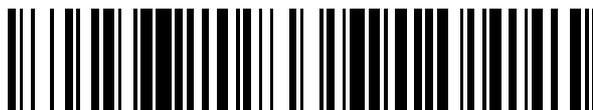


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 671**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2011 E 11798182 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2592080**

54 Título: **Crystal de sal de un compuesto de piridina fusionado**

30 Prioridad:

23.06.2010 JP 2010143226

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

14.04.2016

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KIKUCHI, TAKASHI;
GATO, KATSUHIKO;
MUKOYOSHI, KOICHIRO;
KITAMURA, TSUYOSHI;
KAWAKAMI, TAKESHI y
YASUDA, HIRONOBU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 566 671 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 sal de un compuesto de piridina fusionado****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una sal y/o cristal de 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida, que es útil como material a granel para la preparación de un producto farmacéutico.

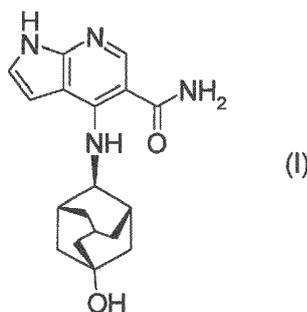
10

Técnica anterior

En el Documento de Patente 1 se describen un compuesto heterocíclico fusionado y una sal del mismo, que tienen una excelente actividad inhibidora de JAK3, y por tanto son útiles como agente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades causadas por la transducción de señales de citoquinas no deseables (por ejemplo, el rechazo durante el trasplante de donante vivo, el reumatismo, la psoriasis, las enfermedades autoinmunitarias, el asma, la dermatitis atópica, la enfermedad de Alzheimer, y la enfermedad aterosclerótica, etc.), o enfermedades causadas por la transducción de señales de citoquinas anormales (por ejemplo, el cáncer y la leucemia, etc.). Entre estos, la 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida representada por la siguiente fórmula (I), como se describe en el compuesto del Ejemplo Ej. 121, es un compuesto que exhibe una excelente actividad y se espera que actúe en particular como un agente para inhibir la reacción de rechazo durante el trasplante de órganos/tejidos o para el tratamiento de reumatismo, la psoriasis, o similares.

20

[Quim. 1]



25

La estabilidad en estado sólido de un compuesto para ser un candidato de desarrollo de un fármaco es un factor importante en las operaciones industriales, así como el mantenimiento de la calidad. Para la estabilidad de la propia sustancia farmacológica, es necesario evaluar la estabilidad de la calidad requerida para mantener la eficacia y la seguridad de los productos farmacéuticos, y obtener la información necesaria para determinar los métodos de almacenamiento y la vida útil de los productos farmacéuticos. Por lo tanto, una prueba de estabilidad se considera como una de las pruebas más importantes para la preparación de productos farmacéuticos (Thermal Measurement, 2004, 31(2), págs. 80-86).

30

En el Documento de Patente 1, se describe una forma libre del compuesto de la fórmula (I), pero no se describe un cristal del compuesto. Existe una demanda de un material a granel para la preparación de un producto farmacéutico, que es adecuado para la formulación y es fisicoquímicamente estable en términos de garantía de calidad.

35

Técnica relacionada**40 Documento de Patente**

Documento de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional WO 2007/077949

Descripción de la invención

45

Problemas a resolver por la invención

Se proporcionan una sal y/o cristal de 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida que tiene estabilidad en estado sólido que es adecuada como material a granel para la preparación de un producto farmacéutico, y una preparación sólida que incluye el mismo se proporcionan.

50

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han realizado extensos estudios para obtener un sólido que tiene estabilidad y solubilidad adecuadas como material a granel de un fármaco con un compuesto de la fórmula (I). Se han realizado intentos para preparar muchas sales, específicamente hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, mesilato, tosilato, fosfato, succinato, L-tartrato, fumarato, y L-maleato, además de las muestras cristalinas de las formas libres, y han investigado adicionalmente las condiciones de cristalización, y, como resultado, han preparado una serie de formas cristalinas, incluyendo formas polimórficas cristalinas. Sin embargo, fue difícil encontrar una sal y/o un cristal que tuviera la estabilidad fisicoquímica y la solubilidad compatibles con la dosis clínica estimada. En consecuencia, los autores de la presente invención han tratado de mejorar la solubilidad mediante la formulación del compuesto de la fórmula (I) en una preparación en forma de una dispersión sólida, y se han buscado adicionalmente una forma cristalina con un índice de solubilidad en un disolvente orgánico utilizado para una dispersión sólida, específicamente EtOH hidratado. Como resultado, solamente han encontrado que los cristales de succinato, hidrobromuro, e hidrocloreto tienen cada uno la solubilidad adecuada para una preparación de la dispersión sólida. Como resultado de la búsqueda, han encontrado que un cristal de bromhidrato tiene una excelente estabilidad de almacenamiento en un estado sólido y tiene propiedades adecuadas como material a granel para la preparación de un producto farmacéutico.

Específicamente, la presente invención se refiere a una preparación sólida de hidrobromuro de 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida, o cristales del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En cierta realización, la preparación sólida es una preparación sólida que incluye hidrobromuro y un portador farmacéuticamente aceptable, y en otra realización, una preparación sólida de un cristal de hidrobromuro y un portador farmacéuticamente aceptable. Además, en cierta realización, la preparación sólida es una preparación sólida que incluye una dispersión sólida obtenida mediante la disolución de hidrobromuro de 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida, y cristales del mismo, y un portador polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable en un co-disolvente, y a continuación secando. En otra realización, la preparación sólida es una preparación sólida que incluye una dispersión sólida que contiene hidrobromuro de 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Además, la presente invención se refiere a un cristal de hidrobromuro de 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida, que tiene propiedades adecuadas como material a granel para la preparación de un producto farmacéutico. En particular, la presente invención se refiere a cristales de la Forma B45, la Forma A87, la Forma A61, y la Forma A36 que tienen una excelente estabilidad en estado sólido y, en particular, un cristal de la Forma B45 que es el más estable. Por otra parte, se describe un cristal (Forma A24) de 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina succinato de 5-carboxamida y cristales (Forma A33 y la Forma A34) de 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Es decir, existen las siguientes polimorfos como el hidrobromuro de la presente invención, y la presente invención abarca tales formas polimórficas cristalinas individuales.

[A] Cristales de la Forma B45: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de alrededor de 9,0, 17,6, 18,1, 18,3, 23,0, y 27,3; y en cierta realización, cristales que tienen una temperatura de fusión de partida de alrededor de 315°C en el análisis TG/DTA.

[B] Cristales de la Forma A87: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de alrededor de 8,3, 13,4, 18,3, 19,3, 20,8, 25,1, y 28,6; y en cierta realización, cristales que tienen una temperatura de fusión de partida de alrededor de 319°C en el análisis TG/DTA.

[C] Cristales de la Forma A61: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de alrededor de 7,3, 13,8, 16,8, 18,4, 20,9, y 21,9; y en cierta realización, cristales que tienen una temperatura de fusión de partida de alrededor de 319°C en el análisis TG/DTA.

[D] Cristales de la Forma A36: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de alrededor de 8,9, 16,6, 17,9, 18,7, 21,3, y 23,8; y en cierta realización, cristales que tienen una temperatura de fusión de partida de alrededor de 312°C en el análisis TG/DTA.

[E] Cristales de la Forma B11: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de alrededor de 7,8, 12,8, 16,4, 17,1, 18,3, 24,7, 25,3 y 25,8; y en cierta realización, cristales que tienen temperaturas de eliminación del agua de cristalización a alrededor de 111°C y temperaturas de fusión de partida a alrededor de 315°C en el análisis TG/DTA.

[F] Cristales de la Forma B21: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de alrededor de 15,7, 17,5, 19,5, 20,5, 23,0, 23,7, y 27,0; y en cierta realización, cristales que tienen temperaturas de eliminación del agua de cristalización de alrededor de 82°C y temperaturas de fusión de partida a alrededor de 318°C en el análisis TG/DTA.

Adicionalmente, se describen los siguientes cristales de succinato 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida, y cristales de hidrocloreto de 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[G] Cristales de succinato de la Forma A24: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de aproximadamente 7,1, 12,8, 17,1, 17,6, y 24,3; y en cierta realización, cristales que tienen una temperatura de fusión de partida de aproximadamente 215°C en el análisis TG/DTA.

5 [H] Cristales de hidrocloreuro de la Forma A33: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de aproximadamente 8,7, 15,1, 16,8, 17,5, 19,9, 24,6, y 26,2; y en cierta realización, cristales que tienen una temperatura de fusión de partida de aproximadamente 270°C en el análisis TG/DTA.

10 [I] Cristales de hidrocloreuro de la Forma A34: Cristales que tienen picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de aproximadamente 7,9, 13,0, 13,4, 16,6, 17,1, y 25,4; y en cierta realización, cristales que tienen agua de temperaturas eliminación de cristalización a aproximadamente 110°C en el análisis TG/DTA.

15 Además, el término "aproximadamente" en los picos característicos de difracción de rayos X de polvo mostrados en ángulos 2θ denota $\pm 0,2^{\circ}$, en otra realización, $\pm 0,1^{\circ}$. Cada cristal puede estar caracterizado por un espectro de difracción de rayos X de polvo, pero con la difracción de rayos X de polvo, los intervalos de la red cristalina y los patrones generales son importantes para la identificación de los cristales en términos de las propiedades de los datos, y puesto que la intensidad relativa puede variar ligeramente dependiendo de la dirección del crecimiento de los cristales, el tamaño de las partículas, y las condiciones de medición, no debe interpretarse de forma rigurosa.

20 Además, en la temperatura de fusión de partida en el análisis térmico, el término "alrededor de" significa $\pm 2^{\circ}\text{C}$, y en otra realización, $\pm 1^{\circ}\text{C}$. Por ejemplo, la temperatura de fusión de partida de la Forma cristalina B45 significa aproximadamente 315°C, es decir, de 313 a 317°C. Los cristales respectivos pueden ser caracterizados en los resultados de cada análisis térmico, pero dado que la conclusión puede variar ligeramente en función del instrumento de medición, la tasa de aumento de la temperatura, o el análisis de los datos, no deben interpretarse de forma rigurosa.

25 Además, la presente invención se refiere a (1) una composición farmacéutica que incluye cualquiera de los cristales de [A] a [F] que se han descrito anteriormente, como ingrediente activo; (2) la composición farmacéutica que se ha descrito en el apartado (1), que es una composición farmacéutica para el tratamiento del rechazo durante el trasplante de donante vivo, el reumatismo, y/o psoriasis; (3) el uso de cualquier cristal de [A] a [F] que se ha descrito anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del rechazo durante el trasplante de donante vivo, el reumatismo, y/o la psoriasis; (4) cualquier cristal de [A] a [F] que se ha descrito anteriormente para el tratamiento del rechazo durante el trasplante de donante vivo, el reumatismo, y/o la psoriasis; (5) el uso de cualquier cristal de [A] a [F] que se ha descrito anteriormente para el tratamiento del rechazo durante el trasplante de donante vivo, el reumatismo, y/o la psoriasis.

Efectos de la invención

40 El hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida, y los cristales del mismo de la presente invención tienen solubilidad adecuada para un disolvente para una dispersión sólida, y son útiles como material a granel para la preparación de una preparación sólida, en particular, una preparación de dispersión sólida.

45 Además, el cristal de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida de la presente invención tiene una excelente estabilidad en estado sólido y, en particular, el cristal de la Forma B45 es útil como material a granel para la preparación de un producto farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

50 [Fig. 1] La Fig. 1 muestra una solubilidad de cada cristal de hidrobromuro de la presente invención, añadido a una solución acuosa EtOH 84% a cada temperatura.

[Fig. 2] La Fig. 2 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma B45 de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

55 [Fig. 3] La Fig. 3 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma A87 de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 4] La Fig. 4 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma A61 de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

60 [Fig. 5] La Fig. 5 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma A36 de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 6] La Fig. 6 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma B 11 de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b] monohidrato de hidrobromuro de piridin-5-carboxamida.

[Fig. 7] La Fig. 7 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma B21 de dihidrato de hidrobromuro 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)\text{-}5\text{-hidroxi-}2\text{-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 8] La Fig. 8 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma B45 de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 9] La Fig. 9 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma A87 de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 10] La Fig. 10 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma A61 de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 11] La Fig. 11 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma A36 de Hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 12] La Fig. 12 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma B11 de monohidrato de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 13] La Fig. 13 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma B21 de dihidrato de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 14] La Fig. 14 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la forma A24 de succinato de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 15] La Fig. 15 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma A24 de succinato de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 16] La Fig. 16 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma A33 de hidrocioruro anhidro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 17] La Fig. 17 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma de A33 de hidrocioruro anhidro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 18] La Fig. 18 muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de la Forma de A34 de hidrato de hidrocioruro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

[Fig. 19] La Fig. 19 muestra un diagrama de análisis térmico de un cristal de la Forma A34 de hidrato de hidrocioruro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle.

En la presente memoria, el término "forma libre" se refiere a 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida, que no forma una sal.

El término "hidrobromuro" se refiere a hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

La difracción de rayos X de polvo se mide utilizando RIGAKU RINT TTRII en las condiciones de un tubo: Cu, una corriente del tubo: 300 mA, una tensión del tubo, 50 kV, una anchura de muestreo: 0,02 °, una velocidad de barrido: 4 °/min, una longitud de onda: 1,54056 angstroms, y un ángulo de difracción de medición (2 θ): 2,5 a 40°.

