

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 025 633**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2020 PCT/IB2020/054491**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2020 WO20230028**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2020 E 20726561 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025 EP 3969449**

(54) Título: **Nuevas formas cristalinas de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como inhibidores de la RAF para el tratamiento del cáncer**

(30) Prioridad:

13.05.2019 WO PCT/CN2019/086595

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2025

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**HARLACHER, CORNELIUS STEPHEN;
LI, ZAIXING y
WAYKOLE, LILADHAR MURLIDHAR**

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 3 025 633 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

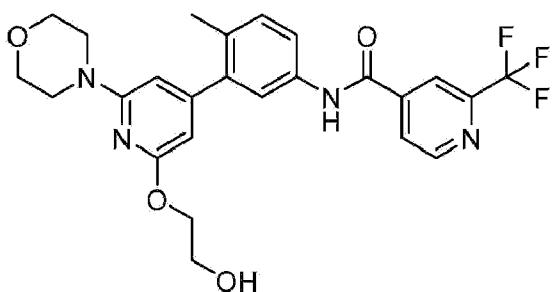
Nuevas formas cristalinas de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como inhibidores de la RAF para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a formas cristalinas de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende las formas cristalinas, así como a procedimientos de fabricación y procedimientos de utilización de las formas cristalinas en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en particular un cáncer.

Antecedentes

- 10 La N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida se describió originariamente en el documento WO 2014/151616 como el compuesto del ejemplo 1156. Se trata de un inhibidor de Raf, en particular un inhibidor de CRAF y BRAF, que tiene la estructura de fórmula (I):



Fórmula (I)

- 15 El compuesto de fórmula (I) es, por tanto, útil en el tratamiento de diversos cánceres, en particular en el tratamiento de cánceres que albergan alteraciones de la vía MAPK.

- La vía RAS/RAF/MEK/ERK o MAPK es una cascada de transducción de señales clave que dirige la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. La desregulación de esta vía subyace a muchos casos de tumorigénesis. Se ha demostrado la transducción de señales aberrante o la activación inapropiada de la vía MAPK en múltiples tipos de tumores, tales como el melanoma, el cáncer de pulmón y de páncreas, y puede producirse a través de varios mecanismos distintos, tales como las mutaciones activadoras en RAS y BRAF. RAS es una superfamilia de GTPasas, e incluye KRAS ("v-Ki-ras2", homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Kirsten v-Ki-ras2), que es una proteína de transducción de señales regulada que puede ser encendida (activada) por diversas mutaciones puntuales, que se conocen como mutaciones de ganancia de función. La vía MAPK con frecuencia se encuentra mutada en el cáncer humano, siendo las mutaciones KRAS y BRAF unas de las más frecuentes (aproximadamente el 30 %).

Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) puede ser útil en el tratamiento de cánceres, tales como NSCLC ("non-small cell lung cancer", cáncer de pulmón no microcítico) con mutación en KRAS, cáncer pancreático con mutación en KRAS (por ejemplo, adenocarcinoma ductal pancreático ("pancreatic ductal adenocarcinoma", PDAC) con mutación en KRAS), CCR (cáncer colorrectal) con mutación en KRAS y melanoma con mutación en NRAS.

- 30 Todavía no es posible predecir si un compuesto concreto o la sal de un compuesto formará polimorfos en primer lugar o si cualquiera de tales polimorfos será adecuado para el uso comercial en una composición farmacéutica que sea adecuada para administrar a pacientes que lo necesiten, o qué polimorfos presentarán propiedades deseables.

- 35 Esto se debe a que diferentes formas en estado sólido de un compuesto concreta a menudo poseen diferentes propiedades. Las formas en estado sólido de principio activo farmacéutico (PAF) desempeñan un papel importante en la determinación de la facilidad de preparación, la higroscopidad, la estabilidad, la solubilidad, la estabilidad durante el almacenamiento, la facilidad de formulación, la velocidad de disolución en líquidos gastrointestinales y la biodisponibilidad *in vivo* del fármaco terapéutico.

- 40 El procesamiento o la manipulación del principio activo farmacéutico durante la fabricación y/o durante el proceso de formulación también puede mejorarse cuando se utiliza una forma sólida concreta del PAF. Las propiedades de procesamiento deseables significan que determinadas formas sólidas pueden ser más fáciles de manejar, más adecuadas para el almacenamiento y/o permitir una mejor purificación, en comparación con las formas sólidas o mezclas de formas sólidas del PAF previamente conocidas y proporcionadas en la técnica anterior.

- Existe por tanto una necesidad de formas sólidas del compuesto de fórmula (I) con propiedades que las hagan adecuadas para su uso en el desarrollo de sustancias y productos farmacéuticos. De acuerdo con la presente invención, se proporcionan formas sólidas del compuesto de fórmula (I) que proporcionan propiedades de manipulación adecuadas para la fabricación a escala industrial, junto con procedimientos de producción de estos polimorfos. En el presente documento se proporcionan formas sólidas con morfologías bien definidas y buenas propiedades del polvo, tales como alta densidad aparente, buena fluidez y/o buena compactabilidad, etc. En particular, se ha descubierto que la forma de monohidrato H_A permite una mejor manipulación y procesamiento de los cristales durante la fabricación.

Documentos citados

- 10 Savithri Ramurthy *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 63, n.º 5, 6 de mayo de 2019, páginas 2013-2027 describen el "diseño y descubrimiento de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida, un inhibidor de RAF selectivo, eficaz y bien tolerado dirigido a cánceres con mutación en RAS: el camino hacia la clínica".

Sumario

- 15 La presente invención proporciona formas cristalinas de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en forma libre.

El alcance de la invención queda definido por las reivindicaciones.

- Así, un primer aspecto proporcionado en el presente documento es una forma cristalina de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en forma de monohidrato H_A, en la que la forma cristalina del monohidrato H_A del compuesto tiene un patrón de difracción de rayos X con:

- (i) al menos uno, dos o tres picos con un ángulo de refracción 2 theta (θ) de valores seleccionados entre 7,3, 10,7 y 23,0; o
- (ii) al menos uno, dos o tres picos con un ángulo de refracción 2 theta (θ) de valores seleccionados entre 7,3, 10,7, 16,3, 16,7 y 23,0; o
- (iii) al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados entre 7,3, 10,7, 16,3, 16,7, 17,4, 23,0, 24,3, 25,3, 28,3 y 32,0, en los que los valores 2 theta (θ) se miden utilizando radiación CuK α y son más o menos 0,2° 2 θ .

En un segundo aspecto, en el presente documento se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma polimorfa del monohidrato H_A, cuya fórmula (I) comprende las siguientes etapas:

- 25 30 (i) suspender el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de disolvente miscible en agua:agua;
- (ii) calentar la mezcla hasta aproximadamente 100 °C;
 - (iii) enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente;
 - (iv) aislar al menos una parte de los cristales obtenidos de la mezcla;
 - (v) lavar opcionalmente los cristales aislados; y
- 35 (vi) recuperar la forma de monohidrato H_A.

Un quinto aspecto proporcionado en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de fórmula (I) (por ejemplo, forma de monohidrato H_A) y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 40 En un sexto aspecto, en el presente documento se proporciona la forma cristalina del monohidrato H_A para su uso como medicamento.

En un séptimo aspecto, en el presente documento se proporciona la forma cristalina del monohidrato H_A para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 45 En un octavo aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto cristalino de fórmula (I) (por ejemplo, la forma polimorfa del monohidrato H_A) para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto cristalino de fórmula (I) (por ejemplo, la forma de monohidrato H_A).

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el espectro de difracción de rayos X de la forma cristalina A.

La figura 2 muestra el termograma DSC de la forma cristalina A.

La figura 3 muestra el espectro de difracción de rayos X de la forma cristalina B.

La figura 4 muestra el termograma DSC de la forma cristalina B.

La figura 5 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina del monohidrato H_A.

5 La figura 6 muestra el termograma DSC de la forma cristalina del monohidrato H_A.

La figura 7 muestra el termograma TGA de la forma cristalina del monohidrato H_A.

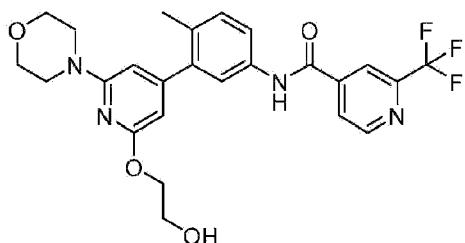
La figura 8 muestra la imagen SEM de la forma cristalina del monohidrato H_A.

La figura 9 muestra la imagen SEM de la forma cristalina A.

Descripción detallada de la invención

10 En el presente documento se describen formas cristalinas de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en forma libre (el compuesto de fórmula I), que se describen y caracterizan en el presente documento.

El compuesto N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida puede representarse mediante la siguiente estructura química de acuerdo con la fórmula (I):



15

Fórmula (I)

Para la fabricación de compuestos farmacéuticos y sus formulaciones, es importante que el compuesto activo esté en una forma que pueda manipularse y procesarse convenientemente para obtener un proceso de fabricación viable desde el punto de vista comercial, fiable y reproducible. El compuesto de fórmula (I) y puede producirse en diversas formas sólidas, en función de las condiciones utilizadas para producir, purificar o cristalizar el material.

20 Las formas cristalinas A, B y monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida poseen propiedades fisicoquímicas favorables para una sustancia farmacológica destinada a usarse en una forma farmacéutica sólida oral. En particular, el monohidrato H_A sorprendentemente proporciona mejores propiedades de manipulación y procesamiento en comparación con la forma A o la forma B, lo que a su vez permite un proceso de fabricación mejorado.

25 Ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, el proceso desarrollado permite la fabricación de forma sólida de monohidrato H_A en cristales de forma cúbica (a veces cristales agregados) con propiedades de procesamiento muy favorables y ventajosas, como se describe en el presente documento. En cuanto a la mejora de las propiedades de manipulación del polvo, son ventajosos los cristales más gruesos y de forma cúbica de la modificación H_A.

30 Además, como se describe en el presente documento, el ajuste fino de las propiedades del polvo, tales como la densidad aparente, el tamaño del cristal y la forma del monohidrato H_A, es posible controlando los parámetros clave del proceso, por ejemplo, la elección del disolvente orgánico y el agua, la temperatura de adición.

35 Las formas cristalinas A, B y monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida pueden caracterizarse por procedimientos analíticos bien conocidos en el campo de la industria farmacéutica para caracterizar sólidos. Dichos procedimientos comprenden, entre otros, PXRD, DSC y TGA. Puede caracterizarse mediante uno de los procedimientos analíticos mencionados o combinando dos o más de ellos. En particular, las formas A, B y monohidrato H_A del compuesto de fórmula (I) pueden caracterizarse por una cualquiera de las siguientes realizaciones o por la combinación de dos o más de las siguientes realizaciones.

40 La presente invención proporciona un monohidrato de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en forma libre, que se describe y caracteriza en el presente documento. La forma de monohidrato H_A puede definirse por referencia a una o más señales características que surgen de mediciones analíticas que incluyen, pero no se limitan necesariamente a las siguientes: el patrón de difracción de rayos X de la

figura 5 o la calorimetría diferencial de barrido de la figura 6. La forma de monohidrato H_A también puede definirse por referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización, la forma de monohidrato H_A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno, dos o tres picos característicos expresados en grados 2-Theta ($^{\circ}2\theta$) en ángulos de $7,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $10,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $23,0^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se miden con radiación CuKa.

En otra realización, la forma de monohidrato H_A presenta al menos uno, dos o tres picos característicos en ángulos de $7,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $10,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $23,0^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se mide usando radiación CuKa. En otra realización, la forma de monohidrato H_A presenta al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco picos característicos con ángulos de $7,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $10,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $17,4^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $23,0^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $24,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $25,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $28,3^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $32,0^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se miden con radiación CuKa. En otra realización más, la forma de monohidrato H_A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con la figura 5 y la tabla 5 cuando se mide utilizando radiación CuKa.

En una realización, la forma de monohidrato H_A está presente en forma sustancialmente pura.

En una realización, la forma de monohidrato H_A presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico característico (endotérmico) expresado en unidades de $^{\circ}C$ con una temperatura de inicio de aproximadamente $94^{\circ}C$. En otra realización, la forma de monohidrato H_A presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente conforme a la figura 6.

En una realización, la forma de monohidrato H_A se caracteriza por TGA que tiene una curva que muestra una pérdida de masa de aproximadamente un 3,7 %, basada en el peso de la forma cristalina, cuando se calienta de aproximadamente 43 a $135^{\circ}C$ a una velocidad de 10 K/min , de acuerdo con la figura 7. En otra realización, la forma de monohidrato H_A presenta un termograma TGA sustancialmente conforme a la figura 7.

Preferentemente, la invención se refiere a una forma cristalina de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en forma de monohidrato H_A caracterizada por presentar cristales de forma cúbica.

En otra realización, la forma de monohidrato H_A tiene una forma cristalina cúbica, por ejemplo, determinada por microscopía electrónica de barrido.

En otra realización, en el presente documento se describe una forma cristalina de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en la forma A. El polimorfo forma A puede definirse por referencia a una o más señales características que surgen de mediciones analíticas que incluyen, pero no se limiten necesariamente a las siguientes: el patrón de difracción de rayos X de la figura 1 o la calorimetría diferencial de barrido de la figura 2. El polimorfo forma A también puede definirse por referencia a una o varias de las siguientes señales características: En una realización, el polimorfo forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos uno, dos o tres picos característicos expresados en grados 2-Theta ($^{\circ}2\theta$) en ángulos de $5,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $14,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se miden utilizando radiación CuKa. En otra realización, el polimorfo forma A presenta al menos uno, dos o tres picos característicos con ángulos de $5,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $15,2^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $18,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se miden con radiación CuKa. En otra realización, el polimorfo forma A presenta al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco picos característicos con ángulos de $5,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $10,0^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $12,6^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $15,2^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $20,2^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $25,1^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se miden con radiación CuKa. En otra realización, el polimorfo forma A muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con la figura 1 y la tabla 3 cuando se mide usando radiación CuKa.

