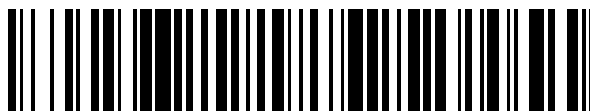


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 074**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2016 PCT/EP2016/051691**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2016 E 16701774 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3253769**

54 Título: **Nuevos polimorfos**

30 Prioridad:

05.02.2015 EP 15153961

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

07.08.2019

73 Titular/es:

**VECTURA LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

MUNRO, ALEXANDER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 722 074 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

Nuevos polimorfos

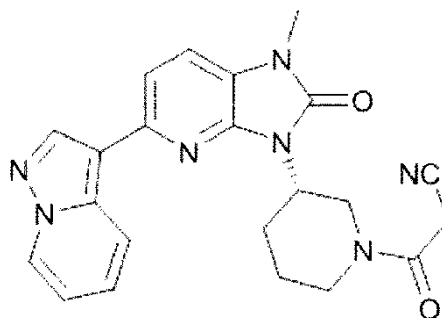
La presente invención se refiere a nuevas formas polimórficas de compuestos farmacéuticos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como agentes terapéuticos.

El documento WO2011/051452 divulga compuestos que son útiles como inhibidores de cinasa de Janus, en particular inhibidores de JAK3. Los compuestos divulgados en la presente tienen utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo indicaciones respiratorias tales como asma y COPD.

Los fármacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias se administran frecuentemente a través de dispositivos de inhalación de polvos secos. Formular fármacos respiratorios como polvos secos con excipientes para inhalación tales como lactosa es complicada e impredecible. Sigue existiendo una necesidad de formulaciones en polvo seco estables que exhiban biodisponibilidad y propiedades físicas deseables. La biodisponibilidad y las características físicas son importantes para el manejo y el procesamiento eficaces de la sustancia farmacológica, para asegurar que se aporte una dosis eficaz a la parte correcta del pulmón y que el fármaco sea eficaz para tratar enfermedades respiratorias. Factores tales como la cristalinidad, la estabilidad, la densidad, las características de flujo y la carga electrostática tienen todos una influencia complicada sobre el manejo y el aporte de la sustancia farmacológica.

Se conocen en la especialidad diferentes técnicas de formulación y se pueden aplicar a compuestos farmacológicos en un intento de producir polvos para inhalación que tengan las propiedades fisicoquímicas deseadas.

Se ha encontrado ahora que una sustancia farmacológica divulgada en el documento WO2011/051452, a saber el compuesto (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo que tiene la estructura mostrada posteriormente y conocido en la presente como compuesto (I), se puede preparar en diferentes formas polimórficas. Sorprendentemente, existe una forma como un polimorfo con propiedades de estabilidad particularmente ventajosas. El Compuesto (I) que se prepara siguiendo el procedimiento del documento WO2011/051452 se conoce como Forma I en la presente.



Compuesto (I)

Por lo tanto, en una realización la invención comprende una nueva forma polimórfica de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (Compuesto (I)).

En una realización, la invención proporciona un polimorfo del Compuesto (I) seleccionado de los polimorfos descritos posteriormente como Forma II.

En una forma, el Compuesto (I) se caracteriza por que proporciona un patrón de difracción de rayos X del polvo que muestra los siguientes ángulos de difracción (2θ) usando radiación $K\alpha$ de cobre:

a 14,04°

a 16,89°

a 17,64°

a 22,14°

a 24,39°

a 24,93°

a 26,23°

Este polimorfo se conoce como Forma I en la presente.

5 El polimorfo de Forma I se caracteriza además por tener un difractograma de XPRD sustancialmente como el mostrado en la Figura 1. En una realización, el polimorfo de Forma I se caracteriza por tener un difractograma de XPRD como el mostrado en la Figura 1. El polimorfo de Forma I se caracteriza además por tener un comienzo de endoterma de DSC de 142°C, un comienzo de exoterma de 155°C y un comienzo de endoterma de 235°C.

10 En una realización, la invención comprende un polimorfo de Compuesto (I) caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de rayos X del polvo que muestra los siguientes ángulos de difracción (2θ) usando radiación Kα del cobre:

a 8,25°

a 13,25°

15 a 15,40°

a 17,65°

a 25,39°

Esta forma polimórfica se conoce como Forma II en la presente.

20 El polimorfo de Forma II se caracteriza además por tener un difractograma de XPRD sustancialmente como el mostrado en la Figura 2. En una realización, el polimorfo de Forma II se caracteriza por tener un difractograma de XPRD como el mostrado en la Figura 2. El polimorfo de Forma II se caracteriza además por tener un comienzo de endoterma de DSC de 239°C.

