

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 445**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2019 PCT/KR2019/010210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2020 WO20040467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2019 E 19852602 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3842434**

54 Título: **Polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6h)-ona y método para preparar el mismo**

30 Prioridad:

23.08.2018 KR 20180098681

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

31.10.2023

73 Titular/es:

**OSCOTEC INC. (100.0%)
A-901 700 Daewangpangyo-ro, Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13488, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JUNG-HO;
CHOI, JANG-SIK;
LEE, HEE KYU;
PARK, SONG-EUN;
JUNG, DONG-SIK;
CHOI, YUNG-GEUN;
KOH, JONG-SUNG;
KIM, SE-WON y
LEE, JAEKYOO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 952 445 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

Polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6h)-ona y método para preparar el mismo

Campo técnico

Las realizaciones se refieren a un polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona y a un proceso para preparar el mismo.

Antecedentes de la técnica

La FLT3 (tirosina cinasa 3 similar a FMS), también conocida como Flk2) es uno de las tirosina cinasas receptoras de clase III (RTK) y desempeña una función importante en la proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas. La mutación activa o sobreexpresión de FLT3 se encuentra en la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia linfocítica aguda (LLA), la mastocitosis y los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI). Dejando de lado la mutación activa, la estimulación del ligando autocrino o paracrino de la FLT3 sobreexpresada también puede contribuir a un fenotipo maligno.

Los ligandos para FLT3 son expresados por células estromáticas de la médula y otras células y cooperan con otros factores de crecimiento para estimular la proliferación de células madre, células progenitoras, células dendríticas y células citotóxicas naturales. La FLT3 se asocia a trastornos mieloproliferativos y neoplasias malignas hemáticas. Además, la FLT3 se expresa en una gran parte de los progenitores de células dendríticas, y la estimulación de FLT3 provoca la proliferación del progenitor y la diferenciación en células dendríticas (CD). Puesto que las células dendríticas son un iniciador importante de las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T, incluyendo respuestas autoinmunitarias, la inhibición de FLT3 es un mecanismo importante para regular negativamente la inflamación mediada por células dendríticas y las respuestas autoinmunitarias.

Por otro lado, los compuestos cristalinos tienen un patrón cristalino único. Este patrón puede ser una forma monocristalina o dos o más formas polimórficas. Dichos compuestos polimórficos pueden mostrar diferencias en la absorción de humedad y sus propiedades físicas, tales como la solubilidad y el punto de fusión, también son diferentes. Por lo tanto, aunque los compuestos polimórficos tienen la misma fórmula química estructural, puede haber diferencias en la estabilidad y actividad fisiológica de los compuestos ya que tienen formas cristalinas diferentes. En particular, en el caso del uso farmacéutico, las formas cristalinas pueden tener un impacto significativo en la comodidad de la preparación de las materias primas farmacéuticas, la solubilidad, la estabilidad al almacenamiento y la actividad biofarmacológica. Además, de acuerdo con las directrices y normativas promulgadas por las autoridades de licencias de fármacos en cada país, la estabilidad de las formas cristalinas farmacológicas es necesaria para la aprobación de la comercialización de fármacos.

En consecuencia, se ha demandado el desarrollo y la investigación de una nueva forma cristalina que pueda suprimir eficazmente la FLT3, tenga una estabilidad excelente incluso en un ambiente húmedo y de alta temperatura, y tenga una solubilidad mejorada.

Descripción detallada de la invención

Problema técnico

Las realizaciones tienen como objetivo proporcionar un polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona, que pueda suprimir eficazmente la FLT3 y tiene una excelente estabilidad incluso en un entorno húmedo y de alta temperatura, y un proceso para preparar el mismo.

Solución al problema

El polimorfo cristalino (forma cristalina (VI)) de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización tiene picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,7^\circ$, $8,3^\circ$, $8,9^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,7^\circ$, $21,1^\circ$, $22,0^\circ$, $24,3^\circ$, $25,3^\circ$, $26,3^\circ$, $28,3^\circ$ y $30,8^\circ$ en el espectro de difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α .

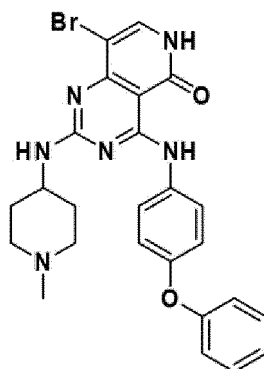
El polimorfo cristalino (forma cristalina (X)) de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización tiene picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $7,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$, $18,9^\circ$, $19,1^\circ$, $21,5^\circ$, $26,1^\circ$ y $28,9^\circ$ en el espectro de difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α .

El proceso para preparar un polimorfo cristalino (forma cristalina (VI)) de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización comprende suspender

clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de acetato de etilo.

El proceso para preparar un polimorfo cristalino (forma cristalina (VI)) de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización comprende disolver un compuesto representado por la siguiente Fórmula 2 en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano y acetato de etilo; y añadir ácido clorhídrico y alcohol isopropílico a la solución.

