

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 568**

51 Int. Cl.:

C07D 233/86 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2016 PCT/CN2016/096381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17041622**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2016 E 16843560 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3348546**

54 Título: **Forma cristalina de un inhibidor del receptor de andrógenos y procedimiento de preparación del mismo**

30 Prioridad:

10.09.2015 CN 201510574141
02.02.2016 CN 201610073458

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2020

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:

WU, GUAILI;
GUO, CHANGSHAN;
ZHONG, LIANG y
LU, YUN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 794 568 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 del receptor de andrógenos y procedimiento de preparación del mismo

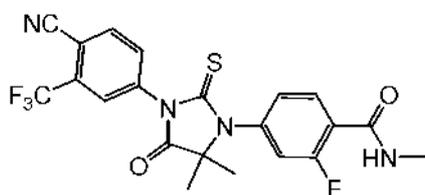
5 CAMPO DE LA INVENCÓN

La presente invención se refiere a la forma cristalina I de (S)-4-(3-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-carbonil-2-tioimidazolin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo y un procedimiento de preparación de la misma.

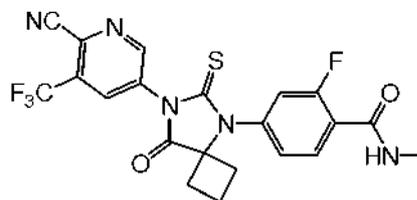
10 ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

El cáncer de próstata (CPa) es un tumor maligno que se produce en el tejido prostático del hombre y es el resultado del crecimiento anómalo de las células acinares de la próstata. La diferenciación y el crecimiento de las células epiteliales normales de la próstata, así como el desarrollo del cáncer de próstata dependen de andrógenos, que se sintetizan principalmente (alrededor del 80-90 %) en los testículos. El andrógeno sintético se une al receptor de andrógenos (AR) después de entrar en las células, provocando la disociación de la proteína de choque térmico (HSP) del AR, a continuación, el AR entra en el núcleo y activa múltiples genes posteriores, incluido el antígeno prostático específico (PSA). El cáncer de próstata en sus primeras etapas es sensible a los andrógenos, por lo que la orquiectomía (castración) puede inhibir el desarrollo del cáncer de próstata de forma significativa. Independientemente de que la cirugía de castración es eficaz durante un cierto período de tiempo, muchos pacientes pasan por la transformación de andrógeno-dependiente a andrógeno-independiente durante un período de tiempo después de la castración. El cáncer de próstata de estos pacientes se transforma en cáncer de próstata independiente de andrógenos (AIPC), y la terapia antiandrogénica ya no es eficaz para ellos. La aparición del AIPC, sin embargo, tiene una relación importante con la activación de la ruta de señalización del AR en las células PCa.

Los fármacos de primera generación, que tienen como objetivo inhibir la actividad del AR, incluyen la bicalutamida (o Casodex) y la flutamida. Los fármacos antagonistas del AR de segunda generación para el tratamiento del AIPC incluyen MDV3100 y ARN-509. MDV3100 es el primer fármaco antagonista del AR no esteroide de segunda generación en el mundo, y fue aprobado por la FDA a finales de agosto de 2012. La afinidad de MDV-3100 con el AR es de 5 a 8 veces mayor que la de la bicalutamida. El MDV-3100 puede inhibir el crecimiento del AIPC en ratones y en humanos al inhibir la actividad de los AR, y no tiene el efecto de promover el crecimiento de las células tumorales.

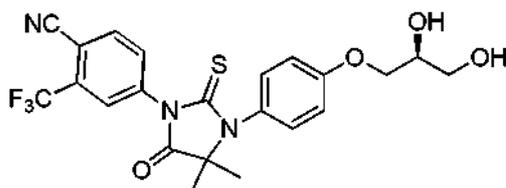


MDV-3100



ARN-509

El documento WO2014036897A1 describe nuevos antagonistas del AR, que comprenden un compuesto de fórmula (I). La actividad *in vitro* de este compuesto es ligeramente mejor que la del MDV-3100, y la tasa de inhibición de hERG se mejora aún más (IC50: 24,83 mM). Las vidas medias de inhibición de este compuesto con vistas a cinco subtipos principales de CYP450 son todas mayores de 50 mM. La exposición *in vivo* de este compuesto en ratas es comparable a la del MDV-3100, y la exposición *in vivo* de este compuesto en perros es más de seis veces mayor que la del MDV-3100 a la misma dosis y en el mismo solvente. El compuesto de fórmula (I) tiene solo un centro quiral. El material de partida quiral es fácil de obtener, y la dificultad de síntesis se reduce considerablemente. Además, el compuesto de fórmula (I) no tiene actividad agonista de AR a 3 mM y 10 mM, y la proporción de concentración de fármaco en tejido cerebral a concentración de fármaco en plasma en ratones es mucho menor que la del compuesto MDV-3100, y la posibilidad de efectos secundarios epilépticos es menor. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) tiene una amplia perspectiva clínica.



