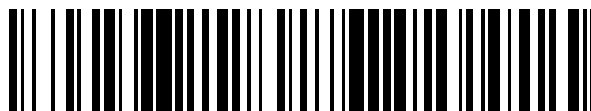


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 105**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2013 PCT/US2013/060787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14052171**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2013 E 13840379 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2900240**

54 Título: **Forma cristalina de un inhibidor de transcriptasa inversa**

30 Prioridad:  
**26.09.2012 US 201261705780 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.07.2020**

73 Titular/es:  
**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

72 Inventor/es:  
**MAGUIRE, COURTNEY, K.**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 773 105 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 un inhibidor de transcriptasa inversa

**5 Antecedentes de la invención**

El retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en particular las cepas conocidas como VIH tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), se han vinculado desde el punto de vista etiológico a la enfermedad inmunosupresora conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos seropositivos para el VIH son inicialmente asintomáticos, pero normalmente desarrollan el complejo relacionado con el SIDA (CRS), seguido del SIDA. Los individuos afectados presentan inmunosupresión grave, lo que los hace altamente susceptibles a infecciones oportunistas debilitantes y, en última instancia, fatales. La replicación de VIH por parte de la célula hospedadora requiere la integración del genoma vírico en el ADN de la célula hospedadora. Dado que el VIH es un retrovirus, el ciclo de replicación del VIH requiere la transcripción del genoma de ARN vírico en ADN a través de una enzima conocida como transcriptasa inversa (RT).

La transcriptasa inversa tiene tres funciones enzimáticas conocidas: La enzima actúa como una ADN polimerasa ARN dependiente, como una ribonucleasa y como una ADN polimerasa ADN dependiente. En su papel como una ADN polimerasa ARN dependiente, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN vírico. Como una ribonucleasa, la RT destruye el ARN vírico original y libera el ADN que se acaba de producir a partir del ARN original. Y como una ADN polimerasa ADN dependiente, la RT produce una segunda cadena de ADN complementaria, utilizando la primera cadena de ADN como molde. Las dos cadenas forman un ADN bicatenario, el cual se integra en el genoma de la célula hospedadora mediante la enzima integrasa.

Se sabe que los compuestos que inhiben las funciones enzimáticas de la RT del VIH inhibirán la replicación del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos. Entre los compuestos aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y SIDA, están los inhibidores de la RT 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxicidina (ddC), d4T, 3TC, nevirapina, delavirdina, efavirenz, abacavir, emtricitabina y tenofovir.

El inhibidor RT 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo y los métodos para la preparación de los mismos se ilustran en el documento WO 2011/120133 A1, publicado el 6 de octubre de 2011, y el documento US 2011/0245296 A1, publicado el 6 de octubre de 2011, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. La presente invención va destinada a una forma cristalina novedosa de 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo anhidro ("Compuesto A").

**Sumario de la invención**

La invención va destinada a una forma cristalina novedosa de 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo.

**Breve descripción de los dibujos**

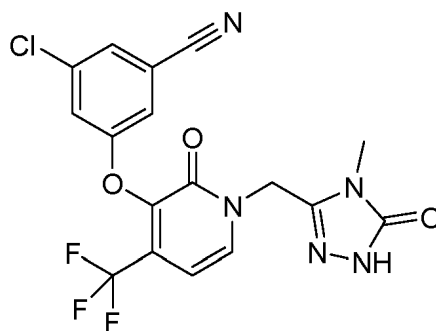
La invención se describe en conexión con los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos-X (XRPD) de la Forma I anhidra cristalina del Compuesto A;  
 La Figura 2 es una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma I anhidra cristalina del Compuesto A;  
 La Figura 3 es un espectro de RMN de estado sólido de centrifugación de muestra de ángulo mágico y polarización cruzada C-13 (CPMAS) de la Forma I anhidra cristalina del Compuesto A.  
 La Figura 4 es el XRPD de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A;  
 La Figura 5 es la curva DSC de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A;  
 La Figura 6 es el espectro de RMN en estado sólido CPMAS C-13 de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A;  
 La Figura 7 es el espectro de RMN en estado sólido CPMAS C-13 de la forma amorfa del Compuesto A;  
 La Figura 8 muestra cristales de la Forma II anhidra del Compuesto A en DMAc/agua; y  
 La Figura 9 muestra cristales de la Forma I anhidra del Compuesto A en NMP/EtOH.

**60 Descripción detallada de la invención**

El "Compuesto A" tal y como se usa en la presente memoria hace referencia al compuesto que tiene el nombre químico 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo y la siguiente estructura química.

65



La producción y la capacidad del Compuesto A para inhibir la transcriptasa inversa de VIH se ilustra en el documento WO 2011/120133 A1, publicado el 6 de octubre de 2011, y el documento US 2011/0245296 A1, publicado el 6 de octubre de 2011. El Compuesto A resulta útil para el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humano en humanos. En la presente memoria se describen formas cristalinas anhidras del Compuesto A, designadas como Forma I y Forma II, y una forma amorfa.

Una realización de la invención va destinada a la Forma II anhidra del compuesto de Fórmula A que tiene una o más características como se define a continuación. En otra realización, la Forma II anhidra del compuesto de Fórmula A está en forma sustancialmente pura. La expresión "sustancialmente pura" significa una forma particular sustancialmente libre de otras formas. En una realización, la invención engloba la Forma II anhidra del compuesto de Fórmula A que tiene una pureza de al menos un 95 %. En otra realización, la invención engloba la Forma II anhidra del compuesto de Fórmula A que tiene una pureza de un 90 a un 95 %. En otra realización, la invención engloba la Forma II anhidra del compuesto de Fórmula A que tiene una pureza de un 80 a un 95 %. En otra realización, la invención engloba la Forma II anhidra del compuesto de Fórmula A que tiene una pureza de un 70 a un 95 %.

#### Descripción de los Métodos de Caracterización Física

Las Formas I y II anhidras y cristalinas y las formas amorfas del Compuesto A se caracterizaron por medio de uno o más de difracción de rayos-X en forma de polvo (XRPD), RMN de carbono-13 en estado sólido (RMNss) y Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC).

#### Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Se usan ampliamente estudios de difracción de rayos-X en forma de polvo para caracterizar las estructuras moleculares, cristalinidad y polimorfismo. Los patrones de difracción de rayos X en forma de polvo de la Forma I, Forma II y forma amorfa del Compuesto A se generaron sobre un Sistema de Difracción de rayos-X PRO X Philips Analytical X'Pert con consola PW 3040/60. Se usó radiación K- $\alpha$  de tubo de rayos-X Cu LEF cerámico PW 3373/00 como fuente. Por razones de espaciado-d, el término "aproximadamente" significa  $\pm 0,1$   $\text{\AA}$ .