25 El polimorfo de Forma II exhibe más estabilidad termodinámica cuando se compara con las otras formas polimórficas o los solvatos e hidratos divulgados en la presente a temperaturas de hasta 50°C. Por lo tanto, es más adecuado como un producto farmacéutico que las otras formas divulgadas en la presente.

30 En una Forma III adicional, el polimorfo del compuesto (I) se caracteriza por tener los siguientes ángulos de difracción (2θ) usando radiación Kα del cobre:

a 11,40°

a 13,60°

a 15,60°

a 22,80°

35 a 26,69°

Este polimorfo se conoce como Forma III en la presente.

40 El polimorfo de Forma III se caracteriza además por tener un difractograma de XPRD sustancialmente como el mostrado en la Figura 3. En una realización, el polimorfo de Forma III se caracteriza además por tener un difractograma de XPRD como el mostrado en la Figura 3. El polimorfo de Forma III se caracteriza además por tener un comienzo de endoterma de DSC de 235°C.

45 El Compuesto (I) también puede formar solvatos e hidratos. Estos solvatos e hidratos son inestables bajo ciertas condiciones y generalmente reierten hasta una de las formas polimórficas que se definen anteriormente.

El polimorfo Forma II del Compuesto (I) exhibe una estabilidad termodinámica sorprendentemente ventajosa cuando se compara con los polimorfos de Forma I y Forma III en experimentos de suspensión competitivos. Por lo tanto, el

polimorfo de Forma II del Compuesto (I) es ventajoso cuando se formula como composiciones en polvo seco para inhalación, en particular para el tratamiento de indicaciones respiratorias.

En una realización, la invención se refiere a un polimorfo de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (Compuesto (I)) como un agente terapéutico, en particular el polimorfo de Forma II. Los polimorfos de la invención se pueden usar para tratar las enfermedades divulgadas en el documento WO2011/051452, en particular enfermedades respiratorias. Enfermedades particulares que se pueden tratar con los polimorfos de la invención incluyen asma, COPD, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y cáncer de pulmón. En una realización, la invención se refiere al polimorfo de Forma II del Compuesto (I) como un agente terapéutico. En una realización, la invención se refiere al uso de la Forma II del Compuesto (I) para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

En una realización, la invención se refiere al polimorfo de Forma II del Compuesto (I) para el uso en el tratamiento o la profilaxis del asma o la COPD, en particular asma intensa.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso del polimorfo de Forma II del Compuesto (I) para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, opcionalmente en presencia de un portador o excipiente farmacéutico.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso del polimorfo de Forma II del Compuesto (I), en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades respiratorias tales como asma o COPD, en particular asma intensa. Los polimorfos de la invención se pueden administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales, bien simultáneamente o bien secuencialmente. Para indicaciones respiratorias, los polimorfos de la invención se pueden administrar en combinación con un agente terapéutico seleccionado de corticosteroide inhalado, agonistas β , agonistas muscarínicos de acción prolongada, inhibidores de PDE4 o un agente biológico tal como un agente activo en los receptores de IL-13, IL-5, IL-4/13, IL-17, IL-25 o IL-33. En particular los polimorfos de la invención se pueden administrar con uno o más compuestos seleccionados de salbutamol, glicopirrolato, pirfenidona, nintedanib, beclometasona, fluticasona, budesonida, mometasona, tiotropio, formoterol, indacaterol, vilanterol, umeclidinio y roflumilast.

En una realización, la invención proporciona el polimorfo de Forma II del Compuesto (I) en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización, la invención proporciona el polimorfo de Forma II del Compuesto (I) en combinación con uno o más compuestos seleccionados de salbutamol, glicopirrolato, pirfenidona, nintedanib, beclometasona, fluticasona, budesonida, mometasona, tiotropio, formoterol, indacaterol, vilanterol, umeclidinio y roflumilast.

Los polimorfos de la invención se administran como composiciones farmacéuticas, típicamente con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones adecuadas pueden estar en la forma de comprimidos, cápsulas, suspensiones líquidas, composiciones tópicas, composiciones transdérmicas o composiciones inhalables. Son deseables formas de dosificación sólidas en las que se mantenga el polimorfo cristalino, y proporcionan una realización adicional de la invención. En una realización, la invención proporciona una composición inhalable que comprende el polimorfo de Forma (II) del Compuesto (I).

