

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 770**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2017 PCT/US2017/066021**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18112001**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2017 E 17832834 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3555061**

54 Título: **Formas de estado sólido de apalutamida**

30 Prioridad:

13.12.2016 IN 201611042535

17.01.2017 IN 201711001778

30.03.2017 IN 201711011318

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

06.11.2023

73 Titular/es:

WATSON LABORATORIES INC. (100.0%)

311, Bonnie Circle

Corona, CA 92880, US

72 Inventor/es:

MUTHUSAMY, ANANTHA RAJMOHAN;

KANNIAH, SUNDARA LAKSHMI;

AROTE, NITIN DNYANESHWAR;

BHAGWAT, OMKAR VILAS;

SONAR, JITENDRA KAMALAKAR;

POUNDKAR, VITTHAL BABURAO y

WAGH, YOGESH DHANANJAY

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 952 770 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

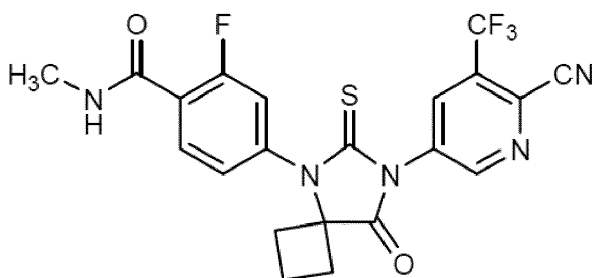
Formas de estado sólido de apalutamida

5 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas de la misma.

10 Antecedentes de la invención

La apalutamida tiene el nombre químico 4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La apalutamida tiene la siguiente estructura química:



15

La apalutamida es un antagonista del receptor de andrógenos, bajo investigación para el tratamiento del cáncer de próstata.

20 La apalutamida se divulga en US8445507.

Las formas cristalinas de apalutamida se describen en WO2013184681 y WO2016124149.

25 El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Un solo compuesto, tal como la apalutamida, puede dar lugar a diversos polimorfos que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas como punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos mediante análisis termogravimétrico, "TGA", por sus siglas en inglés, o calorimetría diferencial de barrido, "DSC", por sus siglas en inglés), patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés), huella digital de absorción infrarroja, huella digital de absorción Raman, y el espectro de RMN de estado sólido (^{13}C -). Una o más de estas técnicas se pueden utilizar para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

30

Las diferentes sales y formas de estado sólido (incluyendo las formas solvatadas) de un ingrediente farmacéutico activo pueden poseer diferentes propiedades. Tales variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas de estado sólido y solvatos pueden proporcionar una base para mejorar la formulación, por ejemplo, facilitando mejores características de procesamiento o manipulación, mejorando el perfil de disolución, o mejorando la estabilidad (polimorfo, así como la estabilidad química) y periodo de validez. Estas variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas de estado sólido también pueden proporcionar mejoras a la forma final de dosificación, por ejemplo, si sirven para mejorar la biodisponibilidad. Diferentes sales y formas de estado sólido y solvatos de un ingrediente farmacéutico activo también pueden dar lugar a diversos polimorfos o formas cristalinas, lo que a su vez puede proporcionar oportunidades adicionales para utilizar variaciones en las propiedades y características de un ingrediente farmacéutico activo sólido para proporcionar un producto mejorado.

35

40

El descubrimiento de nuevas sales, formas de estado sólido y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tienen propiedades de procesamiento deseables, tales como facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad de almacenamiento y facilidad de purificación, o como formas de cristal intermedias deseables que facilitan la conversión a otras sales o formas polimórficas. Las nuevas sales, formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico (perfil de disolución, biodisponibilidad, etc.). Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponibles para la optimización de la formulación, por ejemplo, proporcionando un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, un hábito de cristal diferente, mayor cristalinidad o estabilidad polimórfica que puede ofrecer mejores características de procesamiento o manejo, perfil de disolución mejorado o periodo de validez mejorado.

45

50

Por al menos estas razones, existe la necesidad de formas de estado sólido (incluyendo las formas solvatadas) de apalutamida y sales de la misma.

55

Breve descripción de la invención

La presente divulgación se refiere a la forma cristalina T13 de apalutamida, a los procesos para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas de estado sólido.

La presente divulgación también proporciona usos de la forma cristalina T13 de apalutamida para preparar otras formas de estado sólido de apalutamida, sales de apalutamida y formas de estado sólido de las mismas.

En otro aspecto, la presente divulgación abarca la forma descrita anteriormente de apalutamida para su uso en la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas, preferiblemente para el tratamiento del cáncer de próstata

En otro aspecto, la presente divulgación abarca el uso de la forma de estado sólido de apalutamida descrita anteriormente para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas.

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina T13 de apalutamida.

En otro aspecto más, la presente divulgación abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina T13 de apalutamida y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente para el tratamiento oral en forma de comprimidos o cápsulas.

La presente divulgación abarca procesos para preparar dichas formulaciones farmacéuticas de apalutamida que comprenden la combinación de la forma cristalina T13 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La forma cristalina T13, así como las composiciones o formulaciones farmacéuticas de la forma cristalina T13 de apalutamida, se puede utilizar como medicamentos, particularmente para el tratamiento del cáncer de próstata.

La presente divulgación también proporciona usos de la forma cristalina T13 de apalutamida de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de próstata.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo ("DRX en polvo" o "PXRD") de la forma T1 de apalutamida.
 La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T2 de apalutamida.
 La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T3 de apalutamida.
 La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T4 de apalutamida.
 La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T5 de apalutamida.
 La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T6 de apalutamida.
 La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T7 de apalutamida.
 La Figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T8 de apalutamida.
 La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T9 de apalutamida.
 La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T10 de apalutamida.
 La Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T11 de apalutamida.
 La Figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T12 de apalutamida.
 La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T13 de apalutamida.
 La Figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T14 de apalutamida.
 La Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T15 de apalutamida.
 La Figura 16 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T16 de apalutamida.
 La Figura 17 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T17 de apalutamida.
 La Figura 18 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma T13 de apalutamida.
 La Figura 19 muestra un espectro de RMN ¹³C de estado sólido de la forma T1 de apalutamida.

Descripción detallada de la invención

El objeto para el que se solicita protección es el definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia a una "divulgación" o una "realización" que no esté comprendida en el alcance de las reivindicaciones está presente únicamente con fines explicativos y no forma parte de la invención.

La presente divulgación se refiere a la forma cristalina T13 de apalutamida y sales de la misma, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas de estado sólido. Se entenderá que aunque la presente invención se refiere a la forma cristalina T13 de apalutamida, otras formas de apalutamida se describen en esta divulgación. Estas formas se divulgan sólo con fines ilustrativos.

Las formas de estado sólido de apalutamida de acuerdo la presente divulgación pueden tener propiedades ventajosas

5 seleccionadas de al menos una de las siguientes: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad, tal como estabilidad química, así como estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad hacia la deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, un grado más bajo de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales y características ventajosas de procesamiento y manejo, tal como compresibilidad, o densidad aparente.

10 En la presente se puede hacer referencia a una forma cristalina que está caracterizada por datos gráficos “como se representa en” una Figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo y espectros de RMN de estado sólido. Como es bien sabido en la técnica, los datos gráficos potencialmente proporcionan información técnica adicional para definir más a fondo la forma de estado sólido respectiva (una llamada “huella digital”) que no se puede describir necesariamente por referencia a valores numéricos o posiciones pico solamente. En cualquier caso, un experto entenderá que tales representaciones gráficas de los datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas pico y posiciones pico debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidas por los expertos. Sin embargo, un experto sería capaz de comparar los datos gráficos en las figuras en la presente con los datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos están caracterizando la misma forma de cristal o dos formas de cristal diferentes. En la presente se puede hacer referencia a una forma cristalina de apalutamida y sales de la misma que está caracterizada por datos gráficos “como se describe en” una figura, y se entenderá que incluye cualquier forma cristalina de la apalutamida y sales de la misma, caracterizadas con los datos gráficos que tienen tales variaciones pequeñas, como son bien conocidas por los expertos en la técnica, en comparación con la figura.

20 En la presente se puede hacer referencia a una forma de estado sólido (o polimorfo) como polimorfo puro o sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido (o polimórfica). Como se utiliza en la presente en este contexto, se entenderá que la expresión “sustancialmente libre de cualquier otra forma” significa que la forma de estado sólido contiene aproximadamente 20 % o menos, aproximadamente 10 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 2 % o menos, aproximadamente 1 % o menos, o aproximadamente 0 % de cualquier otra forma del compuesto objeto según lo medido, por ejemplo, por PXRD. Por lo tanto, el estado sólido de apalutamida y las sales de la misma, descrito en la presente como sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido, se entendería que contiene más de aproximadamente 80 % (p/p), más de aproximadamente 90 % (p/p), más de aproximadamente 95 % (p/p), más de aproximadamente 98 % (p/p), más de aproximadamente 99 % (p/p), o aproximadamente 100 % (p/p) de la forma de estado sólido de apalutamida y sales de la misma. En consecuencia, en algunas realizaciones de la divulgación, las formas de estado sólido descritas de apalutamida y sales de la misma pueden contener de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % (p/p), de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % (p/p), o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % (p/p) de una o más formas de estado sólido de la misma apalutamida y sales de la misma.

35 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, los picos de PXRD notificados en la presente se miden preferiblemente utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,5418\text{\AA}$.

40 Como se utiliza en la presente, el término “aislado” en referencia a las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma, de la presente divulgación corresponde a las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma que se separan físicamente de la mezcla de reacción en la que se forma.

45 Una cosa, por ejemplo, un mezcla de reacción, puede caracterizarse en la presente por estar a, o dejarse llegar a “temperatura ambiente”, a menudo abreviado “TA”. Esto significa que la temperatura de la cosa es cercana a, o la misma que, la del espacio, por ejemplo, la habitación o campana de extracción, en la que se encuentra la cosa. Normalmente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C, o aproximadamente 25 °C. En la presente se puede hacer referencia a un proceso o paso que se lleva a cabo “durante la noche”. Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o paso, que abarca el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o paso puede no ser observado activamente. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 horas, normalmente de aproximadamente 16 horas.

50 Como se utiliza en la presente, la expresión “forma cristalina húmeda” se refiere a un polimorfo que no se secó utilizando ninguna técnica convencional para eliminar el disolvente residual. Ejemplos de tales técnicas convencionales pueden ser, pero no se limitan a, evaporación, secado al vacío, secado en horno, secado bajo flujo de nitrógeno, etc.

55 Como se utiliza en la presente, la expresión “forma cristalina seca” se refiere a un polimorfo que se secó utilizando cualquier técnica convencional para eliminar el disolvente residual. Ejemplos de tales técnicas convencionales pueden ser, pero no se limitan a, evaporación, secado al vacío, secado en horno, secado bajo flujo de nitrógeno, etc.

60 El término “solvato”, como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato a menudo se conoce como un “hidrato”. El disolvente en un solvato puede estar presente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

65 Se cree que el hidrato cristalino indicado por análisis de cristal único o por análisis de agua mediante valoración de Karl Fischer (KF) o por análisis TGA de este producto se ha producido como resultado del agua introducida de la atmósfera

en la que se procesó este material, o mediante trazas de agua presentes en los disolventes que estaban en contacto con el material, o por una combinación de estos factores.

5 La cantidad de disolvente empleada en un proceso químico, por ejemplo, una reacción o cristalización, puede denominarse en la presente como un número de "volúmenes", "vol" o "V." Por ejemplo, se puede hacer referencia a un material que está suspendido en 10 volúmenes (o 10 vol o 10V) de un disolvente. En este contexto, se entendería que esta expresión significa mililitros del disolvente por gramo del material que se suspende, de modo que suspender 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un disolvente significa que el disolvente se utiliza en una cantidad de 10 mililitros del disolvente por gramo del material que se está suspendiendo o, en este ejemplo, 50 ml del disolvente. En otro contexto, el término "v/v" puede utilizarse para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se añaden a una mezcla líquida con base en el volumen de esa mezcla. Por ejemplo, la adición de metil terc-butil éter (MTBE) (1,5 v/v) a una mezcla de reacción de 100 ml indicaría que se añadieron 150 ml de MTBE.

