

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 887 018**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2017** **PCT/CN2017/110685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.05.2018** **WO18086608**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2017** **E 17869463 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021** **EP 3539545**

54 Título: **Forma cristalina del antagonista del receptor de GnRH y procedimiento de preparación del mismo**

30 Prioridad:

14.11.2016 CN 201610999743

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2021

73 Titular/es:

JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (50.0%)
No. 7 Kunlunshan Road, Economic and
Technological Development Zone, Lianyungang
Jiangsu 222047, CN y
SUNCADIA PHARMACEUTICALS CO. LTD.
(50.0%)

72 Inventor/es:

ZHANG, QUANLIANG;
JIA, JUNLEI;
BIAN, LIN y
GAO, XIAOHUI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 887 018 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma cristalina del antagonista del receptor de GnRH y procedimiento de preparación del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la forma cristalina I de 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea y un procedimiento de preparación de la misma, uso de la misma en una composición farmacéutica y uso de la forma cristalina I y la composición en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con el antagonista del receptor de GnRH.

Antecedentes de la invención

15 La endometriosis es una enfermedad ginecológica común dependiente de estrógenos, que a menudo se presenta en mujeres en edad fértil, sin embargo, el mecanismo de acción de esa enfermedad no está claro. En la actualidad, la endometriosis se diagnostica principalmente por laparoscopia y se trata mediante cirugía, o se controla al tomar anticonceptivos, agonistas del receptor de GnRH o progestágeno para reducir los niveles de estrógeno en el cuerpo.

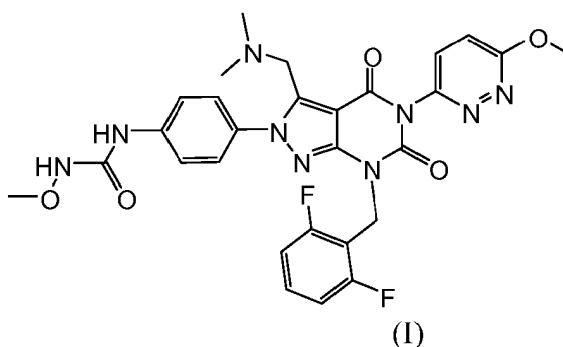
20 La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), también conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), es un factor de regulación central del sistema endocrino y reproductivo. La secreción y liberación de gonadotropinas, tales como la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), pueden regular el desarrollo normal del ovario y el cuerpo lúteo y desempeñar un papel importante en el eje hipotálamo-pituitario-gonadal. El receptor de GnRH juega su papel regulador al acoplarse con la proteína G que activa el sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol y calcio. La LH regula la producción de esteroides sexuales, mientras que la FSH regula la espermatogénesis masculina y el desarrollo folicular femenino.

La LH y la FSH se liberan hacia la circulación y se unen a receptores en las células específicas de los ovarios o testículos para estimular la producción de esteroides. Enfermedades tales como endometriosis, leiomioma uterino y cáncer de próstata se agravan en presencia de esteroides sexuales, y es necesario administrar agonistas y antagonistas del receptor de péptido GnRH de acción prolongada para el control terapéutico.

Hay muchos problemas por resolver para los compuestos peptídicos, que incluyen la absorción oral, la forma de dosificación, el volumen de la dosis, la estabilidad del fármaco, la acción sostenida, la estabilidad metabólica y similares. La razón principal por la que la terapia con antagonistas del receptor de GnRH de molécula pequeña es superior a la terapia existente basada en péptidos es que los antagonistas del receptor de GnRH de molécula pequeña pueden administrarse directamente por vía oral, lo que es conveniente y eficaz.

El mecanismo de inhibición tumoral indirecto mediado por agonistas del receptor de GnRH consiste en reducir las gonadotropinas pituitarias (FSH, LH) por acción a largo plazo sobre el eje hipotalámico-pituitario-gonadal, lo cual reduce la secreción de hormonas sexuales e inhibe indirectamente el crecimiento de células tumorales. Los antagonistas del receptor de GnRH inhiben directamente la liberación de gonadotropinas pituitarias, y así inhiben el crecimiento de células tumorales.

45 Una serie de solicitudes de patente que actualmente divulgan antagonistas del receptor de GnRH de molécula pequeña incluyen los documentos WO2006096785, WO2010026993, WO2011076687 y WO2012175514. Los antagonistas del receptor de GnRH de molécula pequeña tienen buenas perspectivas de aplicación como fármacos en la industria farmacéutica. En la solicitud de patente WO2015062391A1 (fecha de publicación 7 de mayo de 2015) el solicitante proporciona un antagonista del receptor de GnRH de alta eficacia y baja toxicidad con una estructura novedosa, que tiene una eficacia y un efecto excelentes, y que puede tratar eficazmente una enfermedad del sistema endocrino y reproductivo. Su nombre químico es 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il) fenil)-3-metoxiurea, y la estructura se muestra a continuación



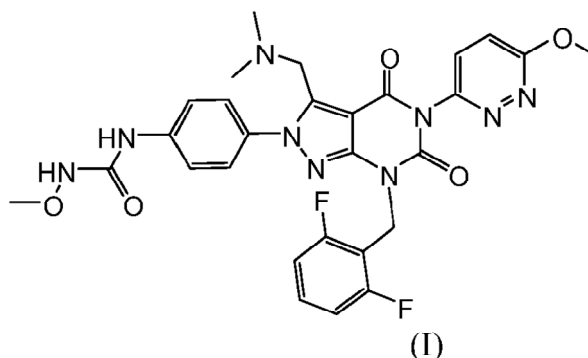
La estructura cristalina de un ingrediente farmacéuticamente activo a menudo afecta la estabilidad química del fármaco. Las diferencias en la forma cristalina, el procedimiento de preparación y las condiciones de almacenamiento pueden dar lugar a cambios en la estructura cristalina del compuesto y, en ocasiones, a la producción concomitante de otras formas cristalinas. En general, un producto farmacéutico amorfo no tiene una estructura cristalina regular y, a menudo, tiene otros defectos, tales como una mala estabilidad del producto, una filtración difícil, una fácil aglomeración y una escasa fluidez, que a menudo conducen a dificultades en la amplificación de la producción. Es necesario mejorar la estabilidad de las formas cristalinas existentes. Por tanto, es necesario mejorar las diversas propiedades del compuesto anterior. Existe la necesidad de encontrar una forma novedosa de cristal con alta pureza y buena estabilidad química.

Sumario de la invención

El problema técnico a resolver por la presente invención es proporcionar la forma cristalina I de 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il) fenil)-3-metoxiurea (como se muestra en la Fórmula (I)). La forma cristalina tiene buena estabilidad y puede aplicarse mejor en la práctica clínica, y el solvente de cristalización que se usa es de baja toxicidad y pocos residuos.

La solución técnica de la presente invención es la siguiente:

La presente invención proporciona la forma cristalina I de un compuesto de Fórmula (I), caracterizada porque: la forma cristalina I tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo, que se obtiene mediante el uso de radiación Cu-Ka y se representa mediante el ángulo de difracción 2θ , en el cual hay picos característicos en 5,56, 9,15, 9,79, 11,08, 19,59, 20,25 y 22,16, en el que el intervalo de error del ángulo 2θ de cada pico característico es $\pm 0,2$,



En una realización preferente de la presente invención, la presente invención proporciona la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I), caracterizada porque: la forma cristalina I tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo, que se obtiene utilizando Cu-Ka radiación y representado por el ángulo de difracción 2θ , en el cual hay picos característicos en 5,56, 9,15, 9,79, 10,29, 11,08, 14,21, 16,61, 19,59, 20,25, 22,16 y 25,69, en el que el intervalo de error del ángulo 2θ de cada pico característico es $\pm 0,2$.

En una realización preferente de la presente invención, la presente invención proporciona la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I), caracterizada porque: la forma cristalina I tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo, que se obtiene utilizando radiación Cu-Ka y representado por el ángulo de difracción 2θ , en el cual hay picos característicos en 5,22, 5,56, 9,15, 9,79, 10,29, 11,08, 13,38, 13,81, 14,21, 14,89, 16,61, 17,19, 18,47, 19,59, 20,25, 22,16, 23,32, 24,67, 25,69, 26,72, 28,73, 29,38, 31,78, 34,02 y 36,95, en el que el intervalo de error del ángulo 2θ de cada pico característico es $\pm 0,2$.

En una realización preferente de la presente invención, la presente invención proporciona la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I), caracterizada porque: el valor del pico endotérmico de fusión del espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) es de 160 °C a 175 °C, preferentemente de 165 °C a 170 °C, y con mayor preferencia 168,17 °C.

