

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 348**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2016 PCT/EP2016/061200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16184939**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2016 E 16724387 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3298008**

54 Título: **Forma cristalina del compuesto (s)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol**

30 Prioridad:

20.05.2015 WO PCT/EP2015/061153

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

01.07.2020

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

LESCOP, CYRILLE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 770 348 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 del compuesto (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina del compuesto (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol (dicho compuesto de aquí en adelante se denomina como "COMPUESTO").

10 La preparación de (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol y el uso médico del mismo se describe en las solicitudes PCT publicadas WO 2011/007324 y WO 2013/175397. (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol también se puede preparar como se describe a continuación en el Ejemplo 1.

15 El objetivo de la presente invención era proporcionar formas cristalinas del COMPUESTO y, en particular, formas cristalinas con propiedades ventajosas. Dichas propiedades ventajosas pueden incluir puntos de fusión más altos, mejores propiedades de flujo, mayor estabilidad termodinámica, menos higroscopicidad, diferente solubilidad, mayor pureza, mejor reproducibilidad en la fabricación (por ejemplo, mejores parámetros de filtración y mejor reproducibilidad de la formación del sólido), morfología definida y/o mejor estabilidad a largo plazo. Ahora se ha descubierto que la forma cristalina A del COMPUESTO como se describe en el presente documento, tiene propiedades ventajosas.

Descripción de las figuras

20 La Fig. 1 muestra el diagrama de difracción de polvos por rayos X del COMPUESTO en la forma cristalina A, en donde el diagrama de difracción de polvos por rayos X se muestra contra la radiación Cu K α 1. En el diagrama, el ángulo de refracción 2 θ se grafica en el eje horizontal y el recuento en el eje vertical. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas entre paréntesis) en los ángulos de refracción indicados 2 θ (se reportan picos seleccionados del rango 3-30° 2 θ con una intensidad relativa superior al 10 %): 4,0° (18 %), 4,2° (46 %), 5,4° (100 %), 8,0° (59 %), 8,5° (68 %), 9,1° (12 %), 10,8° (72 %), 12,7° (31 %), 13,4° (18 %), 13,6° (15 %), 14,4° (28 %), 16,0° (18 %), 17,0° (31 %), 17,3° (15 %), 17,7° (22 %), 19,0° (15 %), 19,3° (17 %), 20,4° (47 %), 21,0° (22 %), 21,3° (26 %), 21,8° (22 %), 22,8° (23 %), 25,0° (20 %) y 25,5° (19 %).

30 La Fig. 2 muestra el diagrama de difracción de polvos por rayos X del COMPUESTO en la forma cristalina B, en donde el diagrama de difracción de polvos por rayos X se muestra contra la radiación Cu K α 1. En el diagrama, el ángulo de refracción 2 θ se grafica en el eje horizontal y el recuento en el eje vertical. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos muy amplios que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas entre paréntesis) en los ángulos de refracción indicados 2 θ (se reportan picos seleccionados del rango de 3-30° 2 θ con una intensidad relativa mayor al 10 %): 5,9° (74 %), 7,1° (70 %), 8,1° (35 %), 11,9° (61 %), 14,6° (48 %), 20,1° (65 %) y 21,5° (100 %).

35 La Fig. 3 muestra el diagrama de difracción de polvo por rayos X del COMPUESTO en la forma cristalina C, en donde el diagrama de difracción de polvo por rayos X se muestra contra la radiación Cu K α 1. En el diagrama, el ángulo de refracción 2 θ se grafica en el eje horizontal y el recuento en el eje vertical. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas entre paréntesis) en los ángulos de refracción indicados 2 θ (se reportaron picos seleccionados del rango 3-30° 2 θ con una intensidad relativa superior al 10 %): 3,7° (11 %), 6,4° (55 %), 7,4° (100 %), 9,8° (77 %), 12,8° (49 %), 13,2° (28 %), 14,7° (15 %), 17,0° (24 %), 19,5° (24 %), 20,5° (22 %), 21,2° (19 %), 23,3° (17 %) y 25,9° (20 %).

45 La Fig. 4 muestra el diagrama de difracción de polvo por rayos X del COMPUESTO en estado amorfo, en donde el diagrama de difracción de polvo por rayos X se muestra contra la radiación Cu K α 1. En el diagrama, el ángulo de refracción 2 θ se grafica en el eje horizontal y el recuento en el eje vertical. La difracción de rayos X muestra un diagrama típico obtenido para materiales amorfos.

Para evitar cualquier duda, los picos mencionados anteriormente describen los resultados experimentales de la difracción de polvos por rayos X que se muestra en las Figuras 1 a 3. Se entiende que, a diferencia de la lista de los picos anteriores, solo una selección de picos característicos es requerida para distinguir completa e inequívocamente el COMPUESTO en la forma cristalina respectiva de la presente invención.

50 **Descripción de la invención**

1) Una primera modalidad de la invención se refiere a una forma cristalina, tal como una forma cristalina esencialmente pura, del compuesto (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol, caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvos por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2 θ : 5,4°, 8,5° y 10,8°.

55 2) En otra modalidad, la presente invención se refiere a la forma cristalina de acuerdo con la modalidad 1),

caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,2°, 5,4°, 8,0°, 8,5° y 10,8°.

3) En otra modalidad, la presente invención se refiere a la forma cristalina de acuerdo con la modalidad 1), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,2°, 5,4°, 8,0°, 8,5°, 10,8°, 12,7°, 14,4°, 17,7°, 20,4° y 21,3°.