La medición de RMN se realizó con un Varian INOVA600. En la medición del RMN, se determinó un valor del desplazamiento químico utilizando TMS (tetrametilsilano) como patrón interno. La medición del MS se realizó con un Water Acquity UPLC-ZQ. El análisis elemental se realizó usando un Elementer Vario ELII DIONEX DX-500.

El análisis térmico (TG/DTA) se realizó bajo las siguientes condiciones.

EXSTAR TG/DTA6200, fabricado por SII Nanotechnology, Inc., de la temperatura ambiente a 350°, una velocidad de aumento de la temperatura: 10°C/min, N₂ (100 mL/min), y una bandeja de muestras de aluminio.

Para el hidrato, el contenido de agua se midió de acuerdo con un método de Karl Fischer descrito en la Farmacopea Japonesa.

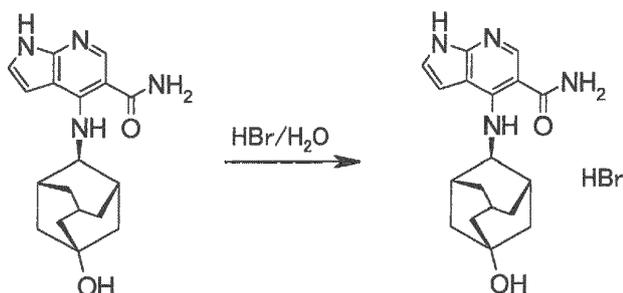
(Procedimiento de Producción general)

Se pueden preparar diversas sales de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida en la presente invención mediante el método siguiente. La 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida se disuelve en un disolvente que no interfiere en la reacción, y se añaden diferentes ácidos a la misma (en el caso de un sólido, se disuelven en un disolvente polar), seguido de agitación a una temperatura constante. La solución se calienta y se agita en un baño caliente de 70 a 100°C, y preferiblemente a 80°C durante 0,5 a 4 horas, y preferiblemente 1 hora, por lo general en condiciones de reflujo, después se dejó enfriar, y se agitó. El sólido obtenido mediante el uso de MeOH o MeCN como disolvente polar se puede recoger mediante filtración, y se secó para obtener diversas sales de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Por ejemplo, el hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-

carboxamida de la presente invención se puede preparar mediante el método siguiente.

[Quim. 2]



5 En un disolvente que por lo general no interfiere en la reacción de una solución acuosa de alcohol o similares, se utiliza ácido bromhídrico en una cantidad estequiométricamente equivalente o una cantidad en exceso, y se puede añadir 48% de ácido bromhídrico con cuidado, manteniendo la solución de reacción ácida en el intervalo de 0°C con calentamiento como temperatura de reacción. Para la acidez de la solución de reacción, el pH está preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 2,0.

10 El compuesto representado por la fórmula (I) es el isómero geométrico como se muestra mediante la fórmula, pero en algunos casos, no existe una mezcla del isómero geométrico con diferentes isómeros. Las sales y los cristales de la presente invención incluyen sales y los cristales de una mezcla de los isómeros geométricos de fórmula (I) y otros isómeros. En cierta realización, las sales y los cristales se forman con una mezcla que tiene una proporción de los isómeros geométricos de la fórmula (I) de 70% o más, 80% o más, 90% o más, 95% o más, 97% o más, 98% o más, o 99% o más. En otra realización, las sales y los cristales son las sales y los cristales de los compuestos de isómeros geométricos de la fórmula (I), que son sustancialmente puros.

20 Como se describe en el Documento de Patente 1, desde el punto de vista de que el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención tiene una acción inhibitoria de la JAK3, la sal o el cristal de la fórmula (I) de la presente invención se pueden utilizar para, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades causadas por la señalización de citoquinas no deseable, por ejemplo, el rechazo durante el trasplante de donante vivo, enfermedades autoinmunitarias, asma, dermatitis atópica, aterosclerosis, psoriasis, reumatismo, o enfermedades causadas por la señalización anormal de citoquinas, tales como el cáncer y la leucemia, y similares.

25 Una composición farmacéutica que contiene una o dos o más clases de la sal o el cristal de la fórmula (I) de la presente invención se puede preparar utilizando excipientes que se utilizan generalmente en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, portadores para preparaciones farmacéuticas, y similares de acuerdo con los métodos normalmente utilizados.

30 La administración se puede lograr ya sea por administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o administración parenteral, tal como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas, e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosa, parches transmucosa, inhaladores, y similares.

35 La preparación sólida para uso en la administración oral de acuerdo con la presente invención se utiliza en forma de comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, o similares. En tal composición sólida, uno o más ingredientes activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, y/o aluminometasilicato de magnesio. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante tal como estearato de magnesio, un agente disgregante tal como carboximetilalmidón sódico y similares, un estabilizante, o un agente de ayuda a la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico soluble.

45 La composición líquida para administración oral contiene emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, y también contiene diluyentes inertes usados generalmente, por ejemplo, agua purificada o EtOH. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes auxiliares tales como un agente de ayuda a la solubilización, un agente humectante, y un agente de suspensión, edulcorantes, sabores, aromas, o antisépticos.

50 Los inyectables para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyectables y solución salina

fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como EtOH, Polisorbato 80 (Farmacopea Japonesa), y similares. Tal composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizante, o un agente de ayuda a la solubilidad. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, integrando un bactericida, o mediante irradiación. Además, estos también se pueden usar mediante la preparación de una composición sólida estéril, y disolviéndolos o suspendiéndolos en agua estéril o un disolvente estéril para inyectables antes de su uso.

El agente para uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones, colirios y pomadas para los ojos. Los agentes contienen bases de pomadas, bases para lociones, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones utilizadas generalmente. Los ejemplos de las bases para pomadas o de las bases para lociones incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abejas blanqueada, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, laurómacrogol, y sesquioleato de sorbitán.

En cuanto a los agentes transmucosa tales como un inhalador y un agente transnasal, se utilizan aquellos en forma de estado sólido, líquido, o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede añadir adecuadamente a esto un excipiente conocido, y también un agente regulador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un agente espesante, o similares. Para su administración, se puede utilizar un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o en forma de un polvo de mezcla formulada, o en forma de una solución o suspensión combinado con un portador farmacéuticamente aceptable, con un dispositivo o pulverizador conocido, tal como un dispositivo de administración por inhalación medido. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso de administración única o múltiple, y se pueden utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol a presión que utiliza un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, y dióxido de carbono.

Una realización preferida de la presente invención es una preparación sólida para administración oral que incluye la sal o el cristal de la presente invención.

Una realización preferida de la presente invención es una preparación de dispersión sólida que utiliza la sal o cristal de la presente invención. La preparación de la dispersión sólida se refiere a una preparación que tiene un medicamento en forma de dispersión sólida con una técnica para mejorar suficientemente la solubilidad de un fármaco poco soluble y garantizar la dosis alta. Específicamente, es un método, en el que la sal o el cristal de la presente invención y un portador (un portador polímero soluble en agua tal como polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa) se disuelven en un co-disolvente (por ejemplo, EtOH y un disolvente a base de acetona) y se secan mediante una técnica tal como secado por pulverización para dispersar y fijar el compuesto de la fórmula (I) en el portador, con lo que se mejora temporalmente la solubilidad a un estado sobresaturado. En cierta realización, la preparación de la dispersión sólida de la presente invención es una cápsula, una partícula fina, un gránulo, o un comprimido, y cada uno utiliza la dispersión sólida preparada usando la sal o el cristal de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear el método descrito en el JP-A-2004-083601 o JP-A-56-49314.

Típicamente, en el caso de la administración oral, la dosis diaria de la sal o el cristal del compuesto (I) de la presente invención es adecuadamente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una sola porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucosa se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide apropiadamente en respuesta a cada caso individual mediante la adopción de los síntomas, la edad y el sexo, y similares en consideración.

Por otra parte, la sal o el cristal del compuesto (I) de la presente invención se pueden usar combinados con diversos agentes para tratar o prevenir las enfermedades para las que se considera que el compuesto (I) es eficaz, tal como se describe anteriormente. Los ejemplos de los agentes que se pueden utilizar combinados pueden incluir, pero no se limitan a, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenolato, azatioprina, brequinar, leflunomida, fingolimod, un anticuerpo anti-receptor de IL-2 (por ejemplo, daclizumab), un anticuerpo anti-CD3 (por ejemplo, OKT3), inmunoglobulina anti-célula T (por ejemplo, AtGam), aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, y un esteroide anti-inflamatorio (por ejemplo, prednisolona o dexametasona). Las preparaciones combinadas se pueden administrar simultáneamente, administrar por separado y de forma continua, o administrar en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se van a administrar simultáneamente pueden ser una mezcla, o se pueden preparar de forma individual.

Ejemplos

De aquí en adelante, los métodos de preparación de la sal o el cristal del compuesto (I) de la presente invención se describirán con más detalle con referencia a los Ejemplos. Adicionalmente, la presente invención no está limitada a las sales o los cristales descritos en los Ejemplos de más abajo. Adicionalmente, los procedimientos de producción de los compuestos de partida se muestran en cada uno de los Ejemplos de Preparación.

En la presente memoria descriptiva, en algunos casos se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los Ejemplos, los Ejemplos de Preparación y las Tablas de más abajo. EtOH = etanol, EtOAc = acetato de etilo, Et₂O = éter dietílico, MeCN = acetonitrilo, MEK = metiletilcetona, MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro, NMP = N-metilpirrolidona, DTA = análisis térmico diferencial, TG = termogravimetría, TGA = analizador de termogravimetría, LC = cromatografía de líquidos, y RH = humedad relativa.

Ejemplo 1

(Método para preparar el cristal de hidrobromuro de la Forma B45)

(En caso de añadir cristal de siembra)

Después de purgar con nitrógeno, 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (145,0 kg), agua (377 L), EtOH (1508 L) y ácido bromhídrico al 48% (74,9 kg) se pusieron sucesivamente en un recipiente de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación de partida. Mientras se mantenía cuidadosamente el pH en el intervalo de 1,5 a 1,9, se añadió a esto ácido bromhídrico al 48%. La mezcla de reacción se calentó hasta que la temperatura interna alcanzó 70°C o superior, seguido de agitación. Después de confirmar la finalización de la disolución, la mezcla se agitó durante 5 minutos o más, el líquido de disolución se aclaró y se filtró a una temperatura interna de 70°C o superior, y el conducto del recipiente de reacción se lavó con EtOH caliente (290 L). A una temperatura interna de aproximadamente 50°C, se añadió a esto un cristal de siembra (Forma B45, 145 g) de hidrobromuro de 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida, seguido de envejecimiento y agitación a una temperatura interna de 40 a 50°C durante la noche. La mezcla se enfrió con posterioridad a una temperatura interna de 20 a 30°C durante 1 hora o más, seguido de envejecimiento y agitación a la misma temperatura durante 1 hora o más. Se añadió gota a gota EtOAc (4350 L) a una temperatura interna de 20 a 30°C durante 1 hora o más, seguido de envejecimiento y agitación a la misma temperatura durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron. Los cristales húmedos se lavaron con una solución de EtOH/EtOAc (145 L/290 L). Los cristales húmedos se secaron a una temperatura externa de 40°C durante la noche a presión reducida para obtener un cristal (Forma B45, 161 kg) de hidrobromuro de 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

(Método alternativo para preparar el cristal de hidrobromuro de la Forma B45)

(En caso de no adición de cristales de siembra)

Un recipiente de reacción se secó suficientemente y se purgó con nitrógeno, y a esto se añadió agua (585 L). Con posterioridad, se añadieron 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (225 kg) y EtOH (2250 L), seguido de agitación de partida. La temperatura interna se ajustó a 25°C, se añadió a esto ácido bromhídrico al 48% (127,8 kg) a la misma temperatura, y el contenedor y la pared de la vasija se lavaron con EtOH (90 L). Después de la terminación de la adición de los materiales, se confirmó la disolución de la mezcla de reacción y se midió el pH para asegurar que estaba en el intervalo de 1,5 a 1,9. Si el pH estaba fuera del intervalo, se ajustaba a un pH predeterminado utilizando ácido bromhídrico al 48% (ácido bromhídrico al 48%: aproximadamente 11,6 kg). Después de elevar la temperatura a una temperatura interna de 70°C, y después de confirmar la disolución, la mezcla se agitó durante 5 minutos o más. La solución se aclaró y se filtró mientras se mantenía la temperatura interna a 60°C o superior, y el filtro se lavó con EtOH caliente (450 L) que se había calentado a 50°C con antelación haciéndolo pasar a través de un recipiente de disolución. El producto filtrado aclarado se enfrió gradualmente hasta una temperatura interna de 45°C, y se añadió EtOAc (6750 L) que se había hecho pasar a través del filtro a una temperatura interna de 45°C gota a gota durante 6 horas. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 45°C durante 10 horas o más. Con posterioridad, la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 25°C utilizando un refrigerador de temperatura controlada de seguimiento, y se agitó durante 3 horas a una temperatura interna de 25°C. La concentración predeterminada del sobrenadante y la forma del cristal de los cristales precipitados se confirmó y se filtró. Se preparó una mezcla disolvente de EtOH/EtOAc (225 L/450 L), y la torta se lavó con la mezcla disolvente. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a una temperatura externa de 40°C durante 10 horas o más a presión reducida para obtener un cristal (Forma B45, 250 kg) de hidrobromuro de 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

RMN ¹H (600 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,49 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,20 (2H, m), 3,70 a 4,00 (1H, s ancho), 4,28 (1H, m), 6,66 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,75 (1H, s ancho), 8,38 (1H, s ancho), 8,55 (1H, s), 11,17 (1H, d, 7,8 Hz), 12,5 (1H, s ancho), 14,17 (1H, s ancho)

Análisis elemental: valores teóricos: C 53,08%, H 5,69%, N 13,76%, O 7,86%, Br 19,62%;
 Valores encontrados: C 53,02%, H 5,74%, N 13,73%, Br 19,42%.
 composición molecular: C₁₈H₂₂N₄O₂· HBr
 MS: 327,0 (M + H)⁺

- 5 A partir de los resultados del análisis elemental, el hidrobromuro de 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida era el monohidrobromuro.