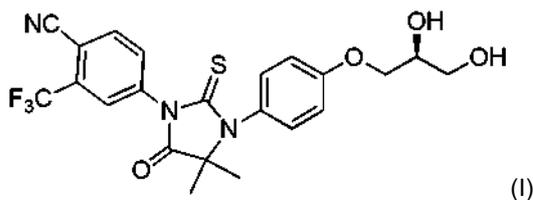
(I)

Sin embargo, el documento WO2014036897A1 no investiga más a fondo la forma cristalina de este compuesto. Los expertos en la materia saben que la estructura cristalina del ingrediente farmacéuticamente activo a menudo afecta la

estabilidad química del fármaco. Las diferentes condiciones de cristalización y las condiciones de almacenamiento pueden conducir a cambios en la estructura cristalina del compuesto y, a veces, a la producción de otras formas cristalinas. En general, un producto farmacológico amorfo no tiene una estructura cristalina regular y, a menudo, tiene otros defectos, tales como una estabilidad deficiente del producto, un tamaño de partícula más pequeño, filtración difícil, aglomeración fácil y poca fluidez. Por lo tanto, es necesario mejorar las diversas propiedades del compuesto anterior. Es necesario encontrar una nueva forma cristalina con alta pureza y buena estabilidad química.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una nueva forma cristalina de (S)-4-(3-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-carbonil-2-tioimidazolin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo (como se muestra en la fórmula (I)),



Se han obtenido una serie de productos cristalinos del compuesto de fórmula (I) en diversas condiciones de cristalización, y se han realizado mediciones de difracción de rayos X y calorimetría de barrido diferencial (DSC) en los productos cristalinos obtenidos. Se encontró que se puede obtener una forma cristalina estable, que se denomina forma cristalina I, en condiciones normales de cristalización. El espectro de DSC de la forma cristalina I de la presente solicitud muestra un pico endotérmico de fusión a aproximadamente 157 °C. El espectro de difracción de rayos X de polvos, que se obtiene utilizando radiación Cu-Ka y representado por un ángulo de 2θ y una distancia interplanar (valor d), se muestra en la Figura 1, en la que hay picos característicos en 8,89 (9,94), 9,97 (8,87), 11,22 (7,88), 14,28 (6,20), 15,17 (5,83), 15,51 (5,71), 16,77 (5,28), 19,91 (4,46), 21,13 (4,20), 22,48 (3,95), 24,06 (3,70) y 26,37 (3,38).

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar la forma cristalina I de (S)-4-(3-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-carbonil-2-tioimidazolin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo, que comprende las siguientes etapas de:

- 1) agregar una forma cristalina o forma amorfa del compuesto de fórmula (I) en una cantidad adecuada de disolvente orgánico, calentar la solución hasta que esté transparente y luego enfriarla para precipitar un cristal, donde el solvente se selecciona de entre ésteres, cetonas, nitrilos y éteres, o un solvente mixto de los mismos; preferentemente, el solvente tiene 5 o menos átomos de carbono.
- 2) filtrar el cristal, a continuación, lavarlo y secarlo.

En una realización preferida de la invención, el solvente en la etapa 1) es un solvente único seleccionado de entre acetato de etilo, acetona, acetato de isopropilo, tetrahydrofurano y acetonitrilo, y es acetona/éter isopropílico, acetato de etilo/n-hexano, acetato de etilo/éter isopropílico o acetato de etilo/éter metil *tert*-butílico; preferentemente acetato de etilo/éter isopropílico. La relación de los dos no está particularmente limitada, preferentemente entre 1:10 y 10:1, y la relación de volumen es 1:1 en una realización de la presente invención.

El procedimiento de recristalización no está particularmente limitado, y puede llevarse a cabo mediante un proceso de recristalización convencional. Por ejemplo, el material, es decir, el compuesto de fórmula (I), se puede disolver en un solvente orgánico con calentamiento, a continuación, la solución se enfría lentamente para precipitar un cristal. Una vez completada la cristalización, se puede obtener el cristal deseado mediante filtración y secado. En particular, el cristal obtenido por filtración generalmente se seca al vacío a presión reducida a una condición de calentamiento de aproximadamente 30 a 100 °C, preferentemente de 40 a 60 °C, para eliminar el solvente de recristalización.

La forma cristalina resultante del compuesto de fórmula (I) se determina mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectro de difracción de rayos X. Mientras tanto, también se determina el solvente residual en el cristal obtenido.

La forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) preparada según el procedimiento de la presente invención no contiene o contiene solo un contenido relativamente bajo de solvente residual, que cumple el requisito de la Farmacopea Nacional con respecto a la limitación del solvente residual de productos farmacológicos. Por lo tanto, el cristal de la presente invención es adecuado para su uso como ingrediente activo farmacéutico.

Los resultados de la investigación muestran que la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) preparado según la presente invención es estable en condiciones de iluminación, alta temperatura y alta humedad. La forma cristalina I también es estable en condiciones de molienda, presión y calentamiento, que cumplen con los requisitos de producción, transporte y almacenamiento de productos farmacéuticos. El proceso de preparación de la misma es estable, repetible y controlable, lo que es adecuado para la producción industrial.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I), donde la composición farmacéutica comprende una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) de la presente invención o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvos de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I).

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

La Figura 3 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvos de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I).

La Figura 4 muestra el espectro de DSC de la forma cristalina II del compuesto de fórmula (I);

La Figura 5 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvos de la forma cristalina III del compuesto de fórmula (I).

La Figura 6 muestra el espectro de DSC de la forma cristalina III del compuesto de fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en detalle. Los ejemplos de la presente invención están destinados simplemente a describir la solución técnica de la presente invención, y no deben considerarse como limitativos del alcance de la presente invención.

Instrumentos de prueba usados en los experimentos.