4) También se desvela en el presente documento la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 3), que muestra esencialmente el patrón de difracción de polvo por rayos X como se representa en la Fig. 1.

5) En otra modalidad, la presente invención se refiere a la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 4), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 79 °C como se determina mediante calorimetría de barrido diferencial usando el método descrito en el presente documento.

6) También se desvela en el presente documento una forma cristalina, tal como una forma cristalina esencialmente pura, del compuesto (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol que se puede obtener por:

- i) disolver 20 mg de (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol en forma amorfa en 0,1 ml de acetato de etilo;
- ii) agregar 0,9 ml de n-heptano gradualmente durante 1 hora y
- iii) dejar reposar cerrado durante la noche a 20-25 °C o
- iv) mezclar 25-30 mg de (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol en forma amorfa con 5 ml de acetato de etilo/n-heptano 1/9 (volumen por volumen) y calentar a 70 °C; y
- v) dejar enfriar la solución a 20-25 °C y almacenar durante la noche a 4 °C.

7) También se desvela en el presente documento la forma cristalina de acuerdo con la modalidad 6), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,4°, 8,5° y 10,8°.

8) También se desvela en el presente documento la forma cristalina de acuerdo con la modalidad 6), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,2°, 5,4°, 8,0°, 8,5° y 10,8°.

9) También se desvela en el presente documento la forma cristalina de acuerdo con la modalidad 6), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,2°, 5,4°, 8,0°, 8,5°, 10,8°, 12,7°, 14,4°, 17,7°, 20,4° y 21,3°.

10) También se desvela en el presente documento la forma cristalina de acuerdo con la modalidad 6), que muestra esencialmente el patrón de difracción de polvos por rayos X como se representa en la Fig. 1.

11) También se desvela en el presente documento la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 6) a 10), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 79 °C como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando el método descrito en el presente documento.

12) También se desvela en el presente documento la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), que se puede obtener mediante los procesos de la modalidad 6).

Con base en las dependencias de las diferentes modalidades 1) a 12) como se ha descrito anteriormente, son posibles las siguientes modalidades y están previstas y descritas específicamente en forma individualizada en el presente documento: 1, 2+1, 3+1, 5+1, 5+2+1 y 5+3+1.

En la lista anterior, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento, mientras que "+" indica la dependencia de otra modalidad. Las diferentes modalidades individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "5+4+1", por ejemplo, se refiere a la modalidad 5) que depende de la modalidad 4), que depende de la modalidad 1), es decir, la modalidad "5+4+1" corresponde a la modalidad 1) caracterizada además por las características de las modalidades 4) y 5).

Las definiciones proporcionadas en este documento están destinadas a aplicarse uniformemente al objeto como se define en una cualquiera de las modalidades 1) a 12), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones a menos que una definición expresada de otra manera proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende que una definición o definición preferida de un término o expresión define y puede reemplazar el término o expresión respectivos independientemente (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos o expresiones como se definen en el presente documento.

El término "esencialmente puro" se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que al menos 90, preferiblemente al menos 95 y lo más preferiblemente al menos 99 por ciento en peso de (S)-3-{4-[5-(2-

ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol está presente en la forma cristalina A.

Al definir la presencia de un pico en, por ejemplo, un diagrama de difracción de polvo por rayos X, un enfoque común es hacerlo en términos de la relación S/R (S = señal, R = ruido). De acuerdo con esta definición, cuando se indica que un pico debe estar presente en un diagrama de difracción de polvos por rayos X, se entiende que el pico en el diagrama de difracción de polvos por rayos X se define al tener una relación S/R mayor a x (siendo x un valor numérico mayor a 1), usualmente mayor a 2, especialmente mayor a 3.

En el contexto en el que se indica que la forma cristalina muestra esencialmente un patrón de difracción de polvos por rayos X como se representa en la figura 1, el término "esencialmente" significa que al menos los picos principales del diagrama representados en dicha figura, es decir, aquellos que tienen una intensidad relativa de más del 10 %, especialmente más del 20 %, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, deben estar presentes. Sin embargo, los expertos en la técnica de la difracción de polvos por rayos X reconocerán que las intensidades relativas en los diagramas de difracción de polvos por rayos X pueden estar sujetas a fuertes variaciones de intensidad debido a los efectos de orientación preferidos.

A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 5 °C a Y más 5 °C y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 3 °C a Y más 3 °C.

Al especificar un ángulo de difracción 2θ para un pico en la presente solicitud, se debe entender que el valor dado se debe entender como un intervalo desde dicho valor menos 0,2° a dicho valor más 0,2° y, preferiblemente, a partir de dicho valor menos 0,1° a dicho valor más 0,1°.

La forma cristalina A de la presente invención se puede usar como medicamento, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral o parenteral, como especialmente la administración oral y es adecuada para disminuir el número de linfocitos circulantes y para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un sistema inmune activado en mamíferos, como especialmente los humanos.

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera que sea familiar para cualquier experto en la técnica (ver, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando la forma cristalina A de la presente invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

La forma cristalina A del COMPUESTO se puede usar como un solo componente o como mezclas con otras formas cristalinas o la forma amorfa del COMPUESTO.

Las enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado que se pueden tratar y/o evitar con la forma cristalina A de la presente invención se describen, por ejemplo, en el documento WO 2011/007324.