15 Como se utiliza en la presente, el término "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

20 Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "anhidro" en relación con la apalutamida cristalina se refiere a una apalutamida cristalina que no incluye agua cristalina (u otros disolventes) en una cantidad definida y estequiométrica dentro del cristal. Además, una forma "anhidra" no contiene más del 1 % (p/p) de agua ni de disolventes orgánicos, como se mide, por ejemplo, mediante TGA.

25 Como se utiliza en la presente, la forma cristalina A de apalutamida se caracteriza por tener un patrón XRPD con picos característicos en $4,8 \pm 0,1$ grados 2-theta, $7,1 \pm 0,1$ grados 2-theta, $14,2 \pm 0,1$ grados 2-theta, $16,3 \pm 0,1$ grados 2-theta, $20,1 \pm 0,1$ grados 2-theta.

30 Como se utiliza en la presente, la forma cristalina B de apalutamida se caracteriza por tener un patrón XRPD con picos característicos en $12,1 \pm 0,1$ grados 2-theta, $16,0 \pm 0,1$ grados 2-theta, $16,7 \pm 0,1$ grados 2-theta, $20,1 \pm 0,1$ grados 2-theta, $20,3 \pm 0,1$ grados 2-theta.

35 La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T1. La forma cristalina T1 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 11,4, 18,7, 19,5, 21,1, 21,5, 26,2, 27,1 y 30,1 grados 2-theta $\pm 0,1$ grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 1; o combinaciones de estos datos. La forma cristalina T1 de apalutamida puede caracterizarse alternativamente o adicionalmente por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un espectro de RMN ^{13}C de estado sólido con picos en 124,5, 128,5, 133,6, 137,0 y 157,6 ppm $\pm 0,2$ ppm; o por un espectro de RMN ^{13}C de estado sólido que tenga las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químicas con respecto a un pico en 172,1 ppm ± 2 ppm de 47,6, 43,6, 38,5, 35,1 y 14,5 ppm $\pm 0,1$ ppm; o por un espectro de RMN ^{13}C de estado sólido que tenga las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químicas con respecto a un pico en 57,6 ppm ± 1 ppm de 14,5 ppm $\pm 0,1$ ppm; o por un espectro de RMN ^{13}C de estado sólido sustancialmente como se muestra en la Figura 19; o combinaciones de estos datos.

45 La forma cristalina T1 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 11,4, 18,7, 19,5, 21,1, 21,5, 26,2, 27,1 y 30,1 grados 2-theta $\pm 0,1$ grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 4,6, 7,0, 13,5, 14,0 y 16,8 grados 2-theta $\pm 0,1$ grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T1 de apalutamida es un hidrato, en particular un monohidrato.

50 La forma cristalina T1 de apalutamida descrita anteriormente es un hidrato que tiene DE aproximadamente 2,9 % a aproximadamente 4 % (p/p), por ejemplo, 3 % (p/p) de agua como se muestra en KF.

La forma cristalina T1 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 11,4, 18,7, 19,5, 21,1, 21,5, 26,2, 27,1 y 30,1 grados 2-theta $\pm 0,1$ grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 1.

55 La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T2. La forma cristalina T2 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 4,5, 6,9, 13,6, 15,8, 19,8, 24,2 y 26,1 grados 2-theta $\pm 0,1$ grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 2; o combinaciones de estos datos.

60 La forma cristalina T2 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 4,5, 6,9, 13,6, 15,8, 19,8, 24,2 y 26,1 grados 2-theta $\pm 0,1$ grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales en 9,0, 10,5, 18,3 y 22,4 grados 2-theta $\pm 0,1$ grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

65 La forma cristalina T2 de apalutamida descrita anteriormente puede ser solvato de 2-butanol.

La forma cristalina T2 de apalutamida descrita anteriormente puede utilizarse para la preparación de otras formas de

estado sólido de apalutamida, sales de apalutamida y formas de estado sólido de las mismas. En particular, la forma T2 de apalutamida puede utilizarse para la preparación de la forma T11 o T13 de apalutamida.

5 Sin desear limitarse a una teoría, la forma T2 de apalutamida puede ser útil en la purificación de otras formas de estado sólido de apalutamida, sales de apalutamida y formas de estado sólido de las mismas. En particular, la forma cristalina T2 de apalutamida es útil en la purificación de T11 o T13. La forma cristalina T2 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 4,5, 6,9, 13,6, 15,8, 19,8, 24,2 y 26,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 2.

10 La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T3. La forma cristalina T3 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 3,6, 7,8, 10,0, 15,0, 19,3 y 25,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 3; o combinaciones de estos datos.

15 La forma cristalina T3 de apalutamida se puede caracterizar aún más por el patrón PXRD que tiene picos en 3,6, 7,8, 10,0, 15,0, 19,3 y 25,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno o dos picos adicionales en 7,2 y 16,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

20 La forma cristalina T3 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 3,6, 7,8, 10,0, 15,0, 19,3 y 25,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 3.

25 La forma cristalina T3 de apalutamida descrita anteriormente puede ser solvato de ciclohexanona.

30 La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T4. La forma cristalina T4 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 3,4, 8,2, 12,7, 13,4, 14,2, 15,8 y 19,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 4; o combinaciones de estos datos.

35 La forma cristalina T4 de apalutamida se puede caracterizar aún más por el patrón PXRD que tiene picos en 3,4, 8,2, 12,7, 13,4, 14,2, 15,8 y 19,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno o dos picos adicionales en 6,8 y 13,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

40 La forma cristalina T4 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 3,4, 8,2, 12,7, 13,4, 14,2, 15,8 y 19,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 4.

45 La forma cristalina T4 de apalutamida descrita anteriormente puede ser solvato de acetonitrilo-agua.

50 La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T5. La forma cristalina T5 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 4,6, 9,3, 14,0, 15,0, 22,9, 23,5, 26,5 y 30,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 5; o combinaciones de estos datos.

55 La forma cristalina T5 de apalutamida se puede caracterizar aún más por el patrón PXRD que tiene picos en 4,6, 9,3, 14,0, 15,0, 22,9, 23,5, 26,5 y 30,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno o dos picos adicionales en 10,7 y 18,7 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

60 La forma cristalina T5 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 4,6, 9,3, 14,0, 15,0, 22,9, 23,5, 26,5 y 30,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 5.

65 La forma cristalina T5 de apalutamida descrita anteriormente puede ser el solvato de etilenglicol.

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T6. La forma cristalina T6 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 15,9, 18,3, 19,7, 22,7, 24,0 y 24,3 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 6; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T6 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 15,9, 18,3, 19,7, 22,7, 24,0 y 24,3 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales en 13,1, 13,9, 16,4 y 18,7 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T6 de apalutamida descrita anteriormente puede ser solvato de isobutanol.

La forma cristalina T6 de apalutamida de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores se puede utilizar para la preparación de apalutamida en bruto, otras formas de estado sólido de apalutamida, sales de apalutamida y formas de estado sólido de las mismas. En particular, la forma de apalutamida T6 se puede utilizar para la preparación de apalutamida en bruto.

Sin desear limitarse a una teoría, la forma T6 de apalutamida puede ser útil en la purificación de apalutamida en bruto, otras formas de estado sólido de apalutamida, sales de apalutamida y formas de estado sólido de las mismas. En particular, la forma cristalina T6 de apalutamida es útil en la purificación de apalutamida en bruto. La forma cristalina T6 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 15,9, 18,3, 19,7, 22,7, 24,0 y 24,3 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 6.

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T7. La forma cristalina T7 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 3,8, 7,7, 11,7, 13,6 y 23,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 7; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T7 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 3,8, 7,7, 11,7, 13,6 y 23,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 14,8, 15,0, 20,3, 26,6 y 27,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T7 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 3,8, 7,7, 11,7, 13,6 y 23,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 7.

La forma cristalina T7 de apalutamida descrita anteriormente puede ser el disolvente metil isobutil cetona (MIBK).

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T8. La forma cristalina T8 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 4,1, 8,2, 16,3, 20,9 y 24,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 8; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T8 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 4,1, 8,2, 16,3, 20,9 y 24,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales en 11,9, 17,0, 22,8 y 27,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T8 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 4,1, 8,2, 16,3, 20,9 y 24,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 8.

La forma cristalina T8 de apalutamida descrita anteriormente puede ser el disolvente metil isobutil cetona (MIBK).

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida, formamida y solvato de agua designada como forma T9. La forma cristalina T9 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 4,6, 9,3, 14,0, 15,0, 23,0, 26,3 y 30,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 9; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T9 de apalutamida se puede caracterizar aún más por el patrón PXRD que tiene picos en 4,6, 9,3, 14,0, 15,0, 23,0, 26,3 y 30,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno o dos picos adicionales en 10,7 y 18,7 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T9 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 4,6, 9,3, 14,0, 15,0, 23,0, 26,3 y 30,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 9.

La forma cristalina T9 de apalutamida descrita anteriormente es un solvato de formamida y agua que tiene aproximadamente 2,19 % (p/p) de contenido de formamida/agua como se muestra en KF.

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida, diclorometano (DCM) y solvato de agua designada como forma T10. La forma cristalina T10 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 4,7, 9,3, 14,0, 15,0, 23,0, 26,4 y 30,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 10; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T10 de apalutamida se puede caracterizar aún más por el patrón PXRD que tiene picos en 4,7, 9,3, 14,0, 15,0, 23,0, 26,4 y 30,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno o dos picos adicionales en 10,7 y 18,7 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

- 5 La forma cristalina T10 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 4,7, 9,3, 14,0, 15,0, 23,0, 26,4 y 30,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 10.
- 10 La forma cristalina T10 de apalutamida descrita anteriormente es un solvato de diclorometano y agua que tiene aproximadamente 1,97 % (p/p) de contenido de diclorometano/agua como se muestra en KF.
- 15 La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T11. La forma cristalina T11 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 15,3, 15,6, 18,9, 19,4 y 22,9 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 11; o combinaciones de estos datos.
- 20 La forma cristalina T11 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 15,3, 15,6, 18,9, 19,4 y 22,9 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 16,8, 24,1, 25,8, 28,2 y 28,7 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.
- 25 La forma cristalina T11 de apalutamida es un hidrato, en particular un dihidrato.
- 30 La forma cristalina T11 de apalutamida descrita anteriormente es un hidrato que tiene DE aproximadamente 6,5 % a aproximadamente 7,5 % (p/p), por ejemplo, 7 % (p/p) de agua como se muestra en KF.
- 35 La forma cristalina T11 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 15,3, 15,6, 18,9, 19,4 y 22,9 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 11. La forma cristalina T11 de apalutamida descrita anteriormente tiene mayor solubilidad acuosa en comparación con otras formas cristalinas de apalutamida, por ejemplo, en comparación con la forma cristalina B de apalutamida.
- 40 La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T12. La forma cristalina T12 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 7,8, 9,8, 12,9, 17,9 y 23,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 12; o combinaciones de estos datos.
- 45 La forma cristalina T12 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 7,8, 9,8, 12,9, 17,9 y 23,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 15,6, 20,6, 21,1, 22,2 y 26,7 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.
- 50 La forma cristalina T12 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 7,8, 9,8, 12,9, 17,9 y 23,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 12.
- 55 La forma cristalina T12 de apalutamida puede ser solvato de dimetilcarbonato.
- 60 La presente divulgación comprende una forma cristalina de apalutamida designada como forma T13. La forma cristalina T13 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 13,8, 17,1, 18,3, 22,4 y 26,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 13, alternativamente un patrón PXRD como se muestra en la Figura 18; o combinaciones de estos datos.
- 65 La forma cristalina T13 de apalutamida puede caracterizarse además por el patrón PXRD que tiene picos en 13,8, 17,1, 18,3, 22,4 y 26,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos o tres picos adicionales en 13,3, 16,2 y 21,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.
- La forma cristalina T13 de apalutamida puede ser un hidrato, en particular monohidrato.
- La forma cristalina T13 de apalutamida de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores es un hidrato que tiene de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 4,5 % (p/p), por ejemplo, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 4 % (p/p) de agua como se muestra en KF. La forma cristalina T13 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 13,8, 17,1, 18,3, 22,4 y 26,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 13.
- La densidad aparente como se utiliza en la presente solicitud se refiere a la relación entre la masa (peso) y el volumen a granel para la mezcla de polvo. La densidad compactada es la densidad máxima de empaque de un polvo (o mezcla de polvos) obtenida bajo la influencia de fuerzas bien definidas y aplicadas externamente. El volumen de empaquetado mínimo alcanzado depende de una serie de factores, incluyendo la distribución del tamaño de partícula, la densidad verdadera, la forma de partícula y la cohesión debido a las fuerzas de la superficie, incluyendo la humedad. Por lo tanto,

la densidad compactada de un material se puede utilizar para predecir tanto sus propiedades de flujo como su compresibilidad. Estos dos parámetros son importantes en el proceso general de tableteo, que requiere que los polvos sueltos se compacten en una forma sólida duradera con la resistencia mecánica, la porosidad y las características de disolución correctas, y en el rendimiento de llenado de cápsulas. La forma cristalina T13 de apalutamida tiene mayor densidad aparente y mayor densidad compactada, en comparación con la forma A de apalutamida que, en consecuencia, indica mejores propiedades de flujo y mayor compresibilidad.