#### RMN en estado sólido

Se registraron los espectros de centrifugación de muestra de ángulo mágico y polarización cruzada de carbono-13 (CPMAS) en un instrumento Bruker AV400 400 MHz usando una sonda CPMAS de resonancia triple HXY de 4 mm Bruker. Se recogieron los espectros de carbono-13 utilizando polarización cruzada de amplitud variable de carbono-13/protón (VACP) con un tiempo de contacto de 3 ms, una tasa MAS de 13 kHz y un retardo de pulso de 64 s. Se usaron potencias de protón de 100 kHz y 83 kHz para pulsos  $\pi/2$  y una rampa CP Bruker. 100 rampas, respectivamente. Se calibraron potencias de pulso CP de carbono-13 para señal máxima. Se aplicó desacoplamiento SPINAL64 a 100 kHz durante la recogida de datos usando un pulso  $\pi$  de 4,6  $\mu\text{s}$ . Se aplicó ensanchamiento de línea de 30 Hz al espectro de carbono-13 antes de la Transformada de Fourier y la corrección de fase. Se presentaron los desplazamientos químicos de carbono-13 sobre la escala TMS usando el carbono de carbonilo de glicina (176,7 ppm) como referencia secundaria. Con fines de RMN de estado sólido, el término "aproximadamente" significa  $\pm 0,1$  ppm.

#### Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Se adquirieron datos de DSC usando un TA Instruments DSC 2910 o instrumentación equivalente. Se pesa una muestra con un peso entre 2 y 6 mg en el interior de una cazoleta abierta. Esta cazoleta se coloca en la posición de muestra en la célula del calorímetro. Se coloca una cazoleta vacía en la posición de referencia. Se cierra la célula del calorímetro y se hace pasar un flujo de nitrógeno a través de la célula. Se ajusta el programa de calentamiento para calentar la muestra a una tasa de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$  hasta una temperatura de aproximadamente 350  $^{\circ}\text{C}$ . Cuando se completa el ensayo, se analizan los datos usando un programa de análisis DSC en el soporte lógico del sistema. Se integran las endo- y exotermas observadas entre los puntos de temperatura de línea base que

están por encima y por debajo del intervalo de temperaturas sobre el cual se observa la endoterma. Los datos presentados son la temperatura de comienzo, la temperatura máxima y la entalpía.

#### Caracterización Física de la Forma I Anhidra Cristalina del Compuesto A

5

##### Difracción de rayos X en polvo

La Figura 1 muestra el patrón característico de difracción de rayos-X de la Forma I anhidra cristalina del Compuesto A. La Tabla 1 proporciona las reflexiones características y los espaciados-d correspondientes para la Forma I anhidra cristalina. La Forma I anhidra del Compuesto A exhibió picos de difracción característicos que correspondían a espaciados-d de aproximadamente 9,1, 5,3 y 5,0 angstroms. La Forma I anhidra del Compuesto A se caracterizó de forma adicional por medio de espaciados-d de aproximadamente 8,3, 7,1 y 3,5 angstroms. La Forma I anhidra del Compuesto A se caracterizó de forma adicional por medio de los espaciados-d de aproximadamente 4,8 y 3,0 angstroms.

15

Tabla 1: Reflexiones características y espaciados-d correspondientes para la Forma I anhidra cristalina.

No.	Pos. [°2Th.]	Espaciado-d [Å]
1	2,1	41,6
2	5,3	16,6
3	8,7	10,1
4	9,7	9,1
5	10,7	8,3
6	12,4	7,1
7	15,1	5,9
8	16,6	5,3
9	17,6	5,0
10	18,6	4,8
11	19,6	4,5
12	21,1	4,2
13	22,0	4,0
14	22,8	3,9
15	23,6	3,8
16	24,1	3,7
17	25,2	3,5
18	27,4	3,3
19	29,5	3,0
20	30,5	2,9
21	31,0	2,9
22	34,3	2,6
23	38,8	2,3

##### Calorimetría de Barrido Diferencial

20 La Figura 2 muestra la curva característica de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma I anhidra cristalina del Compuesto A. El diagrama DSC para la muestra ilustra una endoterma con un comienzo a 280,8 °C, un pico máximo a 283,5 °C y un cambio de entalpía de 124,0 J/g.

##### RMN en estado sólido

25

La Figura 3 muestra el espectro de RMNss CPMAS carbono-13 para la Forma I anhidra cristalina del Compuesto A. Se observan picos característicos a aproximadamente 27,5, 38,6, 99,8, 114,2, 119,9, 129,7, 131,3, 135,5, 138,9, 141,1, 144,4, 156,4 y 157,6 ppm.

#### Caracterización Física de la Forma II Anhidra Cristalina del Compuesto A

##### Difracción de rayos X en polvo

35 La Figura 4 muestra el patrón característico de difracción de rayos-X de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A. La Tabla 2 proporciona las reflexiones características y los espaciados-d correspondientes para la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A. La Forma II anhidra del Compuesto A exhibió picos de difracción característicos que correspondían a espaciados-d de aproximadamente 9,8, 4,9 y 4,1 angstroms. La Forma II anhidra del Compuesto A se caracterizó de forma adicional por medio de los espaciados-d de aproximadamente 5,5, 4,4 y 3,8

angstroms. La Forma II anhidra del Compuesto A se caracterizó de forma adicional por medio de los espaciados-d de aproximadamente 7,8, 6,7 y 2,7 angstroms.

- 5 Una realización de la invención engloba la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A que tiene cualesquiera de tres o más de los picos definidos en la Tabla 2. Otra realización de la invención engloba la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A que tiene cualesquiera de seis o más de los picos definidos en la Tabla 2. Otra realización de la invención engloba la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A que tiene todos los picos definidos en la Tabla 2.

Tabla 2: Reflexiones características y espaciados-d correspondientes para la Forma II anhidra cristalina.

No.	Pos. [°2Th.]	Espaciado-d [Å]
1	2,2	40,9
2	5,5	16,2
3	9,1	9,8
4	11,4	7,8
5	13,2	6,7
6	15,2	5,8
7	16,1	5,5
8	18,2	4,9
9	19,6	4,5
10	20,2	4,4
11	21,6	4,1
12	23,0	3,9
13	23,3	3,8
14	24,1	3,7
15	24,7	3,6
16	25,9	3,4
17	26,6	3,4
18	27,3	3,3
19	30,6	2,9
20	31,7	2,8
21	33,5	2,7
22	34,6	2,6
23	36,3	2,5
24	37,7	2,4

10

#### Calorimetría de Barrido Diferencial

- 15 La Figura 5 muestra la curva característica de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A. La curva DSC para la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A muestra una endoterma con un comienzo a 230,8 °C, un pico máximo a 245,2 °C y un cambio de entalpía de 3,7 J/g, que se debe a la conversión polimórfica de la Forma II anhidra en Forma I anhidra, y una segunda endoterma de fusión con un comienzo a 283,1 °C, un pico máximo a 284,8 °C y un cambio de entalpía de 135,9 J/g, debido a la fusión de la Forma Anhidra I

#### 20 RMN en estado sólido

- 25 La Figura 6 muestra el espectro de RMNss CPMAS carbono-13 para la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A. Se observan picos característicos a aproximadamente 29,1, 40,8, 101,1, 102,6, 113,0, 117,5, 121,0, 125,1, 128,4, 132,0, 137,9, 143,5, 145,0 y 158,6 ppm.