En una realización, el polimorfo forma A está presente en forma sustancialmente pura.

En una realización, el polimorfo forma A presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico característico (endotérmico) expresado en unidades de $^{\circ}C$ con una temperatura de inicio de aproximadamente $142^{\circ}C$. En otra realización, el polimorfo forma A exhibe un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

En otra realización, en el presente documento se describe una forma cristalina de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en la forma B. El polimorfo forma B puede definirse por referencia a una o más señales características que surgen de mediciones analíticas que incluyen, pero no se limiten necesariamente a las siguientes: el patrón de difracción de polvo de rayos X de la figura 3 o la calorimetría diferencial de barrido de la figura 4. El polimorfo forma B también puede definirse por referencia a una o varias de las siguientes señales características: En una realización, el polimorfo forma B presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos uno, dos o tres picos característicos expresados en grados 2-Theta ($^{\circ}2\theta$) en ángulos de $5,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $14,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se miden utilizando radiación CuKa. En otra realización, el polimorfo forma B presenta al menos uno, dos o tres picos característicos con ángulos de $5,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $15,2^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $18,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ cuando se miden con radiación CuKa. En otra realización, el polimorfo forma B presenta al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco picos característicos en ángulos de $5,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $10,0^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $12,6^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $15,2^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$, $20,2^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$ y $25,1^{\circ} +/- 0,2^{\circ}$

0,2° cuando se miden con radiación CuKa. En otra realización, el polimorfo forma B muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con la figura 3 y la tabla 4 cuando se mide usando radiación CuKa.

En una realización, el polimorfo forma B está presente en forma sustancialmente pura.

En una realización, el polimorfo forma B presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico característico (endotérmico) expresado en unidades de °C con una temperatura de inicio de aproximadamente 116 °C. En otra realización, el polimorfo forma B presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

Definiciones

En el contexto de la presente invención, las siguientes definiciones tienen el significado indicado, a menos que se indique explícitamente lo contrario:

La expresión "forma libre" se refiere al compuesto *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en forma de base libre.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C.

Las mediciones se realizan en condiciones convencionales habituales en la técnica, a menos que se especifique lo contrario.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "medido a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C" se refiere a una medición en condiciones convencionales. Normalmente, por condiciones convencionales se entiende una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C, es decir, a temperatura ambiente. Las condiciones convencionales pueden implicar una temperatura de aproximadamente 22 °C.

La expresión "sustancialmente iguales" con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X significa que se tienen en cuenta la posición típica de los picos y la variabilidad de la intensidad. Por ejemplo, un experto en la materia apreciará que las posiciones de los picos (θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, normalmente de hasta 0,2°. Además, un experto en la materia apreciará que las intensidades de los picos relativos mostrarán variabilidad entre aparatos, así como variabilidad debida al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y deben tomarse únicamente como medidas cualitativas. Una expresión que se refiere a una forma cristalina A que tiene "un patrón de difracción de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura X" puede utilizarse indistintamente con una expresión que se refiere a una forma cristalina A que tiene "un patrón de difracción de rayos X caracterizado por el patrón representativo de difracción de rayos X mostrado en la figura X".

Un experto en la materia apreciará también que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar en función de las condiciones de medición empleadas. Debe entenderse además que las intensidades relativas también pueden variar en función de las condiciones experimentales y, en consecuencia, no debe tenerse en cuenta el orden exacto de intensidad. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional suele ser de aproximadamente el 5 % o menos, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción antes mencionados. En consecuencia, debe entenderse que la forma cristalina de la forma A no se limita a la forma cristalina que proporciona un patrón de difracción de rayos X completamente idéntico al patrón de difracción de rayos X representado en la figura 1 adjunta divulgada en el presente documento.

Cualquier forma cristalina que proporcione patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos al divulgado en la figura 1 adjunta se incluye en el alcance de la forma cristalina A. La capacidad de determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro del ámbito del experto en la técnica.

En el presente documento, se puede indicar que la forma cristalina del monohidrato H_A, la forma A o la forma B de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida están caracterizadas por datos gráficos "como se muestra en" una figura. Estos datos incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo, DSC y análisis TGA. El experto en la materia entiende que factores, tales como las variaciones en el tipo de instrumento, la respuesta y las variaciones en la direccionalidad de la muestra, la concentración de la muestra y la pureza de la muestra, pueden dar lugar a pequeñas variaciones para dichos datos cuando se presentan en forma gráfica, por ejemplo, variaciones relativas a las posiciones exactas de los picos y las intensidades. Sin embargo, la comparación de los datos gráficos de las figuras con los datos gráficos generados para otra forma sólida o para una forma sólida desconocida y la confirmación de que dos conjuntos de datos gráficos se refieren a la misma forma cristalina está dentro del conocimiento de un experto en la materia.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química, pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

Los términos "deshidratar" o "deshidratación", tal como se utilizan en el presente documento, describen la eliminación al menos parcial de agua de la estructura cristalina de la molécula hospedadora.

La expresión "forma anhidra" o el término "anhidrato", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un sólido cristalino en el que no hay agua cooperando en la estructura cristalina o alojada dentro de la misma. Las formas

5 anhidras aún pueden contener agua residual, que no forma parte de la estructura cristalina, pero puede estar adsorbida sobre la superficie o absorbida en regiones desordenadas del cristal. Generalmente, una forma anhidra no contiene más del 2,0 % en peso, preferentemente no más del 1,0 % en peso de agua, sobre el peso de la forma cristalina.

El término "hidrato", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sólido cristalino en el que el agua coopera en la estructura cristalina o es acomodada por la misma, por ejemplo, forma parte de la estructura cristalina

10 o está atrapada dentro del cristal (inclusiones de agua). De este modo, el agua puede estar presente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Por ejemplo, un hidrato puede denominarse hemihidrato o monohidrato en función de la estequiometría agua/compuesto. El contenido de agua puede medirse, por ejemplo, por valoración de Karl-Fischer coulométrica.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "amorfo" se refiere a una forma sólida de un compuesto que no es cristalina. Un compuesto amorfo no posee orden de largo alcance y no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo con reflexiones.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "licor madre" se refiere a la solución que queda después de la cristalización de un sólido a partir de dicha solución.

20 El término "antidisolvente" como se usa en el presente documento se refiere a líquidos que reducen la solubilidad de la N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida en un disolvente.

Tal como se usa en el presente documento, una "forma sustancialmente pura" o una "forma prácticamente pura" cuando se usa en referencia a una forma, por ejemplo, forma amorfá, forma A, forma B o monohidrato H_A, significa que el compuesto tiene una pureza superior al 90 % en peso, incluido superior al 90 %, al 91 %, al 92 %, al 93 %, al 94 %, al 95 %, al 96 %, al 97 %, al 98 % y al 99 % en peso, e incluido igual a aproximadamente el 100 % en peso de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida, sobre el peso del compuesto. El material restante comprende otras formas del compuesto y/o impurezas de la reacción y/o impurezas del procesado derivadas de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida puede considerarse sustancialmente pura en el sentido de que tiene una pureza superior al 90 % en peso, medida por medios conocidos en este momento y generalmente aceptados en la técnica, y el resto, menos del 10 % en peso, comprende otras formas de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida y/o impurezas de la reacción y/o impurezas del procesado. Así, en una realización, se proporciona una forma amorfa del compuesto de fórmula (I), forma A, forma B o monohidrato H_A, que tiene una pureza superior al 90 % en peso, incluido superior al 90 %, al 91 %, al 92 %, al 93 %, al 94 %, al 95 %, al 96 %, al 97 %, al 98 % y al 99 % en peso.

25 30 35 40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a sustancias que no muestran una actividad farmacológica significativa a la dosis dada y que se añaden a una composición farmacéutica además del principio activo farmacéutico. Los excipientes pueden desempeñar la función de vehículo, diluyente, agente de liberación, agente disgregante, agente modificador de la disolución, potenciador de la absorción, estabilizador o auxiliar de fabricación, entre otros. Los excipientes pueden incluir cargas (diluyentes), aglutinantes, disgregantes, lubricantes y deslizantes.

45 Los términos "carga" o "diluyente" utilizados en el presente documento se refieren a sustancias que se utilizan para diluir el principio activo farmacéutico antes de su administración. Los diluyentes y las cargas también pueden actuar como estabilizantes.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aglutinante" se refiere a sustancias que unen el principio activo farmacéutico y el excipiente farmacéuticamente aceptable para mantener porciones cohesivas y discretas.

El término "disgregante" o la expresión "agente disgregante", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a sustancias que, al añadirse a una composición farmacéutica sólida, facilitan su descomposición o disgregación tras la administración y permiten la liberación del principio activo farmacéutico de la forma más eficiente posible para permitir su rápida disolución.

50 55 El término "lubricante" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a sustancias que se añaden a una mezcla de polvo para evitar que la masa de polvo compactada se pegue al equipo durante el proceso de encapsulación o de formación de comprimidos. Facilitan la expulsión del comprimido de los troqueles y pueden mejorar el flujo del polvo.

El término "deslizante", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a sustancias que se utilizan para formulaciones de comprimidos y cápsulas con el fin de mejorar las propiedades de flujo durante la compresión de los comprimidos y para producir un efecto antiaglomerante.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usan en el presente documento con respecto a la *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida incluyen una cantidad de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida que provoca el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

- 5 La expresión "no higroscópico" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto que muestra una absorción de agua como máximo del 2 % en peso en el ciclo de sorción cuando se mide con GMS (o DVS) a una humedad relativa en el intervalo del 0 al 95% HR y una temperatura de 25,0 ± 0,1 °C, sobre el peso del compuesto. Es no higroscópico preferentemente hasta el 0,2 %.
- 10 Las expresiones "forma sólida" o "forma en estado sólido", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren indistintamente a cualquier fase cristalina y/o amorfía de un compuesto.

Procesos

En otro aspecto, en el presente documento se describe un proceso para la preparación de la forma cristalina del monohidrato H_A del compuesto de fórmula (I) de la presente invención como se define en cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente que comprende:

- 15 (i) suspender el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de disolvente miscible en agua:agua;
- (ii) calentar la mezcla hasta aproximadamente 100 °C;
 - (iii) separar al menos una parte de los cristales obtenidos del licor madre;
 - (iv) lavar opcionalmente los cristales aislados; y
 - (v) recuperar la forma de monohidrato H_A.
- 20 En una realización, el proceso para la preparación de la forma cristalina del monohidrato H_A del compuesto de fórmula (I) de la presente invención comprende las siguientes etapas:
- (i) suspender el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de disolvente miscible en agua:agua;
 - (ii) calentar la mezcla hasta aproximadamente 100 °C;
 - (iii) enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, opcionalmente seguido de la adición de más agua;
- 25 (iv) aislar al menos una parte de los cristales obtenidos de la mezcla;
- (v) lavar opcionalmente los cristales aislados; y
 - (vi) recuperar los cristales de la forma de monohidrato H_A.

Preferentemente, la mezcla de la etapa (ii) se calienta hasta aproximadamente 40-70 °C.

- 30 El material de partida del compuesto de fórmula (I) puede prepararse según el procedimiento divulgado en el ejemplo 1156 del documento WO 2014/151616 A1.
- El material de partida sólido proporcionado en la etapa (i) se disuelve en una mezcla de disolvente miscible en agua:agua, por ejemplo, el disolvente miscible en agua es acetona, etanol, metanol, propanol, butanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo y similares. Preferentemente, el disolvente miscible en agua es acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, propanol o alcohol isopropílico. Lo más preferentemente, el disolvente miscible en agua es acetonitrilo, acetona o etanol. La proporción de disolvente:agua es preferentemente 1:2 sobre el peso del disolvente:agua.

- 35 La mezcla de reacción puede calentarse hasta una temperatura de aproximadamente 100 °C y enfriarse hasta aproximadamente -20 °C. Preferentemente, la mezcla de la etapa se calienta hasta aproximadamente 40-70 °C. Más preferentemente, la mezcla se calienta hasta 50 °C.
- 40 Opcionalmente, a la disolución o suspensión puede añadirse agua para reducir la solubilidad del compuesto de fórmula (I) en la mezcla de disolvente y agua.
- El calentamiento de la mezcla en la etapa (ii) puede llevarse a cabo durante un periodo de aproximadamente 4 horas. Preferentemente, la mezcla se calienta durante un periodo de 2 horas. Preferentemente, la mezcla se calienta hasta 50 °C durante un período de 4 horas, preferentemente durante un período de 2 horas.
- 45 La etapa de enfriamiento puede realizarse durante un periodo de al menos 4 horas, por ejemplo, al menos 6 horas, por ejemplo, 4-24 horas. Preferentemente, la etapa de enfriamiento se realiza durante un periodo de aproximadamente 4 horas.

Una vez obtenida la forma de monohidrato H_A en forma prácticamente pura (por ejemplo, en forma prácticamente pura que puede determinarse como se describe más adelante, extrayendo muestras de la mezcla y analizando la muestra por difracción de rayos X en polvo), al menos una parte de los cristales se separa del licor madre. Preferentemente, los cristales se separan de su licor madre por cualquier procedimiento convencional, tal como filtración, centrifugación, evaporación del disolvente o decantación, más preferentemente por filtración o centrifugación y lo más preferentemente por filtración.