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T14. La forma cristalina T14 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 9,7, 12,9, 15,6, 17,6, 21,8 y 23,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 14; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T14 de apalutamida puede caracterizarse además por el patrón PXRD que tiene picos en 9,7, 12,9, 15,6, 17,6, 21,8 y 23,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos o tres picos adicionales en 6,7, 23,4 y 24,0 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T14 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 9,7, 12,9, 15,6, 17,6, 21,8 y 23,1 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 14.

La forma cristalina T14 de apalutamida puede ser un solvato de acetato de etilo.

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T15. La forma cristalina T15 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 6,7, 7,8, 17,9, 23,2, 23,7 y 26,6 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 15; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T15 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 6,7, 7,8, 17,9, 23,2, 23,7 y 26,6 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales en 13,0, 18,3, 21,1 y 21,5 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T15 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 6,7, 7,8, 17,9, 23,2, 23,7 y 26,6 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 15.

La forma cristalina T15 de apalutamida puede ser un solvato de acetato de metilo.

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T16. La forma cristalina T16 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 12,2, 17,8, 21,8, 25,1 y 26,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 16; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T16 de apalutamida puede caracterizarse además por el patrón PXRD que tiene picos en 12,2, 17,8, 21,8, 25,1 y 26,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos o tres picos adicionales en 9,6, 15,7 y 23,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T16 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 12,2, 17,8, 21,8, 25,1 y 26,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 16.

La forma cristalina T16 de apalutamida puede ser un solvato de metil etil cetona.

La presente divulgación describe una forma cristalina de apalutamida designada como forma T17. La forma cristalina T17 de apalutamida se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón PXRD que tiene picos en 7,7, 12,3, 15,0, 18,1 y 20,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; un patrón PXRD como se muestra en la Figura 17; o combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T17 de apalutamida se puede caracterizar además por el patrón PXRD que tiene picos en 7,7, 12,3, 15,0, 18,1 y 20,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 10,4, 15,5, 16,7, 19,3 y 19,9 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta; y combinaciones de estos datos.

La forma cristalina T17 de apalutamida puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por el patrón PXRD que tiene picos en 7,7, 12,3, 15,0, 18,1 y 20,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y un patrón PXRD como se muestra en la Figura 17.

La forma cristalina T17 de apalutamida puede ser un solvato de acetonitrilo.

La presente divulgación también describe el uso de las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma, para preparar otras formas de estado sólido de apalutamida, sales de apalutamida y formas de estado sólido de las mismas.

5 La presente divulgación describe además los procesos para preparar sales de apalutamida o formas de estado sólido de las mismas. El proceso comprende preparar la forma de estado sólido de la presente divulgación, y convertirla en sal de apalutamida. La conversión se puede hacer, por ejemplo, mediante un proceso que comprende la reacción de la apalutamida obtenida con un ácido adecuado para obtener la sal de adición ácida correspondiente.

10 La presente divulgación describe las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma descritas anteriormente, para su uso en la preparación de otras formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma.

15 La presente divulgación describe las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma, o combinaciones de las mismas, para su uso en la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas, preferiblemente para el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de próstata.

20 La presente divulgación describe el uso de las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma, o combinaciones de las mismas, para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas, preferiblemente formulaciones orales, por ejemplo, comprimido o cápsula.

La presente divulgación describe además las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma, o combinaciones de las mismas, de acuerdo con la presente divulgación.

25 La presente divulgación describe formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos una de las formas de estado sólido de apalutamida y sales de la misma descritas anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 La presente divulgación describe un proceso para preparar dichas formulaciones de apalutamida que comprende la combinación de al menos una de las formas de estado sólido anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Las formas de estado sólido como se definen en la presente, así como las composiciones farmacéuticas o formulaciones de apalutamida se pueden utilizar como medicamentos, particularmente para el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de próstata.

40 La presente divulgación también describe un método de tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de próstata, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formas de estado sólido de apalutamida de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores, a un sujeto que sufre de cáncer, en particular cáncer de próstata, o que de otro modo necesita el tratamiento.

La presente divulgación también describe el uso de una o combinación de las formas de estado sólido de apalutamida de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores para la fabricación de un medicamento para el cáncer, en particular el cáncer de próstata.

45 Después de haber descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones preferidas, otras realizaciones se harán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se ilustra más a fondo mediante la referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que muchas modificaciones, tanto a los materiales como a los métodos, pueden ser practicadas sin apartarse del alcance de la invención.

50 Métodos analíticos

Patrón de difracción de rayos X en polvo ("PXRD") para T1, T2, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11 y T13

55 La difracción de rayos X se realizó en el difractómetro de rayos X en polvo:

Bruker D8 Advance; radiación CuK_α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$); detector de ojos Lynx; temperatura de laboratorio 22-25 °C; anillo soporte de muestras de PMMA. Antes del análisis, las muestras fueron molidas suavemente por medio de mortero y pilón para obtener un polvo fino. La muestra molida se ajustó en una cavidad del soporte de la muestra y la superficie de la muestra se alisó mediante un cubreobjetos.

60 Parámetros de medición:

Rango de exploración: 2 - 40 grados 2-theta;

Modo de exploración: continuo;

65 Tamaño de paso: 0,05 grados;

Tiempo por paso: 0,5 s;

ES 2 952 770 T3

Centrifugado de muestras: 30 rpm;
Soporte de muestras: Anillo soporte de muestras de PMMA.

Método de difracción de rayos X en polvo (DRX) para T3, T4, T12, T14, T15, T16 y T17

5

La difracción de rayos X se realizó en el difractorómetro de rayos X en polvo: X'Pert PRO PANalytical; radiación CuK_α (λ = 1,5418 Å); detector PIXcel; temperatura de laboratorio 22-25 °C; las muestras se molieron suavemente mediante mortero y pilón para obtener un polvo fino. Parámetros de medición:

Rango de exploración (°)	: 3,000 - 40,001
Tamaño de paso (°)	: 0,0131303
Tiempo por paso (s)	: 20,4
Núm. de pasos	: 2818
Modo de exploración	: Continuo
Centrifugado de muestras (tiempo(s) de rotación)	: Sin centrifugado

10

Método de Karl-Fischer

El análisis del contenido de agua se realizó en el instrumento Metrohm 890 Titando. Se añadieron aproximadamente 100 mg de muestra al titulador, el contenido de agua se mide en % p/p midiendo la cantidad de yodo consumido como resultado de la reacción con agua en la muestra.

15

RMN de estado sólido

Los espectros de RMN ¹³C de estado sólido se registraron con polarización cruzada de amplitud variable, centrifugado de ángulo mágico y desacoplamiento de protones de alta potencia utilizando un espectrómetro BRUKER Avance III + que funciona a 400 MHz a temperatura ambiente. Se empleó una sonda con rotores de circonio de 4 mm de diámetro exterior. Las condiciones de operación fueron: tiempo de contacto: 3 ms; retardo de reciclaje: 2 s; 5100 escaneos y velocidad de centrifugado de 11 KHz. Se hizo referencia a los cambios químicos mediante una muestra de reemplazo de glicina (desplazamiento químico de carbono carboxilo asignado como 176,03 ppm en relación con la señal de tetrametilsilano).

20

25

Estudio de solubilidad

La solubilidad de la apalutamida se comprobó utilizando un aparato de disolución (Lab India D8000) a 37 grados.

30

Las disoluciones amortiguadoras pH 1,2, 4,5 y 6,8 se prepararon según la USP 36 Disoluciones / Disoluciones amortiguadoras 1209.

Se añadieron aproximadamente 500 mg de apalutamida a los 100 ml de disolución amortiguadora (pH 1,2, 4,5 y 6,8) en frascos individuales para obtener suspensión saturada y la suspensión se agitó con 250 rpm durante 24 horas. La suspensión se observó durante el período de agitación. Las muestras se extrajeron a diferentes intervalos al completar los 15 min, 1 h, 4 h y 24 h de cada matraz, y se filtraron a través de un filtro de PTFE de 0,45 μ; cada disolución se analizó con respecto al contenido de apalutamida mediante cromatografía líquida. Método de análisis de cromatografía líquida:

35

	Gradiente		
	TIEMPO	A	B
Agilent Zorbax RX C8, 250*4,6 mm, 5 micras (o equivalente)	0	50	50
Disolución amortiguadora: HClO ₄ al 0,5 % en agua	5	50	50
Fase móvil A: DISOLUCIÓN AMORTIGUADORA	10	40	60
Fase móvil B: Acetonitrilo	15	20	80
Flujo: 1,0 ml/min	16	50	50
UV : 242 nm			
Diluyente: ACN + AGUA (50+50)	21	50	50
Preparación estándar: 0,1 mg/ml de diluyente			
Preparación de la muestra: inyectar la disolución de muestra directa obtenida del			

	Gradiente
estudio de solubilidad	
Temperatura de la columna: 25°C	
Temperatura del muestreador: 10°C	

Ejemplos

Los ejemplos marcados con un asterisco (*) se proporcionan con fines ilustrativos.

5

El material de partida apalutamida se puede obtener de acuerdo con el **ejemplo de referencia 1**.

Ejemplo de referencia 1:

10

Etapa-1: Proceso para la preparación de 2-fluoro-N-metil-4-nitrobenzamida

15

Cargar 100 g de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico, 300 ml de tolueno y 1,0 ml de DMF a 20-35 °C y agitar la mezcla durante 5 min. A esto, cargar lentamente 96 g de cloruro de tionilo a 20-35 °C y agitar durante 5 min. Calentar la mezcla de reacción a 60-65 °C y agitar durante 3 h, y controlar la reacción mediante HPLC para el ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico sin reaccionar. Enfriar la mezcla de reacción a 20-35 °C y añadir esta solución lentamente a otro matraz que contenga metilamina acuosa al 40 % previamente enfriada (250 ml). Después de la adición, agitar la suspensión acuosa durante 1 h a 25-35°C y cargue 700 ml de agua, revuelva la pulpa durante 1 h a 30-35°C. Filtrar la mezcla y lavar la torta húmeda dos veces con 100 ml de agua. Secar el sólido y el peso en seco es 100 g (Rendimiento: 93,45%).