Las enfermedades o trastornos preferidos a tratar y/o prevenir con la forma cristalina A de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedad de injerto contra huésped; síndromes autoinmunes incluyendo el síndrome de Sjögren, espondiloartropatía/espondilitis anquilosante, artritis juvenil, lupus cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis sistémica cutánea difusa, vasculitis (p. ej. M. Wegener), arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, uveitis no infecciosa, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain Barré, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, polimiositis, dermatomiositis, colitis microscópica, enfermedad celíaca, sarcoidosis, vitiligo, alopecia areata, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), encefalitis de Rasmussen, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis como la tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis y lupus eritematoso sistémico; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis atópica; asma; diabetes tipo I y enfermedades autoinmunes post-infecciosas que incluyen fiebre reumática.

Muy preferiblemente, la forma cristalina A de la presente invención se usa para tratar el lupus eritematoso sistémico.

La presente divulgación también se refiere a un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno aquí mencionado o mencionado en el documento WO 2011/007324 que comprende administrar a un sujeto (especialmente un sujeto humano) una cantidad farmacéuticamente activa de la forma cristalina A de la presente invención.

Además, la forma cristalina A de la presente invención también es útil en combinación con uno o varios agentes

5 inmunomoduladores, para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo que consiste en inmunosupresores, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos citotóxicos, inhibidores de la molécula de adhesión, citocinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas de los receptores de citoquinas y receptores de citoquinas recombinantes.

La presente divulgación también se refiere al uso de la forma cristalina A de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para su uso en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención o el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en este documento o mencionado en el documento WO 2011/007324.

10 (S)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la solicitud PCT publicada WO 2011/007324 (ver en particular Ejemplo 2) o utilizando el proceso de preparación como se describe en la solicitud PCT publicada WO 2013/175397. En particular, el compuesto también se puede preparar como se describe a continuación en el presente documento.

Parte experimental

15 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención con más detalle. Las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. Si no se indica lo contrario, la temperatura ambiente está en el rango de 18-25 °C y los porcentajes se proporcionan en peso.

Abreviaciones como se utilizan en la presente:

	a/a	área por área
20	IFA	ingrediente farmacéutico activo
	ca.	aproximadamente
	DCM	diclorometano
	DIPEA	base de Hüning, dietilisopropilamina
	DMF	dimetilformamida
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	calorimetría diferencial de barrido
	eq.	equivalente(s)
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
30	Fig.	figura
	h	hora(s)
	¹ H-RMN	resonancia magnética nuclear por 1 hidrógeno
	HPLC	hidroxipropil metilcelulosa
	LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masas
35	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	p.f.	punto de fusión
	HR	humedad relativa
	ta	temperatura ambiente
40	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
45	t _R	tiempo de retención
	XRPD	difracción de polvos por rayos X

Métodos utilizados

¹H -RMN

400 MHz, Bruker; desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con relación al solvente utilizado.

50 Análisis de difracción de polvo por rayos X

Los patrones de difracción de polvo por rayos X se recogieron en un difractor de rayos X Advance Bruker D8 equipado con un detector Lynxeye operado con radiación CuKα en modo de reflexión (acoplado a dos Theta/Theta). Típicamente, el tubo de rayos X se ejecutó a 40 kV/40 mA. Se aplicó un tamaño de paso de 0,02° (2θ) y un tiempo de paso de 76,8 segundos en un rango de exploración de 3-50° en 2θ. La ranura de divergencia se estableció en 0,3 fijo. 55 Los polvos se presionaron ligeramente en un soporte de muestra de un solo cristal de silicio con una profundidad de 0,5 mm y las muestras se rotaron en su propio plano durante la medición. Los datos de difracción se reportaron utilizando Cu Kα1 (λ = 1,5406 Å), después de que el componente Kα2 ha sido eliminado utilizando el software de

evaluación de instrumentos (EVA). La exactitud de los valores de 2θ como se proporciona en este documento está en el rango de $\pm 0,1-0,2^\circ$, como ocurre generalmente con los patrones de difracción de rayos X registrados convencionalmente.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 5 Los datos de DSC se recogieron en un sistema STARE de Mettler Toledo (módulo DSC822e, célula de medición con sensor cerámico y software STAR versión 9.20) equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento fue calibrado para energía y temperatura usando indio certificado. Típicamente, se calienta 1-5 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio perforada automáticamente, a $10^\circ\text{C min}^{-1}$, a menos que se indique lo contrario, de -20°C a 280°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno a 20 ml min^{-1} sobre la muestra. Las temperaturas máximas se registraron para los puntos de fusión.

Ejemplo 1

Preparación de (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol

a) (R)-N-((2-Ciclopentil-6-metoxiisonicotinoil)oxi)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3-etil-5-metilbenzimidamide

- 15 A un reactor de 30 l se agregó ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (1,27 kg, 1 eq.; se puede preparar, por ejemplo, como se describe en WO 2013/175397), DMF (17 ml) y DCM (18 l). A la suspensión se agregó cloruro de oxalilo (534 ml, 1,1 eq.) a 20°C durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se confirmó siendo completa por análisis LC-MS. Una solución de (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metilbenzamidina (1,77 kg, 1 eq.; se puede preparar como se describe en WO 2011/007324) y TEA (1,78 l, 2,2 eq.) en DCM (4 l) se agrega a cloruro de ácido a $<30^\circ\text{C}$ en un periodo de 20 minutos. Después de agitar durante 15 min, la reacción se confirmó siendo completa por análisis LC-MS. La mezcla de reacción se lava con agua (7 l). El solvente (18 l) se eliminó a 55°C y presión reducida. Se agregó EtOH (26 l), la suspensión se enfrió a 0°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOH (7 l). El sólido se seca en un evaporador giratorio a 50°C para obtener un sólido blanquecino. rendimiento: 2,261 g (77 %). Pureza LC-MS: 100 % a/a, $t_R = 1,886\text{ min}$, $[M + 1]^+ = 512$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,43 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,52 (quint, $J = 5,8\text{ Hz}$, 1 H), 4,21 (dd, $J_1 = 8,3\text{ Hz}$, $J_2 = 6,9\text{ Hz}$, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,96 (m, 1 H), 3,83 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,06 (m, 2 H), 1,85 (m, 4 H), 1,71 (m, 2 H), 1,46 (d, $J = 21,3\text{ Hz}$, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 3 H).