Opcionalmente, en una etapa adicional los cristales aislados se lavan con un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente orgánico y/o agua o una mezcla de los mismos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, entre otros, agua, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano y similares.

10 A continuación se secan los cristales obtenidos. El secado puede realizarse a una temperatura de entre 20 °C y 80 °C, preferentemente entre 30 °C y 70 °C. Normalmente, el secado puede realizarse a aproximadamente la temperatura ambiente. En función de la temperatura empleada, el secado puede realizarse durante un periodo comprendido entre 2 y 72 horas.

15 Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 4 a 24 horas, preferentemente durante aproximadamente 7 a 15 horas, más preferentemente durante aproximadamente 8 horas a 40 °C. El secado puede realizarse a presión ambiente y/o a presión reducida. Preferentemente, el secado se realiza a presión reducida, por ejemplo, 0-100 mbares. Más preferentemente, el secado se realiza a presión reducida, a una temperatura de aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 8 horas.

20 En otro aspecto, en el presente documento se describe un proceso para la preparación de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente, que comprende:

- (i) suspender el compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico;
- (ii) añadir un antidisolvente;
- (iii) aislar los cristales obtenidos;
- 25 (iv) lavar opcionalmente los cristales aislados; y
- (v) recuperar los cristales de la forma A.

En una realización, el proceso para la preparación de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) comprende las etapas de:

- (i) suspender el compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico;
- 30 (ii) filtrar la mezcla por filtración en caliente;
- (iii) añadir un antidisolvente;
- (iv) suspender a una temperatura comprendida entre 10 °C y 80 °C;
- (v) aislar los cristales obtenidos;
- (vi) opcionalmente, lavar los cristales aislados; y

35 (vii) recuperar los cristales de la forma A.

El material de partida sólido proporcionado en la etapa (i) se disuelve en un disolvente orgánico, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, alcohol isopropílico. Sin embargo, se utiliza lo más preferentemente acetato de etilo.

40 La adición del antidisolvente es preferentemente un disolvente hidrocarbonado. Por ejemplo, el disolvente hidrocarbonado puede ser n-hexano, n-heptano, cicloalcano, por ejemplo, ciclohexano. Preferentemente, el antidisolvente es n-heptano.

45 Una vez se obtiene la forma A (por ejemplo, en forma prácticamente pura, que puede determinarse como se describe más adelante, por ejemplo, extrayendo muestras de la suspensión y analizando la muestra por difracción de rayos X en polvo), al menos una parte de los cristales se separa del licor madre. Preferentemente, los cristales se separan de su licor madre por cualquier procedimiento convencional, tal como filtración, centrifugación, evaporación del disolvente o decantación, más preferentemente por filtración o centrifugación y lo más preferentemente por filtración.

Opcionalmente, en una etapa adicional los cristales aislados se lavan con un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados son, entre otros, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, n-heptano, acetato de etilo o sus mezclas. Preferentemente, los cristales se lavan con

una mezcla de n-heptano y acetato de etilo. La fracción de n-heptano puede ser del 90 al 50 por ciento en peso, preferentemente del 80 al 60 por ciento en peso.

El secado puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C, más preferentemente a aproximadamente 60 °C. Generalmente, el secado se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente. Lo más preferible es que el secado se realice a 60 °C. En función de la temperatura empleada, el secado puede realizarse durante un período comprendido entre aproximadamente 6 y 72 horas, preferentemente entre aproximadamente 12 y 20 horas, y más preferentemente durante aproximadamente 15 horas. El secado puede realizarse a presión ambiente o a presión reducida. Preferentemente, el secado se realiza a presión reducida, por ejemplo, 0-100 mbaras.

5 En otro aspecto, en el presente documento se describe un proceso para la preparación de la forma B cristalina del compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente, que comprende:

- (i) suspender el compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado;
- (ii) acidificar la mezcla resultante;
- 15 (iii) suspender la mezcla;
- (iv) neutralizar la mezcla con una base adecuada;
- (v) opcionalmente, lavar la mezcla obtenida en la etapa (iv); y
- (vi) recuperar la forma B.

20 El material de partida sólido proporcionado en la etapa (i) se suspende en un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo. Lo más preferible es que el acetonitrilo sea el único disolvente presente en la suspensión.

La acidificación se realiza de 5 °C a 10 °C utilizando un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl. La suspensión se lleva a cabo durante al menos 5 horas, por ejemplo, 5 horas, 7 horas, 10 horas a una temperatura de 30 °C a 15 °C. Preferentemente, la suspensión se lleva a cabo durante un período de 5 a 10 horas. La neutralización se consigue utilizando una base adecuada, como, por ejemplo, bicarbonato de sodio. Una vez obtenida la forma B (por ejemplo,

25 en forma prácticamente pura; esto puede hacerse como se describe más adelante, por ejemplo, extrayendo de la suspensión y analizando la muestra por difracción de rayos X en polvo), los cristales pueden recuperarse. Preferentemente, los cristales se separan de su licor madre por cualquier procedimiento convencional, tal como filtración, centrifugación, evaporación del disolvente o decantación, más preferentemente por filtración o centrifugación y lo más preferentemente por filtración.

30 Opcionalmente, en una etapa adicional los cristales aislados se lavan con un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados son, entre otros, acetonitrilo, n-heptano y acetato de etilo.

La suspensión abarca cualquier tipo de movimiento del material sólido suspendido en el disolvente causado, por ejemplo, por agitación, remoción, mezclado, agitación fuerte, vibración, sonicación, molienda en húmedo y similares. En total, la suspensión se lleva a cabo durante aproximadamente un día o más. El experto puede supervisar la

35 conversión de la forma sólida aplicada de N-(3-[2-(hidroxietoxi)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida a la forma polimórfica requerida, por ejemplo, la forma B, extrayendo muestras de la suspensión y analizando la muestra por difracción de rayos X en polvo.

El secado puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C, más preferentemente a aproximadamente 60 °C. Generalmente, el secado se realiza a aproximadamente la

40 temperatura ambiente. Lo más preferible es que el secado se realice a 60 °C. En función de la temperatura empleada, el secado puede realizarse durante un período comprendido entre aproximadamente 6 y 72 horas, preferentemente entre aproximadamente 12 y 20 horas, y más preferentemente durante aproximadamente 15 horas. El secado puede realizarse a presión ambiente o a presión reducida. Preferentemente, el secado se realiza a presión reducida, por ejemplo, 0-100 mbaras.

45 Como alternativa, la forma A puede proporcionarse y suspenderse en diclorometano durante 1 a 5 días a una temperatura de 40 °C a 60 °C, para producir la forma B.

Composiciones farmacéuticas y uso

En otro aspecto, en el presente documento se describe el uso de la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como se define en cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica.

En otro aspecto más, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-

(trifluorometil)isonicotinamida como se define en cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente, preferentemente en una cantidad predeterminada y/o eficaz, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Preferentemente, la cantidad predeterminada y/o eficaz de la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como se define en cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente puede ser en una dosis unitaria de aproximadamente 50-1200 mg (por ejemplo, al día). Por lo tanto, la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como se define en uno cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente puede administrarse a una dosis unitaria de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, 10 aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg o aproximadamente 1200 mg. La dosis unitaria puede administrarse una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, determinándose la dosis real y la pauta posológica en función de criterios como la edad, el peso y el sexo del paciente; la extensión y gravedad del cáncer a tratar; y el criterio del médico tratante. 15 Preferentemente, la dosis unitaria de la forma cristalina A, de la forma B o del monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida se administra una vez al día. En otra realización preferida, la dosis unitaria de la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida se administra dos veces al día.
- 20 25 La forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida puede administrarse en particular en una dosis de 100 mg una vez al día (q.d.), 200 mg una vez al día, 300 mg una vez al día, 400 mg una vez al día, 800 mg una vez al día o 1200 mg una vez al día (q.d.). La forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida también puede administrarse en una dosis de 100 mg, 200 mg dos veces al día, 400 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día (b.i.d.). Las dosis citadas en el presente documento pueden aplicarse a la administración de la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como monoterapia (agente único) o como parte de un tratamiento combinado.
- 30 35 Cuando se describe una dosis en el presente documento como "aproximadamente" una cantidad especificada, la dosis real puede variar hasta en un 5-7 % de la cantidad indicada: este uso de "aproximadamente" reconoce que la cantidad precisa en una forma farmacéutica determinada puede diferir ligeramente de una cantidad prevista por diversas razones sin afectar materialmente al efecto *in vivo* del compuesto administrado. La dosis unitaria del inhibidor de c-Raf puede administrarse una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, determinándose la dosis real y la pauta posológica en función de criterios como la edad, el peso y el sexo del paciente; la extensión y gravedad del cáncer a tratar; y el criterio del médico tratante.
- 40 45 Dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que está comprendido en la composición farmacéutica descrita en el presente documento, se selecciona preferentemente del grupo que consiste en cargas, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes y combinaciones de los mismos.
- En una realización preferida, la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como se define en cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones descritas anteriormente es una forma farmacéutica sólida oral. Preferentemente, la forma farmacéutica sólida oral se selecciona del grupo de comprimidos, cápsulas, etc. En una realización preferida concreta, la forma farmacéutica oral es un comprimido o una cápsula, lo más preferentemente un comprimido.
- 50 55 En otro aspecto, la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida o la composición farmacéutica que comprende los mismos como se define en cualquiera de los aspectos descritos anteriormente y sus correspondientes realizaciones es para su uso como medicamento.
- En otro aspecto más, la forma cristalina A, la forma B o el monohidrato H_A de N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida o la composición farmacéutica que comprende los mismos como se define en cualquiera de los aspectos descritos anteriormente y sus correspondientes realizaciones es para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, concretamente un cáncer.
- En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), melanoma, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario o cáncer colorrectal (CCR).
- En una realización, la enfermedad proliferativa se selecciona de un tumor sólido que alberga una o más alteraciones de la proteína quinasa activada por mitógenos ("mitogen-activated protein kinase", MAPK), NSCLC (cáncer de pulmón

no microcítico) con mutación en KRAS, melanoma con mutación en NRAS, NSCLC con mutación en KRAS y/o BRAF, cáncer de ovario con mutación en KRAS y/o BRAF, cáncer de páncreas con mutación en KRAS (por ejemplo, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) con mutación en KRAS).

En otro aspecto, la forma A, la forma B o el monohidrato H_A de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida es para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de una enfermedad proliferativa, en concreto un cáncer, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de la forma A, de la forma B o del monohidrato H_A de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como se define en los aspectos descritos anteriormente y sus correspondientes realizaciones a un paciente que necesita dicho tratamiento.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), melanoma, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario o cáncer colorrectal (CCR).

En una realización, la enfermedad proliferativa se selecciona de un tumor sólido que alberga una o más alteraciones de la proteína quinasa activada por mitógenos ("mitogen-activated protein kinase", MAPK), NSCLC (cáncer de pulmón no microcítico) con mutación en KRAS, melanoma con mutación en NRAS, NSCLC con mutación en KRAS y/o BRAF, cáncer de ovario con mutación en KRAS y/o BRAF, cáncer de páncreas con mutación en KRAS (por ejemplo, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) con mutación en KRAS).

En otro aspecto preferido, en el presente documento se proporciona un compuesto cristalino de fórmula (I) (por ejemplo, el polimorfo forma A o forma B o monohidrato H_A) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos mediados por Raf, en particular B-Raf o C-Raf y/o alteraciones de la vía MAPK, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto cristalino de fórmula (I) (por ejemplo, polimorfo forma A o forma B o monohidrato H_A).

En otro aspecto, en el presente documento se describe el uso de un compuesto cristalino de fórmula I (por ejemplo, polimorfo forma A o forma B o monohidrato H_A) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por Raf, en particular B-Raf o C-Raf y/o alteraciones de la vía MAPK.

25 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la invención. El ejemplo 1 esboza cómo puede prepararse el compuesto 1. El ejemplo 2 muestra cómo puede cristalizarse para producir la forma A. Los ejemplos 3 y 4 describen el análisis XRPD y DSC de la forma A. El ejemplo 5 describe el proceso de preparación de la forma B y los datos XRPD correspondientes se muestran en el ejemplo 6. El ejemplo 7 muestra los datos de DSC de la forma B. Los ejemplos 8, 9, 10 y 11 describen el proceso de fabricación de la forma de monohidrato H_A, y los análisis XRPD, DSC y TGA de la forma de monohidrato H_A. Los ejemplos 12 y 13 describen los ensayos de estabilidad del monohidrato H_A y la forma B. Los ejemplos 14 y 15 muestran los experimentos de actividad en agua de la forma de monohidrato H_A y la forma A. El ejemplo 16 muestra los datos de solubilidad del monohidrato H_A, la forma A y la forma B. Los datos de liberación del monohidrato H_A y la forma A se muestran en el ejemplo 17. El ejemplo 18 muestra experimentos de suspensión competitivos de las formas A y B. El ejemplo 19 describe el comportamiento de las formas A y B con compresión.

