

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 420**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2019** **PCT/CN2019/106433**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2020** **WO20057549**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2019** **E 19862150 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3853217**

54 Título: **Forma cristalina de 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil) nicotinamida**

30 Prioridad:

18.09.2018 US 201862732994 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.10.2023

73 Titular/es:

BEIJING INNOCARE PHARMA TECH CO., LTD.
(100.0%)
Bldg. 8, Community No. 1, No. 8 Courtyard, Life
Park Road, ZGC Life Science Park, Changping
District
Beijing 102206, CN

72 Inventor/es:

CHEN, XIANGYANG;
WANG, ZUOPENG y
YU, LIQIN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 951 420 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 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil) nicotinamida

5 La presente invención se refiere a diferentes formas cristalinas de 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)nicotinamida.

Antecedentes de la invención

10 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)nicotinamida (compuesto I) es un inhibidor de la nicotinamida sustituido de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). La preparación del compuesto I y su uso en el tratamiento del cáncer, inflamación y enfermedad autoinmunitaria se describe en el documento WO 2015/028662.

15 El documento WO 2015/048662 A2 describe inhibidores de la nicotinamida sustituida de BTK y su preparación y uso en el tratamiento del cáncer, inflamación y enfermedad autoinmunitaria.

Breve descripción del dibujo

20 La figura 1 muestra un patrón de XRPD de tipo A.

La figura 2 muestra una curva de DSC de tipo A en forma de hidrato.

La figura 3 muestra una curva de TGA de tipo A en forma de hidrato.

25 La figura 4 muestra un patrón de XRPD de tipo B.

La figura 5 muestra una curva de DSC de tipo B.

La figura 6 muestra una curva de TGA de tipo B.

30 La figura 7 muestra un patrón de XRPD de tipo C.

La figura 8 muestra curvas de DSC y TGA de tipo C.

35 La figura 9 muestra un patrón de XRPD de tipo D.

La figura 10 muestra una curva de DSC de tipo D.

La figura 11 muestra una curva de TGA de tipo D.

40 La figura 12 muestra un patrón de XRPD de tipo E.

La figura 13 muestra un patrón de XRPD de tipo F.

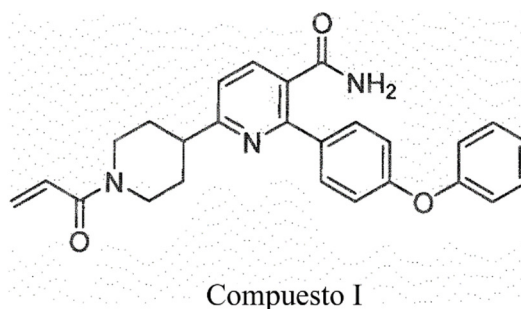
45 La figura 14 muestra una curva de DSC de tipo F.

La figura 15 muestra una curva de TGA de tipo F.

50 La figura 16 muestra la interconversión de formas cristalinas de tipo A-F.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción se refiere a formas cristalinas específicas de 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)nicotinamida (compuesto I). Las formas cristalinas del compuesto I tienen al menos una ventaja en la estabilidad, solubilidad e higroscopicidad, y son adecuadas para investigación y fabricación farmacéutica.



Las formas cristalinas A, B, C, D y E no están incluidas en la expresión de las reivindicaciones, pero su descripción es necesaria para comprender y preparar la forma cristalina F de la presente invención.

Forma cristalina de tipo A

Una forma cristalina de tipo A, que no está incluida en la expresión de las reivindicaciones, se prepara a partir de un material de partida, compuesto I, tal como se describe en el documento WO 2015/048662. Puede prepararse una forma cristalina de tipo A disolviendo el material de partida, compuesto I, en diclorometano; luego precipitar con acetato de etilo.

La XRPD de tipo A se muestra en la figura 1, que muestra los picos más intensos a los valores de 2theta de $5,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Además, la XRPD de tipo A muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de $19,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Además, la XRPD de tipo A muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de $13,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Los datos de XRPD de tipo A se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

2theta	Espaciado d	Intensidad (%)
5,39	16,41	100,00
8,41	10,51	77,19
10,11	8,75	19,53
11,06	8,00	15,79
13,23	6,69	17,33
13,64	6,49	4,27
14,29	6,20	9,80
16,08	5,51	27,72
16,35	5,42	21,31
17,71	5,01	13,12
18,69	4,75	64,74
19,14	4,64	43,60
21,02	4,23	16,01
21,85	4,07	22,24
23,25	3,83	8,69
23,61	3,77	7,55
25,25	3,53	5,99
26,82	3,32	4,31
29,59	3,02	3,00

El tipo A es una forma isomórfica, es decir, que tiene cavidades/huecos en la estructura cristalina para permitir la participación de diversas moléculas huésped con un tamaño apropiado. Las formas isomórficas tienen estructuras de red cristalina similares y sustancialmente el mismo patrón de XRPD.

Dependiendo de las condiciones de preparación, tales como tipos de disolvente, secado, etc., el tipo A puede ser un anhidrato, un solvato o un hidrato. Tienen sustancialmente los mismos patrones de XRPD

El tipo A hidratado muestra dos picos endotérmicos cuando se calienta hasta aproximadamente 63 °C (temperatura de inicio) y 99 °C (temperatura de inicio); las temperaturas máximas son de 70,3 y 105,7 °C, respectivamente. La curva de DSC se representa en la figura 2.

El tipo A anhidro muestra un pico endotérmico cuando se calienta hasta aproximadamente 97 °C (temperatura de inicio) con la temperatura máxima a 105,7 °C.

El tipo A hidratado muestra una pérdida de peso del 2,8 % cuando se calienta hasta 250 °C, y la curva de TGA se representa en la figura 3.

El tipo A anhidro muestra una pérdida de peso del 2,2 % cuando se calienta hasta 200 °C en la curva de TGA.

El tipo A muestra una solubilidad de 0,013 mg/ml después del equilibrio en agua a temperatura ambiente durante 24 horas.

Forma cristalina de tipo B

La forma cristalina de tipo B, que no está incluida en la expresión de las reivindicaciones, puede prepararse a partir del tipo A mediante diferentes métodos de cristalización, por ejemplo, adición de antidisolventes y enfriamiento lento y suspensión.

La XRPD de tipo B se muestra en la figura 4, que muestra los picos más intensos a los valores de 2theta de 16,1°±0,2°, 22,1°±0,2°, 21,6°±0,2°.

Además, la XRPD de tipo B muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de 8,8°±0,2°, 13,6°±0,2°, 23,2°±0,2°.

Además, la XRPD de tipo B muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de 17,6°±0,2°, 14,5°±0,2°, 24,5°±0,2°.

Los datos de XRPD de tipo B se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

2theta	Espaciado d	Intensidad (%)
8,83	10,01	45,83
13,57	6,53	36,35
14,51	6,10	20,80
15,03	5,89	10,88
16,06	5,52	100,00
17,69	5,01	6,28
20,99	4,23	20,08
21,58	4,12	47,22
22,06	4,03	72,29
23,17	3,84	26,40
23,51	3,78	8,45
24,50	3,63	9,17
26,75	3,33	5,00
28,16	3,17	8,63
31,00	2,88	8,41
33,20	2,70	8,08

El tipo B es un anhidrato.

El tipo B muestra un pico endotérmico cuando se calienta hasta aproximadamente 164 °C (temperatura de inicio), y la curva de DSC se representa en la figura 5.

El tipo B muestra una pérdida de peso del 3,0 % cuando se calienta hasta 150 °C, y la curva de TGA se representa en la figura 6.

El tipo B muestra una solubilidad de 0,006 mg/ml después del equilibrio en agua a temperatura ambiente durante 24 horas.

5 Forma cristalina de tipo C

La forma cristalina de tipo C, que no está incluida en la expresión de las reivindicaciones, puede prepararse a partir del tipo A mediante diferentes métodos de cristalización tales como evaporación lenta, enfriamiento lento, suspensión y difusión líquido-vapor en diferentes sistemas de disolventes.

10 La XRPD de tipo C se muestra en la figura 7, que muestra los picos más intensos a los valores de 2theta de $8,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $5,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

15 Además, la XRPD de tipo C muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de $16,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Además, la XRPD de tipo C muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de $21,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

20 Los datos de XRPD de tipo C se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.

2theta	Espaciado d	Intensidad (%)
5,40	16,37	57,16
8,37	10,56	100,00
9,04	9,79	4,48
11,08	7,98	5,22
13,26	6,68	11,05
13,67	6,48	2,01
14,32	6,18	11,76
16,08	5,51	26,99
16,27	5,45	30,98
17,26	5,14	9,00
17,66	5,02	12,67
18,10	4,90	7,36
18,65	4,76	24,56
19,08	4,65	22,51
19,83	4,48	4,25
20,58	4,32	3,32
20,95	4,24	4,56
21,34	4,16	14,04
21,75	4,09	22,38
22,35	3,98	3,19
23,08	3,85	2,37
23,62	3,77	5,59
24,15	3,69	1,98
24,54	3,63	2,37
24,81	3,59	2,46
25,20	3,53	5,64
26,87	3,32	2,24
27,35	3,26	2,70
29,89	2,99	2,50
32,74	2,74	1,23

25 El tipo C es una forma isomórfica, es decir, que tiene cavidades/huecos en la estructura cristalina para permitir la participación de diversas moléculas huésped con un tamaño apropiado.

