

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 894**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2018** **E 21175805 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 3919499**

54 Título: **Polimorfos novedosos de un compuesto de triazolopirazina y método para preparar los mismos**

30 Prioridad:

08.02.2017 KR 20170017440

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

31.10.2024

73 Titular/es:

**ABION INC. (100.0%)
(Gaepo-dong) Room 202 Changwon Bldg. 5
Gaepo-ro 34-gil
Gangnam-gu, Seoul 06309, KR**

72 Inventor/es:

**JEONG, SEONG-HOON;
KIM, KI-HYUN y
KIM, NAM-AH**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 984 894 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

Polimorfos novedosos de un compuesto de triazolopirazina y método para preparar los mismos

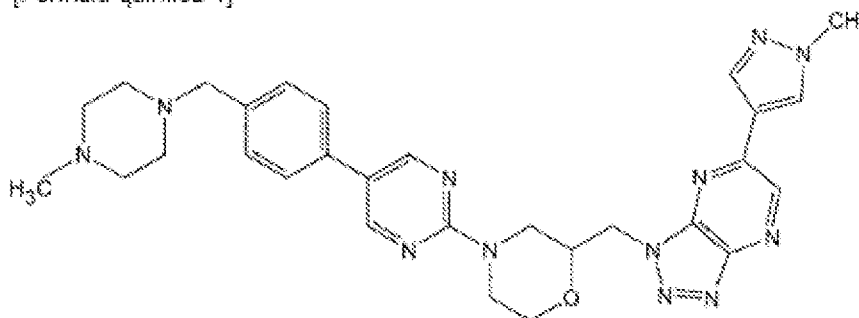
5 [Campo técnico]

La presente solicitud se refiere a modificaciones cristalinas de derivados de triazolopirazina y a un método de preparación de los mismos.

10 [Antecedentes de la invención]

El compuesto de la siguiente Fórmula química 1 se divulga por primera vez en la Publicación de patente coreana No. 10-2014-0022229 presentada el 13 de agosto de 2012. El compuesto de Fórmula química 1 se describe como Fórmula química 17 en el documento de patente, pero no se describen las modificaciones cristalinas del compuesto de Fórmula química 1.

[Fórmula química 1]



20 Las sustancias cristalinas específicas, es decir, las estructuras o formas polimórficas de un compuesto farmacéutico pueden ser objetos de interés para quienes se dedican al desarrollo de formas de dosificación adecuadas. Esto se debe a que la dosificación precisa utilizada o medida para un tipo de estructura o forma puede no ser aplicable a otro tipo de estructura o forma cuando una forma cristalina o polimórfica específica no se mantiene de manera consistente durante los estudios clínicos y de estabilidad.

25 Una vez que se ha preparado un compuesto farmacéutico para su uso, es importante identificar las estructuras o formas polimórficas que lleva cada dosificación para mantener la misma forma en el proceso de fabricación y garantizar que cada dosificación contenga la misma cantidad de fármaco. Por lo tanto, se desea garantizar que exista una estructura o formas polimórficas coherentes, o una combinación coherente de estructuras o formas polimórficas. Además, las estructuras o formas polimórficas características pueden presentar una estabilidad termodinámica
30 potenciada y ser más adecuadas que otras estructuras o polimorfos para su inclusión en formulaciones farmacéuticas.

En la presente solicitud, la referencia a cualquier bibliografía no constituye la admisión del estado de la técnica relacionado con la presente solicitud.

35 [Documentos del estado de la técnica]

[Documentos tipo patente]

40 (Documento tipo patente 1) KR2014-0022229A
(Documento tipo patente 2) KR2011-0111472A
(Documento tipo patente 3) US8507487B2

[Divulgación]

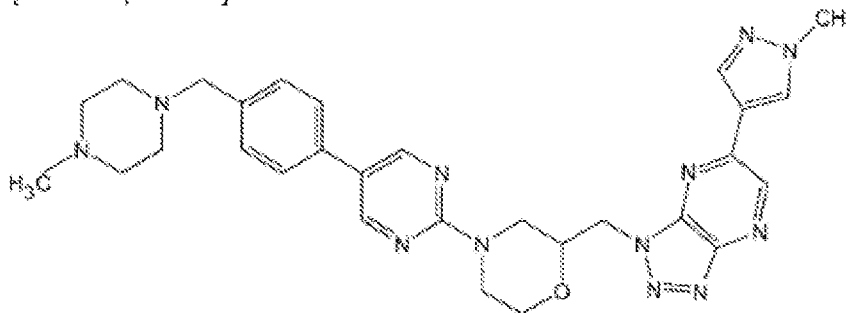
45 [Problema técnico]

Un objeto de la presente solicitud es proporcionar modificaciones cristalinas de derivados de triazolopirazina y un método de fabricación de los mismos.

50 [Solución técnica]

La presente solicitud proporciona modificaciones cristalinas Tipo II, IV y VII del compuesto de la siguiente Fórmula química 1 y un método de fabricación del mismo.

[Fórmula química 1]



Los presentes inventores han realizado muchos esfuerzos para desarrollar composiciones para prevenir o tratar eficazmente diversos trastornos hiperproliferativos causados por la actividad de tirosina cinasas anormales mediante la búsqueda de compuestos que tengan una actividad inhibitoria contra la tirosina cinasa. Como resultado, se ha descubierto que las modificaciones cristalinas del compuesto de Fórmula química 1 que no se conocen hasta ahora inhiben significativamente la actividad de la cinasa c-Met.

De acuerdo con realizaciones ejemplares de la presente invención, la modificación cristalina del compuesto de Fórmula química 1 se une a un factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) para activar la fosforilación, inhibiendo así significativamente la actividad de la c-Met cinasa que desencadena la proliferación celular, la migración y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Por lo tanto, el compuesto de la presente divulgación puede utilizarse eficazmente para el tratamiento o la prevención de diversos trastornos hiperproliferativos mediados por la activación hiperproliferativa de las células y la angiogénesis excesiva.

Además, la preparación de la modificación cristalina del compuesto de Fórmula química 1 puede utilizarse para aumentar la pureza de la forma finalmente obtenida. La modificación cristalina del compuesto de Fórmula Química 1 puede presentar diferentes características físicas, por ejemplo, punto de fusión, higroscopicidad, solubilidad, fluidez o estabilidad térmica. En consecuencia, la modificación cristalina del compuesto de Fórmula química 1 puede utilizarse para seleccionar la forma más adecuada para determinados usos o aspectos, por ejemplo, formas de administración separadas en un proceso de fabricación de fármacos, tales como comprimidos, cápsulas, pomadas, suspensiones o disoluciones, o intermedios en la preparación de formas de fármacos con propiedades farmacocinéticas óptimas. Sólo las modificaciones cristalinas tipo II, IV y VII se engloban dentro de la presente invención.

Los picos de XRD de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 pueden incluir, por ejemplo, 3,35°, 6,75°, 7,94°, 10,40° y 12,37° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). Como otra realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 pueden incluir 13,86°, 15,96°, 18,78°, y 19,89° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). Además, en un ejemplo, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 pueden incluir 20,59°, 21,01°, 24,82°, y 28,46° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). En una realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 pueden incluir preferiblemente 3,35°, 6,75°, 7,94°, 10,40°, 12,37°, 13,86°, 15,96°, 18,78°, 19,89°, 20,59°, 21,01°, 24,82°, y 28,46° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

Los picos de XRD de un compuesto de modificación cristalina tipo II de Fórmula química 1 pueden incluir, por ejemplo, 5,81°, 7,10°, 8,49°, 9,32°, 11,74°, 15,97°, y 16,45° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). Como otra realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo II de Fórmula química 1 pueden incluir 16,85°, 17,95°, 19,59°, 19,93°, 20,91°, 22,63°, y 24,50° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). Además, en un ejemplo, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo II de Fórmula química 1 pueden incluir 26,86°, 29,62°, 30,95°, 32,51°, y 37,15° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). En una realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo II de Fórmula química 1 pueden incluir preferiblemente 5,81°, 7,10°, 8,49°, 9,32°, 11,74°, 15,97°, 16,45°, 16,85°, 17,95°, 19,59°, 19,93°, 20,91°, 22,63°, 24,50°, 26,86°, 29,62°, 30,95°, 32,51°, y 37,15° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

Los picos de XRD de un compuesto de modificación cristalina tipo III de Fórmula química 1 pueden incluir, por ejemplo, 3,01°, 6,81°, 7,33°, y 12,28° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). Como otra realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo III de Fórmula química 1 pueden incluir 13,44°, 13,77°, 16,03°, y 20,59° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). Además, en un ejemplo, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo III de Fórmula química 1 pueden incluir 23,99°, 30,71° y 33,58° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). En una realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo III de Fórmula química 1 pueden incluir preferiblemente 3,01°, 6,81°, 7,33°, 12,28°, 13,44°, 13,77°, 16,03°, 20,59°, 23,99°, 30,71°, y 33,58° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

Los picos de XRD de un compuesto de modificación cristalina tipo IV de Fórmula química 1 pueden incluir, por ejemplo, 5,81°, 6,93°, 8,42°, 9,43°, y 11,53° (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1). Como otra realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo IV de Fórmula química 1 pueden incluir 14,84°, 16,33°, 16,89°, 17,79°, y

19,92° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). Además, en un ejemplo, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo IV de Fórmula química 1 pueden incluir 24,20°, 26,88°, 27,41°, 28,85°, y 32,04° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). En una realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo IV de Fórmula química 1 pueden incluir preferiblemente 5,81°, 6,93°, 8,42°, 9,43°, 11,53°, 14,84°, 16,33°, 16,89°, 17,79°, 19,92°, 24,20°, 26,88°, 27,41°, 28,85°, y 32,04° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1).

Los picos de XRD de un compuesto de modificación cristalina tipo V de Fórmula química 1 pueden incluir, por ejemplo, 8,71°, 9,67°, 11,36°, y 11,66° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). Como otra realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo V de Fórmula química 1 pueden incluir 13,44°, 16,23°, 18,80°, y 21,09° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). Además, en un ejemplo, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo V de Fórmula química 1 pueden incluir 21,44°, 23,55°, y 23,96° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). En una realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo V de Fórmula química 1 pueden incluir preferiblemente 8,71°, 9,67°, 11,36°, 11,66°, 13,44°, 16,23°, 18,80°, 21,09°, 21,44°, 23,55°, y 23,96° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1).