Abreviaturas

- PAF: principio activo farmacéutico
- d: días
- DCM: diclorometano
- DMSO: dimetilsulfóxido
- dp: dimensiones y tamaño de partícula
- DMF: *N,N*-dimetilformamida
- DSC: calorimetría diferencial de barrido
- DVS: sorción dinámica de vapor
- Equiv.: equivalente
- GMS: sorción gravimétrica de humedad
- h: hora
- HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
- IPA: alcohol isopropílico

KF: Karl-Fischer

LOQ: límite de cuantificación

min: minuto

MC: metilcelulosa

5 MS: espectrometría de masas

RMN: resonancia magnética nuclear

PSD: dimensión de tamaño de partícula

HR o hr: humedad relativa

tR: tiempo de retención (min)

10 TA: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

TFA: ácido trifluoroacético

TGA: análisis termogravimétrico

UPLC: cromatografía líquida de rendimiento ultraalto

15 v/v: en volumen

% en volumen: porcentaje en volumen

p/p: en peso

% en peso: porcentaje en peso

WL: longitud de onda de la radiación K α del cobre ($\lambda_{\text{Cu}} = 1,5406 \text{ \AA}$)

20 XRPD: difracción de rayos X en polvo

Procedimiento UPLC

Instrumento	Water Acquity UPLC
Química de la columna	ACQUITY UPLC BEH C18
Fabricante de la columna	Waters
Tamaño de partícula (um)	1,7
Dimensiones (mm)	2,1 × 100
Temperatura de la columna (°C)	30
Caudal (ml/minuto)	0,50
Volumen de inyección (ul)	1
Disolvente de la muestra	Acetonitrilo/agua (75:25)
Concentración de la muestra (ug/ml)	500
Longitud de onda (nm)	250
Fase móvil A	TFA al 0,05 % en agua al 95 %/acetonitrilo al 5 %

Instrumento	Water Acquity UPLC	
Fase móvil B	TFA al 0,05 % en acetonitrilo al 95 %/agua al 5 %	
Tiempo de funcionamiento (minutos)	12,5	
Gradiente		
	Minutos	% de B
	Inicial	0
	9,02	100
	9,80	100
	10,13	0
	12,41	0

Procedimiento XRPD:

El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de todas las formas polimorfas se realizó utilizando un difractómetro de rayos X Bruker D8 Discover con etapa XYZ. Las mediciones se realizaron a aproximadamente 40 kV y 1 mA en las siguientes condiciones:

Tabla 1

XRPD	
Detector	VANTEC-500 con controlador 19"
Tamaño de paso, resolución	0,02 grados
Corte de medición	0,3 mm y 0,2 mm
Tiempo de exploración	2 minutos
Óptica de rayos X	Óptica μ s MONTEL para Cu
Ranura de la fuente	Fijada, 1 mm
Distancia del detector	Aprox. 30 cm

El patrón de difracción de rayos X se registró a temperatura ambiente entre 2° y 45° (2-theta) con radiación CuK α para la identificación del patrón completo.

10 Procedimiento DSC:

El análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de todas las formas polimorfas se realizó utilizando un calorímetro diferencial de barrido Discovery de TA Instruments en las siguientes condiciones:

Tabla 2

DSC	
Instrumento	TA Discovery DSC

DSC	
Intervalo de temperatura	30 °C-250 °C
Velocidad de exploración	10 K/min
Flujo de nitrógeno	20 ml/min

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto de fórmula (I)

La preparación del compuesto 1 se describe en el documento WO 2014/151616 A1 (Ejemplo 1156).

Ejemplo 2: Proceso de preparación de la forma A (facilitado a título de referencia)

- 5 En un reactor se cargó *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida bruta (4,62 kg) y acetato de etilo (16,5 kg). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 min hasta obtener una solución transparente, después se filtró la solución y se transfirió a otro reactor. A la mezcla se le cargó *n*-heptano (37,2 kg) con la temperatura interna mantenida a 63 ± 3 °C, durante al menos 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 27 ± 3 °C, durante al menos 5 h. La mezcla se envejeció durante no menos de 6 h con la temperatura interna mantenida a 27 ± 3 °C. La mezcla se filtró y se lavó con *n*-heptano/acetato de etilo (7,8 kg/2,6 kg). La torta húmeda se secó al vacío (1-109 mbaras) a 60 °C durante 15 h para obtener cristales de la forma A.
- 10

Ejemplo 3: Análisis XRPD de la forma A (facilitado a título de referencia)

La forma cristalina A se analizó mediante XRPD y los diez picos más característicos se muestran en la tabla 3 (véase también la figura 1).

15

Tabla 3

2-theta en grados	intensidad relativa en %
5,8	25,8
10,0	46,9
11,7	19,0
12,6	12,4
13,1	12,3
14,8	100,0
15,2	43,2
18,7	37,2
20,2	40,1
25,1	14,7

Ejemplo 4: Análisis DSC de la forma A (facilitado a título de referencia)

Se descubrió que la forma cristalina A tenía un inicio de fusión a aproximadamente 142 °C (véase la figura 2) según el procedimiento DSC descrito anteriormente y la tabla 2.

- 20 La forma A es termodinámicamente más estable y tiene un punto de fusión y una entalpía de fusión mayores que la forma B.

Ejemplo 5: Proceso de preparación de la forma B (facilitado a título de referencia)

A una solución enfriada con hielo (de 5 °C a 10 °C) de *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2*H*-pyran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (preparada según el documento WO 2014/151616 A1 (Ejemplo 1156)) (3,65 kg, 6,22 mol) en acetonitrilo (18,25 l) se le añadió HCl 2 M (18,25 l, 5 vol) gota a gota entre 5 y 10 °C. Tras la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción se calentase lentamente hasta 25-30 °C y se agitó durante 6 h. El avance de la reacción se controló por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió entre 15 y 20 °C y se basificó hasta pH = 7-7,5 utilizando una solución saturada de bicarbonato de sodio entre 15 y 20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min entre 15 y 20 °C, se diluyó con acetato de etilo (36,5 l, 10 vol), se agitó durante aproximadamente 5 min y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1x 5 vol), la capa orgánica reunida se lavó con agua (1 x 10 vol), salmuera (1 x 10 vol), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para obtener cristales de la forma B en forma de un residuo.

Ejemplo 6: Análisis XRPD de la forma B (facilitado a título de referencia)

La forma cristalina B se analizó mediante XRPD y los diez picos más característicos se muestran en la tabla 4 (véase también la figura 3).

Tabla 4

2-theta en grados	intensidad relativa en %
4,4	74,1
11,3	93,8
13,4	39,3
18,0	34,6
18,9	23,1
19,5	100,0
21,0	17,0
21,8	13,7
23,6	16,8
25,4	11,5

15

Ejemplo 7: Análisis DSC de la forma B (facilitado a título de referencia)

Se descubrió que la forma cristalina B tenía un inicio de fusión a aproximadamente 116 °C (véase la figura 4) según el procedimiento DSC descrito anteriormente y la tabla 2.

Ejemplo 8: Proceso de preparación de la forma de monohidrato H_A

20 A 3 g de la forma A en un matraz de 50 ml se le añadieron 20 ml de mezcla acetona:agua (1:1 (v/v)). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C. Se continuó agitando a 60 °C durante 2 horas (se observó una solución transparente) y se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente durante 4 horas (se observó una suspensión). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16-20 horas más. El sólido se separó mediante filtración por succión, se lavó con 5 ml de acetona:agua (mezcla 1:1 (v/v)), y la torta de filtración se secó a 40 °C al vacío durante 8 horas. La forma cristalina del monohidrato H_A se obtuvo como un sólido blanquecino.

Escalado: El reactor se cargó con 3,6 kg de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida bruta y 18 kg de una mezcla de etanol y agua 94:6 (p/p). El contenido se agitó y se calentó hasta 62 °C hasta obtener una solución transparente. Tras enfriar hasta 50 °C, se añadieron 36 kg de agua durante al menos 10 horas. Tras enfriar de nuevo hasta 10 °C durante al menos 7 horas y un mantenimiento durante al menos 8 horas, los sólidos se filtraron, lavaron y secaron a 30 °C al vacío durante al menos 21 horas para proporcionar la forma cristalina del monohidrato H_A en forma de un polvo fluido.

Ejemplo 9: Análisis XRPD de la forma de monohidrato H_A

La forma cristalina del monohidrato H_A se analizó por XRPD y los diez picos más característicos se muestran en la tabla 5 (véase también la figura 5).

Tabla 5

2-theta en grados	intensidad relativa en %
7,3	28,5
10,7	16,6
16,3	43,6
16,7	92,7
17,4	70,5
23,0	100,0
24,3	22,7
25,3	72,6
28,3	21,4
32,0	11,0

5 Ejemplo 10: Análisis DSC de la forma de monohidrato H_A

El análisis DSC de la forma cristalina del monohidrato H_A presenta un acontecimiento endotérmico desde aproximadamente 35 °C hasta 135 °C y muestra un inicio de la deshidratación a aproximadamente 94 °C (véase la figura 6) según el procedimiento DSC descrito anteriormente y la tabla 2.

Ejemplo 11: Análisis TGA de la forma de monohidrato H_A

10 La forma cristalina del monohidrato H_A se analizó mediante análisis termogravimétrico (TGA) utilizando un calorímetro de análisis termogravimétrico Discovery de TA Instruments en las siguientes condiciones (véase la tabla 6).

Tabla 6

TGA	
Instrumento	TA Discovery TGA
Intervalo de temperatura	42 °C-300 °C
Velocidad de exploración	10 K/min
Flujo de nitrógeno	20 ml/min

15 El análisis TGA para la forma cristalina del H_A muestra aproximadamente un 3,7 % de pérdida de masa entre aproximadamente 43 °C y 135 °C, véase la figura 7. El análisis de valoración de Karl Fischer muestra un contenido de agua del 3,5 %, correspondiente a un equivalente, por lo tanto, el monohidrato.

Ejemplo 12: Ensayos de estabilidad del monohidrato H_A

Como se muestra en la tabla siguiente, la forma de monohidrato H_A es altamente estable en masa, por ejemplo, hasta 80 °C durante un periodo de tiempo prolongado. No se observó ningún cambio notable en la pureza química, ni en la XRPD, ni en el TGA. La forma de monohidrato H_A también es estable a la exposición a la luz, por ejemplo, 1200 kLuxh durante 12 h, y también es estable a la compresión, la molienda y la granulación en húmedo con agua.

Condiciones de ensayo Estado sólido	Monohidrato H _A			
	UPLC		XRPD	TGA (%) Pérdida de peso a 175 °C
	CL			
Pureza inicial (%)	99,72	amarillo	Altamente cristalino	3,68
1 semana/80 °C, viales de vidrio con tapón de rosca PD (%)				
Muestra 1	0,27	A	Sin cambios	3,60
Muestra 2	0,27	A	Sin cambios	3,56
2 semanas/80 °C, viales de vidrio con tapón de rosca				
Muestra 1	0,29	A	Sin cambios	3,67
Muestra 2	0,29	A	Sin cambios	3,76
2 semanas/50 °C, viales de vidrio con tapón de rosca				
Muestra 1	0,29	A	Sin cambios	3,76
Muestra 2	0,33	A	Sin cambios	3,89
4 semanas/50 °C, viales de vidrio con tapón de rosca				
Muestra 1	0,28	A	Sin cambios	3,75
Muestra 2	0,27	A	Sin cambios	3,63
1 semana/80 °C/75 % HR, frascos abiertos				
Muestra 1	0,30	A	Sin cambios	3,76
Muestra 2	0,26	A	Sin cambios	3,86
2 semanas/80 °C/75 % HR, frascos abiertos				
Muestra 1	0,26	A	Sin cambios	3,60
Muestra 2	0,28	A	Sin cambios	3,66
2 semanas/50 °C/75 % HR, frascos abiertos				
Muestra 1	0,27	A	Sin cambios	3,66
Muestra 2	0,25	A	Sin cambios	3,65
4 semanas/50 °C/75 % HR, frascos abiertos				

Condiciones de ensayo Estado sólido	Monohidrato HA			
	UPLC		TGA (%) Pérdida de peso a 175 °C	
	CL	XRPD		
Muestra 1	0,30	A	Sin cambios	3,78
Muestra 2	0,27	A	Sin cambios	3,69
3 meses/40 °C/75 % HR, frascos abiertos				
Muestra 1	0,53	A	Sin cambios	3,55
Muestra 2	0,30	A	Sin cambios	3,60
Luz de xenón (aprox. 1200 kLuxh)				
Muestra 1	0,36	A	Sin cambios	3,76
Muestra 2	0,30	A	Sin cambios	3,90

Observaciones

Productos de degradación (PD) y color (CL)

A: No hay cambio de color

- 5 Los PD se analizan por UPLC. Se calculan como porcentaje de área de productos.

La forma de monohidrato H_A es altamente estable, es decir, no se observaron cambios significativos en los productos de degradación ni cambios en la forma física, incluso a alta temperatura. Por lo tanto, cabe esperar que ofrezca propiedades de almacenamiento adecuadas para su transformación en un producto farmacéutico.

Ejemplo 13: Ensayos de estabilidad de la forma B (facilitado a título de referencia)

Condiciones de los ensayos		Forma física	Forma libre	
				CL
Pureza inicial (%)		97,74	polvo blanquecino	
		PD %		
Estado sólido, 1 semana 80 °C, recipiente cerrado				
		En masa (UPLC)	2,12	A
		En masa (XRPD)		sin cambios
Estado sólido, 1 semana 80 °C/75 % h.r.				
		En masa (UPLC)	3,32	B
		En masa (XRPD)		cambiado
Estado sólido, 1 semana 50 °C, recipiente cerrado				
		En masa (UPLC)	2,46	A
		En masa (XRPD)		sin cambios
Estado sólido, 1 semana 50 °C/75 % h.r.				
		En masa (UPLC)	2,49	A
		En masa (XRPD)		sin cambios
Luz de xenón (aprox. 1200 kLuxh)				
		En masa (HPLC)	3,66	B
		En masa (XRPD)		sin cambios

Observaciones

Productos de degradación (PD) y color (CL).

↓	Suspensión	*	Solución transparente tras el ensayo de resistencia
-	Ensayo no realizado	A	Sin cambio de color
B	Ligera decoloración		

5

Los PD se analizan mediante UPLC. Se calculan como porcentaje de área de productos.