Ejemplo 2

- 10 (Cristal de hidrobromuro de la Forma A87)

15 La 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (6,0 g) se puso en EtOH/agua (57,6 mL/14,4 ml). A 50 a 60°C, se añadió a esto ácido bromhídrico al 48%, seguido de agitación durante 15 minutos o más y lavado con EtOH (18 ml). Se añadió gota a gota EtOAc (180 ml) de 45°C a 55°C durante 30 minutos. Después de agitar de 15°C a 25°C, se precipitaron los cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con una mezcla disolvente de EtOH/EtOAc (6 mL/12 ml). Los cristales se secaron al vacío para obtener un cristal de siembra (Forma A87, 6,11 g) de hidrobromuro de 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

20 Se añadieron sucesivamente 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (3,0 g), EtOH (24 ml), agua (6 ml) y ácido bromhídrico al 48% (1,55 g) a temperatura ambiente. Después de la adición de los componentes, la mezcla se calentó a una temperatura interna de 60°C o superior, y se agitó. Después de confirmar la finalización de la disolución, el líquido de disolución se aclaró y se filtró a una temperatura interna de 60°C o superior, y se lavó con EtOH caliente (9 ml). A una temperatura interna de 70°C o superior, se añadió gota a gota EtOH (21 ml), y se añadieron a esto cristales de siembra (Forma A87, 30 mg) de hidrobromuro de 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida a una temperatura interna de 70°C, seguido de envejecimiento y agitación a una temperatura interna de 65-70°C durante la noche. La mezcla se enfrió con posterioridad a una temperatura interna de 20 a 30°C durante 1 hora o más, y se envejeció y agitó a la misma temperatura durante la noche. Se añadió gota a gota a esto EtOAc (90 ml) a una temperatura interna de 20 a 30°C, seguido de envejecimiento y agitación a la misma temperatura durante 1 hora o más. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales húmedos se lavaron con una solución de EtOH/EtOAc (3 mL/12 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida durante la noche para obtener un cristal (Forma A87, 3,09 g) de hidrobromuro de 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

- 35 Ejemplo 3

(Cristal de hidrobromuro de la Forma A61)

40 La 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (5,0 g), EtOH (48 mL), agua (12 ml) y ácido bromhídrico al 48% (2,58 g) se colocaron sucesivamente a temperatura ambiente. Después de la colocación de los componentes, la mezcla se calentó a una temperatura interna de 70°C, y se agitó. Después de confirmar la finalización de la disolución, el líquido de disolución se aclaró y se filtró a una temperatura interna de 70°C, y se lavó con EtOH caliente (15 ml). La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 50-60°C, y se añadió a esto gota a gota EtOAc (150 ml) a la misma temperatura durante 1 hora o más. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se enfrió gradualmente a 20 a 30°C, y se envejeció y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora o más. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales húmedos se lavaron con una solución de EtOH/EtOAc (5 mL/10 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida durante la noche para obtener un cristal (Forma A61, 5,19 g) de hidrobromuro de 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

- Ejemplo 4

(Cristal de hidrobromuro de la Forma A36)

55 A una suspensión de 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (500 mg) en EtOAc se le añadió ácido bromhídrico al 48% (258 µL), seguido de calentamiento, a reflujo, y agitación durante 1 hora, y a continuación se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con EtOAc. Los cristales obtenidos se sometieron a presión reducida y se secaron a 60°C para obtener un cristal (Forma A36, 625 mg) de monohidrobromuro de 4-((1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil)amino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carboxamida.

- Ejemplo 5

(Cristal de monohidrato de hidrobromuro de la Forma B11)

La 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (5,0 g), EtOH (48 ml), agua (12 ml) y ácido bromhídrico al 48% (2,58 g) se colocaron sucesivamente a temperatura ambiente. Después de la colocación de los componentes, la mezcla se calentó a una temperatura interna de 70°C o superior, y se agitó. Después de confirmar que los componentes se disolvieron completamente en la misma, el líquido de disolución se aclaró y se filtró a una temperatura interna de 70°C o superior, y se lavó con EtOH caliente (15 ml). A una temperatura interna de aproximadamente 35°C, se añadieron a esto cristales de siembra (Forma A87, 49,0 mg) de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida, seguido de envejecimiento y agitación a una temperatura interna de 30 a 40°C durante 4 horas. Con posterioridad, la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 20-30°C, y se envejeció y se agitó a la misma temperatura durante la noche. A una temperatura interna de 20-25°C, se añadió a esto gota a gota EtOAc (150 ml) durante 1 hora o más, seguido de envejecimiento y agitación a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales húmedos se lavaron con una solución de EtOH/EtOAc (5 mL/10 ml). Los cristales húmedos se secaron durante la noche a presión reducida para obtener un cristal (Forma B11, 5,24 g) de monohidrato de hidrobromuro 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 6

(Cristal de dihidrato de hidrobromuro de la Forma B21)

La 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (5,0 g), EtOH (18 ml), agua (12 ml) y ácido bromhídrico al 48% (2,58 g) se colocaron sucesivamente a temperatura ambiente. Después de la colocación de los componentes, la mezcla se calentó a una temperatura interna de 60°C o superior, y se agitó. Después de confirmar que los componentes se disolvieron completamente en la misma, el líquido de disolución se aclaró y se filtró a una temperatura interna de 60°C o superior, y se lavó con EtOH caliente (10 ml). La mezcla se enfrió a una temperatura interna de aproximadamente 45 a 50°C, y se envejeció y se agitó durante 2 horas. Con posterioridad, la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 20-30°C, y se envejeció y se agitó a la misma temperatura durante la noche. A una temperatura interna de 20-30°C, se añadió a esto gota a gota EtOAc (160 ml) durante 1 hora o más, seguido de envejecimiento y agitación a la misma temperatura durante 1 hora o más. Los cristales precipitados se filtraron. Los cristales húmedos se lavaron con una solución de EtOH/EtOAc (3 mL/12 ml). Los cristales húmedos se secaron durante la noche a presión reducida para obtener un cristal (Forma B21, 6,05 g) de dihidrato de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 7

(Tautomería de cada cristal)

Ejemplo 7-1

(Conversión de la forma cristalina; Hidrobromuro de la Forma B21 → Forma A61)

El dihidrato de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (Forma B21, 300 mg) y EtOH (3 ml) se colocaron sucesivamente a temperatura ambiente, y se suspendieron durante la noche. Después de suspender, los cristales se recogieron mediante filtración a temperatura ambiente y los cristales húmedos se lavaron con EtOH. Los cristales húmedos se secaron durante la noche a presión reducida para obtener un cristal (Forma A61, 258 mg) de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 7-2

(Conversión de la forma cristalina; Hidrobromuro de la Forma B11 → Forma B21)

El monohidrato de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (Forma B11, 2,0 g), EtOH (7 ml), y agua (3 ml) se colocaron sucesivamente a temperatura ambiente, y se suspendieron durante la noche. Después de suspender, los cristales se recogieron mediante filtración a temperatura ambiente y los cristales húmedos se lavaron con una solución de EtOH acuoso al 70%. Los cristales húmedos se secaron durante la noche a presión reducida para obtener un cristal (Forma B21, 1,54 g) de dihidrato de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 7-3

(Conversión de la forma cristalina; Hidrobromuro de la Forma A61 → Forma B21)

5 El hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (Forma A61, 1,0 g), EtOH (3,5 ml), y agua (1,5 ml) se colocaron sucesivamente a temperatura ambiente y se suspendieron durante la noche. Después de suspender, los cristales se recogieron mediante filtración a temperatura ambiente y los cristales húmedos se lavaron con una solución de EtOH acuoso al 70%. Los cristales húmedos se secaron durante la noche a presión reducida para obtener un cristal (Forma B21, 827 mg) de dihidrato de hidrobromuro de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

10 Ejemplo de referencia 1

(Ejemplo de preparación de cristal de monohidrato de la forma libre del Compuesto (I))

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, en 4-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida (44,5 g), (1S, 3R, 4S, 5S)-4-aminoadamantan-1-ol (57,0 g) y tributilamina (162,6 ml) se colocaron en NMP (222,5 ml), seguido de calentamiento y agitación a una temperatura del baño de 200°C durante 2,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, y después se añadió gota a gota a agua/Et₂O (6 L/0,5 L) con agitación, seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (400 ml) dos veces y con Et₂O (300 ml) dos veces, y a continuación se secó. El sólido obtenido se calentó y se disolvió en MeOH (1,8 L), y se filtró mientras se calentaba.

20 Las aguas madre obtenidas se concentraron a presión reducida, y al residuo se le añadió MeOH (1,8 L), seguido de calentamiento y disolución. La solución obtenida se dejó enfriar, a continuación se agitó a temperatura ambiente, y se envejeció durante la noche. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en EtOH (250 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, y después se secó a presión reducida.

25 El sólido obtenido se suspendió en agua (900 ml), y se agitó a una temperatura del baño de 70°C durante 2 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó a presión reducida. El sólido se suspendió en agua (900 ml) y se agitó a una temperatura del baño de 70°C durante 2 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener un cristal (Forma A01, 44 g) de monohidrato de 4- $\{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5\text{-hidroxi-2-adamantil}]\text{amino}\}$ -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

30 Ejemplo de ensayo 1

(Ensayo de estabilidad)

35 Una muestra se almacenó con de protección de luz bajo condiciones de 70°C, 70°C · 75% de HR durante 2 semanas. La cantidad total de las sustancias materia relacionadas después del almacenamiento se midió utilizando HPLC, y el cambio de formas de cristal se midió por medio de difracción de rayos X de polvo. Adicionalmente, en los ejemplos comparativos, utilizando la sustancia de partida que se había almacenado bajo refrigeración durante 2 semanas como inicio, se realizaron el ensayo sobre la cantidad total de la sustancia relacionada y la difracción de rayos X de polvo.

40 (Condiciones para el almacenamiento de las muestras)

45 El fármaco de ensayo se almacenó en las siguientes condiciones.

- Inicial (almacenado en las condiciones de refrigeración): Se recogieron aproximadamente 5 mg con un tubo de centrífuga de 10 mL y se almacenaron en un refrigerador.
- 70°C (almacenado a 70°C): Se recogieron aproximadamente 5 mg con un tubo de centrífuga de 10 mL y se almacenaron en un horno Mini-Jet a 70°C durante 14 días.
- 50 • 70°C · 75% de HR (almacenado a 70°C y 75% de humedad relativa): Se recogieron aproximadamente 5 mg con un tubo de centrífuga de 10 mL, se colocó una muestra en un desecador a 75% de humedad relativa en el estado abierto, y el desecador se almacenó en un horno Mini-Jet a 70°C durante 14 días.
- Lámpara de Xe: Este producto se colocó en una placa Petri de plástico y se almacenó durante 40 horas bajo una lámpara de Xe (25°C, humedad relativa de 60%, irradiación total de 1.200.000 1x · h, total de energía de radiación ultravioleta cercano 200 W · h/m² o más).

55 (Preparación de solución de muestra para HPLC)

60 Inicialmente, un producto almacenado a 70°C y un producto almacenado a 70°C y 75% de HR se disolvieron en una mezcla disolvente (1:1) de MeCN para LC/agua hasta exactamente 10 mL, que se utilizó como una solución de muestra.

HPLC; Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición; 254 nm), columna: Inertsil ODS-3 (diámetro de partícula 3 μm, 2,1 mm x 100 mm), temperatura de la columna: 40°C (se utilizó recipiente con

termostato de columna), fase móvil: Líquido A- se añadieron 1000 mL de agua a un tampón de perclorato a pH 2,5 {perclorato de sodio (NaClO₄·H₂O) (1,40 g) para la disolución, y se ajustó a un pH de 2,5 con ácido perclórico diluido (dilución de 100 mL de una solución de ácido perclórico al 60% asequible comercialmente con 1900 mL de agua)}. Líquido B-MeCN para LC, velocidad de flujo 0,2 mL/min, cantidad de inyección: 1 µl, (ajuste de gradiente: Líquido B 10% a 0,0 minutos a Líquido B 90% a 35 minutos).

Difracción de rayos X de polvo; tubo: Cu, corriente del tubo: 300 mA, voltaje del tubo, 50 kV, amplitud de muestreo: 0,02°, velocidad de barrido: 4°/min, longitud de onda: 1,54056 angstroms, rango de ángulo de difracción medido (2θ): 2,5 a 40°

(Resultados)

Los resultados de la prueba de estabilidad de las diversas formas cristalinas se muestran en la Tabla 1. En la tabla de más abajo, LC representa los resultados de la medición de la cantidad total de las sustancias relacionadas utilizando HPLC. % Representa la proporción de la cantidad total de las sustancias relacionadas. XRD representa el cambio en las formas cristalinas cuando se almacenan a 70°C y 70°C · 75% de HR.

