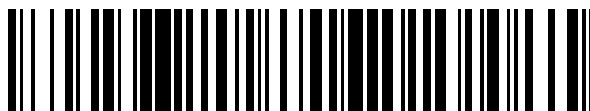


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 179**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2012** **PCT/JP2012/066672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013** **WO13002364**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012** **E 12804465 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017** **EP 2727912**

54 Título: **Cristales de un derivado de glicina y utilización farmacéutica de los mismos**

30 Prioridad:

30.06.2011 JP 2011145446

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.09.2017

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es:

SHIRAKI, MOTOHIRO;
TAKAHASHI, HIROZUMI y
NOGAMI, TSUTOMU

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 633 179 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

Cristales de un derivado de glicina y utilización farmacéutica de los mismos

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a cristales de un derivado de glicina y a la utilización médica de los mismos.

Técnica anterior

10

Los productos farmacéuticos están obligados a mantener la calidad de los mismos durante mucho tiempo durante su distribución, almacenamiento, etc., y se exige una estabilidad química y física elevada para los compuestos como componentes eficaces. De este modo, para los componentes eficaces de los productos farmacéuticos, de forma habitual se utilizan cristales, que se espera que tengan estabilidad elevada en comparación con los productos amorfos.

15

En la exploración de cristales de los componentes eficaces de los productos farmacéuticos, es difícil encontrar condiciones óptimas para obtener los cristales, y además incluso cuando se pueden obtener los cristales, la existencia de polimorfos cristalinos es problemática en muchos casos. Esto es debido a que cada forma tiene un empaquetamiento molecular diferente a pesar de tener la misma estructura química en su unidad molecular, por lo que existen diferencias en estabilidades químicas y físicas entre las formas cristalinas.

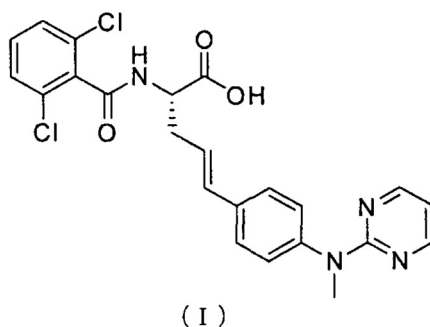
20

Si se selecciona incorrectamente la forma de un compuesto que se utiliza como un componente eficaz de los productos farmacéuticos, se produce la disminución de la pureza, el cambio en el grado de hidratación, el cambio en la forma y similares, debido a las condiciones externas durante el almacenamiento, y es difícil mantener la calidad del compuesto, lo que da como resultado situaciones inesperadas como la reducción en los efectos farmacológicos y la aparición de efectos secundarios dependiendo de las formas cristalinas. Por lo tanto, en los casos en los que se obtienen con éxito los cristales del compuesto como un componente eficaz de los medicamentos, es necesario evaluar estrictamente los polimorfos cristalinos del compuesto.

25

Por otro lado, se ha conocido que el ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico, representado por la siguiente fórmula (I), muestra efectos terapéuticos sobre la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis alérgica, la esclerosis y la leucemia (literatura de patente 1 a 4).

30



35

Referencias de la técnica anterior

Literatura de patente 1: WO 2006/068213

Literatura de patente 2: WO 2007/145282

40

Literatura de patente 3: WO 2007/148648

Literatura de patente 4: WO 2007/148676

Características de la invención

45

Problemas a solucionar por la invención

Sin embargo, dado que es imposible predecir la existencia de polimorfos cristalinos o formas cristalinas estables a partir de la estructura química del compuesto y, además, puede ser un compuesto que no puede formar un cristal, es necesario estudiar las condiciones de la formación de un cristal para cada compuesto de varias maneras. Aunque para el ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico se confirma una efectividad excelente como un componente eficaz de los productos farmacéuticos, la existencia de los polimorfos cristalinos o incluso la posibilidad de formación de cristales no se conoce en la actualidad y obtener la forma óptima era una tarea importante para desarrollar el compuesto como un producto farmacéutico.

50

Un objetivo de la presente invención es dar a conocer un cristal de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico que tenga una estabilidad química y física excelente y una utilización médica mismo.

Medios para resolver los problemas

Para solucionar los problemas descritos anteriormente, los inventores de la presente invención estudiaron intensivamente para tener éxito en la formación de un cristal de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico y para encontrar la existencia de polimorfos cristalinos de la forma A, la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) y una pluralidad de cristales de solvato, completando de este modo la presente invención. Entre estos, los cristales de la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) tienen una absorción de humedad baja y una estabilidad física excelente; los cristales de la forma B, la forma C y la forma E (hidrato) tienen estabilidad química y física excelente en condiciones de almacenamiento severas; y el cristal de la forma C tiene excelente estabilidad física incluso en el ambiente externo en el cual el cristal se expone a disolventes.

Es decir, la presente invención da a conocer un cristal que se describe en los siguientes puntos (1) a (6) y una utilización médica del mismo.

(1) un cristal de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico, que muestra picos en 2θ (°) de 17,1 17,7, 18,7, 19,9 y 21,0° en difracción de rayos x de polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

(2) el cristal, según el punto (1), que muestra un pico endotérmico en el intervalo de 178 a 182°C, cuando se calienta a 5°C/min en análisis termogravimétrico-térmico diferencial.

(3) un cristal de ácido (2S,4E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico, que muestra picos en 2θ (°) de 5,9, 8,3 11,8, 13,2 y 21,7° en difracción de rayos x de polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

(4) el cristal, según el punto (3), que muestra un pico endotérmico en el intervalo de 167 a 171°C, cuando se calienta a 5°C/min en análisis termogravimétrico-térmico diferencial.

(5) un hidrato cristalino del ácido (2S,4E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico, que muestra picos en 2θ (°) de 6,6, 8,3, 11,1, 14,6 y 18,2° en difracción de rayos x de polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

(6) el hidrato cristalino, según el punto (5), que muestra un pico endotérmico en el intervalo de 100 a 104°C, cuando se calienta a 5°C/min en análisis termogravimétrico-térmico diferencial.

(7) un producto farmacéutico que comprende, como un componente eficaz, el cristal según cualquiera de los puntos (1) a (6).

(8) un agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis alérgica, la esclerosis múltiple o la leucemia que comprende, como un componente eficaz, el cristal según cualquiera de los puntos (1) a (6).

Efecto de la invención

Dado que el cristal de la presente invención es excelente estabilidad química y física en comparación con la forma amorfa, el cristal es preferente como un componente eficaz de productos farmacéuticos y puede contribuir al suministro de productos farmacéuticos altamente seguros que suprimen los riesgos, tales como la disminución de los efectos farmacológicos y la aparición de efectos secundarios.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de la forma C del compuesto objetivo.

La figura 2 es una curva de análisis térmico diferencial obtenida mediante análisis termogravimétrico-térmico diferencial de la forma C del compuesto objetivo.

La figura 3 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de la forma B del compuesto objetivo.

La figura 4 es una curva de análisis térmico diferencial obtenida por análisis termogravimétrico-térmico diferencial de la forma B del compuesto objetivo.

La figura 5 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de la forma E (hidrato) del compuesto objetivo.

La figura 6 es una curva de análisis térmico diferencial obtenida por análisis termogravimétrico-térmico diferencial de la forma E (hidrato) del compuesto objetivo.

La figura 7 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de la forma A del compuesto objetivo.

La figura 8 es una curva de análisis térmico diferencial obtenida por análisis termogravimétrico-térmico diferencial de la forma A del compuesto objetivo.

La figura 9 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de la forma D del compuesto objetivo.

La figura 10 es una curva de análisis térmico diferencial obtenida por análisis termogravimétrico-térmico diferencial de la forma D del compuesto objetivo.

Modo para llevar a cabo la invención

El cristal de la presente invención es un cristal de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico y se caracteriza por la existencia de polimorfos cristalinos de la forma B, la forma C y la forma E (hidrato).

Las formas cristalinas del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (en adelante denominado también "el compuesto objetivo") puede distinguirse por picos característicos en los patrones de difracción de rayos x de polvo o picos endotérmicos en las curvas de análisis térmico diferencial (en lo sucesivo como "curva de DTA") obtenidas por análisis termogravimétrico-térmico diferencial (en lo sucesivo, "TG-DTA"). El patrón de difracción de rayos x de polvo y la curva DTA pueden variar en cierta medida dependiendo de las condiciones de medición. Por ejemplo, en cuanto el ángulo de difracción 2θ en la difracción de rayos x de polvo, un error de, aproximadamente, $\pm 0,2^\circ$ generalmente es aceptable.

Tal como se muestra en la figura 1, la forma C del compuesto objetivo muestra picos característicos en el ángulo de difracción 2θ ($^\circ$) de 17,1, 17,7, 18,7, 19,9 y $21,0^\circ$ en difracción de rayos x de polvo. Además, la forma C del compuesto objetivo proporciona la curva de DTA, representada en la figura 2 y muestra un pico endotérmico a 180°C , es decir en el intervalo de 178 a 182°C .