Para el tratamiento de enfermedades respiratorias, las composiciones inhalables que se pueden aportar a través de un inhalador de polvo seco (DPI) forman una realización adicional de la invención. Las composiciones en la forma de una suspensión para el aporte a través de un inhalador de dosis medidas presurizado (pMDI) forman un aspecto adicional de la invención.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma II del Compuesto (I) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para la administración mediante inhalación usando un inhalador de polvos secos, los polimorfos de la invención se pueden administrar como formulaciones en polvo seco con una o más sustancias portadoras. Portadores de inhalación adecuados se conocen en la especialidad y en una realización incluyen azúcares cristalinos tales como monosacáridos o disacáridos. En una realización preferida, el portador es lactosa.

Las formulaciones en polvo seco de la invención también pueden tener excipientes adicionales tales como agentes de control de la fuerza. Un agente de control de la fuerza es un aditivo que reduce la cohesión entre las partículas finas dentro de la formulación en polvo. Esto promueve la desaglomeración cuando el polvo se distribuye desde el inhalador. Agentes de control de la fuerza adecuados se conocen en la especialidad. En una realización, el agente de control de la fuerza es un estearato metálico tal como estearato magnésico.

Las formulaciones en polvo seco de la invención se formulan típicamente para tener un tamaño de partícula para inhalación. En una realización, los polimorfos de la invención se formulan para tener un tamaño de partícula medio menor de aproximadamente 10 μm , en una realización menor de aproximadamente 5 μm y en una realización adicional en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .

En una realización, el polimorfo de Forma II se administra como una formulación en polvo seco con lactosa, opcionalmente estearato magnésico, teniendo la formulación un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .

- 5 Las formulaciones en polvo seco de la invención se pueden administrar usando diversos inhaladores de polvo seco tales como GyroHaler® o un inhalador operado con palanca tal como el divulgado en el documento WO2009/092770. En una realización adicional, la invención proporciona un estuche que comprende un inhalador en combinación con un polimorfo del Compuesto (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una
10 realización adicional, la invención proporciona un estuche que comprende un inhalador de polvo seco en combinación con el polimorfo de Forma II del Compuesto (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización adicional, la invención proporciona un estuche que comprende un inhalador de polvo seco GyroHaler® en combinación con el polimorfo de Forma II del Compuesto (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización adicional más, la invención proporciona un estuche que comprende un inhalador de polvo seco operado con palanca divulgado en el documento WO 2009/092770 en
15 combinación con el polimorfo de Forma II del Compuesto (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación del polimorfo de Forma II de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo que comprende suspender el compuesto como una forma alternativa en un disolvente adecuado,
20 opcionalmente calentar y a continuación aislar el producto resultante. En una realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación del polimorfo de Forma II de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo que comprende suspender la Forma I en THF acuoso y calentar la suspensión resultante entre temperatura ambiente y aproximadamente 50°C. En una
25 realización, el THF acuoso contiene agua, por ejemplo aproximadamente 5% de agua. Típicamente, el polimorfo se aísla mediante filtración seguida por secado.

Los hidratos, solvatos y la forma amorfa de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo se pueden preparar usando las técnicas ejemplificadas en la
30 presente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

1. Instrumentos Generales y Detalles de la Metodología

35 1.1 Difracción de rayos X del Polvo (XRPD)

Los patrones de difracción de rayos X del polvo se recogieron en un difractómetro Bruker D8 usando radiación de CuK α (40 kV, 40 mA), goniómetro θ -2- θ y divergencia de V4 y ranuras receptoras, un monocromador de Ge y un detector de Lynxeye. El rendimiento del instrumento se comprueba usando un patrón de corindón certificado (NIST 1976). El software usado para la recogida de datos era Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1 y los datos se
40 analizaron y se presentaron usando Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 o v15.0.0.0.

Las muestras se probaron bajo condiciones ambientales como probetas de placa plana usando el polvo según se recibía. La muestra se empaquetó suavemente en una cavidad cortada en una pastilla de silicio pulido de fondo cero (510). La muestra se hizo girar en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- 45
- Intervalo angular: de 2 a 42 °2 θ
 - Tamaño de la etapa: 0,05 °2 θ
 - Tiempo de recogida: 0,5 s/etapa

1.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

50 Los espectros de RMN se recogieron en un instrumento Bruker 400 MHz equipado con un automuestreador y controlado mediante una consola DRX400. Se adquirieron experimentos automatizados usando ICONNMR v4.0.7 ejecutando con Topspin v1.3 usando los experimentos cargados en Bruker estándar. Para una espectroscopía no habitual, los datos se adquirieron a través del uso de Topspin solo.

Las muestras se prepararon en DMSO-d6, a menos que se indique otra cosa. El análisis fuera de línea se llevó a cabo usando Topspin v1.3 o ACD SpecManager v12.5 o ACD Labs edición 2012 (actualización 61851).