Los picos de XRD de un compuesto de modificación cristalina tipo VI de Fórmula química 1 pueden incluir, por ejemplo, 3,40°, 6,96°, 7,50°, 9,68°, y 12,50° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). Como otra realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo VI de Fórmula química 1 pueden incluir 13,46°, 13,98°, 15,65°, 17,70°, y 21,05° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). Además, en un ejemplo, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo VI de Fórmula química 1 pueden incluir 24,60°, 30,46°, 32,45°, y 33,04° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). En una realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo VI de Fórmula química 1 pueden incluir preferiblemente 3,40°, 6,96°, 7,50°, 9,68°, 12,50°, 13,46°, 13,98°, 15,65°, 17,70°, 21,05°, 24,60°, 30,46°, 32,45°, y 33,04° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1).

Los picos de XRD de un compuesto de modificación cristalina tipo VII de Fórmula química 1 pueden incluir, por ejemplo, 3,09°, 6,31° y 6,78° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). Como otra realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo VII de Fórmula química 1 pueden incluir 7,30°, 9,54° y 11,67° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). Además, en un ejemplo, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo VII de Fórmula química 1 pueden incluir 13,04°, 14,84° y 24,00° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1). En una realización, los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo VII de Fórmula química 1 pueden incluir preferiblemente 3,09°, 6,31°, 6,78°, 7,30°, 9,54°, 11,67°, 13,04°, 14,84°, y 24,00° ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}$ utilizando radiación Cu-K α 1).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva terapéuticamente de una modificación cristalina tipo II, IV o VII del compuesto de Fórmula Química 1. Por ejemplo, en la presente se divulga una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de trastornos hiper proliferativos que contiene la modificación cristalina del compuesto de Fórmula química 1 como principio activo.

En esta memoria descriptiva, el término "trastorno hiperproliferativo" se refiere a un estado patológico causado por un crecimiento, división y migración excesivos de células que no están regulados normalmente por un medio de restricción general en un animal que crece normalmente. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos prevenidos o tratados con la composición de la presente invención incluyen cáncer, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo del trasplante de córnea, glaucoma neovascular, hipoxia, retinopatía proliferativa, psoriasis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, estenosis recurrente, aterosclerosis, adherencias intestinales, úlceras, hepatopatía, glomerulonefritis, nefropatía diabética, neuropatía maligna, microangiopatía trombótica, rechazo de injertos de órganos y glomerulopatía, pero no se limitan a estos e incluyen todos los trastornos hiperproliferativos causados por la proliferación anormal de células y el crecimiento excesivo de nuevos vasos sanguíneos.

Además, el cáncer que es uno de los trastornos hiperproliferativos que pueden prevenirse y tratarse con la composición de la presente divulgación incluye el cáncer de pulmón, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas, el cáncer de colon, el cáncer de ovario, el cáncer de células renales, el cáncer de próstata o el tumor cerebral.

Cuando la composición de la presente solicitud se prepara a partir de una composición farmacéutica, la composición farmacéutica de la presente divulgación incluye un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables que debe contener la composición farmacéutica de la presente divulgación son portadores generalmente utilizados en la preparación e incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábiga, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio y aceite mineral, pero sin limitarse a ellos. La composición farmacéutica de la presente divulgación puede incluir además un lubricante, un agente humectante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente emulsionante, un agente suspensor, un conservante y similares, además de los ingredientes anteriores.

La presente solicitud también se refiere a un método para preparar una modificación cristalina tipo II, IV o VII del compuesto de Fórmula química 1.

También se divulga en la presente, pero no forma parte de la invención, un método de preparación de una modificación cristalina tipo I del compuesto de Fórmula química 1, que incluye:

- 5 (a) agitar de 30 a 70 mg del compuesto de Fórmula química 1 en una mezcla de disolvente formada por 30 a 70 mL de etanol (EtOH) y de 1 a 3 mL de acetato de etilo (EA);
(b) agitar la dispersión producida en el paso (a) entre 55 y 95 °C durante 30 a 60 minutos y enfriar la dispersión entre 5 y 45 °C en un baño de agua helada; y
(c) recuperar el material precipitado en el paso (b) por filtración, lavar posteriormente el material precipitado con agua destilada y secar el material lavado a presión reducida entre 20 y 45 °C.

10 En otra realización de la presente invención, un método de preparación de una modificación cristalina tipo II del compuesto de Fórmula Química 1 incluye:

- 15 (a) disolver o dispersar de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 2 mL de metanol;
(b) agitar la dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas; y
(c) recuperar el material precipitado en el paso (b) por filtración, lavar posteriormente el material precipitado con agua destilada y secar el material lavado a presión reducida entre 20 y 45 °C durante 24 horas.

20 También se divulga en la presente un método de preparación de una modificación cristalina tipo III del compuesto de Fórmula química 1, que incluye:

- 25 (a) disolver de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 2 mL de tetrahidrofurano (THF);
(b) agitar la dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas; y
(c) recuperar el material precipitado en el paso (b) por filtración, lavar posteriormente el material precipitado con agua destilada y evaporar, y secar el material lavado a presión reducida entre 20 y 60 °C durante 24 horas.

30 En aún otra realización de la presente invención, un método de preparación de una modificación cristalina tipo IV del compuesto de Fórmula Química 1 incluye:

- 35 (a) disolver o dispersar de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 1 mL de diclorometano;
(b) agitar la dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas;
(c) añadir de 1 a 5 mL de acetonitrilo (ACN) a la solución del paso (b) y refrigerar la mezcla durante 4 horas; y
(d) filtrar el compuesto producido en el paso (c) y, a continuación, secar el compuesto filtrado entre 15 y 28 °C durante 24 horas.

40 También se divulga en la presente, pero no forma parte de la invención, un método de preparación de una modificación cristalina tipo V del compuesto de Fórmula Química 1, que incluye:

- 45 (a) disolver de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO);
(b) agitar la dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas; y
(c) filtrar el material precipitado en el paso (b), evaporando completamente el disolvente dimetilsulfóxido (DMSO), y a continuación secar la mezcla evaporada.

Además divulgado en la presente, pero no forma parte de la invención, es un método de preparación de una modificación cristalina tipo VI del compuesto de Fórmula química 1 incluye:

- 50 (a) disolver o dispersar de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,2 a 1 mL de diclorometano;
(b) agitar la dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas; y
(c) recuperar el material precipitado en el paso (b) por filtración, añadir de 1 a 4 mL de metanol, y a continuación lavar los cristales producidos con agua destilada, y secar los cristales producidos entre 15 y 28 °C.

En aún otra realización de la presente invención, un método de preparación de una modificación cristalina tipo VII del compuesto de Fórmula química 1 incluye:

- 60 (a) disolver o dispersar de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 2 mL de agua;
(b) agitar una dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas; y
(c) recuperar el material precipitado en el paso (b) por filtración y secar el material recuperado entre 15 y 28 °C.

65 En el método de preparación de las modificaciones cristalinas de la Fórmula química 1 de la presente solicitud, el paso de filtrado y el paso de secado pueden realizarse por métodos generales, y no están particularmente limitadas.

Además, en esta memoria descriptiva, el término “temperatura ambiente” significa una temperatura interior, por ejemplo, una temperatura de 15 a 28 °C.

[Efectos ventajosos]

La presente solicitud se refiere a compuestos de modificación cristalina de derivados de triazolo pirazina y a un método de preparación de los mismos, y los compuestos pueden utilizarse de forma útil como agentes terapéuticos de diversos trastornos hiperproliferativos, tales como el cáncer, la psoriasis, la artritis reumatoide, la retinopatía diabética y similares, relacionados con la proliferación y el crecimiento excesivos de células causados por la actividad anormal de la cinasa mediante la inhibición eficaz de la actividad de la tirosina cinasa c-Met. Además, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica para inhibir la actividad de la tirosina cinasa c-Met que contiene los compuestos de modificación cristalina como un principio activo y una composición farmacéutica para prevenir o tratar trastornos hiperproliferativos.

[Descripción de los dibujos]

La figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 2 muestra un flujo de calor del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 3 muestra un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto de modificación cristalina tipo II de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 4 muestra un flujo de calor del compuesto de modificación cristalina tipo II de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 5 muestra un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto de modificación cristalina tipo III de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 6 muestra un flujo de calor del compuesto de modificación cristalina tipo III de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 7 muestra un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto de modificación cristalina tipo IV de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 8 muestra un flujo de calor del compuesto de modificación cristalina tipo IV de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 9 muestra un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto de modificación cristalina tipo V de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 10 muestra un flujo de calor del compuesto de modificación cristalina tipo V de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 11 muestra un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto de modificación cristalina tipo VI de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 12 muestra un flujo de calor del compuesto de modificación cristalina tipo VI de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 13 muestra un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto de modificación cristalina tipo VII de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

La figura 14 muestra un flujo de calor del compuesto de modificación cristalina tipo VII de Fórmula química 1 de la presente divulgación.

[Modos ejemplares]

A continuación, la presente solicitud se describirá en detalle a través de Ejemplos de acuerdo con la presente solicitud, pero el alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente solicitud se refiere a la modificación cristalina del compuesto de Fórmula química 1 capaz de prevenir o tratar eficazmente diversos trastornos hiperproliferativos mediante la inhibición de la actividad de la cinasa c-Met y a un método de preparación del mismo. El compuesto representado por la Fórmula Química 1 se preparó mediante un método propuesto en la Publicación de Patente Coreana No. KR 10-2014-0022229, y la presente divulgación se refiere a una forma cristalina novedosa del compuesto representado por la Fórmula química 1 y, en lo sucesivo, se describirá un método de cristalización del compuesto representado por la Fórmula química 1.

En lo sucesivo, los Ejemplos que se describirán a continuación pueden modificarse en varias otras formas, y el alcance de la presente invención no se limita a los Ejemplos que se describirán a continuación. Se proporcionan ejemplos de la presente invención a los expertos en la técnica para describir de forma más completa la presente invención.