1. Espectro de DSC

Tipo de instrumento: Mettler Toledo DSC 1 Sistema Staree

Gas de purga: Nitrógeno

Velocidad de calentamiento: 10,0 °C/min

Intervalo de temperatura: 40-250 °C

2. Espectro de difracción de rayos X

Tipo de instrumento: Difractómetro de rayos X de polvos Bruker D8 Focus

Rayo: rayo Cu-K α monocromático ($\lambda=1,5406$)

Modo de escaneo: $\theta 2\theta$, Intervalo de escaneo: 2-40°

Tensión: 40 KV, Corriente eléctrica: 40 mA

Ejemplo 1

El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el procedimiento proporcionado en el documento WO2014036897A1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 4,0 ml de acetato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente. La solución se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (560 mg, rendimiento: 56,0%). El espectro de difracción de rayos X de polvos de la muestra de cristal se muestra en la Figura 1, en la que hay picos característicos a aproximadamente 8,89 (9,94), 9,97 (8,87), 11,22 (7,88), 14,28 (6,20), 15,17 (5,83), 15,51 (5,71), 16,77 (5,28), 19,91 (4,46), 21,13 (4,20), 22,48 (3,95), 24,06 (3,70) y 26,37 (3,38). En la Figura 2, se muestra el espectro DSC, que tiene un pico endotérmico de fusión agudo a 157 °C. La forma cristalina se definió como la forma cristalina I.

Ejemplo 2

El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 4,0 ml de acetona. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente. La solución se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (438 mg, rendimiento: 43,8 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 3

5 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 4,0 ml de acetato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente, a continuación, se agregaron 4,0 ml de n-hexano gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (711 mg, rendimiento: 71,1 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

10 Ejemplo 4

15 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 5,0 ml de acetato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente, a continuación, se añadieron gota a gota 5,0 ml de éter isopropílico. La mezcla se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (678 mg, rendimiento: 67,8 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

20 Ejemplo 5

25 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 5,0 ml de acetato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente, a continuación, se añadieron gota a gota 5,0 ml de éter metil *tert*-butílico. La mezcla se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (682 mg, rendimiento: 68,2 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 6

30 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 6,0 ml de acetato de isopropilo. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente. La solución se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (612 mg, rendimiento: 61,2 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 7

40 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 5,0 ml de acetona. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente, a continuación, se agregaron 5,0 ml de agua gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (476 mg, rendimiento: 47,6 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 8

50 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 5,0 ml de acetona. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente, a continuación, se añadieron gota a gota 5 ml de éter isopropílico. La mezcla se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (521 mg, rendimiento: 52,1 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

55 Ejemplo 9

60 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 2,0 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente. La solución se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (327 mg, rendimiento: 32,7 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 10

65 El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón

de 25 ml, seguido de la adición de 2,0 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente. La solución se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (242 mg, rendimiento: 24,2 %). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 11

Se repitió todo el procedimiento del Ejemplo 44 del documento WO2014036897A1. Se disolvió (*R*)-4-(3-(4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-t hioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2,2 g, 4,20 mmol) en 100 ml de ácido acético, seguido de la adición de 50 ml de agua. La solución de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 hora. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el ácido acético, se añadieron con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, y se dejó reposar y se separó. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un cristal del compuesto I (1,1 g, 55,0 %). La muestra de cristal se identificó como no forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros de DSC, a continuación, se definió como forma cristalina III en esta invención.

Ejemplo 12

El compuesto de fórmula (I) (1,0 g, 2,09 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) se añadió a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 5,0 ml de metanol. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución estuvo transparente. La solución se calentó a reflujo de forma ininterrumpida durante 10 minutos, a continuación, se enfrió para precipitar un cristal con agitación. La mezcla se filtró y se secó para obtener un sólido (516 mg, rendimiento: 51,6%). Este cristal tiene picos característicos a aproximadamente 4,63 (19,06), 7,37 (11,99), 9,25 (9,55), 10,91 (8,11), 11,48 (7,70), 12,40 (7,13), 13,05 (6,78), 13,73 (6,45), 15,03 (5,89), 16,04 (5,52), 16,96 (5,22), 17,87 (4,96), 19,03 (4,66), 19,45 (4,56), 20,59 (4,31), 21,87 (4,06), 22,50 (3,95), 23,11 (3,85), 23,53 (3,78), 23,96 (3,71), 25,43 (3,50), 27,00 (3,30), 27,60 (3,23), y 29,77 (3,00). En la Figura 2, se muestra el espectro DSC, que tiene un pico endotérmico de fusión agudo a 119 °C. La forma cristalina se definió como la forma cristalina II.

Ejemplo 13

El compuesto de fórmula (I) (0,5 g, 1,04 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) y el compuesto de fórmula (I) (0,5 g, 1,04 mmol) (preparado según el Ejemplo 11) se añadieron a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 4,0 ml de acetato de etilo-éter isopropílico (v:v = 1:1). La mezcla se despulpó a temperatura ambiente, a continuación, se filtró y se secó para obtener un sólido (872 mg, rendimiento: 87,2%). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC. Se puede ver que la forma cristalina III se puede transformar en forma cristalina I a temperatura ambiente, lo que confirma que la forma cristalina I es más estable.

Ejemplo 14

El compuesto de fórmula (I) (0,5 g, 1,04 mmol) (preparado según el Ejemplo 1) y el compuesto de fórmula (I) (0,5 g, 1,04 mmol) (preparado según el Ejemplo 12) se añadieron a un matraz de un solo tapón de 25 ml, seguido de la adición de 4,0 ml de acetato de etilo-éter isopropílico (v:v = 1:1). La mezcla se despulpó a temperatura ambiente, a continuación, se filtró y se secó para obtener un sólido (850 mg, rendimiento: 85,0%). El producto fue identificado como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC. Se puede ver que la forma cristalina II se puede transformar en forma cristalina I a temperatura ambiente, lo que confirma que la forma cristalina I es más estable.