b) (R)-5-(2-Ciclopentil-6-metoxipiridin-4-il)-3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3-etil-5-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol

- 30 Una mezcla de (R)-N-((2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotinoil)oxi)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3-etil-5-metilbenzimidamida (2,150 g, 1 eq.) en tolueno (10 l) se calentó a reflujo durante 4 horas. Se recolectó agua en un aparato Dean Stark. La solución se concentró hasta secarse a 70°C y redujo la presión para obtener un aceite amarillo. Rendimiento: 2,116 g (102 %). LC-MS: pureza: 96 % a/a (4 % a/a tolueno), $t_R = 2,665\text{ min}$, $[M + 1]^+ = 494$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,87 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 4,55 (quint, $J = 5,8\text{ Hz}$, 1 H), 4,23 (dd, $J_1 = 8,4\text{ Hz}$, $J_2 = 6,5\text{ Hz}$, 1 H), 4,01 (m, 4 H), 3,90 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 2,77 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,09 (m, 2 H), 1,88 (m, 4 H), 1,73 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,48 (d, $J = 22,0\text{ Hz}$, 6 H), 1,32 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 3 H).

Método LC-MS utilizado en las etapas a) y b):

- 40 Agilent G1956B (MS, Ionización: ESI+, APCI), Bomba de reciclado Agilent G1312B, Agilent G1315C DAD, Agilent G1316B (compartimiento de la columna termostático), Agilent G1367C (auto muestreador). Volumen de inyección: $2\ \mu\text{L}$; Columna: Kinetex C18, $2,6\ \mu\text{m}$, $2,1 \times 50\text{ mm}$; Temperatura: 40°C ; Flujo: 1 ml/min ; Gradiente: Agua/Acetonitrilo: 95:5 a 5:95 en 2,8 min, después 95:5 en 0,2 min.

c) (S)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol

- 45 A un reactor Büchi de 30L se agregó (R)-5-(2-ciclopentil-6-metoxipiridin-4-il)-3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3-etil-5-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (2,28 kg, 1 eq.) y EtOH (5 l). La solución se calentó a 45°C y se agregó HCl 1N (3 l, 0,75 eq.). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 1 h y posteriormente durante 3 h bajo presión reducida (400 mbar). La mezcla se neutralizó con NaOH al 32 % (300 ml, 0,75 eq.) y se concentró a 60°C y presión reducida hasta alcanzar el volumen mínimo de agitación (ca. 2 l). El reactor se ajustó a presión normal con nitrógeno. El residuo se diluyó con EtOAc (20 l). La mezcla se lavó con agua ($2 \times 10\text{ l}$). La capa orgánica se concentró a 60°C y presión reducida para obtener un aceite amarillo. Rendimiento; 2,053 g (98 %). Se produjo un segundo lote; rendimiento: 1,907 g (98 %).

Cristalización:

Ambos lotes (2,053 g + 1,907 g) se combinan y se disuelven en EtOAc (5,5 l) en un matraz Pyrex (solución IFA). A un reactor de 30 l se le agregó (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol en forma cristalina A (14 g) y n-heptano (30 l). La suspensión se calienta a 40°C y la solución de IFA

se agrega durante un período de 1 h a 40 °C. La suspensión se agitó adicionalmente durante 0,5 h, se enfrió a 20 °C y se filtró sobre un Büchi nutsche de 30 l. El producto se lavó con n-heptano (6 l). El producto se secó sobre el nutsche aplicando una corriente de nitrógeno suave durante dos días.

Rendimiento: 3,300 g (83 %), Pureza (método de HPLC): 99,51 % a/a; p.f.: aproximadamente 79°C (DSC), COMPUESTO en forma cristalina A (figura 1).

¹H-NMR (D₆ DMSO): δ 7,78 (s, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 4,98 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,86 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,50 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,28 (m, 1 H), 2,75 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,03 (m, 2 H), 1,81 (m, 4 H), 1,69 (m, 2 H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3 H).

Método HPLC:

10 Sistema HPLC Agilent 1100; Volumen de inyección: 5 µL; Columna: Zorbax Eclipse XDB C18, 3,5 µm, 150 mm x 4,6 mm; Temperatura: 30 °C; Flujo: 1 ml/min; Longitud de onda de detección: 250 nm; Gradiente: Agua/Acetonitrilo: 95:5 a 5:95 en 2,8 min, después 95:5 en 0,2 min. Eluyente: Eluyente A: agua/MeOH/TFA (95/5/0,05), Eluyente B: agua/MeOH/TFA (5/95/0,05); Gradiente: 0-1 min 40 % A, 7-22 min 0 % A, 22,1-27 min 40 % A.