Referencia

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de modificación cristalina tipo I

Se agitaron 50 mg del compuesto de Fórmula química 1 a 75 °C durante 1 hora en una mezcla disolvente que contenía

50 mL de etanol (EtOH) y 1 mL de acetato de etilo (EA). La dispersión se enfrió a 25 °C en un baño de agua helada y se filtró, y los cristales producidos se secaron a presión reducida a temperatura ambiente. Los resultados del difractograma de rayos X en polvo del compuesto de modificación cristalina tipo I preparado anteriormente se mostraron en la figura 1, y un gráfico de flujo de calor en la figura 2.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de modificación cristalina tipo II

Se dispersaron aproximadamente 50 mg del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 1 mL de metanol y se agitaron como suspensión acuosa a temperatura ambiente durante 24 horas a 100 rpm. A continuación, se filtró la dispersión y los cristales producidos se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 24 horas. Los resultados del difractograma de rayos X en polvo del compuesto de modificación cristalina tipo II preparado anteriormente se mostraron en la figura 3, y un gráfico de flujo de calor en la figura 4.

Referencia

Ejemplo 3: Preparación del compuesto de modificación cristalina tipo III

Se disolvieron aproximadamente 50 mg del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 1 mL de tetrahidrofurano (THF). A continuación, la mezcla preparada se filtró y los cristales producidos se evaporaron y se secaron a 40 °C. Los resultados del difractograma de rayos X en polvo del compuesto de modificación cristalina tipo III preparado anteriormente se mostraron en la figura 5, y un gráfico de flujo de calor en la figura 6.

Ejemplo 4: Preparación del compuesto de modificación cristalina tipo IV

Se disolvieron aproximadamente 50 mg del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 mL de diclorometano, y después se añadieron 3 mL de acetonitrilo, y la mezcla se refrigeró durante 4 horas. Los cristales preparados anteriormente se filtraron y se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los resultados del difractograma de rayos X en polvo del compuesto de modificación cristalina tipo IV preparado anteriormente se mostraron en la figura 7, y un gráfico de flujo de calor en la figura 8.

Referencia

Ejemplo 5: Preparación del compuesto de modificación cristalina tipo V

Se disolvieron aproximadamente 50 mg del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO). La mezcla preparada se filtró, el disolvente dimetilsulfóxido (DMSO) se evaporó por completo y los cristales producidos se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los resultados del difractograma de rayos X en polvo del compuesto de modificación cristalina tipo V preparado anteriormente se mostraron en la figura 9, y un gráfico de flujo de calor en la figura 10.

Referencia

Ejemplo 6: Preparación del compuesto de modificación cristalina tipo VI

Se disolvieron aproximadamente 50 mg del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 mL de diclorometano, se filtraron y se añadieron 3 mL de metanol. Los cristales generados se lavaron posteriormente con agua destilada y se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los resultados del difractograma de rayos X en polvo del compuesto de modificación cristalina tipo VI preparado anteriormente se mostraron en la figura 11, y un gráfico de flujo de calor en la figura 12.

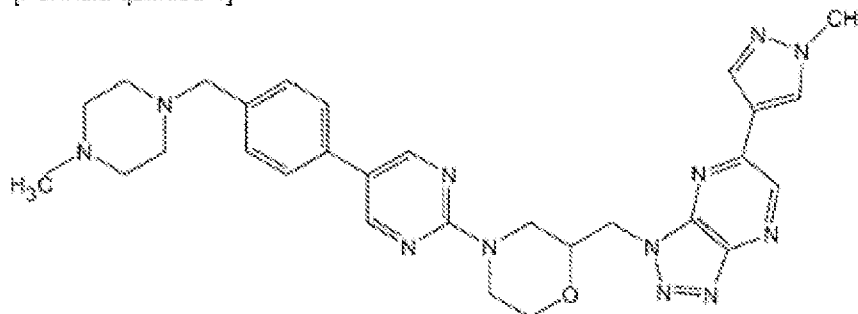
Ejemplo 7: Preparación del compuesto de modificación cristalina tipo VII

Se dispersaron aproximadamente 50 mg del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 1 mL de agua y se agitaron como suspensión acuosa a temperatura ambiente durante 24 horas a 100 rpm. A continuación, se filtró la dispersión y los cristales producidos se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los resultados del difractograma de rayos X en polvo del compuesto de modificación cristalina tipo VII preparado anteriormente se mostraron en la figura 13, y un gráfico de flujo de calor en la figura 14.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de modificación cristalina tipo II de la siguiente Fórmula química 1,

[Fórmula química 1]

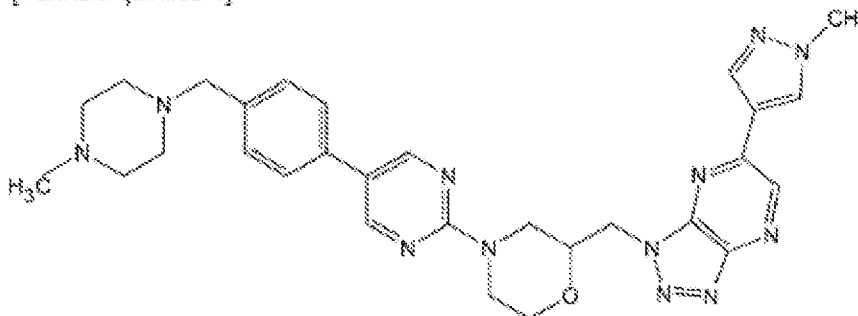


en donde los ángulos de 2θ que representan los picos de XRD de la modificación cristalina incluyen $5,81^\circ$, $7,10^\circ$, $8,49^\circ$, $9,32^\circ$, $11,74^\circ$, $15,97^\circ$, y $16,45^\circ$ (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

2. El compuesto de modificación cristalina tipo II de la reivindicación 1, en donde los ángulos de 2θ que representan los picos de XRD incluyen además $16,85^\circ$, $17,95^\circ$, $19,59^\circ$, $19,93^\circ$, $20,91^\circ$, $22,63^\circ$, and $24,50^\circ$, preferably further include $26,86^\circ$, $29,62^\circ$, $30,95^\circ$, $32,51^\circ$, y $37,15^\circ$ (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

3. Un compuesto de modificación cristalina tipo IV de la siguiente Fórmula química 1,

[Fórmula química 1]

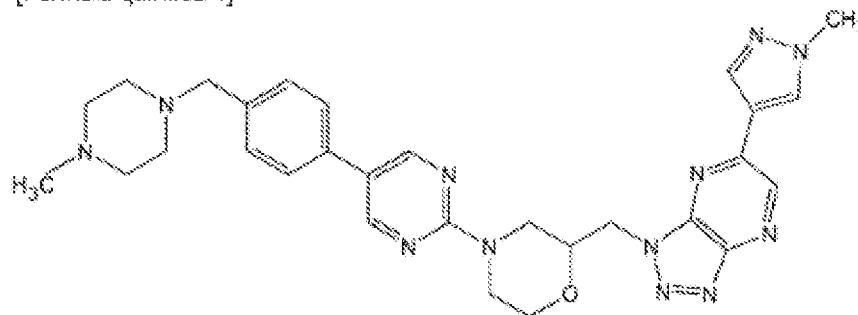


en donde los ángulos de 2θ que representan los picos de XRD de la modificación cristalina incluyen $5,81^\circ$, $6,93^\circ$, $8,42^\circ$, $9,43^\circ$, y $11,53^\circ$ (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

4. El compuesto de modificación cristalina tipo IV de la reivindicación 3, en donde los ángulos de 2θ que representan los picos de XRD incluyen además $14,84^\circ$, $16,33^\circ$, $16,89^\circ$, $17,79^\circ$, y $19,92^\circ$, preferiblemente incluyen además $24,20^\circ$, $26,88^\circ$, $27,41^\circ$, $28,85^\circ$, y $32,04^\circ$ (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

5. Un compuesto de modificación cristalina tipo VII de la siguiente Fórmula química 1,

[Fórmula química 1]



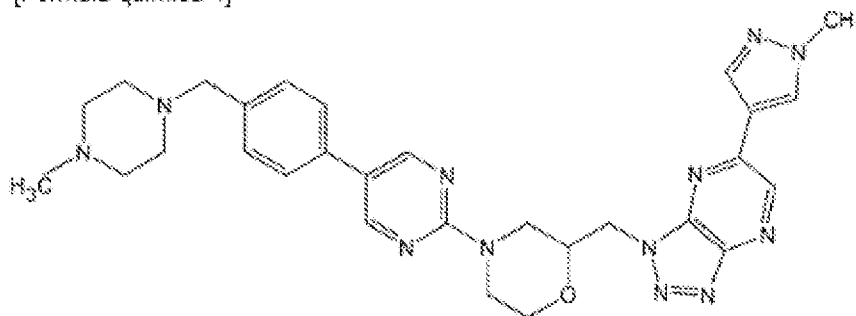
en donde los ángulos de 2θ que representan los picos de XRD de la modificación cristalina incluyen $3,09^\circ$, $6,31^\circ$, y $6,78^\circ$ (2θ , $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

6. El compuesto de modificación cristalina tipo VII de la reivindicación 5, en donde los ángulos de 2θ que representan los picos de XRD incluyen además $7,30^\circ$, $9,54^\circ$ y $11,67^\circ$, preferiblemente incluyen además $13,04^\circ$, $14,84^\circ$, y $24,00^\circ$ ($^\circ 2\theta$, $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

5 7. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer gástrico que contiene la modificación cristalina de Fórmula química 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como un principio activo, y opcionalmente comprende además al menos un compuesto adicional seleccionado entre excipientes, coadyuvantes, adyuvantes, diluyentes y portadores farmacéuticamente aceptables.