#### Estabilidad Termodinámica Relativa de las Formas I y II Anhidras Cristalinas

- 30 Se llevaron a cabo experimentos en suspensión competitivos para determinar la estabilidad relativa de la Forma I y II anhidra. Se encontró que la Forma II anhidra era termodinámicamente más estable que la Forma I anhidra entre 5 °C y 70 °C. Entre 70 °C y 80 °C, la estabilidad relativa se invierte, y a 80 °C la Forma I anhidra se hace termodinámicamente más estable que la Forma II anhidra.

- 35 Se desea normalmente la forma cristalina termodinámicamente más estable de un API de fármaco con el fin de evitar transformaciones durante el almacenamiento y/o la vida útil que podrían alterar el rendimiento in vivo y la eficacia del fármaco.

Caracterización física de la forma amorfa del Compuesto A

RMN en estado sólido

5 La Figura 7 muestra el espectro de RMNss CPMAS de carbono-13 para la Forma Amorfa. El espectro muestra picos amplios a aproximadamente 27,6, 44,0, 101,4, 118,1, 126,1, 134,6, 141,7 y 157,4 ppm, característicos para la naturaleza amorfa del material.

### **Métodos de preparación**

10 Forma Anhidra I ("AHI") y Forma Anhidra II ("AHII") del Compuesto A son polimorfos enantiotrópicos con una temperatura de transición a ~ 60 - 70 °C. A temperatura ambiente, AHII es más estable termodinámicamente, pero AHI se encuentra favorecido cinéticamente y la tasa de conversión de AHI en AHII en solución es muy lenta bajo condiciones generales de procesado.

15 Ambas formas tienen una buena solubilidad (> 100 mg/ml a 20-25 °C) en disolventes polares apróticos tales como dimetil acetamida (DMAc), N-metil-pirrolidinona (NMP) y dimetil formamida (DMF) a 75 mg/ml. El Compuesto A es soluble en menor medida en mezclas de tetrahydrofurano (THF) y agua, y la solubilidad depende de la temperatura, haciendo de THF/agua un candidato ideal para el procesado de secado por pulverización que genera la fase amorfa. El compuesto A es moderadamente soluble en otros disolventes orgánicos tales como alcoholes y ésteres, y es escasamente soluble en agua (< 10 ug/ml a 20-25 °C) e hidrocarburos. Por lo tanto, estos disolventes pueden actuar como "anti-disolventes" para contribuir a llevar API fuera de la solución mediante reducción de la solubilidad.

25 Por consiguiente, el Compuesto A se cristaliza fácilmente en combinaciones de disolvente/anti-disolvente tales como DMAc/agua, NMP/etanol (EtOH) y NMP/agua. Se prefiere EtOH debido a las mejores capacidades de rechazo de impurezas, aunque se prefiere agua por su productividad mejorada y rendimiento debido a la baja solubilidad API. La forma del cristal se controla principalmente escogiendo los cristales seminales apropiados y la temperatura del lote, y en segundo lugar a través del control de la solubilidad/supersaturación (por medio del ajuste de la composición de disolvente) y la tasa de liberación de supersaturación (por medio del ajuste de la tasa de carga de disolvente o tasa de enfriamiento del lote). Las propiedades físicas tales como el tamaño de partícula se pueden controlar por medio de la manipulación del tamaño de cristal y la cantidad seminal, y también por medio de procesos de molienda en húmedo o seco.

35 Se puede generar AHI por medio de un proceso de cristalización en semilote sometido a siembra (adición futura) en NTP/EtOH. El API se disuelve en NMP a temperatura elevada, se enfría a una temperatura > 70 °C y se mantiene isotérmicamente mientras se introduce EtOH para alcanzar la composición de siembra apropiada. Se introducen los sólidos AHI como siembra, y tras curado a > 70 °C, se introduce isotérmicamente más EtOH antes de enfriar el lote a temperatura ambiente. Para un ejemplo de esta cristalización se hace referencia al Ejemplo 5.

40 También se puede generar AHI por medio de un proceso de cristalización en NMP/agua, en la que el agua se introduce para disolver API en NMP para alcanzar un punto seminal apropiado. Tras introducir sólidos AHI como siembra, se introduce más agua con el tiempo para completar la cristalización.

45 Se puede generar AHII en diversas mezclas de disolvente por medio de diversos métodos. En el proceso de semilotes, se disuelve el Compuesto A en NMP a < 60 °C y se añade EtOH para alcanzar un punto seminal apropiado. Se introducen todos los sólidos seminales AHII y se somete el lote a curado, seguido de carga adicional de EtOH.

50 También se puede generar AHII por medio de cristalización semicontinua en mezclas de disolventes tales como NMP/EtOH en DMAc/agua. En un ejemplo, los sólidos seminales AHII se introducen en una mezcla de DMAc/agua para formar una suspensión seminal. A continuación, API disuelto en DMAc y agua se introducen simultáneamente en la suspensión seminal, al tiempo que se mantiene la composición de disolvente apropiada. Se puede introducir más agua para sacar el Compuesto A fuera de la solución con el fin de mejorar el rendimiento. En otro ejemplo del presente proceso, NMP y EtOH sustituyen DMAc y agua como disolvente y anti-disolvente, respectivamente. Para ejemplos de la presente cristalización se hace referencia al Ejemplo 5 de DMAc/agua.

55 Para el control del tamaño de partícula, se puede moler AHII por medio de molienda de chorro (en seco). El contenido amorfo generado durante la molienda en seco se puede convertir de nuevo en fase cristalina por medio del ciclo de atemperado de calor/frío. AHI también se puede someter a molienda de chorro.

60 Los cristales de AHII también se pueden moler en húmedo por medio de un molino (bolas) de medio.

### **Ejemplo 1: AHI**

65 Se obtuvo la Forma Anhidra I del Compuesto de Fórmula A de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2011/120133 A1, publicado el 6 de octubre de 2011, y el documento US 2011/0245296 A1, publicado el 6 de octubre de 2011.

**Ejemplo 2: Primera Observación de AHII**

Se añadió un ml de etanol:tolueno 3:1 (v:v) a 10 mg de la Forma Anhidra I del Compuesto A. Se agitó la mezcla a 40 °C durante 6 horas. Posteriormente, se filtró la mezcla a 55 °C. Se evaporó la solución de filtrado durante 3 días en condiciones ambientales, seguido de evaporación bajo gas de nitrógeno hasta retirar todos el disolvente. Se observó si los sólidos aislados tras la evaporación eran birrefringentes bajo luz polarizada cruzada. Se analizaron los sólidos aislados por medio de difracción de rayos-X y se observó que tenían un patrón de XRPD único. Esta nueva forma cristalina del compuesto de Fórmula A se designó como Forma anhidra II.