Ejemplo 15

La muestra de forma cristalina que se preparó en el Ejemplo 1 se extendió en el aire para evaluar su estabilidad en condiciones de iluminación (4500 Lux), calentamiento (40 °C, 60 °C) y alta humedad (HR 75 %, HR 90 %) Los muestreos se realizaron el día 5 y el día 10. La pureza detectada por HPLC se muestra en la Tabla 1.

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

Número de lote	Tiempo (día)	Lighting (Iluminación)	40 °C	60 °C	75 %	90 %
Forma cristalina I	0	99,93 %	99,93 %	99,93 %	99,93 %	99,93 %
	5	99,91 %	99,91 %	99,92 %	99,89 %	99,92 %
	10	99,91 %	99,91 %	99,90 %	99,91 %	99,92 %

Los resultados del estudio de estabilidad mostraron que la muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) tenía buena estabilidad cuando se extendía en el aire en condiciones de iluminación, alta temperatura y alta humedad. Ejemplo 16

5 La forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) preparada según el procedimiento del Ejemplo 1 se molió, se calentó y se prensó. Los resultados mostraron que la forma cristalina es estable. Los datos experimentales detallados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

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

Número de lote	Proceso de tratamiento	Procedimiento experimental	Forma cristalina	Pico de DSC
S011204130515G	Tratamiento de molienda durante 10 minutos	Se trituró 1 g de la muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) durante 10 minutos en un mortero bajo atmósfera de nitrógeno.	Forma cristalina I	158,26 °C
S011204130515H	Tratamiento de calentamiento durante 3 horas a 80 °C.	1 g de la muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) se extendió y se calentó a 80 °C durante 3 horas.	Forma cristalina I	158,17 °C
S011204130515P	Tratamiento de presión	La muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) se presionó en una rodaja.	Forma cristalina I	158,33 °C

Ejemplo 17

15 La muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) preparada según el Ejemplo 1 se extendió en el aire para probar su estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente (25 °C, HR 60 %). Los datos experimentales detallados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

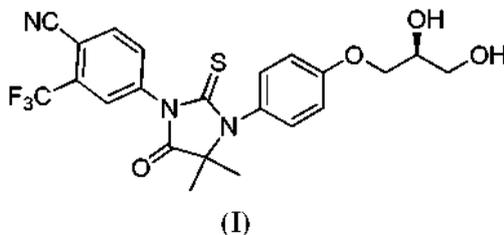
20 Tabla 3. Prueba de estabilidad de la muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) en condiciones de reserva a temperatura ambiente

Número de lote	Tiempo (mes)	Forma cristalina	Pureza (%)
S011204130515	0	Forma cristalina I	99,93
	6	Forma cristalina I	99,93
	12	ND	99,93
	24	ND	99,93
	36	Forma cristalina I	99,94

25 La muestra se colocó en condiciones de 25 °C, HR 60 % durante un largo período de tiempo, y se realizó un muestreo regular para determinar la pureza. Los resultados mostraron que la forma cristalina de la muestra es estable, y no hay cambios significativos en la pureza, lo que indica que la muestra es estable después de ponerla durante 36 meses en dichas condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina I del compuesto de fórmula (I), **caracterizada porque** el cristal tiene un espectro de difracción de rayos X de polvos, que se obtuvo al utilizar radiación Cu-Ka y se representó por un ángulo de 2θ y una distancia interplanar (valor d), tal como se muestra en la Figura 1, en la que hay picos característicos en 8,89 (9,94), 9,97 (8,87), 11,22 (7,88), 14,28 (6,20), 15,17 (5,83), 15,51 (5,71), 16,77 (5,28), 19,91 (4,46), 21,13 (4,20), 22,48 (3,95), 24,06 (3,70) y 26,37 (3,38).



2. Un procedimiento para preparar la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas de:
- 1) agregar una forma cristalina o forma amorfa del compuesto de fórmula (I) en una cantidad adecuada de solvente orgánico, calentar la solución hasta que esté transparente y luego enfriarla para precipitar un cristal, donde el solvente se selecciona de entre ésteres, cetonas, nitrilos y éteres que tiene 5 o menos átomos de carbono, o un solvente mixto de los mismos;
 - 2) filtrar el cristal, a continuación, lavarlo y secarlo.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, **caracterizado porque** el solvente en la etapa 1) es un solvente único seleccionado de entre acetato de etilo, acetona, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano y acetonitrilo, y un solvente mixto seleccionado de entre acetona/éter isopropílico, acetato de etilo/n-hexano, acetato de etilo/éter isopropílico o acetato de etilo/éter metil *tert*-butílico, preferentemente acetato de etilo/éter isopropílico.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, donde la relación en volumen del solvente mixto está entre 1:10 y 10:1, preferentemente 1:1.
5. Una composición farmacéutica, que comprende la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. La forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5 para uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

