

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 548**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2015 PCT/CN2015/091527**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16070697**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2015 E 15857844 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3216790**

54 Título: **Forma cristalina de bisulfato inhibidor de quinasa JAK y un método de preparación del mismo**

30 Prioridad:

05.11.2014 CN 201410617808

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

20.04.2020

73 Titular/es:

**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (100.0%)
No. 7 Kunlunshan Road, Economic and
Technological Development Zone
Lianyungang, Jiangsu 222047, CN**

72 Inventor/es:

**SUN, PIAOYANG;
WU, GUAILI;
ZHANG, QUANLIANG;
CHEN, YONGJIANG y
SHEN, LINGJIA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 754 548 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

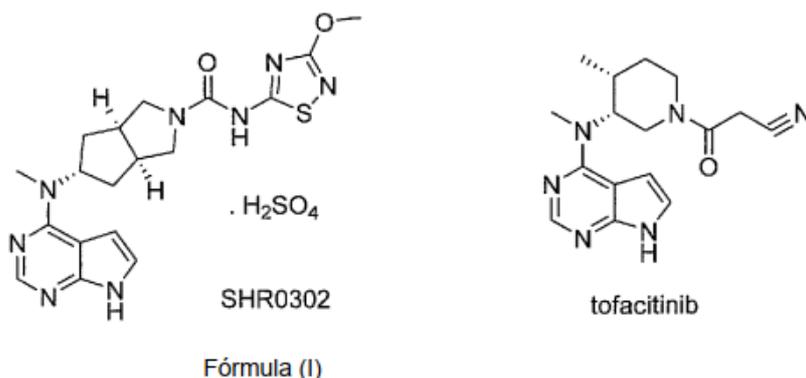
Forma cristalina de bisulfato inhibidor de quinasa JAK y un método de preparación del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la forma cristalina II de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-formamida y la preparación y uso de la misma. El compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el método de la presente invención puede usarse para el tratamiento de artritis.

Antecedentes de la invención

La artritis es la enfermedad crónica más común en el mundo, hay muchas causas de artritis, y las causas de daño articular también son diferentes. Actualmente, Tofacitinib (CP-690550) es un nuevo inhibidor oral de la vía JAK (Quinasa Janus) desarrollado por Pfizer Inc., y Tofacitinib es el primer fármaco en su clase desarrollado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Basándose en la estructura del tofacitinib, se ha desarrollado una serie de compuestos inhibidores de JAK, que son activos *in vitro* e *in vivo* y altamente absorbibles, véase el documento WO2013091539. Los compuestos desvelados en WO2013091539 se seleccionaron y prepararon como sales en que se obtuvo el bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-formamida de fórmula (I), su método de preparación se desveló en la solicitud de patente PCT n.º PCT/CN2014/076794 (una solicitud presentada previamente por el solicitante).



Es bien sabido que la estructura cristalina del principio farmacéuticamente activo a menudo influye en la estabilidad química del fármaco. Las diferentes condiciones de cristalización y las condiciones de almacenamiento pueden conducir al cambio de la estructura cristalina del compuesto y, a veces, a la producción acompañante de otras formas de la forma cristalina. El compuesto de fórmula (I) se disolvió en metanol, y luego parte del disolvente se evaporó para precipitar un cristal, que se denominó forma cristalina I, véase la Solicitud de Patente China N.º 201410529863.8. En el estudio posterior, se encontró sorprendentemente que el compuesto produce una transformación cristalina, o cristaliza en una variedad de disolventes, se obtiene otro cristal, que en el presente documento se define como forma cristalina II. Mediante los factores de influencia de la forma cristalina y el ensayo especial de estabilidad, se encuentra que la estabilidad cristalina de la forma cristalina II es buena, y esta forma cristalina es la más fácil de obtener y es estable. Su proceso de preparación es controlable y repetible, por tanto es más adecuada para la producción industrial.

El documento WO2014/194741 describe bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-formamida y un método de preparación del mismo.

40 Sumario de la invención

La finalidad de la presente invención es proporcionar una forma cristalina estable de bisulfato (el compuesto de fórmula (I)) como un inhibidor de JAK y el método de preparación del mismo.

El inventor ha probado una serie de productos cristalinos del compuesto de fórmula (I) obtenidos en diversas condiciones mediante el ensayo de difracción de rayos X y calorimetría de barrido diferencial (DSC). Se encontró que una forma cristalina estable del compuesto de fórmula (I), que se denomina forma cristalina II, se puede obtener en la condición de cristalización de acuerdo con la presente invención. El espectro DSC de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente solicitud muestra un pico endotérmico de fusión a aproximadamente 218 °C. El espectro de difracción de rayos X en polvo, que se obtiene mediante el uso de radiación Cu-K α y representado mediante un ángulo 2 θ y una distancia interplanar (valor d), se muestra en la Figura 1 en la que hay picos característicos a 8,96 (9,87), 11,80 (7,50), 13,12 (6,74), 13,53 (6,54), 13,89 (6,37), 14,42 (6,14), 14,98 (5,91),

16,52 (5,36), 18,20 (4,87), 18,75 (4,73), 19,15 (4,63), 19,72 (4,50), 20,82 (4,26), 22,05 (4,03), 22,52 (3,95), 22,92 (3,88), 23,58 (3,77) y 27,04 (3,30).