[Tabla 1]

Forma cristalina		Forma B45	Forma A87	Forma A61	Forma A36	Forma B11	Forma B21
Inicial	LC	0,11%	1,60%	0,44%	0,43%	0,43%	0,00%
70°C 2 semanas	LC	0,11%	1,64%	0,44%	0,34%	0,43%	0,05%
	XRD	Ningún cambio	Ningún cambio	Ningún cambio	Ningún cambio	Ningún cambio	Transición a la Forma A61 (Forma A87 también estaba presente)
70°C. 75% HR 2 semanas	LC	0,11%	1,51%	0,43%	0,28%	0,43%	0,05%
	XRD	Ningún cambio	Ningún cambio	Ningún cambio	Transición a la Forma A87 + A61	Ningún cambio	Transición a la Forma A87
Lámpara de Xe 40H	LC	0,11%	1,32%	0,77%	0,76%	0,48%	0,05%
	XRD	Ningún cambio	Ningún cambio	-	-	Ningún cambio	Ningún cambio
Nota			Coloreada con cambio de iluminación	Coloreada con cambio de iluminación	Transición con calentamiento	Tránsito a la Forma A61 después de la deshidratación	Tránsito a anhídrido a 70°C

Como se observa a partir de la Tabla 1, los cristales de hidrobromuro de la presente invención no tienen ningún cambio de pureza y son químicamente estables incluso cuando se almacenan a 70°C o 70°C · 75% de HR durante 2 semanas. Adicionalmente, los cristales de B45, A87 y A61 son físicamente estables y no se encontró que tuvieran un cambio en las formas cristalinas.

Los cristales de hidrato de la forma libre obtenidos en el Ejemplo de Referencia 1 anterior se almacenaron bajo las condiciones de no humedad a 70°C, y por lo tanto experimentaron transición a un anhídrido en una forma libre. Adicionalmente, el anhídrido en una forma libre cambió a hidrato con humedad a 70°C. Por lo tanto, se demostró que la forma libre no era estable con respecto a la temperatura y la humedad, ni siquiera cuando cristalizó.

Ejemplo de ensayo 2

(Ensayo de solubilidad)

En un tubo de ensayo de vidrio, se añadió hidrobromuro de 4-[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida a una solución acuosa de EtOH al 84% en el estado en el que se generaron los residuos después de la disolución, seguido de agitación a cada temperatura durante 30 minutos o más. Después de agitar, se filtró el sobrenadante y la concentración del producto filtrado se cuantificó por medio de HPLC.

(Condiciones de análisis)

HPLC; Columnas que se van a cargar: Unison UK Phenyl (fabricada por Intakt Corporation), diámetro de

partícula de 3 µm, 4,6 mmx250 mm

Fase móvil: tampón perclorato a pH 2,5 (0,01 moles/L) ^(nota)/mezcla disolvente con MeCN para LC (4:1),
 (nota) tampón perclorato a pH 2,5 (0,01 moles/L): se disolvieron 1,40 g de perclorato de sodio (NaClO₄·H₂O,
 reactivo JIS, grado especial) en 1000 mL de agua, y se ajustó a pH 2,5 con ácido perclórico diluido (dilución de
 100 mL de una solución de ácido perclórico al 60% disponible en el mercado con 1900 mL de agua). Velocidad
 de flujo de la fase móvil: 1,0 mL/min. Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda para la medición:
 235 nm), temperatura de la columna: 50°C (se utilizó recipiente con termostato de columna)

(Resultados)

Como se observa en la Tabla 2, cada cristal tenía una solubilidad de 20 g/L o más a cualquier temperatura. Entre ellos, la forma cristalina de solubilidad más baja fue la de un cristal de la Forma B45. Típicamente, se sabe que los cristales que tienen una solubilidad más baja que otros cristales son termodinámicamente estables, y se demostró que el cristal de la Forma B45 es más estable termodinámicamente que otras formas cristalinas (Tabla 2, Fig. 1).

[Tabla 2]

Forma cristalina		Forma B45	Forma A87	Forma A61	Forma B11	Forma B21
Temperatura	25°C	23,7 g/l	36,8 g/l	37,2 g/l	35,0 g/L	36,1 g/l
	35°C	29,4 g/L	46,0 g/l	45,5 g/L	44,1 g/l	46,3 g/L
	50°C	36,7 g/l	48,9 g/L	53,8 g/l	60,1 g/L	58,2 g/l

Ejemplo de ensayo 3

(Transición de formas cristalinas y concentraciones de sobrenadante durante la transición mediada por disolvente)

Los cristales de la Forma A61 se agitaron a temperatura ambiente y la transición de las formas cristalinas se intentó en una solución de EtOH 84%. Como resultado, el cristal de la Forma A61 experimentó transición a una Forma B45 después de 4 horas. En consecuencia, se demostró que la Forma A61 experimentó transición a una Forma B45. En la transición mediada por disolvente, se demostró que los cristales experimentan transición a formas cristalinas estables a lo largo del tiempo, y por lo tanto, la forma B45 es más estable.

Ejemplo 8 (con fines de referencia)

(Cristal de succinato de Forma A24)

La 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (500 mg) se colocó en MeOH (25 ml), y a esto se añadió una solución de ácido succínico {formada disolviendo 15,3 mL de ácido succínico (0,59 g) en MeOH (50 ml)}. La mezcla de reacción se calentó y agitó en un baño caliente de 80°C durante 1 hora, después se concentró a presión reducida, y se secó a 60°C a vacío. Se pesaron 0,15 g del residuo obtenido y se utilizaron, y se calentaron y se agitaron con MEK (12 ml) en un baño caliente a 80°C durante 1 hora, y se dejaron enfriar. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con MEK. El residuo se secó a 60°C a vacío para obtener un cristal (Forma A24, 110 mg) de succinato de 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 9 (con fines de referencia)

(Cristales de hidrocloreto anhidro de la Forma A33)

La 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (500 mg) se colocó en EtOAc (25 ml) y se añadió HCl/EtOAc 4 M (383 µl), seguido de calentamiento y reflujo en un baño caliente a 80°C durante 1 hora, y a continuación se dejó enfriando y se agitó. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc, y se secó en las condiciones de 60°C y vacío para obtener un cristal (Forma A33, 398 mg) de monohidrocloreto de 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida.

Ejemplo 10 (con fines de referencia)

(Cristales de hidrato de hidrocloreto de la Forma A34)

A una suspensión de 4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (500 mg) en EtOAc se le añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (383 µL), seguido de calentamiento y reflujo durante 1 hora, y a continuación se dejó enfriando a temperatura ambiente y se agitó. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOAc. El sólido obtenido se secó a 60°C a presión reducida para

obtener un sólido de monohidrocloruro de 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (398 mg). A la suspensión obtenida de monohidrocloruro de 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (100 mg) en EtOH (2,0 ml) se le añadió agua (300 µl), seguido de calentamiento y reflujo con reflujo, y a continuación se dejó enfriando a temperatura ambiente con agitación. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOAc al 90%/agua. Los cristales obtenidos se secaron a 60°C a presión reducida para obtener hidrato de monohidrocloruro de 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (Forma A34, 20 mg).

Ejemplo de ensayo 4 (con fines de referencia) (Prueba de estabilidad)

De una manera similar a la del Ejemplo de Ensayo 1, los ensayos de estabilidad se realizaron con los cristales obtenidos en los Ejemplos 8-10. Los resultados se muestran en las Tablas siguientes.

[Tabla 3]

Forma cristalina		Succinato Forma A24	Hidrocloruro (anhídrido) Forma A33	Hidrocloruro (hidrato) Forma A34
Inicial	LC	0,25%	0,49%	0,10%
70°C 2W	LC	0,19%	0,48%	0,10%
70°C 75% de HR 2W	LC	0,25%	0,48% (tránsito a la Forma A52)	0,10%
Lámpara Xe 40H	LC	0,19%	0,79%	0,30%
Nota		Químicamente estable	Sustancialmente químicamente estable	Sustancialmente químicamente estable

Ejemplo de Ensayo 5 (con fines de referencia)

La solubilidad se midió con una solución acuosa de EtOH al 80%. Los resultados se muestran en las Tablas siguientes. Adicionalmente, se prepararon los cristales de 0,5 L-tartrato y lactato a medida que se cristalizaban en un disolvente de cristalización descrito en las tablas siguientes.

[Tabla 4]

Sal	Cristal	Disolvente de cristalización	Solubilidad (mg/mL)
Ácido clorhídrico	Anhídrido (Forma A33)	EtOAc o MeOH	25 a 50
Ácido clorhídrico	Hidrato (Forma A34)	EtOH/H ₂ O o acetona/H ₂ O	16,7 a 25
Ácido succínico	Anhídrido (Forma A24)	MEK	20 a 25
Forma libre	Hidrato (Forma A01)	MeOH/EtOH/H ₂ O	<10
Ácido 0,5 L-tartárico	Hidrato (Forma A26)	EtOH/H ₂ O	<10
Ácido 0,5 L-tartárico	Anhídrido (Forma A25)	MeOH	<10
Ácido sulfúrico	Anhídrido (Forma A38)	MeOH	<10

El hidrobromuro de 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y los cristales del mismo de la presente invención tienen solubilidad adecuada para un disolvente para una dispersión sólida, y son útiles como material a granel para la preparación de una preparación sólida, en particular, una preparación de dispersión sólida.

Adicionalmente, el cristal de hidrobromuro de 4-[[{(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida de la presente invención tiene una excelente estabilidad en estado sólido y, en particular, el cristal de la Forma B45 es útil como material a granel para la preparación de un producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal de hidrobromuro de 4-[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-hidroxi-2-adamantil]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida.
2. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos característicos en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de $9,0 \pm 0,2^{\circ}$, $17,6 \pm 0,2^{\circ}$, $18,1 \pm 0,2^{\circ}$, $18,3 \pm 0,2^{\circ}$, $23,0 \pm 0,2^{\circ}$ y $27,3 \pm 0,2^{\circ}$ en la difracción de rayos X de polvo (Cu $K\alpha$, 1,54056 Å).
- 10 3. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la temperatura de fusión de partida es de $315^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el análisis TG/DTA.
4. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos característicos en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de $8,3 \pm 0,2^{\circ}$, $13,4 \pm 0,2^{\circ}$, $18,3 \pm 0,2^{\circ}$, $19,3 \pm 0,2^{\circ}$, $20,8 \pm 0,2^{\circ}$, $25,1 \pm 0,2^{\circ}$ y $28,6 \pm 0,2^{\circ}$ en la difracción de rayos X de polvo (Cu $K\alpha$, 1,54056 Å).
- 15 5. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos característicos en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de $7,3 \pm 0,2^{\circ}$, $13,8 \pm 0,2^{\circ}$, $16,8 \pm 0,2^{\circ}$, $18,4 \pm 0,2^{\circ}$, $20,9 \pm 0,2^{\circ}$ y $21,9 \pm 0,2^{\circ}$ en la difracción de rayos X de polvo (Cu $K\alpha$, 1,54056 Å).
- 20 6. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos característicos en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de $8,9 \pm 0,2^{\circ}$, $16,6 \pm 0,2^{\circ}$, $17,9 \pm 0,2^{\circ}$, $18,7 \pm 0,2^{\circ}$, $21,3 \pm 0,2^{\circ}$ y $23,8 \pm 0,2^{\circ}$ en la difracción de rayos X de polvo (Cu $K\alpha$, 1,54056 Å).
7. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos característicos en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de $7,8 \pm 0,2^{\circ}$, $12,8 \pm 0,2^{\circ}$, $16,4 \pm 0,2^{\circ}$, $17,1 \pm 0,2^{\circ}$, $18,3 \pm 0,2^{\circ}$, $24,7 \pm 0,2^{\circ}$, $25,3 \pm 0,2^{\circ}$, y $25,8 \pm 0,2^{\circ}$ en la difracción de rayos X de polvo (Cu $K\alpha$, 1,54056 Å).
- 25 8. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos característicos en ángulos 2θ ($^{\circ}$) de $15,7 \pm 0,2^{\circ}$, $17,5 \pm 0,2^{\circ}$, $19,5 \pm 0,2^{\circ}$, $20,5 \pm 0,2^{\circ}$, $23,0 \pm 0,2^{\circ}$, $23,7 \pm 0,2^{\circ}$ y $27,0 \pm 0,2^{\circ}$ en la **difracción de rayos X de polvo (Cu $K\alpha$, 1,54056 Å)**.
- 30 9. Una composición farmacéutica que comprende el cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como ingrediente activo.