Tal como se muestra en la figura 3, la forma B del compuesto objetivo muestra picos característicos en el ángulo de difracción 2θ ($^\circ$) de 5,9, 8,3, 11,8, 13,2 y $21,7^\circ$ en difracción de rayos x de polvo. Además, la forma B del compuesto objetivo proporciona la curva de DTA, representada en la figura 4 y muestra un pico endotérmico a 169°C , es decir en el intervalo de 167 a 171°C .

Tal como se muestra en la figura 5, la forma E (hidrato) del compuesto objetivo muestra picos característicos en el ángulo de difracción 2θ ($^\circ$) de 6,6, 8,3, 11,1, 14,6 y $18,2^\circ$ en difracción de rayos x de polvo. Además, la forma E (hidrato) del compuesto objetivo proporciona la curva de DTA, representada en la figura 6 y muestra un pico endotérmico a 102°C , es decir en el intervalo de 100 a 104°C .

Tal como se muestra en la figura 7, la forma A del compuesto objetivo muestra picos característicos en el ángulo de difracción 2θ ($^\circ$) de 5,7, 7,4, 11,3 y $12,0^\circ$ en difracción de rayos x de polvo. Además, la forma A del compuesto objetivo proporciona la curva de DTA, representada en la figura 8 y muestra un pico endotérmico a 139°C , es decir en el intervalo de 137 a 141°C .

Tal como se muestra en la figura 9, la forma D del compuesto objetivo muestra picos característicos en el ángulo de difracción 2θ ($^\circ$) de 5,8, 11,5, 11,8 y $23,0^\circ$. Además, la forma D del compuesto objetivo proporciona la curva de DTA, representada en la figura 10 y muestra un pico endotérmico a 135°C , es decir en el intervalo de 133 a 137°C .

La medida de la difracción de rayos x de polvo para la obtención de un patrón de difracción de rayos x de polvo puede llevarse a cabo en las siguientes condiciones utilizando un difractómetro de rayos x de polvo. Una muestra de medición se prepara rellenando un material de muestra en una placa de muestreo (material: silicio; profundidad: 0,2 mm) y nivelando la superficie del material de muestra.

<<Condiciones de difracción de rayos x de polvo>>

Fuente de rayos x	: Radiación de CuK α
* utilizando un monocromador de cristal curvado (grafito)	
Salida	: 40 kV/50 mA
Ranura de divergencia	: 1/2°
Ranura de limitación vertical	: 5 mm
Ranura de dispersión	: 1/2°
Ranura de recepción	: 0,15 mm
Detector	: Contador de centelleo
Modo de exploración	: barrido 2 θ / θ , barrido continuo
Intervalo de medición (2 θ)	: 2 a 60°
Velocidad de barrido (2 θ)	: 4°/min
Paso de barrido (2 θ)	: 0,02°

- 5 El pico endotérmico significa la temperatura de la parte superior del pico en una curva DTA. La medición de TG-DTA utilizada en el presente documento para la obtención de la curva DTA puede llevarse a cabo en las siguientes condiciones utilizando un analizador de TG-DTA.

<<Condiciones de TG-DTA>>

Velocidad de calentamiento	: 5°C/min.
Atmósfera	: nitrógeno (caudal: 50 ml/min)
Celda de muestra	: celda abierta de aluminio
Peso de la muestra	: 4 a 6 mg

- 10 La forma cristalina C del compuesto objetivo puede obtenerse disolviendo el compuesto objetivo en cualquier forma en un disolvente aromático a una concentración de 0,1 a 5 mg/ml, preferentemente 1 a 5 mg/ml y dejándolo reposar o agitando la solución resultante a 0-30°C durante de 1 a 30 días.
- 15 La forma cristalina C del compuesto objetivo puede obtenerse disolviendo con calor el compuesto objetivo en cualquier forma, en un disolvente alcohólico de 50 a 80°C a una concentración, preferentemente, de 10 a 100 mg/ml, más preferentemente, de 50 a 80 mg/ml, añadiendo la forma C obtenida de forma preliminar como un cristal de siembra a la solución resultante, agitando la solución de 50 a 80°C durante de 1 a 48 horas y posteriormente de 0 a 30°C durante de 1 a 24 horas.
- 20 La forma cristalina B del compuesto objetivo puede obtenerse disolviendo el compuesto en cualquier forma en un disolvente alcohólico, preferentemente a una concentración de 20 a 100 mg/ml, más preferentemente, de 25 a 50 mg/ml y dejándolo reposar o agitando la solución resultante a 0-30°C durante de 1 a 30 días.
- 25 La forma cristalina E (hidrato) del compuesto objetivo puede obtenerse añadiendo agua, preferentemente, en una cantidad de 10 a 1.000 ml, más preferentemente de 3 a 100 ml por cada 1 g del compuesto amorfo para obtener una suspensión y agitando de la suspensión a 0°C a 30°C durante de 1 a 30 días.
- 30 La forma cristalina A del compuesto objetivo puede obtenerse disolviendo el compuesto objetivo en cualquier forma en tolueno, preferentemente, a una concentración de 5 a 20 mg/ml, más preferentemente de 10 a 15 mg/ml, y dejando reposar la solución resultante protegida del aire de 0 a 30°C durante de 1 a 30 días.
- 35 La forma cristalina D del compuesto objetivo puede obtenerse disolviendo el compuesto objetivo en cualquier forma en un disolvente alcohólico o disolvente éster, a una concentración, preferentemente, de 5 a 20 mg/ml, más preferentemente, de 10 a 15 mg/ml y dejándolo reposar o agitando la solución resultante a 0-30°C durante de 1 a 30 días.
- Entre los ejemplos de disolventes aromáticos descritos anteriormente se incluyen benceno, clorobenceno, tolueno, xileno y cumeno, y son preferentes tolueno o xileno.
- 40 Entre los ejemplos de disolventes alcohólicos descritos anteriormente se incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y 2-butanol, y son preferentes metanol, etanol o 2-propanol.

Entre los ejemplos de disolventes éster descritos anteriormente se incluyen formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo, y son preferentes acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de propilo.

5 El cristal del compuesto objetivo puede utilizarse como un producto farmacéutico útil para terapias o profilaxis de la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis alérgica, la esclerosis múltiple o la leucemia en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, perro, mono, bovinos, ovejas y seres humanos). Cuando el cristal del compuesto objetivo se administra clínicamente como un producto farmacéutico, la dosis del cristal puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, el sexo, el procedimiento de administración o
10 similares. Por ejemplo, se administra preferentemente una dosis de 0,01 mg a 5 g por día en el caso de una solución inyectable y una dosis de 0,1 mg a 10 g por día en el caso de una preparación oral, a un adulto en términos del componente eficaz y se pueden administrar respectivamente, en toma única o de forma dividida en varias veces.

15 Cuando el cristal del compuesto objetivo se administra clínicamente como un producto farmacéutico, entre los ejemplos de formulación de preparaciones orales se incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; y preparaciones parenterales tales como inhalantes, soluciones inyectables, colirios, aerosoles nasales, supositorios, pomadas, cremas, lociones y parches. Estas formulaciones se pueden preparar según los procedimientos utilizados de forma habitual en el sector de la formulación. En este caso, se pueden utilizar apropiadamente los aditivos utilizados de forma habitual en el sector de la formulación, tales como vehículos, estabilizantes, conservantes,
20 agentes tampón, solubilizantes, emulgentes, diluyentes y agentes isotónicos, según sea necesario. Entre los ejemplos del portador y el diluyente farmacéuticamente aceptables utilizados para la preparación de las formulaciones descritas anteriormente se incluyen aglutinantes (jarabes, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, sorbitol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, tragacanto y similares), vehículos (sacarosa, lactosa, D-manitol, eritritol, celulosa cristalina, etilcelulosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol, glicina y similares), disgregantes (almidón parcialmente pregelatinizado, croscarmelosa sódica, crospovidona e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución) y lubricantes (estearato de magnesio, polietilenglicol, talco, sílice, ésteres de sacarosa de ácidos grasos y similares).

25 El producto farmacéutico que contiene los cristales del compuesto objetivo como componente eficaz, contiene los cristales, preferentemente, en una cantidad del 0,001 al 90% en peso, más preferentemente en una cantidad del 0,01 al 70% en peso por unidad de dosificación.

30 Para controlar la productividad, la compatibilidad o la solubilidad de los productos farmacéuticos, el cristal del compuesto objetivo se puede mezclar después de molerse. Los cristales molidos del compuesto objetivo tienen una distribución de diámetros de partícula en la que D90 es preferentemente no más de 1.000 µm y, más preferentemente, no más de 100 µm. En el presente documento, el término "D90" significa el diámetro de la partícula en el punto en el que el volumen medido acumulado de las partículas más pequeñas alcanza el 90%, es decir, el punto en el que la frecuencia acumulada de la distribución de volúmenes alcanza el 90%.