En el método de preparación de la forma cristalina II de la presente invención, la forma existente del compuesto de fórmula (I) usada como material de partida no está particularmente limitada, y se puede usar cualquier forma cristalina o sólido amorfo. El método de preparación de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) de la presente invención comprende:

usar algunos disolventes orgánicos inferiores, preferentemente los disolventes orgánicos polares con menos átomos de carbono y mayor volatilidad, que pueden usarse como disolventes de cristalización, como alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos halogenados o la mezcla de los mismos; más preferentemente, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetona, diclorometano o la mezcla de los mismos como disolventes de cristalización. El disolvente de cristalización puede ser un único disolvente o un disolvente mixto que comprende los disolventes mencionados anteriormente.

Específicamente, la presente invención proporciona el método de preparación de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas de:

(1) disolver (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-formamida en un disolvente orgánico, luego añadir ácido sulfúrico concentrado gota a gota, filtrar la solución y precipitar un cristal; o disolver un sólido del compuesto de fórmula (I) en una cantidad apropiada de disolvente orgánico bajo calentamiento, luego enfriar la solución para precipitar un cristal;

(2) filtrar el cristal, luego lavarlo y secarlo.

En una realización preferida de la presente invención, el disolvente orgánico en la etapa (1) se selecciona entre uno cualquiera de alcoholes, cetonas, ésteres que tienen 3 o menos átomos de carbono, o un disolvente mixto de uno o más disolventes mencionados anteriormente y un hidrocarburo halogenado que tiene 3 o menos átomos de carbono. Además, preferentemente, el disolvente orgánico se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, o un sistema mixto de disolventes como diclorometano/metanol, diclorometano/metanol/etanol, diclorometano/metanol/isopropanol, diclorometano/metanol/acetato de etilo, diclorometano/metanol/acetona.

Muy preferiblemente, el disolvente único es metanol.

En otra realización preferida de la presente invención, el disolvente mixto es diclorometano/metanol/etanol, y la proporción de los tres no está particularmente limitada. En una realización preferida de la presente invención, la proporción de los tres es 12:3:10.

El método de recristalización no está particularmente limitado y puede realizarse mediante un proceso de recristalización convencional. Por ejemplo, cualquier forma del compuesto de fórmula (I) se puede disolver en un disolvente orgánico con calentamiento, y luego la solución se enfría lentamente y se agita para precipitar un cristal. Después de la finalización de la cristalización, el producto resultante se filtra y se seca para obtener el cristal deseado. El cristal obtenido por filtración generalmente se seca al vacío a presión reducida a una temperatura de calentamiento de aproximadamente 30~100 °C, preferentemente 40~60 °C, para eliminar el disolvente de recristalización.

La forma cristalina resultante del compuesto de fórmula (I) se determina mediante DSC y espectro de difracción de rayos X. Paralelamente, también se determina el disolvente residual del cristal obtenido.

La forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) preparada de acuerdo con el presente método no contiene o contiene solo un contenido relativamente bajo de disolvente residual, que cumple con el requisito de la farmacopea nacional con respecto a la limitación del disolvente residual de los medicamentos. Así, el cristal de la presente invención es adecuado para su uso como principio activo farmacéutico.

Los resultados de la investigación muestran que la estabilidad de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) preparado por la presente invención es significativamente mejor que la de la muestra amorfa en condiciones de alta temperatura y alta humedad. Además, la forma cristalina II tiene buena estabilidad en las condiciones de molienda, presión y calentamiento que cumple con los requisitos de producción, transporte y almacenamiento de productos farmacéuticos. El proceso de preparación de la forma cristalina II es estable, repetible y controlable, y es adecuado para producción industrial.

La presente invención es además proporcionar una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre al menos uno de lactosa, manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, y estearato de magnesio. El contenido de la forma cristalina II en la composición farmacéutica de la presente invención es de 0,5 mg~200 mg.

La presente invención se refiere además al uso de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) o composición

farmacéutica de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con JAK, preferentemente artritis reumática y reumatoide.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) (representado por el símbolo SHR0302 en la figura).

La Figura 2 muestra el espectro DSC de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I).