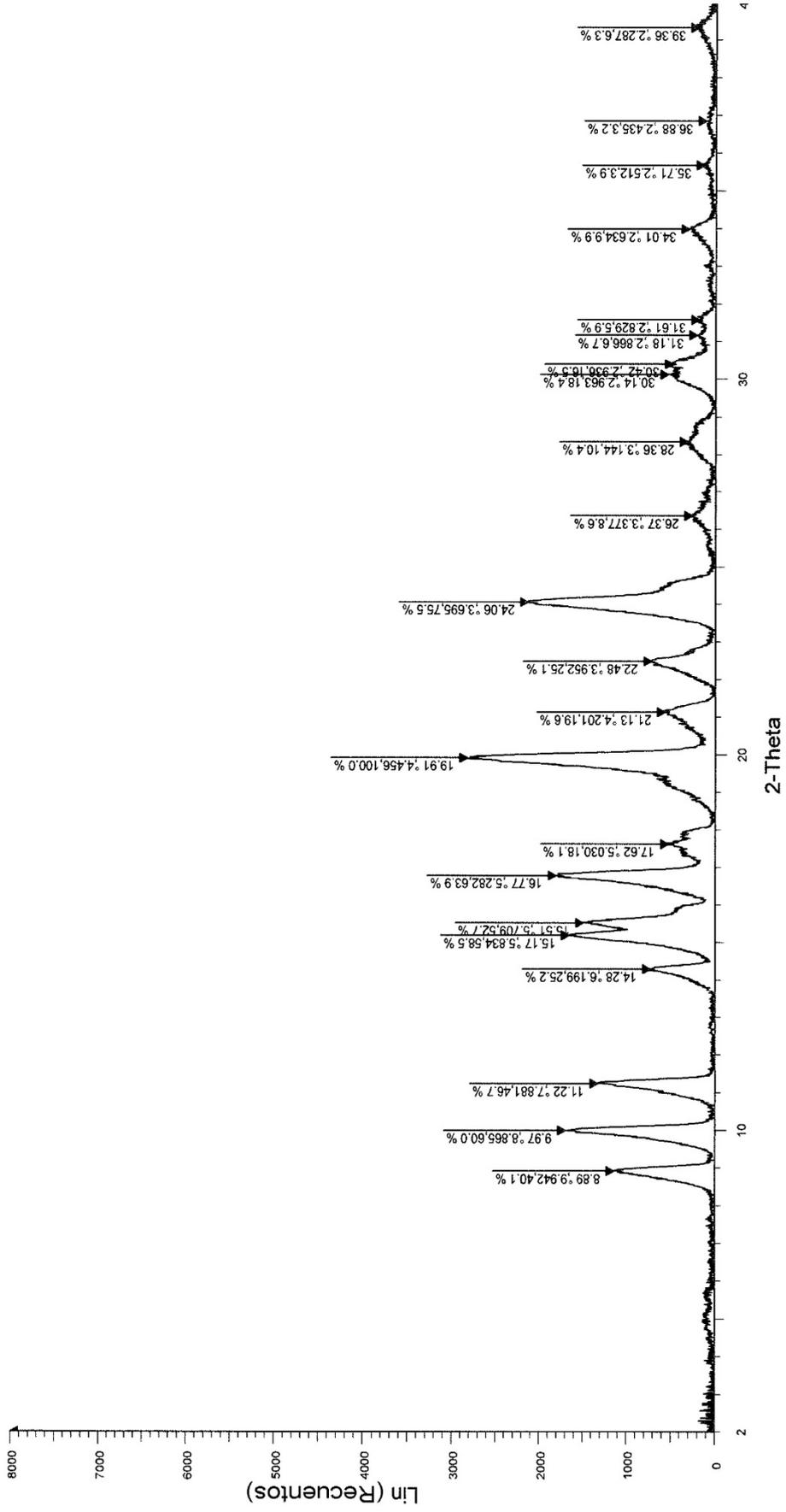


Figura 1