Preparación del COMPUESTO amorfo:

15 El COMPUESTO amorfo se puede obtener por el proceso descrito para el Ejemplo 2 de la solicitud PCT publicada WO 2011/007324. Dicho proceso es como sigue:

20 a) A una solución de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (162 mg, 0,732 mmol) en DMF (2 ml) y THF (10 ml), se agregó DIPEA (189 mg, 251 µL, 1,46 mmol) seguido por TBTU (235 mg, 0,732 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de agregar (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (226 mg, 0,732 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de diluirse con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo (375 mg) se disolvió en dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 105 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y el producto crudo se purificó en placas TLC preparativas (gel de sílice, 0,5 mm) utilizando DCM que contenía 10 % de metanol para obtener 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-2-ciclopentil-6-metoxi-piridina (396 mg) como un aceite amarillo; LC-MS: t_R = 1,39 min, [M+H]⁺ = 494,31.

30 b) Una solución de 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-2-ciclopentil-6-metoxi-piridina (390 mg, 790 µmol) en HCl 4 M en dioxano (16 ml) se agitó a ta durante 90 min antes de concentrarla. El producto crudo se purificó en placas TLC preparativas utilizando DCM que contiene 10 % de metanol para obtener (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol (80 mg) como una espuma blanquecina; LC-MS: t_R = 1,20 min, [M+H]⁺ = 454,32; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,16-4,22 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,96-3,99 (m, 2 H), 3,93 (dd, J₁ = 4,3 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1 H), 3,88 (dd, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1 H), 3,21-3,31 (m, 1 H), 2,79 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,74 (s a, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,07-2,17 (m, 2 H), 1,85-1,96 (m, 4 H), 1,70-1,81 (m, 2 H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); diagrama XRPD como se muestra en la Fig. 4.

35 En la descripción anterior para la preparación del COMPUESTO amorfo, los compuestos se caracterizaron por ¹H-RMN (Bruker Avance II, 400 MHz UltraShield®, 400 MHz (¹H), 100 MHz (¹³C); los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón (ppm) en relación con tetrametil silano (TMS) y las multiplicidades se proporcionan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quinto (quintuplete), h (sextuplete), hept (septuplete) o m (multiplete), a = ancho, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz; y/o por LC-MS Finnigan MSQ® plus o el topógrafo MSQ® (Dionex, Suiza), con la bomba Agilent G4220A y Agilent G4212A DAD (Agilent, Suiza), columna: Zorbax RRHD SB-AQ, 1,8 µm, 3,0x20 mm (Agilent); gradiente: 5-95 % de acetonitrilo en agua que contiene 0,04 % de ácido trifluoroacético, dentro de 1,2 min, flujo: 1,6 ml/min; t_R se proporciona en min.

Los compuestos se purificaron por placas de vidrio TLC preparativas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (0,5 mm).

Ejemplo 2: Preparación de la forma A

45 20 mg del COMPUESTO en forma amorfa se disolvió en 0,1 ml de EtOAc y se agregó 0,9ml de n-heptano gradualmente durante 1 h. El sólido formado se recolectó después de dejar en reposo durante la noche a 20-25 °C y consiste del COMPUESTO en su forma cristalina A. Alternativamente, 25-30 mg del COMPUESTO en forma amorfa se mezcló con 5 ml de EtOAc/n-heptano 1/9 (volumen por volumen) y se calentó a 70 °C. La solución se dejó enfriar a 20-25 °C y después se almacenó durante la noche a 4 °C. El sólido obtenido se recolectó y es el COMPUESTO en su forma cristalina A. Se observó un evento endotérmico amplio por DSC en el rango de aproximadamente 66 °C a aproximadamente 88 °C, con pico en aproximadamente 79 °C (p.f. de la forma cristalina A).

Ejemplo 3: Preparación de la forma B

55 0,5 g del COMPUESTO en la forma cristalina A, 2,5 ml de DCM y 3 ml de n-heptano se mezclaron y filtraron en una placa Petri (con diámetro de aproximadamente 9 cm). La solución se dejó evaporar durante la noche a 20-25 °C. El residuo sólido se recolectó y se secó bajo vacío (2 mbar durante 1 hora). El residuo sólido obtenido de esta manera es el COMPUESTO en forma cristalina B como se muestra en la Fig. 2. Se observó un evento endotérmico amplio por

DSC en el rango de aproximadamente 44 °C a aproximadamente 63 °C, con pico en aproximadamente 58 °C (p.f. de la forma cristalina B).

Ejemplo 4: Preparación de la forma C

5 En un vial de vidrio color marrón de 15 ml se disolvieron 266 de COMPUESTO en forma cristalina A y 36 mg de urea en 10 ml de metanol. El vial se dejó abierto a 20-25 °C para la evaporación del solvente. Tan pronto que el solvente se evapore y a más tardar una semana después, se agregaron 10 ml de agua y la muestra se agitó por agitación magnética a 20-25 °C durante 5 días. La suspensión se filtró y el sólido recuperado se secó a 2 mbar durante 1 h. El residuo sólido obtenido de esta manera es el COMPUESTO en forma cristalina C como se muestra en la Fig. 3. Se observó un evento endotérmico amplio por DSC en el rango de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C, con pico en aproximadamente 48 °C (p.f. de la forma cristalina C).