Fig. 1

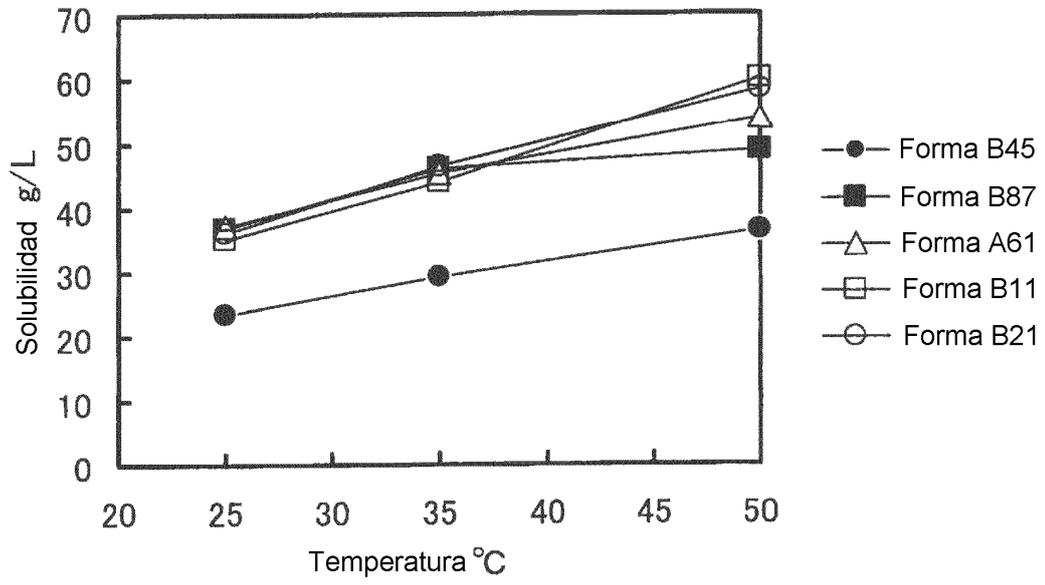


Fig. 2

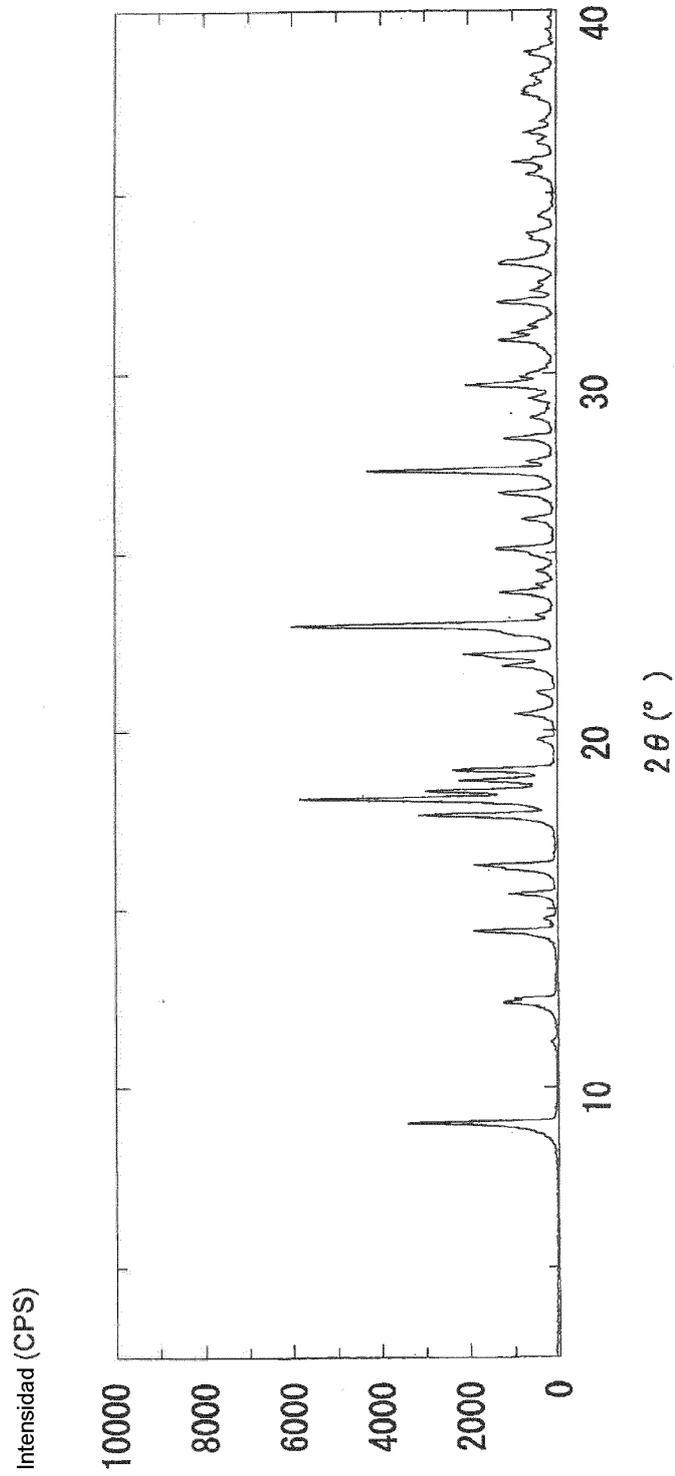


Fig. 3

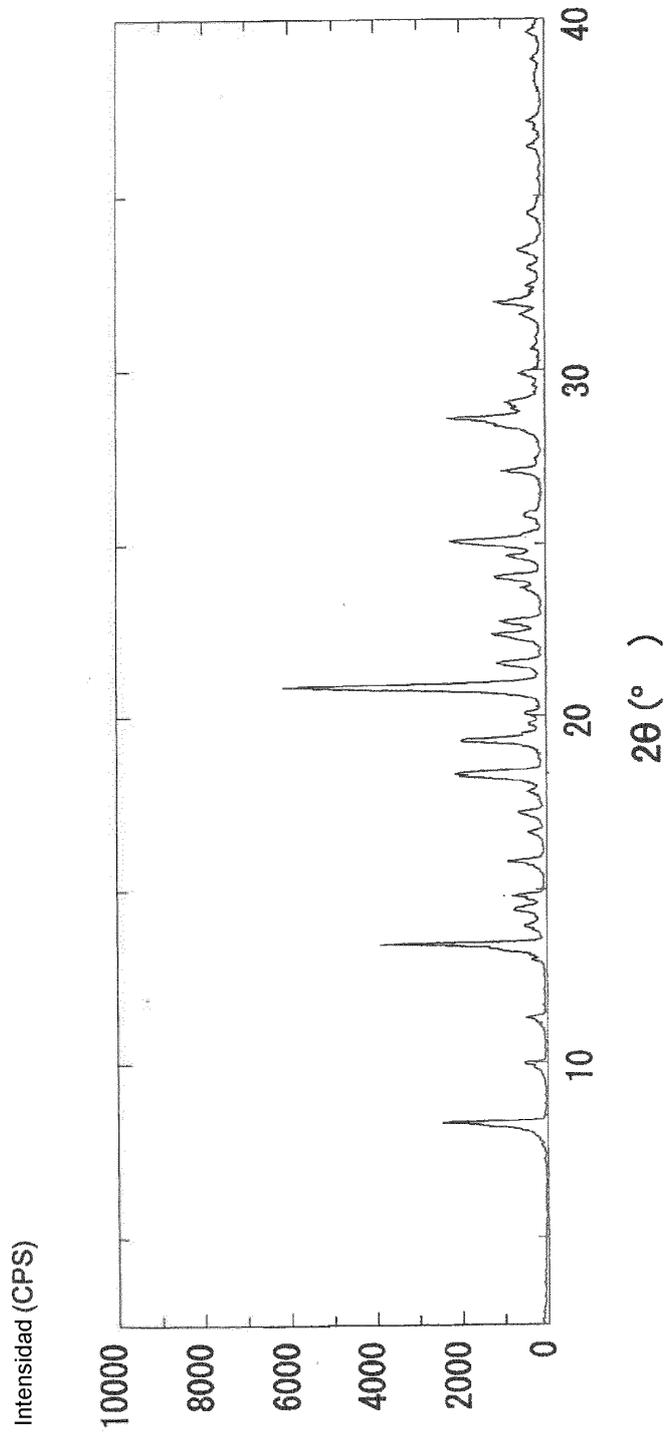


Fig. 4

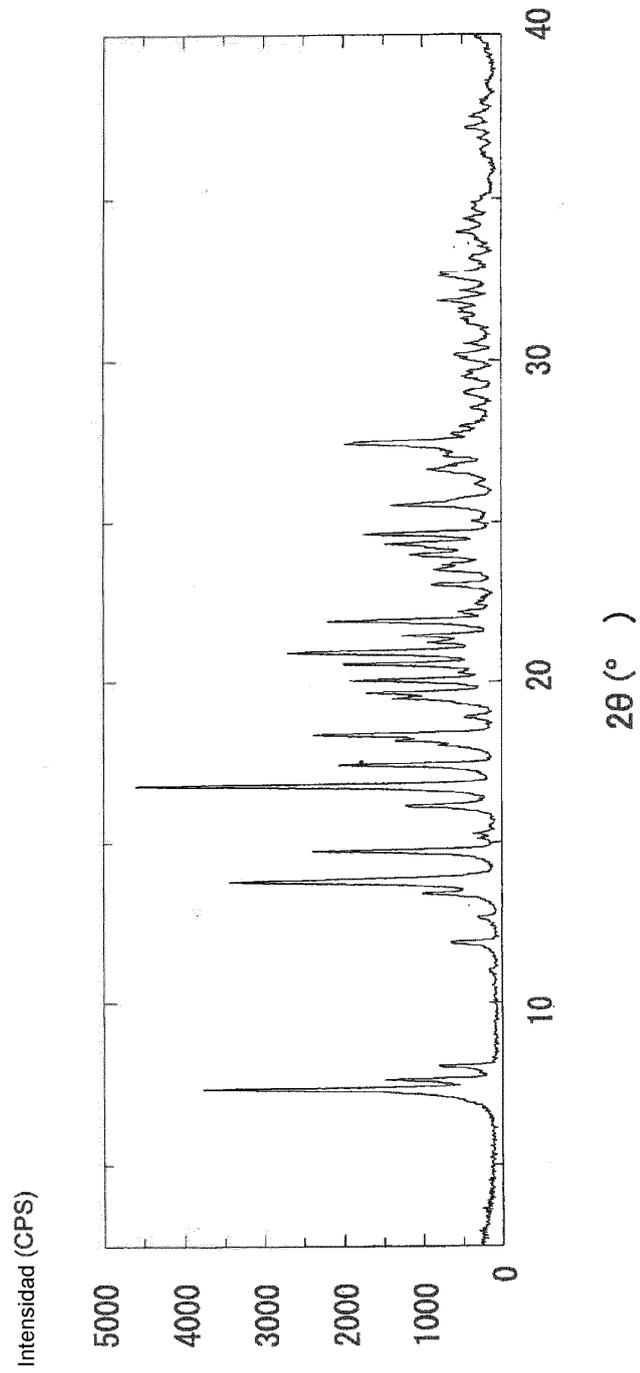


Fig. 5

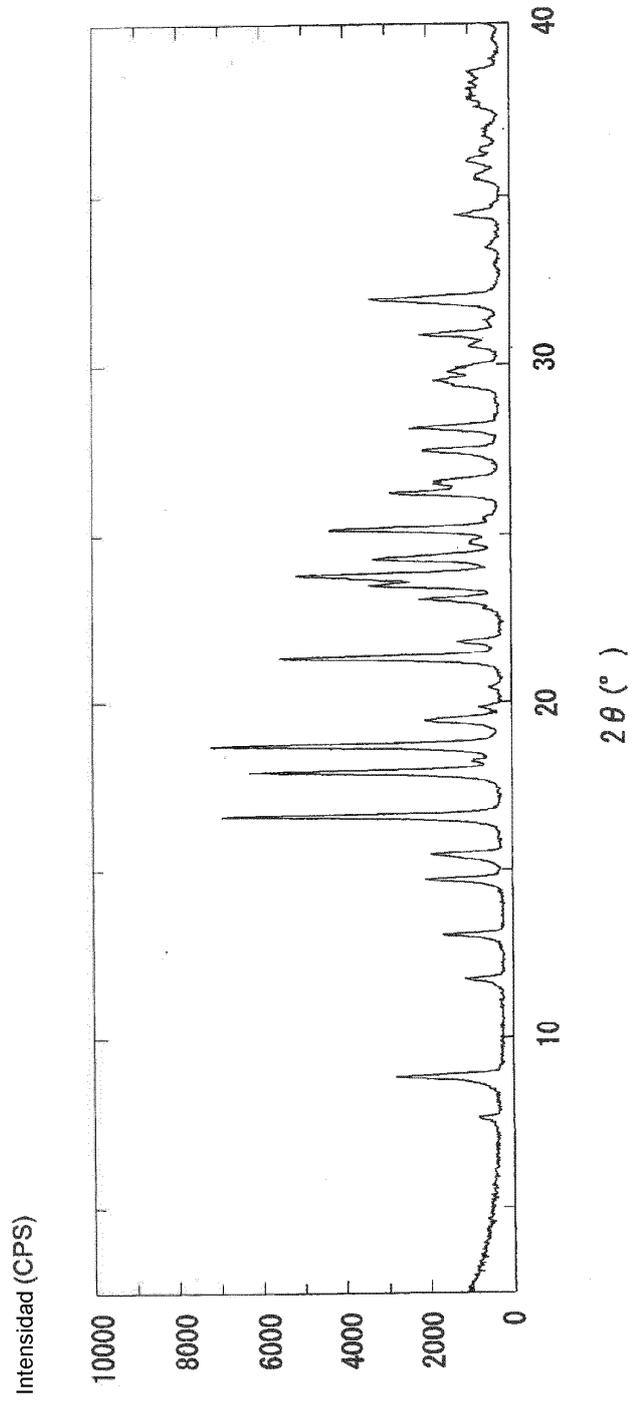