La forma B es relativamente estable, es decir, sin cambios importantes en los productos de degradación y sin cambios en la forma física, tras la exposición a temperatura o humedad elevadas. Por lo tanto, cabe esperar que ofrezca propiedades de almacenamiento adecuadas para su transformación en un producto farmacéutico.

Ejemplo 14: Experimentos de actividad en agua del monohidrato H_A

Se pesaron aproximadamente 10 mg de la forma A y el monohidrato H_A (proporción 1:1) en un vial. Se preparó una solución saturada de la forma A en diferentes disolventes orgánicos. Se añadió un volumen diferente de las soluciones saturadas y de agua (volumen total 0,5 ml) en los viales, respectivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (TA) o a 50 °C.

Se llevan a cabo experimentos de compatibilidad de siembra cruzada o equilibrio de forma única a diferente actividad del agua y diferente temperatura para ver el impacto tanto de la actividad del agua como de la temperatura. La actividad del agua (a_w) es la presión de vapor parcial del agua en una sustancia dividida por la presión de vapor parcial del agua en estado convencional.

- 5 Se llevan a cabo experimentos de compatibilidad de siembra cruzada o equilibrio de forma única a diferente actividad del agua y diferente temperatura para ver el impacto tanto de la actividad del agua como de la temperatura. La actividad del agua (a_w) es la presión de vapor parcial del agua en una sustancia dividida por la presión de vapor parcial del agua en estado convencional.
- 10 Tabla 7. Equilibrio de suspensión de competición de la forma A y el monohidrato H_A en disolventes con diferente actividad del agua a TA.

Fracción volumen en agua (%)	Fracción volumen en IPA (%)	Actividad agua (a_w)	Forma A (mg)	Monohidrato H_A (mg)	Tras 1 d de equilibrio	Tras 5 d de equilibrio
0	100	0,000	10	10	Forma A	Forma A
1	99	0,120	10	10	Forma A	Forma A
3,2	96,8	0,316	10	10	H_A	H_A
6	94	0,496	10	10	H_A	H_A
11	89	0,699	10	10	H_A	H_A
22,8	77,2	0,900	10	10	H_A	H_A
34,1	65,9	0,949	10	10	H_A	H_A
100	0	1,000	10	10	Forma A + H_A	Forma A + H_A
Disolventes o mezcla de disolventes						
Acetonitrilo:agua = 1:1			10	10	H_A	H_A
Acetona:agua = 1:1			10	10	H_A	H_A
Heptano			10	10	Forma A + H_A	Forma A + H_A

Tabla 8. Equilibrio de suspensión de competición de la forma A y el monohidrato H_A en disolventes con diferente actividad del agua a 50 °C.

Fracción volumen agua (%)	Fracción volumen IPA (%)	Actividad agua (a_w)	Forma A (mg)	Monohidrato H_A (mg)	Tras 1 d de equilibrio	Tras 5 d de equilibrio
0	100	0,000	10	10	Forma A	Forma A
1	99	0,124	10	10	Forma A	Forma A
3,2	96,8	0,324	10	10	Forma A	Forma A
6	94	0,503	10	10	H_A	H_A

Fracción volumen en agua (%)	Fracción volumen IPA (%)	Actividad del agua (a_w)	Forma A (mg)	Monohidrato H_A	Tras 1 d de equilibrio	Tras 5 d de equilibrio
11	89	0,701	10	10	H_A	H_A
22,8	77,2	0,892	10	10	H_A	H_A
34,1	65,9	0,941	10	10	H_A	H_A
100	0	1,000	10	10	Forma A + H_A	Forma A + H_A
Disolventes o mezcla de disolventes						
Acetonitrilo:agua = 1:1		10	10	H_A	H_A	
Acetona:agua = 1:1		10	10	H_A	H_A	
Heptano		10	10	Forma A + H_A	Forma A + H_A	

A una actividad del agua de 0,3 y 0,5 o superior a temperatura ambiente y 50 °C, el monohidrato H_A es más estable que la forma A. En acetonitrilo o acetona con agua (1:1) el monohidrato H_A es más estable que la forma A. Sin embargo, en agua pura o heptano, debido a la escasa solubilidad, se siguen observando ambas formas cristalinas después de 5 días de equilibrio, es decir, la forma A permanece inalterada y la modificación H_A permanece inalterada.

Así, la modificación H_A muestra ventajas con respecto a la estabilidad de la forma sólida al contacto con el agua en una amplia gama de condiciones.

La forma A sólo se obtiene y es estable a muy baja actividad del agua, sin embargo, puede mantener su forma cristalina en agua pura durante un periodo de tiempo determinado. Esto puede permitir que la forma A se formule como forma farmacéutica sólida oral, por ejemplo, mediante granulación con agua (véase el ejemplo 15 a continuación).

Ejemplo 15: Experimentos de actividad en agua de la forma A (facilitado a título de referencia)

Se equilibran aproximadamente 100 mg de la forma A con 0,5 ml de disolvente agitando a temperatura ambiente o 50 °C. Se filtran las suspensiones. La torta húmeda se investiga mediante XRPD.

Tabla 9. Experimentos de actividad del agua de la forma A a temperatura ambiente

Fracción en volumen agua (%)	Fracción volumen IPA (%)	Actividad agua (a_w)	Forma A (mg)	Tras 1 d de equilibrio	Tras 5 d de equilibrio
0	100	0,000	100	Forma A	Forma A
1	99	0,120	100	Forma A	Forma A
3,2	96,8	0,316	100	Forma A + H_A	H_A
6	94	0,496	100	H_A	H_A
11	89	0,699	100	H_A	H_A
22,8	77,2	0,900	100	H_A	H_A
34,1	65,9	0,949	100	H_A	H_A
100	0	1,000	100	Forma A	Forma A

15

Tabla 10. Experimentos de actividad del agua de la forma A a 50 °C

Fracción en volumen agua (%)	Fracción volumen IPA (%)	en agua (aw)	Actividad del agua (a_w)	Forma (mg)	A	Tras 1 d de equilibrio	Tras 5 d de equilibrio
0	100		0,000	100	Forma A	Forma A	Forma A
1	99		0,124	100	Forma A	Forma A	Forma A
3,2	96,8		0,324	100	Forma A	Forma A	Forma A
6	94		0,503	100	H_A	H_A	H_A
11	89		0,701	100	H_A	H_A	H_A
22,8	77,2		0,892	100	H_A	H_A	H_A
34,1	65,9		0,941	100	H_A	H_A	H_A
100	0		1,000	100	Forma A	Forma A	Forma A

A una actividad del agua de 0,3 la conversión de la forma A en monohidrato H_A es lenta a temperatura ambiente y tarda 5 días en producirse la conversión completa. En el disolvente con actividad del agua 0,3 y 0,5 o superior a temperatura ambiente y a 50 °C, respectivamente, la forma A se convierte en monohidrato H_A . En agua pura, la forma A permanece inalterada.

La modificación H_A es más estable que la modificación A en el sistema disolvente acuoso-orgánico con una actividad del agua superior a 0,3 y 0,5 a temperatura ambiente y 50 °C, respectivamente. Sin embargo, debido a la escasa solubilidad en agua pura, la conversión de la modificación A en H_A requiere un tiempo de equilibrio más largo. Así, puesto que la forma A permanece inalterada durante un periodo suficientemente largo en contacto con el agua, puede considerarse adecuada para su formulación como forma farmacéutica sólida oral, por ejemplo, mediante granulación con agua. La forma amorfá permanece estable y no se convierte en H_A en humedad ambiente ni al 92 % HR.

Ejemplo 16: Solubilidad de las formas A, B, monohidrato H_A (los datos de las formas A y B se facilitan a título de referencia)

Se pesó una muestra en un vial de vidrio y se añadió disolvente para preparar una suspensión, seguido de agitación o remoción a 25 °C durante 24 horas. La cantidad de muestra y de disolventes depende de la concentración deseada, por ejemplo, si la concentración deseada es de 10 mg/ml, el peso de la muestra debe ser de 10 mg y la cantidad de volumen de disolvente debe ser de 1 ml. El sólido y el líquido se separan por centrifugación a 13 000 rpm durante 2 minutos con una membrana de 0,2 µm. A continuación, el filtrado se utiliza para el ensayo de solubilidad tras la dilución adecuada. El diluyente es del procedimiento UPLC. Los sólidos obtenidos tras el equilibrado se analizaron por XRPD después de secarse a 40 °C al vacío durante 2 horas. Se realizaron análisis DSC/TGA para muestras seleccionadas.

Las solubilidades relativas del monohidrato H_A y de las formas A y B de *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida se analizaron y los resultados se muestran en las tablas siguientes.

Tabla 11: Solubilidad del monohidrato H_A en medio acuoso a 25 °C. Solubilidad (aprox. a 25 °C, mg/ml, concentración deseada 10 mg/ml, LOQ = 0,002517 mg/ml)

Parámetro	Solubilidad (pH final)	XRPD
pH 1 (HCl 0,1 N)	<LOQ (1,06)	Sin cambios
pH 2 (HCl 0,01 N)	<LOQ (2,12)	Sin cambios
Tampón acetato pH 4,7	<LOQ (4,73)	Sin cambios
Tampón fosfato pH 6,8	<LOQ (6,74)	Sin cambios
Tampón borato pH 9,0	<LOQ (8,88)	Sin cambios

Parámetro	Solubilidad (pH final)	XRPD
SGF (pH 2)	0,0022 (2,07)	Sin cambios
FESSIF (pH 5,8)	0,0032 (5,69)	Sin cambios
FaSSIF (pH 6,5)	<LOQ (6,44)	Sin cambios
Metanol	>10	-
Acetonitrilo	>10	-
Octanol	>10	-
Etanol abs.	>10	-
Diclorometano	>10	-
Acetato de etilo	>10	-
Agua	<LOQ (7,22)	Sin cambios

Tabla 12: Solubilidad de la forma A y la forma B en medios acuosos y disolventes orgánicos a 25 °C.

Solubilidad a 25 °C, mg/ml (pH final)		
	Forma A	Forma B
HCl 0,1 N, pH 1,0	0,2929 (1,07)	1,0264 (1,02)
HCl 0,01 N, pH 2,0	0,0014 (2,16)	0,1412 (2,04)
Tampón acetato, pH 4,7	<0,0003 (4,82)	<0,0002 (4,78)
Tampón fosfato, pH 6,8	<0,0003 (6,74)	<0,0002 (6,75)
Tampón borato, pH 9,0	<0,0003 (9,01)	<0,0002 (8,97)
Aqua	<0,0003 (8,93)	<0,0002 (8,11)
SGF, pH 2,0	0,0220 (2,05)	0,0021 (2,02)
FaSSIF, pH 6,5	0,0008 (6,45)	0,0014 (6,91)
FESSIF, pH 5,8	0,0413 (5,82)	0,1370 (6,08)
Etanol	>10	>10
Heptano	-	<0,0002
Diclorometano	>10	>10
Acetonitrilo	>10	>10
Acetato de etilo	>10	>10

Solubilidad a 25 °C, mg/ml (pH final)		
	Forma A	Forma B
N,N-Dimetilformamida	>10	>10

Entre los cristales anhidratos comparados, la forma física B proporciona mayor solubilidad en varios medios acuosos, concretamente a pH bajo, por ejemplo, pH 1 o 2. Así, cabe esperar que la forma B se comporte ventajosamente por lo que se refiere a mejores propiedades de disolución como forma farmacéutica sólida oral, por ejemplo, en el estómago.

- 5 Ambas formas cristalinas anhidras A y B son más solubles en medios acuosos en comparación con la modificación H_A, por lo que pueden ser ventajosas para su uso como medicamento en forma farmacéutica sólida oral.

Ejemplo 17: Propiedades del polvo de la modificación H_A y de la forma A (los datos de la forma A se facilitan a título de referencia)

- 10 Se compararon lotes de fabricación piloto produciendo la modificación H_A y la forma A a escala de kilogramo para sus respectivas propiedades de polvo en masa. La distribución del tamaño de las partículas ("particle size distribution", PSD) se determinó según el procedimiento correspondiente para la liberación. Otras mediciones se realizaron utilizando procedimientos técnicos conocidos en la técnica o como se describe en el presente documento.

Procedimiento para determinar el tamaño de partícula

Principio	Difracción de la luz Fraunhofer
Reactivos	
Adyuvante de la dispersión	Tween 20, Fluka n.º 93773, aprox. al 10 % en líquido de dispersión
Líquido de dispersión	Agua desionizada
Equipo	
Dispositivo de medición	Sympatec HELOS, Sympatec GmbH, Alemania
Dispositivo de dispersión	Célula de suspensión, por ejemplo, SUCELL, Sympatec GmbH, Alemania
Condiciones	
Dispositivo de medición	
Distancia focal	200 mm (R4) o 500 mm (R5) o 1000 mm (R6)
Concentración óptica	≥5 %
Duración de la medición	20 s
Dispositivo de dispersión	
Velocidad del agitador	50-70 %
Velocidad de bombeo	70-90 %
Tiempo de ultrasonicación	0 s, 10 s, 20 s, 30 s ... etc. hasta conseguir una desaglomeración adecuada

- 15 Procedimiento

Se añadieron unas gotas del auxiliar de dispersión a una cantidad adecuada de sustancia de ensayo. La mezcla se mezcló intensamente, por ejemplo, en un mezclador de vórtice, para humedecer bien la sustancia y formar una pasta

suave y homogénea. La pasta resultante se diluyó con el líquido de dispersión hasta un volumen final de 3-6 ml y la dispersión se mezcló de nuevo. La distribución volumétrica acumulativa se determinó utilizando un instrumento de difracción de luz láser, como se ha indicado anteriormente. Los parámetros podrían ajustarse en consecuencia para que la dispersión del ensayo sea representativa, homogénea y esté bien dispersa.