1.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

- 5 Los datos de DSC se recogieron en un Mettler DSC 823E equipado con un automuestreador de 34 posiciones. El instrumento se calibró con respecto a la energía y la temperatura usando indio certificado. Típicamente, 0,5-3 mg de cada muestra en una batea de aluminio perforada se calentaron a 10°C/min de 25°C a 300°C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno a 50 ml/min.
- 10 El software de control del instrumento y de análisis de datos era STARe v9.20.

2. Preparación de formas polimórficas del Compuesto (I)

2.1. Forma I

- 15 La Forma I del compuesto (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo se preparó según los procedimientos esbozados en el documento WO2011/051452.

La Forma I tenía comienzos de endoterma de DSC de 142°C y 235°C y un comienzo de exoterma de 155°C.

- 20 El producto se identificó como la Forma I y tenía un difractograma de XRPD como el mostrado en la Figura 1 con datos de picos mostrados en la tabla posterior.

Ángulo (°2θ)	Intensidad	Intensidad Rel. (%)
3,90	410	24,1
4,35	280	16,5
4,85	328	19,3
9,99	295	17,3
11,14	561	33,0
14,04	1136	66,7
14,54	737	43,3
16,89	640	37,6
17,64	1702	100,0
19,54	286	16,8
20,04	380	22,3
20,69	169	9,9
22,14	1133	66,6
24,39	1396	82,0
24,93	923	54,2
25,88	281	16,5
26,23	832	48,9
29,98	171	10,0
31,63	215	12,6
34,88	186	10,9

2.2. Forma II

- 25 La Forma I de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (500 mg) se suspendió en THF + 5% de agua (5,0 ml). La suspensión resultante se batió durante

24 h, sometiendo a ciclos entre temperatura ambiente y 50°C a intervalos de 8 h. El sólido presente se aisló mediante filtración y se secó al aire para dar 315 mg de un sólido blancuzco.

La Forma II tenía un comienzo de endoterma de 239°C.

5

La Forma II tenía un difractograma de XRPD como el mostrado en la Figura 2 con datos de picos mostrados en la tabla posterior.

Ángulo (°2θ)	Intensidad	Intensidad Rel. (%)
8,25	5933	100,0
10,80	1472	24,8
12,60	761	12,8
13,25	2310	38,9
15,40	3572	60,2
17,65	2549	43,0
18,35	420	7,1
18,80	1325	22,3
20,15	1081	18,2
20,70	1393	23,5
20,90	687	11,6
22,55	938	15,8
24,29	1301	21,9
24,74	480	8,1
25,39	2776	46,8
25,99	627	10,6
26,24	585	9,9
26,74	1481	25,0
27,34	451	7,6
32,99	542	9,1

10 2.3. Forma III

La Forma I de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (250 mg) se puso en un horno a una temperatura de 206°C durante 30 minutos. A continuación, el material se enfrió hasta temperatura ambiente para dar 250 mg de un sólido blancuzco.

15 La Forma III tenía un comienzo de endoterma de 235°C.

La Forma III tenía un difractograma de XRPD como el mostrado en la Figura 3 con datos de los picos mostrados en la tabla posterior.

Ángulo (°2θ)	Intensidad	Intensidad Rel. (%)
6,75	458	9,8
8,70	710	15,1
11,40	2594	55,3
13,60	3965	84,5
14,85	498	10,6
15,25	324	6,9
15,60	1893	40,3
16,20	904	19,3

Ángulo (°2θ)	Intensidad	Intensidad Rel. (%)
17,15	665	14,2
17,40	632	13,5
19,30	1056	22,5
20,45	1001	21,3
22,00	1463	31,2
22,80	4692	100,0
25,44	275	5,9
25,94	650	13,9
26,14	614	13,1
26,69	1871	39,9
29,64	273	5,8
31,74	263	5,6

3. Preparación del hidrato, solvatos y formas amorfas del Compuesto (I)

3.1 1.2 Solvato de Dimetoxietano

5 La Forma I de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (500 mg) se suspendió en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml). La suspensión resultante se batió durante 24 h, sometiendo a ciclos entre temperatura ambiente y 50°C a intervalos de 8 h. El sólido presente se aisló mediante filtración y se secó al aire para dar 425 mg de un sólido blancuzco.

El solvato tenía comienzos de endotermas de 143°C y 235°C y un comienzo de exoterma de 151°C.

10 3.2 Hidrato

Se preparó (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo amorfo mediante la concentración rápida de una solución del compuesto (1,2 g) en triclorometano bajo vacío a 50°C. Una porción del sólido vítreo resultante (270 mg) se suspendió en agua (2 ml), se sometió brevemente a ultrasonidos y a continuación se batió durante la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó al aire para dar 182 mg de un sólido blancuzco.