En una realización preferente de la presente invención, la presente invención proporciona, además, un procedimiento para preparar la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I), comprendiendo las siguientes etapas de:

- (1) procedimiento I, disolver el compuesto de Fórmula (I) en un solvente orgánico para precipitar un cristal, filtrar, lavar y secar el cristal para obtener la forma cristalina I deseada, en el que el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en un alcohol, cetona, éster, éter, un solvente mixto de un éter y un alcohol, y un solvente mixto de una cetona y agua, el solvente alcohólico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol, el solvente cetona se selecciona de acetona, el solvente de éster

se selecciona de acetato de etilo, el solvente de éter se selecciona de tetrahidrofurano, el solvente mixto del éter y el alcohol se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano/etanol y tetrahidrofurano/isopropanol, el solvente mixto de una cetona y agua se selecciona de acetona/agua, la relación del alcohol al éter en el solvente mixto del alcohol y el éter es de 0,1:1 a 1:0,1, preferentemente tetrahidrofurano/etanol = 1:1 o tetrahidrofurano/isopropanol = 1:1, la relación de cetona a agua en el solvente mixto de cetona y agua es de 0,1:1 a 1:0,1, y preferentemente acetona/agua = 5:1;

(2) procedimiento II, añadir el compuesto de Fórmula (I) a un solvente, majar la mezcla, filtrar, lavar y secar un cristal para obtener la forma cristalina I deseada, en el que el solvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en un alcohol, cetona, éster, éter, un solvente mixto de un éter y un alcohol, y un solvente mixto de una cetona y agua, el solvente alcohólico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol, el solvente cetona se selecciona de acetona, el solvente de éster se selecciona de acetato de etilo, el solvente de éter se selecciona de tetrahidrofurano, el solvente mixto del éter y el alcohol se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano/etanol y tetrahidrofurano/isopropanol, el solvente mixto de cetona y agua se selecciona de acetona/agua, la relación del alcohol al éter en el solvente mixto del alcohol y el éter es de 0,1:1 a 1:0,1, preferentemente tetrahidrofurano/etanol = 1:1 o tetrahidrofurano/isopropanol = 1:1, la relación de cetona a agua en el solvente mixto de cetona y agua es de 0,1:1 a 1:0,1, preferentemente acetona/agua = 1:1, la temperatura para majar es desde temperatura ambiente hasta la temperatura del punto de ebullición del solvente, la temperatura ambiente es preferentemente de 15 a 30 °C, y con mayor preferencia de 25 °C.

La presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I), caracterizada por comprender uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere, además, al uso de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) o la composición farmacéutica de la forma cristalina I en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con el antagonista del receptor de GnRH, en el que la enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad del sistema endocrino y reproductivo.

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

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

El procedimiento de recristalización no está particularmente limitado y puede llevarse a cabo mediante un procedimiento de recristalización convencional. Por ejemplo, el material, es decir, el compuesto de Fórmula (I), puede disolverse en un solvente orgánico bajo calentamiento, luego la solución se enfría lentamente para precipitar un cristal. Una vez completada la cristalización, el cristal deseado puede obtenerse mediante filtración y secado.

El procedimiento de cristalización de la presente invención incluye cristalización a temperatura ambiente, cristalización por enfriamiento y similares.

El material de partida usado en el procedimiento para preparar la forma cristalina de la presente invención puede ser el compuesto de Fórmula (I) en cualquier forma, y las formas específicas incluyen, entre otras, forma amorfa, formas cristalinas arbitrarias y similares.

Realización preferente

En la descripción y las reivindicaciones de la presente solicitud, a menos que se indique de otra manera, los términos científicos y técnicos usados en la presente memoria tienen los significados generalmente entendidos por una persona experta en la técnica. Sin embargo, para comprender mejor la presente invención, a continuación, se proporcionan definiciones y explicaciones de algunos términos relevantes. Además, cuando las definiciones y explicaciones de los términos proporcionados en la presente solicitud sean inconsistentes con los significados generalmente entendidos por un experto en la técnica, prevalecerán las definiciones y explicaciones de los términos proporcionados en la presente solicitud.

El término "majar" usado en la presente invención se refiere a un procedimiento de purificación que usa la propiedad de que la solubilidad de un compuesto es mala en un solvente, mientras que la solubilidad de las impurezas es buena en el solvente. La purificación al majar puede eliminar el color, cambiar la forma de los cristales o eliminar pequeñas cantidades de impurezas.

El término "C1-6 alquilo" usado en la presente invención se refiere a un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6

átomos de carbono, y sus ejemplos específicos incluyen, entre otros: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, etc.

El término "hidroxi" usado en la presente invención se refiere al grupo -OH.

El término "solvente de cetona" usado en la presente invención se refiere a un compuesto en el que un grupo carbonilo (-C(O)-) está unido a dos grupos hidrocarburo. Las cetonas pueden clasificarse en cetonas alifáticas, cetonas alicíclicas, cetonas aromáticas, cetonas saturadas y cetonas insaturadas, en función del grupo hidrocarburo de la molécula. Sus ejemplos específicos incluyen, entre otros: acetona, metil butanona o metil isobutil cetona.

El término "solvente de éster" usado en la presente invención se refiere a una combinación de un ácido orgánico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen, entre otros: acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo.

El término "solvente de éter" usado en la presente invención se refiere a un compuesto de cadena o un compuesto cíclico que tiene un enlace éter -O- y que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen entre otros: propilen glicol metil éter, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

El término "solvente de alcohol" usado en la presente invención se refiere a un grupo derivado de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno en el "C1-6 alquilo" por uno o más "hidroxis", en el que "hidroxi" y "C1-6 alquilo" son los definidos anteriormente. Sus ejemplos específicos incluyen, entre otros: metanol, etanol, propanol o 2-propanol.

El término "solvente mixto" usado en la presente invención se refiere a un solvente obtenido al mezclar uno o más tipos diferentes de solventes orgánicos en una determinada relación, o un solvente obtenido al mezclar un solvente orgánico y agua en una determinada relación. La relación es la relación de volumen, que es de 0,1:1 a 1:0,1, y preferentemente 1:1 o 5:1. El solvente mixto es preferentemente un solvente mixto de un alcohol y un éter, un solvente mixto de un alcohol y agua, o un solvente mixto de una cetona y agua.

El término "espectro de difracción de rayos X en polvo o XRPD" usado en la presente invención se refiere a un espectro de difracción de rayos X de polvo que se obtiene de acuerdo con la fórmula de Bragg $2d \sin \theta = n\lambda$ (donde λ es la longitud de onda de los rayos X, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, el orden de difracción n es cualquier número entero positivo, generalmente al tomar el pico de difracción de primer orden, $n = 1$), cuando los rayos X inciden en un cierto plano atómico de un cristal o una muestra cristalina parcial que tiene un espaciado plano de red cristalina d en un ángulo oblicuo θ (el ángulo complementario del ángulo de incidencia, también llamado ángulo de Bragg), la ecuación de Bragg puede satisfacerse.

El término "calorimetría diferencial de barrido o DSC" usado en la presente invención significa medir la diferencia de temperatura y la diferencia de flujo de calor entre la muestra y la referencia durante el procedimiento de calentamiento o temperatura constante de la muestra, para caracterizar todos los cambios físicos y químicos asociados con el efecto térmico, y para obtener información de cambio de fase de la muestra.

El término "ángulo 2θ o 2θ " usado en la presente invención se refiere al ángulo de difracción, θ es el ángulo de Bragg, y cuya unidad es $^\circ$ o grado. El intervalo de error de 2θ es de $\pm 0,1$ a $\pm 0,5$, preferentemente de $\pm 0,1$ a $\pm 0,3$ y con mayor preferencia $\pm 0,2$.

El término "espaciado interplanar o distancia interplanar (valor d)" usado en la presente invención significa que la red cristalina espacial selecciona tres vectores unitarios a , b , c , en el que cada uno de ellos conecta dos puntos adyacentes de red cristalina, y los tres vectores dividen la red cristalina en unidades yuxtapuestas paralelas yuxtapuestas, llamadas espaciado interplanar. La red cristalina espacial se divide de acuerdo con las líneas unitarias del paralelepípedo determinadas para obtener un conjunto de cuadrículas lineales, que se denomina red cristalina espacial o red cristalina. La red cristalina refleja la periodicidad de la estructura cristalina con puntos y líneas geométricas. Los diferentes planos de cristal tienen diferentes espaciados entre planos (es decir, distancia entre dos planos cristalinos paralelos adyacentes); la unidad es $\text{\AA}$ o angstrom.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede formularse en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la forma cristalina I o la formulación farmacéutica de la presente invención puede formularse en comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, soluciones, suspensiones, jarabes, inyecciones (incluida la solución inyectable, el polvo estéril para inyección y la solución concentrada para inyección), supositorios, inhalantes o aerosoles.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención también puede administrarse a un paciente o sujeto que necesite dicho tratamiento mediante cualquier modo de administración adecuado, tal como administración oral,

parenteral, rectal, intrapulmonar o tópica. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en una formulación oral, por ejemplo, una formulación sólida oral tal como una tableta, cápsula, píldora, gránulo y similares; o una formulación líquida oral tal como una solución oral, suspensión oral, jarabe y similares. Cuando se formula en una formulación oral, la composición farmacéutica puede comprender, además, una carga, aglutinante, desintegrador, lubricante y similares adecuados. Para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede formularse en una formulación inyectable que incluye una solución inyectable, polvo inyectable estéril y solución inyectable concentrada. Cuando se formula en una formulación inyectable, la composición farmacéutica puede producirse mediante un procedimiento convencional en la industria farmacéutica actual. Cuando se formula una formulación para inyección, puede que no se agregue un agente adicional a la preparación farmacéutica, o puede agregarse un agente adicional adecuado en función de la naturaleza del medicamento. Para la administración rectal, la formulación farmacéutica puede formularse en un supositorio y similares. Para la administración intrapulmonar, la formulación farmacéutica puede formularse en forma de inhalante o aerosol y similares. En determinadas realizaciones preferentes, la forma cristalina I de la presente invención está presente en la composición farmacéutica o medicamento en una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz. En ciertas realizaciones preferentes, la forma cristalina I de la presente invención está presente en la composición farmacéutica o medicamento en dosis unitarias.

La forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) de la presente invención puede usarse para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con el antagonista del receptor de GnRH. Por lo tanto, la presente solicitud se refiere, además, al uso de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con un antagonista del receptor de GnRH en un sujeto. Además, la presente solicitud se refiere además a un procedimiento para inhibir una enfermedad asociada con un antagonista del receptor de GnRH, que comprende administrar una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) de la presente invención o de la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesite.

En determinadas realizaciones preferentes, la enfermedad es una enfermedad asociada con un antagonista del receptor de GnRH: una enfermedad del sistema endocrino y reproductivo.

Efectos ventajosos de la presente invención

En comparación con la técnica anterior, la solución técnica de la presente invención tiene las siguientes ventajas:

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

(2) Los resultados experimentales muestran que la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) preparada de acuerdo con la presente invención tiene una alta pureza y no cambia bajo las condiciones de iluminación, alta temperatura y alta humedad determinadas por XRPD, y es estable. El cambio de pureza de HPLC es leve y la estabilidad química es alta. La forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) preparada mediante la solución técnica de la presente invención puede satisfacer los requisitos de producción, transporte y almacenamiento de productos farmacéuticos. Su procedimiento de preparación es estable, repetible y controlable, y puede adaptarse a la producción industrial.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el espectro XRPD de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 2 muestra el espectro de DSC de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 3 muestra el espectro XRPD de la forma cristalina A del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 4 muestra el espectro de DSC de la forma cristalina A del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 5 muestra el espectro XRPD de la forma cristalina B del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 6 muestra el espectro de DSC de la forma cristalina B del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 7 muestra el espectro XRPD de la forma cristalina C del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 8 muestra el espectro de DSC de la forma cristalina C del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 9 muestra el espectro XRPD de la forma cristalina D del compuesto de Fórmula (I).
 La Figura 10 muestra el espectro de DSC de la forma cristalina D del compuesto de Fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se ilustrará en detalle en los siguientes ejemplos. Los ejemplos de la presente invención están destinados meramente a describir la solución técnica de la presente invención y no deben considerarse como limitantes de la presente invención.

Condiciones de prueba para los instrumentos usados en los experimentos:

1. Calorimetría diferencial de barrido, (DSC)

Tipo de instrumento: Mettler Toledo DSC 1 STARe System

Gas de purga: Nitrógeno

Velocidad de calentamiento: 10,0 °C/min

Intervalo de temperatura: 40-300 °C

2. Difracción de rayos X de polvo, XRPD

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

Rayo: Rayo Cu-Ka monocromático ($\lambda = 1,5406$)

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

Voltaje: 40 kV, corriente eléctrica: 40 mA

Ejemplo 1

Se añadió 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea (300 mg, 0,49 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió un solvente mixto de acetona/agua (5 ml, V:V = 5:1) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando el sólido se disolvió completamente y la solución se enfrió para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 212 mg de un sólido. La muestra cristalina fue determinada por XRPD, y hay picos característicos en el ángulo de difracción 2θ de 5,19 (17,02), 5,48 (16,10), 9,08 (9,73), 9,73 (9,08), 10,24 (8,63), 11,01 (8,03), 13,80 (6,41), 14,13 (6,26), 14,82 (5,97), 15,35 (5,77), 16,56 (5,35), 18,31 (4,84), 18,65 (4,75), 19,50 (4,55), 20,18 (4,40), 22,07 (4,03), 23,26 (3,82), 24,59 (3,62), 25,61 (3,48), 26,66 (3,34), 28,69 (3,11), 29,30 (3,05), 33,96 (2,64) y 36,91 (2,43). La forma cristalina se definió como la forma cristalina I.

Ejemplo 2

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (300 mg, 0,49 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió acetona (6 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 221 mg de un sólido. El espectro XRPD de la muestra cristalina se muestra en la Figura 1. El espectro de DSC se muestra en la Figura 2, en la que un pico endotérmico de fusión está aproximadamente a 168,17 °C y la temperatura de inicio de fusión es de 154,23 °C. Los picos característicos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Picos característicos de la forma cristalina I

Pico núm.	$2\theta[^\circ]$	$d[\text{\AA}]$
Pico 1	5,22	16,92
Pico 2	5,56	15,88
Pico 3	9,15	9,66
Pico 4	9,79	9,03
Pico 5	10,29	8,59
Pico 6	11,08	7,98
Pico 7	13,38	6,61
Pico 8	13,81	6,41
Pico 9	14,21	6,23
Pico 10	14,89	5,94
Pico 11	16,61	5,33
Pico 12	17,19	5,16
Pico 13	18,47	4,80
Pico 14	19,59	4,53
Pico 15	20,25	4,38
Pico 16	22,16	4,01

(continuación)

Pico núm.	2 θ [°]	d[Å]
Pico 17	23,32	3,81
Pico 18	24,67	3,61
Pico 19	25,69	3,47
Pico 20	26,72	3,33
Pico 21	28,73	3,11
Pico 22	29,38	3,04
Pico 23	31,78	2,81
Pico 24	34,02	2,63
Pico 25	36,95	2,43

Ejemplo 3

Se añadió el compuesto bruto de Fórmula (I) (500 mg, 0,82 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió metanol (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando se disolvió el sólido y la solución se agitó para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 350 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 4

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (500 mg, 0,82 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió etanol (125 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando se disolvió el sólido y la solución se agitó para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 406 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 5

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (500 mg, 0,82 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió isopropanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 445 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 6

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (500 mg, 0,82 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) se añadió a un frasco de reacción, se añadió acetona (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando se disolvió el sólido y la solución se agitó para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 251 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 7

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (300 mg, 0,49 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió acetato de etilo (9 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 224 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 8

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (300 mg, 0,49 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió tetrahidrofurano/etanol (8 ml, V:V = 1:1) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando se disolvió el sólido y la solución se agitó para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 197 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 9

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (300 mg, 0,49 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) se añadió a un frasco de reacción tetrahidrofurano/isopropanol (12 ml, V:V = 1:1) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando se disolvió el sólido y la solución se agitó para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 182 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 10

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (300 mg, 0,49 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) se añadió a un frasco de reacción metanol (6 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 239 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 11

Se añadió el compuesto crudo de Fórmula (I) (300 mg, 0,49 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 del documento WO2015062391A1) a un frasco de reacción, se añadió etanol (6 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 231 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 12

Se añadió 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6 -metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il) fenil)-3-metoxiurea (500 mg, 0,82 mmol) (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) a un frasco de reacción, se añadió agua purificada (10 ml) y la mezcla se majó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó para obtener 369 mg de un sólido. La forma cristalina se identificó como forma cristalina A mediante espectros XRPD y DSC.

Se añadió la forma cristalina A resultante a un frasco de reacción, se añadió etanol (4 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 89 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 13

Se añadió 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6 -metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il) fenil)-3-metoxiurea (300 mg, 0,49 mmol) (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) a un frasco de reacción, se añadió acetonitrilo (9 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando el sólido se disolvió completamente y la solución se enfrió para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó para obtener 243 mg de un sólido. La forma cristalina se identificó como forma cristalina B mediante espectros XRPD y DSC.

La forma cristalina B resultante se añadió a un frasco de reacción, se añadió etanol (4 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 80 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 14

Se añadió 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6 -metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il) fenil)-3-metoxiurea (300 mg, 0,49 mmol) (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) a un frasco de reacción de reacción, se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando el sólido se disolvió completamente y la solución se enfrió para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó para obtener 205 mg de un sólido. La forma cristalina se identificó como forma cristalina C mediante espectros XRPD y DSC.

La forma cristalina C resultante se añadió a un frasco de reacción, se añadió etanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 78 mg de un sólido (rendimiento: 78,0 %). El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 15

Se añadió 1-(4-(7-(2,6-difluorobenzil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6 -metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2 H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il) fenil)-3-metoxiurea (300 mg, 0,49 mmol) (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) a un frasco de reacción, se añadió tetrahidrofurano/agua (15 ml, V:V = 1:1) y la mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se detuvo cuando el sólido se disolvió completamente y la solución se enfrió para precipitar un cristal. La mezcla se filtró y se secó para obtener 205 mg de un sólido. La forma cristalina se identificó como forma cristalina D mediante espectros XRPD y DSC.

Se añadió la forma cristalina D resultante a un frasco de reacción, se añadió etanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 78 mg de un sólido. El producto se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar los espectros XRPD y DSC de la muestra cristalina.

Ejemplo 16

La muestra de producto de la forma cristalina que se preparó en el Ejemplo 1 y las muestras de producto de las formas cristalinas A, B, C y D preparadas en los Ejemplos 12, 13, 14 y 15 se esparcieron en el aire para probar la estabilidad de la muestra en condiciones de iluminación (4500 Lux), calefacción (40 °C, 60 °C) y alta humedad (RH 75 %, RH 90 %). Los muestreos se llevaron a cabo el Día 5 y el Día 10. La pureza detectada por HPLC se muestra en la Tabla 2.