20

Etapa-2: Proceso para la preparación de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida

25

Cargar 100 g de 2-fluoro-N-metil-4-nitrobenzamida y 500 ml de metanol en el autoclave 1 L a temperatura ambiente. A esto, añadir 35 ml de Raney Ni encapsulado (previamente lavado con agua) y 3 g de ácido acético. Cerrar el autoclave y enjuague con nitrógeno 2 veces, luego presurizar con hidrógeno a 5,0 kg y mantener hasta completar la reacción. Una vez finalizada la reacción, filtrar el catalizador y lavar con 50 ml de metanol. Concentrar el filtrado para eliminar el metanol al vacío a 45-50 °C a un residuo espeso y añadir 300 ml de agua, agitar la suspensión acuosa durante 1 h y filtrar, lavar con 50 ml de agua. Secar el producto y el peso en seco es 70 g (83,3 %).

30

Etapa-3: Proceso para la preparación de 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida:

35

Cargar 100 g de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida, 44 g de cianuro de sodio, 300 ml de metanol y 62 g de ciclobutanona y agitar durante 5 min. A esto, añadir lentamente 100 ml de ácido acético mientras se mantiene la temperatura 25-40 °C y agitar la mezcla de reacción durante 10-15 min. Calentar la mezcla de reacción a 60-70 °C y mantener durante 10-12 h. Enfriar la mezcla de reacción a 20-30 °C y ajustar el pH a aproximadamente 7,5-8,0 utilizando una disolución acuosa de NaOH al 3 % a 25-35 °C y agitar durante 1-2 h. Filtrar la suspensión acuosa y lavar la torta húmeda dos veces con 100 ml de agua. Purificar el material bruto utilizando 500 ml de isopropanol (IPA) en condición de reflujo durante 30 min, enfriar a temperatura ambiente y filtrar el sólido, lavar con 100 ml de isopropanol. Secar el sólido y el peso en seco es 125 g (85 %).

40

Etapa- 4: Proceso para la preparación de 4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida:

45

Se cargaron 60,0 gm de 4-[(1-ciano ciclobutil)amino]-2-fluoro-N-metilbenzamida, dimetilacetamida y 69,5 gm de 5-amino-3-(trifluorometil)-2-piridinecarbonitrilo por debajo de 35 °C bajo atmósfera de N₂. La suspensión acuosa obtenida se enfrió a 0-5 °C, luego se añadieron lentamente 42,7 g de tiosfogeno a la suspensión acuosa a 0-5 °C y se mantuvo durante 5-10 min a la misma temperatura (0-5 °C), se elevó suavemente la temperatura de la masa de reacción a temperatura ambiente, después se calentó la mezcla de reacción a 60-65 °C y se mantuvo durante 5 h (para asegurar que el 1er componente sin reaccionar debe ser <20,0% por HPLC), una vez que esto se cumple, entonces se enfría la mezcla de reacción por debajo de 25 °C, luego se cargan 900 ml de metanol y 6,0 gm de carbón Norit, se agita durante 30 min a 20-30 °C. La masa de reacción obtenida se filtró a través de Hyflo y, a continuación, se cargaron 480 ml de clorhidrato (2 M) en el filtrado a 20-30 °C, se calentó la masa de reacción a 60-65 °C y se mantuvo durante 2 h, después se enfrió a 20-25 °C. Se enfrió lentamente la masa de reacción con 1500 ml de agua DM preenfriada (0-5 °C) y se mantuvo durante 30-45 min a la misma temperatura. La suspensión acuosa fue filtrada y lavada con agua DM preenfriada manteniendo el sólido bajo succión al vacío durante 1 h para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en 600 ml de IPA y la suspensión acuosa se calentó a reflujo con el fin de obtener la disolución transparente y mantener durante 30 min, luego se enfrió lentamente la disolución a 0 5 °C y la suspensión acuosa se agitó durante 1 h a 0-5 °C. La suspensión acuosa obtenida fue filtrada y lavada con 60 ml de IPA refrigerada y mantenida para succión al vacío durante 1 h para obtener 90 gm de material húmedo.

55

Ejemplo 1*: Preparación de la forma T1 de apalutamida

5 Se disolvieron 90 gm de apalutamida (pastel húmedo de IPA; contenido de IPA de aproximadamente 5,6 % p/p) en 300 ml de metanol a temperatura de reflujo (60-65 °C) y la disolución transparente obtenida se mantuvo durante 30-45 min. A continuación, la disolución se enfrió a 5 °C durante un período de 115 min y se agitó durante 1 h. La suspensión acuosa obtenida fue filtrada al vacío, luego lavada con 0,5 V de metanol y mantenida bajo succión durante 60 min. El compuesto se secó a 50-60 °C durante 12 h al vacío para obtener 70 gm en peso de la forma T1. La forma T1 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 1.

Ejemplo 2*: Preparación de la forma T2 de apalutamida

15 Se añadieron 0,25 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de 2-butanol a 20-25°C y se agitó la suspensión acuosa obtenida durante 3 días. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 10 minutos para obtener 0,17 gm de forma T2 de apalutamida. La forma T2 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 2.

Ejemplo 3*: Preparación de la forma T3 de apalutamida

20 Se disolvieron 0,3 g de apalutamida (forma T1) en 1,5 ml de ciclohexanona a 80 °C y se mantuvo la disolución transparente a 80 °C durante 15 min, y luego se enfrió la disolución a 25 °C. El disolvente se destiló al vacío (menos de 10 mbar) a 25 °C. El sólido obtenido se secó a TA (25 °C) durante 1 h para obtener 0,3 gm de la forma T3 de apalutamida. La forma T3 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 3.

Ejemplo 4*: Preparación de la forma T4 de apalutamida

25 Se disolvieron 0,3 g de apalutamida (forma T1) en 1,5 ml de acetonitrilo a 65 °C y se mantuvo la disolución transparente a 65 °C durante 15 min, y luego se enfrió la disolución a 25 °C. El disolvente se destiló al vacío (menos de 10 mbar) a 25 °C. El sólido obtenido se secó a TA (25 °C) durante 1 h para obtener 0,3 gm de la forma T4 de apalutamida. La forma T4 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 4.

Ejemplo 5*: Preparación de la forma T5 de apalutamida

35 Se añadieron 0,25 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de etilenglicol a 20-25 °C y se agitó la suspensión acuosa obtenida durante 24 h. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 10 minutos para obtener 0,15 gm de forma T5 de apalutamida. La forma T5 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 5.

Ejemplo 6*: Preparación de la forma T6 de apalutamida

40 Se añadieron 0,25 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de isobutanol a 20-25 °C y se agitó la suspensión acuosa obtenida durante 24 h. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 10 minutos para obtener 0,17 gm de forma T6 de apalutamida. La forma T6 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 6.

Ejemplo 7*: Preparación de la forma T7 de apalutamida

45 Se añadieron 0,5 gm de apalutamida (forma T1) en 1 ml de MIBK (metil isobutil cetona) a 20-25 °C y se agitó la suspensión acuosa obtenida durante 15 min. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 10 minutos a 20-25 °C para obtener 0,4 gm de forma T7 de apalutamida. La forma T7 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 7.

Ejemplo 8*: Preparación de la forma T8 de apalutamida

50 Se añadieron 0,2 gm de apalutamida (forma T1) en 0,6 ml de MIBK (metil isobutil cetona) a 20-25 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 3 días a 20-25 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo bajo succión durante aproximadamente 20 minutos a 20-25 °C para obtener 0,14 gm de la forma T8 de apalutamida. La forma T8 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 8.

Ejemplo 9*: Preparación de la forma T8 de apalutamida

55 Se disolvieron 0,3 g de apalutamida (forma T1) en 5 ml de MIBK (metil isobutil cetona) a 70 °C y mantuvo la disolución transparente a 70 °C durante 15 minutos, luego se enfrió inmediatamente la disolución a 0-5 °C. El disolvente se destiló al vacío (menos de 10 mbar) a 0-5 °C. El sólido obtenido se secó a 0-5 °C durante 2 h para obtener la forma T8 de apalutamida (0,3 gm) según lo confirmado por PXRD.

Ejemplo 10*: Preparación de la forma T9 de apalutamida

5 Se añadieron 0,25 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de formamida a 20-25 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 24 horas a 20-25 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 30 minutos a 20-25 °C para obtener 0,17 gm de la forma T9 de apalutamida. La forma T9 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 9.

Ejemplo 11*: Preparación de la forma T9 de apalutamida

10 Se añadieron 0,25 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de formamida a 20-25 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 7 días a 20-25 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 30 minutos a 20-25 °C para obtener la forma T9 de apalutamida (0,16 gm) según lo confirmado por PXRD.

Ejemplo 12*: Preparación de la forma T9 de apalutamida

15 Se añadieron 0,25 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de formamida a 20-25 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 3 días a 20-25 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 30 minutos a 20-25 °C para obtener la forma T9 de apalutamida (0,16 gm) según lo confirmado por PXRD.

Ejemplo 13*: Preparación de la forma T9 de apalutamida

20 Se añadieron 0,2 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de formamida a 60 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 7 días a 60 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 30 minutos a 20-25 °C para obtener la forma T9 de apalutamida (0,16 gm) según lo confirmado por PXRD.

Ejemplo 14*: Preparación de la forma T10 de apalutamida

25 Se añadieron 0,2 gm de apalutamida (forma T1) en 0,5 ml de DCM (diclorometano) a 20-25 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 3 días a 20-25 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo bajo succión durante aproximadamente 10 minutos a 20-25 °C para obtener 0,15 gm de la forma T10 de apalutamida. La forma T10 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 10.

Ejemplo 15*: Preparación de la forma T10 de apalutamida

30 Se disolvieron 0,3 g de apalutamida (forma T1) en 1,5 ml de DCM (diclorometano) a 30 °C y se mantuvo la disolución transparente a 30 °C durante 15 min. El disolvente se destiló al vacío (600 Torr) a 30 °C. El sólido obtenido se secó a 30 °C durante 1 h para obtener la forma T10 de apalutamida (0,2 gm), según lo confirmado por PXRD.

Ejemplo 16*: Preparación de la forma T11 de apalutamida

35 La apalutamida (forma T4) se mantuvo expuesta durante 2 días a 20-25 °C y 80 % de HR para obtener la forma T11 de apalutamida. La forma T11 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 11.

Ejemplo 17*: Preparación de la forma T12 de apalutamida

40 Se disolvieron 0,3 g de apalutamida (forma T1) en 5 ml de DMC (carbonato de dimetilo) a 60 °C y mantuvo la disolución transparente a 60 °C durante 15 minutos, luego se enfrió inmediatamente la disolución a 0-5 °C. El disolvente se destiló al vacío (menos de 10 mbar) a 0-5 °C. El sólido obtenido se secó a 0-5 °C durante 2 h para obtener 0,1 gm de la forma T12 de apalutamida. La forma T12 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 12.

Ejemplo 18*: Preparación de la forma T12 de apalutamida

45 Se disolvieron 0,3 g de apalutamida (forma T1) en 5 ml de DMC (carbonato de dimetilo) a 60 °C y mantuvo la disolución transparente a 60 °C durante 15 minutos, luego se enfrió inmediatamente la disolución a 25-30 °C. El disolvente se destiló al vacío (menos de 10 mbar) a 25-30 °C. El sólido obtenido se secó a 25-30 °C durante 1 h para obtener la forma T12 de apalutamida (0,3 gm) según lo confirmado por PXRD.

Ejemplo 19: Preparación de la forma T13 de apalutamida

50 Se añadieron 10,0 gm de apalutamida (forma T1) y 70 ml de diclorometano en un matraz, se agitó durante 10 min a 40 °C para obtener una disolución transparente y se destiló el disolvente al vacío (menos de 10 mbar) a 40°C. El sólido obtenido se secó a 50 °C durante 3 h al vacío para obtener 9,0 gm de apalutamida amorfa. Tg: Temperatura de inicio: 98°C.

65 Se suspendieron 0,15 gm de apalutamida (forma amorfa) en 3 ml de agua DM y se dejó a temperatura variable como se indica a continuación: calentar de 20 °C a 35 °C a 20 °C/min, mantener a 35 °C durante 30 min, enfriar de 35 °C a 25 °C

a 20 °C/min, mantener a 25 °C durante 60 min, calentar de 25 °C a 35 °C a 10 °C/min, mantener a 35 °C durante 30 min, enfriar de 35 °C a 10 °C a 10 °C/min, mantener a 10 °C durante 60 min. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo en succión durante aproximadamente 30 minutos a 20-25 °C para obtener 0,10 gm de forma T13 de apalutamida. La forma T13 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 13.