10 8. Un método de preparación de la modificación cristalina del compuesto de Fórmula química 1,

[Fórmula química 1]



15 en donde, cuando la modificación cristalina es tipo II de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, el método comprende:

- (a) disolver o dispersar de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 2 mL de metanol;
- (b) agitar la dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas; y
- 20 (c) recuperar el material precipitado en el paso (b) por filtración, lavar posteriormente el material precipitado con agua destilada y secar el material lavado a presión reducida entre 20 y 45 °C durante 24 horas; o

25 en donde, cuando la modificación cristalina es tipo IV de cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 4, el método comprende:

- (a) disolver o dispersar de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 1 mL de diclorometano;
- (b) agitar la dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas;
- (c) añadir de 1 a 5 mL de acetonitrilo (ACN) a la solución del paso (b) y refrigerar la mezcla durante 4 horas;
- 30 y
- (d) filtrar el compuesto producido en el paso (c) y, a continuación, secar el compuesto filtrado entre 15 y 28 °C durante 24 horas; o

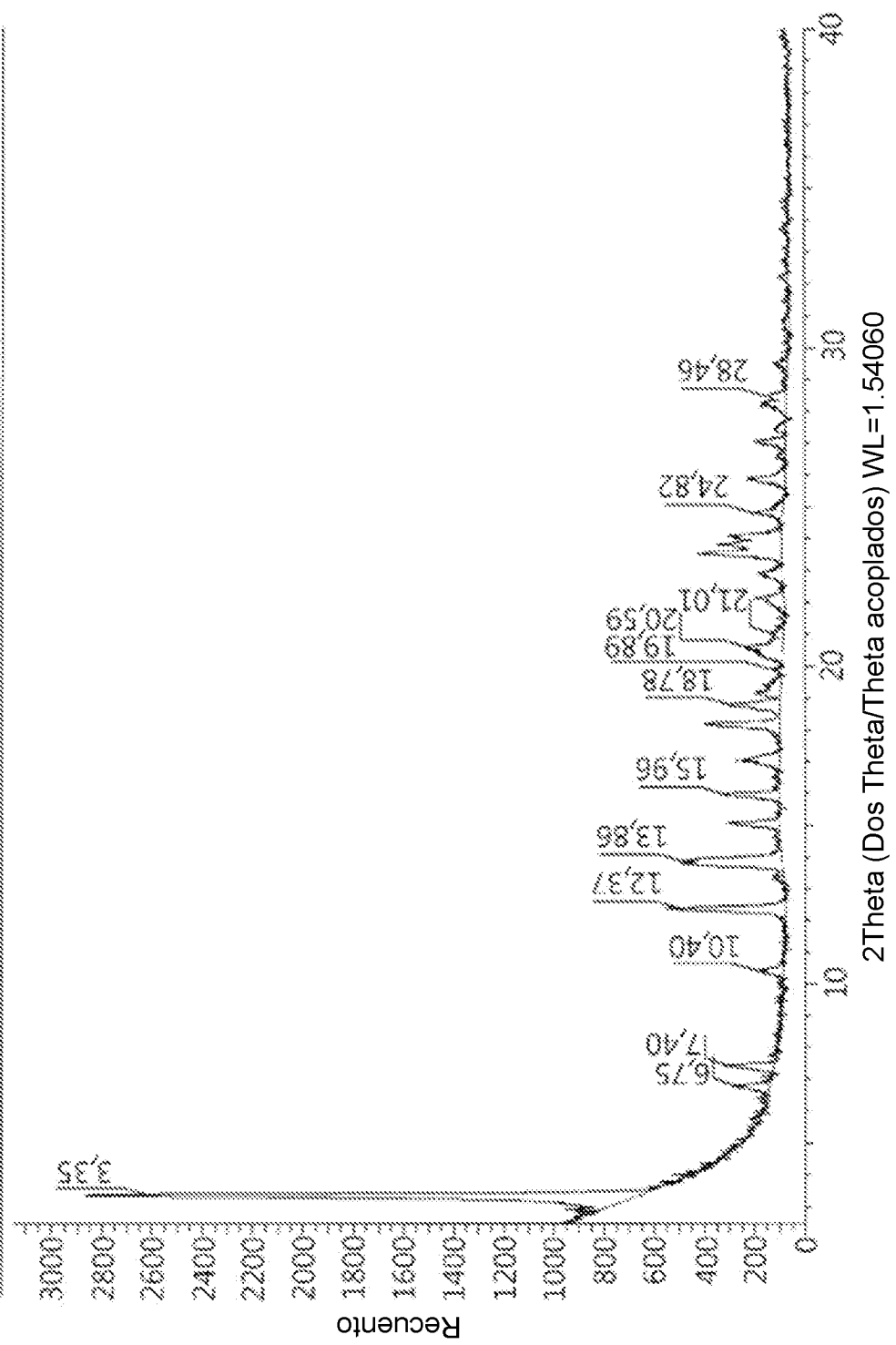
35 en donde, cuando la modificación cristalina es tipo VII de cualquiera de las reivindicaciones de 5 a 6, el método comprende:

- (a) disolver o dispersar de 30 a 70 mg de un compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 en 0,5 a 2 mL de agua;
- (b) agitar una dispersión producida en el paso (a) a una temperatura de 15 a 28 °C durante 1 a 24 horas; y
- 40 (c) recuperar el material precipitado en el paso (b) por filtración y secar el material recuperado entre 15 y 28 °C,

en donde los ángulos de 2θ que representan los picos de XRD del compuesto de modificación cristalina tipo I de Fórmula química 1 incluyen $3,35^\circ$, $6,75^\circ$, $7,94^\circ$, $10,40^\circ$ y $12,37^\circ$ ($^\circ 2\theta$, $\pm 0,1^\circ$ utilizando radiación Cu-K α 1).

Fig. 1

Forma I - Materia prima



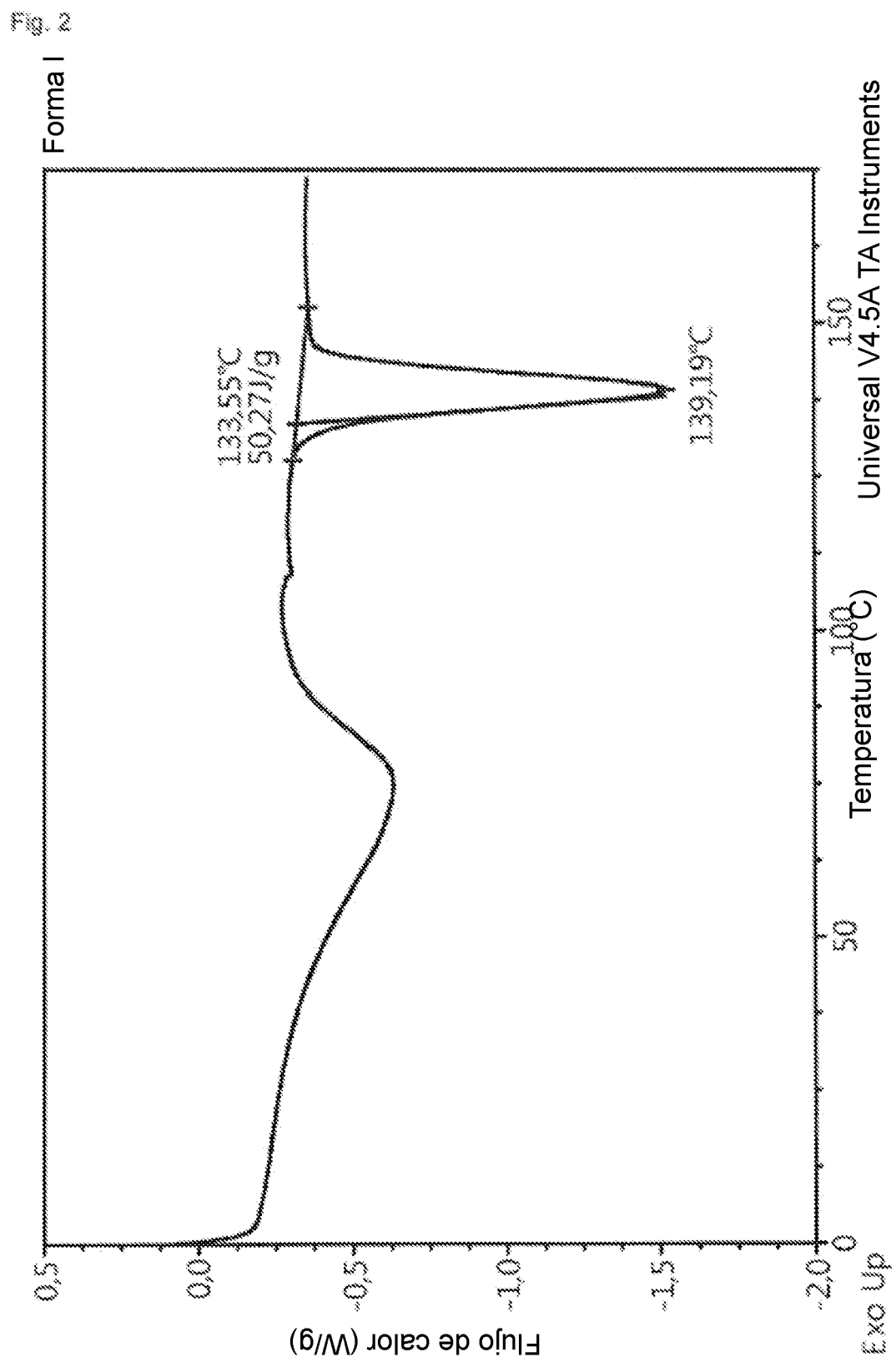
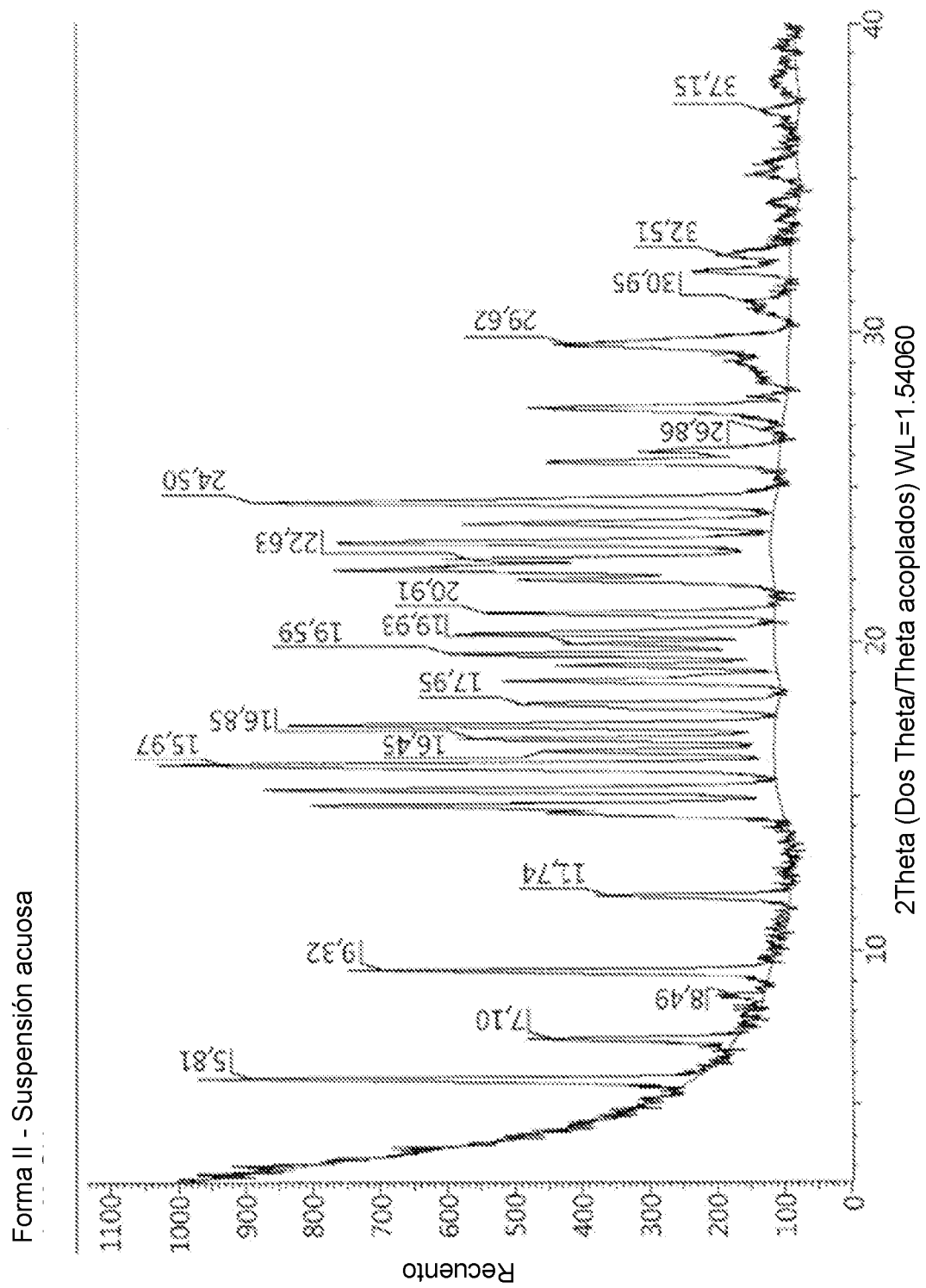