Resultados de la prueba:

Tabla 2. Comparación de la estabilidad de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) de la presente invención y las formas cristalinas A, B, C y D del compuesto de Fórmula (I)

Número de lote	Tiempo (día)	Iluminación	40 °C	60 °C	RH 75 %	RH 90 %
Forma cristalina I	0	99,36 %	99,36 %	99,36 %	99,36 %	99,36 %
	5	99,26 %	99,33 %	99,24 %	99,22 %	99,27 %
	10	99,20 %	99,41 %	99,30 %	99,31 %	99,27 %
Forma cristalina A	0	97,86 %	97,86 %	97,86 %	97,86 %	97,86 %
	5	97,27 %	97,50 %	97,62 %	97,61 %	97,59 %
	10	97,13 %	97,52 %	97,50 %	97,65 %	97,79 %
Forma cristalina B	0	99,69 %	99,69 %	99,69 %	99,69 %	99,69 %
	5	99,39 %	99,45 %	99,45 %	99,52 %	99,47 %
	10	99,19 %	99,03 %	99,34 %	99,34 %	99,34 %
Forma cristalina C	0	99,75 %	99,75 %	99,75 %	99,75 %	99,75 %
	5	98,30 %	99,57 %	99,53 %	99,51 %	99,54 %
	10	96,83 %	99,35 %	99,47 %	99,48 %	99,38 %
Forma cristalina D	0	99,67 %	99,67 %	99,67 %	99,67 %	99,67 %
	5	99,43 %	99,44 %	99,48 %	99,57 %	99,57 %
	10	99,22 %	99,31 %	99,40 %	99,34 %	99,39 %

Conclusión de la prueba

Los resultados de la prueba de estabilidad en la Tabla 2 mostraron que: Al esparcirse en el aire en condiciones de iluminación, alta humedad y alta temperatura, la disminución de los datos de pureza de HPLC de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) fue menor que la de las formas cristalinas A, B, C y D, y la forma cristalina no cambió por la prueba XRPD, lo que indica que la estabilidad de la forma cristalina I de la presente invención es significativamente mejor que la de las formas cristalinas A, B, C y D.

Ejemplo 17

La muestra de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se trituró, se calentó y se comprimió. Los resultados de la estabilidad de la forma cristalina, la prueba XRPD y la prueba DSC de la muestra se muestran en la Tabla 3.

Resultados de la prueba:

Tabla 3. Estudio especial de estabilidad de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I)

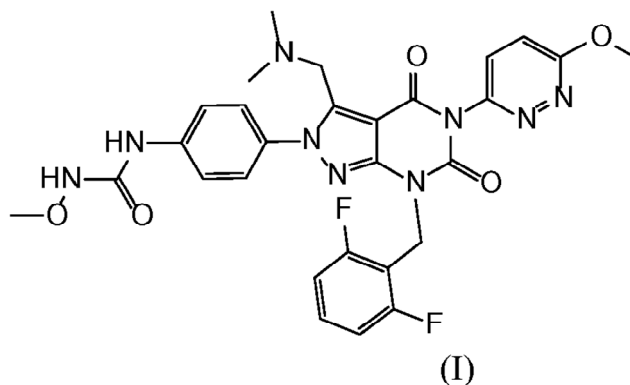
Muestra	Procedimiento de tratamiento	Procedimiento experimental	Prueba XRPD	Pico DSC
Forma cristalina I	Tratamiento de trituración durante 10 minutos	Se trituró 1 g de la muestra de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) durante 10 minutos en un mortero en atmósfera de nitrógeno.	Forma cristalina I	166,16 °C
Forma cristalina I	Tratamiento de calentamiento durante 3 horas a 80 °C	Se esparció 1 g de la muestra de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) y se calentó a 80 °C durante 3 horas.	Forma cristalina I	168,36 °C
Forma cristalina I	Tratamiento de comprimidos	La muestra de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) se hizo comprimidos.	Forma cristalina I	168,97 °C

Conclusión de la prueba:

Los resultados del estudio de estabilidad en la Tabla 3 mostraron que la forma cristalina no cambió durante el procedimiento de trituración, calentamiento y formación de comprimidos, lo que indica que la forma cristalina I de la presente invención es estable.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina I de un compuesto de Fórmula (I), caracterizada porque: la forma cristalina I tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo, que se obtiene mediante el uso de radiación Cu-K α y se representa mediante el ángulo de difracción 2θ , en el cual se encuentran picos característicos en 5,56, 9,15, 9,79, 11,08, 19,59, 20,25 y 22,16, en el que el intervalo de error del ángulo 2θ de cada pico característico es $\pm 0,2$,



2. La forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma cristalina I tiene picos característicos en 5,56, 9,15, 9,79, 10,29, 11,08, 14,21, 16,61, 19,59, 20,25, 22,16 y 25,69, en el que el intervalo de error del ángulo 2θ de cada pico característico es $\pm 0,2$.

3. La forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la forma cristalina I tiene picos característicos en 5,22, 5,56, 9,15, 9,79, 10,29, 11,08, 13,38, 13,81, 14,21, 14,89, 16,61, 17,19, 18,47, 19,59, 20,25, 22,16, 23,32, 24,67, 25,69, 26,72, 28,73, 29,38, 31,78, 34,02 y 36,95, en el que el intervalo de error del ángulo 2θ de cada pico característico es $\pm 0,2$.

4. Un procedimiento para preparar la forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el procedimiento comprende las siguientes etapas de:

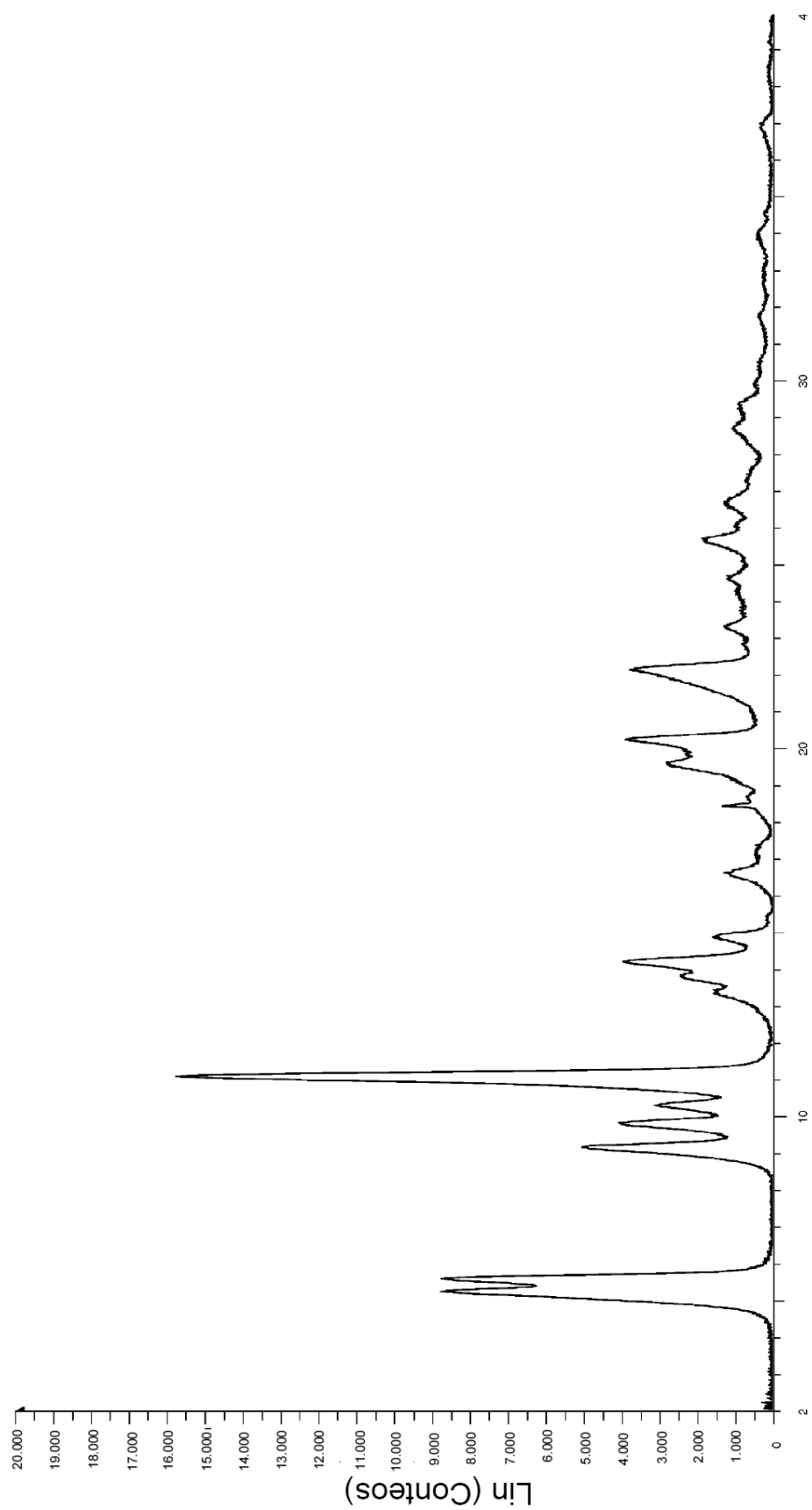
1) procedimiento I, disolver el compuesto de Fórmula (I) en un solvente orgánico para precipitar un cristal, filtrar, lavar y secar el cristal para obtener la forma cristalina I deseada, en el que el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en un alcohol, cetona, éster, éter, un solvente mixto de un éter y un alcohol, y un solvente mixto de una cetona y agua, el solvente de alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol, el solvente de cetona es preferentemente acetona, el solvente de éster es preferentemente acetato de etilo, el solvente de éter es preferentemente tetrahidrofurano, el solvente mixto del éter y el alcohol es preferentemente tetrahidrofurano/etanol o tetrahidrofurano/isopropanol, y el solvente mixto de cetona y agua es preferentemente acetona/agua;