5

Ejemplo 20*: Preparación de la forma T14 de apalutamida

Se añadieron 3,0 gm de apalutamida (forma T1) en 6,0 ml de acetato de etilo a 25-30 °C y se agitó a 25-30 °C durante 24 h. Se filtró el sólido obtenido y se recolectó una disolución saturada. Se tomaron 0,6 ml de la disolución saturada anterior en un tubo de prueba a 25-30 °C y se añadieron 3 ml de ciclohexano de metilo bajo agitación. El sólido se cristalizó después de 1 h y la masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo bajo succión durante aproximadamente 30 minutos a 25-30 °C para obtener 0,10 gm de la forma T14 de apalutamida. La forma T14 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 14.

Ejemplo 21*: Preparación de la forma T14 de apalutamida

Se añadieron 3,0 gm de apalutamida (forma T1) en 6,0 ml de acetato de etilo a 25-30 °C y se agitó a 25-30 °C durante 24 h. Se filtró el sólido obtenido y se recolectó una disolución saturada. Se tomaron 0,6 ml de la disolución saturada anterior en un tubo de prueba a 25-30 °C y se añadieron 3 ml de cualquiera de los disolventes que consistían en (a) n-heptano; (b) acetato de etilo; y (c) metil terc-butil éter bajo agitación. El sólido se cristalizó después de 1 h y la masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo bajo succión durante aproximadamente 30 minutos a 25-30 °C para obtener 0,10 gm de la forma T14 de apalutamida, según lo confirmado por PXRD.

Ejemplo 22*: Preparación de la forma T15 de apalutamida

Se disolvieron 0,3 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de acetato de metilo a 60 °C y se mantuvo la disolución transparente a 60 °C durante 15 min. La disolución se enfrió a 25 °C durante 20 min y el disolvente se destiló al vacío (600 mbar) a 25 °C durante 11 h para obtener 0,2 gm de la forma T15 de apalutamida. La forma T15 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 15.

Ejemplo 23*: Preparación de la forma T15 de apalutamida

Se añadieron 3,0 gm de apalutamida (forma T1) en 6,0 ml de acetato de metilo a 25-30 °C y se agitó a 25-30 °C durante 24 h. Se filtró el sólido obtenido y se recolectó una disolución saturada. Se tomaron 0,6 ml de la disolución saturada anterior en un tubo de prueba a 25-30 °C y se añadieron 3 ml de cualquiera de los disolventes que consistían en: (a) ciclohexano; (b) acetato de metilo; (c) n-heptano bajo agitación. El sólido se cristalizó después de 30 min y la masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo bajo succión durante aproximadamente 30 minutos a 25-30 °C para obtener 0,10 gm de la forma T15 de apalutamida.

40

Ejemplo 24*: Preparación de la forma T16 de apalutamida

Se disolvieron 0,3 gm de apalutamida (forma T1) en 5 ml de metil etil cetona a 60 °C y se mantuvo la disolución transparente a 60 °C durante 15 min. La disolución se enfrió a 25 °C durante 30 min. El disolvente se destiló al vacío (600 mbar) a 25 °C durante 12 h para obtener 0,2 gm de la forma T16 de apalutamida. La forma T16 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 16.

45

Ejemplo 25*: Preparación de la forma T17 de apalutamida

Se disolvieron 10 gm de apalutamida (forma T2) en 80 ml de acetonitrilo a 35 °C y se mantuvo la disolución transparente a 35 °C durante 10 min, después se filtró la disolución transparente al vacío y se transfirió la disolución transparente a otro RBF, se añadieron 320 ml de agua preenfriada (0-5 °C) en 10 min a la disolución transparente y después se mantuvo la suspensión acuosa durante 1 h a 27-30 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se secó al aire a TA (25-30 °C) durante 2 h para obtener 7 gm en peso de la forma T17 de apalutamida. La forma T17 de apalutamida ha sido confirmada por PXRD como se presenta en la Figura 17.

55

Ejemplo 26*: Preparación de la forma T17 de apalutamida

Se añadió 1 gm de apalutamida (forma T1, preparada según el ejemplo 1) en 5 ml de acetonitrilo a 20-25 °C y se agitó la suspensión acuosa obtenida durante 30 min. El sólido obtenido se filtró al vacío, se mantuvo bajo succión durante aproximadamente 10 minutos y se secó al vacío a 30 °C durante dos horas para obtener 0,8 gm en peso de apalutamida T17.

60

Ejemplo 27: Preparación de la forma T13 de apalutamida

65

Se añadieron 375 ml de agua y 1,25 g (5 %) de semilla de T13 a 20-25 °C en un reactor. En otro matraz, se disolvieron

25 gm de apalutamida (forma T17) húmeda (LOD: 40-60 %) en 100 ml de acetona a 25-30 °C y se mantuvo una disolución transparente durante 5 min a 20-30 °C. La disolución transparente se filtró al vacío a 25-30 °C (filtración libre de partículas). La disolución transparente (filtrada) se añadió al reactor en 5-10 min y la masa de reacción se agitó durante 2 h a 20-30 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo para succión durante 30 min, después se secó al vacío a 60 °C durante 6 h para obtener la forma T13 de apalutamida en peso: 22,5 gm.

Ejemplo 28: Preparación de la forma T13 de apalutamida

20 g de la forma T11 de apalutamida húmeda (LOD: 40-60 %) se sometió a un proceso de formación de suspensión acuosa en 120 ml de agua a 20-30 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 6-8 h a la misma temperatura. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo para succión al vacío durante aproximadamente 30 min para obtener 19,5 g de apalutamida T13 húmeda, que posteriormente se secó en aire durante 40-50 h a 20-30 °C para obtener la forma T13 de apalutamida.

15 Ejemplo 29: Preparación de la forma T13 de apalutamida mediante T2 y T11

Paso A: Reacción principal

20 Se cargaron 100 gm de 4-[(1-ciano ciclobutil)amino]-2-fluoro-N-metilbenzamida, 650 ml de dimetilacetamida y 90,9 gm de 5-amino-3-(trifluorometil)-2-piridincarbonitrilo por debajo de 35 °C bajo atmósfera de N₂. La suspensión acuosa obtenida se enfrió a -5 a 5 °C, luego se añadieron lentamente 70 g de tiosfogeno a la suspensión acusa -5 a 5 °C y se mantuvo durante 5-10 min a la misma temperatura (0-5 °C), se elevó suavemente la temperatura de la masa de reacción a temperatura ambiente, después se calentó la mezcla de reacción a 60-65 °C y se mantuvo durante 5 h (para asegurar que el 1er componente sin reaccionar debe ser <20,0% por HPLC), una vez que esto se cumple, entonces se enfría la mezcla de reacción por debajo de 25 °C (masa de reacción, p: 854 g).

Paso B: Aislamiento del producto en bruto

30 Se tomaron 213,5 g de la masa de reacción obtenida en el paso A, se cargaron 200 ml de 2-butanol y 50 ml de clorhidrato (2 M), la masa de reacción se calentó a 60-65 °C y se mantuvo durante 2 h, después se enfrió a 25-35 °C para obtener una disolución. 200 ml de agua se añadieron lentamente en la disolución transparente y se mantuvieron durante 60-90 min a la misma temperatura para obtener una suspensión acuosa. La suspensión acuosa se enfrió aún más a 0-5 °C y se mantuvo durante 60 min. La suspensión acuosa fue filtrada y lavada con 12,5 ml de 2-butanol preenfriado, manteniendo el sólido bajo succión al vacío durante 30 min para obtener 37,5 g de producto en bruto húmedo.

35 Paso C: Preparación de la forma T2

40 Se dispersaron 18,7 g de producto en bruto húmedo obtenido en el paso B en 62,5 ml de 2-butanol para obtener una suspensión acuosa. La suspensión acuosa se calentó a 70-80 °C para obtener una disolución transparente. Se añadieron 0,62 g de carbón Norit CGP y se mantuvieron durante 30 min. La masa de reacción se filtró a través de Hyflo y luego se lavó con 18,7 ml de 2-butanol caliente (filtración por HyFlow a 70-80 °C) para obtener una disolución transparente. La disolución transparente se introdujo en otro matraz de fondo redondo y, a continuación, la disolución se enfrió lentamente a 20-30 °C y la suspensión acuosa se agitó durante 2 h a 20-30 °C. La suspensión acuosa obtenida se filtró y se lavó con 12,5 ml de 2-butanol y se mantuvo para succión al vacío durante 30 min para obtener 16 g de material húmedo de la forma T2.

Paso D: Preparación de la forma T11

50 Los 15 g de apalutamida húmeda (2-butanol) obtenidos en el paso C se disolvieron en 60 ml de acetonitrilo y se agitaron durante 10 min a TA (25-30 °C) para obtener la disolución transparente y se filtraron a través de un filtro de 0,2 micras. La disolución transparente se cargó en otro matraz de fondo redondo, se añadieron 90 ml de agua preenfriada (8-10 °C) durante el período de 5-10 min. La masa de reacción se enfrió gradualmente a 0-5 °C y se mantuvo durante 52 h a 0-5 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo para succión al vacío durante 30 min para obtener 22 gm de material húmedo (forma T11 húmeda). Paso E: Preparación de la forma T13

55 20 g de la apalutamida húmeda obtenida en el paso D se sometió a un proceso de formación de suspensión acuosa en 120 ml de agua a 20-30 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 6-8 h a la misma temperatura. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo para succión al vacío durante aproximadamente 30 min para obtener 19,5 g de la forma T13 de apalutamida húmeda que se secó en un secador de aire durante 40-50 h a 20-30 °C.

60 Ejemplo 30: Preparación de la forma de apalutamida T13 a partir de la purificación del producto en bruto de metanol mediante T2 y T11:

Paso A

65 Se cargaron 140 gm de 4-[(1-ciano ciclobutil)amino]-2-fluoro-N-metilbenzamida, 910 ml de dimetilacetamida y 127 gm de

ES 2 952 770 T3

5-amino-3-(trifluorometil)-2-piridinecarbonitrilo por debajo de 35 °C bajo atmósfera de N₂. La suspensión acuosa obtenida se enfrió hasta -5 a 5 °C y después se añadieron lentamente 97,6 g de tiosgeno a la suspensión acuosa a -5 a 5 °C y se mantuvo durante 5-10 min a la misma temperatura (0-5 °C), la temperatura de la masa de reacción se elevó suavemente hasta la temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se calentó hasta 60-65 °C y se mantuvo durante 7 h (para asegurar que el 1er componente sin reaccionar sea <20,0% por HPLC), una vez que esto se cumple, entonces la mezcla de reacción se enfría por debajo de 25 °C, luego se cargaron 420 ml de metanol y 280 ml (2 M) de clorhidrato, la masa de reacción se calentó a 60-65 °C y se mantuvo durante 2 h, luego se enfrió a 20-25 °C. La masa de reacción se apagó lentamente a 1120 ml de agua purificada a temperatura ambiente y se mantuvo durante 60 min a la misma temperatura, después se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo durante 60 min. La suspensión acuosa se filtró y se lavó con 280 ml de agua purificada preenfriada. El sólido se mantuvo bajo succión al vacío durante 30 min para obtener 360 g de producto en bruto.

Paso B

257 g del producto en bruto se disolvieron en 600 ml de 2-butanol, se calentaron a 70-80 °C y se mantuvieron durante 30 min, después la solución se enfrió lentamente a 20-30 °C y la suspensión acuosa se agitó durante 2 h a 20-30 °C. La suspensión acuosa obtenida se filtró y se lavó con 100 ml de 2-butanol y se mantuvo para succión al vacío durante 30 min para obtener 150 gm de material húmedo.