Fig. 3



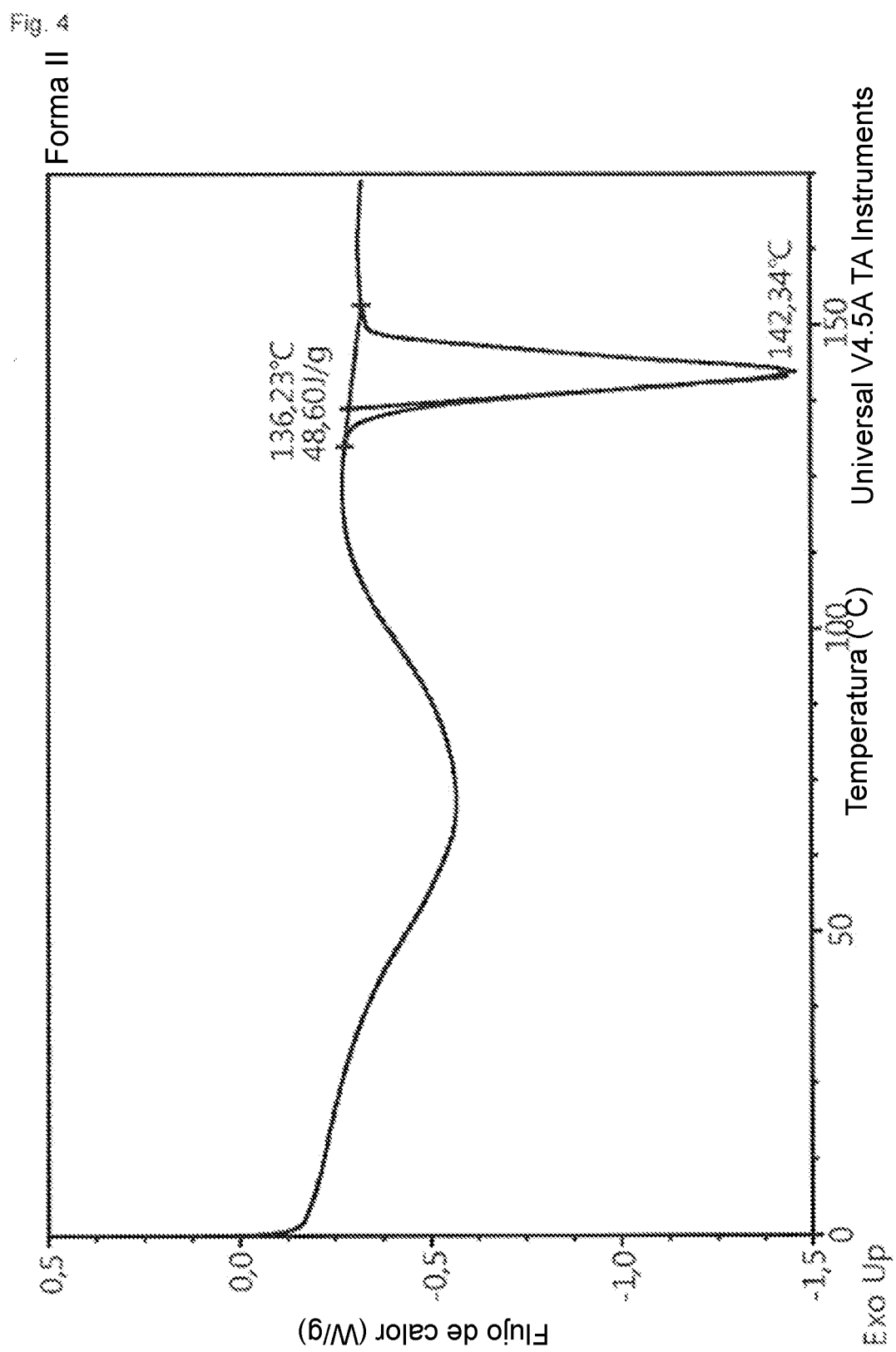
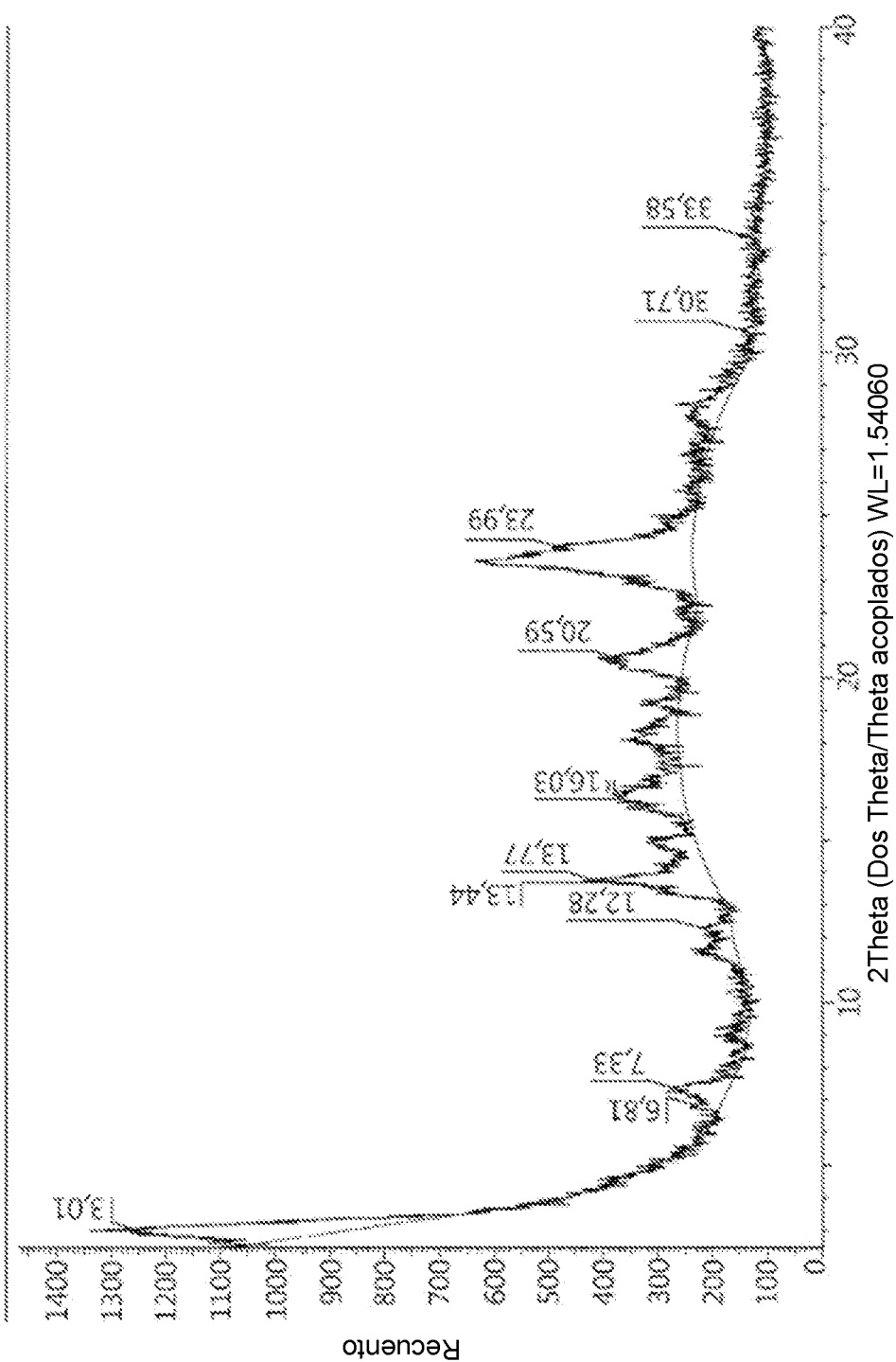