**Ejemplo 3: Descripción del proceso para cristalización de AHI**

Se disolvieron 350 mg de sólidos del Compuesto A en 1 litro de NMP en el recipiente de cristalizador, a una concentración de 350 mg/ml a temperatura elevada, aproximadamente 80-95 °C. Se enfría la solución del lote a 75 °C, y se introducen 0,125 litros de EtOH durante 30 minutos para alcanzar la composición de disolvente de punto seminal 8:1 v:a NMP:EtOH. Introducir 3,5-17,5 g (1-5 % en peso de base de sólidos) de sólidos AHI en el cristalizador como siembra, y someter a curado a 75 °C durante 1 hora. Se introducen aproximadamente 2,875-3,875 litros de EtOH durante 8-12 horas en el recipiente para alcanzar la composición de disolvente de entre 3:1 v:v y 4:1 v:v de EtOH: NMP, al tiempo que se mantiene el lote a 70-75 °C en todo momento. Posteriormente, se enfría el lote a 20-25 °C durante 5 horas, se filtra y se lava con al menos 3,5 litros (10 l/kg) de EtOH para retirar el NMP residual de la superficie sólida. Se seca la torta húmeda a vacío a 40-60 °C con barrido de nitrógeno y se usa XRD para confirmar la forma AHI.

**Ejemplo 4: Descripción del proceso para cristalización de AHII**

Todas las operaciones tienen lugar a temperatura ambiente, a aproximadamente 20-25 °C. Se disuelven 150 gramos de sólidos del Compuesto A en 1 litro de DMAc a una concentración de aproximadamente 150 mg/ml para formar la solución concentrada de lote. Por separado, se combinan DMAc y agua con una relación de 3:1 v:v para formar la solución lateral. Se introducen 0,2 l de la solución de DMAc:agua 3:1 v:v en el recipiente del cristalizador, junto con 3,75-7,5 gramos (2,5-5 % en peso de base de sólidos) de sólidos de AHII del Compuesto A como cristales seminales, para formar la "suspensión lateral". La solución de concentrado de lote y un corriente separada de 0,33 litros de agua DI se introducen simultáneamente en la suspensión lateral en el recipiente, lentamente, (tiempo de carga superior a 12 horas) para mantener una relación de disolvente DMAc:agua de 3:1 v:v. Después de completarse la carga simultánea, se introducen otros 0,77 litros de agua DI durante aproximadamente 5 horas para alcanzar un lote final: relación de disolvente de DMAc:agua 1:1 v:v. Se somete el lote a curado durante aproximadamente 1 hora y posteriormente se filtra. Se lava la torta húmeda con al menos 1,5 litros (10 l/kg) de agua DI para retirar DMAc residual de la superficie del cristal, posteriormente se seca a vacío y aproximadamente 55 °C con barrido de nitrógeno. Se usa XRD para confirmar la forma de cristal AHII.

**Ejemplo 5: cristalización semicontinua de la forma AHII**

Se prepararon 60 ml de solución de DMAc:agua 3:1 v:v y se introdujeron sólidos suficientes del Compuesto A para formar una suspensión fina. Tras curado a temperatura ambiente durante la noche, se filtró la suspensión para generar una solución saturada con ~ 7 mg/ml del Compuesto A disuelto. Se introdujo la solución de DMAc:agua 3:1 v:v en un matraz de 500 ml y se agitó a 250 rpm con un agitador de cabecera. Se introdujeron 2 g (5 % en peso) de sólidos AHII del Compuesto A en la solución de DMAc:agua 3:1 v:v y se curaron a temperatura ambiente durante 30 minutos para formar la suspensión seminal lateral.

Se disolvieron 40 g de sólidos del Compuesto A en 267 ml de DMAc a temperatura ambiente para formar el Concentrado de Lote. Se introdujo el concentrado de lote en la suspensión lateral en el recipiente simultáneamente con la carga de agua desionizada de 89 ml por separado, durante 20 horas, a temperatura ambiente. Se controlaron las tasas de carga para mantener la relación de DMAc:agua 3:1 v:v durante toda la carga simultánea.

Se introdujeron otros 178 ml de agua desionizada en el lote durante 5 horas para alcanzar la composición de punto final de cristalización de DMAc: agua 1:1 v:v. Tras el curado a temperatura ambiente y la confirmación de la forma cristalina AHII por medio de XRD, se filtró el lote y se lavó con agua DI 10 l/kg. Se secaron los sólidos a 45 °C - a vacío con barrido de nitrógeno.

La Figura 8 muestra los cristales de AHII del Compuesto A obtenidos por medio del proceso descrito en el presente ejemplo.

**Ejemplo 6: cristalización de semilote de la forma AHI**

Disolver 4 g de sólidos brutos AHI del Compuesto A en 13,6 ml de NMP (concentración de aproximadamente 300 mg/ml) a 70 °C en el matraz de 125 ml, con una tasa de agitación de 615 rpm en la zona de cabecera. Se introdujeron 1,7 ml de EtOH en el lote durante 15 minutos, manteniendo la temperatura en 70 °C. Se sembró la

solución de lote con 40 mg (1 % en peso de base de sólidos) de sólidos AHI del Compuesto A, y se curó durante 30 minutos. Se introdujeron 56,3 ml adicionales de EtOH en el lote durante 15 horas a 70 °C, para alcanzar la composición de punto final de EtOH:NMP 4:1 v:v. Se enfrió el lote a 20 °C durante 5 horas y se curó a 20 °C durante 2 horas. Se filtraron los sólidos y se lavó con aproximadamente 10 l/kg de EtOH, y se secó a vacío a 45 °C.

5 La Figura 9 muestra los cristales de AHI del Compuesto A obtenidos por medio del proceso descrito en el presente ejemplo.

#### 10 **Ejemplo 7: Cristalización de semilote de AHII en el sistema NMP/EtOH**

15 Disolver sólidos brutos del Compuesto A en N-metilpirrolidina (NMP) a una concentración de aproximadamente 250 mg/ml a 50 °C. Introducir etanol (EtOH) en el lote durante aproximadamente 15 minutos para alcanzar el punto seminal de NMP:EtOH 8:1 v:v. Introducir sólidos seminales de AHII al 5 % en el lote y someter a curado el lote seminal durante 45 minutos. Introducir EtOH durante 10 horas para alcanzar NMP:EtOH 1:2 v:v. Introducir EtOH durante 5 horas en cada punto final de cristalización de NMP:EtOH 1:2 v:v. Enfriar el lote a 20 °C. Filtrar los sólidos, lavar con EtOH, secar a vacío a 55 °C con barrido de nitrógeno.

#### 20 **Ejemplo 8: Descripción del proceso para la preparación de la forma amorfa**

25 Se introdujeron 250 mg de sólidos AHII del Compuesto A en una cámara de trituration de ZrO<sub>2</sub> junto con una perla de ZrO<sub>2</sub> de 20 mm de diámetro. Se agitó la cámara de trituration durante 60 minutos a una frecuencia de 15 Hz sobre un molino de bolas MM301 de Tipo Retsch. Se confirmó la naturaleza amorfa por medio de RMN-ss.

#### 30 **Ejemplo 9: Descripción del proceso para la preparación de la forma amorfa**

Se introdujeron 300 mg de sólidos AHII del Compuesto A en una cámara de trituration de ZrO<sub>2</sub> junto con una perla de ZrO<sub>2</sub> de 20 mm de diámetro. Se agitó la cámara de trituration durante 60 minutos a una frecuencia de 15 Hz sobre un molino de bolas MM301 de Tipo Retsch. Se confirmó la naturaleza amorfa por medio de RMN-ss.