[Fórmula 2]



El proceso para preparar un polimorfo cristalino (forma cristalina (VI)) de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización comprende disolver clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de sulfóxido de dimetilo; y añadir un antidisolvente a la solución.

El proceso para preparar un polimorfo cristalino (forma cristalina (X)) de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización comprende disolver clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de etanol.

Efectos ventajosos de la invención

El polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización puede inhibir eficazmente FLT3 teniendo al mismo tiempo una excelente estabilidad incluso en un ambiente húmedo y de alta temperatura y una solubilidad mejorada.

El proceso para preparar un polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización tiene una reproducibilidad excelente.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los resultados de la difracción de rayos X de polvo (DRXP) de una forma cristalina (VI).

La Fig. 2 muestra los resultados del análisis termogravimétrico (ATG) de una forma cristalina (VI).

La FIG. 3 muestra los resultados de la calorimetría diferencial de barrido (CDB) de una forma cristalina (VI).

La Fig. 4 muestra los resultados de la difracción de rayos X de polvo (DRXP) de una forma cristalina (X).

La Fig. 5 muestra los resultados del análisis termogravimétrico (ATG) de una forma cristalina (X).

La FIG. 6 muestra los resultados de la calorimetría diferencial de barrido (CDB) de una forma cristalina (X).

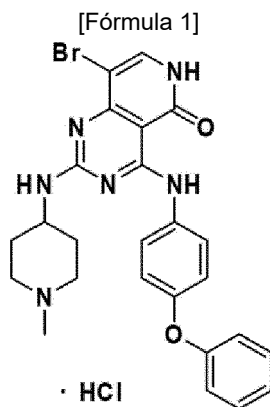
Mejor modo de realizar la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la invención se describirá en detalle con referencia a las realizaciones. Las realizaciones no se limitan a lo que se desvela a continuación. Más bien, estas se pueden modificar de diferentes maneras siempre que no se altere la esencia de la invención.

En la presente memoria descriptiva, cuando se menciona una parte como "que comprende" un elemento, debe entenderse que la parte puede comprender asimismo otros elementos, a menos que se indique otra cosa.

Todos los números y expresiones que indican las cantidades de los componentes, las condiciones de reacción y similares utilizados en el presente documento deben entenderse modificadas por el término "aproximadamente" a menos que se indique otra cosa.

El clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (Compuesto 1) representado por la siguiente Fórmula 1 tiene un efecto de inhibición de la actividad de la proteína cinasa (véase la Publicación de patente coreana abierta a inspección pública N.º 2014-0144709). Sin embargo, su solubilidad es baja y su estabilidad en condiciones húmedas es baja, lo que dificulta su desarrollo en forma de inyecciones y preparaciones orales.



Un polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización tiene picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,7^\circ$, $8,3^\circ$, $8,9^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,7^\circ$, $21,1^\circ$, $22,0^\circ$, $24,3^\circ$, $25,3^\circ$, $26,3^\circ$, $28,3^\circ$ y $30,8^\circ$ en el espectro de difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α . El polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona que tiene picos característicos en los ángulos de difracción anteriores se denomina forma cristalina (VI).

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede mostrar un pico en el intervalo de 150°C a 300°C cuando se analiza con un calorímetro diferencial de barrido (CDB). Por ejemplo, puede ser de 150°C a 290°C , de 170°C a 300°C , de 180°C a 300°C , de 200°C a 300°C , de 220°C a 300°C , de 240°C a 300°C , de 220°C a 280°C , de 240°C a 280°C o de 250°C a 280°C , pero sin limitarse a ello.

Un polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con una realización tiene picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $7,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$, $18,9^\circ$, $19,1^\circ$, $21,5^\circ$, $26,1^\circ$ y $28,9^\circ$ en el espectro de difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α . El polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona que tiene picos característicos en los ángulos de difracción anteriores se denomina forma cristalina (X).

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (X) puede mostrar un pico en el intervalo de 150°C a 300°C cuando se analiza con un calorímetro diferencial de barrido (CDB). Por ejemplo, puede ser de 170°C a 300°C , de 180°C a 300°C , de 180°C a 280°C , de 180°C a 260°C , de 180°C a 240°C , de 200°C a 300°C , de 200°C a 280°C , de 200°C a 260°C , de 200°C a 240°C o de 200°C a 220°C , pero sin limitarse a ello.

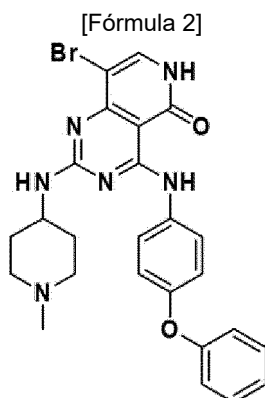
El proceso para preparar una forma cristalina (VI) de acuerdo con una realización comprende suspender clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de acetato de etilo.