El tipo C muestra un pico endotérmico cuando se calienta hasta aproximadamente 116 °C (temperatura de inicio). El tipo C muestra una pérdida de peso escalonado de un 8,3 % entre 70 °C y 150 °C. Las curvas de DSC y TGA se representan en la figura 8.

- 5 El tipo C y A poseen patrones de XRPD similares excepto las discrepancias en la región de 15-20°. El tipo C y A están potencialmente en la misma familia de cristales, es decir, con estructura de red cristalina similar.

Forma cristalina de tipo D

- 10 La forma cristalina de tipo D, que no está incluida en la expresión de las reivindicaciones, puede prepararse a partir del tipo A mediante evaporación lenta a partir de metanol a temperatura ambiente.

La XRPD de tipo D se muestra en la figura 9, que muestra los picos más intensos a los valores de 2theta de $5,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

- 15 Además, la XRPD de tipo D muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de $19,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

- 20 Además, la XRPD de tipo D muestra además uno o más picos característicos a valores de 2theta de $20,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Los datos de XRPD de tipo D se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

25

2theta	Espaciado d	Intensidad (%)
2,96	29,80	52,55
5,25	16,84	100,00
6,78	13,04	11,85
10,52	8,41	19,75
11,67	7,58	9,85
12,19	7,26	14,47
12,61	7,02	24,19
15,02	5,90	94,65
15,81	5,61	31,14
18,18	4,88	30,09
18,89	4,70	42,66
20,27	4,38	22,09
20,90	4,25	18,75
25,16	3,54	7,42
30,31	2,95	6,91

El tipo D es un hidrato.

- 30 El tipo D muestra dos picos endotérmicos cuando se calienta hasta aproximadamente 75 °C (temperatura de inicio) y 109 °C (temperatura de inicio), y la curva de DSC se representa en la figura 10.

El tipo D muestra una pérdida de peso del 7,1 % cuando se calienta hasta 100 °C, y la curva de TGA se representa en la figura 11.

- 35 El tipo D muestra una solubilidad de 0,018 mg/ml después del equilibrio en agua a temperatura ambiente durante 24 horas.

Forma cristalina de tipo E

- 40 El tipo E, que no se incluye en la expresión de las reivindicaciones, puede prepararse purgando el tipo D bajo N₂ o calentando el tipo D por encima de 100 °C.

La XRPD de tipo E se muestra en la figura 12, que muestra picos característicos a los valores de 2theta de $21,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

45

Además, la XRPD de tipo E muestra además uno o más picos característicos a valores de 2θ de $17,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Además, la XRPD de tipo E muestra además uno o más picos característicos a valores de 2θ de $3,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Los datos de XRPD de tipo E se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

2theta	Espaciado d	Intensidad (%)
3,51	25,18	54,63
5,06	17,45	37,86
7,00	12,63	15,73
7,47	11,83	14,79
10,15	8,72	40,13
10,68	8,29	22,10
12,44	7,12	24,11
14,10	6,28	39,63
15,03	5,89	89,81
16,13	5,50	58,50
16,27	5,45	64,29
17,69	5,01	91,92
18,41	4,82	45,67
19,69	4,51	93,87
20,66	4,30	96,16
21,42	4,15	100,00
22,18	4,00	61,56
23,67	3,76	36,26
24,89	3,58	30,86
25,65	3,47	19,45
27,50	3,24	13,61
30,19	2,96	19,71
32,86	2,73	5,63

El tipo E es un anhidrato.

Forma cristalina de tipo F

El tipo F puede prepararse a partir del tipo A, B o D, mediante suspensión en un disolvente o una mezcla de disolventes (por ejemplo, metanol, etanol, acetonitrilo, metanol/agua o etanol/agua).

La XRPD de tipo F de la presente invención se muestra en la figura 13, que muestra los picos más intensos a los valores de 2θ de $18,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $12,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $22,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Además, la XRPD de tipo F muestra además uno o más picos característicos a valores de 2θ de $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Además, la XRPD de tipo F muestra además uno o más picos característicos a valores de 2θ de $23,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $6,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Los datos de XRPD de tipo F se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

2theta	Espaciado d	Intensidad (%)
6,18	14,30	47,96
11,20	7,90	6,61
11,85	7,47	33,51

12,38	7,15	77,36
12,88	6,87	3,98
13,43	6,59	16,62
14,25	6,22	20,00
14,64	6,05	11,77
15,03	5,89	6,50
16,05	5,52	15,91
17,89	4,96	30,09
18,75	4,73	100,00
18,96	4,68	35,16
19,48	4,56	7,84
19,75	4,50	15,42
20,12	4,41	43,61
21,16	4,20	6,47
21,52	4,13	7,51
21,81	4,07	9,82
22,03	4,04	15,23
22,81	3,90	47,92
23,61	3,77	20,50
23,86	3,73	20,57
24,74	3,60	6,37
25,94	3,43	4,67
26,38	3,38	3,62
26,87	3,32	13,70
27,22	3,28	5,36
27,65	3,23	11,63
29,22	3,06	4,23
29,66	3,01	6,86
31,28	2,86	8,51
32,54	2,75	2,45
34,24	2,62	0,99
35,03	2,56	1,43
37,95	2,37	2,10

El tipo F es un anhidrato.

- 5 El tipo F de la presente invención muestra un pico endotérmico cuando se calienta hasta aproximadamente 161 °C (temperatura de inicio), y la curva de DSC se representa en la figura 14.

El tipo F de la presente invención muestra una pérdida de peso del 1,5 % cuando se calienta hasta 200 °C, y la curva de TGA se representa en la figura 15.

- 10 El tipo F de la presente invención muestra una solubilidad de 0,004 mg/ml después del equilibrio en agua a temperatura ambiente durante 24 horas.

Composición farmacéutica

- 15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del tipo F y un portador farmacéuticamente aceptable.

La forma cristalina de tipo F es útil como un principio activo farmacéutico (API) en una composición farmacéutica.

- 20 Los portadores farmacéuticamente aceptables, que son componentes inactivos, pueden seleccionarse por los expertos en la técnica usando criterios convencionales. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, disoluciones micelares, geles y pomadas no acuosos. Los portadores farmacéuticamente aceptables también pueden contener componentes que incluyen, pero no se limitan a, solución salina y disoluciones de electrolitos acuosos; agentes osmóticos iónicos y no iónicos tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol y dextrosa; agentes de ajuste del pH y tampones tales como sales de hidróxido, fosfato, citrato, acetato, borato y trolamina; antioxidantes tales como sales, ácidos y/o bases de
- 25

bisulfito, sulfito, metabisulfito, tiosulfito, ácido ascórbico, acetilcisteína, cisteína, glutatión, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, tocoferoles y palmitato de ascorbilo; tensioactivos tales como lecitina, fosfolípidos, que incluyen pero no se limitan a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol; poloxámeros y poloxaminas, polisorbatos tales como polisorbato 80, polisorbato 60 y polisorbato 20, poliéteres tales como polietilenglicoles y polipropilenglicoliglicoles; polivinilos tales como poli(alcohol vinílico) y povidona; derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y sus sales; derivados del petróleo tales como aceite mineral y vaselina blanca; grasas tales como lanolina, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de soja; mono-, di- y triglicéridos; polímeros de ácido acrílico tales como gel de carboximetilpolimetileno, y copolímero de acrilato reticulado modificado hidrófobamente; polisacáridos tales como dextranos y glucosaminoglicanos tales como hialuronato de sodio. Tales portadores farmacéuticamente aceptables pueden conservarse contra la contaminación bacteriana usando conservantes bien conocidos, estos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, ácido etilendiaminotetraacético y sus sales, cloruro de bencetonio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, timerosal y alcohol fenilético, o pueden formularse como una formulación no conservada para un uso individual o múltiple.

Por ejemplo, una formulación de comprimidos o una formulación de cápsulas de forma de tipo F del compuesto I puede contener otros excipientes que no tienen bioactividad y ninguna reacción con el compuesto activo. Los excipientes de un comprimido pueden incluir cargas, aglutinantes, lubricantes y deslizantes, desintegrantes, agentes humectantes y modificadores de la velocidad de liberación. Los aglutinantes promueven la adhesión de partículas de la formulación y son importantes para una formulación de comprimido. Los ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, goma de karaya, almidón y goma de tragacanto, poli(ácido acrílico) y polivinilpirrolidona.

Por ejemplo, una formulación de parche de forma de tipo F del compuesto I puede comprender algunos componentes inactivos tales como 1,3-butilenglicol, aminoacetato de dihidroxialuminio, edetato de disodio, D-sorbitol, gelatina, caolín, metilparabeno, polisorbato 80, povidona, propilenglicol, propilparabeno, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilato de sodio, ácido tartárico, dióxido de titanio y agua purificada. Una formulación de parche también puede contener un potenciador de la permeabilidad de la piel, tal como ésteres de lactato (por ejemplo, lactato de laurilo) o monoetil éter de dietilenglicol.

Las formas cristalinas de tipo A, tipo B, tipo D y tipo F muestran al menos una ventaja en la estabilidad, solubilidad e higroscopicidad, y son adecuadas para investigación y fabricación farmacéutica.

El tipo F es estable después del almacenamiento a 80 °C (cerrado) durante 1 día y 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % de HR (abierto) durante 1 semana. El tipo F muestra una absorción de agua del 1,2 % al 80 % de HR y es ligeramente higroscópico, y el tipo F no muestra cambio de forma después de la prueba de DVS.