35 Entre los procedimientos para moler los cristales del compuesto objetivo se incluyen molindas con los molinos de fluidos energéticos, tales como un molino de chorros; y molinos de impacto, tales como un molino de martillos, un molino de púas y un molino de bolas.

40 Ejemplos

45 La presente invención se describirá ahora en concreto por medio de ejemplos, pero presente la invención no queda limitada por estos ejemplos.

(Ejemplo de referencia 1): Preparación del compuesto objetivo amorfo

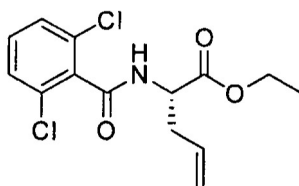
50 El compuesto objetivo (1 g) preparado mediante el procedimiento descrito en la literatura de patente 1 se disolvió en metanol (10 ml), y después de la concentración de la solución resultante mediante un evaporador, se secó el concentrado a presión reducida utilizando una bomba de vacío durante tres días para obtener el compuesto objetivo amorfo.

55 (Ejemplo de referencia 2): Preparación del compuesto objetivo amorfo

El compuesto objetivo (1 g) preparado mediante el procedimiento descrito en la literatura de patente 1 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y después de la concentración de la solución resultante mediante un evaporador, se secó el concentrado a presión reducida utilizando una bomba de vacío durante un día para obtener el compuesto objetivo.

60

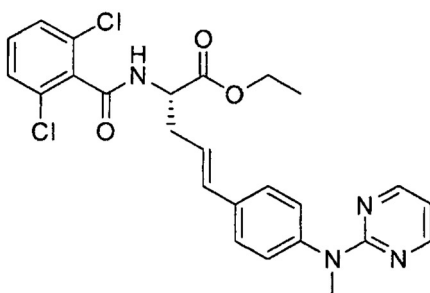
(Ejemplo de referencia 3): Producción de éster etílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)pent-4-enoico) (otro nombre: (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoato de etilo)



Se pesó tosilato de L-aliglicinato de etilo (100 g) y se añadió a un matraz de 2.000 ml, y después de cambiar la atmósfera en el matraz con argón, se añadió tolueno (500 ml) y trietilamina (88,5 ml) al mismo para obtener la suspensión. La suspensión se enfrió a 0°C y, a continuación, se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (50,0 ml) gota a gota durante 20 minutos, seguido de agitación de la solución resultante a 0°C durante 45 minutos. A la solución de reacción, se le añadió hidrogenocarbonato sódico (56 g) disuelto en agua (850 ml), y la solución resultante se agitó y posteriormente se separó en fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno (400 ml), y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (400 ml). La fase orgánica se concentró a 285 ml a presión reducida, y la solución de tolueno obtenida se enfrió a 0°C. Se añadió heptano (1.000 ml) gota a gota a la solución y la solución resultante se agitó a 0°C durante dos horas. Los cristales se recuperaron por filtración y se lavaron con heptano enfriado con hielo (200 ml), seguido de secado a presión reducida para obtener 88,3 g de (S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)pent-4-enoato de etilo (rendimiento: 88%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,66 (1H, m), 2,80 (1H, m), 4,20-4,30 (2H, m), 4,93 (1H, ddd, J = 5,4, 5,4, 7,8 Hz), 5,15 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,19 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,78 (1H, m), 6,41 (1H, d, ancho, J = 5,4 Hz), 7,25-7,34 (3H, m).

(Ejemplo de referencia 4): Producción de (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoato de etilo



Después de sustituir la atmósfera en un matraz de 500 ml con argón, se añadió N,N-dimetilformamida (144 ml) y etanol (16 ml) al mismo. Posteriormente, se añadieron sucesivamente al matraz (S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)pent-4-enoato de etilo (16,0 g) producido en el ejemplo de referencia 3, N-(4-yodofenil)-N-metil-2-pirimidinilamina (otro nombre: N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina) (16,5 g) descrito en la literatura de patente 1, bromuro de tetra-n-butilamonio (16,3 g), carbonato de potasio (14,0 g) y acetato del paladio (230 mg) y después de sustituir la atmósfera en el sistema con argón, la solución resultante se agitó a 50°C durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió agua (320 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (265 ml). El extracto se lavó dos veces con una solución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio (80 ml), posteriormente dos veces con solución de cloruro de sodio acuoso al 5% (80 ml), y posteriormente el extracto se concentró a presión reducida a aproximadamente 75 g de peso de la solución. El procedimiento, en el que se añadió etanol (100 ml) al concentrado y la solución resultante se concentró a presión reducida a aproximadamente 75 g, se repitió tres veces, y se añadió carbón activo (8,0 g) a la solución de etanol obtenida, seguida de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el carbón activo mediante filtración y se lavó con etanol (10 ml). Al filtrado, se le añadió carbón activo (4,0 g), y después de agitar lo resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se eliminó el carbón activo mediante filtración y se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida a 78 g y la solución de etanol obtenida se calentó a 50°C. Después de añadir agua destilada (30 ml) gota a gota a la solución, la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se enfrió a 0°C, seguido de agitación de la solución durante una hora. Los cristales se eliminaron por filtración, se lavaron con una mezcla de agua y etanol en una proporción de 2:1 refrigerada con hielo (20 ml) y posteriormente se secaron a presión reducida para obtener 18,3 g de (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoato de etilo (rendimiento: 73%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,84 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,25 (1H, m), 4,28 (1H, m), 5,01 (1H, m), 6,11 (1H, dt, J = 15,6, 7,6 Hz), 6,48 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,58 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,24-7,37 (7H, m), 8,33 (2H, d, J = 4,6 Hz).

(Ejemplo 1): Producción de la forma C del compuesto objetivo

El compuesto objetivo amorfo (30 mg) preparado en el ejemplo de referencia 1 se pesó y se añadió a un vial de vidrio de borosilicato, y se añadió tolueno (15 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente para disolver el compuesto. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente en condiciones abiertas. Después de confirmar la precipitación, se eliminó el disolvente con una pipeta Pasteur y los precipitados se secaron a presión reducida utilizando una bomba de vacío durante 30 minutos para obtener polvos blancos del cristal del título. Se llevó a cabo la medición de difracción de rayos x de polvo, utilizando el difractómetro de rayos x de polvo (Rigaku; 2200/RINT ultima⁺PC) y de TG-DTA mediante el analizador de TG-DTA (Rigaku; TG810D) de los cristales obtenidos. Los resultados de estas mediciones se muestran en la figura 1 y la figura 2.

Ángulo de difracción 2θ : 17,1, 17,7, 18,7, 19,9, 21,0°

Pico endotérmico : 180°C

(Ejemplo 2): Producción de la forma C del compuesto objetivo

Se pesó y añadió (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoato de etilo (5,50 g), preparado en el ejemplo de referencia 4, a un matraz de 500 ml y se añadió ácido clorhídrico 4 mol/l (110 ml), seguido de agitación de la suspensión obtenida a 50°C durante 6 horas. Después de enfriar la solución de reacción a 0°C, se añadió etanol (50 ml), y se añadió posteriormente hidróxido de sodio (18,5 g) disuelto en agua (50 ml), seguido por agitación de la solución de reacción resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y después de añadir ácido clorhídrico 4 mol/l a la misma para ajustar el pH de la solución a aproximadamente 3, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con agua (100 ml) y se concentró a presión reducida. Al concentrado, se le añadió etanol (100 ml), y después de concentrar el resultante a 18 g de peso de la solución, se añadió heptano (15 ml), seguido de agitación de la solución a temperatura ambiente. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener 4,62 g de cristales en bruto (rendimiento: 89%).

Los cristales en bruto obtenidos (4,20 g) se pesaron y se añadieron a un matraz de 200 ml y se añadió al mismo 2-propanol (56 ml), seguido por calentamiento de la solución resultante con agitación. Después de confirmar la disolución a 73°C, se inició el enfriamiento de la solución. Se añadieron a la misma cristales de siembra (190 mg) a 70°C y la solución se enfrió a 55°C y se agitó a 55°C durante 12 horas. A continuación, la solución se enfrió 0°C y se agitó a 0°C durante 18 horas. Los cristales se eliminaron por filtración, se lavaron con 2-propanol y se secaron para obtener 3,85 g de la forma C del compuesto objetivo (rendimiento: 92%). Se realizaron mediciones de difracción de rayos x de polvo y TG-DTA de los cristales obtenidos, y se confirmó que los resultados eran coherentes con la figura 1 y la figura 2.

(Ejemplo 3): Producción de la forma cristalina B del compuesto objetivo

El compuesto objetivo amorfo (30 mg) preparado en el ejemplo de referencia 2 se pesó y se añadió a un vial de vidrio de borosilicato, y se añadió metanol (1,1 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente para disolver el compuesto. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente en condiciones abiertas. Después de confirmar la precipitación, se eliminó el disolvente con una pipeta Pasteur y los precipitados se secaron a presión reducida utilizando una bomba de vacío durante 30 minutos para obtener polvos blancos de la forma B del compuesto objetivo. Para los cristales obtenidos, se llevó a cabo la medición de difracción de rayos x de polvo y de TG-DTA. Los resultados de estas mediciones se muestran en la figura 3 y la figura 4.