De acuerdo con una realización, el proceso para preparar una forma cristalina (VI) puede comprender además agitar la suspensión durante 15 a 25 horas a temperatura ambiente (25°C). Por ejemplo, puede agitarse de 15 a 20 horas o de 20 a 25 horas, pero sin limitarse a ello.

De acuerdo con una realización, el proceso para preparar una forma cristalina (VI) puede comprender además secar la suspensión a temperatura ambiente (25°C). En la etapa de secado, el disolvente residual puede retirarse.

De acuerdo con una realización, el proceso para preparar una forma cristalina (VI) puede comprender además secar al vacío la suspensión de la que se ha retirado el disolvente residual durante 15 a 25 horas en un intervalo de temperatura de 40°C a 70°C . Por ejemplo, puede secarse al vacío en un intervalo de temperatura de 40°C a 60°C o de 50°C a 60°C , pero sin limitarse a ello.

El proceso para preparar una forma cristalina (VI) de acuerdo con una realización comprende disolver un compuesto representado por la siguiente Fórmula 2 en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano y acetato de etilo; y añadir ácido clorhídrico y alcohol isopropílico a la solución.



De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando etanol como disolvente orgánico.

De acuerdo con una realización, el proceso para preparar una forma cristalina (VI) puede comprender además agitar la solución durante 3 a 7 horas en un intervalo de temperatura de 50 °C a 100 °C. Por ejemplo, puede agitarse en un intervalo de temperatura de 70 °C a 100 °C o de 70 °C a 80 °C, pero sin limitarse a ello.

Después de ello, el proceso puede comprender además bajar la solución a un intervalo de temperatura de 10 °C a 40 °C y agitarla durante 7 a 15 horas para precipitar un sólido. Por ejemplo, puede bajarse a un intervalo de temperatura de 10 °C a 30 °C o de 15 °C a 30 °C, pero sin limitarse a ello.

Después de ello, el proceso puede comprender además secar al vacío el sólido precipitado a 50 °C a 100 °C durante 15 a 25 horas. Por ejemplo, puede secarse al vacío en un intervalo de temperatura de 70 °C a 100 °C o de 70 °C a 80 °C, pero sin limitarse a ello.

El proceso para preparar una forma cristalina (VI) de acuerdo con una realización comprende disolver clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de sulfóxido de dimetilo; y añadir un antidisolvente a la solución.

El antidisolvente es para precipitar un soluto disuelto, que puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en metilisobutilcetona (MIBK), acetato de etilo, acetato de isopropilo, cloruro de metileno, tolueno, tetrahidrofurano, alcohol isopropílico, acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, acetona, 1-butanol y metiletilcetona (MEK).

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando acetonitrilo como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando acetato de isopropilo como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando 2-metiltetrahidrofurano como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando tolueno como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando acetona como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando metiletilcetona (MEK) como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando metilisobutilcetona (MIBK) como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando acetato de etilo como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y acetonitrilo como antidisolvente.

- 5 De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y acetato de isopropilo como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y 2-metiltetrahidrofurano como antidisolvente.

- 10 De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y tolueno como antidisolvente.

- 15 De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y acetona como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y metiletilcetona (MEK) como antidisolvente.

- 20 De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y metilisobutilcetona (MIBK) como antidisolvente.

De acuerdo con una realización, la forma cristalina (VI) puede prepararse usando sulfóxido de dimetilo como disolvente y acetato de etilo como antidisolvente.

- 25 De acuerdo con una realización, el proceso para preparar una forma cristalina (VI) puede comprender además filtrar el sólido precipitado por el antidisolvente y después secarlo al vacío a 40 °C a 60 °C durante 15 a 25 horas. Por ejemplo, puede secarse al vacío en un intervalo de temperatura de 40 °C a 60 °C o de 50 °C a 60 °C, pero sin limitarse a ello.

- 30 El proceso para preparar una forma cristalina (X) de acuerdo con una realización comprende disolver clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de sulfóxido de etanol.

- 35 De acuerdo con una realización, el proceso para preparar una forma cristalina (X) puede comprender además calentar y someter a reflujo la solución en un intervalo de temperatura de 50 °C a 100 °C. Por ejemplo, puede calentarse a reflujo en un intervalo de temperatura de 70 °C a 100 °C o de 70 °C a 80 °C, pero sin limitarse a ello.

- 40 Después de ello, el proceso puede comprender además bajar la solución a un intervalo de temperatura de 20 °C a 40 °C para precipitar un sólido; filtrar el sólido precipitado y después secarlo al vacío durante 30 a 40 horas en un intervalo de temperatura de 100 °C a 140 °C. Por ejemplo, la solución puede bajarse a un intervalo de temperatura de 20 °C a 35 °C o de 25 °C a 30 °C, y el sólido puede secarse al vacío en un intervalo de temperatura de 100 °C a 130 °C o de 120 °C a 130 °C, pero sin limitarse a ello.

- 45 Realizaciones para realizar la invención

Lo anterior se describirá con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos sólo tienen fines ilustrativos y el alcance de los ejemplos no se limita a ellos.