- 5 Los tamaños de partícula se determinaron en los valores de subtamaño del 10 %, 50 % y 90 % (x10, x50, x90), y los valores adicionales en cuestión, a partir de la distribución de volumen acumulado.

Tabla 13

Forma farmacéutica	Modificación A	Monohidrato H _A
XRPD medido durante la liberación	Corresponde a la forma A	Corresponde a la modificación H _A
Diámetro X de la PSD medido durante la liberación	X10: 2 µm X50: 8 µm X90: 44 µm	X10: 131 µm X50: 277 µm X90: 414 µm
Medición técnica de la densidad aparente con cizalla anular (sin tensión de consolidación)	71 kg/m ³	696 kg/m ³
Medición técnica de la fluidez aparente con un dispositivo de cizallamiento anular (con una tensión normal de 1250 Pa)	1,45 "muy cohesionado"	13,7 "flujo libre"
Imágenes técnicas de micrografía electrónica de barrido (SEM) para indicar la forma del cristal	En forma de aguja (figura 9)	Rómbico/cúbico (figura 8)

- 10 Los cristales del monohidrato H_A (preparados según el proceso de escalado del ejemplo 8) son significativamente más gruesos (imagen SEM de la figura 8) en comparación con los cristales de la modificación A (imagen SEM de la figura 9), lo que es apoyado cuantitativamente, por ejemplo, por el diámetro X10: 131 µm frente a 2 µm (>factor 10), obtenido mediante la medición del tamaño de partícula por difracción de luz láser.

Esto conduce a una densidad aparente significativamente mayor de los cristales del monohidrato H_A frente a los cristales de la modificación A, por ejemplo, 696 kg/m³ frente a 71 kg/m³ (aproximadamente factor 10).

- 15 Esta diferencia en la densidad aparente permite una manipulación más fácil del polvo de los cristales de monohidrato H_A. Esto también se aplica a la manipulación mejorada de los cristales del monohidrato H_A durante la fabricación, es decir, mejor agitación de la suspensión de cristales, filtración y lavado más rápidos, tamizado más fácil, así como el procesamiento posterior del polvo de los cristales de monohidrato H_A, es decir, la preparación de la mezcla del PAF con excipientes.

- 20 La adaptación de las propiedades del polvo, tales como la densidad aparente, el tamaño y la forma de los cristales, etc., del monohidrato H_A es posible mediante el control de los parámetros clave del proceso, por ejemplo, la elección del disolvente orgánico y el agua, la temperatura de adición. Resulta sorprendente comprobar que, mediante un control cuidadoso de la temperatura de adición de agua, tal como se describe en el presente documento, también es posible obtener la forma anhidra A (véase la tabla 14). Con respecto a la mejora de las propiedades de manipulación del polvo, los cristales cúbicos más gruesos de la modificación H_A son ventajosos. Por lo tanto, la modificación H_A muestra propiedades beneficiosas en el sentido de que es posible adaptar la forma de los cristales de la modificación H_A obtenidos como se describe en el presente documento.

Tabla 14

Parámetros del proceso clave	Disolver 12 g del compuesto 1 por 60 g de acetona. Añadir 120 g de agua durante 7 h a 30 °C.	Disolver 12 g del compuesto 1 por 60 g de acetona. Añadir 120 g de agua durante 7 h a 50 °C.	Disolver 12 g del compuesto 1 en 60 g de isopropílico. Añadir 120 g de agua durante 7 h a 30 °C.	Disolver 12 g del compuesto 1 en 60 g de alcohol isopropílico. Añadir 120 g de agua durante 7 h a 50 °C.
Forma de la sustancia farmacológica mediante XRPD	Corresponde a la forma A	Corresponde a la modificación H _A	Corresponde a la modificación H _A	Corresponde a la modificación H _A
Diámetro X de la PSD (procedimiento anterior)	X10: 1 µm X50: 6 µm X90: 40 µm	X10: 204 µm X50: 469 µm X90: 778 µm	X10: 101 µm X50: 238 µm X90: 390 µm	X10: 156 µm X50: 304 µm X90: 508 µm
	100 kg/m ³	650 kg/m ³	420 kg/m ³	510 kg/m ³
	Forma de aguja	Cubos agregados	Forma de placa	Forma de placa

Ejemplo 18: Experimentos competitivos de suspensiones de la forma A y la forma B (facilitado a título de referencia)

Se pesan aproximadamente 50-100 mg de la forma A y la forma B se pesan en proporción 1:1 en un vial, respectivamente. Se añade disolvente limitado al vial para formar una suspensión. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 3 días.

Tabla 15

Disolventes	Forma A (mg)	Forma B (mg)	XRPD
Acetona	100	100	Forma A
Acetonitrilo	100	100	Solvato
Acetato de etilo	100	100	Forma A
Etanol	50	50	Forma A
Metanol	100	100	Forma A
Heptano	50	50	Forma A + Forma B
Isopropanol	50	50	Forma A
MTBE	50	50	Forma A
Tolueno	50	50	Forma A
Agua	50	50	Forma A + H _A

Disolventes	Forma A (mg)	Forma B (mg)	XRPD
Acetona/agua 90:10	100	100	Mod. H _A
Acetona/agua 50:50	50	50	Mod. H _A
ACN/agua 90:10	100	100	Mod. H _A
ACN/agua 50:50	50	50	Mod. H _A
Etanol/agua 90:10	100	100	Forma A
Etanol/agua 50:50	50	50	Mod. H _A

En los experimentos de suspensión competitivos de la forma A y B, la forma A es más estable que la forma B en la mayoría de los disolventes orgánicos seleccionados, es decir, las mezclas iniciales se convierten en la forma A. Sólo en acetonitrilo se forma un solvato. Sin embargo, al equilibrarse en una mezcla acuosa/orgánica de disolventes, se observó la modificación H_A y es la forma más estable, excepto en la mezcla de etanol/agua 90:10.

5 **Ejemplo 19: Comportamiento de la forma A y de la forma B con compresión (facilitado a título de referencia)**

La forma física de la forma A permanece inalterada tras la granulación con agua o la compresión. Se observa una ligera disminución de la cristalinidad cuando se comprime a presiones de 3 a 6 MPa. La forma B no cambió el patrón XRPD tras la molienda, la compresión y la granulación con agua.

10 **Conclusiones**

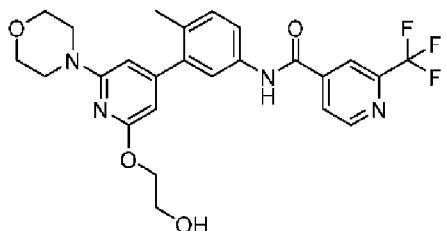
La modificación H_A presenta una morfología de partícula compacta y una alta densidad aparente. Además, sus propiedades físicas, por ejemplo, en cuanto a la forma de los cristales obtenidos, pueden afinarse mediante las condiciones de cristalización descritas en el presente documento. Por lo tanto, la forma cristalina de la modificación H_A ofrece varias ventajas sobre otras formas, como las formas anhidras A o B, en particular con respecto a los retos que se plantean durante el procesamiento industrial, por ejemplo, la agitación, la separación, el secado, el transporte de polvo y el mezclado de cantidades en masa.

15 La modificación H_A también puede ser beneficiosa frente a otras formas sólidas, tales como la forma A anhidra, en otros procesos de fabricación, por ejemplo, condiciones de extrusión de fusión en caliente. Por lo tanto, la modificación H_A es especialmente ventajosa para el desarrollo, especialmente para la fabricación de medicamentos.

20 Las tres formas (A, B y monohidrato H_A) son no higroscópicas, estables cuando se almacenan en cantidades en masa y se espera que sean adecuadas para el almacenamiento a largo plazo. Las tres formas muestran una solubilidad adecuada. La forma B es más soluble que la forma A, que, a su vez, es más soluble que la forma H_A.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del monohidrato H_A del compuesto de fórmula I:



en la que la forma cristalina del monohidrato H_A del compuesto tiene un patrón de difracción de rayos X con:

- 5 (i) al menos uno, dos o tres picos con un ángulo de refracción 2 theta (θ) de valores seleccionados entre 7,3, 10,7 y 23,0; o
 (ii) al menos uno, dos o tres picos con un ángulo de refracción 2 theta (θ) de valores seleccionados entre 7,3, 10,7, 16,3, 16,7 y 23,0; o
 10 (iii) al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados entre 7,3, 10,7, 16,3, 16,7, 17,4, 23,0, 24,3, 25,3, 28,3 y 32,0, en los que los valores 2 theta (θ) se miden utilizando radiación CuKα y son más o menos 0,2° 2θ.

2. La forma cristalina del monohidrato H_A del compuesto según la reivindicación 1, que:

(a) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la figura 5 cuando se mide utilizando radiación CuKα; o

- 15 (b) tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la figura 6.

3. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina del monohidrato H_A del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:

- suspender el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de disolvente miscible en agua:agua;
- calentar la mezcla hasta aproximadamente 100 °C;
- enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente;
- aislar al menos una parte de los cristales obtenidos de la mezcla;
- lavar opcionalmente los cristales aislados; y
- recuperar la forma de monohidrato H_A.

- 25 4. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso como medicamento.

6. Una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 30 7. Una forma cristalina para su uso según la reivindicación 6, en la que el cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer colorrectal (CCR), cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino y adenocarcinoma ductal pancreático (PADC).

- 35 8. Una forma cristalina para su uso según la reivindicación 6, en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en NSCLC (cáncer de pulmón no microcítico) con mutación en KRAS y/o BRAF, melanoma con mutación en N-RAS, cáncer de ovario con mutación en KRAS y cáncer de páncreas con mutación en KRAS (por ejemplo, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) con mutación en KRAS).