2) procedimiento II, añadir el compuesto de Fórmula (I) a un solvente, majar la mezcla, filtrar, lavar y secar un cristal para obtener la forma cristalina I deseada, en el que el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en un alcohol, cetona, éster, éter, un solvente mixto de un éter y un alcohol, y un solvente mixto de una cetona y agua, el solvente de alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol, el solvente de cetona es preferentemente acetona, el solvente de éster es preferentemente acetato de etilo, el solvente de éter es preferentemente tetrahidrofurano, el solvente mixto de éter y el alcohol es preferentemente tetrahidrofurano/etanol o tetrahidrofurano/isopropanol, y el solvente mixto de cetona y agua es preferentemente acetona/agua.

5. La forma cristalina I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el valor de pico de fusión endotérmico del espectro DSC es de 160 °C a 175 °C, preferentemente de 165 °C a 170 °C, y con mayor preferencia de 168,17 °C.

6. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. La forma cristalina I del compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con el antagonista del receptor de GnRH, en el que la enfermedad es una enfermedad del sistema endocrino y reproductivo.



2-Theta - Escala

Figura 1

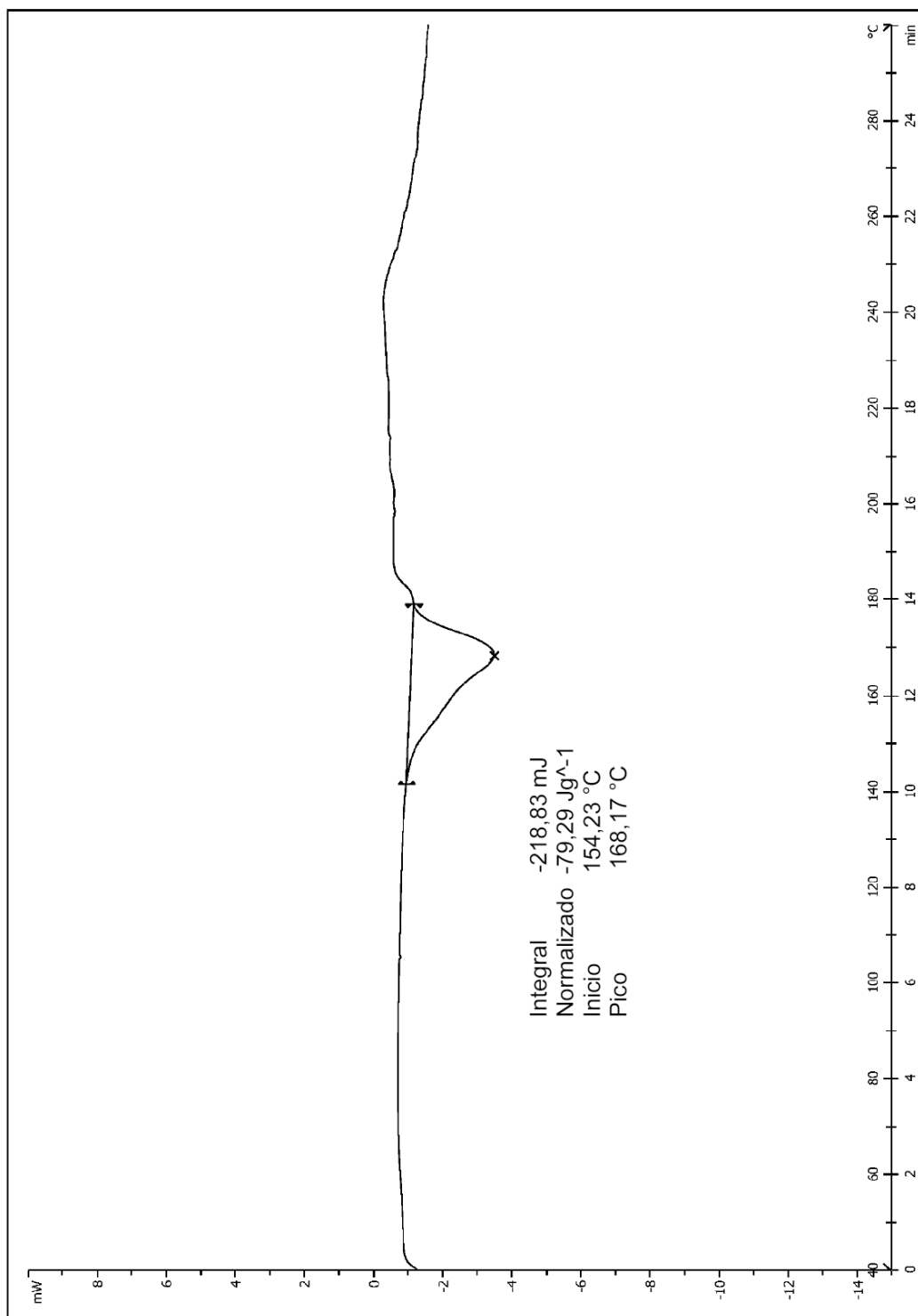
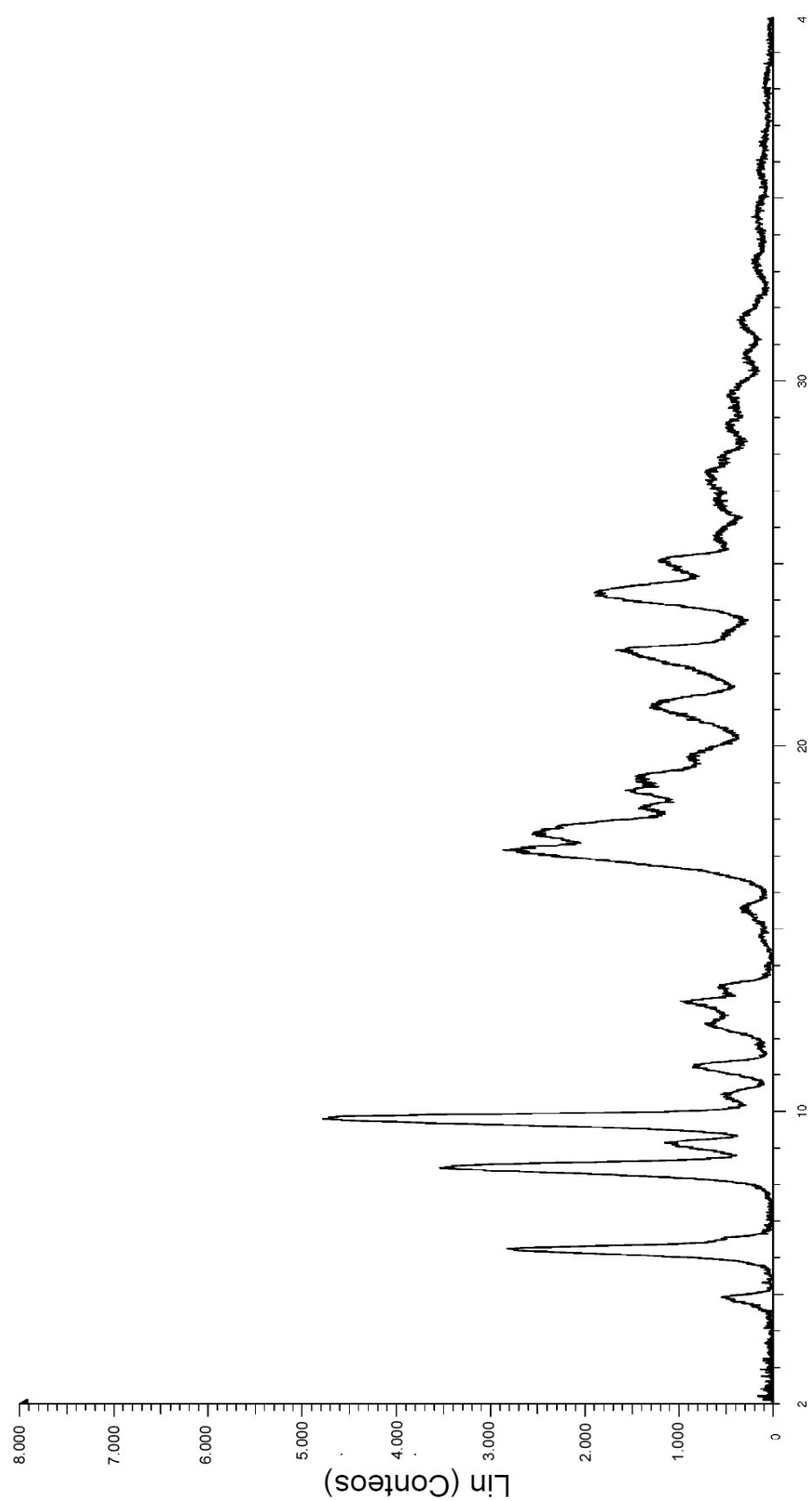