Ejemplo 5: Comparación de higroscopicidad del COMPUESTO en formas cristalinas A, B y C

Método:

15 Análisis de sorción gravimétrica del vapor (GVS): Las mediciones se realizaron de forma simultánea para el COMPUESTO en la forma cristalina A, B y C en un instrumento de múltiples muestras SPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Alemania) operado en modo escalonado a 25 °C. La muestra se dejó equilibrar a 40 % de HR antes de comenzar un programa de humedad predefinido (40-0-95-0-95-40 % HR, se aplicaron pasos del 5 % Δ HR y con un tiempo de equilibrio máximo de 24 horas por paso). Se utilizó aproximadamente 20 a 30 mg de cada muestra. La clasificación higroscópica se realizó de acuerdo con la Guía Técnica de la Farmacopea Europea (1999, página 86), es decir, no higroscópica: el aumento de masa es inferior a 0,2 % en masa/masa; levemente higroscópica: el aumento de masa es inferior a 2 % e igual o superior a 0,2 % masa/masa; higroscópica: el aumento de masa es inferior a 15 % e igual o superior a 2 % masa/masa. Esta masa cambió entre 40 % de humedad relativa y 80 % de humedad relativa en la primera exploración de adsorción.

Forma A: <0,2 de ganancia de masa: No higroscópica

Forma B: 0,5 % de ganancia de masa: Ligeramente higroscópica

25 Forma C: 0,8 % de ganancia de masa: Ligeramente higroscópica

Ejemplo 6: Cápsulas que contienen 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 4 mg del COMPUESTO en forma cristalina A

Ingredientes (mg)	Cápsula para uso oral			
	0,5 mg	1 mg	2 mg	4 mg
Principio activo recubierto				
COMPUESTO en forma cristalina A	0,50	1,00	2,00	4,00
Metilcelulosa	0,05	0,10	0,20	0,40
Lauril sulfato de sodio	0,001	0,002	0,004	0,008
Dipalmitoil fosfatidilcolina	0,05	0,10	0,20	0,40
Agua, purificada	5,16	10,31	20,61	41,22
Mezcla de la cápsula				
Metilcelulosa	0,16	0,30	0,62	1,25
Lauril sulfato de sodio	0,54	1,10	2,17	4,33
Dióxido de sílica coloidal	2,49	2,60	2,78	2,67
Manitol	352,2	368,8	388,8	368,5
Peso de llenado de la cápsula (mg)	356	374	397	382

30 Debido a la baja solubilidad acuosa (aproximadamente 0,06 µg/ml en agua) y escasa capacidad de humectación del principio activo (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol, el principio activo se recubre en la primera etapa. Para eso, se agregan metilcelulosa (METHOCEL® A15 Premium LV, agente de suspensión), Lauril sulfato de sodio y dipalmitoil fosfatidilcolina (agentes humectantes), uno por uno al agua purificada bajo agitación: cada excipiente se agrega solamente después de la disolución completa del anterior. El IFA, es decir, COMPUESTO, en forma cristalina A, se tamiza a través de un tamizador de tamaño 40, se agregó a la solución de METHOCEL y se agitó durante 3 h, hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión se seca por pulverización (la temperatura del aire de salida es de 40-50 °C, la velocidad de flujo del gas de secado 110 kg/h,

35

ES 2 770 348 T3

velocidad de flujo del gas N₂ atomizado de 8 kg/h, presión de atomización del N₂ de 0,7 bar), que resulta en el IFA recubierto. El recubrimiento lleva a un aumento de la solubilidad del ingrediente activo (aproximadamente 29 µg/ml en agua).

5 Una vez recubierto, el contenido del principio activo se determinó en el principio activo recubierto y la cantidad de material utilizada en la siguiente etapa eventualmente se corrige en consecuencia.

10 El IFA recubierto se tamizó junto con metilcelulosa (METHOCEL® A15 Premium LV), Lauril sulfato de sodio y una parte de manitol (Manitol EMPROVE® Parteck® M 200) y se mezcló. Se agregaron más porciones de manitol después de tamizar la mezcla en 2 etapas, cada vez seguida por mezclado. El dióxido de silicona coloidal (AEROSIL® 200) después se tamizó junto con el restante del manitol y se agregó a la mezcla en polvo. La mezcla final posteriormente se mezcló. El polvo después se llenó en cápsulas blancas, opacas de HPMC, de tamaño "0" (VCaps+®).

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol, **caracterizado por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,4°, 8,5° y 10,8°.
- 5 2. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,2°, 5,4°, 8,0°, 8,5° y 10,8°.
3. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de polvo por rayos X en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,2°, 5,4°, 8,0°, 8,5°, 10,8°, 12,7°, 14,4°, 17,7°, 20,4° y 21,3°.
- 10 4. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene un punto de fusión de 79 °C \pm 5 °C determinado por calorimetría diferencial de barrido.
5. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para uso como un medicamento.
7. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con un sistema inmune activado.
- 20 8. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedad de injerto contra huésped; síndromes autoinmunes incluyendo el síndrome de Sjögren, espondiloartropatía/espondilitis anquilosante, artritis juvenil, lupus cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis sistémica cutánea difusa, vasculitis (p. ej. M. Wegener), arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, uveitis no infecciosa, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain Barré, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, polimiositis, dermatomiositis, colitis microscópica, enfermedad celíaca, sarcoidosis, vitíligo, alopecia areata, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), encefalitis de Rasmussen, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis como la tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis y lupus eritematoso sistémico; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis atópica; asma; diabetes tipo I y enfermedades autoinmunes post-infecciosas que incluyen fiebre reumática.
- 25 30 9. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de lupus sistémico eritematoso.