Los experimentos de competencia en suspensión confirmaron que el tipo A, B y D se convirtieron en el tipo F anhidrato después de la suspensión en diversos sistemas de disolventes. El tipo A y F mostraron una estabilidad física y química relativamente buena en condiciones de 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR durante una semana, excepto que el tipo D se convirtió en la mezcla de tipo B y D bajo 80 °C durante 1 día. La solubilidad en equilibrio del tipo A, B, D y F en H₂O es 0,013, 0,006, 0,018 y 0,004 mg/ml. La DVS confirmó que el tipo B y F son ligeramente higroscópicos, el tipo A es higroscópico y el tipo D es un hidrato relativamente estable. La cristalinidad del tipo A se redujo después de almacenarse al 92,5 % de HR durante aproximadamente 17 días.

El tipo F es la forma termodinámicamente más estable que el tipo A/B/D entre TA y 50/70 °C.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, mientras que las formas cristalinas A, B, C, D y E no están incluidas en la expresión de las reivindicaciones, pero su descripción es necesaria para comprender y preparar la forma cristalina F de la presente invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitativos.

Ejemplos

Se realizaron estudios de XRPD usando un difractómetro de rayos X de polvo de Panalytical Empyrean. Los parámetros de la difracción de rayos X de polvo de la presente descripción son los siguientes:

Reflexión de rayos X: Cu, K α

K α 1 (Å): 1,540598; K α 2 (Å): 1,544426

Relación de intensidad K α 2/K α 1: 0,50

Tensión: 45 (kV)

Corriente: 40 (mA)

Intervalo de barrido: desde 3,0 grados hasta 40,0 grados

Los datos de DSC en la presente descripción se obtuvieron mediante un dispositivo TA Q2000. Los parámetros del método de DSC de la presente descripción fueron los siguientes:

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Gas de purga: nitrógeno

Los datos de TGA en la presente descripción se obtienen mediante un dispositivo TA Q5000. Los parámetros del método de TGA de la presente descripción fueron los siguientes:

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Gas de purga: nitrógeno

Los datos de sorción dinámica de vapor (DVS) en la presente descripción se obtuvieron mediante un dispositivo DVS Intrinsic de SMS (Surface Measurement Systems). Los parámetros del método de sorción dinámica de vapor (DVS) de la presente descripción fueron los siguientes:

Temperatura: 25 °C

Gas y velocidad de flujo: nitrógeno, 200 ml/min

dm/dt: 0,002 %/min

Intervalo de HR: 0 % de HR-95 % de HR

Ejemplo 1. Preparación del tipo A

El material de partida, compuesto I, se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 3 del documento WO2015/048662. El material de partida, compuesto I, se disolvió en diclorometano; luego se añadió acetato de etilo gota a gota con agitación hasta que el sólido se precipitó. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo.

Los datos de XRPD del tipo A comprenden picos de difracción enumerados en la tabla 1. El patrón de XRPD se presenta en la figura 1. La curva de DSC se presenta en la figura 2. La curva de TGA se presenta en la figura 3.

Ejemplo 2. Preparación del tipo B

El tipo B puede prepararse mediante los siguientes métodos diferentes. Los datos de XRPD de diferentes preparaciones son todos similares (conteniendo los mismos picos de difracción principales).

Se disolvieron 15,1 mg del tipo A en 0,4 ml de N-metilpirrolidona y luego se añadieron 4 ml de H₂O gota a gota con agitación para dar una suspensión. El tipo B se obtuvo mediante centrifugación, seguido de secado. Los datos de XRPD del tipo B preparados mediante este método comprenden picos de difracción tal como se muestra en la tabla 2. El patrón de XRPD se presenta en la figura 4. La curva de DSC se presenta en la figura 5. La curva de TGA se presenta en la figura 6.

Se disolvieron 15,1 mg del tipo A en 1,4 ml de acetonitrilo y luego se añadieron 8 ml de H₂O gota a gota con agitación para dar una suspensión. El tipo B se obtuvo mediante centrifugación, seguido de secado.

Se añadieron 25,2 mg del tipo A en 2,0 ml de acetonitrilo/F₂O (1:1, v/v) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la filtración, el filtrado se enfrió lentamente hasta 5 °C a 0,1 °C/min para dar una suspensión. El tipo B se obtuvo mediante centrifugación, seguido de secado.

Se añadieron 15,0 mg del tipo A en 0,5 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El tipo B se obtuvo mediante centrifugación, seguido de secado.

Se añadieron 15,0 mg del tipo A en 0,5 ml de acetonitrilo/H₂O (1:1, v/v) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El tipo B se obtuvo mediante centrifugación, seguido de secado.

Se añadieron 15,6 mg del tipo A en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El tipo B se obtuvo mediante centrifugación y secado.

Se añadieron 79,7 mg del tipo A en 3,5 ml de etanol y luego se filtraron. Al filtrado se le añadió 1 mg de semillas del tipo B, seguido de la adición de 14 ml de H₂O gota a gota a temperatura ambiente para dar una suspensión. El tipo B se obtuvo mediante centrifugación, seguido de secado.

5 Ejemplo 3. Preparación del tipo C

Se añadieron 14,9 mg del tipo A en 0,3 ml de metil isobutil cetona y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 72 horas. El tipo C se obtuvo mediante centrifugación, seguido de secado.

10 Ejemplo 4. Preparación del tipo D

Se disolvieron 14,4 mg del tipo A en 0,6 ml de metanol, la disolución se filtró y se evaporó a temperatura ambiente para obtener el tipo D. Los datos de XRPD del tipo D preparados en este ejemplo comprenden picos de difracción enumerados en la tabla 4. El patrón de XRPD se presenta en la figura 9.

15 Ejemplo 5. Preparación del tipo E

El tipo E sólo se observó *in situ* después de purgar la muestra de tipo D hidrato bajo N₂ a 30 °C durante 30 minutos o calentar hasta 105 °C. El patrón de XRPD del tipo E se presenta en la figura 12.

20 Ejemplo 6. Preparación del tipo F

El tipo F puede prepararse mediante los siguientes métodos diferentes. Los datos de XRPD de diferentes preparaciones son todos similares (conteniendo los mismos picos de difracción principales).

25 Se añadieron 100,1 mg del tipo A en 2,5 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 días. El tipo F se obtuvo después de centrifugación y secado.

30 Se añadieron 100 mg del tipo A en 15 ml de agua. Después de la adición de 1 mg de semillas del tipo F, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El tipo F se obtuvo después de filtración a vacío y secado.

35 Se añadieron 20,9 mg del tipo A en 2 ml de n-propanol. Después de agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se filtró y al filtrado se le añadió 1 mg de semillas del tipo F, seguido de 12 ml de H₂O gota a gota a 50 °C con agitación. El tipo F se obtuvo mediante centrifugación y secado. Los datos de XRPD del tipo F preparados mediante este método comprenden picos de difracción enumerados en la tabla 6. El patrón de XRPD se presenta en la figura 13.

Ejemplo 7. Evaluación de estabilidad del tipo A

40 Se añadieron aproximadamente 10 mg de muestra de tipo A a cada vial de vidrio de 1,5 ml y se almacenaron a 80 °C (cerrados) durante 1 día, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abiertos) durante 1 semana, luego se sometieron a prueba para determinar la pureza mediante XRPD y HPLC. Los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 7.

45 Los patrones de XRPD del tipo A antes y después del almacenamiento a 80 °C durante 1 día, los patrones de XRPD del tipo A antes y después del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 1 semana, y los patrones de XRPD del tipo A antes y después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana todos muestran poco o ningún cambio.

50 Los resultados muestran que el tipo A no cambió a 80 °C (cerrado) durante 1 día, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abierto) durante 1 semana, y no hubo disminución en la pureza.

Tabla 7

Forma inicial	Pureza inicial (% del área)	80 °C/1 día		25 °C/60 % de HR/1 semana		40 °C/75 % de HR/1 semana	
		Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final	Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final	Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final
A	99,5	100,0	A	100,0	A	100,1	A

55 Ejemplo 8. Evaluación de estabilidad del tipo B

60 Se añadieron aproximadamente 4 mg de muestra de tipo B a cada vial de vidrio de 1,5 ml y se almacenaron a 80 °C (cerrados) durante 1 día, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abiertos) durante 1 semana, luego se sometieron a prueba para determinar la pureza mediante XRPD y HPLC. Los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 8.

Los patrones de XRPD del tipo B antes y después del almacenamiento a 80 °C durante 1 día, los patrones de XRPD del tipo B antes y después del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 1 semana, y los patrones de XRPD del tipo B antes y después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana todos muestran poco o ningún cambio.

Los resultados muestran que el tipo B no cambió a 80 °C (cerrado) durante 1 día, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abierto) durante 1 semana, y no hubo disminución en la pureza.

Tabla 8

Forma inicial	Pureza inicial (% del área)	80 °C/1 día		25 °C/60 % de HR/1 semana		40 °C/75 % de HR/1 semana	
		Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final	Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final	Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final
B	99,9	99,7	B	99,5	B	99,7	B

Ejemplo 9. Evaluación de higroscopicidad del tipo B

Se evaluaron aproximadamente 10 mg de muestra de tipo B en la presente descripción mediante higroscopicidad usando un instrumento de sorción dinámica de vapor (DVS), y se sometieron a prueba mediante XRPD antes y después de la prueba de DVS. Los resultados muestran que el tipo B tenía una absorción de agua del 0,5 % bajo el 80 % de HR, lo que indica que el tipo B es ligeramente higroscópico. Los patrones de XRPD de tipo B no cambiaron antes y después de la prueba de DVS.