Fig. 6

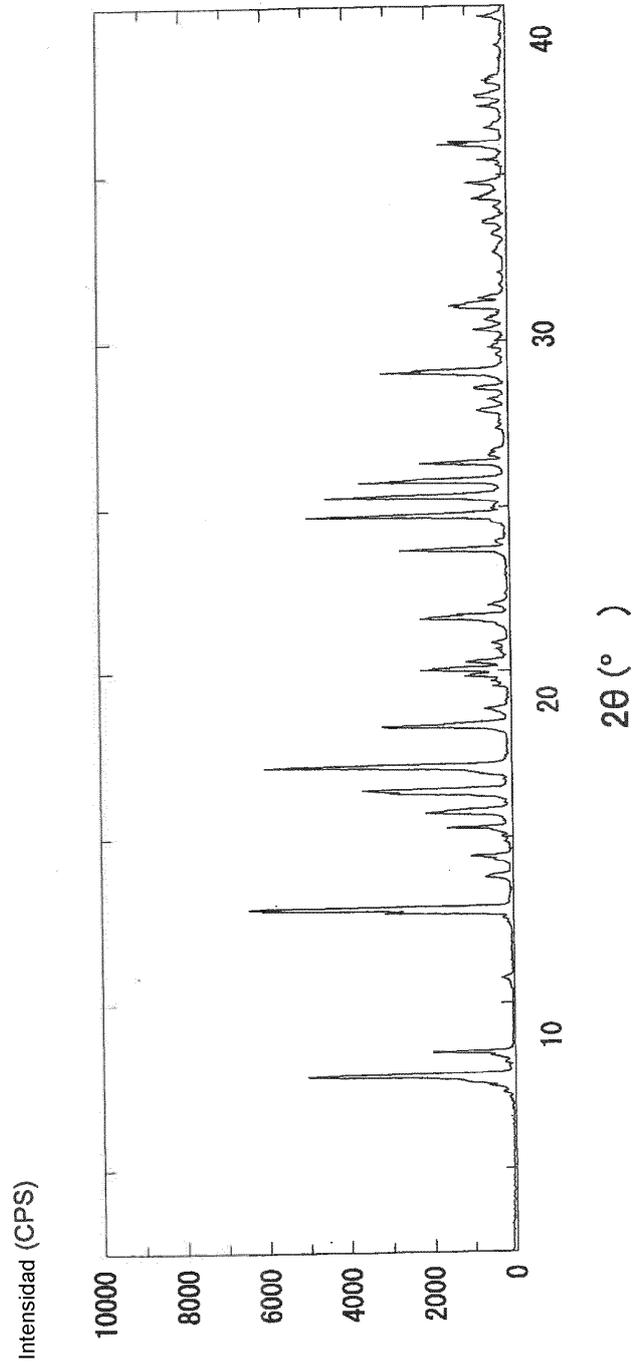


Fig. 7

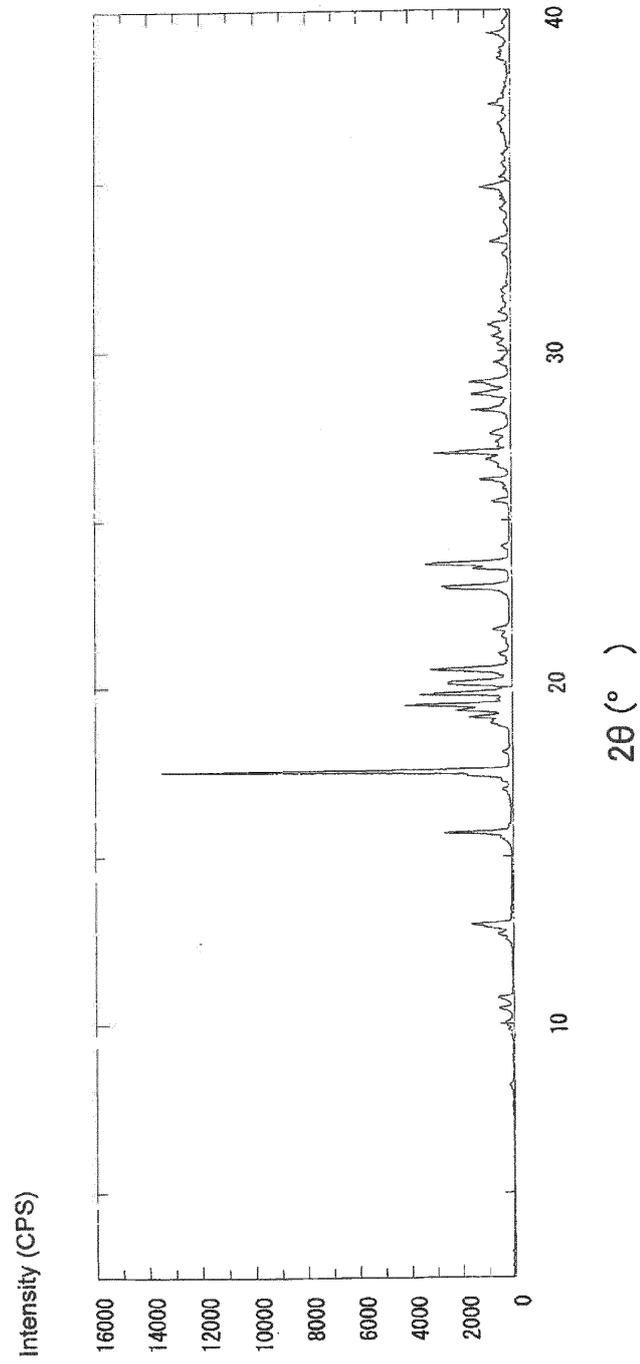


Fig. 8

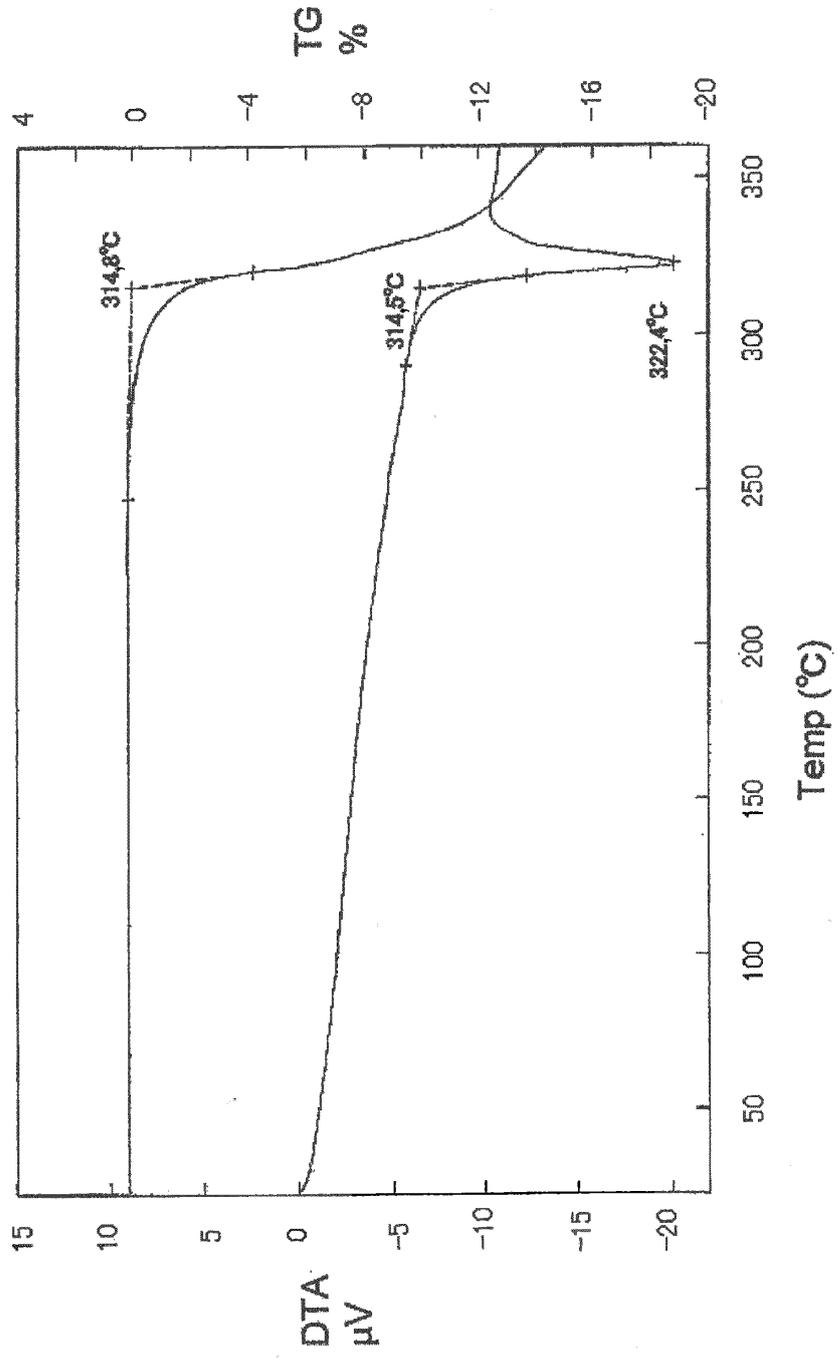


Fig. 9

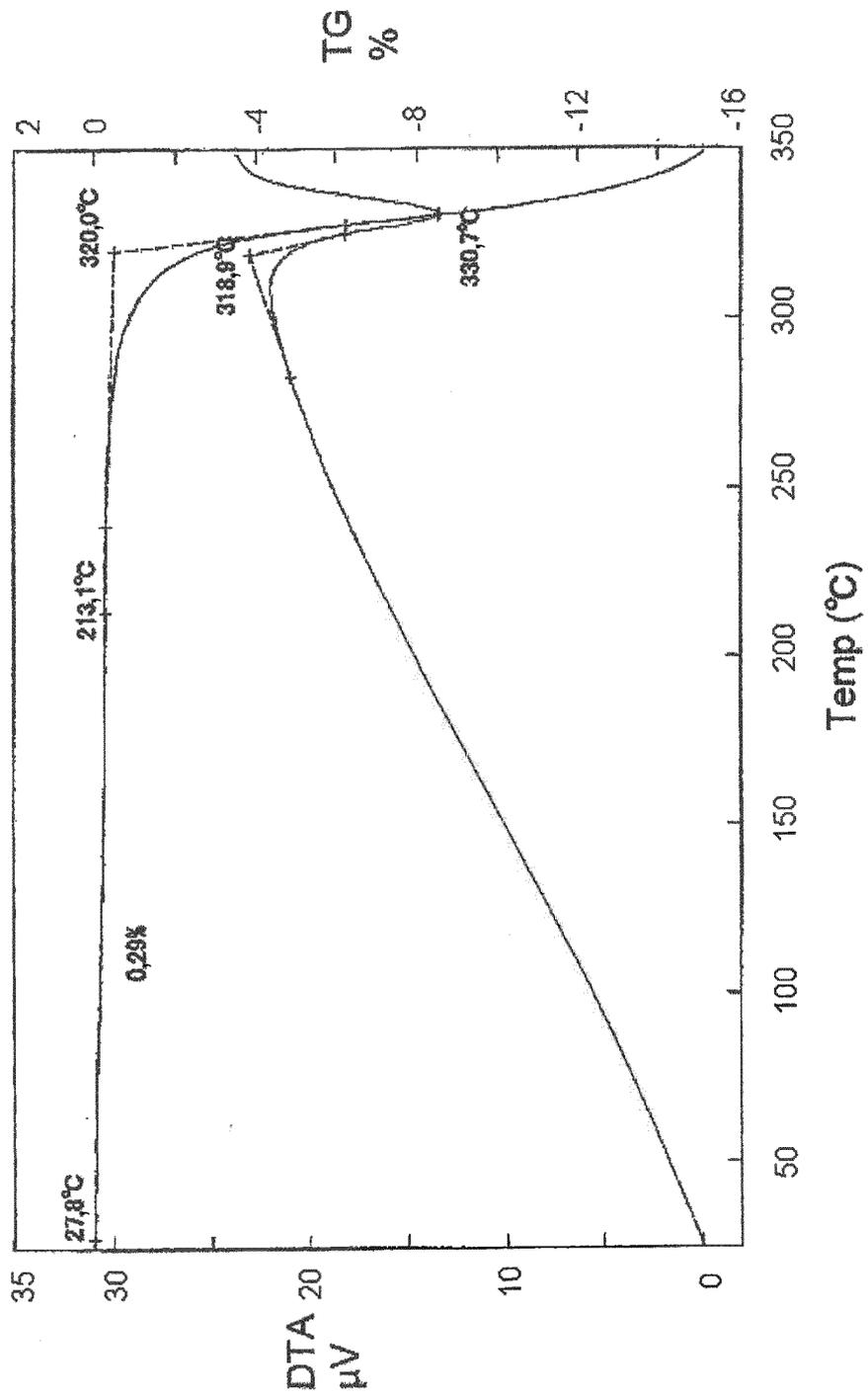


Fig. 10