35

Fig. 1

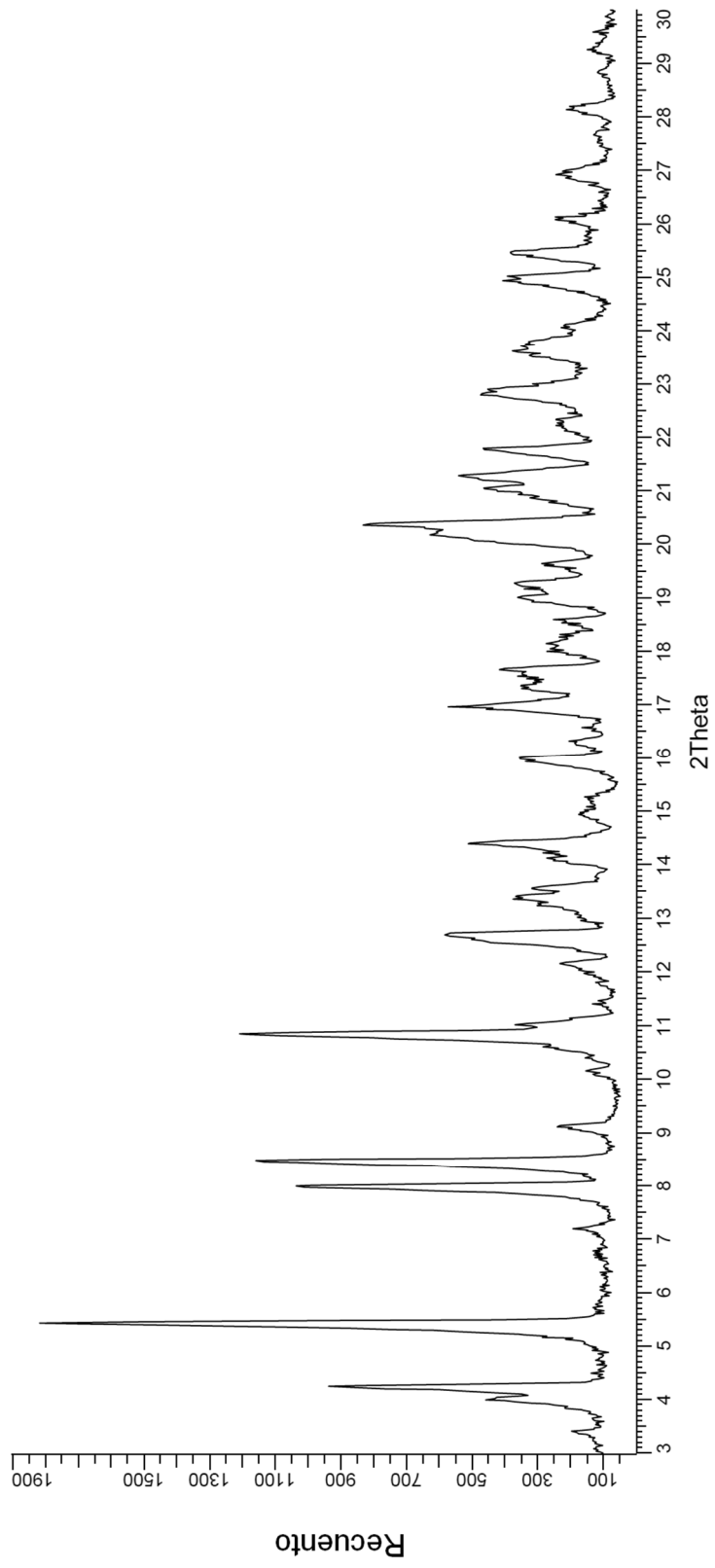


Fig. 2