Ángulo de difracción 2θ : 5,9, 8,3, 11,8, 13,2, 21,7°

Pico endotérmico : 169°C

(Ejemplo 4): Producción de la forma cristalina E (hidrato) del compuesto objetivo

El compuesto objetivo amorfo (30 mg) preparado en el ejemplo de referencia 1 se pesó y se añadió a un vial de vidrio de borosilicato, y se añadió agua (10 ml), seguido de agitación de la suspensión resultante durante una noche. Los sólidos se retiraron mediante filtración de la suspensión para obtener polvo blanco de la forma E (hidrato) del compuesto objetivo. Para los cristales obtenidos, se llevó a cabo la medición de la difracción de rayos x de polvo y de TG-DTA. Los resultados de estas mediciones se muestran en la figura 5 y la figura 6.

Ángulo de difracción 2θ : 6,6, 8,3, 11,1, 14,6, 18,2°

Pico endotérmico : 102°C

(Ejemplo 5): Producción de la forma cristalina A del compuesto objetivo

- 5 El compuesto objetivo amorfo (30 mg) preparado en el ejemplo de referencia 2 se pesó y se añadió a un vial de vidrio de borosilicato, y se añadió tolueno (3 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente para disolver el compuesto. A continuación, el vial de borosilicato se selló y se dejó reposar protegido del aire a temperatura ambiente. Después de confirmar la precipitación, se eliminó el disolvente con una pipeta Pasteur y los precipitados se secaron a presión reducida utilizando una bomba de vacío durante 30 minutos para obtener polvos blancos de la forma A del compuesto objetivo. Para los cristales obtenidos, se llevó a cabo la medición difracción de rayos x de polvo y de TG-DTA. Los resultados de estas mediciones se muestran en la figura 7 y la figura 8.

Ángulo de difracción 2θ : 5,7, 7,4 11,3, 12,0°

Pico endotérmico : 139°C

(Ejemplo 6): Producción de la forma cristalina D del compuesto objetivo

- 15 El compuesto objetivo amorfo (30 mg) preparado en el ejemplo de referencia 1 se pesó y se añadió a un vial de vidrio de borosilicato, y se añadió etanol (2 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente para disolver el compuesto. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente en condiciones abiertas. Después de confirmar la precipitación, se eliminó el disolvente con una pipeta Pasteur y los precipitados se secaron a presión reducida utilizando una bomba de vacío durante 30 minutos para obtener polvos blancos de la forma D del compuesto objetivo. Para los cristales obtenidos, se llevó a cabo la medición difracción de rayos x de polvo y de TG-DTA. Los resultados de estas mediciones se muestran en la figura 9 y figura 10.

Ángulo de difracción 2θ : 5,8, 11,5, 11,8, 23,0°

Pico endotérmico : 135°C

(Ejemplo de ensayo 1): Evaluación de la absorción de humedad

- 25 <<Condiciones de medición de la recuperación de la humedad de equilibrio>>

Cantidad de muestra : 5 a 12 mg

Temperatura de medición : 25°C

Peso/tiempo de equilibrio : 0,01% en peso/5 minutos

Tiempo de equilibrado máximo : 180 minutos

Rango de medición : humedad relativa del 5% - humedad relativa del 95% - humedad relativa del 5%

Intervalo de medición : humedad relativa del 5%

- 30 Para evaluar también si la forma cambia o no, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos x para cada cristal de la forma A, la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) obtenidas después del ensayo de evaluación de la absorción de humedad. Los resultados se muestran en la tabla 1. Sólo para la forma A, se cambió el rango de medición (2θ) de 2 a 35° de la medición de la difracción de rayos x de polvo y la medición se llevó a cabo a 25°C, humedad relativa del 90%. Para el control de humedad, se utilizó un generador de humedad (HUM-1A; fabricado por Rigaku).

35

Tabla 1

Forma	Forma A	Forma B	Forma C	Forma D	Forma E
Aumento de peso ¹⁾	3,4%	1,9%	menos del 0,1%	1,0%	0,4%
Cambio en la forma	cambió ²⁾	no cambió	no cambió	no cambió	no cambió
1): el aumento de peso significa el observado cuando la humedad relativa se incrementó del 5% al 95%. 2): el cristal se transfirió a un hidrato diferente desde la forma E (hidrato) cuando la humedad relativa se incrementó del 5% al 95%.					

- 40 Tal como se muestra en la tabla 1, en referencia a los cristales de la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) del compuesto objetivo, sustancialmente no cambiaron los aumentos de peso debidos a la humectación y no cambiaron las formas cristalinas. Estos resultados revelaron que los cristales de la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) del compuesto objetivo son excelentes en estabilidad física.

(Ejemplo de ensayo 2): Evaluación de la estabilidad en estado sólido

Se almacenaron la forma amorfa y los cristales de la forma A, la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) del compuesto objetivo protegidos del aire a 60°C durante cuatro semanas y sus purezas antes y después del almacenamiento se midieron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (en lo sucesivo, "HPLC") en las siguientes condiciones. Se llevó a cabo la medición de difracción de rayos x de polvo y TG-DTA para evaluar si las formas cristalinas habían cambiado o no debido al almacenamiento. Los resultados se muestran en la tabla 2. La solución acuosa de ortofosfato monosódico a una concentración de 20 mmol/l (en lo sucesivo denominada "solución acuosa de SDP") utilizada para la preparación de una fase móvil de HPLC se preparó mediante la adición de agua destilada (3 l) a sodio dihidrogenofosfato dihidrato pesado (9,36 g) y la agitación de la solución resultante para disolver el dihidrato. Se preparó una muestra analítica de HPLC pesando y añadiendo cada cristal (1,75 mg) del compuesto objetivo a un matraz aforado de 10 ml respectivamente; añadiendo acetonitrilo (2 ml) a los mismos para disolver el cristal y posteriormente añadiendo la solución acuosa de SDP a los mismos hasta un volumen total de 10 ml.

<<Condiciones de HPLC>>

Longitud de onda de detección : 210 nm

Column : YMC-Pack Pro C18 AS-303

Fase móvil A : solución acuosa de SDP/acetonitrilo = 80:20 (v/v)

Fase móvil B : acetonitrilo/solución acuosa de SDP = 70:30 (v/v)

Composición de la fase móvil B : 0 a 60 minutos: 0 → 100%

60 a 65 minutos: 100%.

65 a 66 minutos: 100 $\rightarrow$ 0%.

66 a 75 minutos: 0%

Caudal : 1.0 ml/min.

Temperatura de columna : 40°C

Cantidad de muestra inyectada : 20 μ l

Tabla 2

Forma		Forma A	Forma B	Forma C	Forma D	Forma E	Amorfo
Pureza [%]	Valor inicial	97,3	99,8	98,9	98,0	96,6	95,8
	Después de 4 semanas	97,5	99,8	98,9	98,0	96,9	92,0
Aumento de productos de descomposición en no menos del 0,15% después de 4 semanas		nada	nada	nada	nada	nada	8 productos diferentes ¹⁾
Forma después de 4 semanas		Forma B	Forma B	Forma C	Cristales mezclados ²⁾	Forma E	Amorfo

1): el aumento en la cantidad de cada producto de descomposición en no menos de 0,15% fue del 0,49% para un producto de descomposición a 0,9 del tiempo de retención relativo (en lo sucesivo, "TRR"), 0,20% para un producto de descomposición en TRR 1,0, 0,23% para un producto de descomposición en TRR 1,1, 0,20% para un producto de descomposición en TRR 1,2, 0,15% para un producto de descomposición en TRR 1,6, 1,30% para un producto de descomposición en TRR 1,8 y 0,22% y 0,20% para dos productos de descomposición en TRR 2,3. El "TRR" se calcula dividiendo el tiempo de retención del producto de descomposición en el cromatograma de HPLC por el tiempo de retención del compuesto objetivo en el cromatograma de HPLC.

2): cristales mezclados de forma B, forma C, forma D y forma E.

Tal como se muestra en la tabla 2, las purezas de los cristales de la forma A, la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) del compuesto objetivo no cambiaron sustancialmente. Estos resultados revelaron que los cristales de la forma A, la forma B, la forma C, la forma D y la forma E (hidrato) del compuesto objetivo son excelentes respecto a la estabilidad química en comparación con la forma amorfa. Las formas cristalinas de la forma B, la forma C y la forma E (hidrato) del compuesto objetivo no cambiaron debido al almacenamiento. Estos resultados revelaron además que los cristales de la forma B, la forma C y la forma E (hidrato) del compuesto objetivo son excelentes también respecto a estabilidad física.