10 La Figura 3 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo del sólido amorfo del compuesto de fórmula (I).

La Figura 4 muestra el espectro DSC del sólido amorfo del compuesto de fórmula (I).

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en detalle, pero los ejemplos de la invención solo pretenden describir la solución técnica de la invención, y no deberían considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

20 Instrumentos de ensayo usados en los experimentos

1. Espectro DSC

25 Tipo de instrumento: Sistema Mettler Toledo DSC 1 Stare®

Gas de purga: Nitrógeno

Velocidad de calentamiento: 10,0 °C/min

Intervalo de temperatura: 40-300 °C

30 2. Espectro de difracción de rayos X

Tipo de instrumento: Difractómetro de rayos X en polvo D/Max-RA Japan Rigaku

Rayos: Rayos Cu-K α monocromáticos ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$)

Modo de exploración: $\theta/2\theta$, Rango angular: 2-40°

35 Tensión: Corriente eléctrica 40KV: 40mA

Ejemplo 1:

40 1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-formamida se añadieron a un matraz erlenmeyer de 50 ml, seguido de la adición de 12 ml de diclorometano y 3 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron gota a gota 0,25 g (2,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. Después de que la suspensión se hizo transparente, los compuestos insolubles se eliminaron por filtración. Nosolid se precipitó después de agitar el filtrado durante 6 horas. Se añadieron 10 ml de isopropanol, entonces precipitó una gran cantidad de sólido blanco.

45 La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas, se filtró y se secó para obtener 1,138 g de un sólido blanco con un rendimiento del 92,1 %. El espectro de difracción de rayos X de esta muestra cristalina se muestra en la Figura 1 en la que hay picos característicos a 8,96 (9,87), 11,80 (7,50), 13,12 (6,74), 13,53 (6,54), 13,89 (6,37), 14,42(6,14), 14,98 (5,91), 16,52(5,36), 18,20(4,87), 18,75 (4,73), 19,15(4,63), 19,72 (4,50), 20,82 (4,26), 22,05 (4,03), 22,52 (3,95), 22,92 (3,88), 23,58 (3,77) y 27,04 (3,30). El espectro DSC se muestra en la Figura 2, que tiene un pico endotérmico

50 de fusión a 217,24 °C. La forma cristalina se definió como la forma cristalina II.

Ejemplo 2

55 1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5S,6aS)-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)formamida se añadió a un matraz erlenmeyer de 50 ml, seguido de la adición de 12 ml de diclorometano y 3 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron gota a gota 0,25 g (2,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. Después de que la suspensión se hizo transparente, los compuestos insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto de fórmula (I) en forma amorfa. El espectro de difracción de rayos X de la muestra sólida se muestra en la Figura 3 en la que no hay picos de absorción característicos de un cristal. El espectro DSC de la muestra

60 sólida se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 3

65 1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-formamida se añadieron a un matraz erlenmeyer de 50 ml, seguido de la

adición de 12 ml de diclorometano y 3 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron gota a gota 0,25 g (2,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. Después de que la suspensión se hizo transparente, los compuestos insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se agitó durante 24 horas para precipitar un cristal, se filtró y se secó para obtener 1,15 g de un sólido blanco con un rendimiento del 93,2 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 4:

1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5S,6aS)-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)formamida se añadió a un matraz erlenmeyer de 50 ml, seguido de la adición de 12 ml de diclorometano y 3 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron gota a gota 0,25 g (2,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. Después de que la suspensión se hizo transparente, los compuestos insolubles se eliminaron por filtración. No precipitó ningún sólido después de agitar el filtrado durante 6 horas. Se añadieron 10 ml de etanol, entonces precipitó una gran cantidad de sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas, se filtró y se secó para obtener 1,17 g de un sólido blanco con un rendimiento del 94,9 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 5:

1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H) formamida se añadió a un matraz erlenmeyer de 50 ml, seguido de la adición de 12 ml de diclorometano y 3 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron gota a gota 0,25 g (2,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. Después de que la suspensión se hizo transparente, los compuestos insolubles se eliminaron por filtración. No precipitó ningún sólido después de agitar el filtrado durante 6 horas. Se añadieron 5 ml de acetato de etilo, entonces precipitó una gran cantidad de sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas, se filtró y se secó para obtener 1,16 g de un sólido blanco con un rendimiento del 94,2 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 6:

1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5S,6aS)-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)formamida se añadió a un matraz erlenmeyer de 50 ml, seguido de la adición de 12 ml de diclorometano y 3 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron gota a gota 0,25 g (2,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. Después de que la suspensión se hizo transparente, los compuestos insolubles se eliminaron por filtración. No precipitó ningún sólido después de agitar el filtrado durante 6 horas. Se añadieron 5 ml de acetona, entonces precipitó una gran cantidad de sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas, se filtró y se secó para obtener 1,14 g de un sólido blanco con un rendimiento del 92,3 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 7