Figura 2



2-Theta - Escala

Figura 3

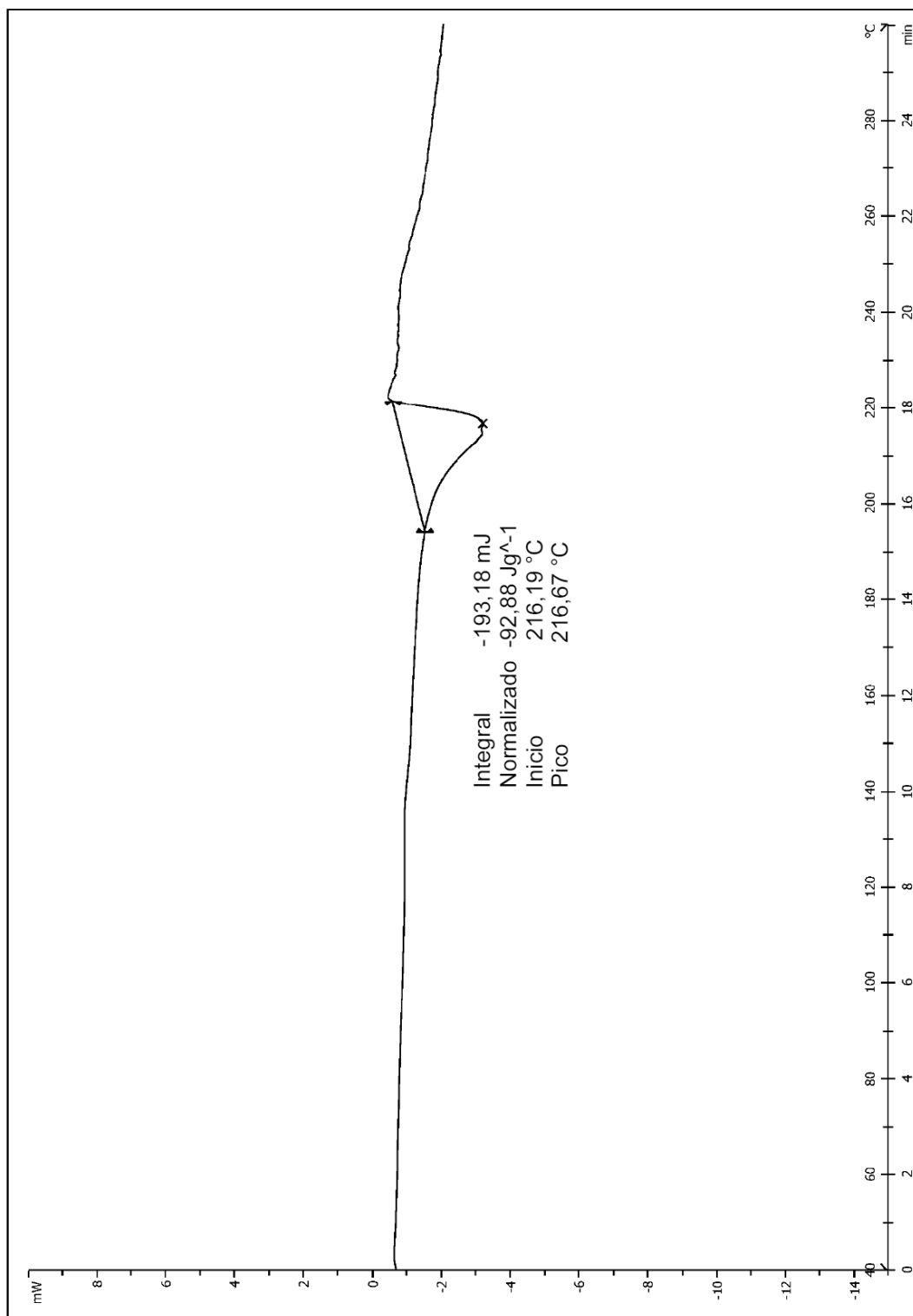


Figura 4

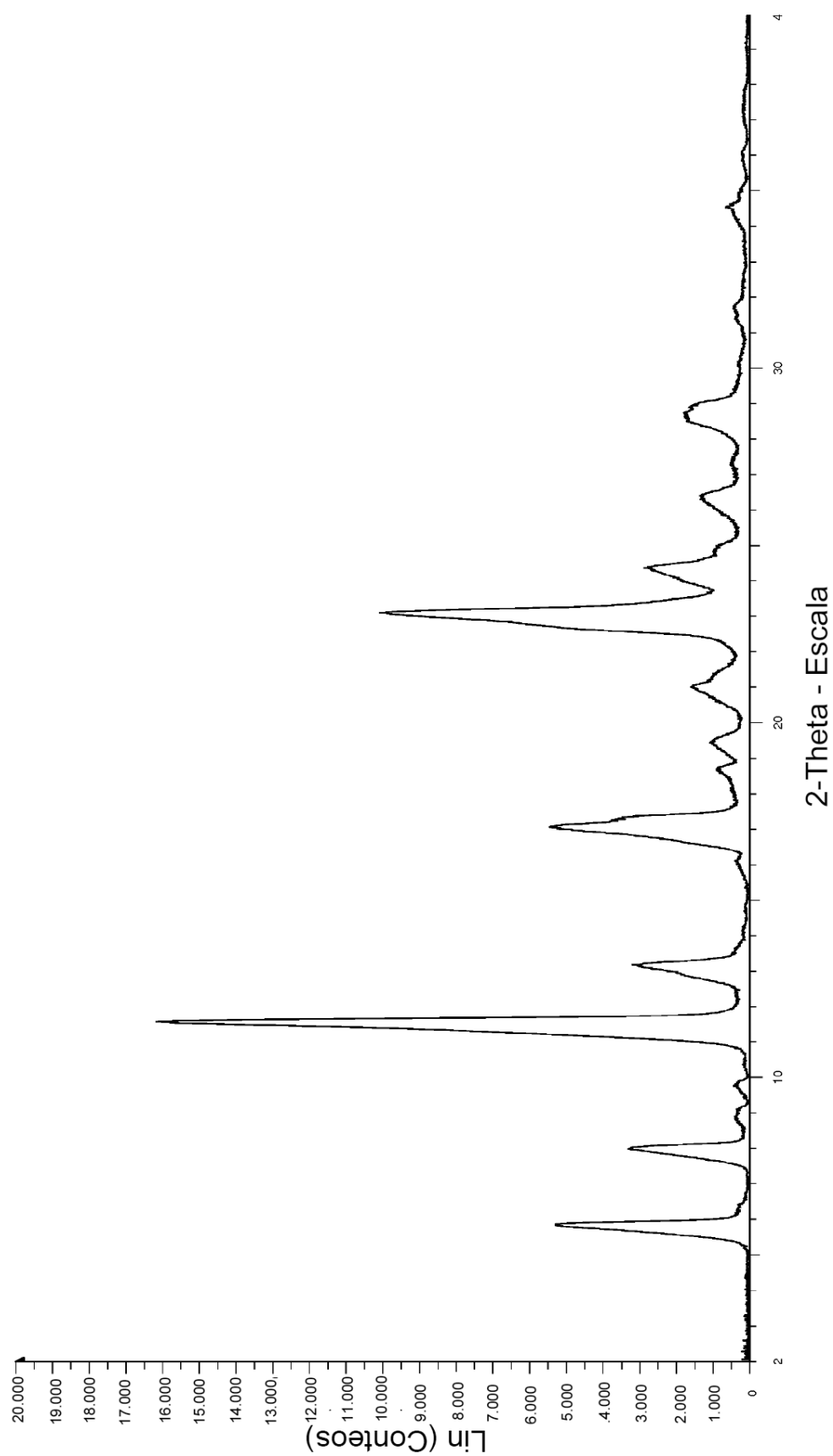