(Ejemplo de ensayo 3): Ensayo de estabilidad de almacenamiento (acelerado) de la forma cristalina C

Se almacenaron los cristales de la forma C del compuesto objetivo en condiciones de aceleración (40°C, humedad relativa del 75%) protegidas del aire o en condiciones abiertas durante seis meses y se midieron las purezas de los cristales antes y después del almacenamiento mediante HPLC en las condiciones siguientes. Se llevó a cabo la medición de difracción de rayos x de polvo y la TG-DTA para evaluar si la forma cambió o no debido al almacenamiento.

Se preparó tampón fosfato a una concentración de 20 mmol/l (pH 3,9) (en lo sucesivo denominado "Tampón X"), utilizado para la preparación de una fase móvil de HPLC, añadiendo solución acuosa de ácido fosfórico 20 mmol/l y solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 20 mmol/l. En este caso, la solución de dihidrogenofosfato de potasio acuoso 20 mmol/l se preparó añadiendo el dihidrogenofosfato de potasio pesado (8,2 g) a agua destilada (3 l) y agitando la solución resultante para disolver el fosfato, y la solución acuosa de ácido fosfórico 20 mmol/l se preparó añadiendo ácido fosfórico (1,4 ml) a agua destilada (1 l) y mezclando la solución resultante con agitación.

Se preparó tampón fosfato a una concentración de 20 mmol/l (pH 7,0) (en lo sucesivo denominado "Tampón Y"), utilizado para la preparación de una muestra analítica de HPLC, añadiendo solución acuosa de ácido fosfórico 20 mmol/l y solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico 20 mmol/l. En este caso, se prepararon 20 mmol/l de solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico añadiendo el hidrogenofosfato dipotásico pesado (3,5 g) a agua destilada (1 litro) y agitando la solución resultante.

Además, se preparó la muestra analítica de HPLC por pesaje y adición de los cristales de la forma C del compuesto objetivo (10 mg) a un matraz aforado de 50 ml y añadiendo una mezcla de acetonitrilo y de tampón Y en una proporción de 80:20 para un total de 50 ml.

En "las directrices sobre ensayos de estabilidad", basadas en los acuerdos en la Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH), para evaluar la estabilidad de la calidad requerida para mantener la efectividad y la seguridad del producto farmacéutico, el ensayo acelerado (40°C, humedad relativa del 75%, seis meses) se define como un ensayo para predecir las influencias químicas cuando se almacena durante un periodo de tiempo largo en condiciones de almacenamiento convencional (por ejemplo 25°C), y al mismo tiempo para confirmar el efecto de salidas de corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento, salidas que pueden tener lugar durante el envío y similares. Los datos obtenidos por el ensayo acelerado son indispensables en la solicitud de autorización de productos farmacéuticos.

<<Condiciones de HPLC>>

Longitud de onda de detección : 210 nm
 Columna : YMC-Pack Pro C18
 AS12S05-2546WT
 Fase móvil A : tampón X/acetonitrilo = 80:20 (v/v)
 Fase móvil B : acetonitrilo/tampón X = 70:30 (v/v)
 Composición de la fase móvil B : 0 a 80 minutos: 0 → 100%
 80 a 85 minutos: 100%
 85 a 86 minutos: 100 → 0%
 86 a 95 minutos: 0%
 Caudal : 1,0 ml/min.
 Temperatura de columna : 40°C
 Cantidad de muestra inyectada : 20 µl

Tabla 3

Condiciones de almacenamiento		40°C, 75% de humedad relativa, protegida del aire, 6 meses	40°C, 75% de humedad relativa, abierta, 6 meses
Pureza [%]	Valor inicial	99,5	99,5
	Después de 6 meses	99,5	99,4
Aumento de productos de descomposición en no menos del 0,15% después de 6 meses		Nada	Nada
Forma después de 6 meses		Forma C	Forma C

Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, la pureza del compuesto objetivo, después de que los cristales de forma C se almacenaran en condiciones aceleradas protegidos del aire o en condiciones abiertas durante seis meses, no cambió sustancialmente respecto a la pureza inicial. La forma de los cristales de la forma C del

compuesto objetivo no cambió por el almacenamiento. Dado que, claramente, la calidad de la forma C no cambió químicamente y físicamente en los ensayos acelerados, se demostró que la forma C era muy estable y excelente como un componente eficaz de los productos farmacéuticos, en vistas de su almacenamiento y distribución. Además, se demostró que la forma C era excelente en estabilidad física, porque la forma misma no se transfirió a otra forma incluso en disolventes (por ejemplo, tolueno, metanol, 2-propanol, utilizables en la cristalización del compuesto objetivo).

(Ejemplo 7): Producción de comprimidos de liberación rápida utilizando la forma cristalina C

El producto molido en molino de púas a partir de cristales de la forma C del compuesto objetivo (14,17 g), D-manitol (35,98 g; Roquette Japan K.K.; PEARLITOL (marca registrada) 50°C), celulosa cristalina (42,5 g; Asahi Kasei Corp.; Grado CEOLUS (marca registrada) PH-101), almidón parcialmente pregelatinizado (42,5 g; Asahi Kasei Corp.; grado PCS), hidroxipropilcelulosa, (8,5 g; Nippon Soda; grado L), meglumina (8,5 g; Merck) y óxido de magnesio (8,5 g; Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.) se alimentaron a un granulador mezclador (Nara Machinery Co., Ltd.; NMG-1L), y después de mezclar lo resultante, se pulverizó agua (32,2 g) para llevar a cabo la granulación por agitación. Se secaron los polvos granulados en un horno a 40°C durante dos horas para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se sometieron a cribado por COMIL (Powrex Corporation; QC-197S; malla 1143 µm; velocidad de rotación 2.000 rpm) para obtener gránulos del tamaño seleccionado. A los gránulos obtenidos de tamaño seleccionado, se les añadió croscarmelosa de sodio (8,5 g; FMC Biopolymer; Ac-Di-Sol (marca registrada)) y estearato de magnesio (0,85 g; Taihei Chemical Industrial) y se mezcló utilizando una mezcladora en V (Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd., S-3) para obtener gránulos para comprimidos. Los gránulos obtenidos para compresión se convirtieron en comprimidos con una máquina de preparación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.; Correct 19) utilizando un punzón redondo y una matriz con un diámetro de 8 mm para obtener 180 mg de comprimidos planos que contenían 15 mg del compuesto objetivo, 38,1 mg de D-manitol, 45 mg de celulosa cristalina, 45 mg de almidón parcialmente pregelatinizado, 9 mg de hidroxipropilcelulosa, 9 mg de meglumina, 9 mg de óxido de magnesio, 9 mg de croscarmelosa de sodio y 0,9 mg de estearato de magnesio por comprimido.

(Ejemplo 8): Producción de comprimidos de liberación rápida utilizando la forma cristalina C

El producto molido en molino de chorros, a partir de cristales de la forma C del compuesto objetivo (41,67 g), lactosa (230,83 g; DMV International; Pharmatose (marca registrada) 200 M), celulosa cristalina (175 g; Asahi Kasei Corp.; CEOLUS (marca registrada) grado PH-101) e hidroxipropilcelulosa (25 g; Nippon Soda; grado L) se alimentaron a un granulador mezclador (Nara Machinery Co., Ltd.; NMG-3L), y después de mezclar el resultante, se pulverizó agua (95 g) para llevar a cabo la granulación por agitación. Se secaron los polvos granulados en un horno a 40°C durante dos horas para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se tamizaron con una malla de 1 mm, se añadió croscarmelosa de sodio (25 g; FMC Biopolymer; Ac-Di-Sol (marca registrada)) y estearato de magnesio (0,85 g; Taihei Chemical Industrial) y se mezcló utilizando una mezcladora en V (Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd., S-3) para obtener gránulos para comprimidos. Los gránulos obtenidos para compresión se convirtieron en comprimidos con una máquina de preparación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.; Correct 19) utilizando un punzón redondo y una matriz con un diámetro de 8 mm para obtener 180 mg de comprimidos planos que contenían 15 mg del compuesto objetivo, 83,1 mg de lactosa, 63 mg de celulosa cristalina, 9 mg de hidroxipropilcelulosa, 9 mg de croscarmelosa de sodio y 0,9 mg de estearato de magnesio por comprimido.