1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5S,6aS)-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)formamida se añadió a un matraz erlenmeyer de 50 ml, seguido de la adición de 12 ml de diclorometano y 3 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron gota a gota 0,25 g (2,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. Después de que la suspensión se hizo transparente, los compuestos insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto de fórmula (I) en forma amorfa. La muestra resultante se añadió a 5 ml de metanol, luego la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos, se enfrió, se agitó durante 2 horas para producir una transformación cristalina, se filtró y se secó para obtener 942 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 76,2 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 8

El compuesto de fórmula (I) en forma amorfa se preparó a partir de 1,0 g (2,4 mmol) de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-formamida de acuerdo con el método experimental del Ejemplo 2. La muestra resultante se añadió a 5 ml de etanol, entonces la mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente. La solución se calentó a reflujo durante otros 20 minutos, se enfrió, se agitó durante 2 horas para producir una transformación cristalina, se filtró y se secó para obtener 1,08 g de un sólido blanco con un rendimiento del 82,3 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 9

El compuesto de fórmula (I) en forma amorfa se preparó a partir de 1,0 g (2,4 mmol) de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida de acuerdo con el método experimental del Ejemplo 2. La muestra resultante se añadió a 5 ml de isopropanol, entonces la mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente. La solución se calentó a reflujo durante otros 20 minutos, se enfrió, se agitó durante 2 horas para producir una transformación cristalina, se filtró y se secó para obtener 1,05 g de un sólido blanco con un rendimiento del 85,0 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 10

El compuesto de fórmula (I) en forma amorfa se preparó a partir de 1,0 g (2,4 mmol) de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida de acuerdo con el método experimental del Ejemplo 2. La muestra resultante se añadió a 5 ml de acetato de etilo, entonces la mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente. La solución se calentó a reflujo durante otros 20 minutos, se enfrió, se agitó durante 2 horas para producir una transformación cristalina, se filtró y se secó para obtener 1,11 g de un sólido blanco con un rendimiento del 90,1 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 11

El compuesto de fórmula (I) en forma amorfa se preparó a partir de 1,0 g (2,4 mmol) de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida de acuerdo con el método experimental del Ejemplo 2. La muestra resultante se añadió a 5 ml de acetona, entonces la mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente. La solución se calentó a reflujo durante otros 20 minutos, se enfrió, se agitó durante 2 horas para producir una transformación cristalina, se filtró y se secó para obtener 1,13 g de un sólido blanco con un rendimiento del 91,5 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 12

1,0 g (2,4 mmol) del compuesto de fórmula (I) (forma cristalina II), que se preparó de acuerdo con el método de la Solicitud de Patente China N.º 201410529863.8, y se añadieron 100 ml de metanol a un matraz de un solo cuello de 250 ml, y se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente, luego la solución se calentó a reflujo durante otros 10 minutos y se enfrió. Se eliminaron aproximadamente 90 ml de metanol por evaporación a presión reducida, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y se secó para obtener 842 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 84,2 %. El producto se identificó como forma cristalina II después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 13

La forma cristalina II preparada en el Ejemplo 1 y la muestra amorfa preparada en el Ejemplo 2 se extendieron en el aire para probar su estabilidad en condiciones de iluminación (4500 Lux), calentamiento (40 °C, 60 °C), y alta humedad (HR 75 %, HR 90 %). Se estudiaron tiempos de muestreo de 5 días y 10 días, y la pureza detectada por HPLC se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de la estabilidad de la forma cristalina II y la muestra amorfa del compuesto de fórmula (I)

Número de lote	Duración (días)	Iluminación	40 °C	60 °C	HR 75 %	HR 90 %
Forma cristalina 1120130107	0	99,30 %	99,30 %	99,30 %	99,30 %	99,30 %
	5	99,29 %	99,30 %	99,20 %	99,31 %	99,31 %
	10	99,30 %	99,28 %	99,15 %	99,28 %	99,31 %
Forma Amorfa 20120918	0	98,33 %	98,33 %	98,33 %	98,33 %	98,33 %
	5	98,04 %	97,65 %	94,53 %	98,32 %	99,14 %
	10	97,51 %	96,61 %	92,12 %	98,16 %	99,12 %

Después de que la forma cristalina II y la muestra amorfa del compuesto de fórmula (I) se extendieron en el aire para probar su estabilidad en condiciones de iluminación, alta temperatura, alta humedad, los resultados del estudio de estabilidad mostraron que la alta humedad no tiene mucho efecto en los dos ejemplos, pero en las condiciones de iluminación y alta temperatura, la estabilidad de la forma cristalina II es significativamente mejor que la de la muestra amorfa.