#### **Ejemplo 10: Descripción del proceso para la preparación de la forma amorfa**

Se introdujo 1 g de sólidos AHI del Compuesto A en una cámara de trituration de ZrO<sub>2</sub> junto con una perla de ZrO<sub>2</sub> de 20 mm de diámetro. Se agitó la cámara de trituration durante 120 minutos a una frecuencia de 15 Hz sobre un molino de bolas MM301 de Tipo Retsch. Se confirmó la naturaleza amorfa por medio de RMNss.



## REIVINDICACIONES

1. Forma II anhidra cristalina de 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo:

5 (a) caracterizado por picos de RMN en estado sólido de CPMAS carbono-13 de aproximadamente: 29,1, 40,8, 101,1, 102,6, 113,0, 117,5, 121,0, 125,1, 128,4, 132,0, 137,9, 143,5, 145,0 y 158,6 ppm; o

10 (b) caracterizado por una difracción de rayos-x en forma de polvo, Cu-K alfa, picos que corresponden a espaciados-d de aproximadamente: 9,8, 4,9 y 4,1 angstroms; o

(c) que tiene la siguientes endotermas tal y como se determina por medio de DSC:

15 (1) una endoterma asociadas a una transición polimórfica de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto A para dar una Forma anhidra I con una temperatura de comienzo extrapolada dentro del intervalo de aproximadamente 130 a aproximadamente 260 °C, una temperatura máxima dentro del intervalo de aproximadamente 245 a aproximadamente 265 °C y un cambio de entalpía dentro del intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 J/g; y

20 (2) una endoterma con una temperatura de comienzo de fusión extrapolada dentro del intervalo de aproximadamente 283 a aproximadamente 284 °C, una temperatura de fusión máxima dentro del intervalo de aproximadamente 285 a aproximadamente 287 °C y un cambio de entalpía dentro del intervalo de aproximadamente 127 a aproximadamente 137 J/g.

25 2. Forma II anhidra cristalina de 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada por una difracción de rayos-x en forma de polvo, Cu-K alfa, picos que corresponden a espaciados-d de aproximadamente: 9,8, 4,9 y 4,1 angstroms, que se caracteriza además por una difracción de rayos-x en forma de polvo, Cu-K alfa, picos que corresponden a espaciados-d de aproximadamente: 5,5, 4,4 y 3,8 angstroms.

30 3. Forma II anhidra cristalina de 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizada por una difracción de rayos-x en forma de polvo, Cu-K alfa, picos que corresponden a espaciados-d de aproximadamente: 9,8, 5,5, 4,9, 4,4, 4,1 y 3,8 angstroms, que se caracteriza además por una difracción de rayos-x en forma de polvo, Cu-K alfa, picos que corresponden a espaciados-d de aproximadamente: 7,8, 6,7 y 2,7 angstroms.

35 4. Forma II anhidra cristalina de 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma sustancialmente pura.