(Ejemplo 9): Producción de comprimidos de liberación rápida utilizando la forma cristalina C

El producto molido en molino de chorros, a partir de cristales de la forma C del compuesto objetivo (107,14 g), lactosa (165,36 g; DMV International; Pharmatose (marca registrada) 200 M), celulosa cristalina (175 g; Asahi Kasei Corp.; CEOLUS (marca registrada) grado PH-101) e hidroxipropil celulosa (25 g; Nippon Soda; grado L) se alimentaron a un granulador mezclador (Nara Machinery Co., Ltd.; NMG-3L), y después de mezclar el resultante, se pulverizó agua (100 g) para llevar a cabo la granulación por agitación. Se secaron los polvos granulados en un horno a 40°C durante dos horas para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se tamizaron con una malla de 1 mm, se añadió croscarmelosa de sodio (25 g; FMC Biopolymer; Ac-Di-Sol (marca registrada)) y estearato de magnesio (5 g; Taihei Chemical Industrial) y se mezcló utilizando una mezcladora en V (Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd., S-3) para obtener gránulos para comprimidos. Los gránulos obtenidos para compresión se convirtieron en comprimidos con una máquina de preparación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.; Correct 19) utilizando un punzón redondo y una matriz con un diámetro de 7 mm para obtener 140,7 mg de comprimidos planos. Los comprimidos planos obtenidos se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation; HICOATER MINI), y se pulverizaron con un líquido en el que estaban dispersados OPADRY (marca registrada) OY-7300 (Colorcon Japón; mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, óxido de titanio y polietilenglicol 400), óxido férrico rojo (KISHI KASEI CO., LTD.) y óxido férrico amarillo (KISHI KASEI CO., LTD.), obteniendo de este modo comprimidos recubiertos con película que contenían 30 mg del compuesto objetivo, 46,3 mg de lactosa, 49 mg de celulosa cristalina, 7 mg de hidroxipropilcelulosa, 7 mg de croscarmelosa de sodio, 1,4 mg de estearato de magnesio, 3,88 mg de OY-7300, 0,08 mg de óxido férrico rojo y 0,03 mg de óxido férrico amarillo por comprimido.

(Ejemplo 10): Producción de comprimidos de liberación rápida utilizando la forma cristalina C

El producto molido en molinos de chorros, a partir de los cristales de la forma C del compuesto objetivo (2,86 g), lactosa (2.662,9 g; DMV International; Pharmatose (marca registrada) 200 M) y celulosa cristalina (1.000 g; Asahi Kasei Corp.; CEOLUS (marca registrada) grado PH-101) se colocaron en un granulador/secador de lecho fluido (Freund Corporation; FLO-5) y se granularon mediante pulverización de una solución acuosa del 7% (peso/v) de hidroxipropilcelulosa (1.633 g; Nippon Soda; grado L) en fluidificación y posteriormente se secaron para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se sometieron a cribado mediante COMIL (Powrex Corporation; C-1975; malla de 1.575 µm; velocidad de rotación 2.000 rpm) para obtener gránulos de tamaño seleccionado. A los gránulos obtenidos de tamaño seleccionado, se les añadió croscarmelosa de sodio (200 g; FMC Biopolymer; Ac-Di-Sol (marca registrada)) y estearato de magnesio (20 g; Taihei Química Industrial) y se mezclaron utilizando un mezclador en V (Dalton Co., Ltd, DV-1-10) para obtener gránulos para comprimidos. Los gránulos obtenidos para compresión se convirtieron en comprimidos con una máquina de preparación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.; Correct 19) utilizando un punzón redondo y una matriz con un diámetro de 7 mm para obtener 140 mg de comprimidos planos. Los comprimidos planos obtenidos se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation; HICOATER MINI), y se pulverizaron con un líquido en el que estaban dispersados OPADRY (marca registrada) OY-7300 (Colorcon Japón; mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, óxido de titanio y polietilenglicol 400), óxido férrico rojo (KISHI KASEI CO., LTD.) y óxido férrico amarillo (KISHI KASEI CO., LTD.), obteniendo de este modo comprimidos recubiertos con película que contenían 0,1 mg del compuesto objetivo, 93,2 mg de lactosa, 35 mg de celulosa cristalina, 4 mg de hidroxipropilcelulosa, 7 mg de croscarmelosa de sodio, 0,7 mg de estearato de magnesio, 3,88 mg de OY-7300, 0,08 mg de óxido férrico rojo y 0,03 mg de óxido férrico amarillo por comprimido.

Los tamaños de partículas de los cristales molidos de la forma C del compuesto objetivo utilizados en los ejemplos 7 a 10 se midieron utilizando "analizador de tamaño de partículas Microtrac (Nikkiso Co., Ltd.; 9220FRA; proceso húmedo). Las distribuciones de tamaño de partícula de los cristales molidos de la forma C del compuesto objetivo fueron D10: 7,0 μm , D50: 21,9 μm , D90: 56,4 μm para un producto molido en molino de púas; y D10: 1,7 μm , D50: 3,4 μm , D90: 5,8 μm o D10: 2,1 μm , D50: 3,9 μm , D90: 6,6 μm para un producto molido en molino de chorros. Se confirmó mediante mediciones de difracción de rayos x de polvo y TG-DTA que no tuvo lugar un cambio en la forma debido a la molienda anterior.

(Ejemplo de ensayo 4): Evaluación de la estabilidad en almacenamiento de formulaciones

Los comprimidos obtenidos en los ejemplos 7 a 10 se almacenaron a 40°C y el 75% de humedad relativa protegidos del aire durante tres meses y sus purezas se midieron mediante HPLC antes y después del almacenamiento en las condiciones siguientes. Los resultados se muestran en la tabla 4. Como la muestra analítica por HPLC, se utilizó un sobrenadante que se obtuvo por adición de 10 comprimidos o un comprimido a una mezcla de tampón Y y acetonitrilo en una proporción de 80:20 a una concentración del compuesto objetivo de 50 o 300 µg/ml, agitando y centrifugando el resultante.

<<Condiciones de HPLC>>

Longitud de onda de detección : 210 nm

Columna : YMC-Pack Pro C18
AS12S05-2546WT

Fase móvil A : tampón X/acetónitrilo = 80:20 (v/v)

Fase móvil B : acetónitrilo/tampón X = 70:30 (v/v)

Composición de la fase móvil B : 0 a 80 minutos: 0 → 100%
80 a 85 minutos: 100%
85 a 86 minutos: 100 → 0%
86 a 95 minutos: 0%

Caudal : 1,0 ml/min.

Temperatura de columna : 40°C

Cantidad de muestra inyectada : 20 µl (la concentración del compuesto objetivo es 300 µg/ml), o 80 µl (la concentración del compuesto objetivo es 50 µg/ml)

Tabla 4

		Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Pureza [%]	Valor inicial	98,9	98,9	99,8	99,6
	Después de almacenamiento de 3 meses	98,9	99,0	99,7	99,6

A pesar de que algunos cristales son químicamente estables como componentes eficaces de los productos farmacéuticos, los cristales pueden desestabilizarse debido al contacto con diversos aditivos en una forma final de los productos farmacéuticos, tal como comprimidos y pueden afectar al mantenimiento de la eficacia y a la seguridad

- de los productos farmacéuticos. Sin embargo, tal como se muestra en la tabla 4, para todos los comprimidos que contienen los cristales de la forma C del compuesto objetivo como componentes eficaces, las purezas de los cristales después de almacenarlos protegidos del aire en condiciones aceleradas durante tres meses, no cambiaron sustancialmente en comparación con las purezas iniciales. Estos resultados revelaron que la forma C del compuesto objetivo es excelente en estabilidad química incluso después de que los cristales se formulen mediante una etapa de molienda fina.
- 5

Disponibilidad industrial

- 10 Las formas cristalinas B, C y E del compuesto objetivo pueden utilizarse como un producto farmacéutico, en particular, un agente terapéutico o profiláctico de la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis alérgica, la esclerosis múltiple o la leucemia en el sector de la medicina.

REIVINDICACIONES

1. Cristal de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico, que muestra picos en 2θ (°) de 17,1, 17,7, 18,7, 19,9 y 21,0° en difracción de rayos x de polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
2. Cristal, según la reivindicación 1, que muestra un pico endotérmico en el intervalo de 178 a 182°C, cuando se calienta a 5°C/min en análisis termogravimétrico-térmico diferencial.
3. Cristal de ácido (2S,4E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico, que muestra picos en 2θ (°) de 5,9, 8,3, 11,8, 13,2 y 21,7° en difracción de rayos x de polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
4. Cristal, según la reivindicación 3, que muestra un pico endotérmico en el intervalo de 167 a 171°C, cuando se calienta a 5°C/min en análisis termogravimétrico-térmico diferencial.
5. Hidrato cristalino del ácido (2S,4E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico, que muestra picos en 2θ (°) de 6,6, 8,3, 11,1, 14,6 y 18,2° en difracción de rayos x de polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
6. Hidrato cristalino, según la reivindicación 5, que muestra un pico endotérmico en el intervalo de 100 a 104°C, cuando se calienta a 5°C/min en análisis termogravimétrico-térmico diferencial.
7. Producto farmacéutico que comprende, como un componente eficaz, dicho cristal, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis alérgica, la esclerosis múltiple o la leucemia que comprende, como un componente eficaz, dicho cristal, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