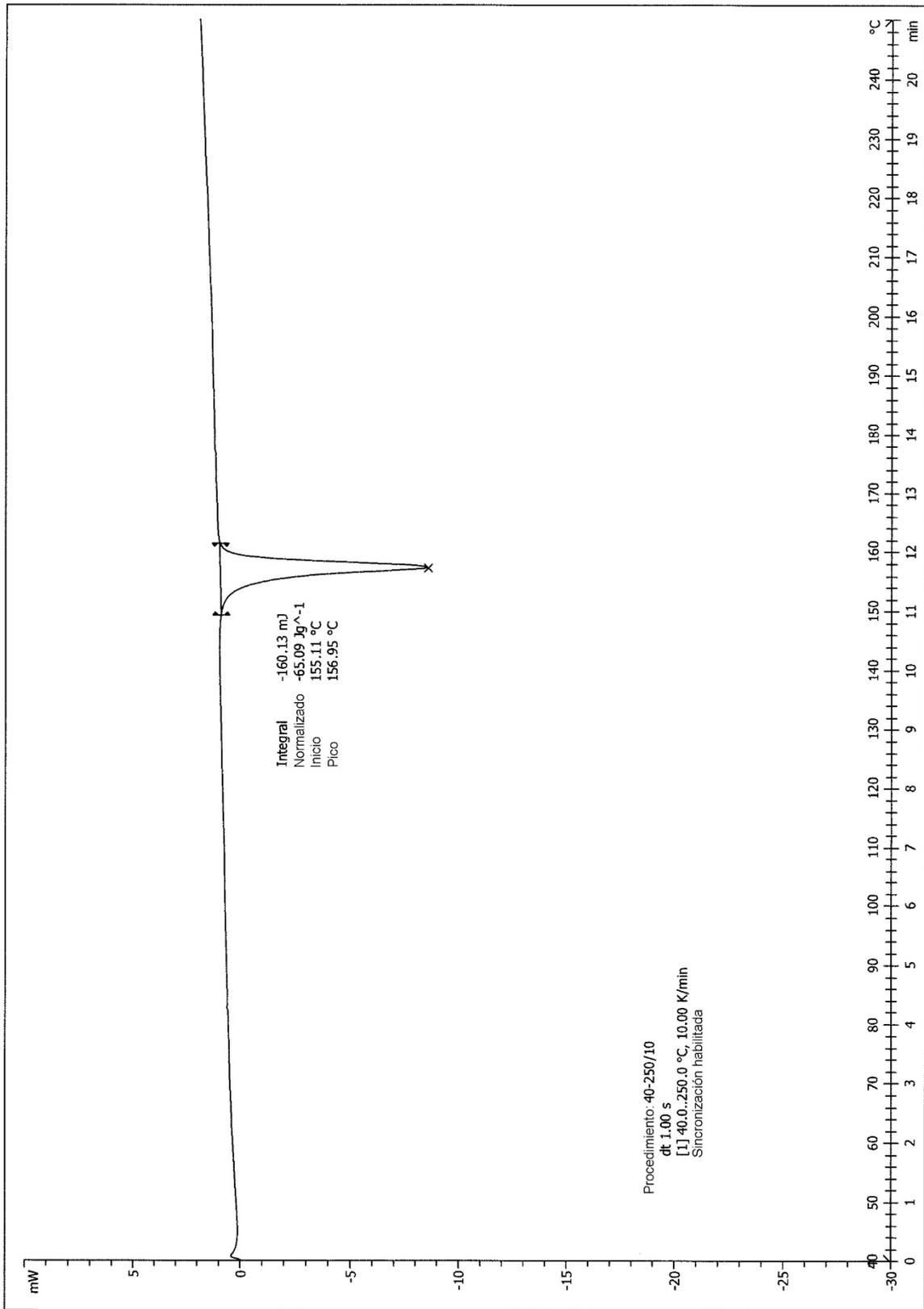
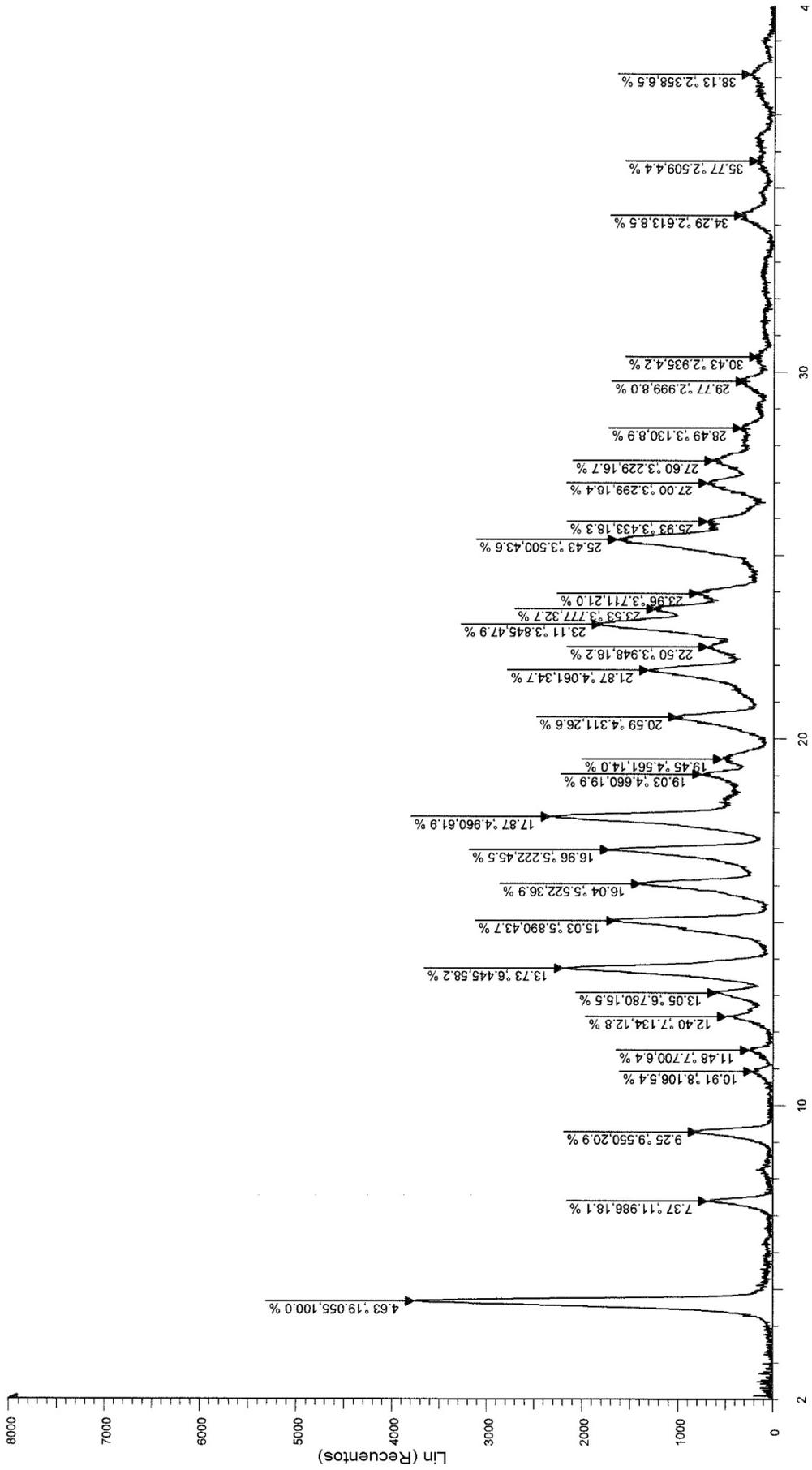