Figura 1. Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A

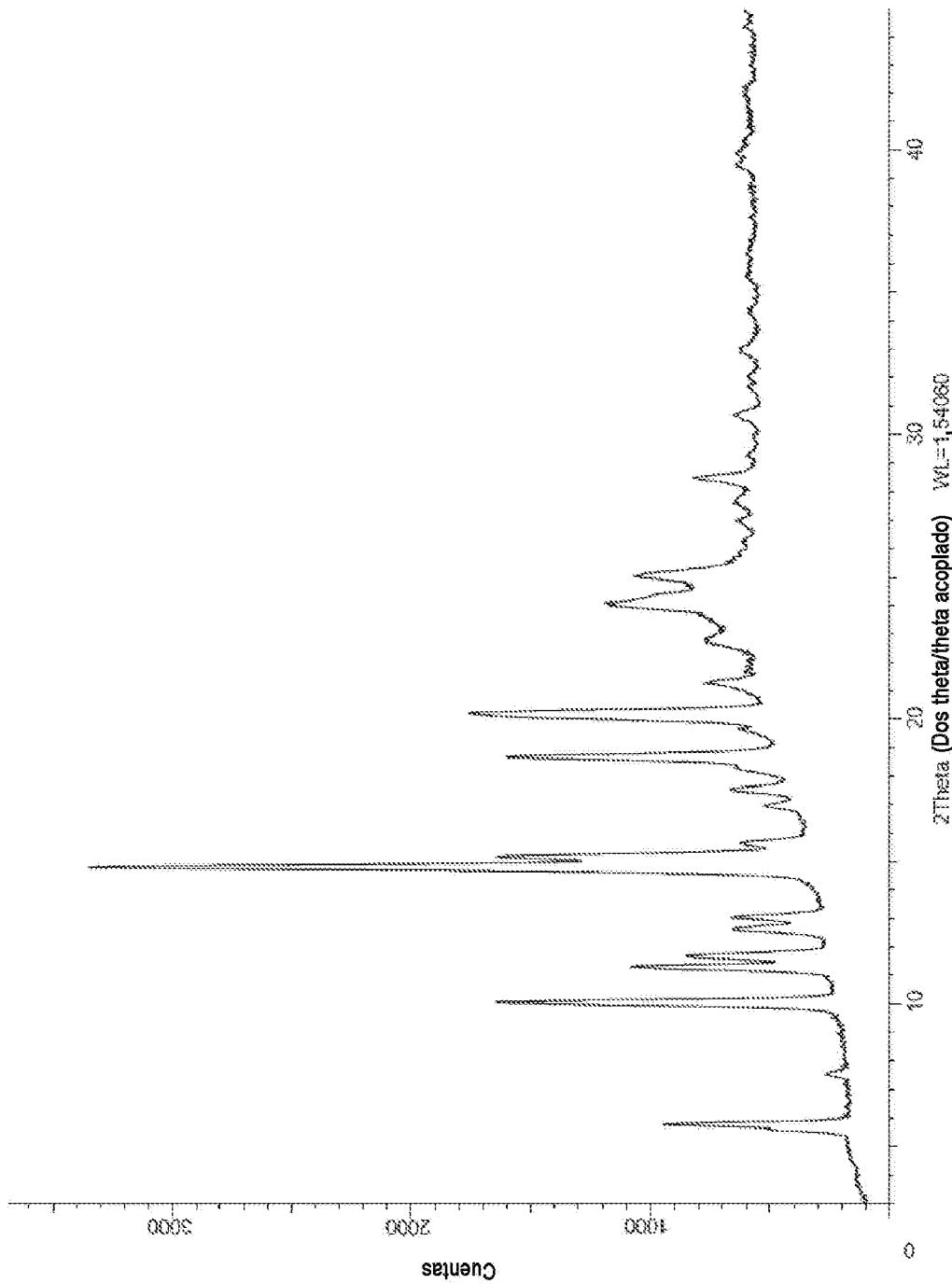
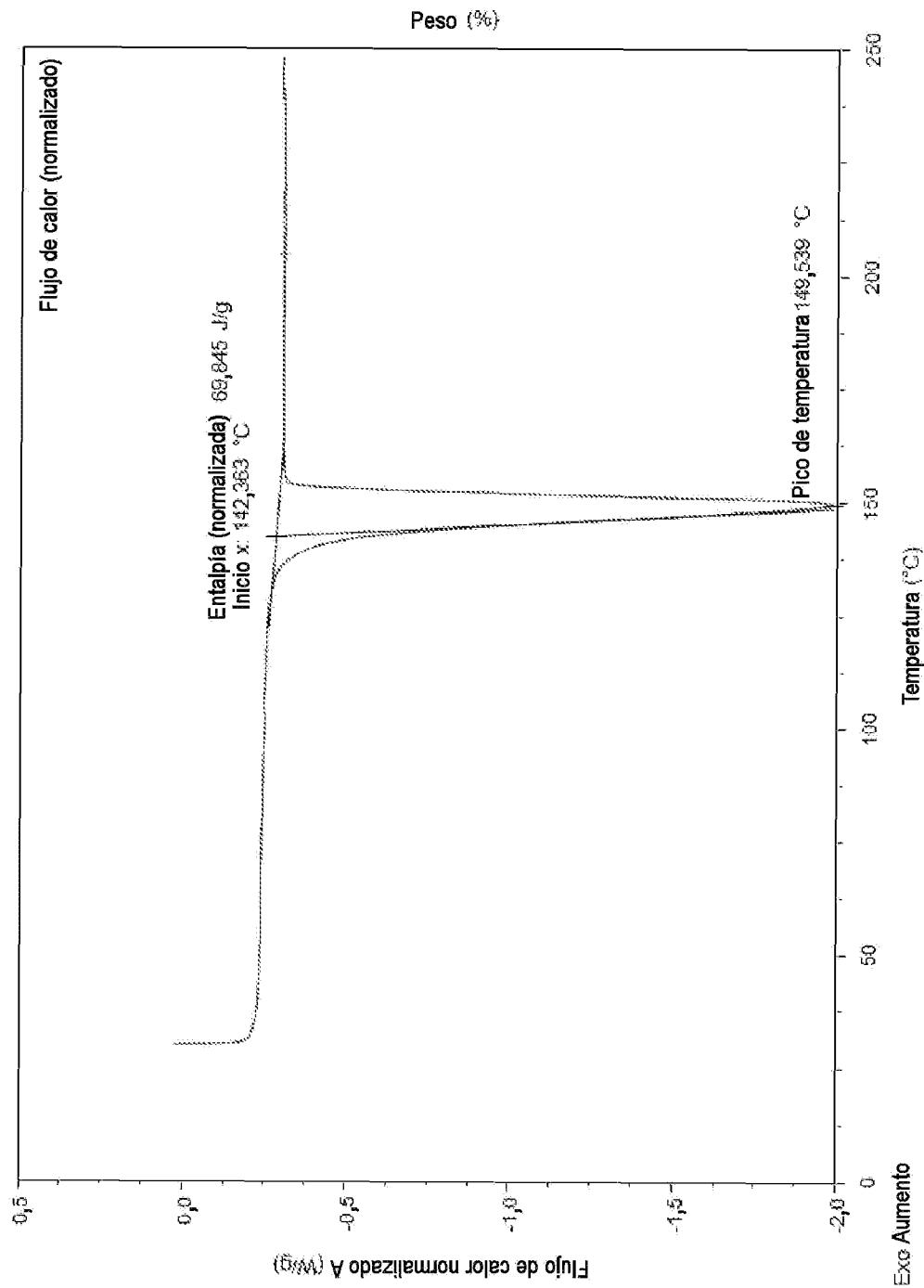


Figura 2. Termograma DSC de la forma cristalina A

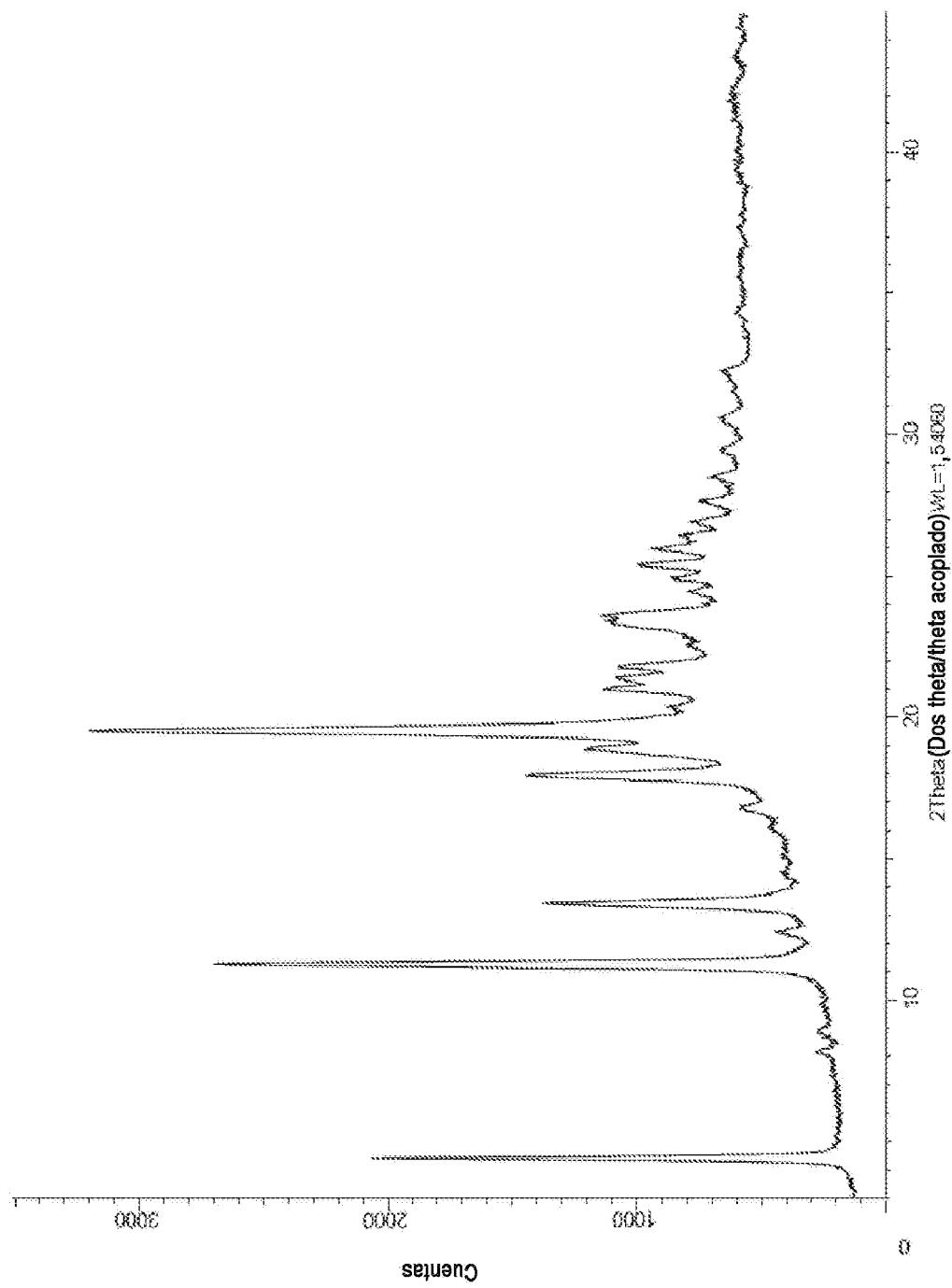


Figura 3. Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina B

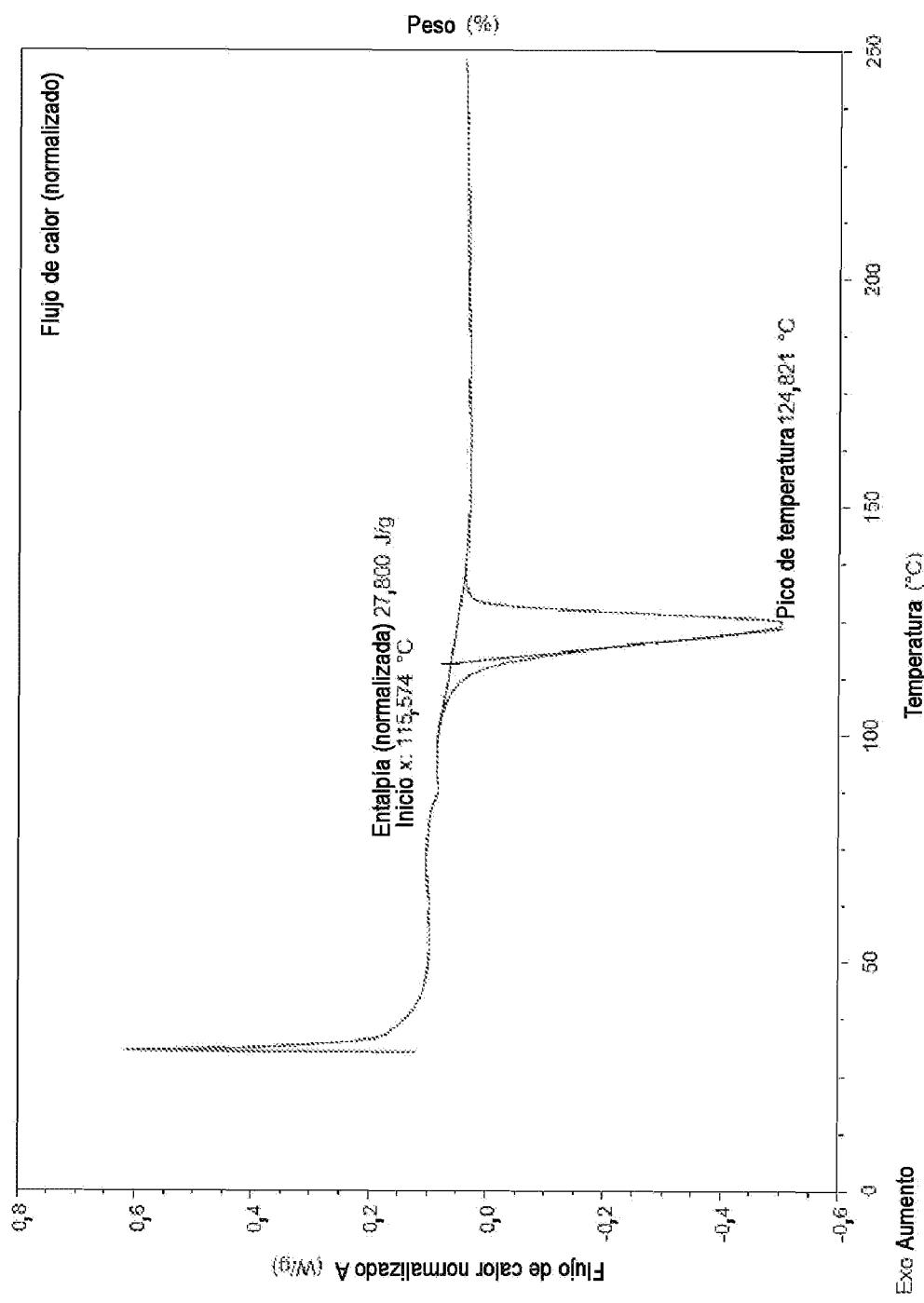
Figura 4. Termograma DSC de la forma cristalina B

Figura 5. Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina del monohidrato $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