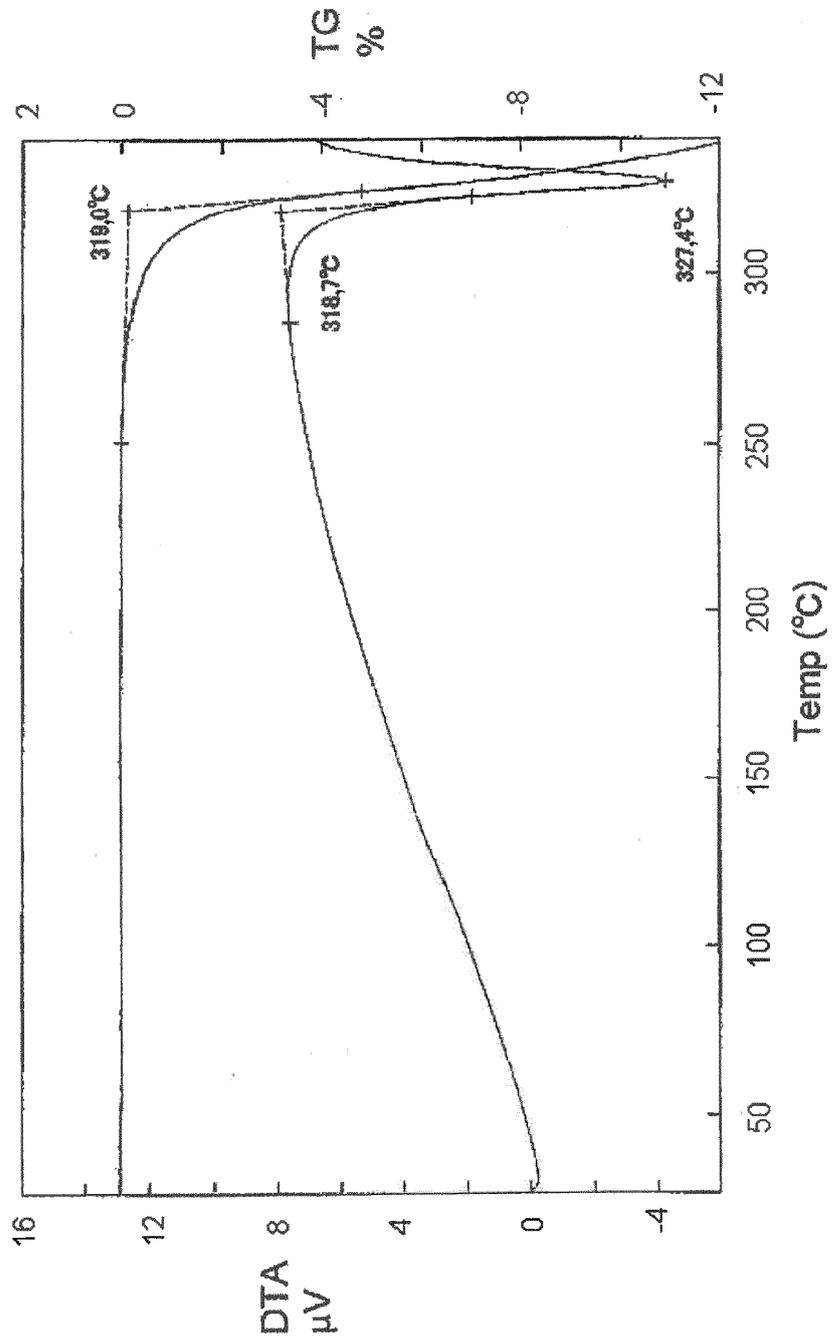


Fig. 11

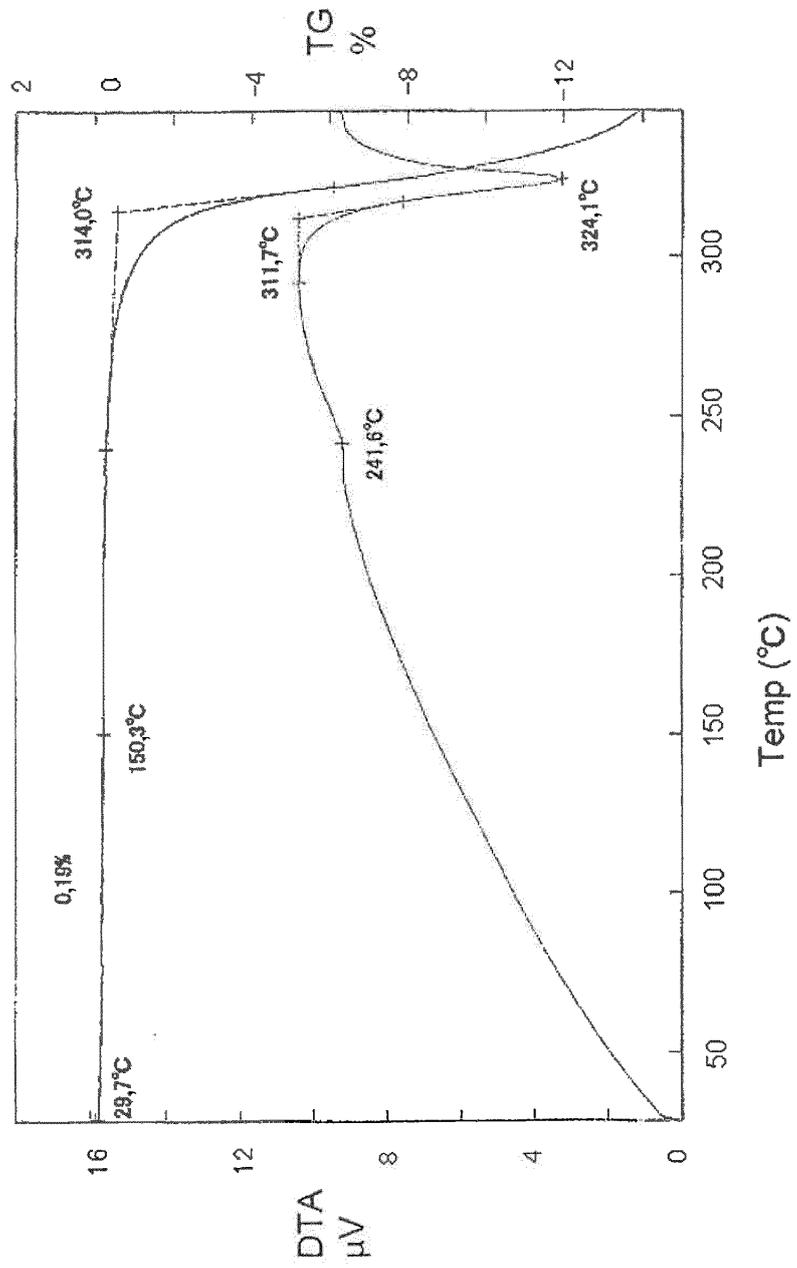


Fig. 12

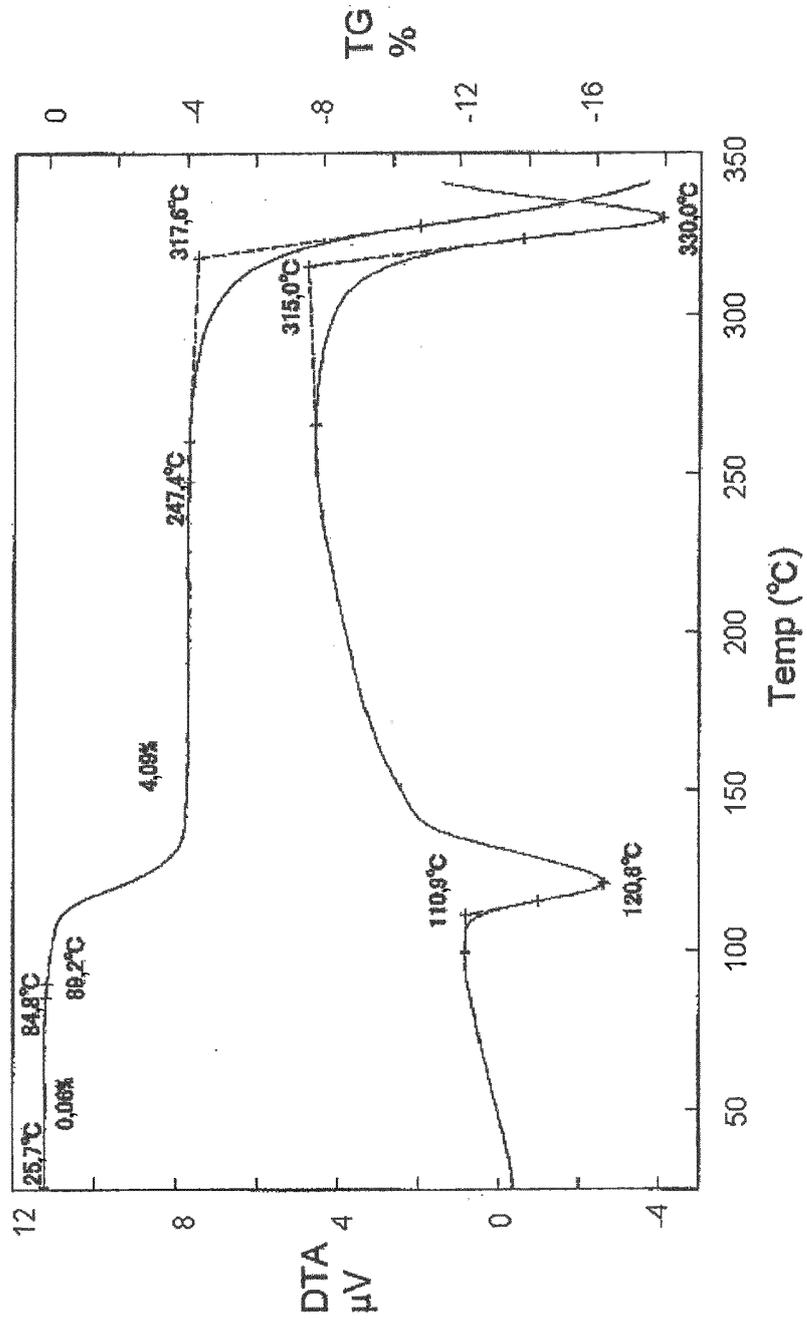


Fig. 13

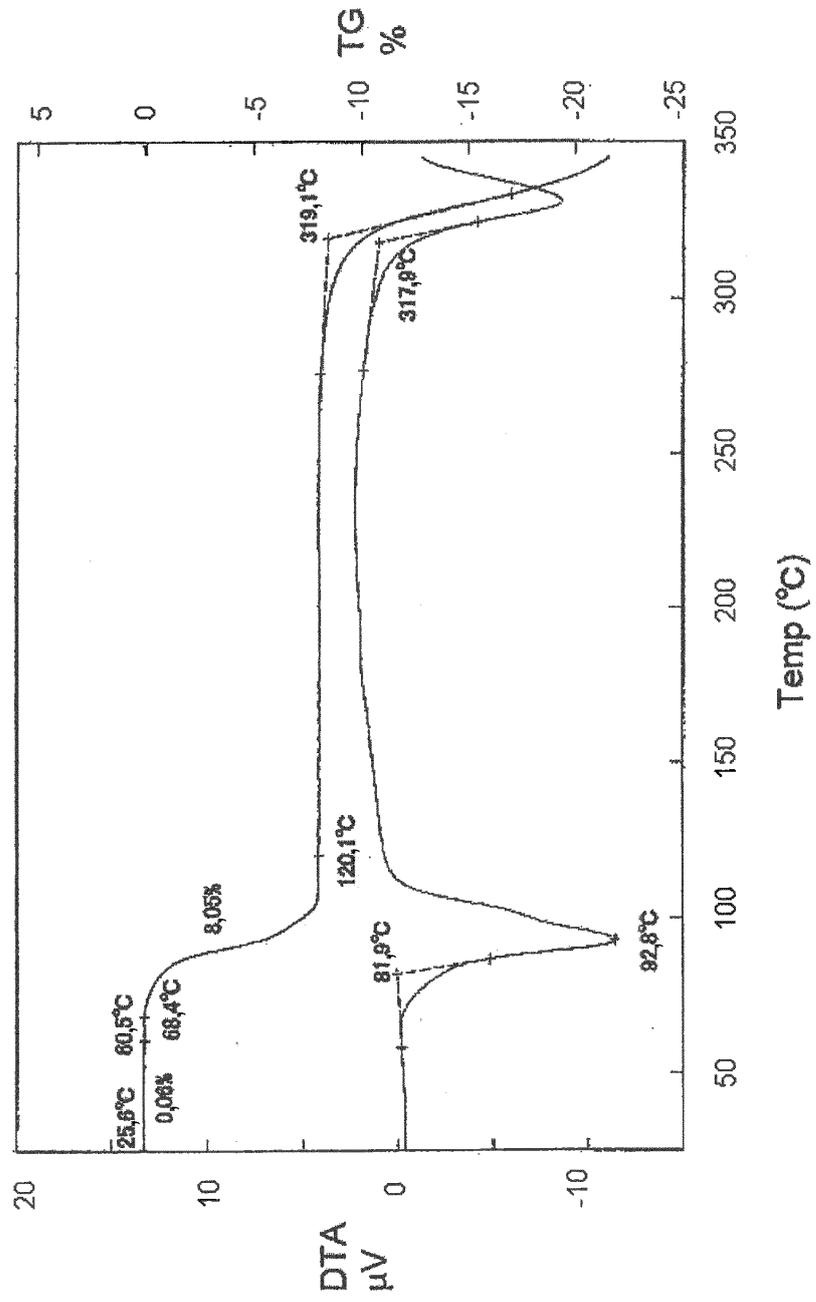


Fig. 14

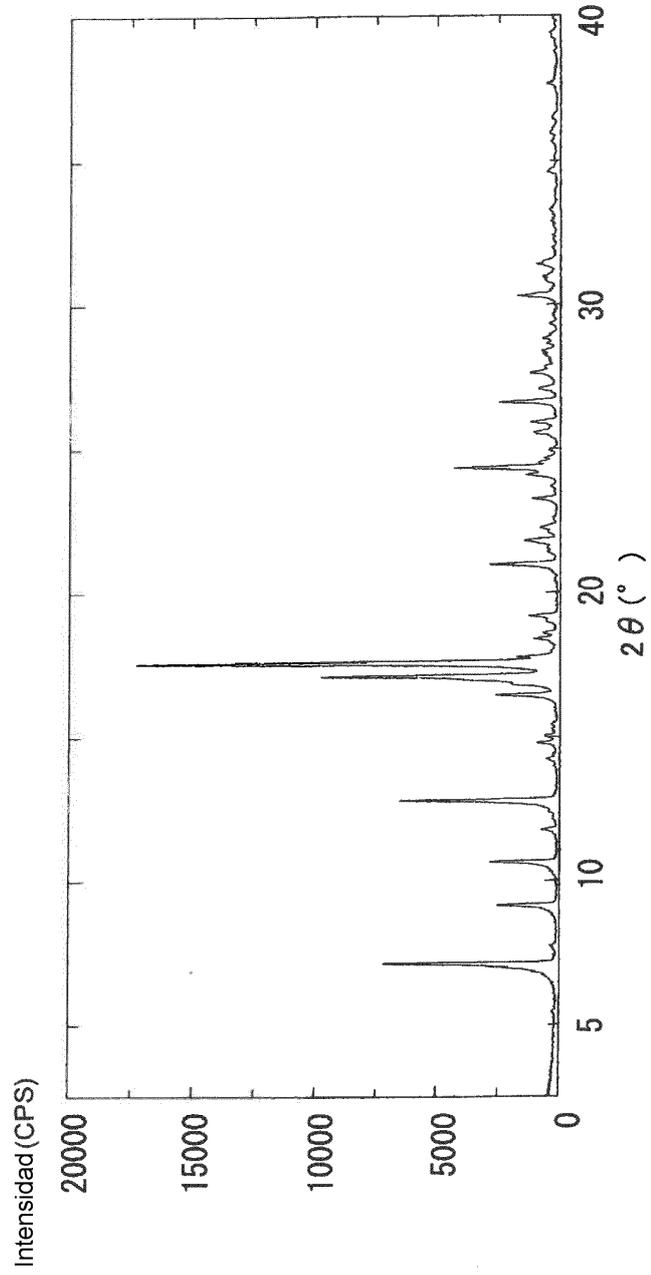