Figura 2



2-Theta

Figura 3

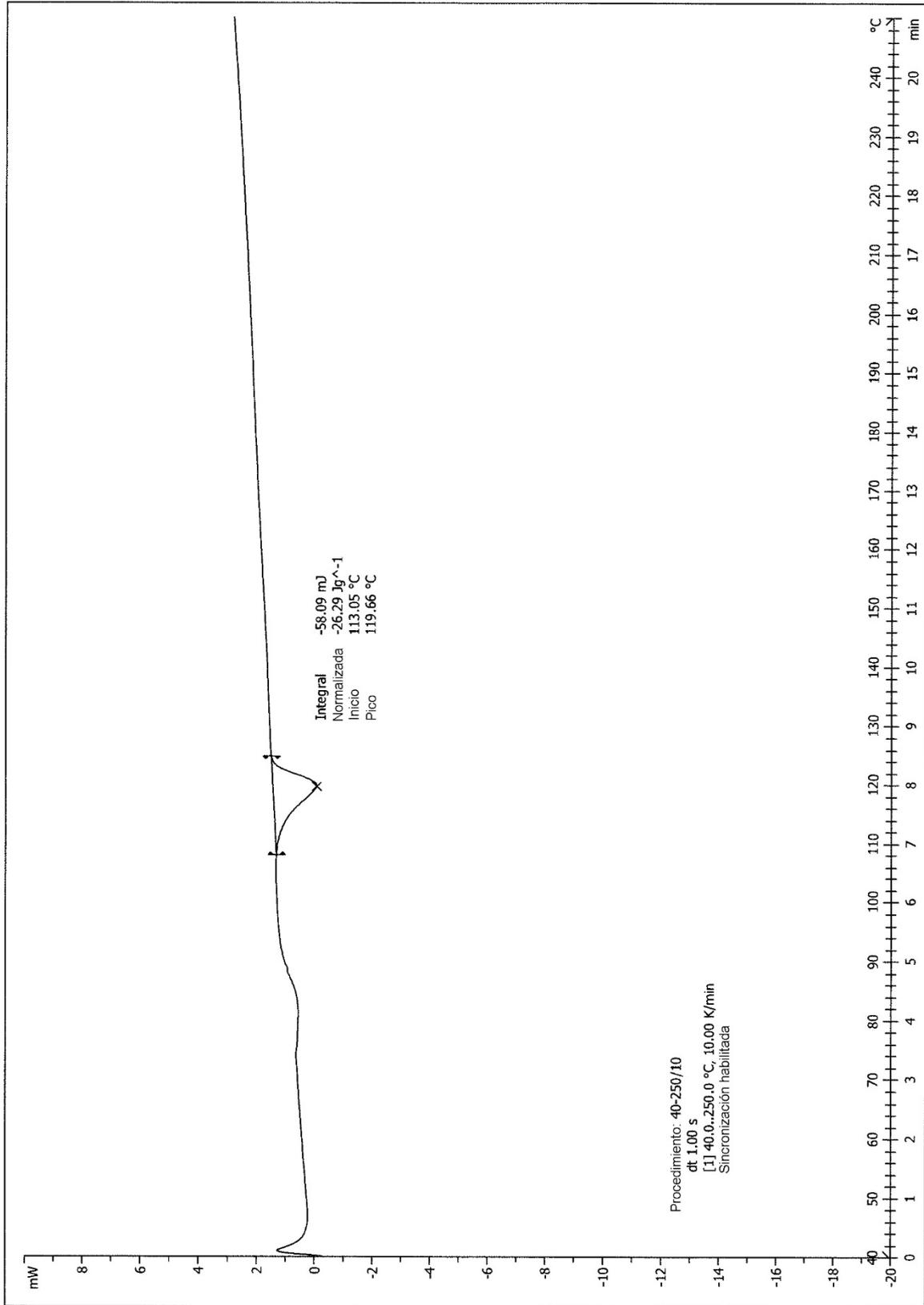


Figura 4