La definición de higroscopicidad se refiere a la Farmacopea China de 2010 (condiciones de las pruebas: 25 °C±1 °C, 80 % de humedad relativa):

Deliquescente: se absorbe suficiente agua para formar un líquido

Muy higroscópico: el aumento en masa es igual o superior al 15 %

Higroscópico: el aumento en masa es inferior al 15 % e igual o superior al 2 %

Ligeramente higroscópico: el aumento en masa es inferior al 2 % e igual o superior al 0,2 %

No higroscópico: el aumento en masa es inferior al 0,2 %

Ejemplo 10. Evaluación de estabilidad del tipo D

Se añadieron aproximadamente 4 mg de muestra de tipo D a cada vial de vidrio de 1,5 ml y se almacenaron a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abierto) durante 1 semana, luego se sometieron a prueba para determinar la pureza mediante XRPD y HPLC. Los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 9.

Los patrones de XRPD del tipo D antes y después del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 1 semana, y los patrones de XRPD del tipo D antes y después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana todos muestran poco o ningún cambio. Sin embargo, los patrones de XRPD del tipo D antes y después del almacenamiento a 80 °C durante 1 día muestran el tipo D convertido en una mezcla de tipo B y D.

Los resultados muestran que el tipo D no cambió a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abierto) durante 1 semana, y no hubo disminución significativa en la pureza.

Tabla 9

Forma inicial	Pureza inicial (% del área)	25 °C/60 % de HR/1 semana		40 °C/75 % de HR/1 semana	
		Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final	Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final
D	99,7	99,9	D	99,9	D

Ejemplo 11. Evaluación de estabilidad del tipo F

Se añadieron aproximadamente 7 mg de muestra de tipo F a cada vial de vidrio de 1,5 ml y se almacenaron a 80 °C (cerrados) durante 1 día, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abierto) durante 1 semana, luego se sometieron a prueba para determinar la pureza mediante XRPD y HPLC. Los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 10.

Los patrones de XRPD del tipo F antes y después del almacenamiento a 80 °C durante 1 día, los patrones de XRPD del tipo F antes y después del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 1 semana, y los patrones de XRPD del tipo F antes y después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana todos muestran poco o ningún cambio.

Los resultados muestran que el tipo F no cambió a 80 °C (cerrado) durante 1 día, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR (abierto) durante 1 semana, y no hubo disminución en la pureza.

Tabla 10

Forma inicial	Pureza inicial (% del área)	80 °C/1 día		25 °C/60 % de HR/1 semana		40 °C/75 % de HR/1 semana	
		Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final	Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final	Pureza/pureza inicial (%)	Forma Final
F	100,0	100,0	F	100,0	F	100,0	F

Ejemplo 12. Evaluación de la higroscopicidad del tipo F

Se evaluaron aproximadamente 10 mg de muestra de tipo F mediante higroscopicidad usando un instrumento de sorción dinámica de vapor, y se sometieron a prueba mediante XRPD antes y después de la prueba de DVS. Los resultados muestran que el tipo F tenía una absorción de agua del 1,2 % bajo el 80 % de HR, lo que indica que el tipo F es ligeramente higroscópico. El tipo F no cambió después de la prueba de DVS.

Ejemplo 13. Solubilidad del tipo A en agua a temperatura ambiente

Se añadieron 10 mg de muestras de tipo A, B, D y F, cada una en un vial de vidrio de 1,5 ml, y luego se añadió 1,0 ml de agua. La mezcla se laminó a 25 rpm a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se centrifugó y se filtró para aislar el sobrenadante para las pruebas de concentración y pureza mediante HPLC y los sólidos residuales se caracterizaron mediante XRPD. La tabla 11 muestra el resumen de la evaluación de solubilidad de los tipos A, B, D y F.

Tabla 11.

Forma sólida	Solubilidad (mg/ml)	pH	Cambio de forma
Tipo A	0,013	7,4	Sí, a tipo B
Tipo B	0,006	7,7	No
Tipo D	0,018	8,0	No
Tipo F	0,004	6,9	No

Ejemplo 14. Resumen de caracterización de formas cristalinas de tipo A-F

La tabla 12 muestra un resumen de la caracterización de formas cristalinas de tipo A-F.

Tabla 12

Forma cristalina	Pérdida de peso en TGA (%)	Endoterma en DSC (°C, inicio)	Identidad de la forma
Tipo A	1,8	62,7*, 96,6	Anhidrato
Tipo B	1,9	161,6	Anhidrato
Tipo C	11,0	127,1	Solvato
Tipo D	3,7	52,3, 115,6*	Hidrato
Tipo E	NA	NA	Anhidrato
Tipo F	1,5	161,2	Anhidrato

*: temperatura máxima. NA: no disponible.

Ejemplo 15. Interconversión de formas cristalinas de tipo A-F

Se investigaron las relaciones entre formas cristalinas de tipo A-F mediante experimentos de competencia con calentamiento y en suspensión. El tipo A y el tipo C poseen similitud en los patrones de XRPD y el tipo C se identifica como un solvato isomórfico, lo que indica que el tipo A y el tipo C pueden pertenecer a la misma familia de cristales. El tipo D hidrato convertido a tipo E anhidrato después de deshidratación a temperatura elevada y convertido a tipo F anhidrato después de la suspensión en sistemas de disolventes de MeOH/H₂O (aw~0,5) y

EtOH/H₂O ($a_w=0\sim 1$) a TA (temperatura ambiente, 25 ± 2 °C). El solvato de tipo C podría convertirse en tipo B anhidrato después de la suspensión en H₂O a 50 °C durante aproximadamente 21 días. El tipo A y B anhidratos se convirtieron a tipo F después de la suspensión en ACN, EtOH, MeOH/H₂O (1:1, v/v) y H₂O desde TA hasta 50/70 °C. La relación de interconversión se muestra en la figura 16. El tipo F global es la forma anhidra más estable entre el tipo A/B/D/F identificada entre TA y 50/70 °C.

5

La invención, y la manera y el procedimiento de fabricación y uso, se describen ahora en términos completos, claros, concisos y exactos para permitir que cualquier persona experta en la técnica a la que pertenece, fabrique y use la misma. Debe entenderse que lo anterior describe realizaciones preferidas de la presente invención y que pueden realizarse modificaciones.

10

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)nicotinamida que tiene picos de difracción de rayos X a $6,2^{\circ} \pm 0,2$, $11,8^{\circ} \pm 0,2$, $12,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ grados 2θ (tipo F), y en donde el pico más intenso es a $18,7^{\circ} \pm 0,2$ grados 2θ .
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)nicotinamida según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