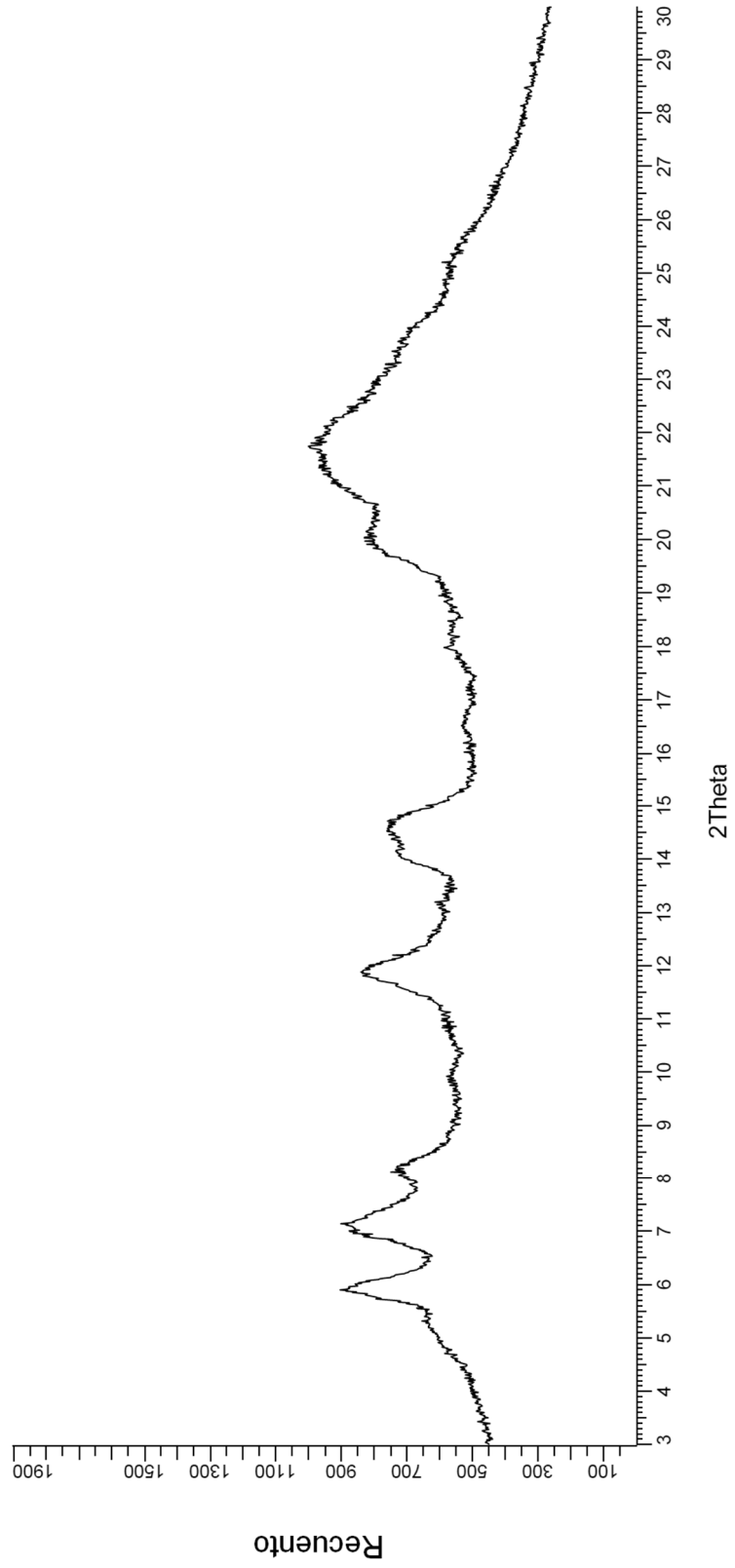


Fig. 3

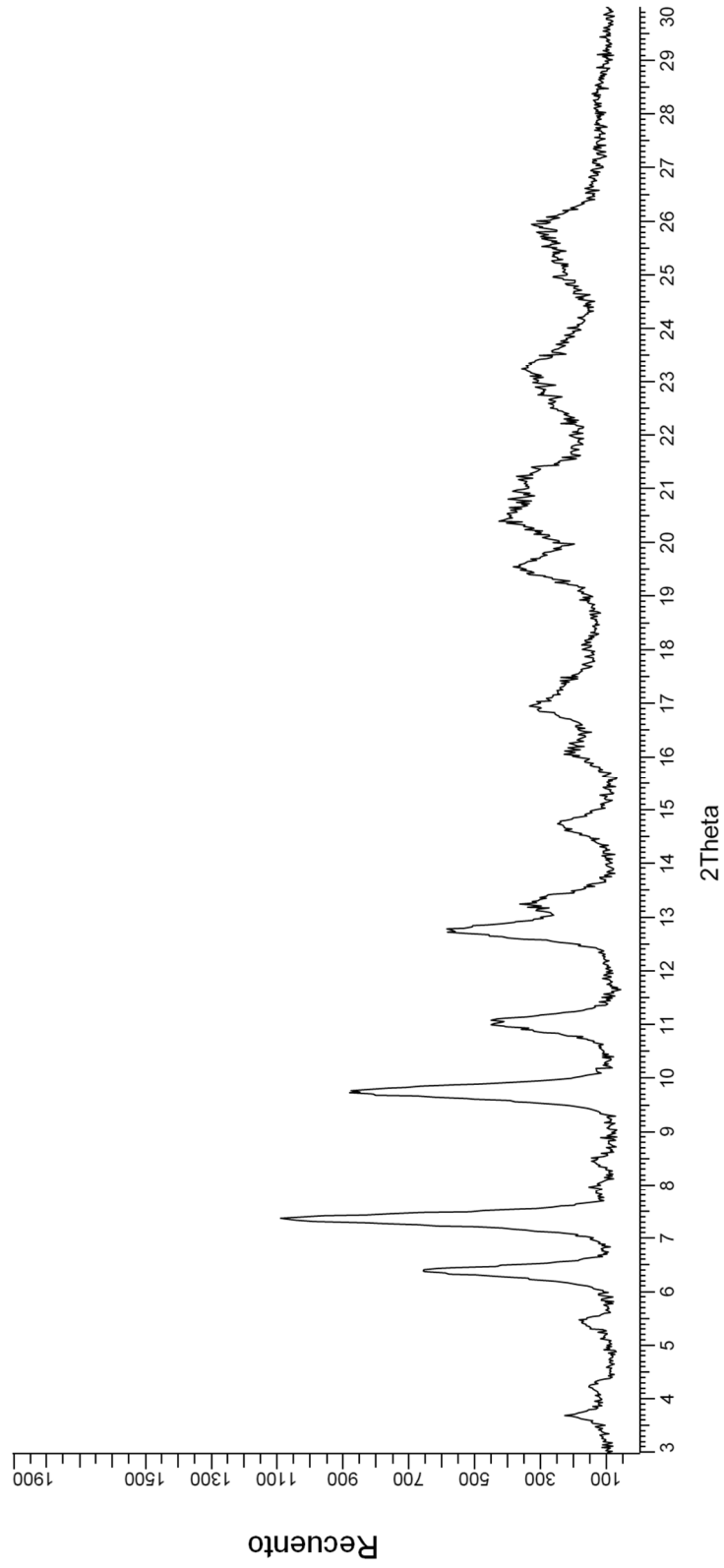


Fig. 4