Fig. 5

Forma III - Evaporación del disolvente THF a 40 °C



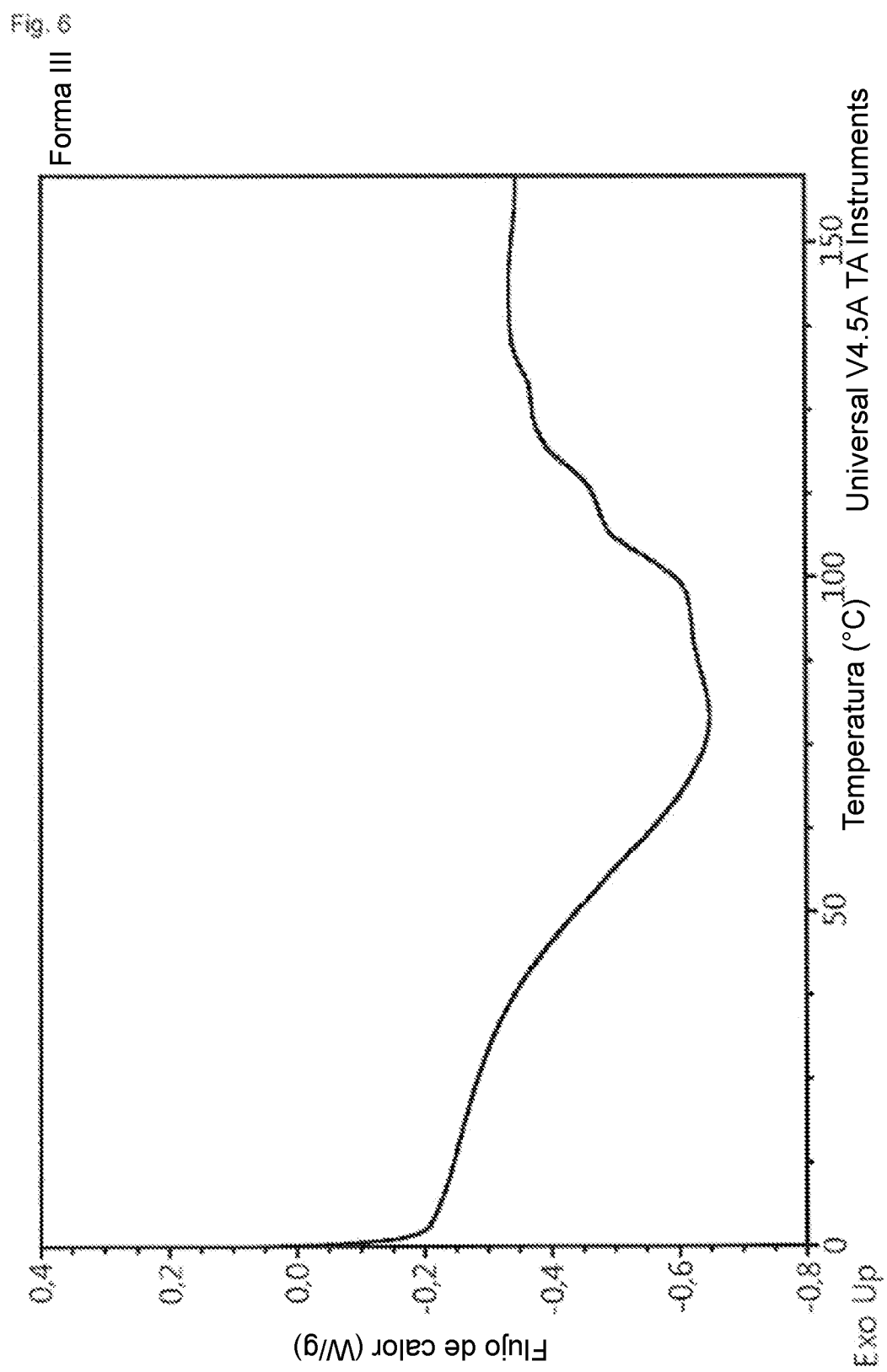
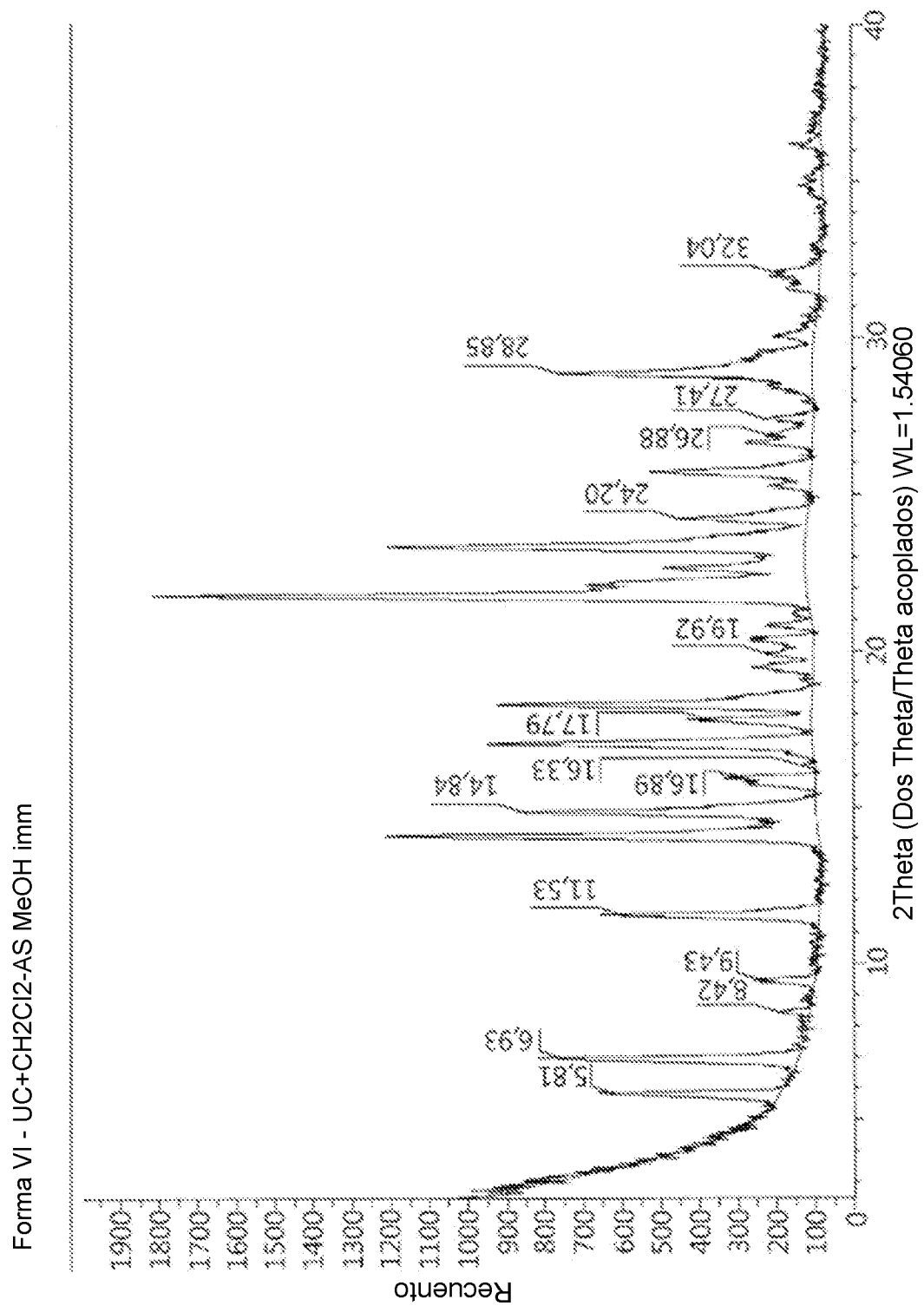