50 Ejemplo

<Ejemplo 1> Preparación de una forma cristalina (VI)

- 55 Se añadió 0,1 g de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona a 3 ml de un disolvente de acetato de etilo. La solución se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas. Se secó a temperatura ambiente para retirar el disolvente residual y el sólido después se secó al vacío a 50 °C durante 24 horas para obtener 850 mg de una forma cristalina (VI).

- 60 La forma cristalina (VI) obtenida de este modo se sometió a difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α , análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en las Fig. 1 a 3, respectivamente. En la calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la forma cristalina (VI), se observó un pico a 269,21 °C. Como resultado del análisis termogravimétrico (ATG) de la forma cristalina (VI), el peso se redujo en un 1,8184 %.

- 65 * Condiciones de medición para la difracción de rayos X de polvo
- Difractómetro de rayos X de polvo Rigaku D/MAX 2200

- Generador de rayos X: Cu, $\text{K}\alpha$, ($\lambda = 1,54056$)
- Tensión del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 40 mA
- DivSlit (rendija de divergencia): 1 grado
- DivH.L.Slit (rendija limitante de la altura de divergencia): 10 mm
- SctSlit (rendija de dispersión): 1 grado
- RecSlit (rendija receptora): 0,15 mm
- Monocromador: monocromador fijo
- Alcance de barrido: 4-40 grados
- Paso de barrido: 10 grados/min
- * Condiciones de medición para el análisis termogravimétrico
- Sistema de ATG TA Q5000 IS
- Calor de 30 °C a 300 °C a 10 °C/min
- * Condiciones de medición para calorimetría diferencial de barrido
- CDB TA Q2000
- Calor de 30 °C a 300 °C a 10 °C/min

<Ejemplo 2> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se añadieron 2,0 g de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona a 60 ml de un disolvente de etanol. A la solución se le añadió ácido clorhídrico 5 N y 0,75 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a 70 °C a 80 °C durante 5 horas. La temperatura se bajó a 15 °C a 30 °C y después se agitó durante 12 horas. El sólido formado de este modo se filtró y se secó al vacío a 70 °C a 80 °C durante 18 horas para obtener 1,85 g de una forma cristalina (VI).

<Ejemplo 3> Preparación de una forma cristalina (X)

Se añadieron 764 g de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona a 23 litros de un disolvente de etanol. Después de que la temperatura se elevase a 70 °C a 80 °C, se sometió a reflujo con calentamiento durante 5 horas. La temperatura después se bajó a 25 °C a 30 °C y el sólido formado de este modo se filtró. El sólido obtenido de este modo se secó al vacío a 120 °C para obtener 625 g de una forma cristalina (X).

La forma cristalina (X) obtenida de este modo se sometió a difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α , análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en las Fig. 4 a 6, respectivamente. En la calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la forma cristalina (X), se observó un pico a 213,71 °C. Como resultado del análisis termogravimétrico (ATG) de la forma cristalina (X), el peso se redujo en un 2,736 %.

<Ejemplo 4> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se añadió 0,1 g de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona a 5 ml de un disolvente de sulfóxido de N-dimetilo y la mezcla se disolvió a 50 °C. Se bajó la temperatura a 25 °C y se añadieron 10 ml de acetonitrilo como antidisolvente para precipitar un sólido. El sólido se filtró y después se secó al vacío a 50 °C durante 24 horas para obtener 720 mg de una forma cristalina (VI).

<Ejemplo 5> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se obtuvieron 840 mg de una forma cristalina (VI) en el mismo experimento que en el Ejemplo 4, excepto por que se usó acetato de isopropilo como antidisolvente.

<Ejemplo 6> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se obtuvieron 800 mg de una forma cristalina (VI) en el mismo experimento que en el Ejemplo 4, excepto por que se usó 2-metiltetrahidrofurano como antidisolvente.

<Ejemplo 7> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se obtuvieron 910 mg de una forma cristalina (VI) en el mismo experimento que en el Ejemplo 4, excepto por que se usó tolueno como antidisolvente.

<Ejemplo 8> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se obtuvieron 850 mg de una forma cristalina (VI) en el mismo experimento que en el Ejemplo 4, excepto por que se usó acetona como antidisolvente.

<Ejemplo 9> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se obtuvieron 910 mg de una forma cristalina (VI) en el mismo experimento que en el Ejemplo 4, excepto por que se usó metiletilcetona (MEK) como antidisolvente.

5 <Ejemplo 10> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se obtuvieron 890 mg de una forma cristalina (VI) en el mismo experimento que en el Ejemplo 4, excepto por que se usó metilisobutilcetona (MIBK) como antidisolvente.

10 <Ejemplo 11> Preparación de una forma cristalina (VI)

Se obtuvieron 780 mg de una forma cristalina (VI) en el mismo experimento que en el Ejemplo 4, excepto por que se usó acetato de etilo como antidisolvente.