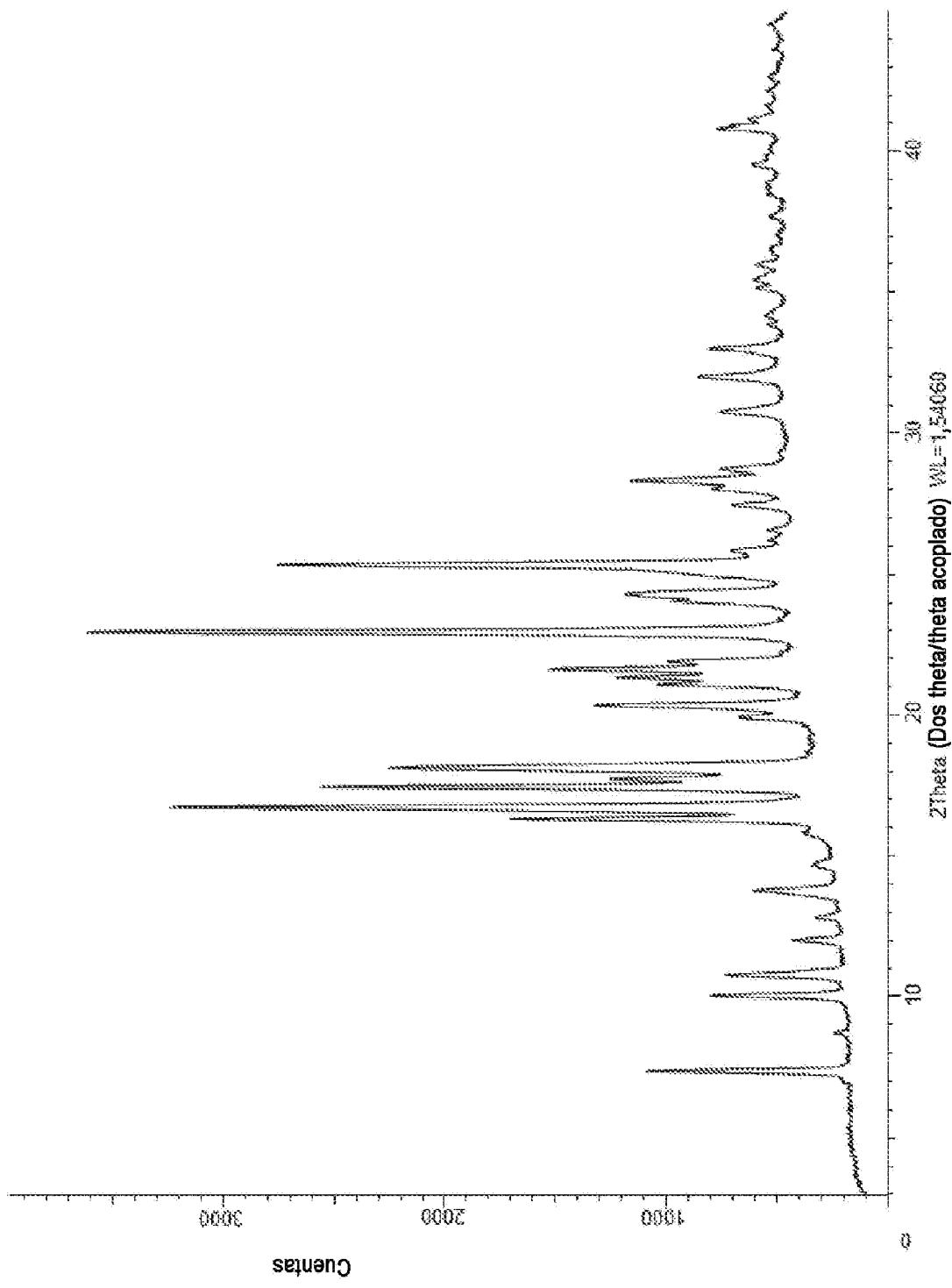


Figura 6. Termograma DSC de la forma cristalina del monohidrato H_A

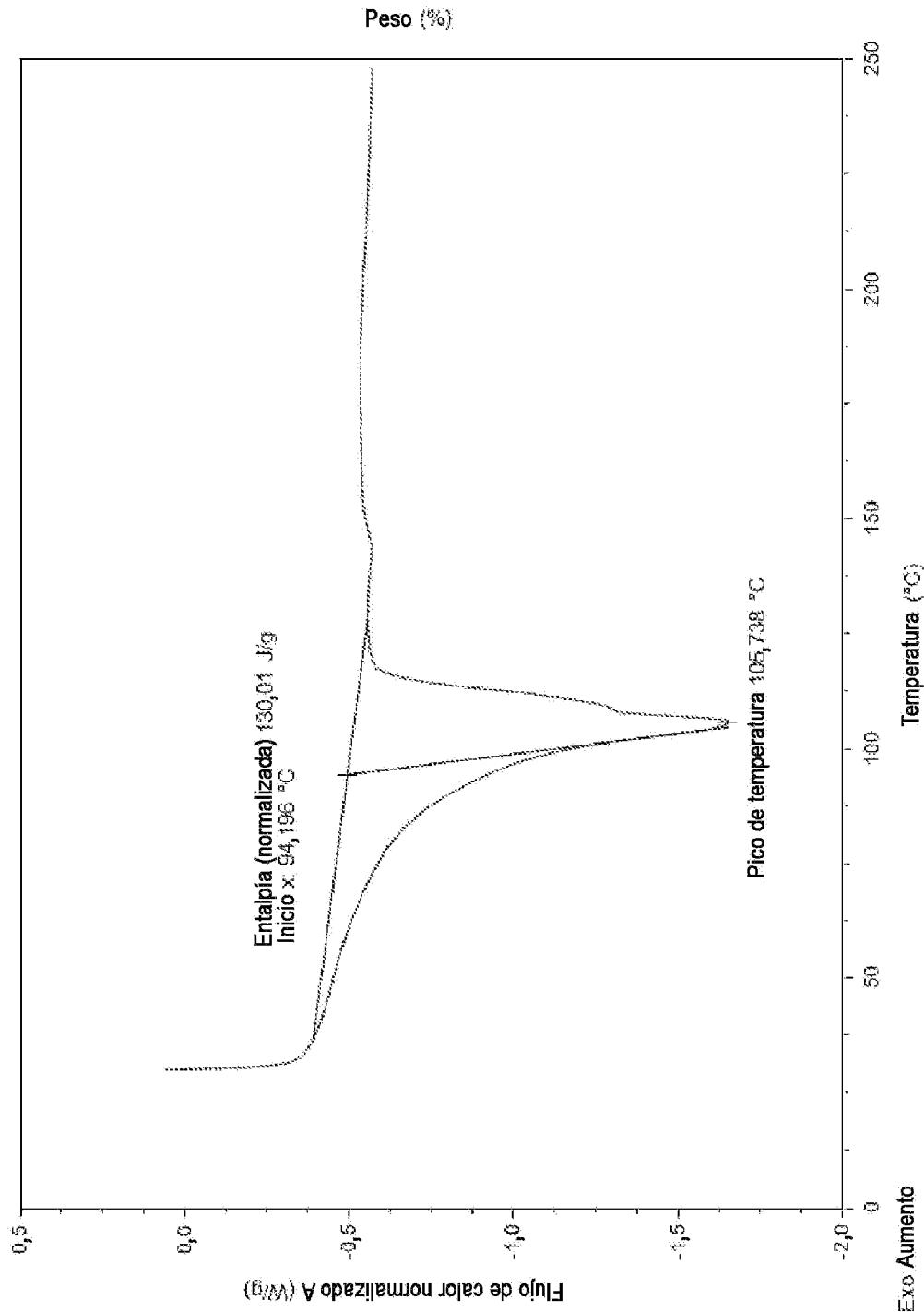


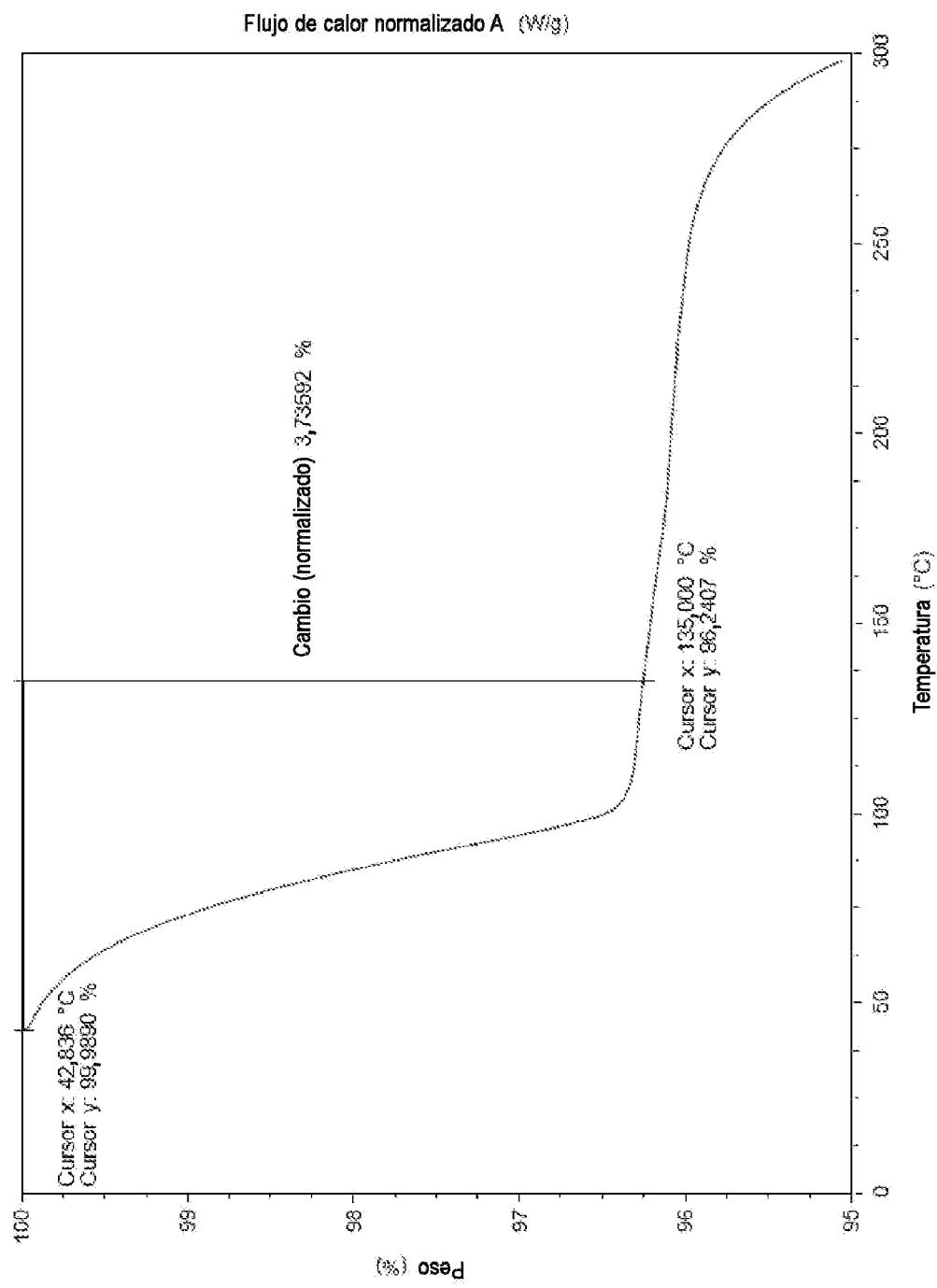
Figura 7. Termograma TGA de la forma cristalina del monohidrato H_4 

Figura 8. Imagen SEM de la forma cristalina del monohidrato H_A

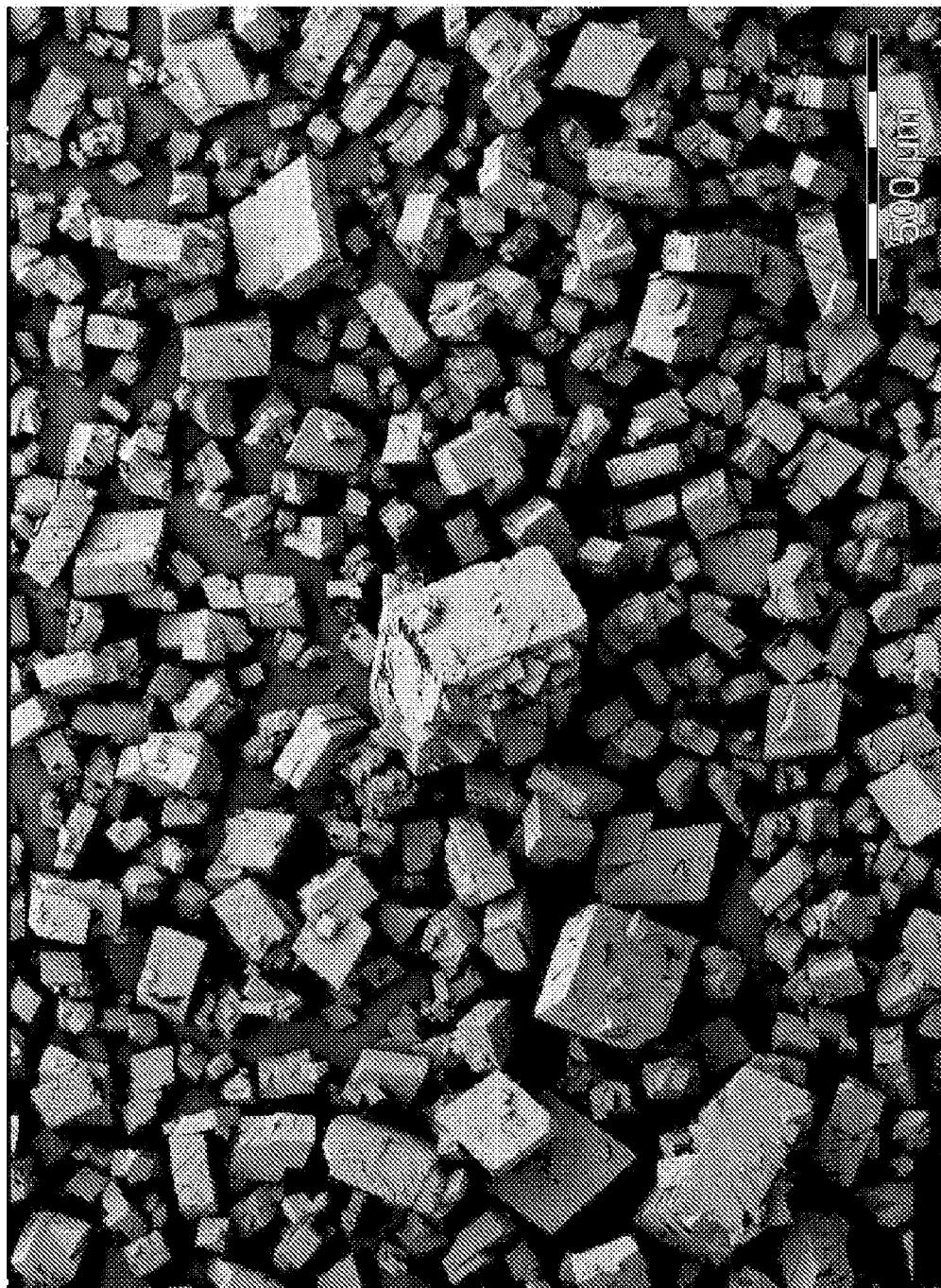


Figura 9. Imagen SEM de la forma cristalina A