Fig. 7



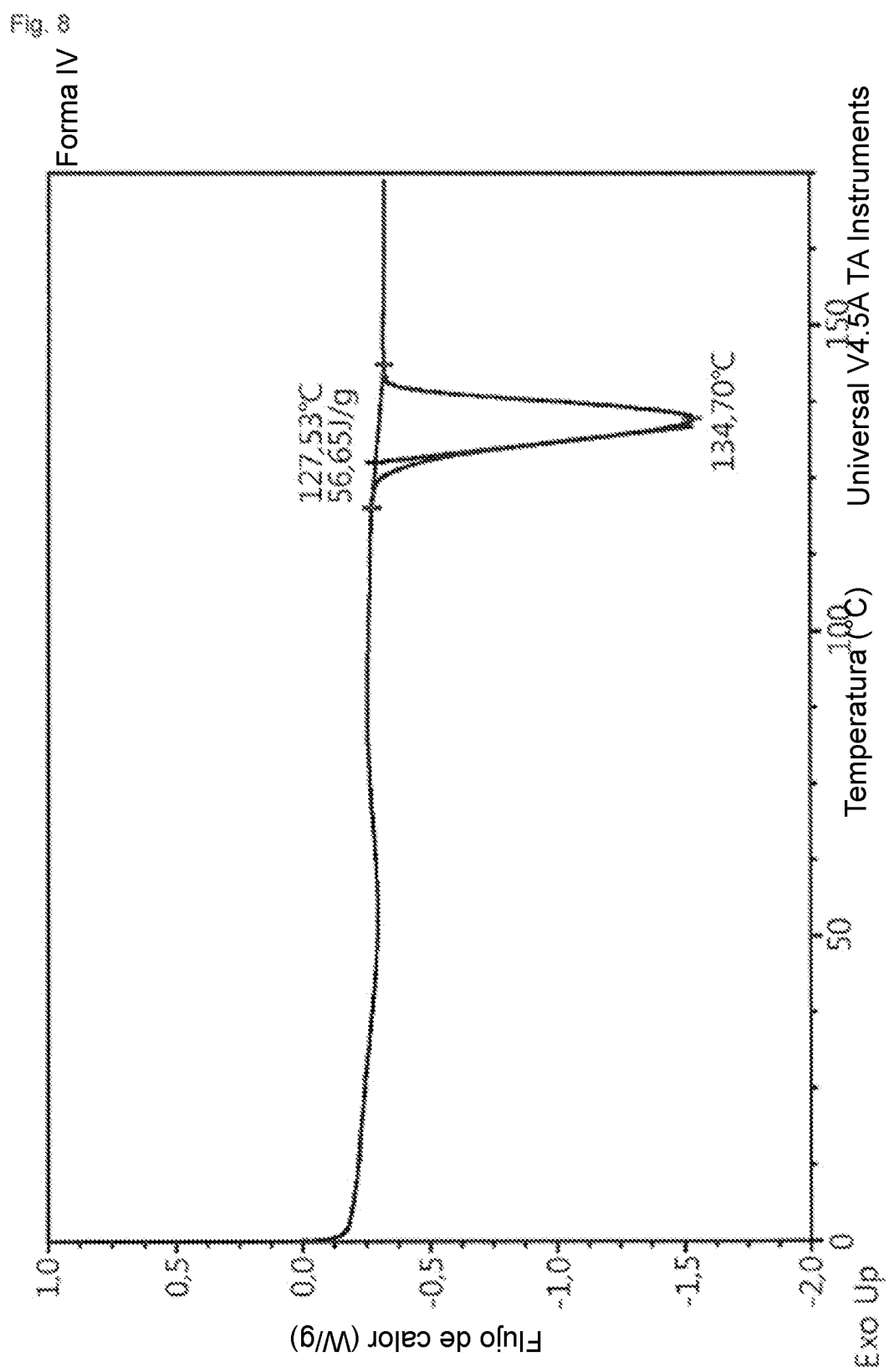


Fig. 9

Forma V - Evaporación de DMSO a TA

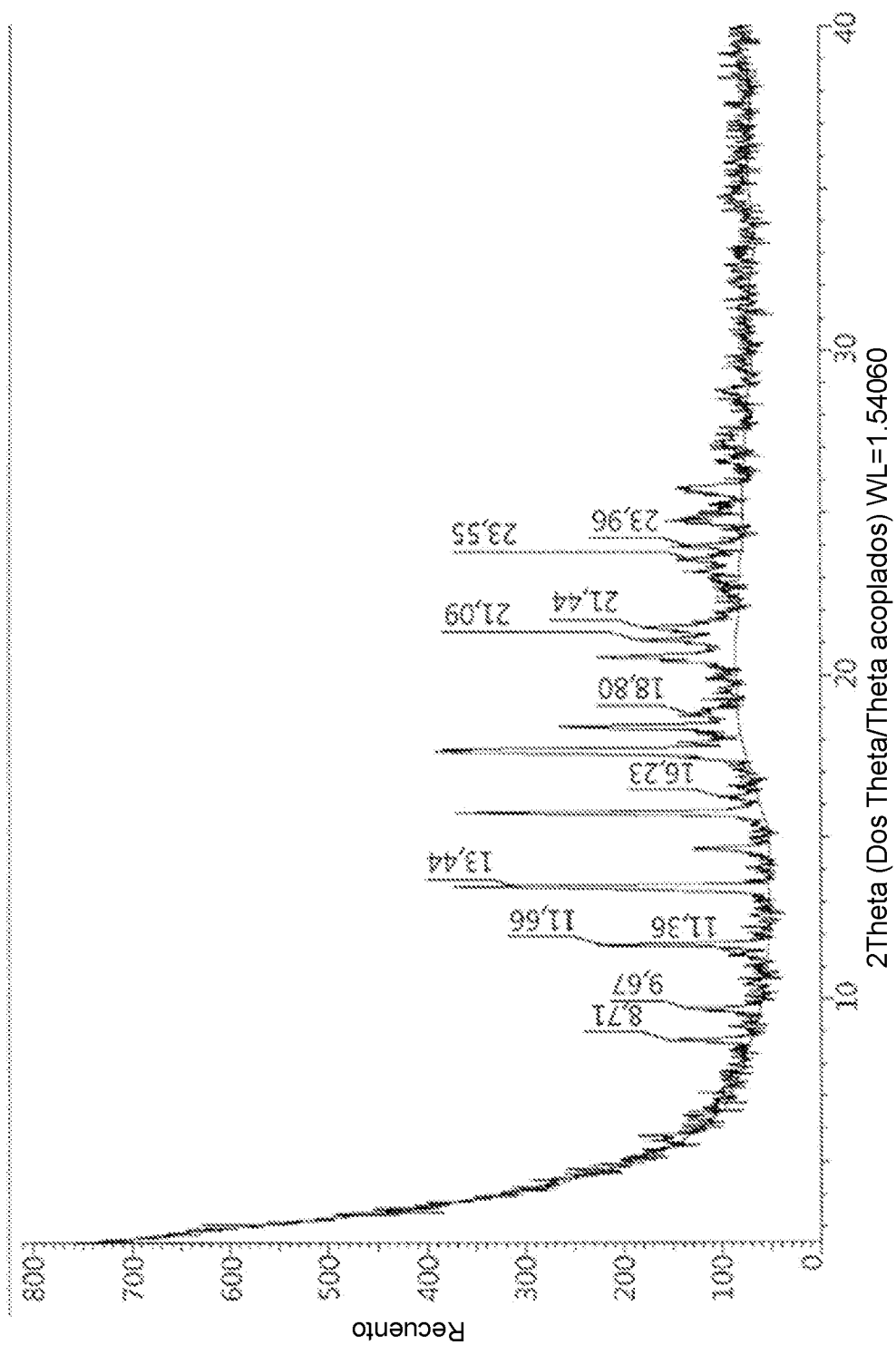


Fig. 10

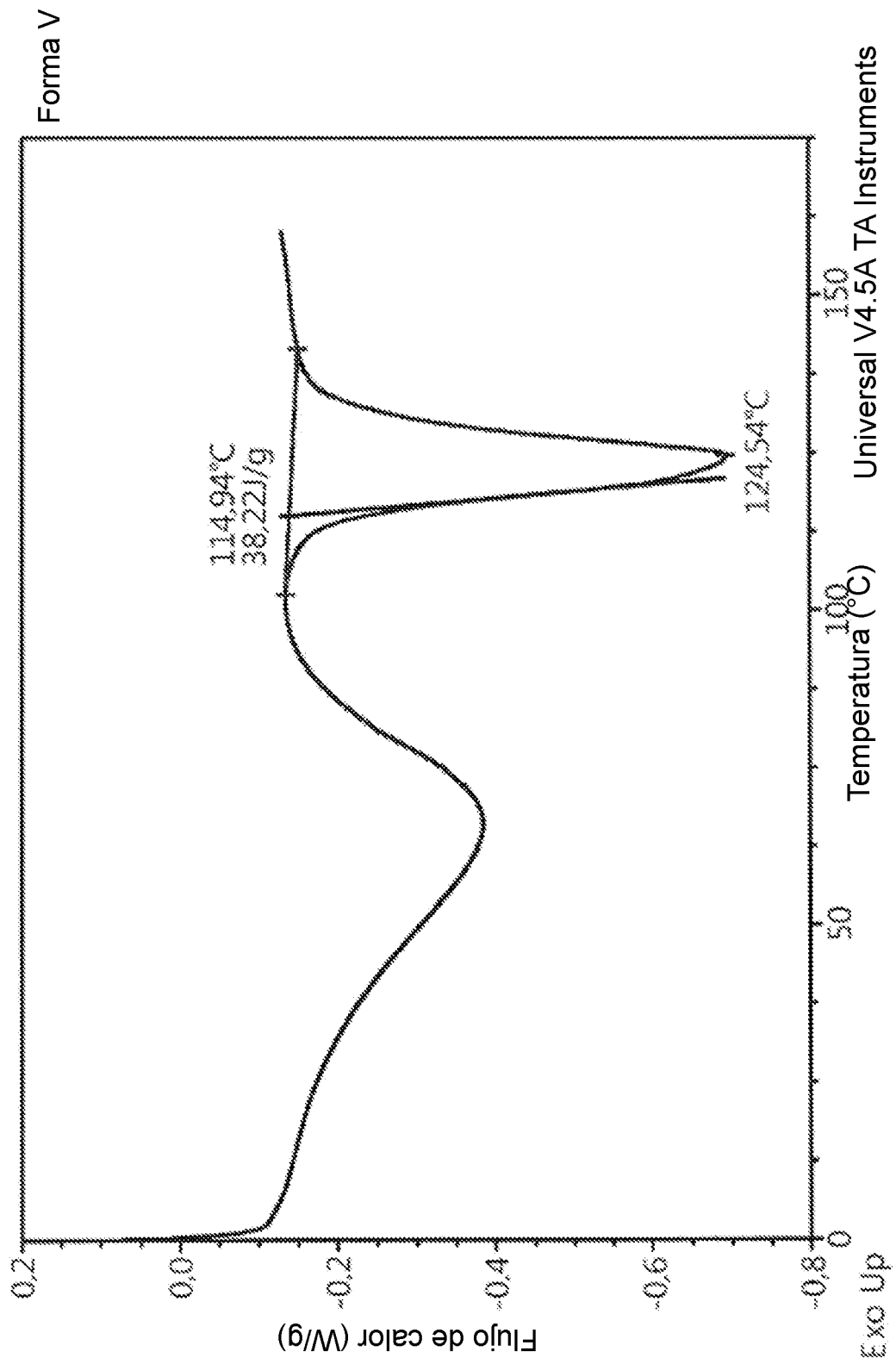


Fig. 11