Figura 5

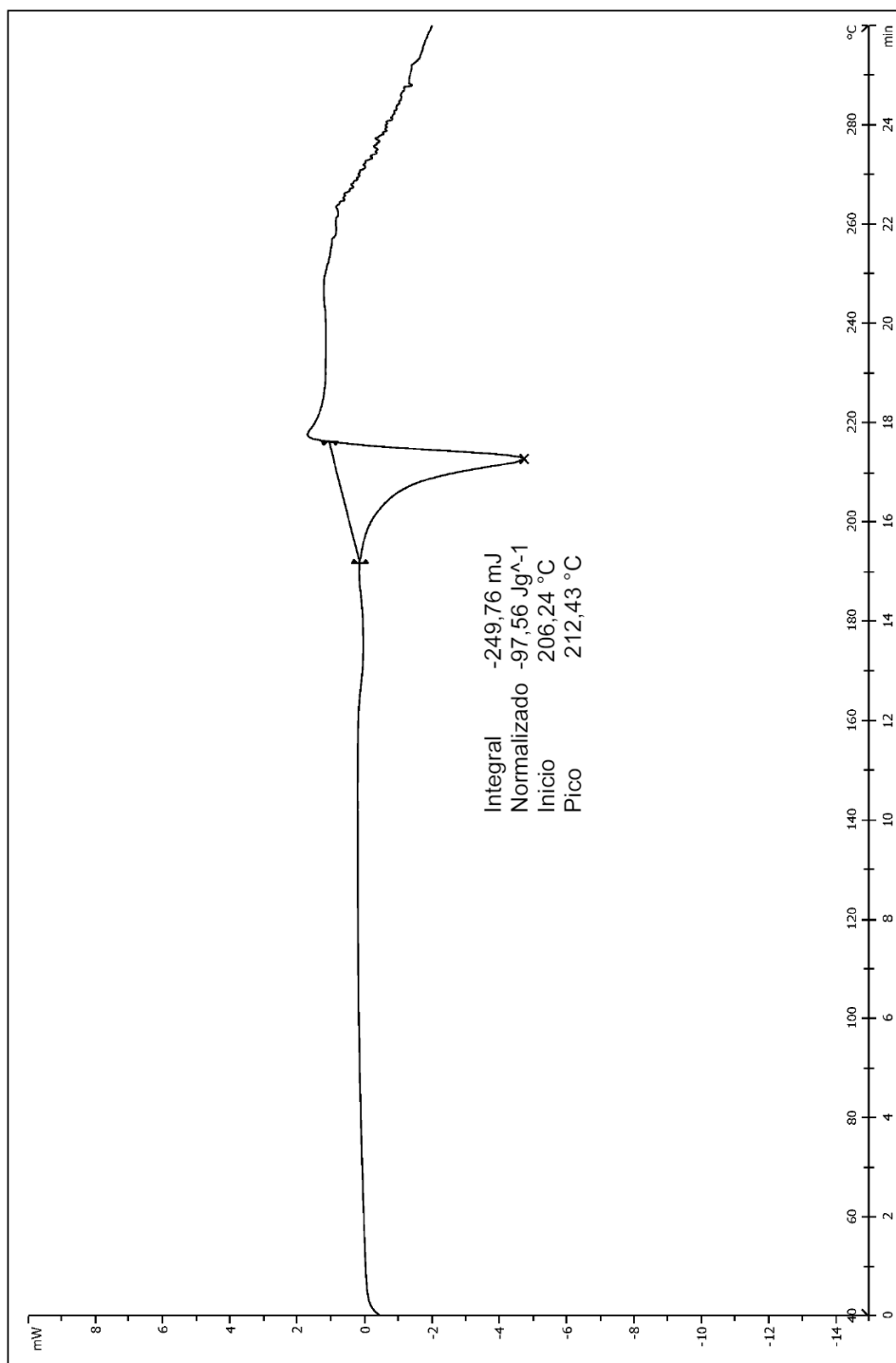


Figura 6

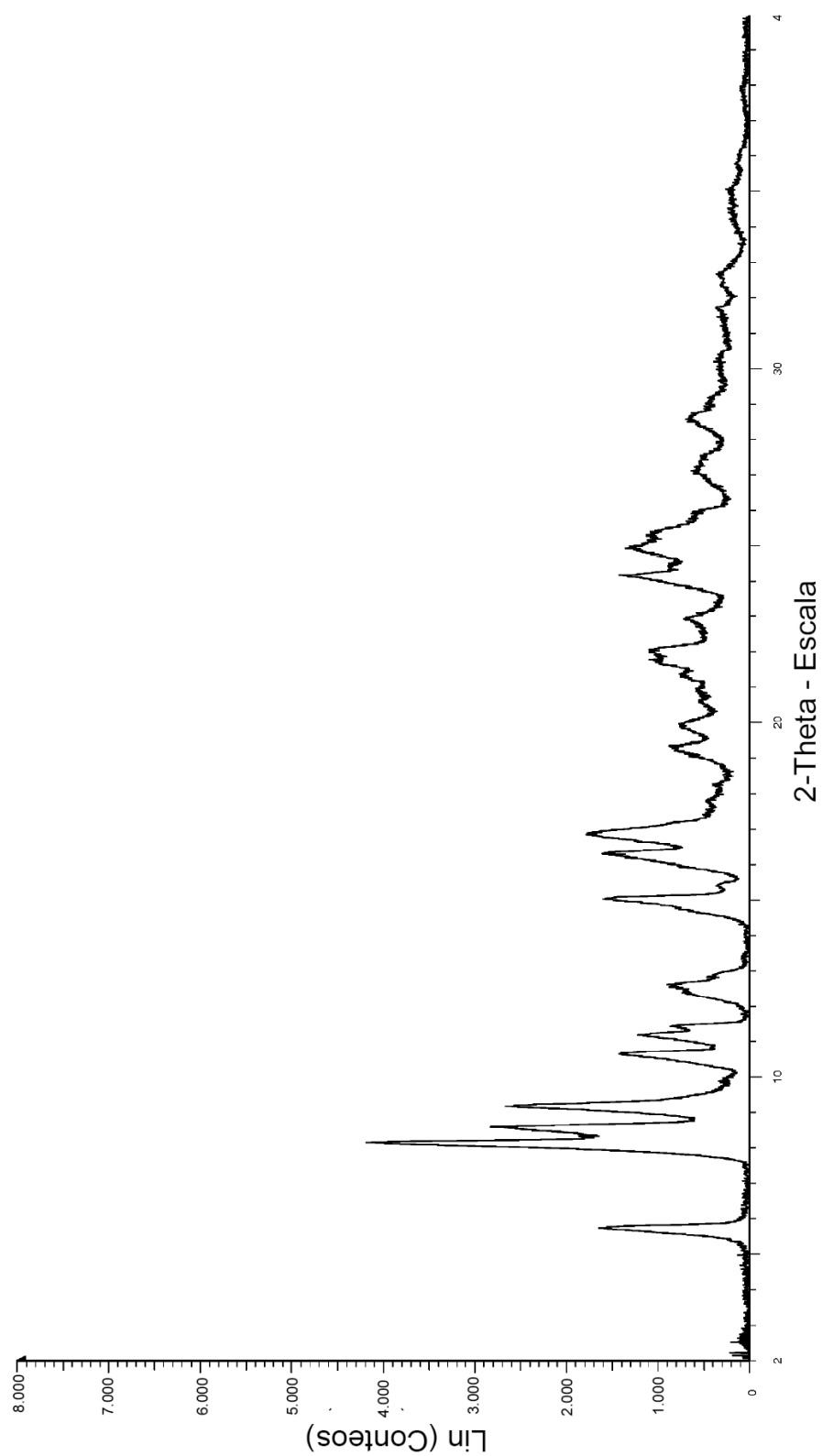


Figura 7

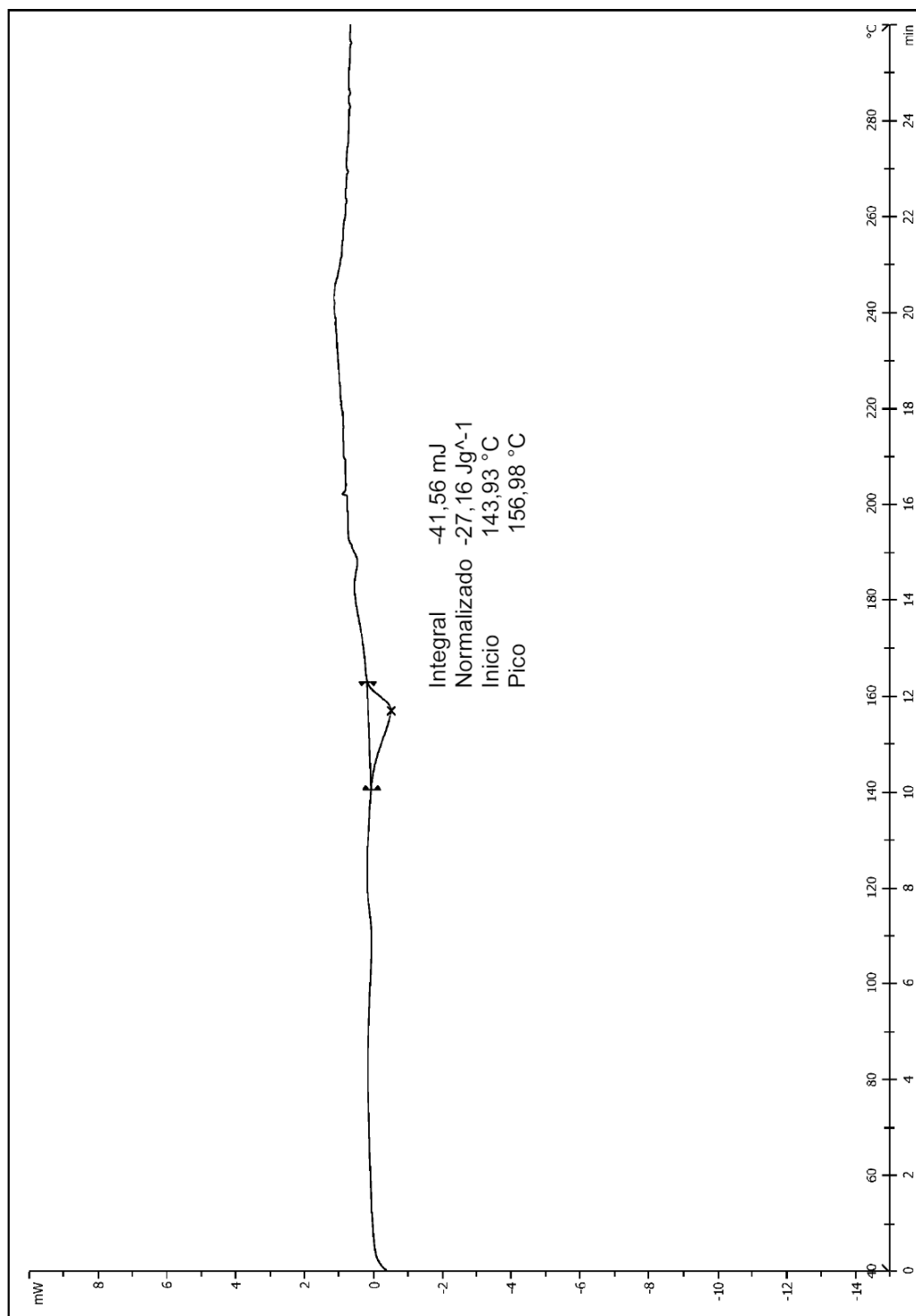