El hidrato tenía comienzos de endotermas de 48°C y 236°C y un comienzo de exoterma de 146°C.

3.2 Solvato de CHCl₃

20 Se preparó una solución saturada al suspender alrededor de 500 mg de Forma I de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en triclorometano (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de pasar a través de un filtro de vidrio de 1 µm, el filtrado se enfrió hasta 5°C durante tres días. Después de este tiempo, se ha generado un sólido. Este se aisló mediante filtración y se secó al aire para dar 130 mg de un sólido blancuzco.

25 El solvato tenía comienzos de endotermas de 141°C y 238°C y un comienzo de exoterma de 168°C.

3.3 Solvato de Diclorometano

30 Se preparó (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo amorfo mediante la concentración rápida de una solución del compuesto (1,2 g) en DCM bajo vacío a 50°C. Una porción del sólido vítreo resultante (400 mg) se suspendió en DCM (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó al aire para dar 242 mg de un sólido blancuzco.

El solvato tenía comienzos de endotermas de 135°C y 238°C y un comienzo de exoterma de 175°C.

3.4 Solvato de 1,4-Dioxano

Se preparó una solución saturada al suspender alrededor de 500 mg de la Forma I de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después de pasar a través de un filtro de vidrio de 1 µm, el filtrado se dejó evaporar durante la noche. El sólido suspendido presente se aisló mediante filtración y se secó al aire para dar 52 mg de un sólido blancuzco.

El solvato tenía comienzos de endotermas de 121°C y 235°C y un comienzo de exoterma de 133°C.

4 Datos de RMN para los polimorfos

Los datos de RMN de ¹H demostraban que las estructuras químicas de los polimorfos de Forma I, II y III eran idénticas. Véanse las Figuras 4 y 5.

5 Experimentos de suspensión competitivos

Procedimiento

Se añadieron a cada uno de doce viales 10 mg (+/- 1 mg) de cada uno de la Forma I, la Forma II, la Forma III, el solvato de 1,2-dimetoxietano y el hidrato de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo. Se añadieron a cada vial 500 µl del sistema disolvente mostrado en la tabla posterior. Los sistemas disolventes usados se habían presaturado con (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo al batir una suspensión de la Forma I a la temperatura pertinente durante 16 horas y a continuación hacerla pasar a través de un filtro de vidrio de 1 µm.

Las suspensiones resultantes se agitaron a la temperatura mostrada durante un período de una semana. A continuación, los sólidos presentes se aislaron mediante filtración, se secaron al aire y se caracterizaron mediante XRPD.

Resultados

Número de Vial	Disolvente	Temperatura (°C)	Caracterización por XRPD
1	agua	5	Forma II / Hidrato*
2	agua	25	Forma II / Forma III / Hidrato
3	agua	50	Forma II
4	MEK	5	Forma II
5	MEK	25	Forma II
6	MEK	50	Forma II
7	EtOAc	5	Forma II / solvato de 1,2-dimetoxietano
8	EtOAc	25	Forma II / solvato de 1,2-dimetoxietano
9	EtOAc	50	Forma II
10	IPA	5	Forma II
11	IPA	25	Forma II / solvato de 1,2-dimetoxietano
12	IPA	50	Forma II

*interpretación impedida por mala recuperación

De las tres formas anhidras, la Forma II es la más termodinámicamente estable a las tres temperaturas evaluadas. No era visible material en Forma I o en Forma III en ninguno de los sólidos aislados, excepto uno de los experimentos en agua. Es probable que esto sea atribuible a la escasa solubilidad del compuesto en agua, que frena la velocidad de conversión.

Se observó el mismo resultado para el Hidrato I, con conversión completa en la Forma II observada en agua a 50°C, pero no a 25°C o 5°C. No se observó Hidrato en ningún sistema disolvente distinto del agua pura, mostrando que el hidrato era menos estable que la Forma II anhidra en disolventes orgánicos.