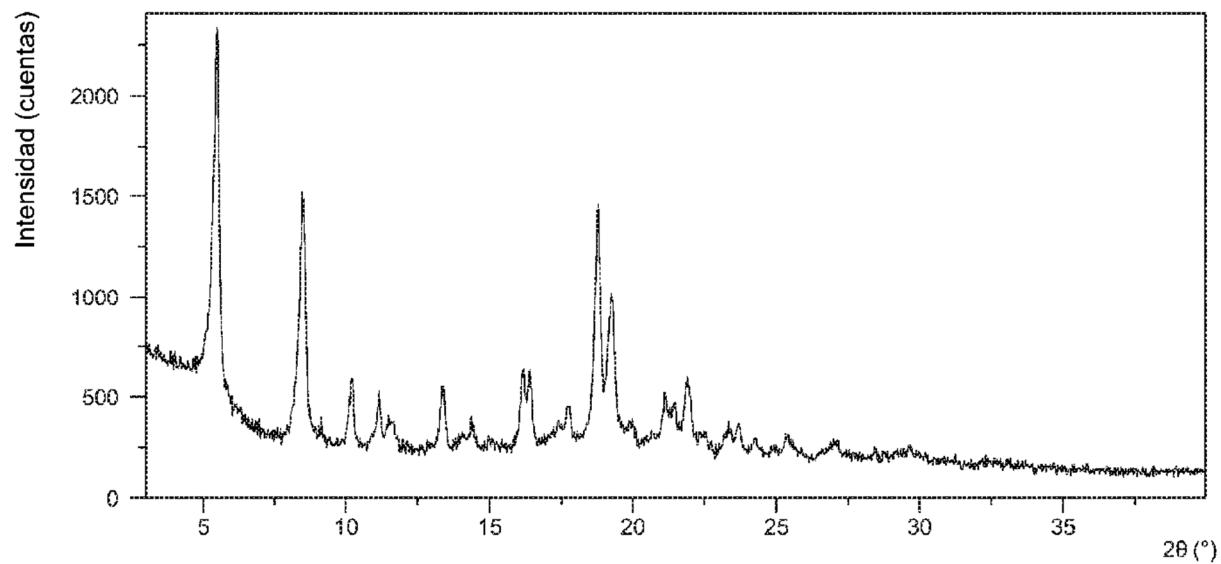


FIGURA 1

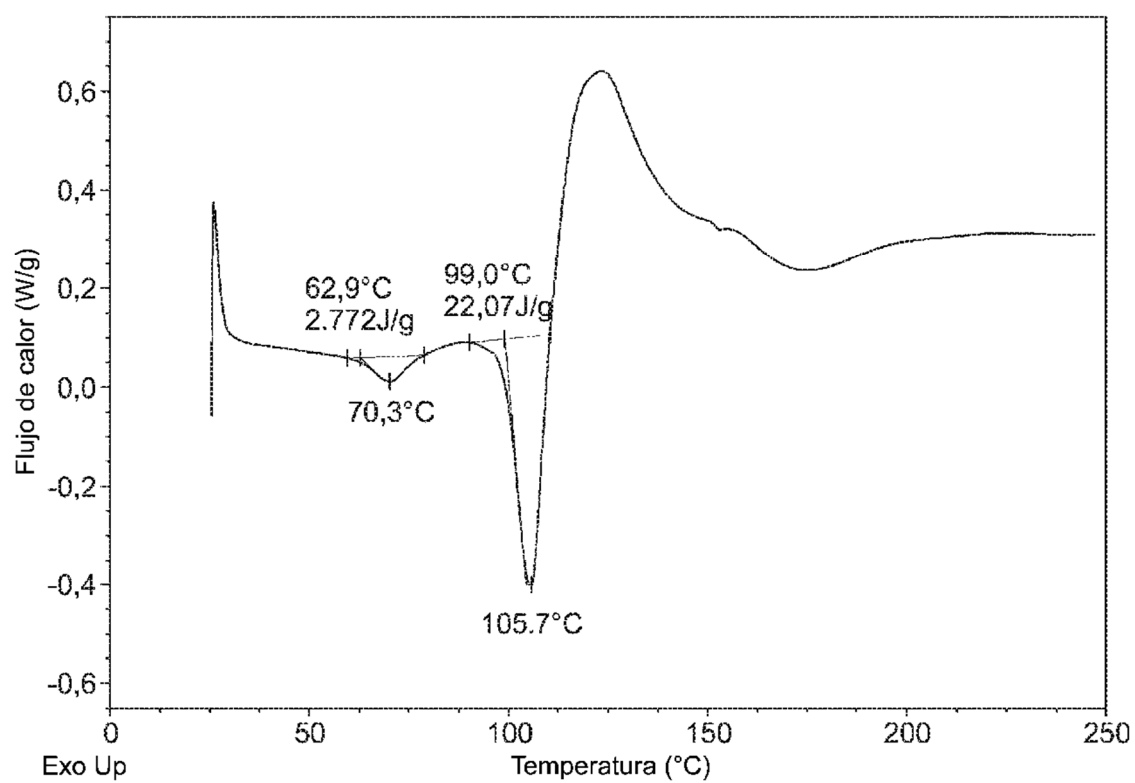


FIGURA 2

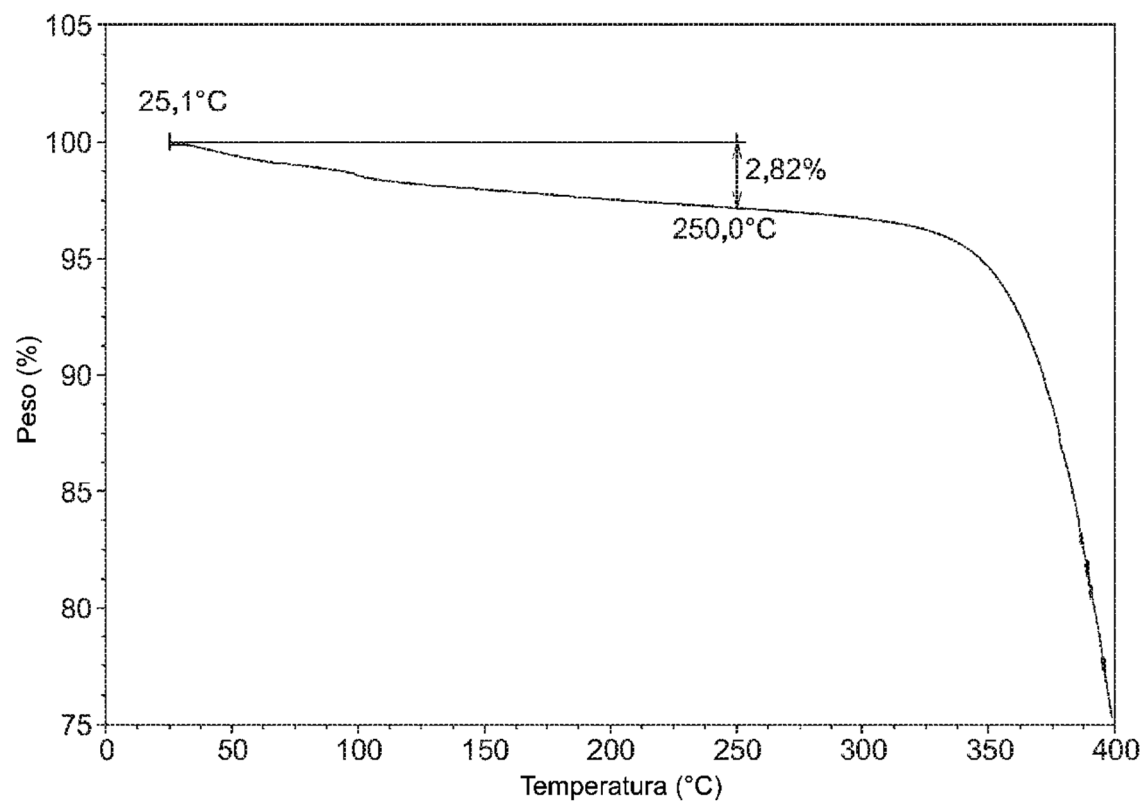


FIGURA 3

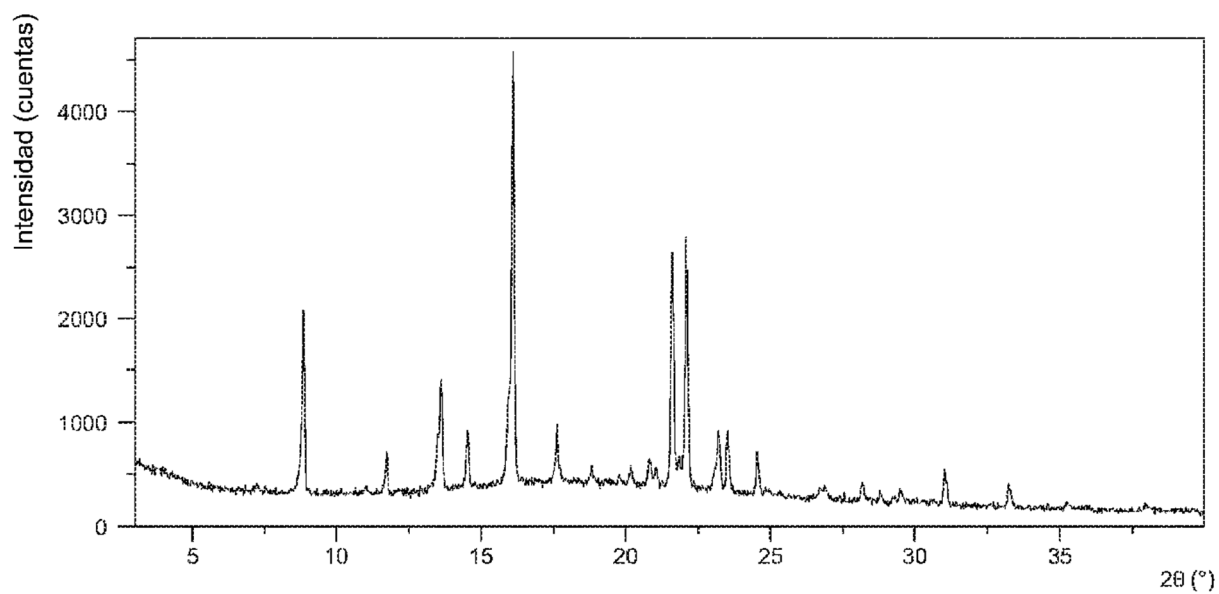


FIGURA 4