Figura 8

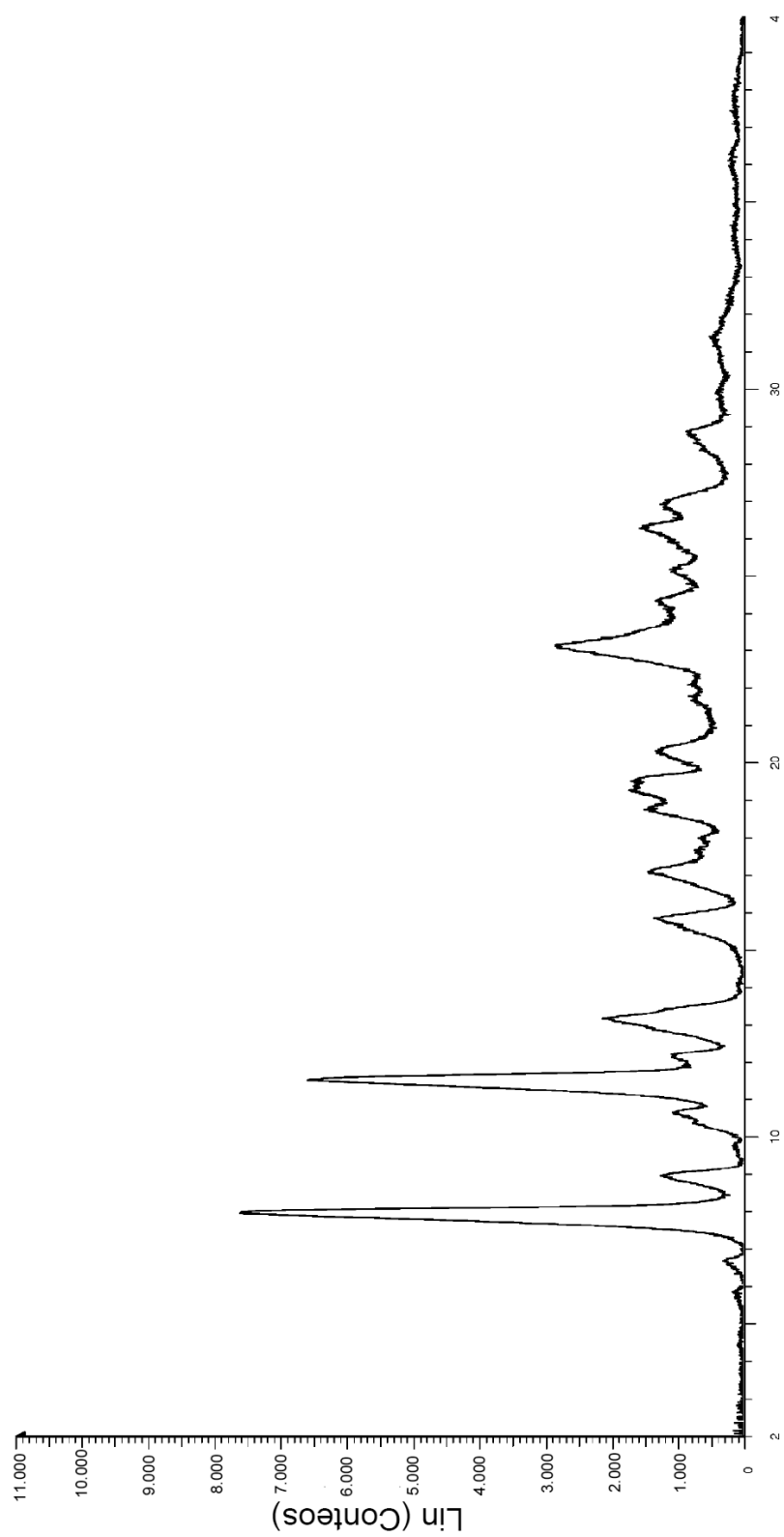


Figura 9

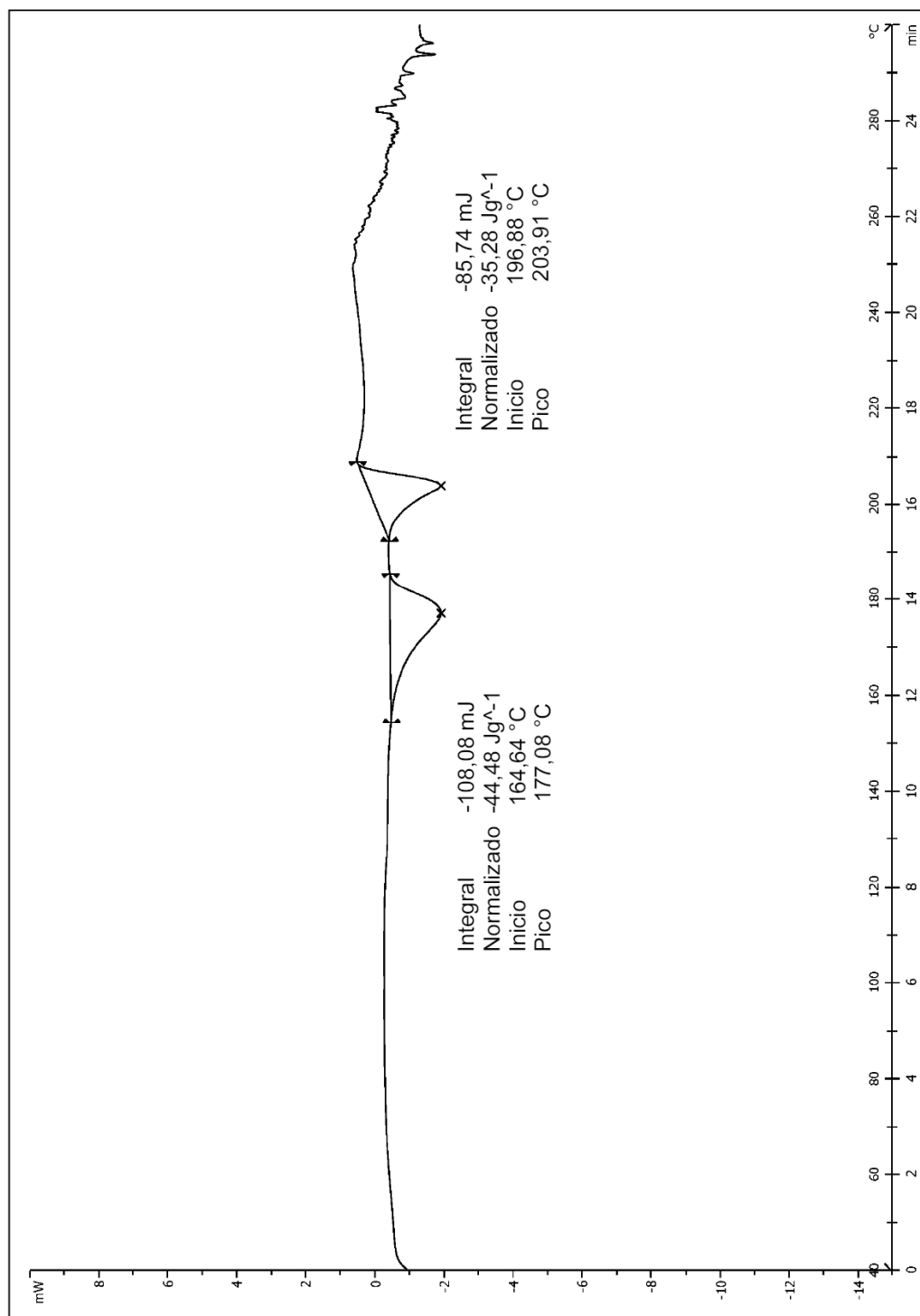


Figura 10