Paso C

Los 140 g de apalutamida húmeda (2-butanol) obtenidos en el paso B se disolvieron en 420 ml de acetonitrilo y se agitaron durante 30 min a TA (25-30 °C) para obtener la disolución transparente y se cargaron 14 g de Norit CGP Charcoal, se agitó durante 30 min. La masa de reacción obtenida se filtró a través de Hyflo y luego se lavó con 140 ml de acetonitrilo. La disolución transparente se cargó en otro matraz de fondo redondo, se añadieron 90 ml de agua preenfriada (8-10 °C) durante el período de 5-10 min y la masa de reacción se enfrió gradualmente hasta 0-5 °C y se mantuvo durante 2 h a 0-5 °C. El sólido obtenido se filtró al vacío y se mantuvo para succión al vacío durante 30 min para obtener 180 gm de material húmedo (T11).

Paso D

175 g de la apalutamida húmeda obtenida en el paso C se sometió a un proceso de formación de suspensión acuosa en 1050 ml de agua a 20-30 °C y la suspensión acuosa obtenida se agitó durante 6-8 h a la misma temperatura. El sólido obtenido se filtró al vacío y la torta húmeda se lavó con 175 ml de agua purificada y se mantuvo para succión al vacío durante aproximadamente 30 min para obtener 215 g de apalutamida T13 húmeda. El compuesto se secó en un secador de aire durante 40-50 h a 20-30 °C, 77,5 g de peso en seco.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina T13 de apalutamida, **caracterizada porque** tiene un patrón PXRD con picos en 13,8, 17,1, 18,3, 22,4 y 26,8 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta.
2. La forma de estado sólido de apalutamida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque tiene uno, dos o tres picos adicionales a 13,3, 16,2 y 21,4 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta.
- 10 3. La forma de estado sólido de apalutamida de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada porque** tiene un patrón PXRD como se muestra en la Figura 18.
4. La forma de estado sólido de apalutamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque la forma cristalina T13 es un monohidrato.
- 15 5. La forma de estado sólido de apalutamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque es polimórficamente pura, preferiblemente en donde la forma de estado sólido contiene: aproximadamente 20 % o menos, aproximadamente 10 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 2 % o menos, aproximadamente 1 % o menos, o aproximadamente 0 % de cualquier otra forma de apalutamida.
- 20 6. Un uso de una forma de estado sólido de apalutamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para preparar otras formas de estado sólido de apalutamida o sales de apalutamida y formas de estado sólido de las mismas.
- 25 7. El uso de una forma de estado sólido de apalutamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para la preparación de una composición o formulación farmacéutica, preferiblemente en donde la composición o formulación farmacéutica es para tratar el cáncer de próstata.
8. La forma de estado sólido de apalutamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque es para uso como un medicamento.
- 30 9. La forma de estado sólido de apalutamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque es para uso en el tratamiento del cáncer de próstata.
- 35 10. Una composición o formulación farmacéutica caracterizada porque comprende una forma de estado sólido de apalutamida o combinaciones de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
11. La composición o formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque comprende al menos un excipiente farmacéutico aceptable.
- 40 12. La composición o formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la composición farmacéutica es para tratamiento oral, y más preferiblemente en donde la composición farmacéutica es en forma de cápsula o comprimido.
- 45 13. La composición o formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, caracterizada porque es para uso como un medicamento.
14. La composición o formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, caracterizada porque es para uso en el tratamiento del cáncer de próstata.
- 50 15. Un proceso para preparar una composición o formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque comprende combinar cualquiera o una combinación de las formas de estado sólido de apalutamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