Ejemplo 14

La forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, se molió, se

calentó y se prensó. Los resultados mostraron que la forma cristalina es estable y los datos experimentales detallados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Estudio especial de estabilidad de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I)

Número de lote	Proceso de tratamiento	Procedimiento experimental	Forma cristalina	Pico de DSC
Experimento 14.1 S011113120822G	Tratamiento de molienda durante 10 minutos	Se molió 1 g de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) durante 10 minutos en un mortero en atmósfera de nitrógeno.	Forma cristalina II	Pico de DSC 217,98 °C
Experimento 14.2 S011113120822H	Tratamiento de calentamiento a 80 °C durante 3 horas	1 g de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) se extendió completamente y se calentó a 80 °C durante 3 horas.	Forma cristalina II	Pico de DSC 218,45 °C
Experimento 14.3 S011113120822P	Tratamiento de prensado	La forma cristalina II del compuesto de fórmula (I) se prensó en una lámina.	Forma cristalina II	Pico de DSC 217,85 °C

5

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina II de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida, caracterizada por que el cristal tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo, que se obtiene usando radiación Cu-Ka y representado mediante un ángulo 2θ y una distancia interplanar, en la que hay picos característicos a 8,96 (9,87), 11,80 (7,50), 13,12 (6,74), 13,53 (6,54), 13,89 (6,37), 14,42 (6,14), 14,98 (5,91), 16,52 (5,36), 18,20 (4,87), 18,75 (4,73), 19,15 (4,63), 19,72 (4,50), 20,82 (4,26), 22,05 (4,03), 22,52 (3,95), 22,92 (3,88), 23,58 (3,77) y 27,04 (3,30).
2. Un método de preparación de la forma cristalina II de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas de:
- 1) disolver cualquier forma cristalina o amorfa de (3aR,5s,6aS)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida en una cantidad apropiada de disolvente orgánico, luego añadir ácido sulfúrico concentrado gota a gota para precipitar un cristal, o añadir un antidisolvente para precipitar un cristal; o disolver un sólido de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida en cualquier forma cristalina o amorfa en una cantidad apropiada de disolvente orgánico bajo calentamiento, luego enfriar la solución para precipitar un cristal, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre uno cualquiera de alcoholes, cetonas, ésteres que tienen 3 o menos átomos de carbono, o un disolvente mixto de uno o más disolventes mencionados anteriormente y un hidrocarburo halogenado que tiene 3 o menos átomos de carbono;
 - 2) filtrar el cristal, luego lavarlo y secarlo.
3. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que el disolvente orgánico en la etapa 1) es metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, o diclorometano/metanol, diclorometano/metanol/etanol, diclorometano/metanol/isopropanol, diclorometano/metanol/acetato de etilo, diclorometano/metanol/acetona, preferentemente, el disolvente único es metanol y el disolvente mixto es diclorometano/metanol/etanol, más preferentemente en la proporción en volumen de 12:3:10.
4. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina II de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada por que el contenido de la forma cristalina II de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-*N*-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-formamida es 0,5 mg~200 mg.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada por que el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre al menos uno de lactosa, manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, y estearato de magnesio.
7. Una forma cristalina II como se define en la reivindicación 1 o la composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 para uso en el tratamiento de artritis reumática y reumatoide.