15 <Ejemplo de evaluación 1> Evaluación de la solubilidad

Se añadió agua destilada al clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (Compuesto 1) representado por la Fórmula 1 anterior y la forma cristalina (VI) y la forma cristalina (X) obtenidas en los Ejemplos de manera que la concentración fuese de 20 mg/ml, lo que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (25 °C) y después se filtró. Después de ello, se diluyó 200 veces con acetonitrilo a una concentración del 50 %. Los resultados del análisis por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

	Solubilidad (mg/ml)	Tiempos
Compuesto 1	0,25	-
Forma cristalina (VI)	19,1	77,2
Forma cristalina (X)	17,3	69,2

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, la forma cristalina (VI) y la forma cristalina (X) tenían una solubilidad mejorada en comparación con el Compuesto 1.

<Ejemplo de evaluación 2> Evaluación de la higroscopia Se midió el clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (Compuesto 1) representada por la Fórmula 1 anterior y la forma cristalina (VI) obtenida en los Ejemplos para determinar la higroscopia en un intervalo de humedad relativa del 0 % al 90 % a 25 °C usando un analizador dinámico de adsorción de humedad (DVS). Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

Humedad relativa (%)	Higroscopia (%)	
	Compuesto 1	Forma cristalina (VI)
0,0	0,001	0,004
10,0	0,655	0,707
20,0	1,202	0,948
30,0	1,695	1,132
40,0	2,081	1,280
50,0	2,457	1,419
60,0	2,823	1,561
70,0	3,215	1,726
80,0	3,696	1,973
90,0	4,584	2,452

Como se muestra en la Tabla 2 anterior, la forma cristalina (VI) tenía una higroscopia mejorada en comparación con el Compuesto 1.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona, que tiene picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,7^\circ$, $8,3^\circ$, $8,9^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,7^\circ$, $21,1^\circ$, $22,0^\circ$, $24,3^\circ$, $25,3^\circ$, $26,3^\circ$, $28,3^\circ$ y $30,8^\circ$ en el espectro de difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α .

2. El polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de la reivindicación 1, que muestra un pico en el intervalo de 150°C a 300°C cuando se analiza con un calorímetro diferencial de barrido (CDB).

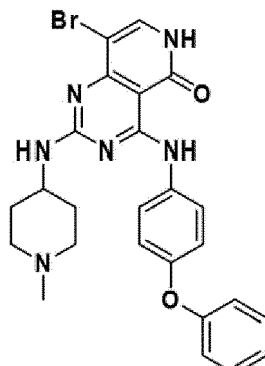
3. Un polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona, que tiene picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $7,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$, $18,9^\circ$, $19,1^\circ$, $21,5^\circ$, $26,1^\circ$ y $28,9^\circ$ en el espectro de difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu-K α .

4. El polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de la reivindicación 3, que muestra un pico en el intervalo de 150°C a 300°C cuando se analiza con un calorímetro diferencial de barrido (CDB).

5. Un proceso para preparar el polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de la reivindicación 1, que comprende suspender clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de acetato de etilo.

6. Un proceso para preparar el polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de la reivindicación 1, que comprende disolver un compuesto representado por la siguiente Fórmula 2 en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano y acetato de etilo; y añadir ácido clorhídrico y alcohol isopropílico a la solución.

[Fórmula 2]