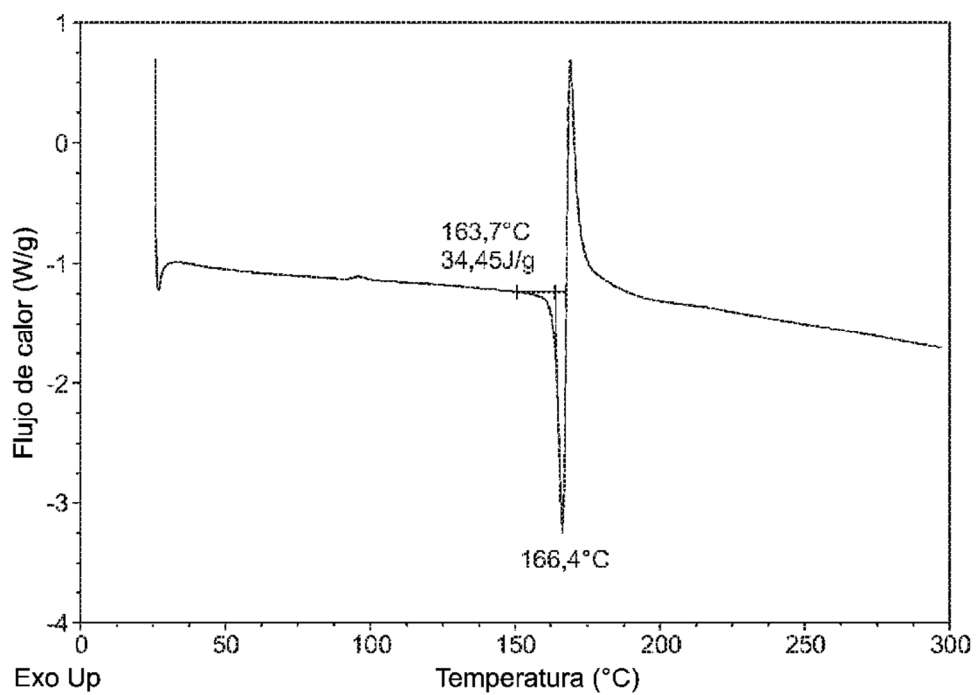


FIGURA 5

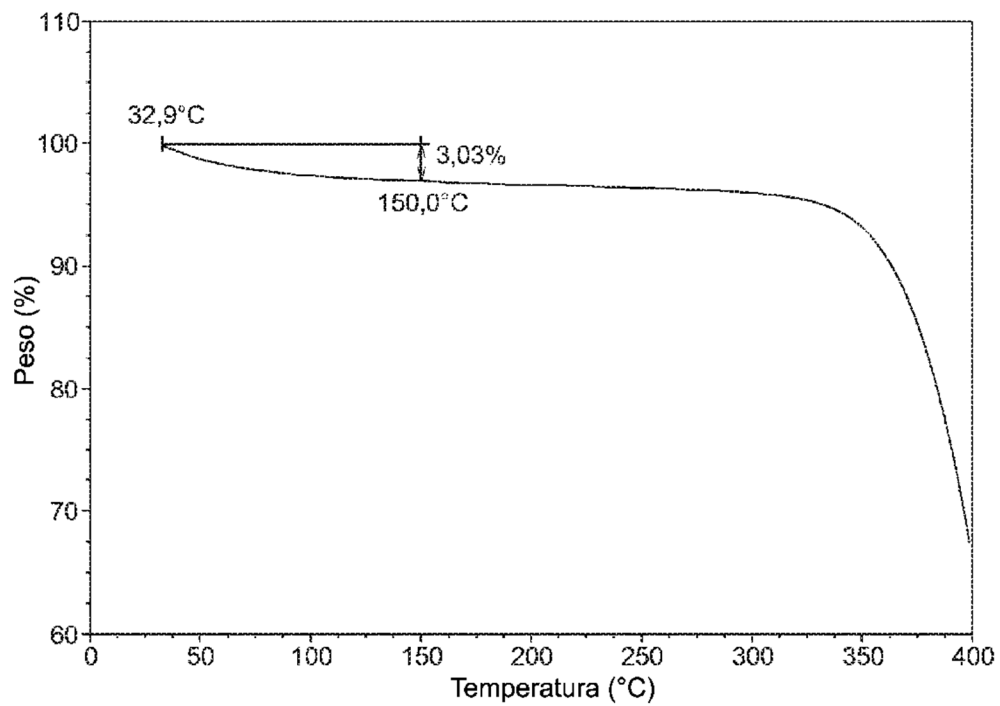


FIGURA 6

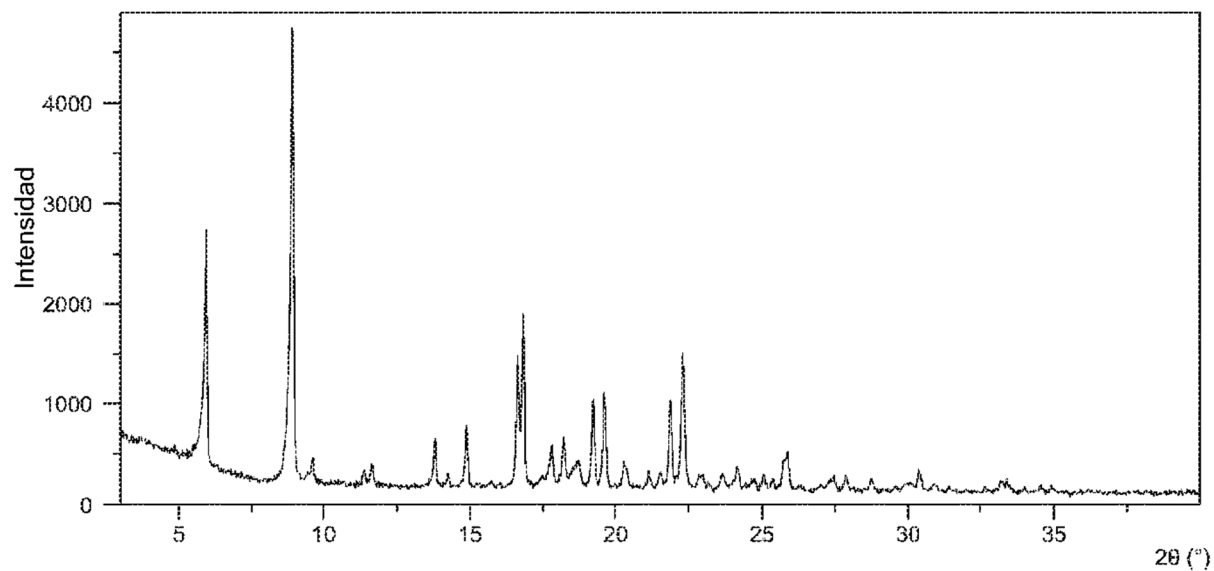


FIGURA 7

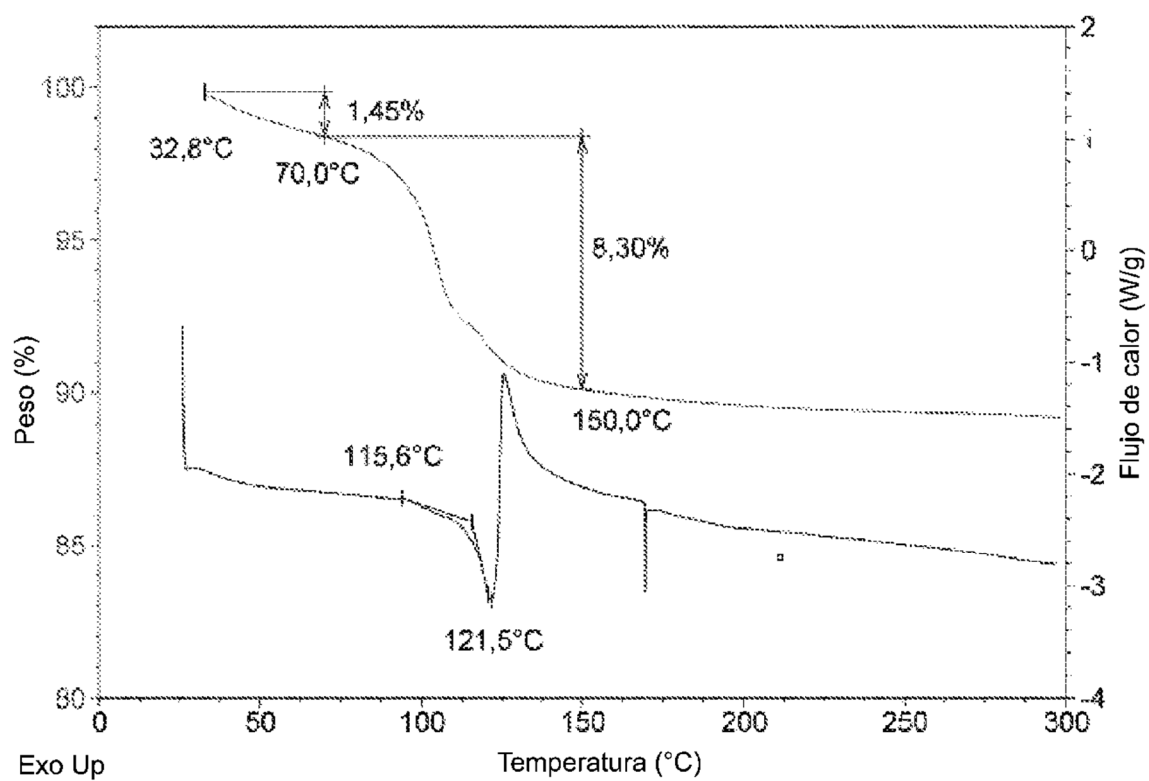


FIGURA 8

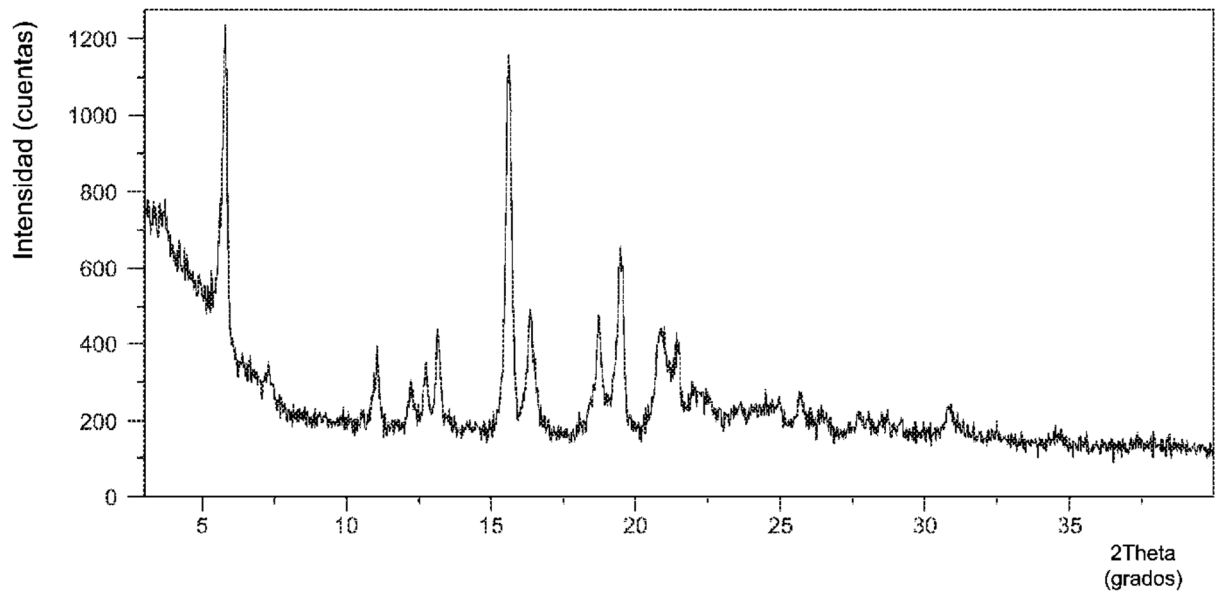