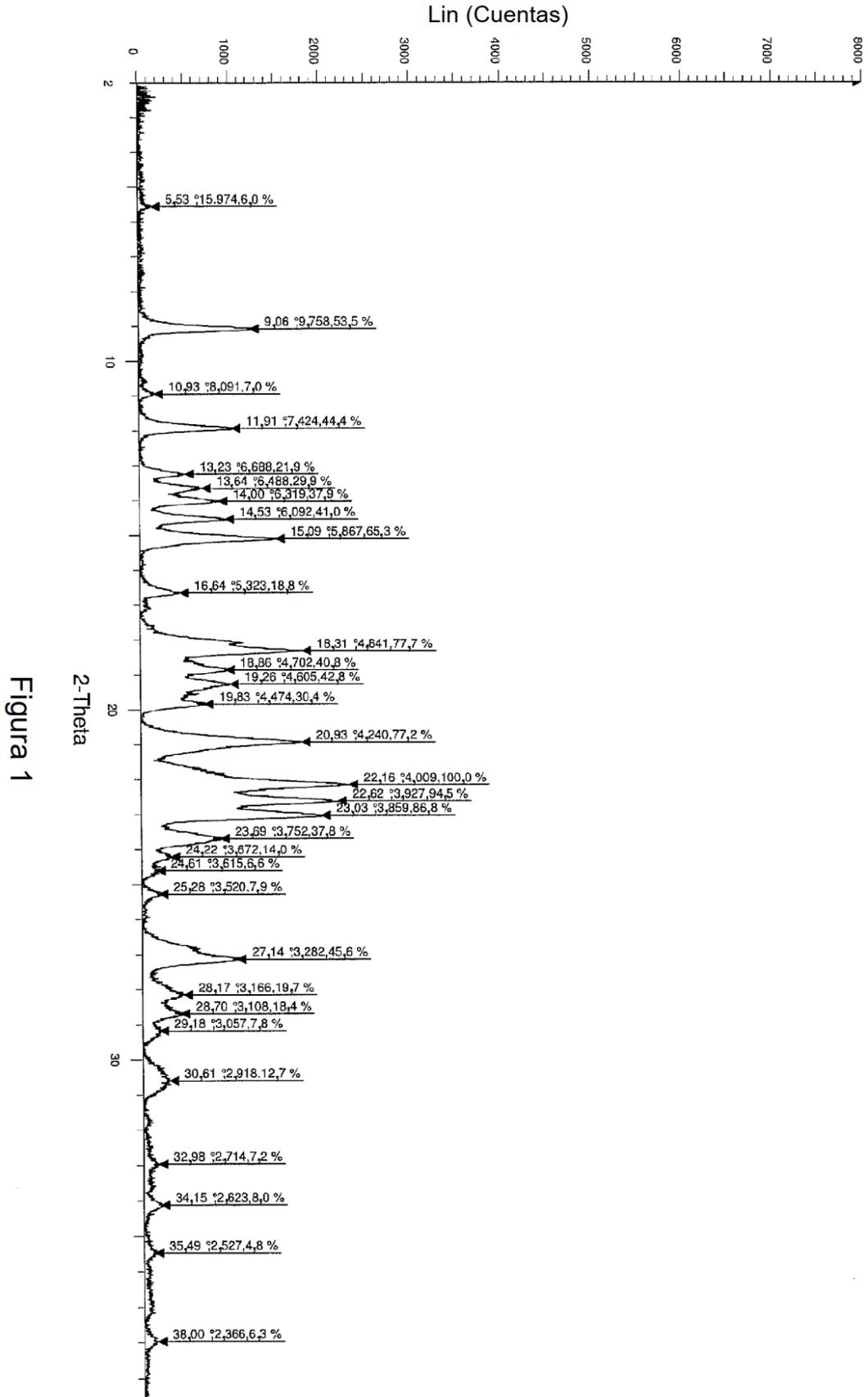


Figura 1