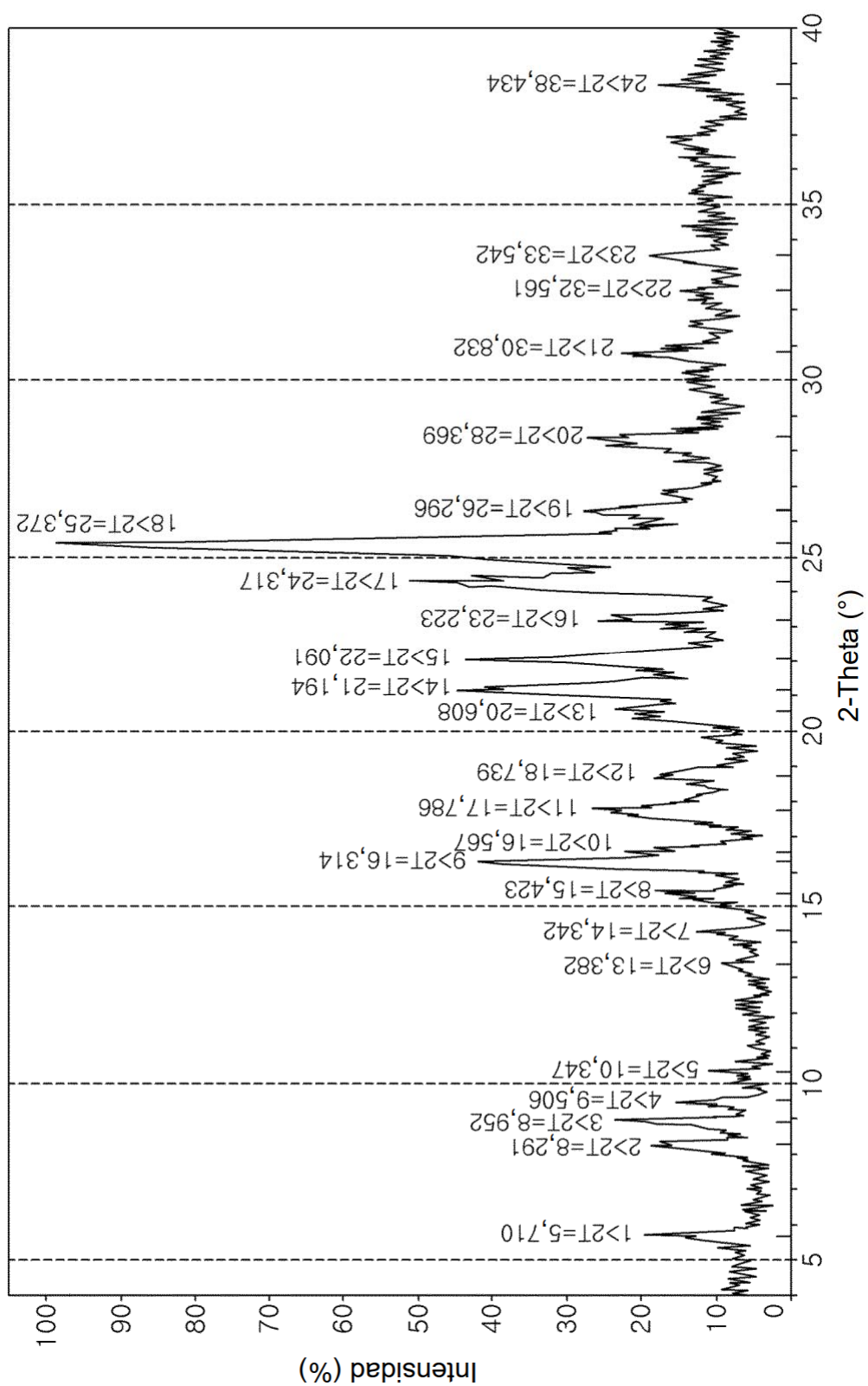


7. Un proceso para preparar el polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de la reivindicación 1, que comprende disolver clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de sulfóxido de dimetilo; y añadir un antidisolvente a la solución.

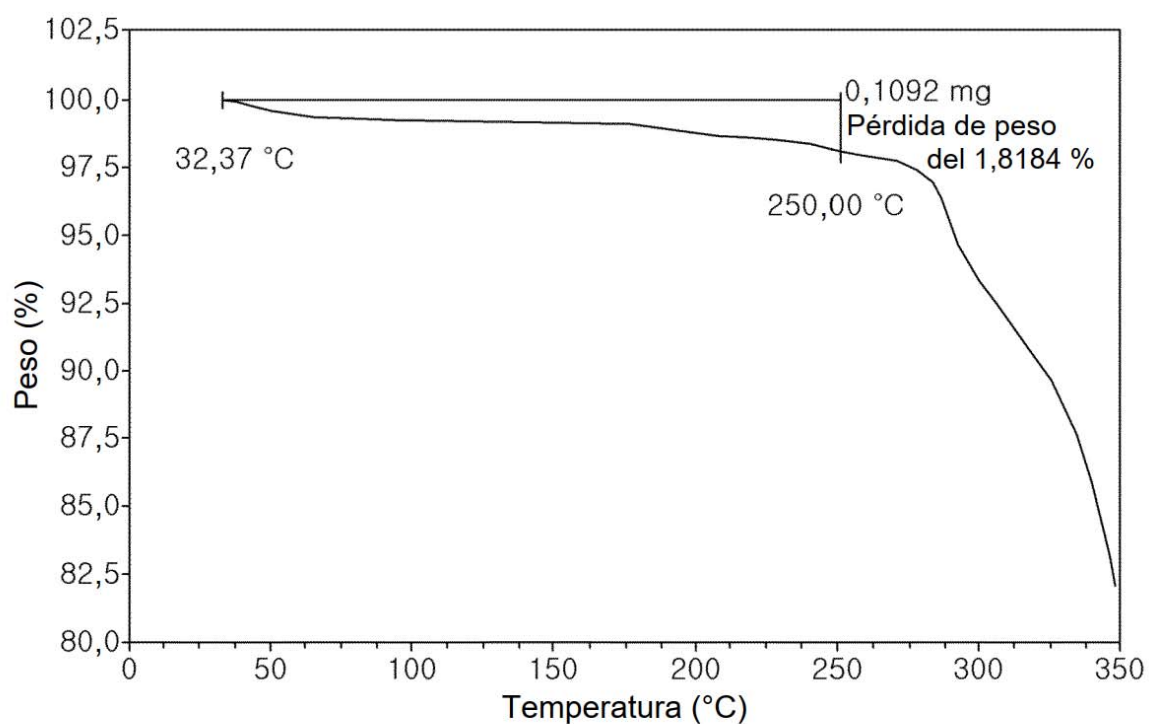
8. El proceso para preparar el polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el antidisolvente es uno o más seleccionados del grupo que consiste en metilisobutilcetona (MIBK), acetato de etilo, acetato de isopropilo, cloruro de metileno, tolueno, tetrahidrofurano, alcohol isopropílico, acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, acetona, 1-butanol y metiletilcetona (MEK).