FIGURA 9

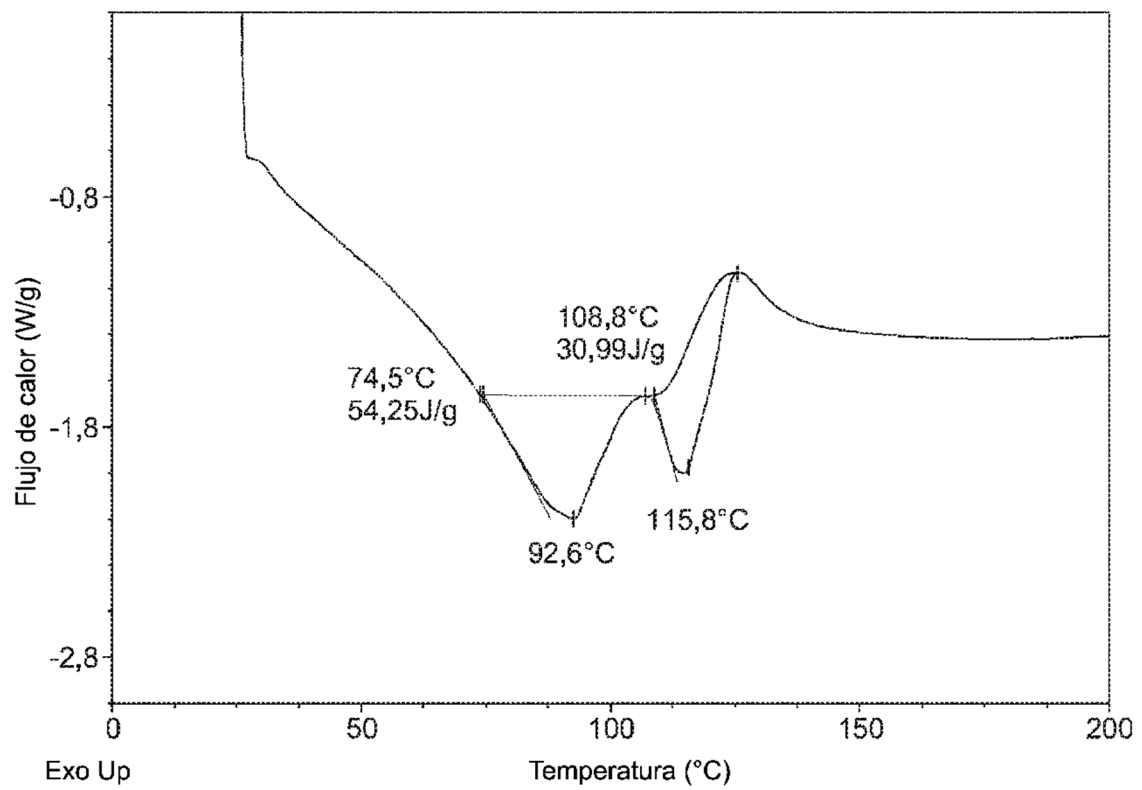


FIGURA 10

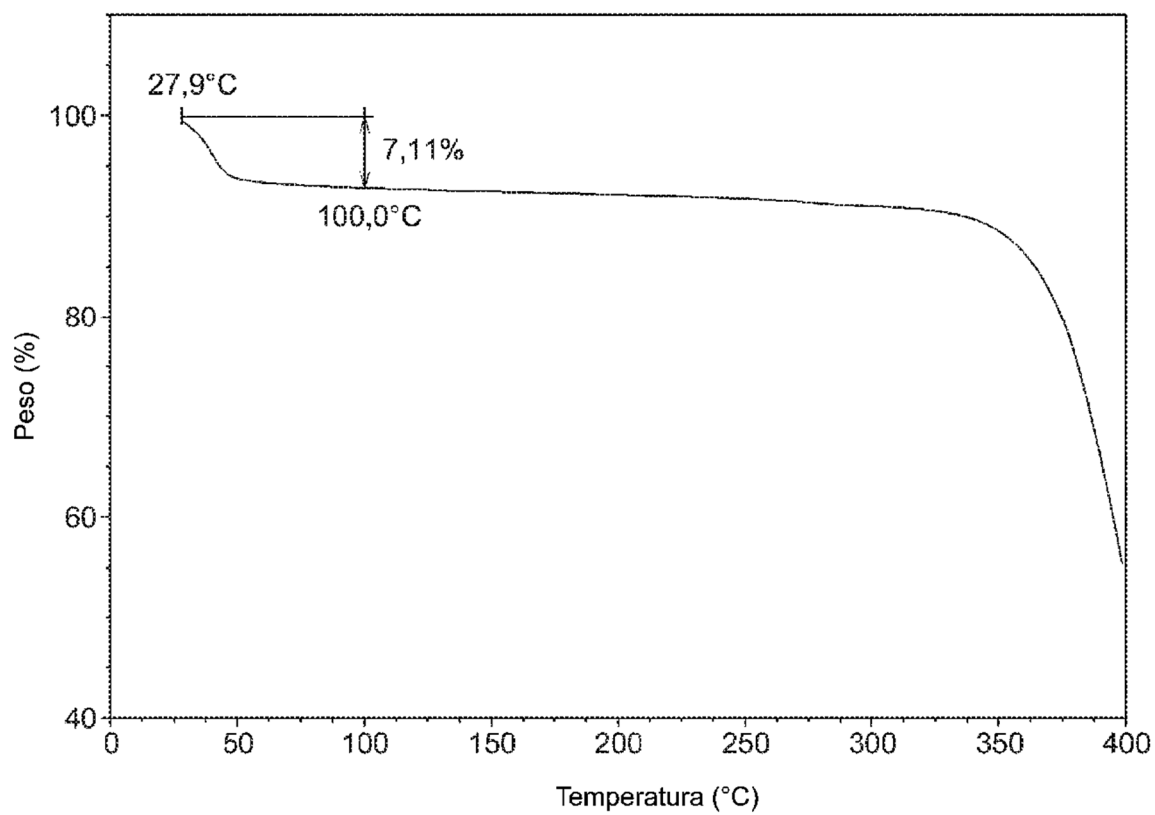


FIGURA 11

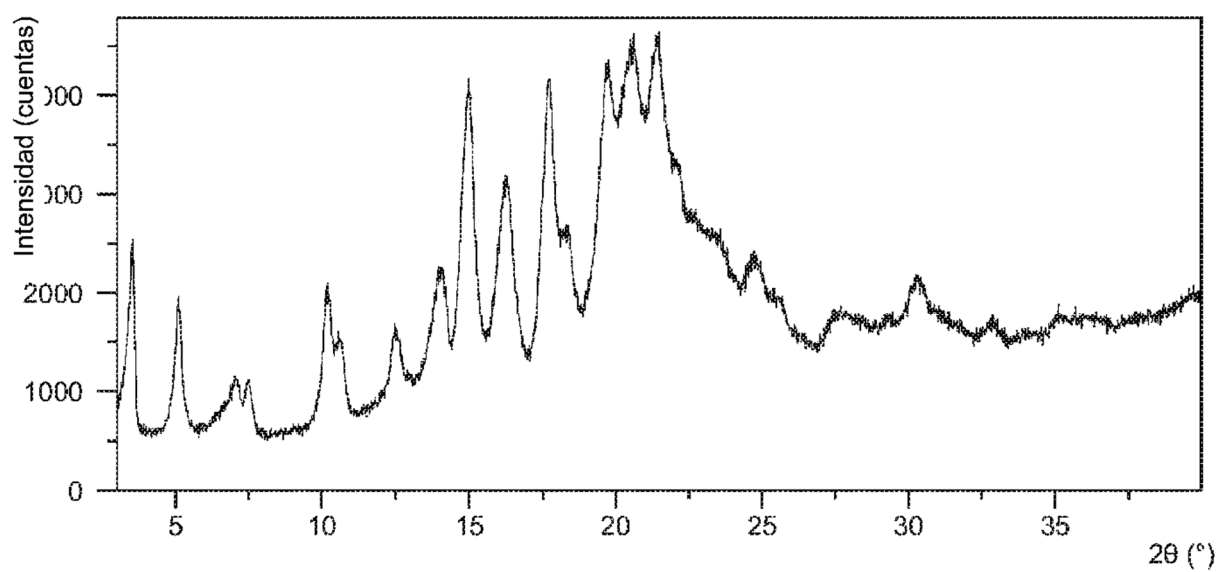
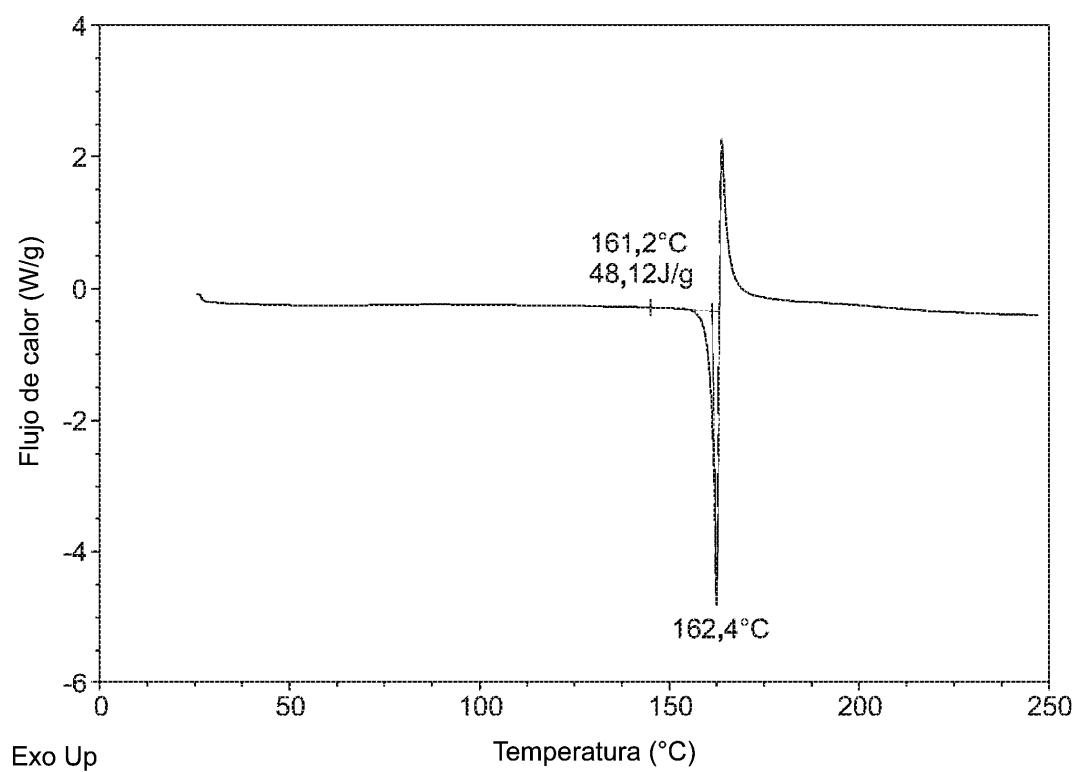