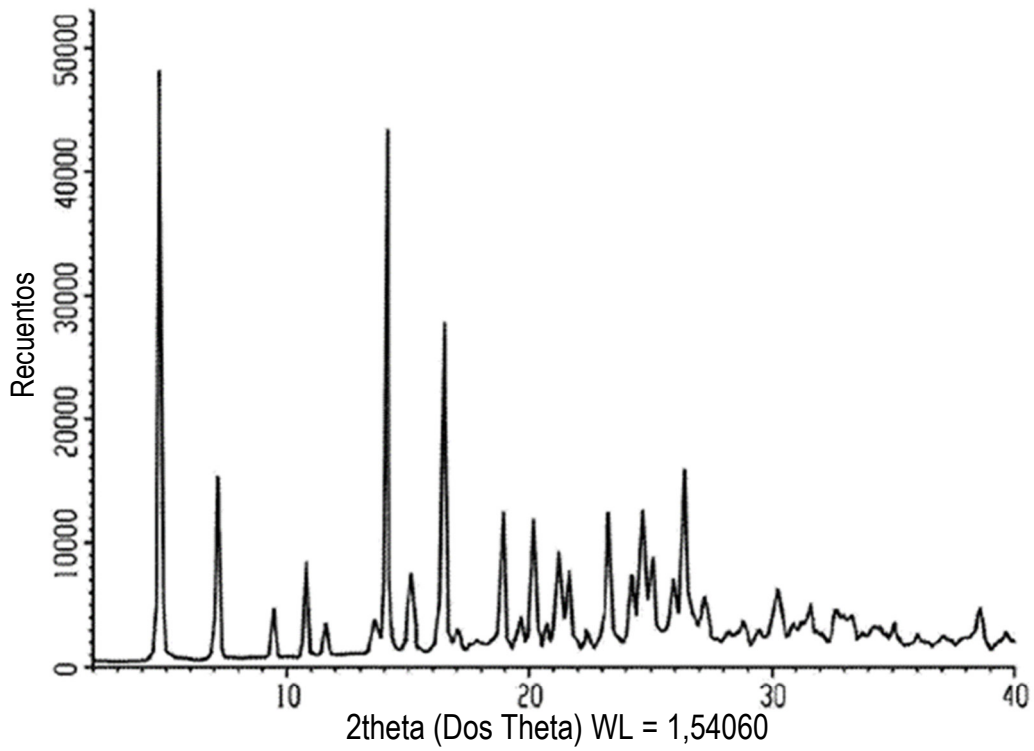


Fig. 1 Patrón PXRD de la forma T1 de apalutamida

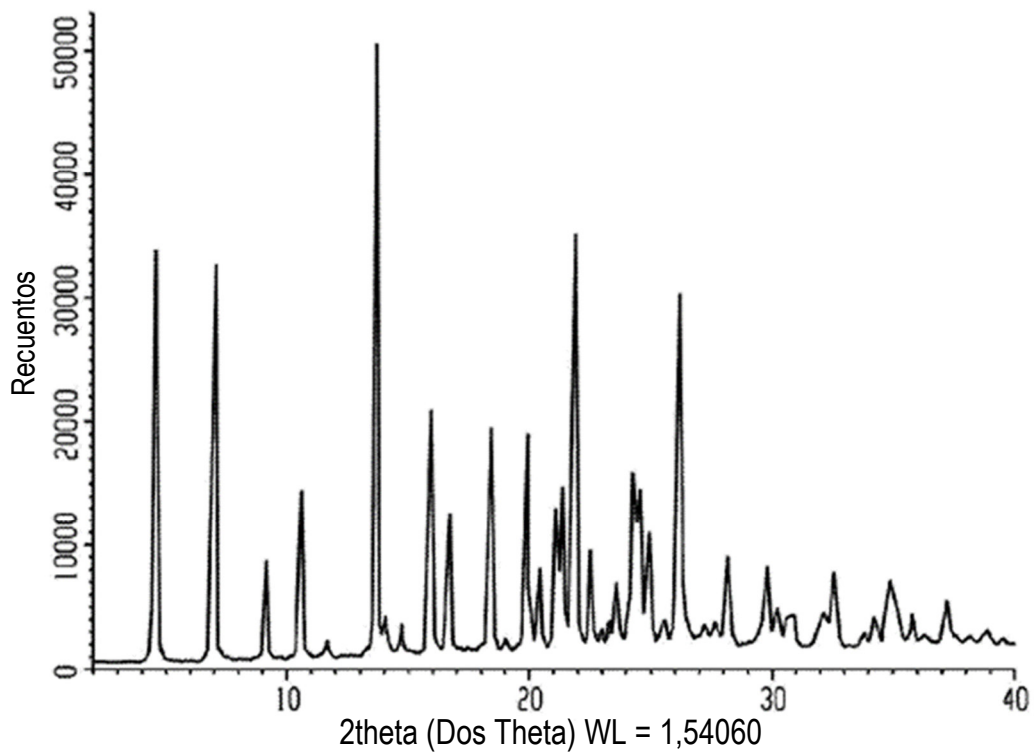


Fig. 2 Patrón PXRD de la forma T2 de apalutamida

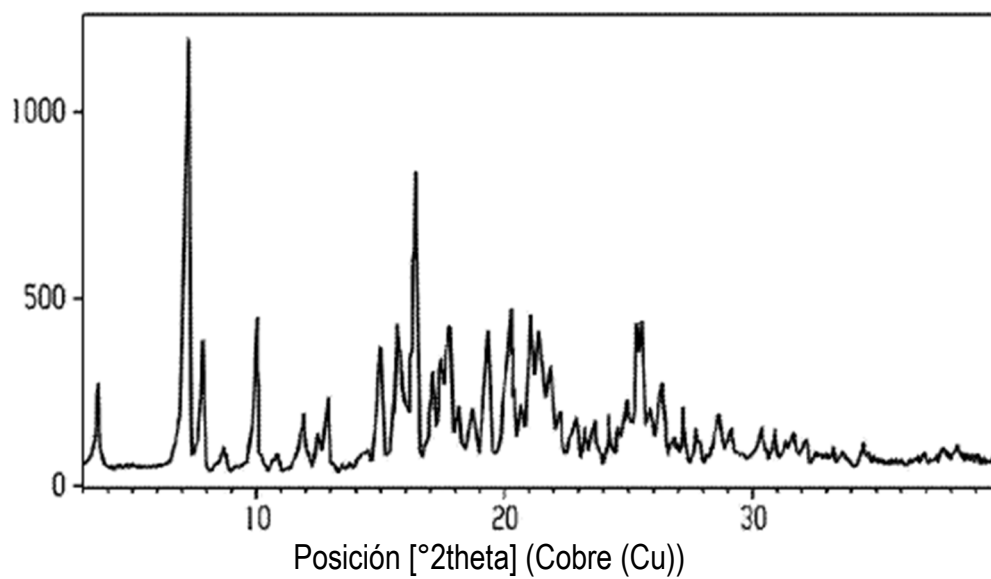


Fig. 3 Patrón PXRD de la forma T3 de apalutamida

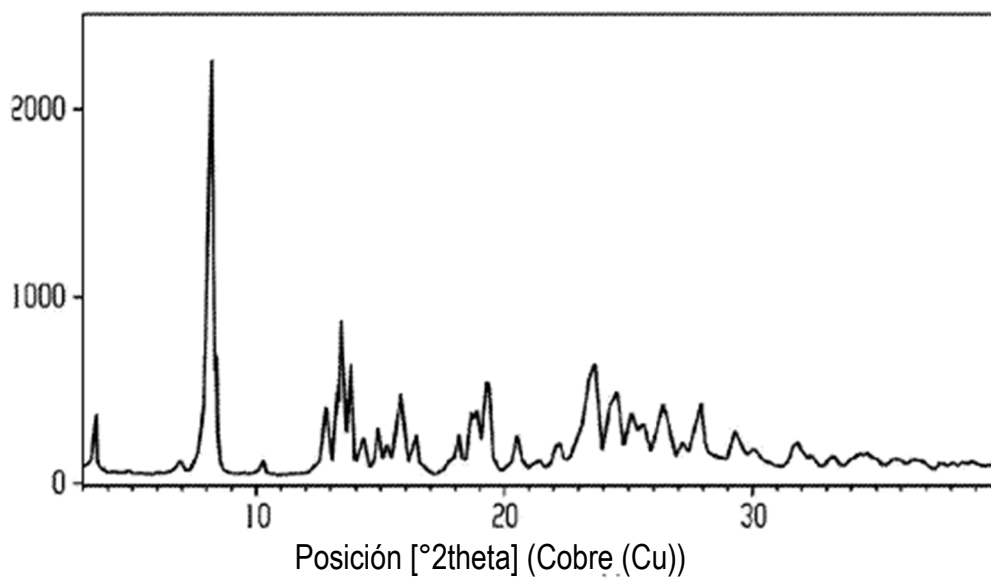


Fig. 4 Patrón PXRD de la forma T4 de apalutamida

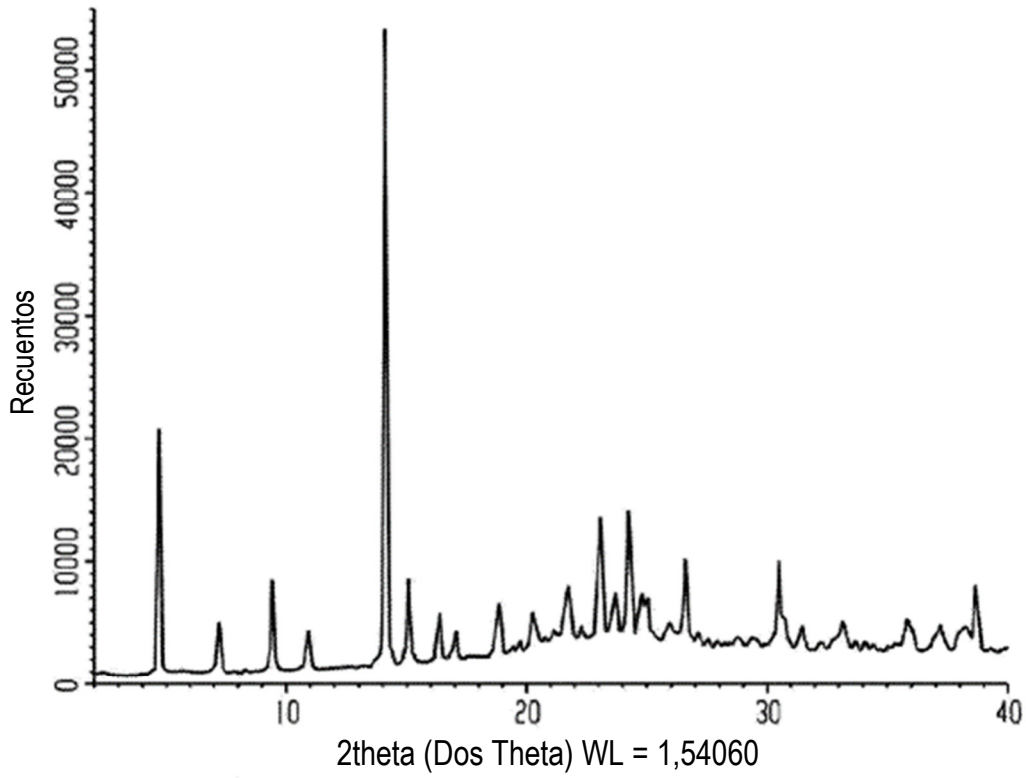


Fig. 5 Patrón PXRD de la forma T5 de apalutamida

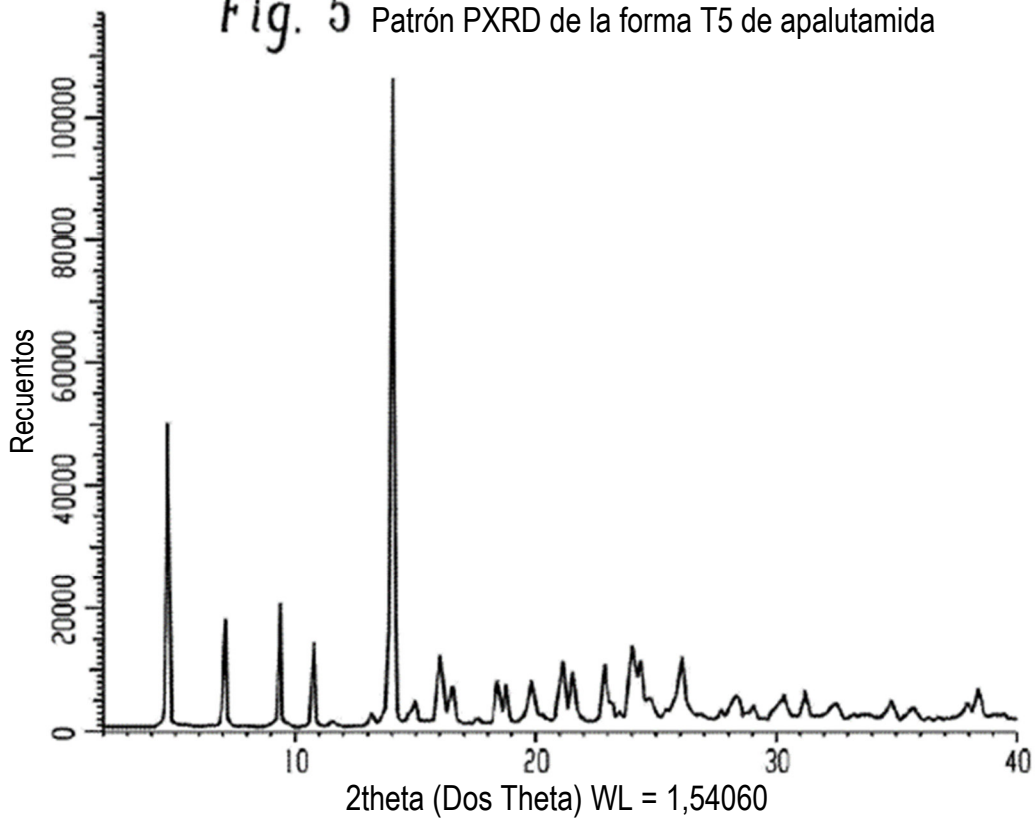


Fig. 6 Patrón PXRD de la forma T6 de apalutamida

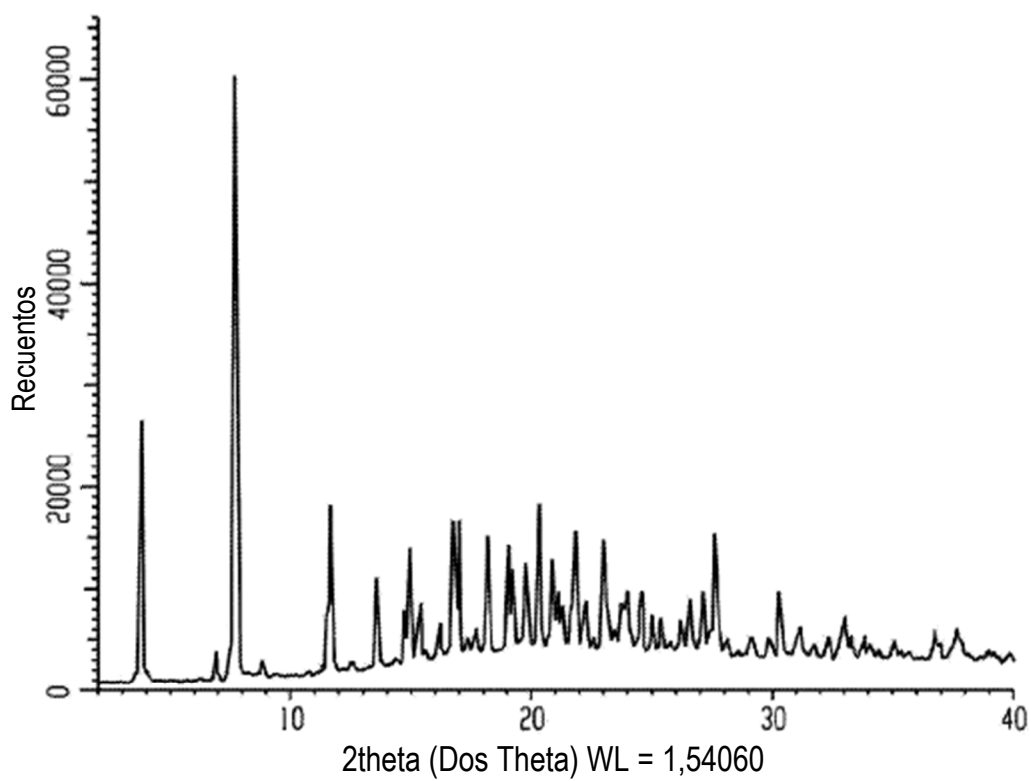