Los resultados procedentes de los experimentos de MEK muestran que la Forma II se puede aislar fiablemente incluso a temperaturas por debajo de la ambiente.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo con los siguientes ángulos de difracción (2 θ) basados en K α 1 cúprica:

a 8,25°

5 a 13,25°

a 15,40°

a 17,65°

a 25,39°

10 2. Un polimorfo según la reivindicación 1, caracterizado además por tener un difractograma de XPRD con datos de picos mostrados en la tabla posterior:

Ángulo (°2 θ)	Intensidad	Intensidad Rel. (%)
8,25	5933	100,0
10,80	1472	24,8
12,60	761	12,8
13,25	2310	38,9
15,40	3572	60,2
17,65	2549	43,0
18,35	420	7,1
18,80	1325	22,3
20,15	1081	18,2
20,70	1393	23,5
20,90	687	11,6
22,55	938	15,8
24,29	1301	21,9
24,74	480	8,1
25,39	2776	46,8
25,99	627	10,6
26,24	585	9,9
26,74	1481	25,0
27,34	451	7,6
32,99	542	9,1

15 3. Un polimorfo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado además por tener una endoterma de DSC de 239°C obtenida usando una muestra de 0,5 - 3 mg calentada a 10°C/min desde 25°C hasta 300°C.

4. Un polimorfo de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso como un agente terapéutico.

20 5. Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno respiratorio.

6. Un polimorfo para el uso según la reivindicación 5, en el que el trastorno respiratorio es asma o COPD.

25 7. Un polimorfo para el uso según la reivindicación 5, en el que el trastorno respiratorio es asma intensa.

8. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición según la reivindicación 8, en la que el excipiente comprende lactosa.

5

10. Un procedimiento para la preparación del polimorfo de Forma II de (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo según la reivindicación 1 a 3, que comprende suspender el compuesto como Forma I (que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que muestra los siguientes ángulos de difracción (2θ) usando radiación $K\alpha$ de cobre a $14,04^\circ$, a $16,89^\circ$, a $17,64^\circ$, a $22,14^\circ$, a $24,39^\circ$, a $24,93^\circ$ y a $26,23^\circ$) en THF acuoso y calentar la suspensión resultante entre temperatura ambiente y aproximadamente 50°C .

10

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el THF acuoso comprende aproximadamente 5% de agua.

Figura 1
Difractograma de XRPD de la Forma I del Compuesto (I)