Forma IV - UC+CH₂Cl₂-AS ACN

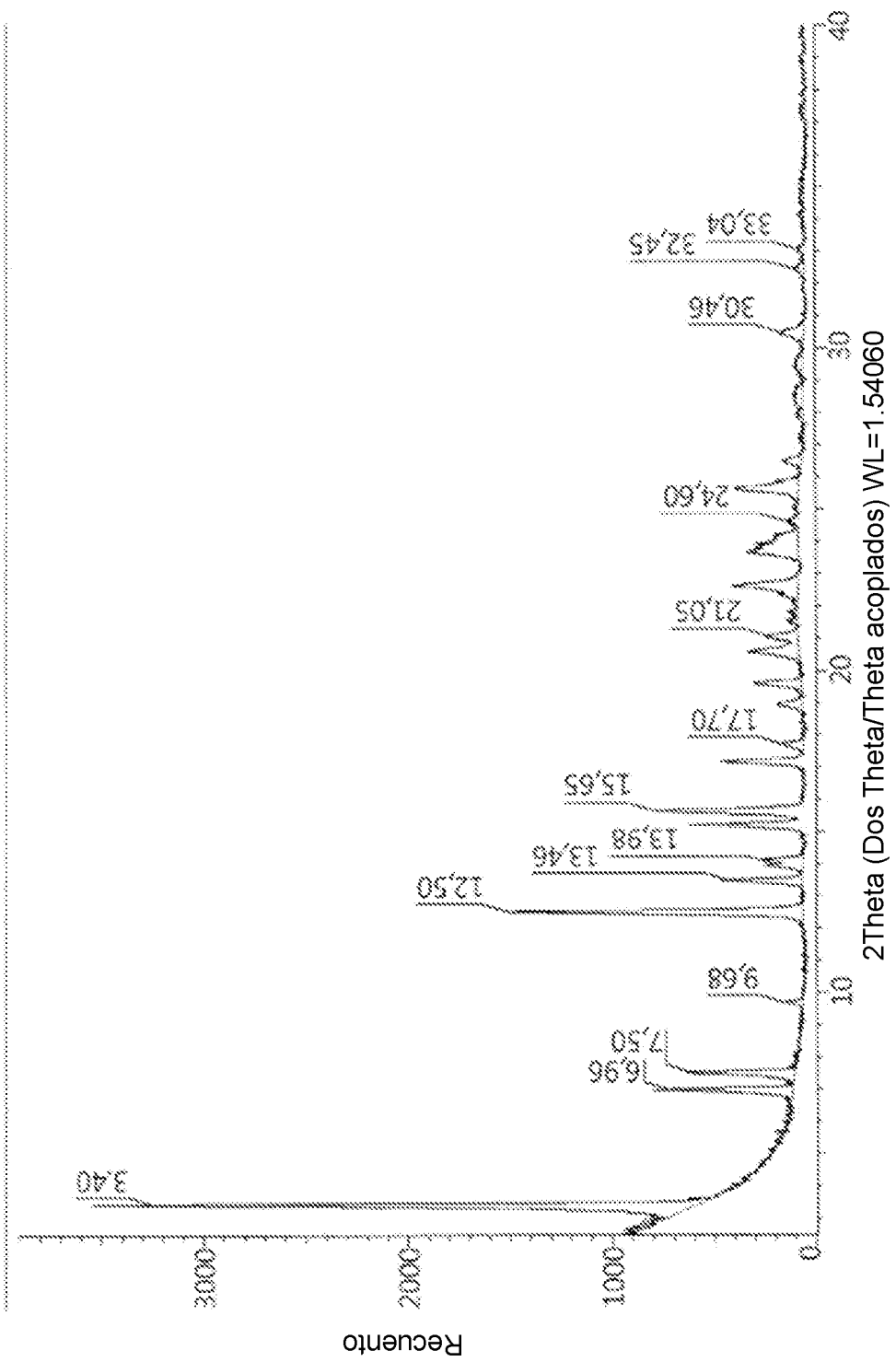


Fig. 12

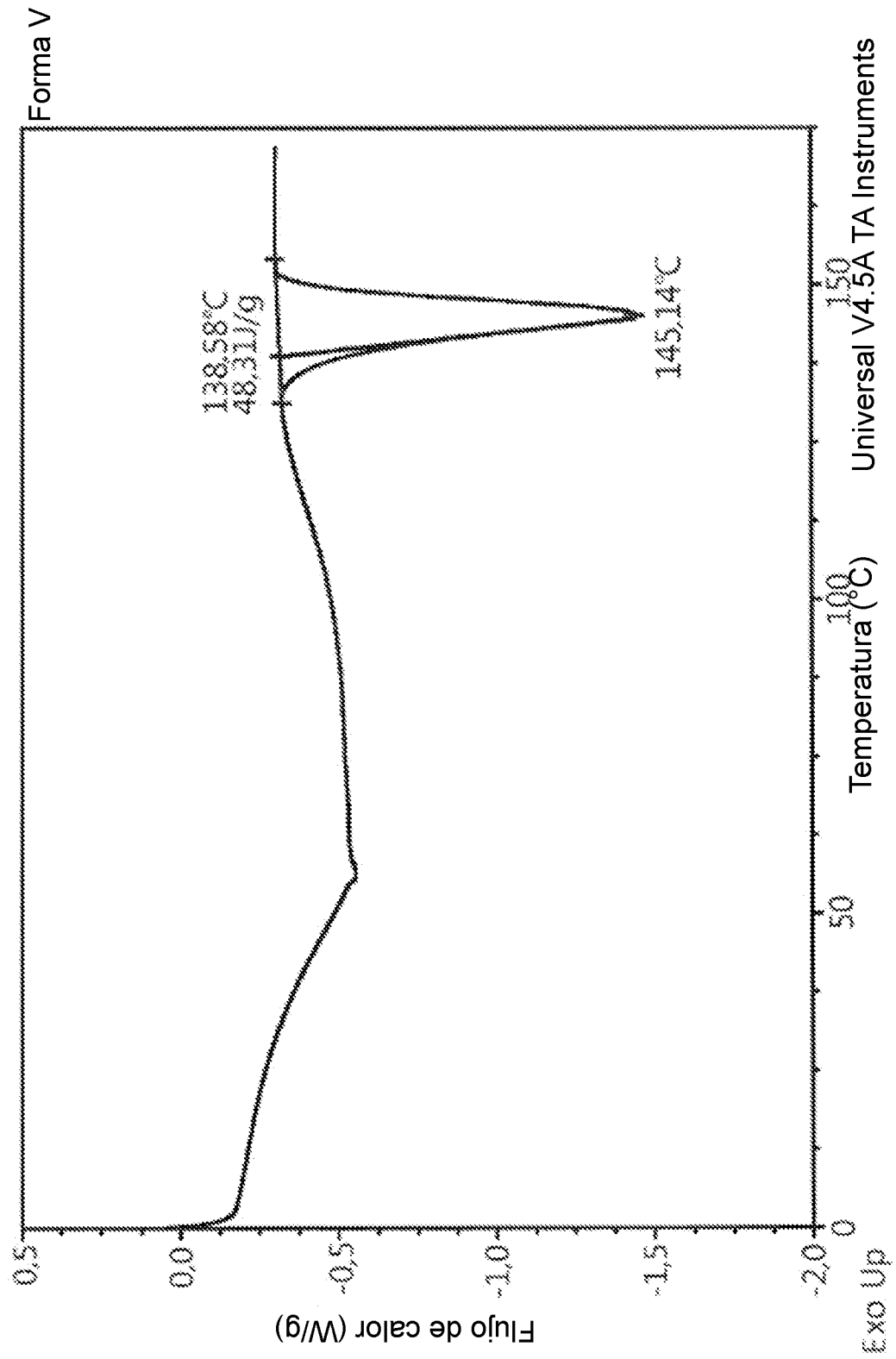


Fig. 13

Forma VII - Suspensión acuosa de agua imm

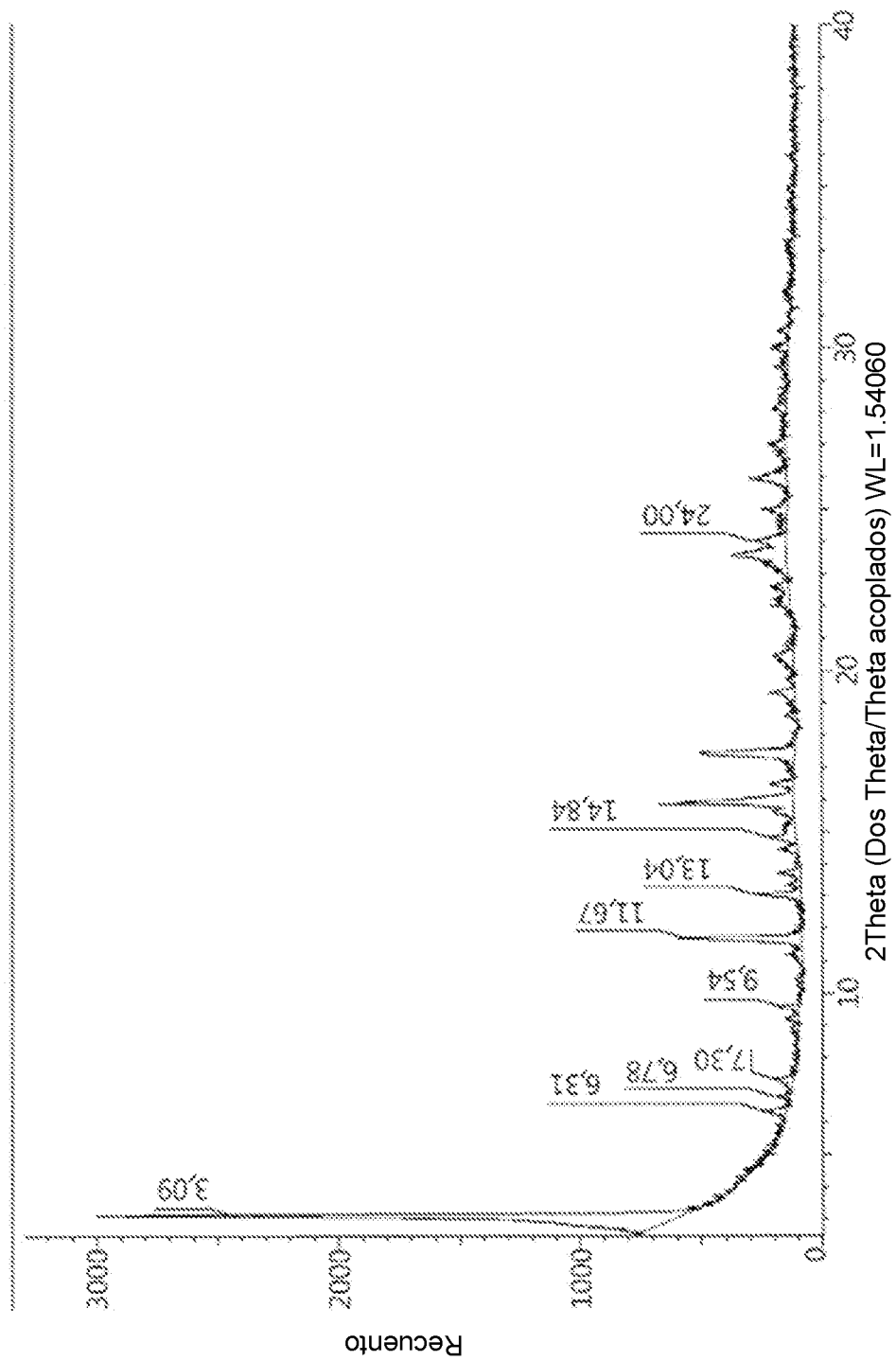


Fig. 14

