06/062978, excepto que la torta de producto aislada se resuspendió en una mezcla de acetonitrilo/agua, se filtró y se secó; el Polimorfo B se confirmó por difracción de rayos X). Después de lavar el reactor con nitrógeno, el reactor se cargó con 500 mL de tolueno, y el contenido del reactor se mezcló para formar una suspensión. La suspensión se calentó elevando la temperatura del fluido de la camisa a 120 °C. El condensado comenzó a acumularse cuando la suspensión alcanzó 102,6 °C y se recogió en la trampa Dean-Stark. Después de aproximadamente una hora a reflujo, se separaron 4,4 g de la capa inferior (acuosa) de la trampa. Después de veinte minutos más, la suspensión parecía más diluida y consistía en partículas sólidas grandes que se asentaban rápidamente en el fondo del reactor, cuando la agitación se detenía temporalmente. Después de un tiempo total de aproximadamente dos horas a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. La mezcla de reacción se descargó y se filtró usando vacío, para obtener una torta húmeda que tenía el aspecto de arena. La torta de producto se lavó con un total de 150 mL de tolueno reciente en dos partes y, después, se transfirió a un plato de secado. La torta de producto se secó en un horno de vacío a 100 °C y 17-40 kPa con una leve purga de nitrógeno durante tres días. Se determinó que el producto seco era Polimorfo A de Compuesto 1 (92,2 gramos) por difracción de rayos X; el análisis por IR cercano demostró que el producto era 95,6 % del Polimorfo A.

Ejemplo 6

40 Preparación de Polimorfo A del Compuesto 1 (usando una suspensión en 1-butanol)

Se cargó un vial de vidrio con tapa a rosca con el Polimorfo B del Compuesto 1 (0,572 g), Polimorfo A de Compuesto 1 (0,578 g, preparado mediante un proceso similar al Ejemplo 3) y 1-butanol (4,0 g). Se añadió una varilla de agitación magnética y se cerró el vial. El vial se colocó en una bandeja de aluminio en la parte superior de una placa de agitación magnética calentada. La bandeja de aluminio se calentó a 60 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura

5 durante aproximadamente 24 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró mediante un embudo Büchner usando vacío. La torta de filtración se secó al aire durante aproximadamente 30 minutos y, después, se transfirió a un nuevo vial de vidrio. El vial se cubrió con tela y se colocó en un horno de vacío mantenido a aproximadamente 60 °C y 17-40 kPa, durante aproximadamente 3 días. Los sólidos secados se analizaron por IR cercano y se encontró que eran 96,7 % de Polimorfo A.

Ejemplo 7

Preparación de Polimorfo A de Compuesto 1 (usando una suspensión en 1-pentanol)

10 Se cargó un vial de vidrio con tapa rosca con Polimorfo B de Compuesto 1 (0,611 g), Polimorfo A de Compuesto 1 (0,605 g, preparado a partir de Polimorfo B mediante un proceso similar al del Ejemplo 3) y 1-pentanol (4,0 g). Se añadió una varilla de agitación magnética y se cerró el vial. El vial se colocó en una bandeja de aluminio en la parte superior de una placa de agitación magnética calentada. La bandeja de aluminio se calentó a 60 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 24 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró mediante un embudo Büchner utilizando vacío. La torta de filtración se secó al aire durante aproximadamente 30 minutos y, después, se transfirió a un nuevo vial de vidrio. El vial se cubrió con tela y se colocó en un horno de vacío mantenido a aproximadamente 60 °C y 17-40 kPa, durante aproximadamente 3 días. Los sólidos secados se analizaron por IR cercano y se encontró que eran 97,2 % de Polimorfo A.

15

REIVINDICACIONES

1.- Un método para preparar Polimorfo A de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida; caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ

20
6,78
11,09
19,94
20,99
26,57
26,98
31,52

5 que comprende calentar a una temperatura entre 40°C y el punto de ebullición del disolvente una mezcla que comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, *n*-heptano, 1-clorobutano, tolueno, 1-butanol y 1-pentanol, y Polimorfo B de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida; caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ

20
7,43
9,89
18,68
19,36
22,16
23,09
25,70

2.- El método de la reivindicación 1, en el que el disolvente es *n*-heptano.

10 3.- El método de la reivindicación 1, en el que el disolvente es tolueno.

4.- El método de la reivindicación 1, en el que el disolvente es 1-clorobutano.

5.- El método de la reivindicación 1, en el que el disolvente es 1-butanol o 1-pentanol.

6.- El método de la reivindicación 1, en el que el disolvente es agua.

7.- El método de la reivindicación 6, en el que la temperatura oscila entre 60 y 100 °C.

15 8.- El método de la reivindicación 7, en el que la temperatura oscila entre 70 y 100 °C.

9.- El método de la reivindicación 8, en el que la temperatura oscila entre 70 y 90 °C.

10.- El método de la reivindicación 6, en el que la mezcla se calienta durante al menos 2 horas.

11.- El método de la reivindicación 10, en el que la mezcla se calienta durante no más de 48 horas.

12.- El método de la reivindicación 11, en el que la mezcla se calienta durante no más de 24 horas.

20 13.- El método de la reivindicación 12, en el que la mezcla se calienta durante no más de 12 horas.

14.- El método de la reivindicación 6, en el que aproximadamente 0,1-10 % en peso de Polimorfo A, con relación al peso de Polimorfo B, se añade a la mezcla antes del calentamiento.

15.- El método de la reivindicación 14, en el que 0,2-5 % en peso de Polimorfo A, con relación al peso de Polimorfo B, se añade a la mezcla antes del calentamiento.