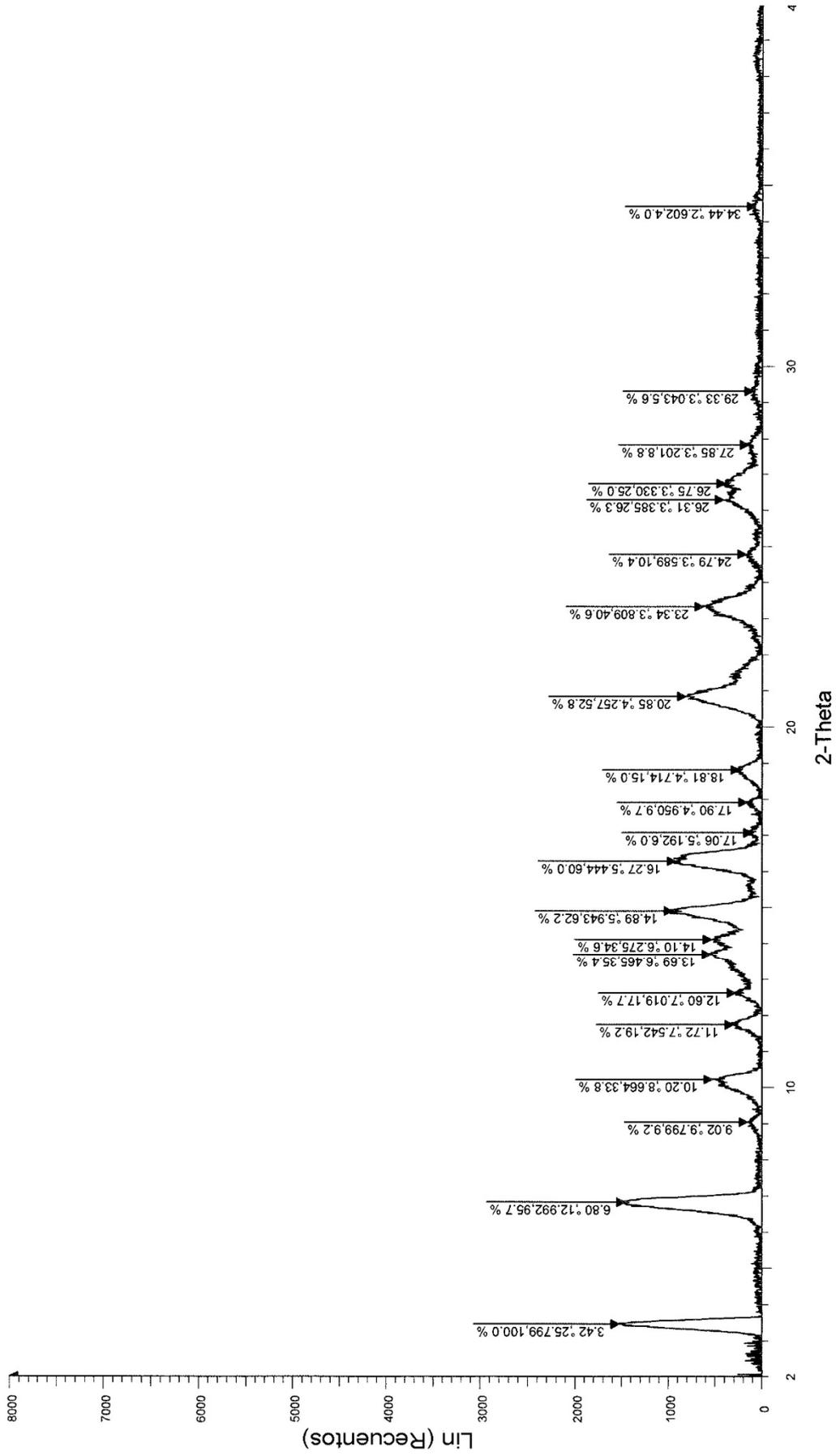


Figura 5

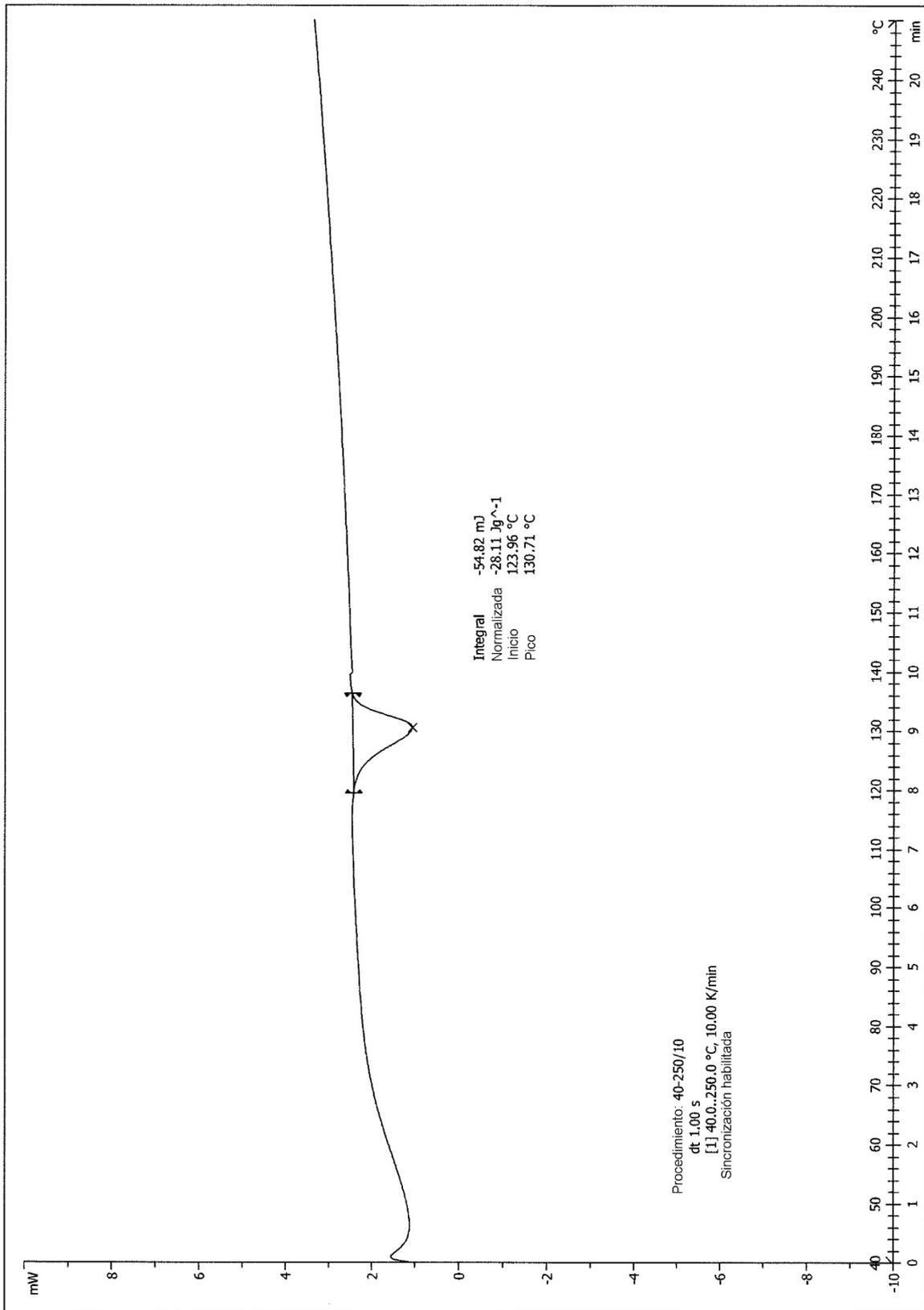


Figura 6