Fig. 15

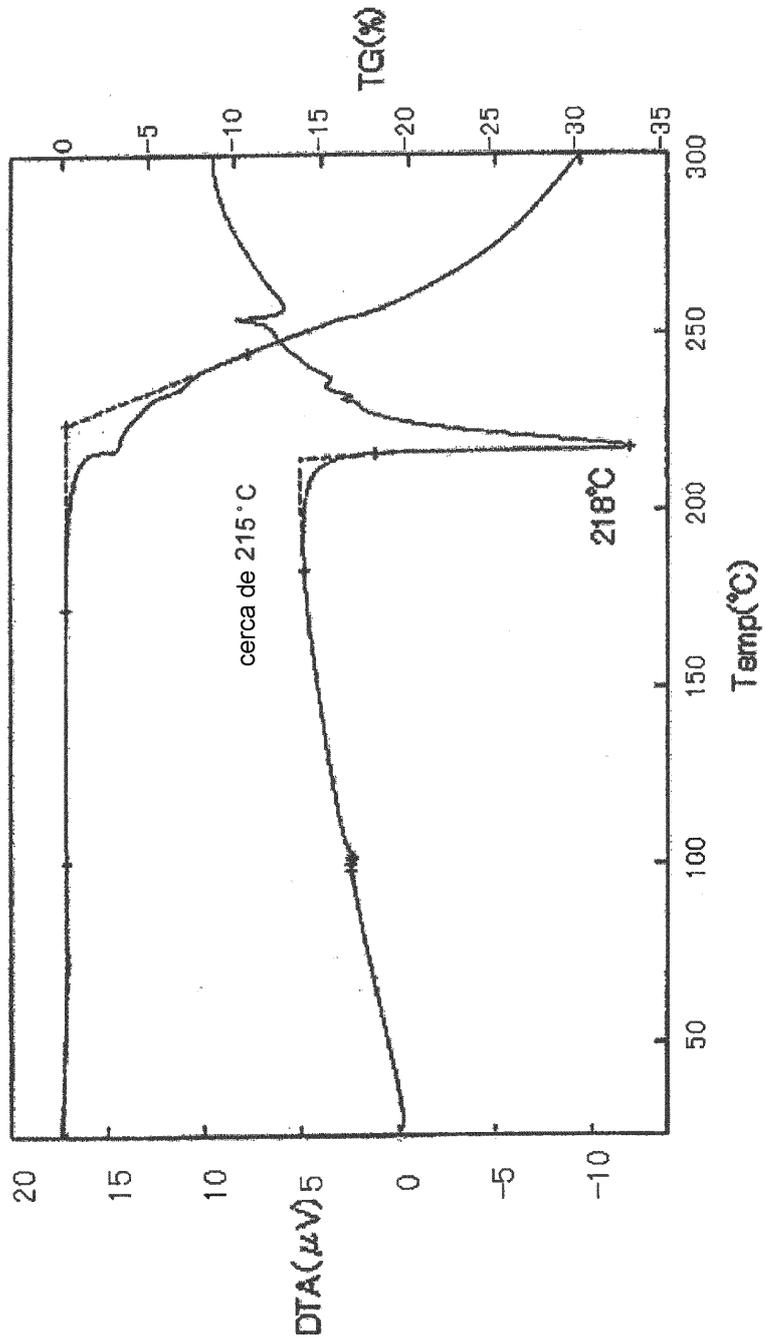


Fig. 16

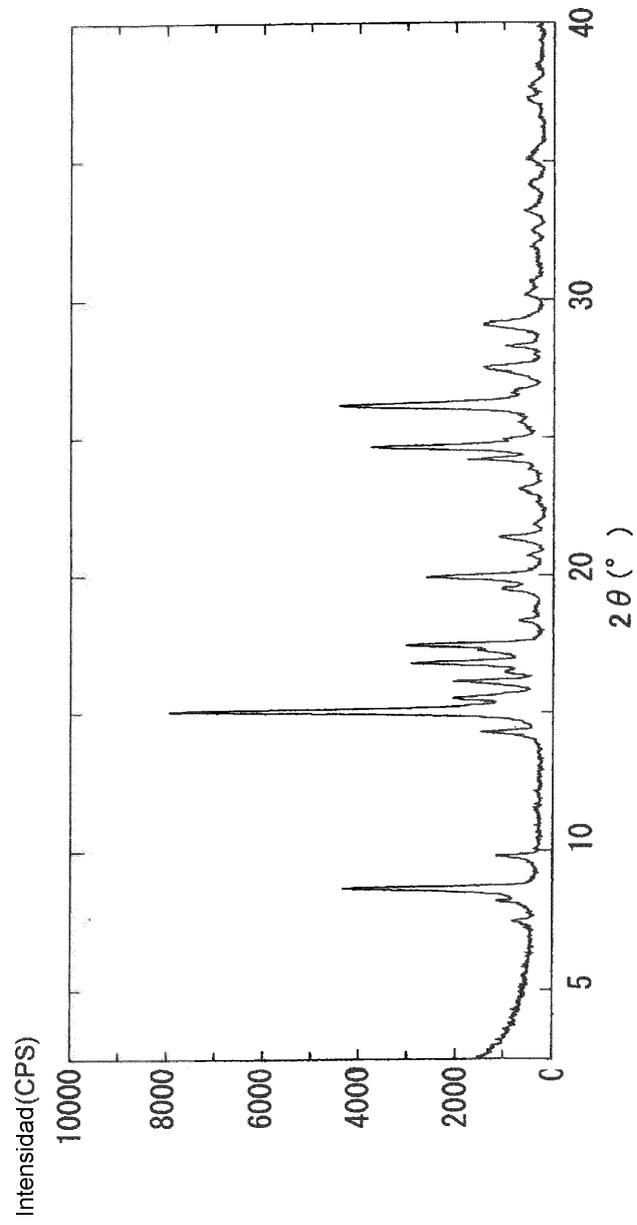


Fig. 17

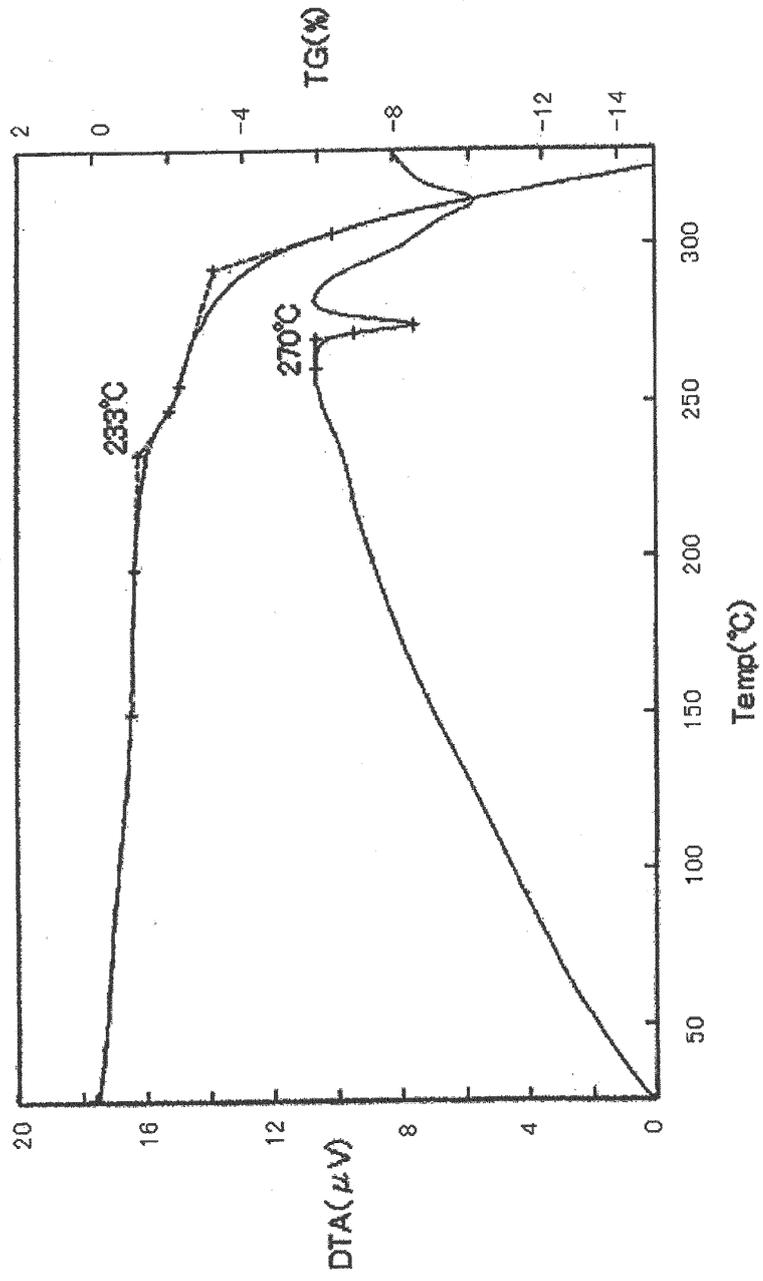


Fig. 18

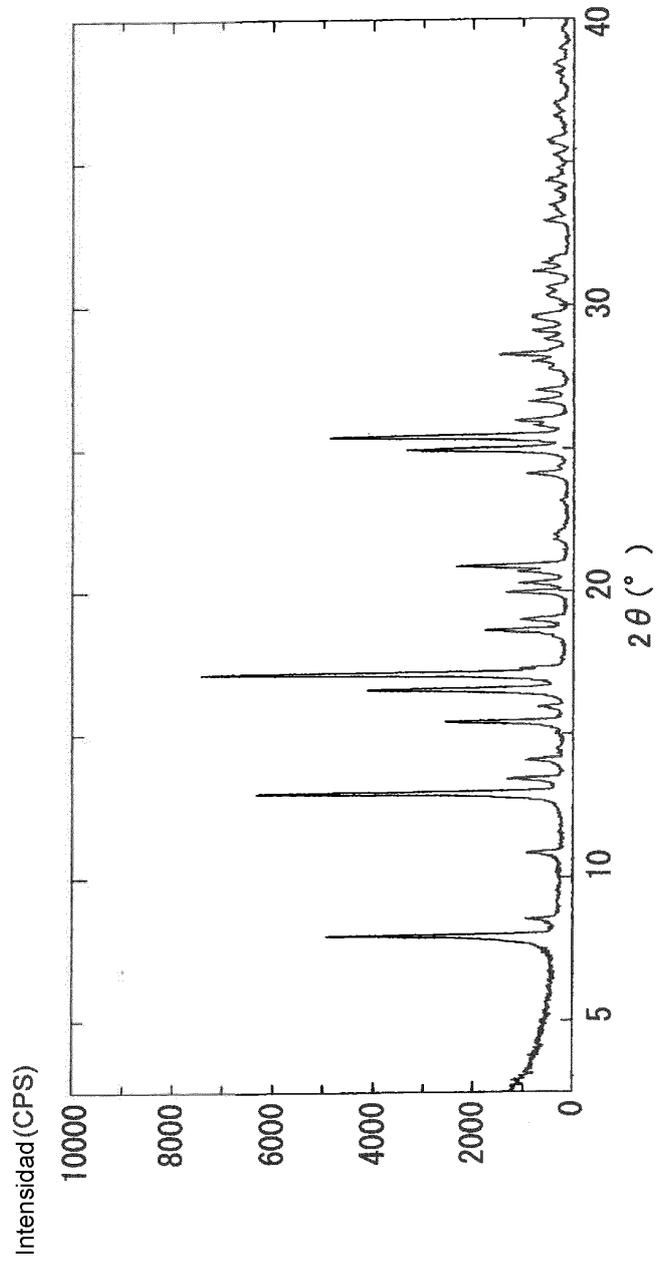


Fig. 19