9. Un proceso para preparar el polimorfo cristalino de clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de la reivindicación 3, que comprende disolver clorhidrato de 8-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en un disolvente de sulfóxido de etanol.

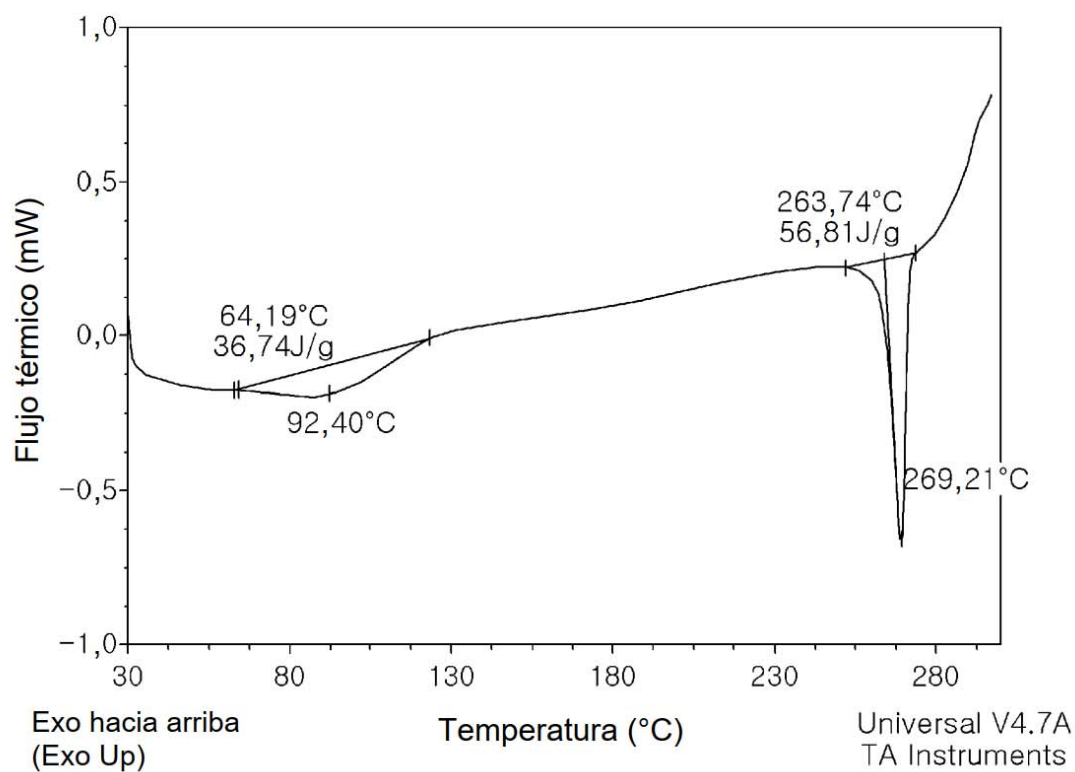
[Fig. 1]



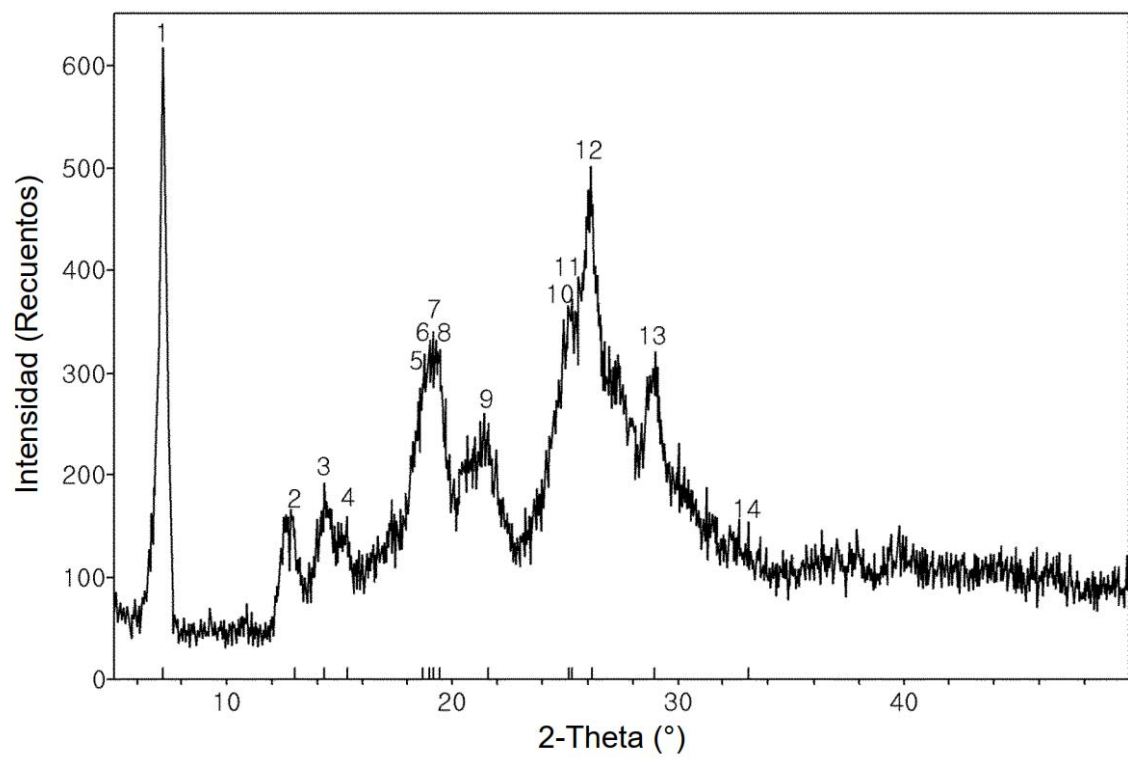
[Fig. 2]