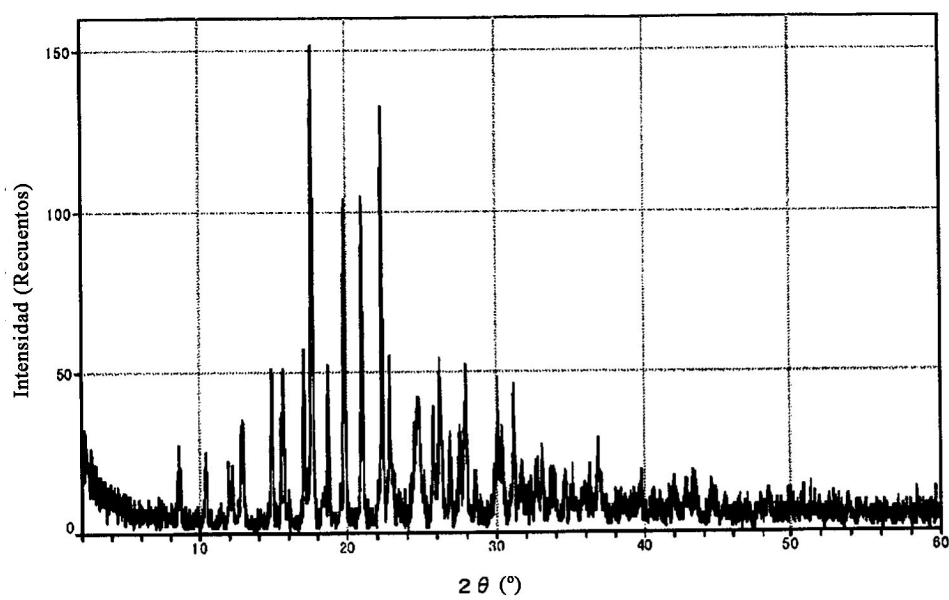


Fig.1

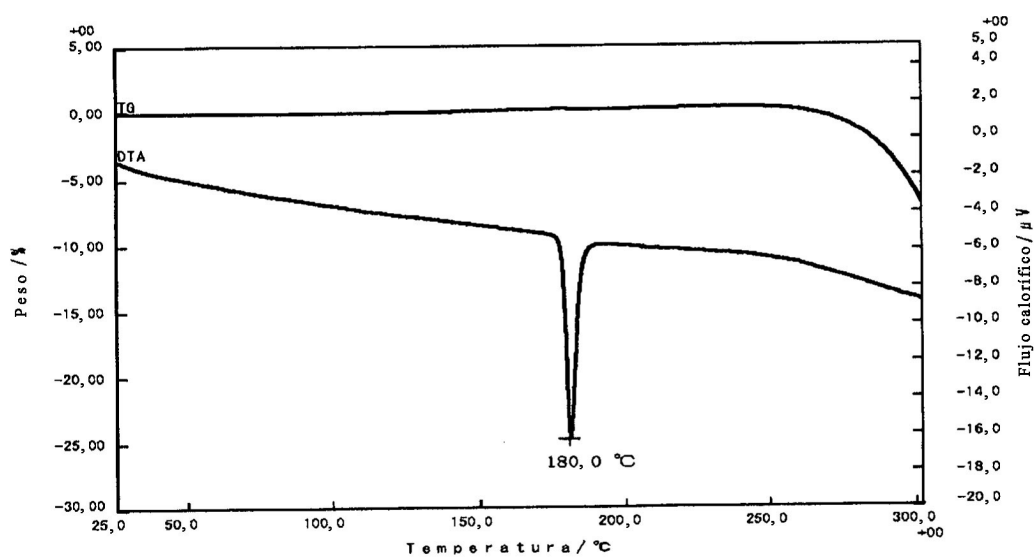


Fig.2

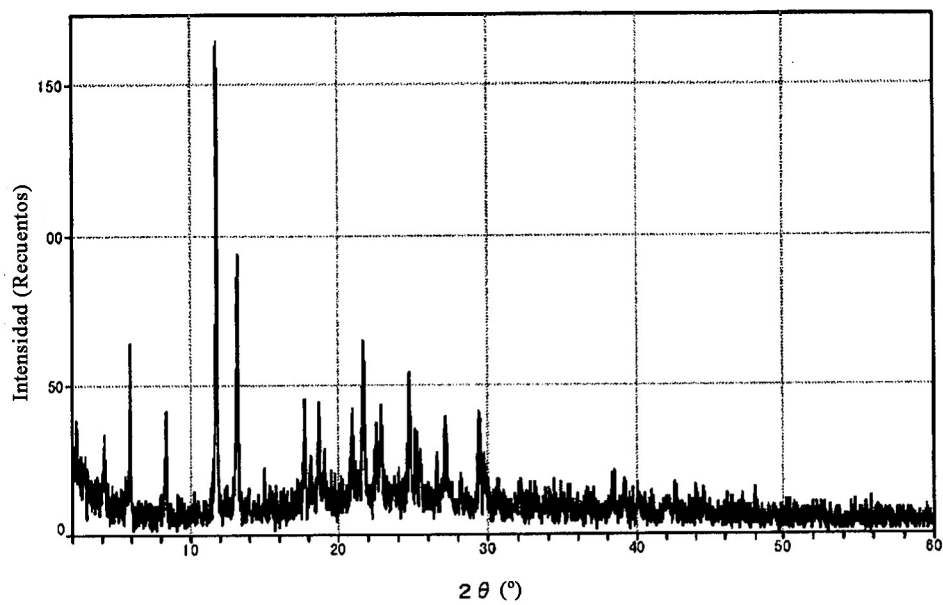


Fig.3

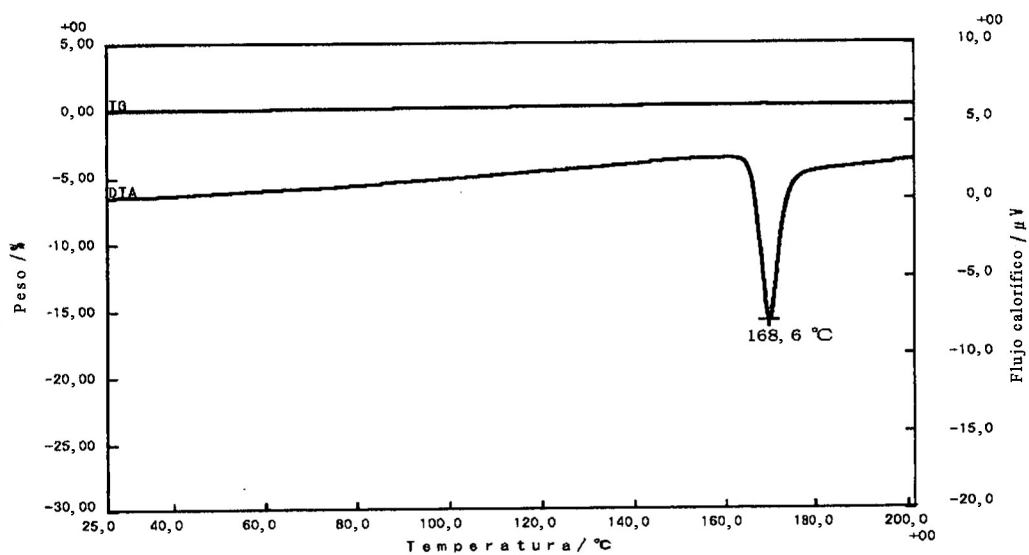


Fig.4

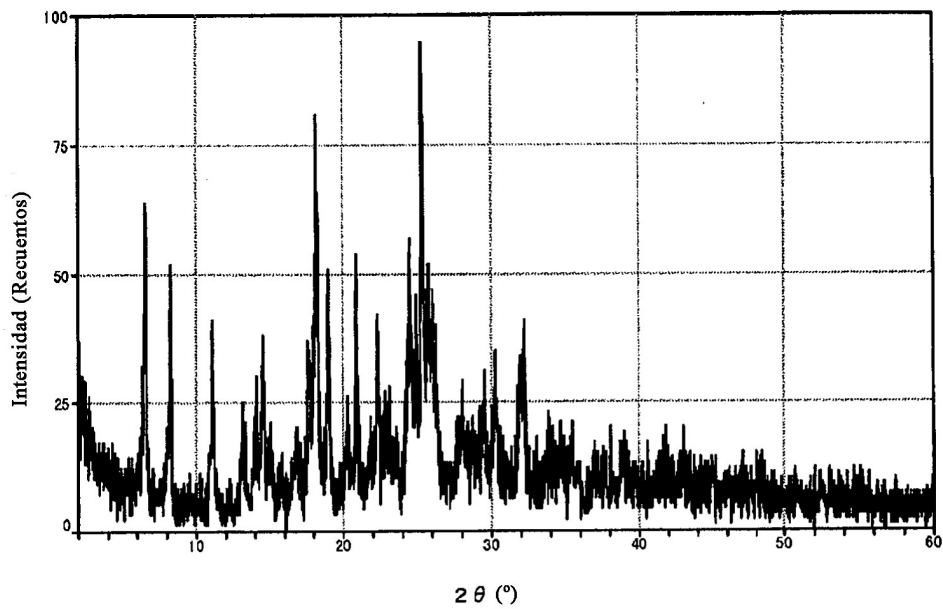


Fig.5