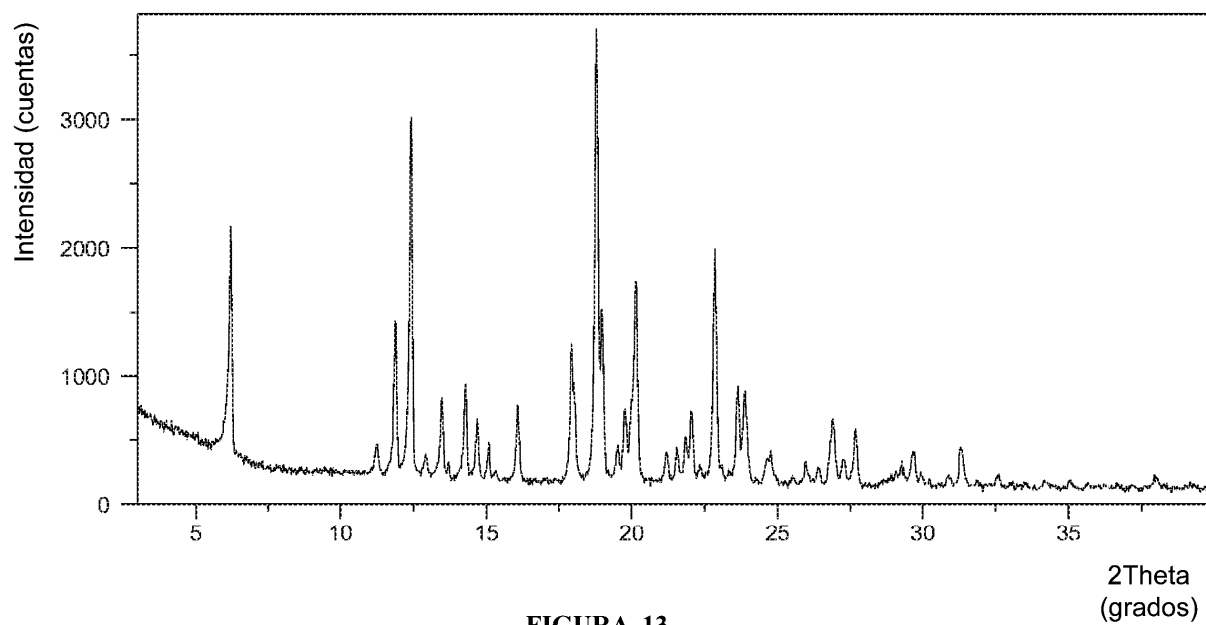


FIGURA 12



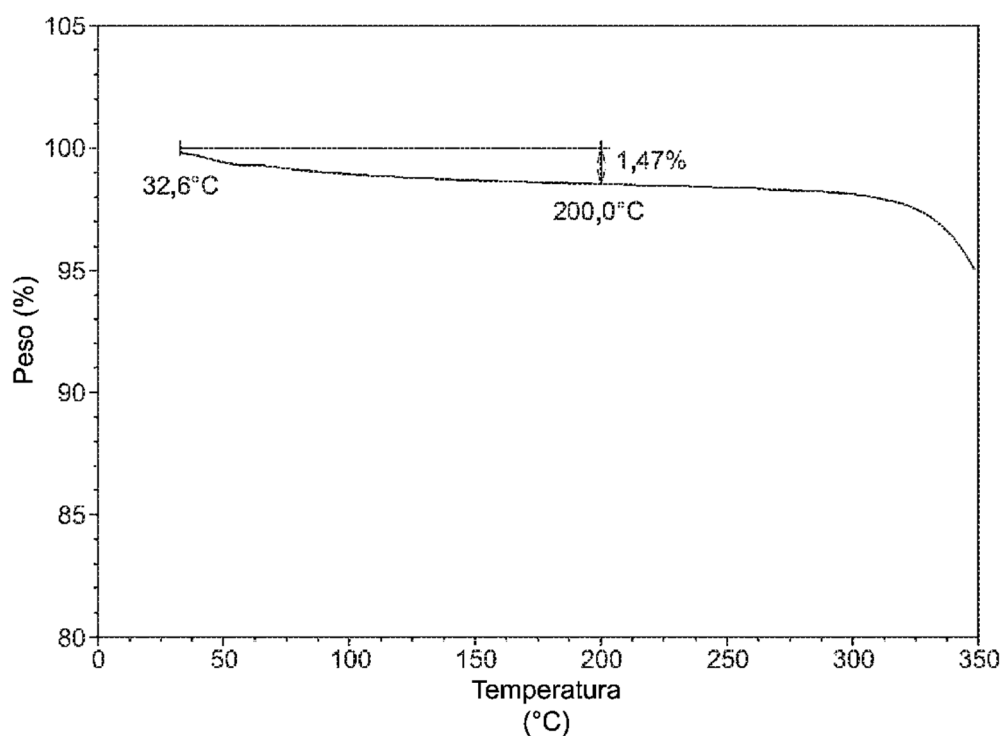
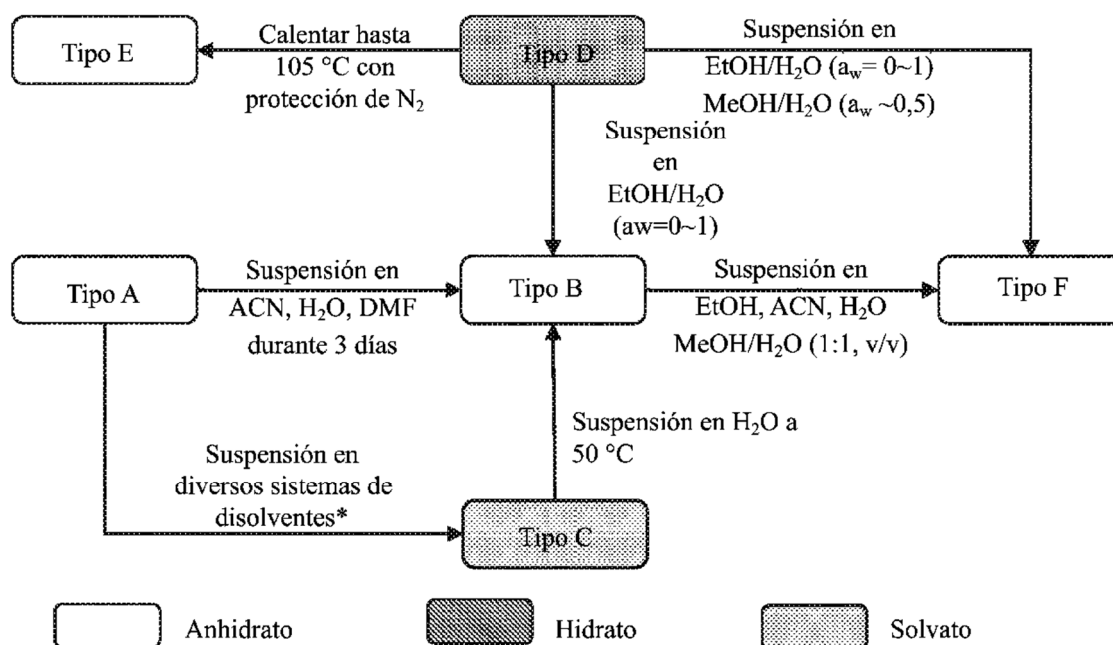


FIGURA 15



*: Los disolventes incluyen acetona, 1,4-dioxano, EtOAc, MTBE, IPAc, n-heptano y etc.

FIGURA 16