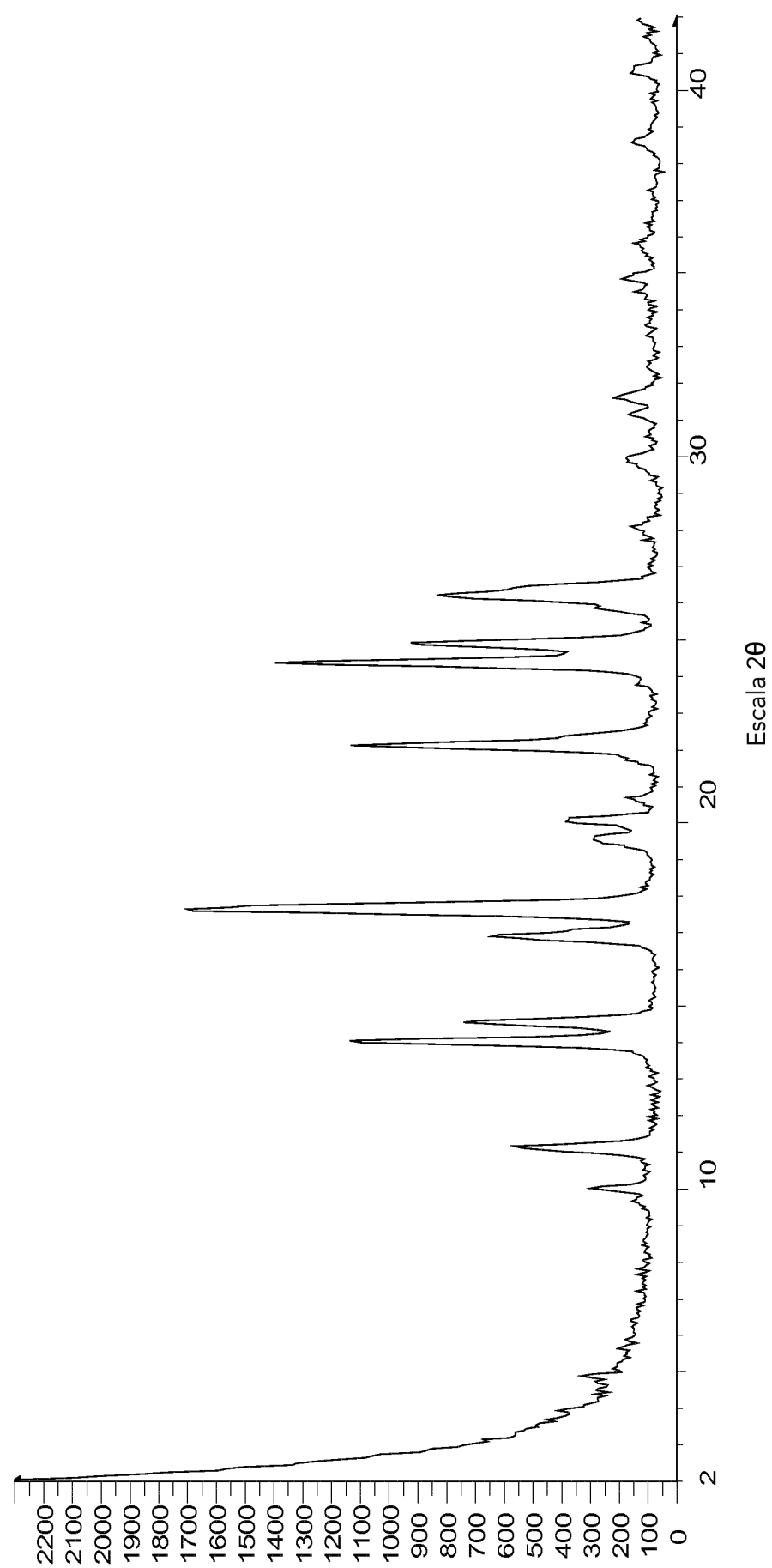


Figura 2
Difractograma de XRPD de la Forma II del Compuesto (I)

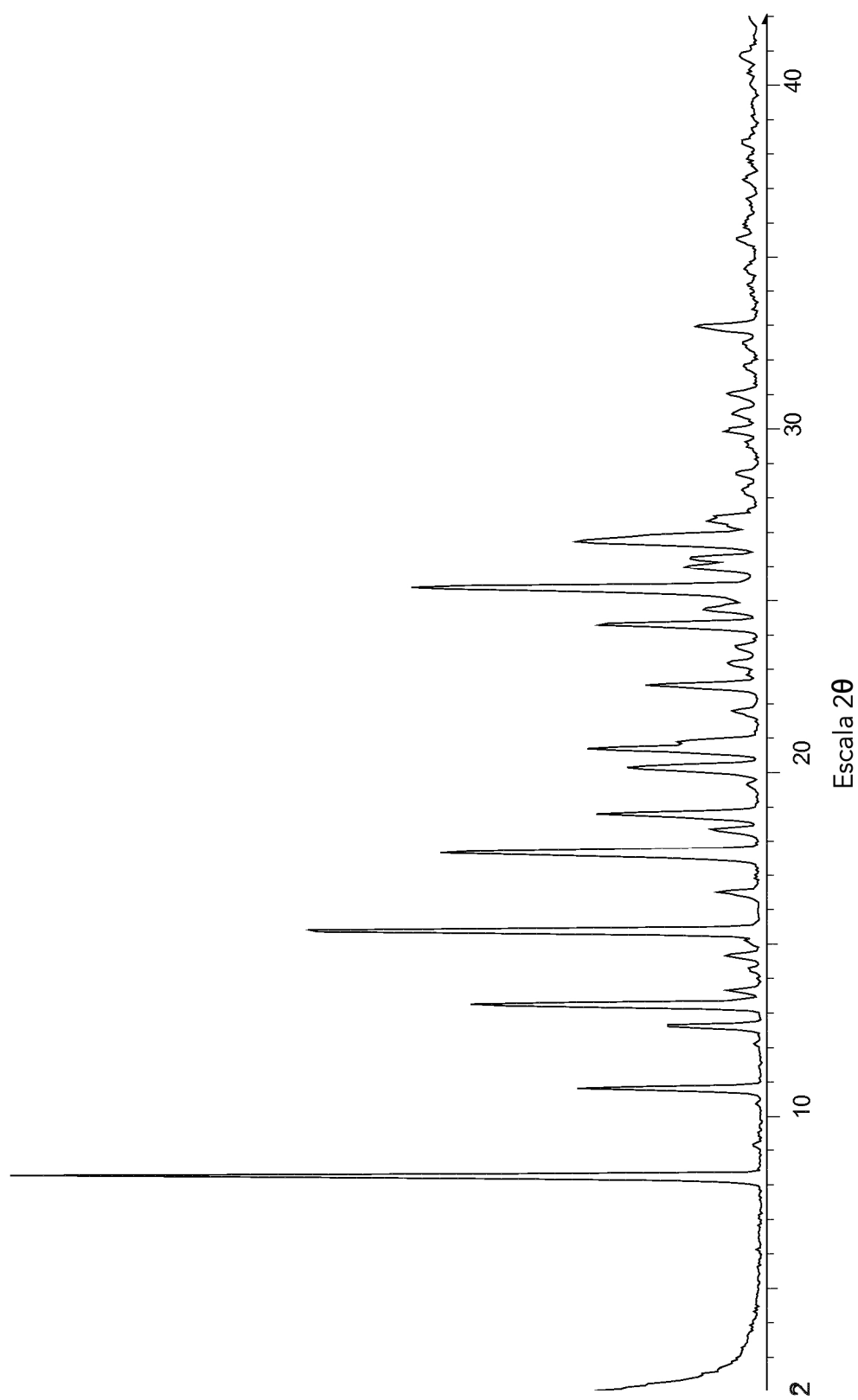


Figura 3
Difractograma de XRPD de la Forma III del Compuesto (I)