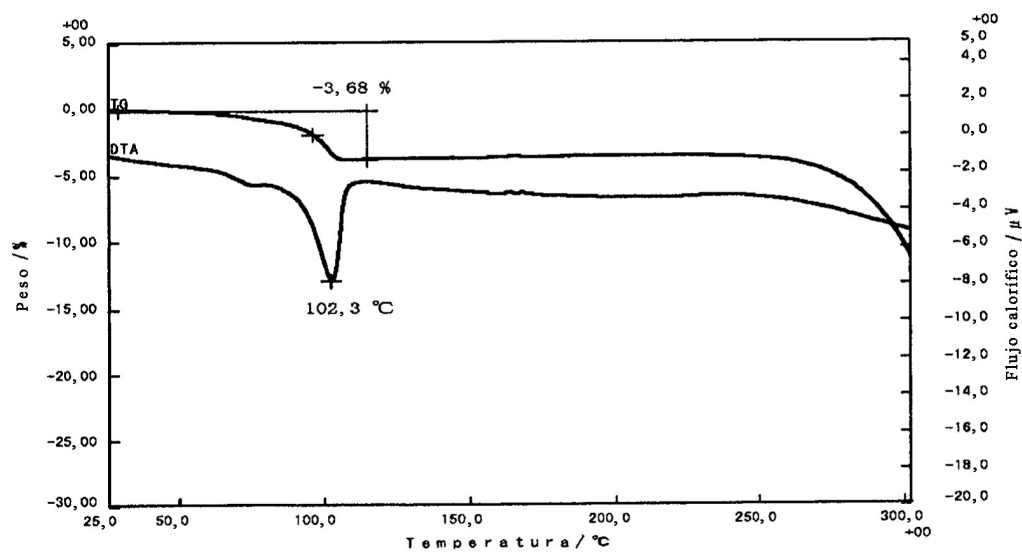


Fig.6

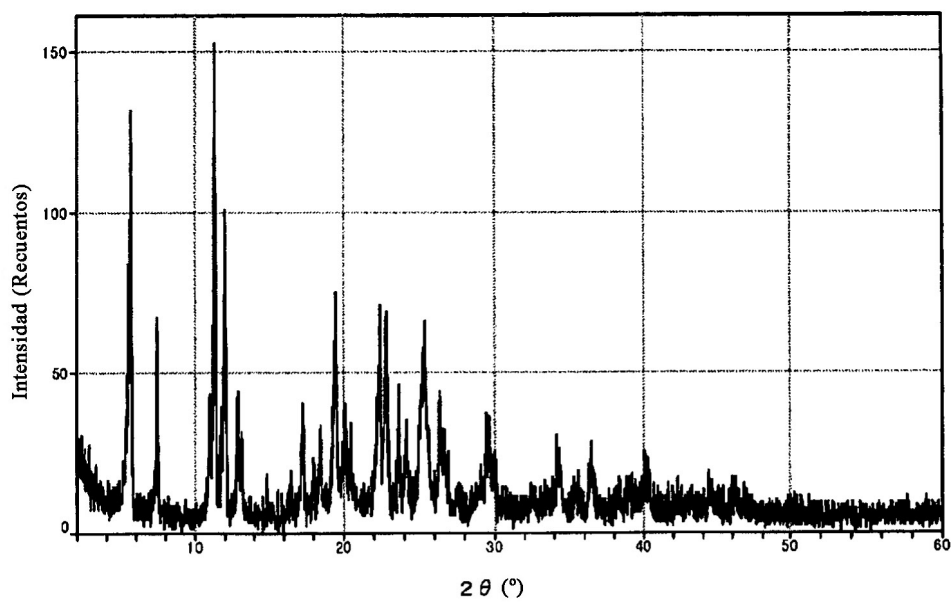


Fig.7

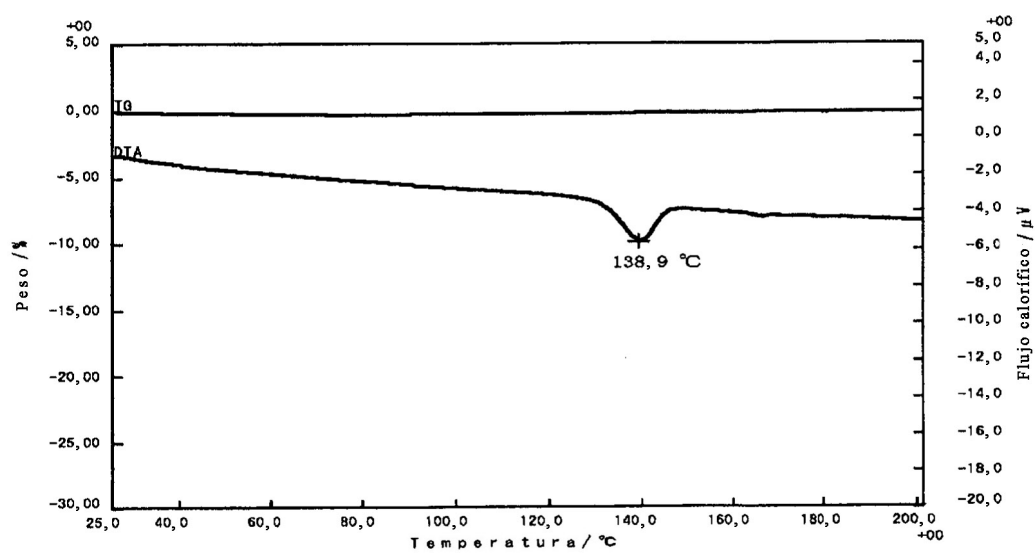


Fig.8

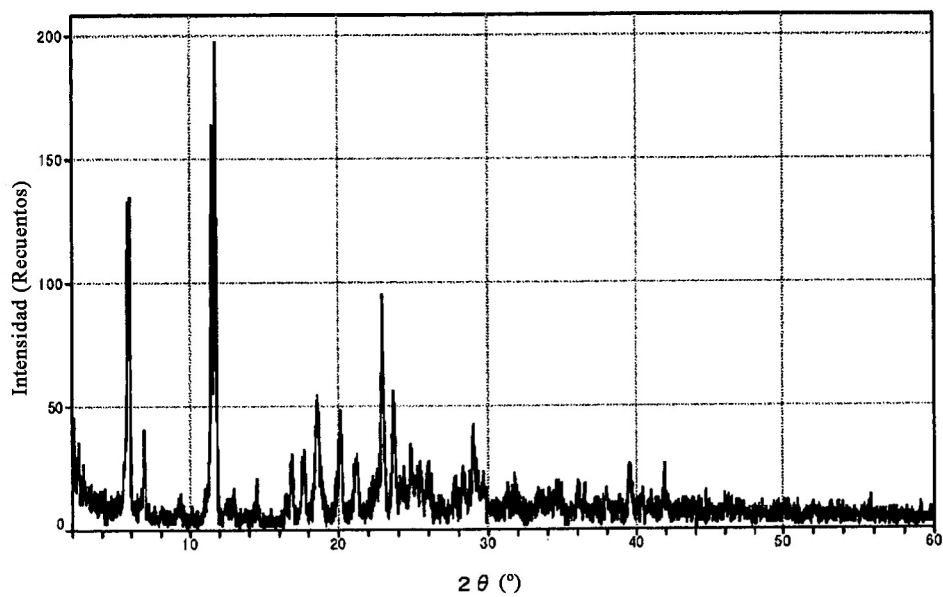


Fig.9

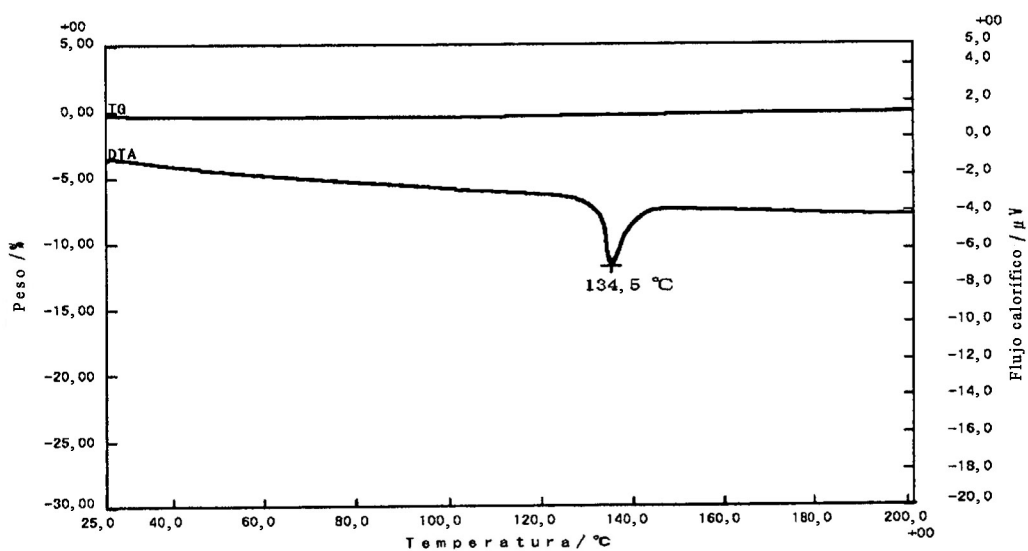


Fig.10