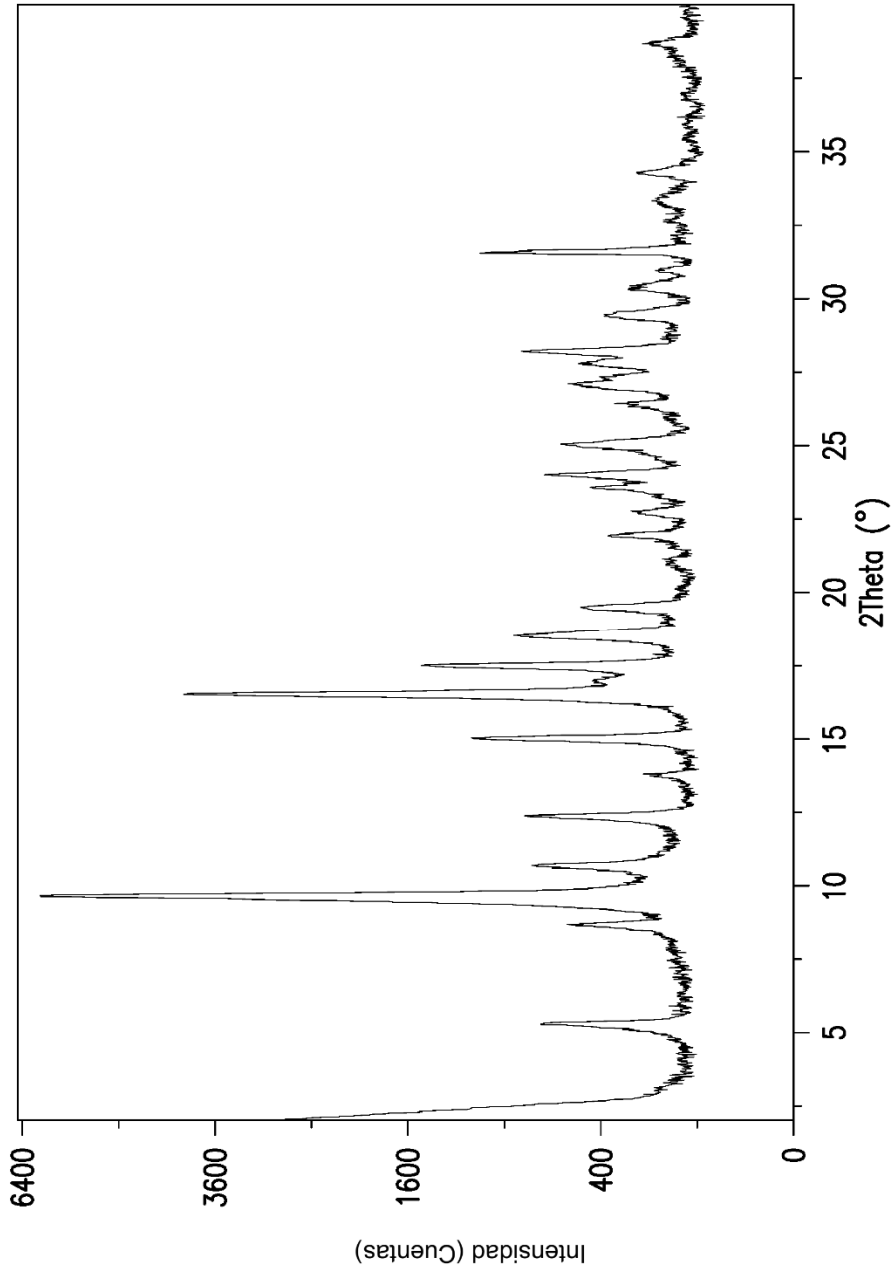


FIG.1

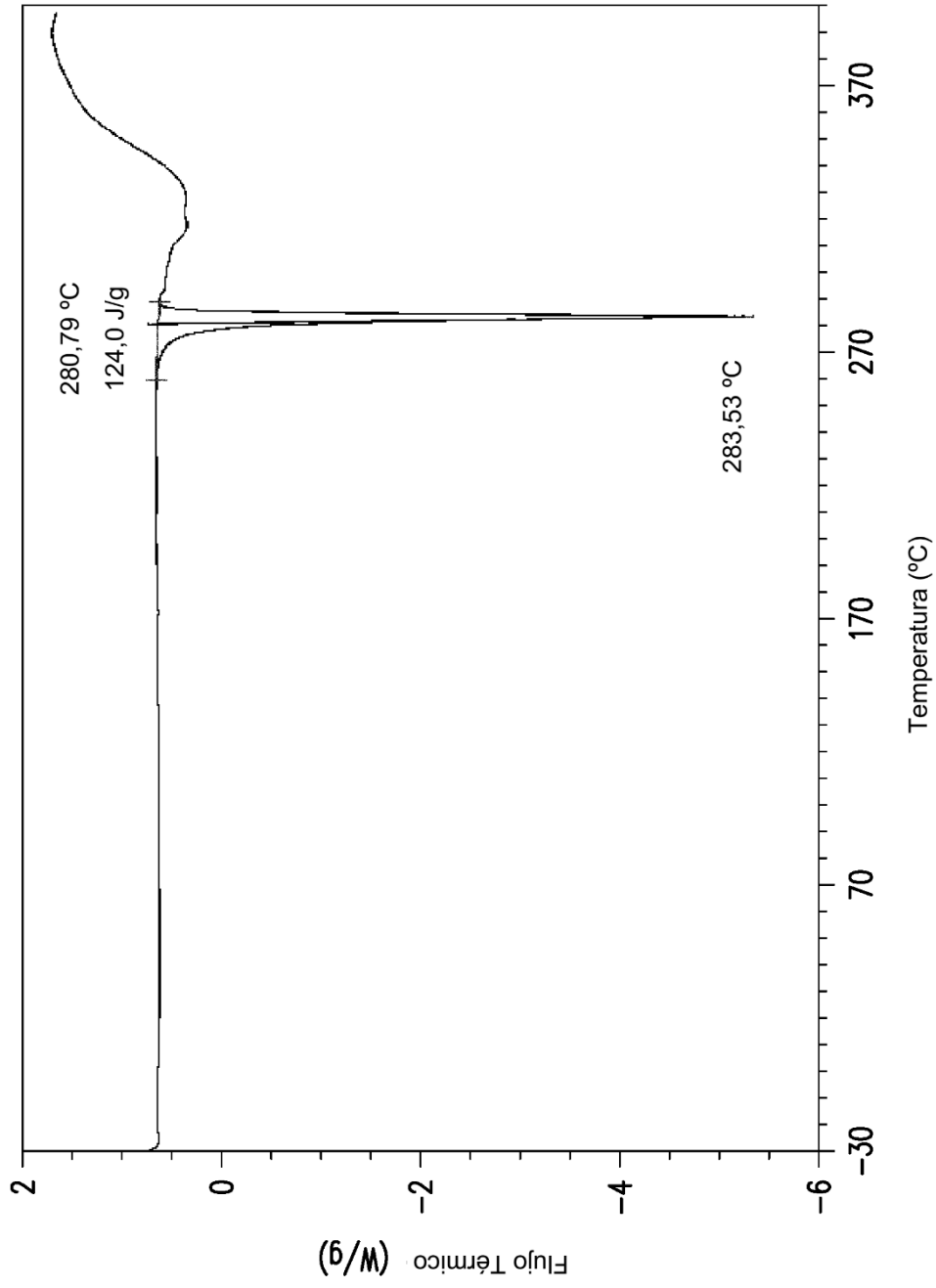
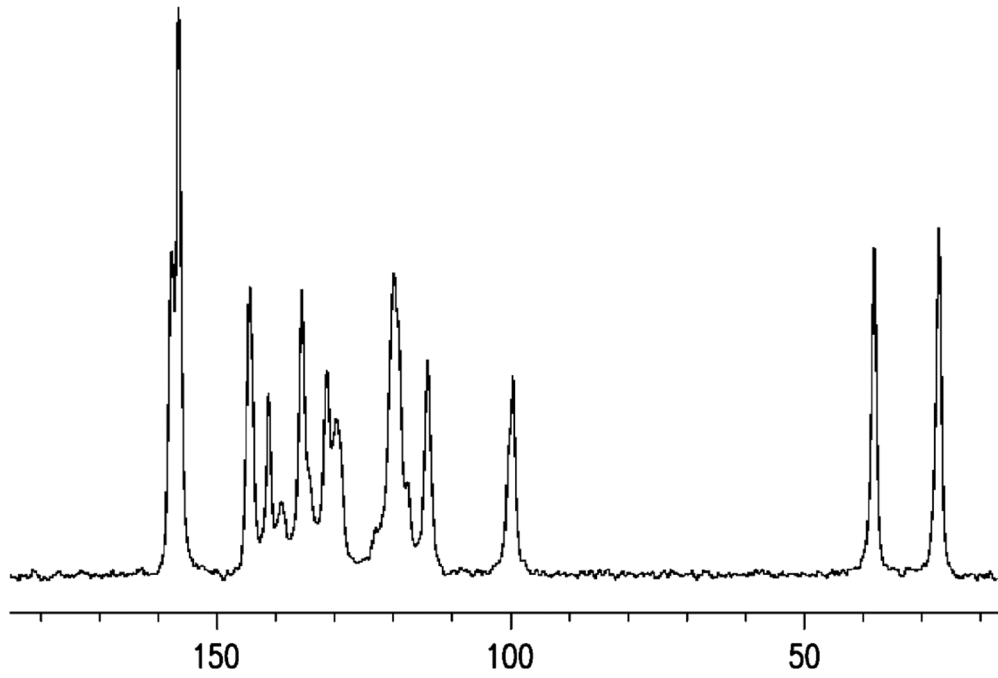