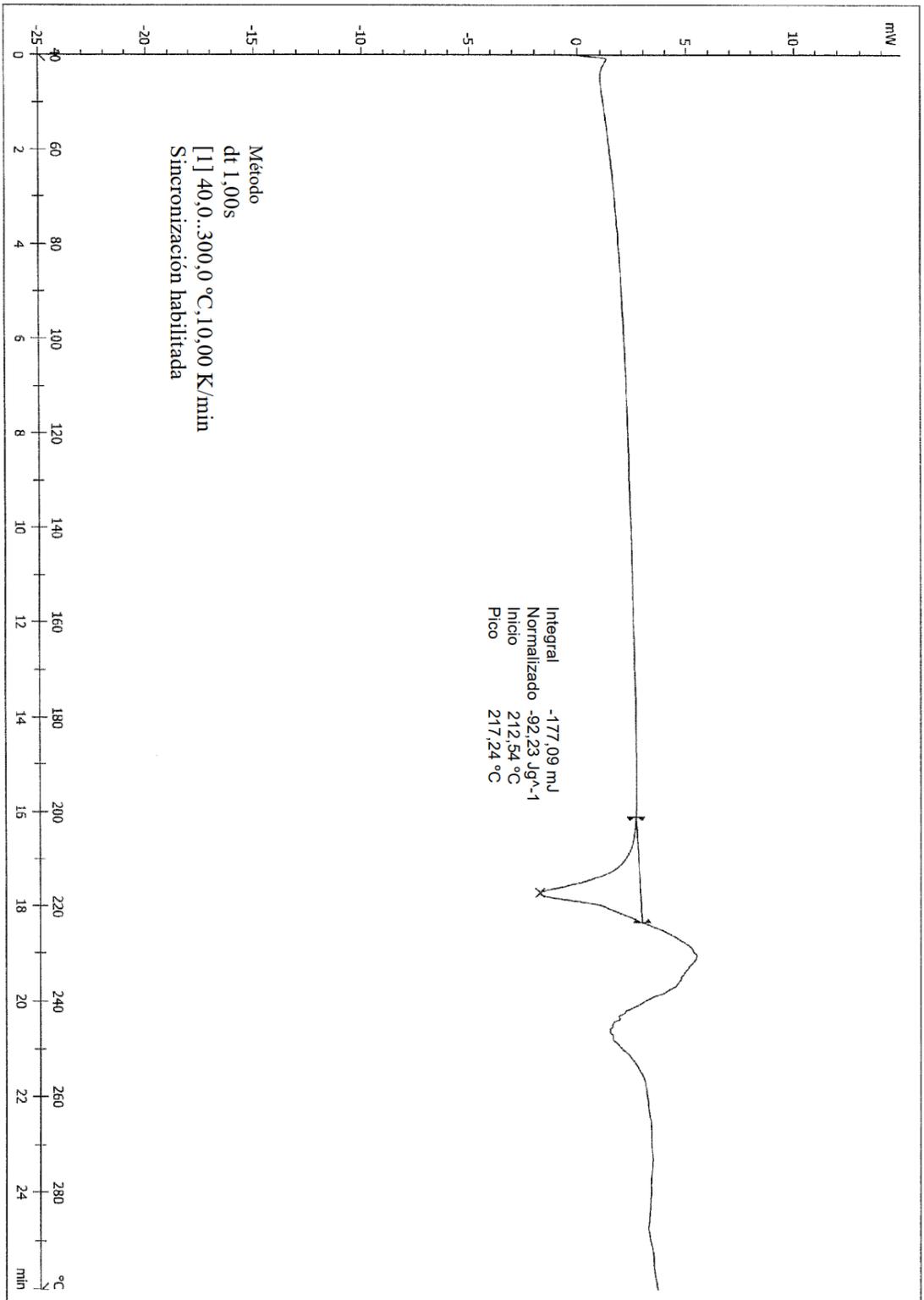


Figura 2

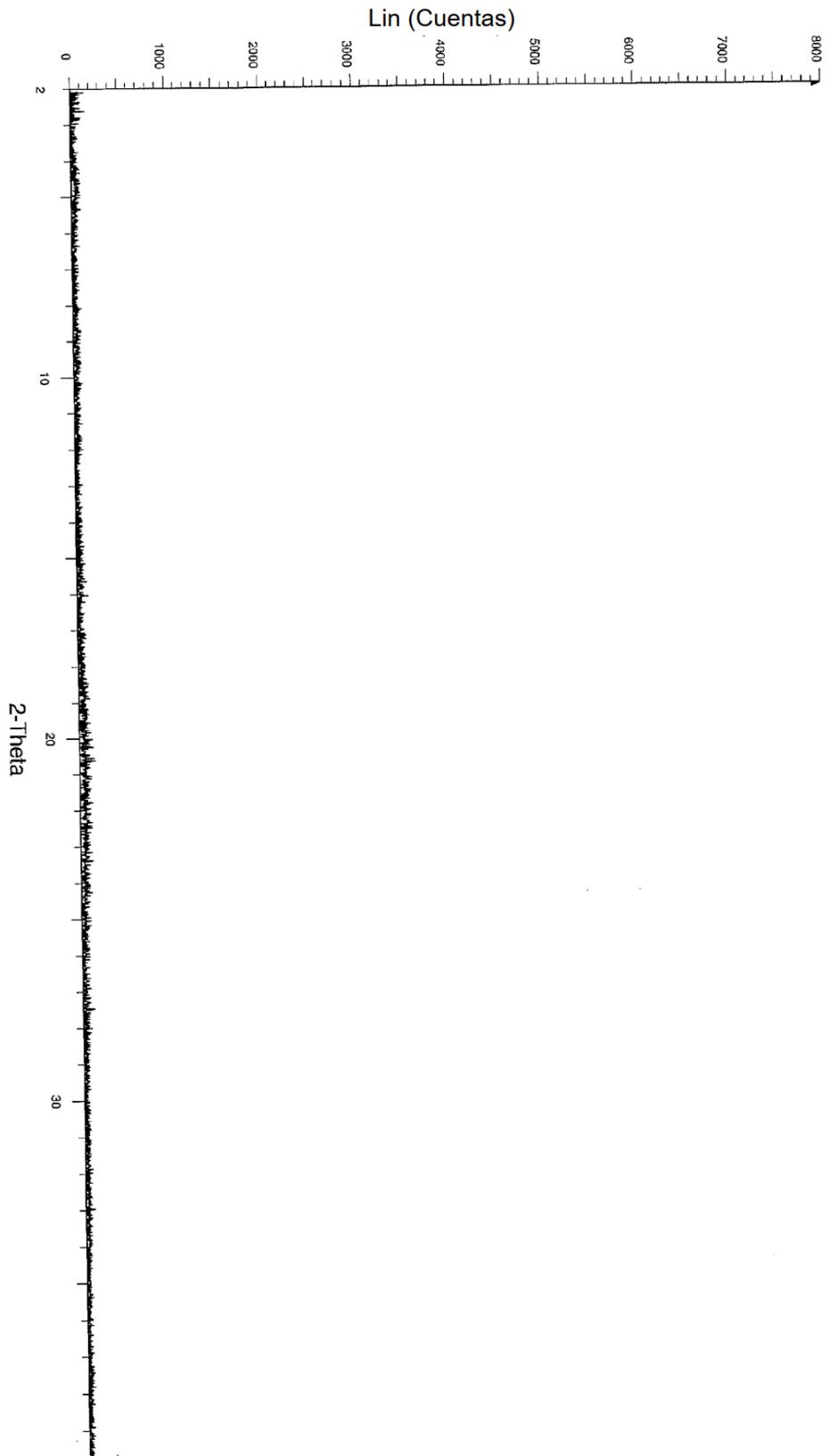