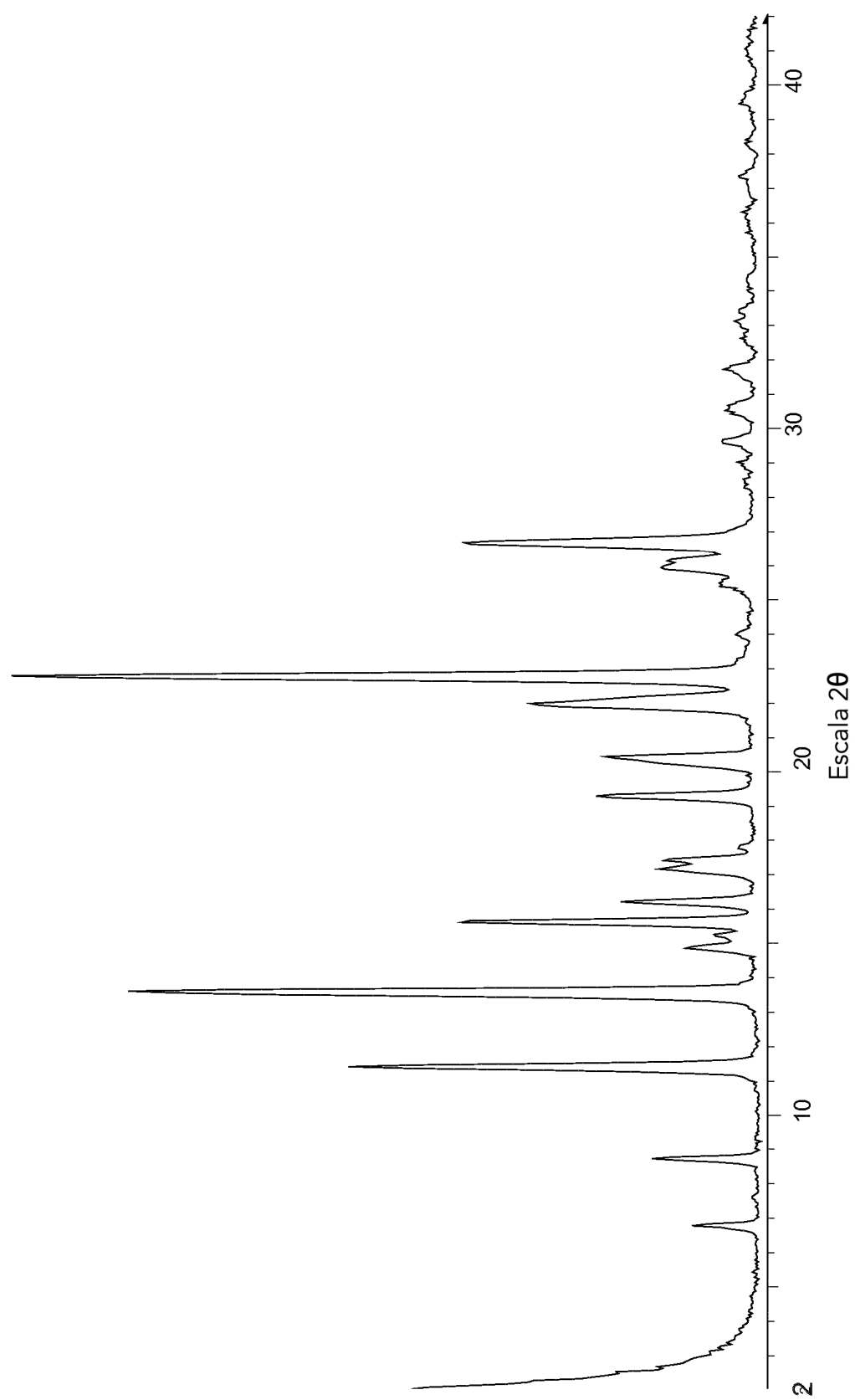


Figura 4

Espectro de RMN ^1H de la Forma I y la Forma II del Compuesto (I)