FIG.2



**FIG.3**

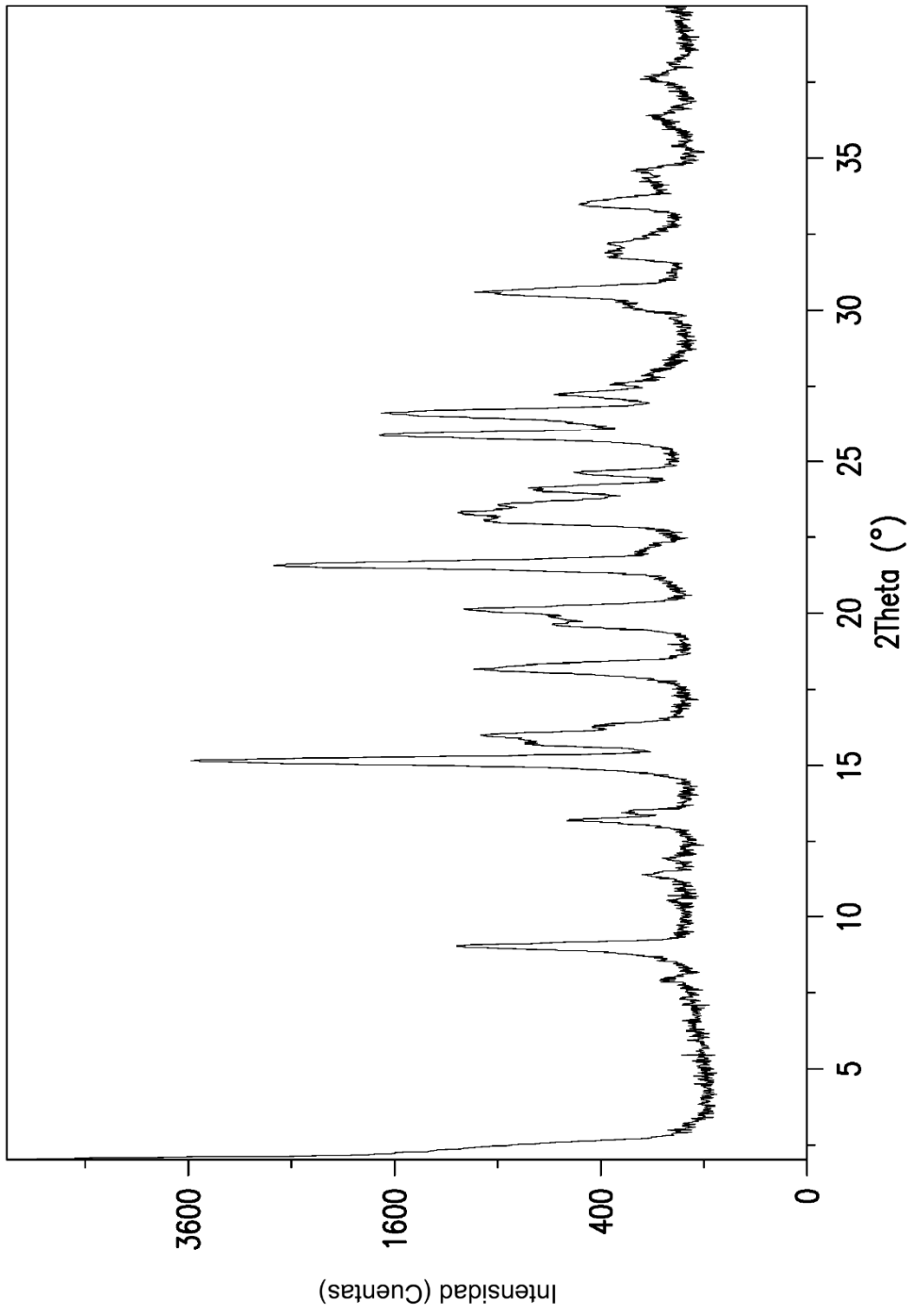


FIG.4

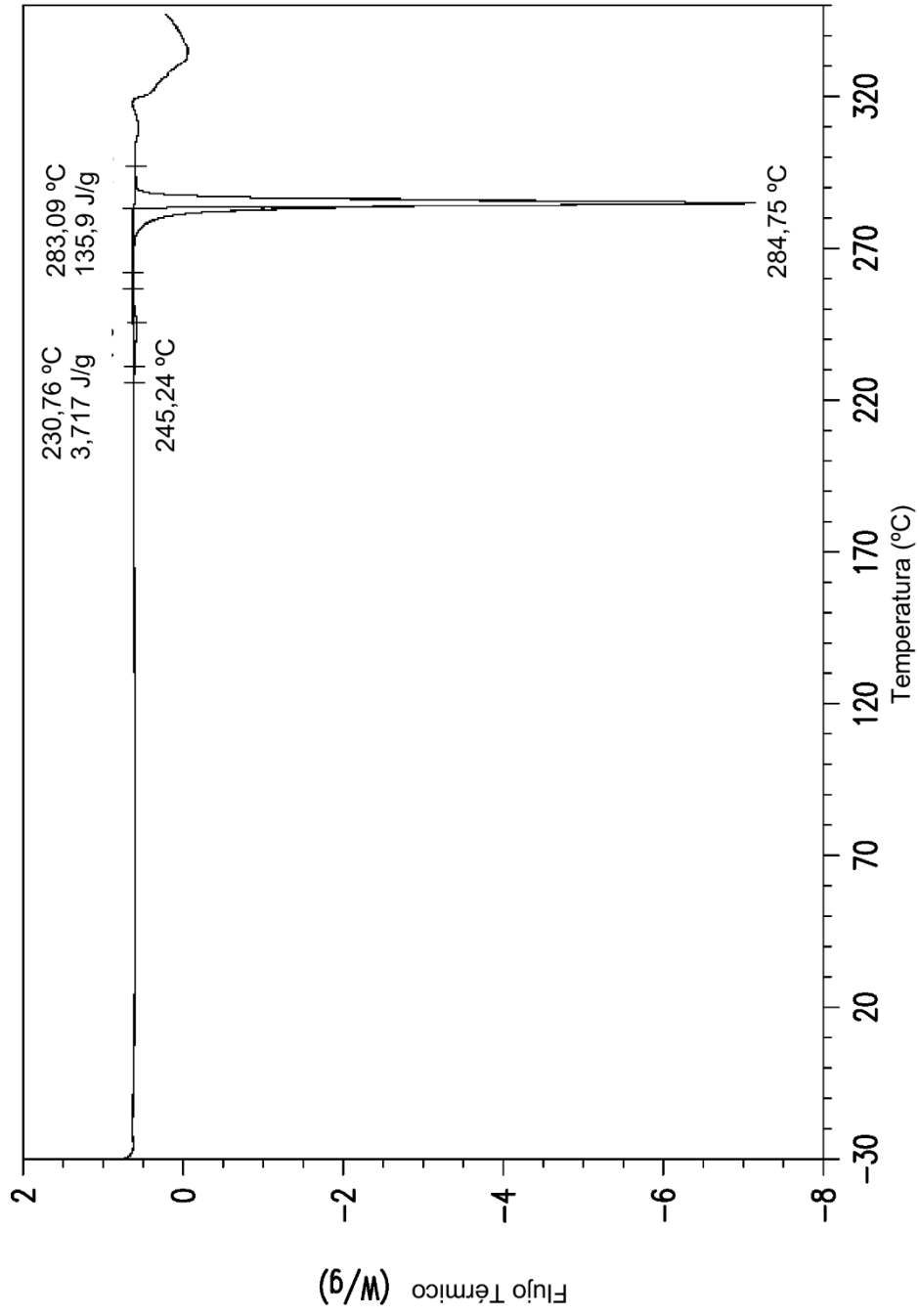


FIG.5