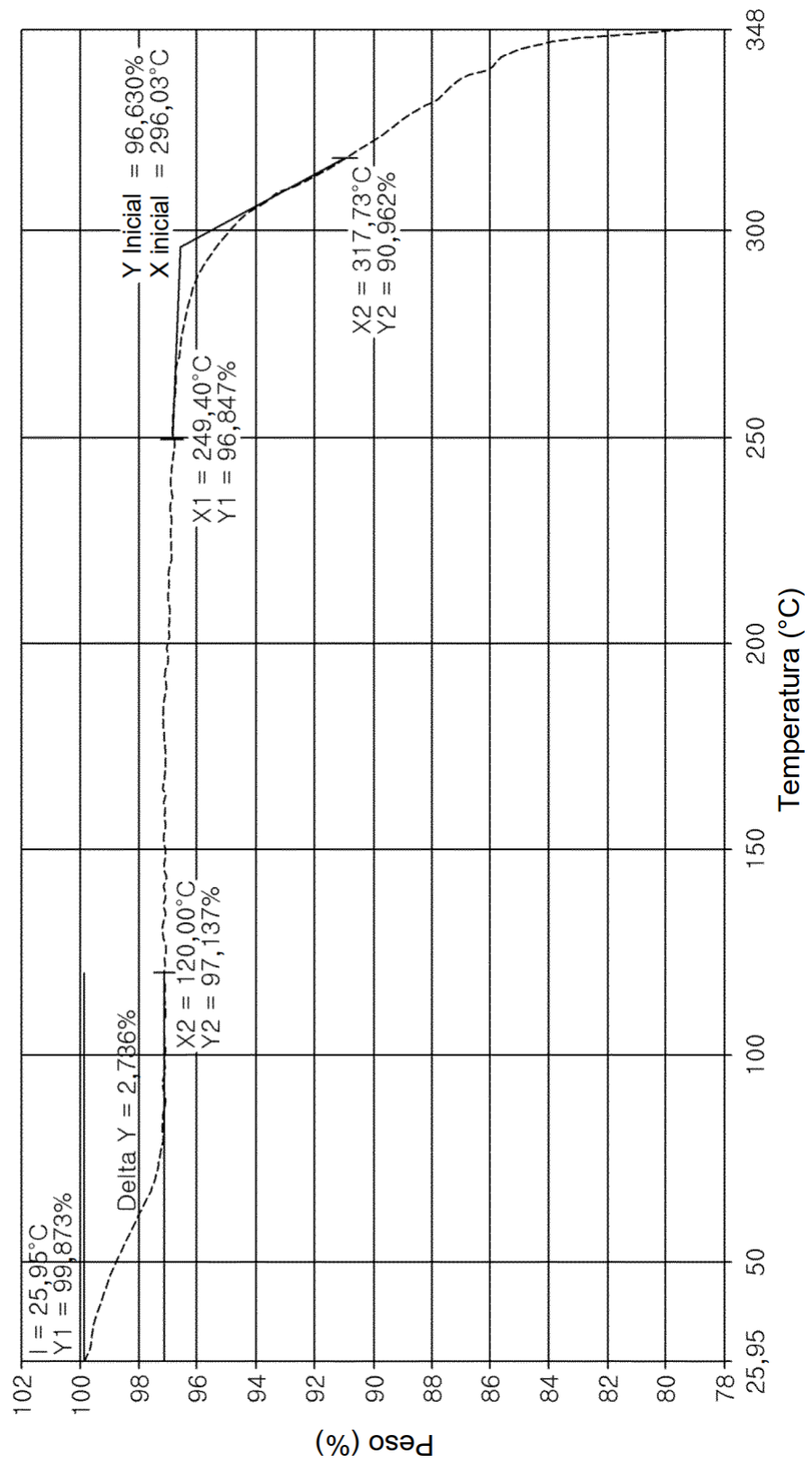
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