Figura 3

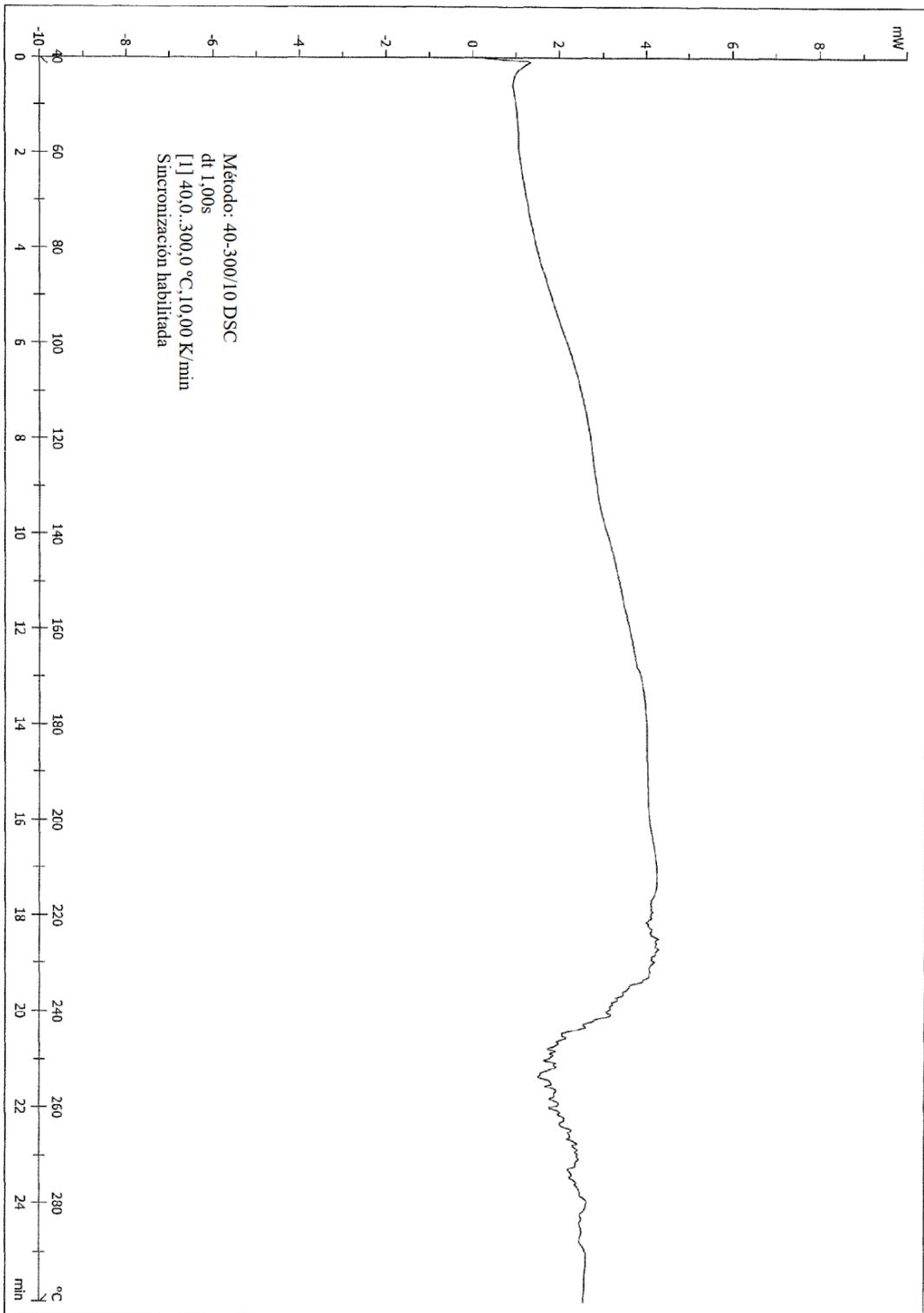


Figura 4