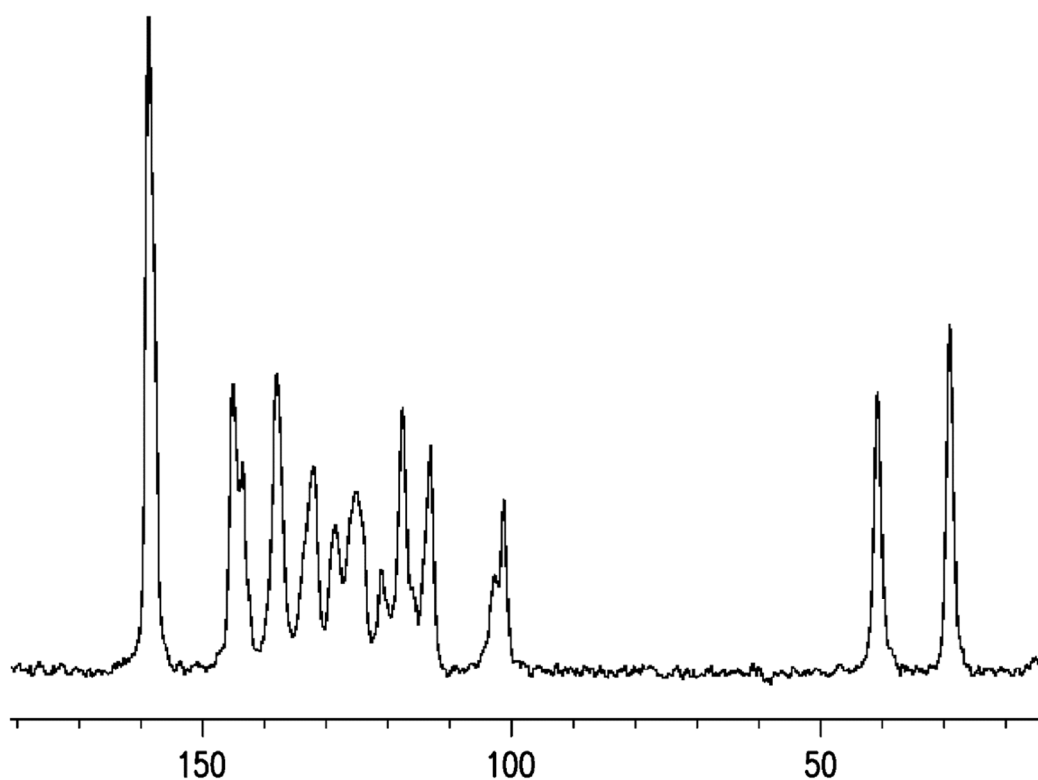


FIG.6

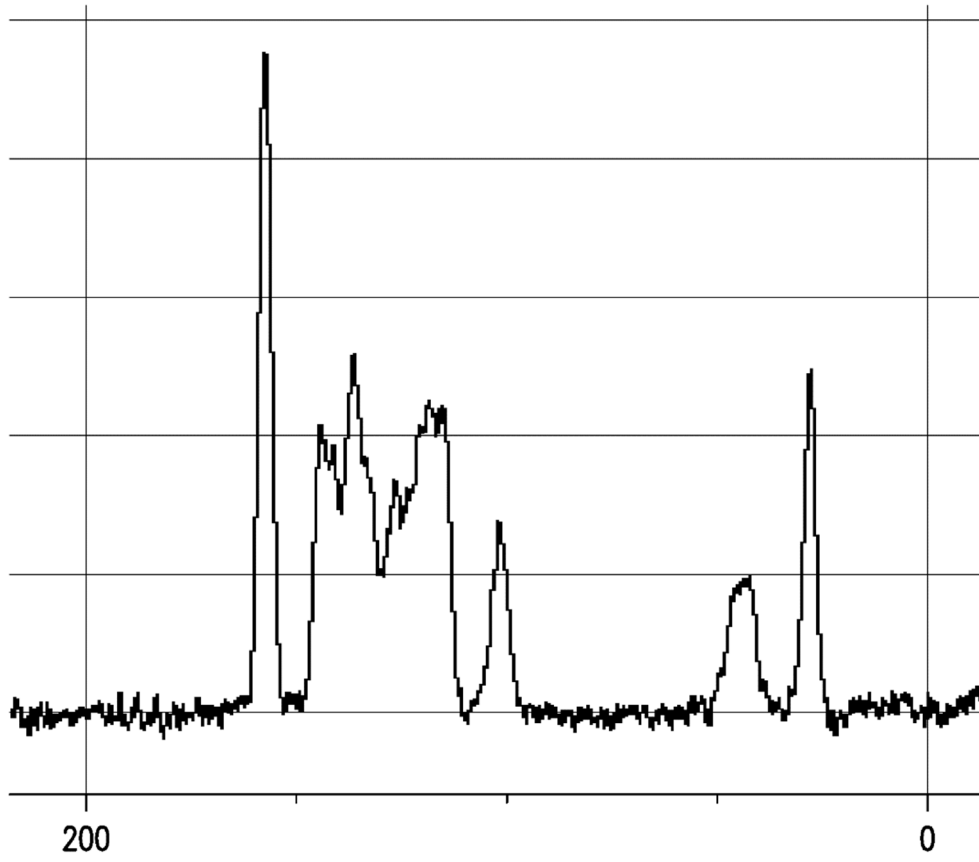


FIG.7



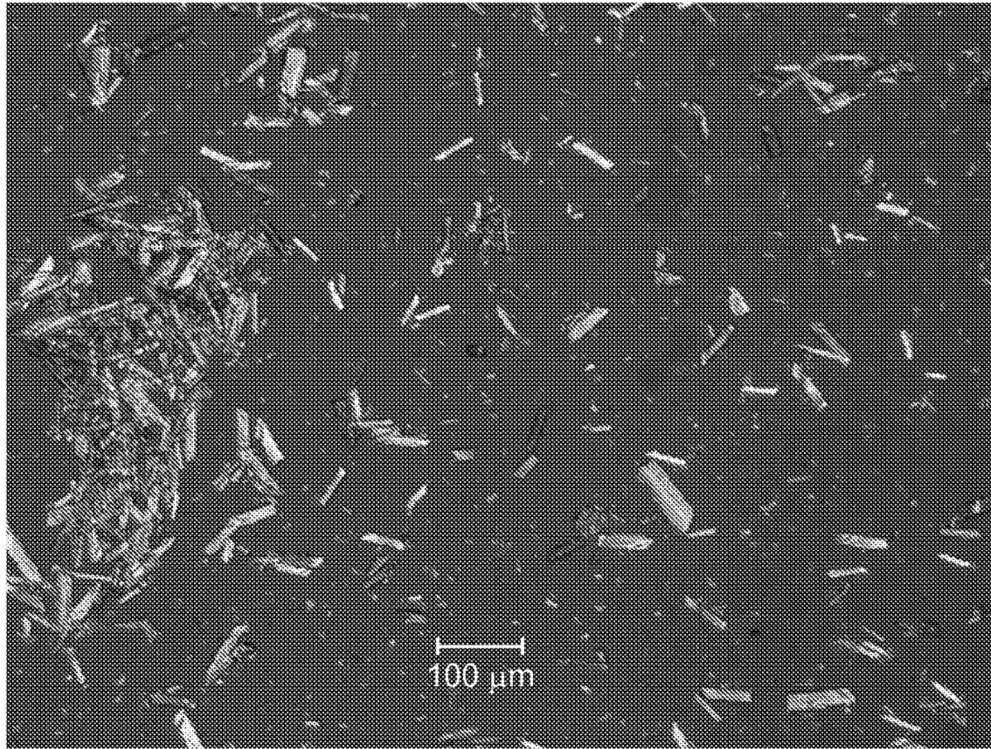


FIG.8



FIG.9