Fig. 7 Patrón PXRD de la forma T7 de apalutamida

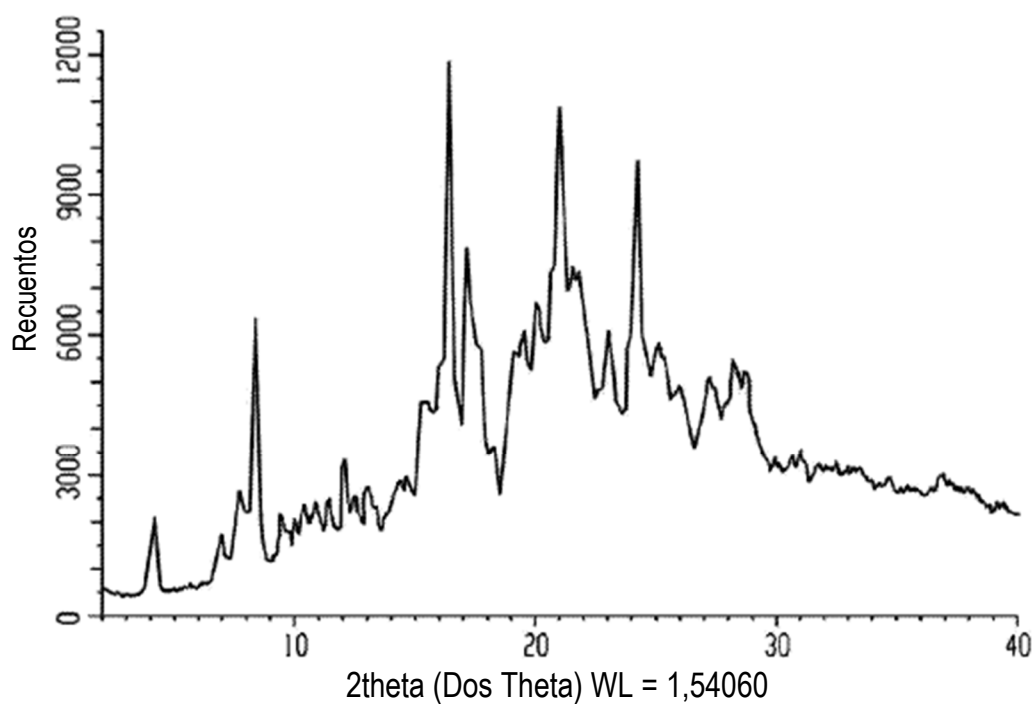


Fig. 8 Patrón PXRD de la forma T8 de apalutamida

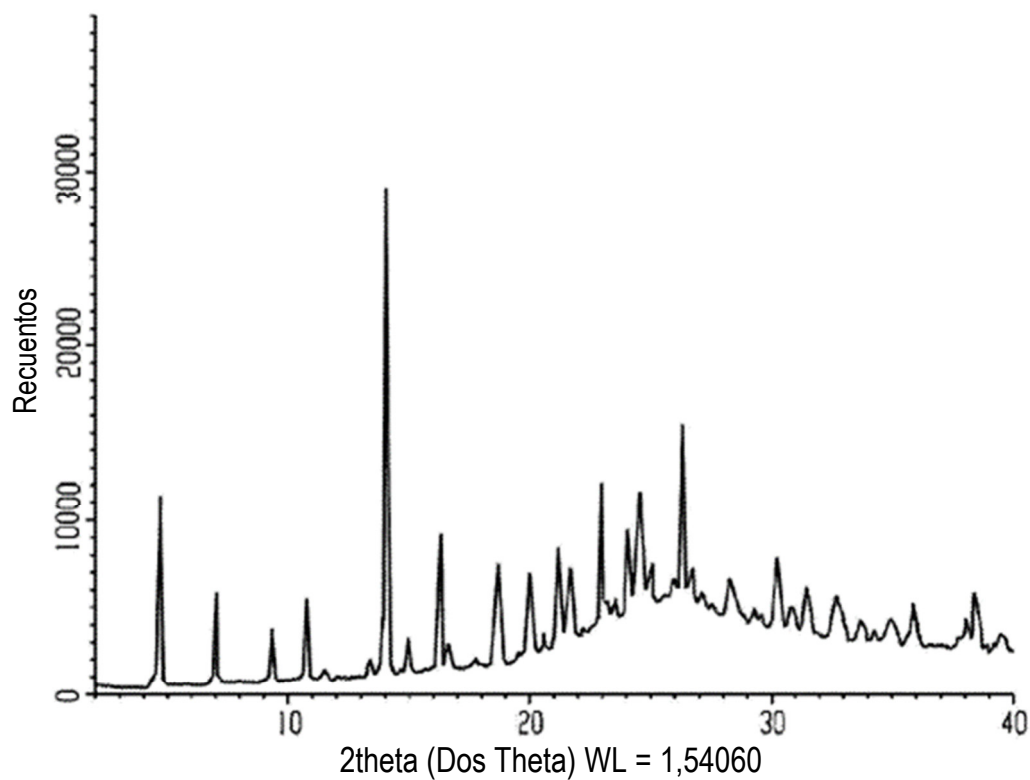


Fig. 9 Patrón PXRD de la forma T9 de apalutamida

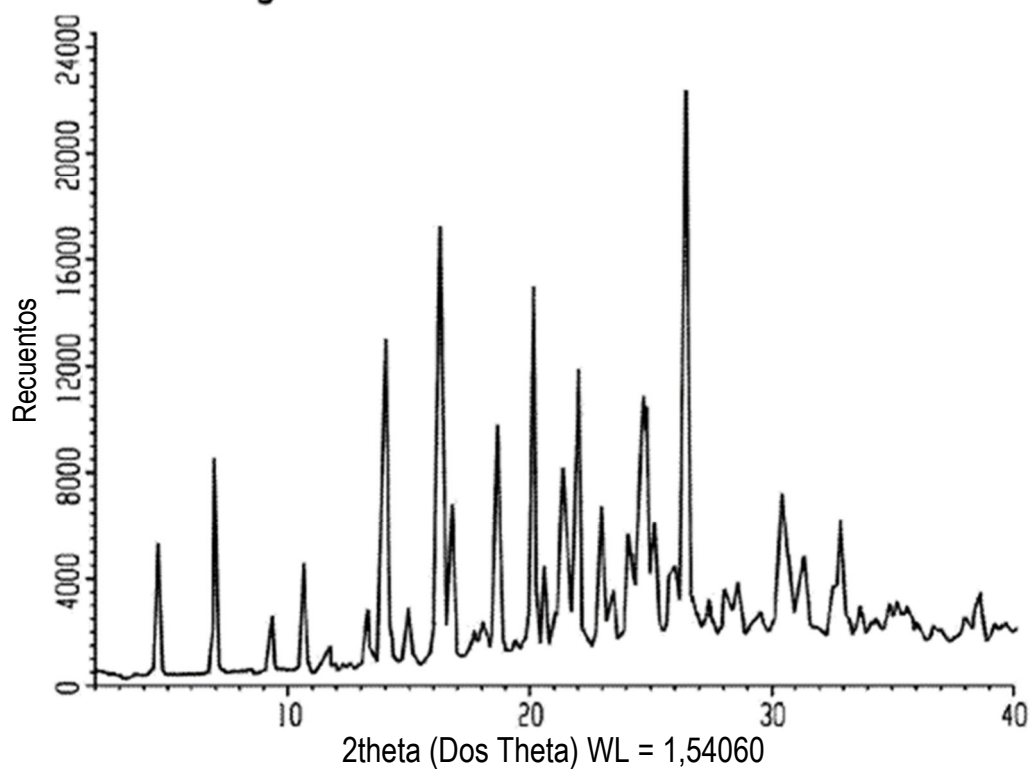


Fig. 10 Patrón PXRD de la forma T10 de apalutamida

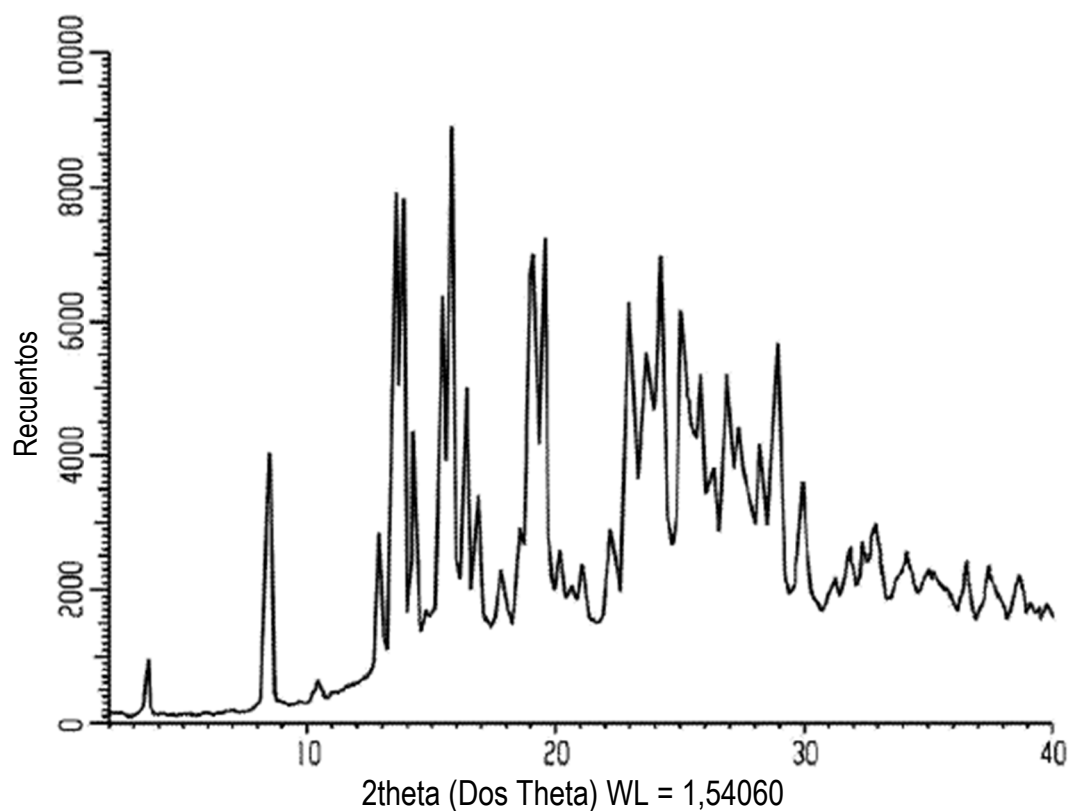


Fig. 11 Patrón PXRD de la forma T11 de apalutamida

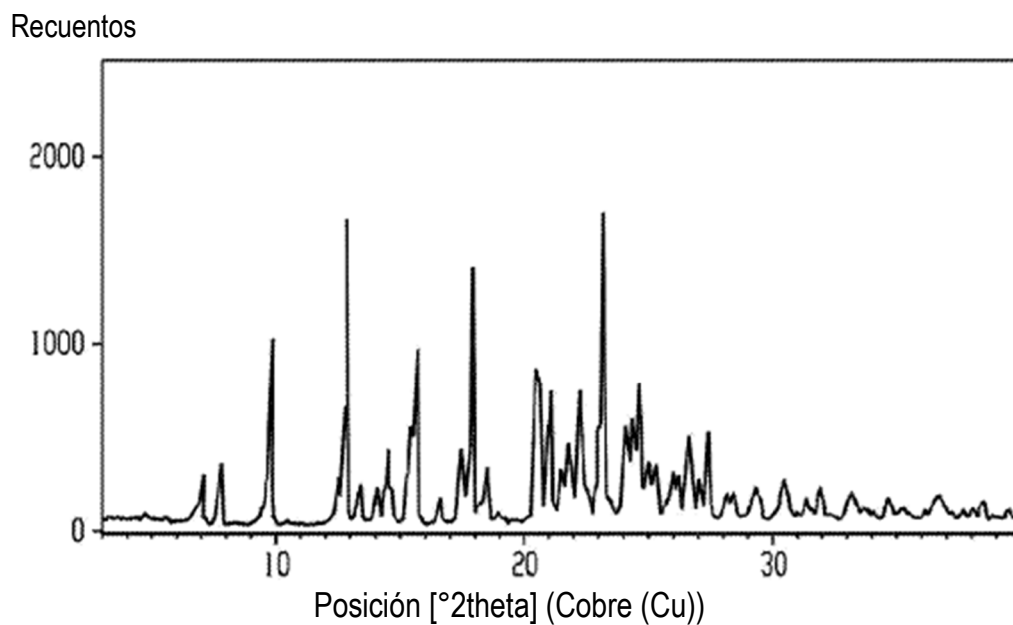


Fig. 12 Patrón PXRD de la forma T12 de apalutamida

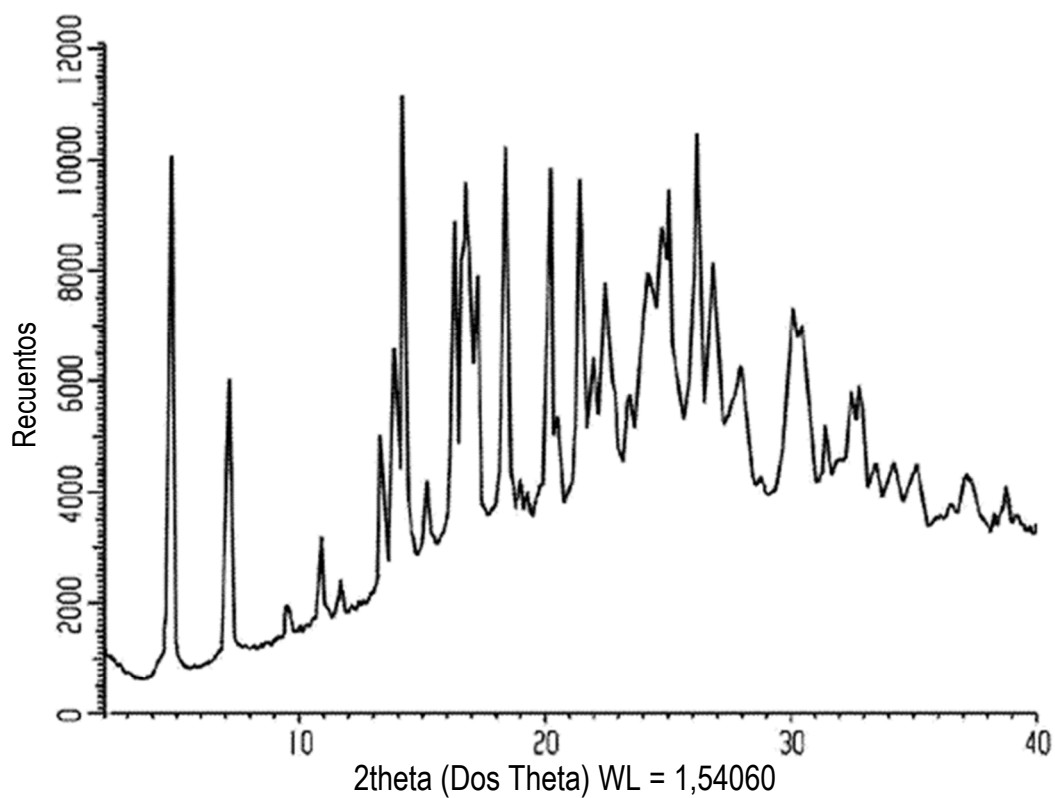


Fig. 13 Patrón PXRD de la forma T13 de apalutamida

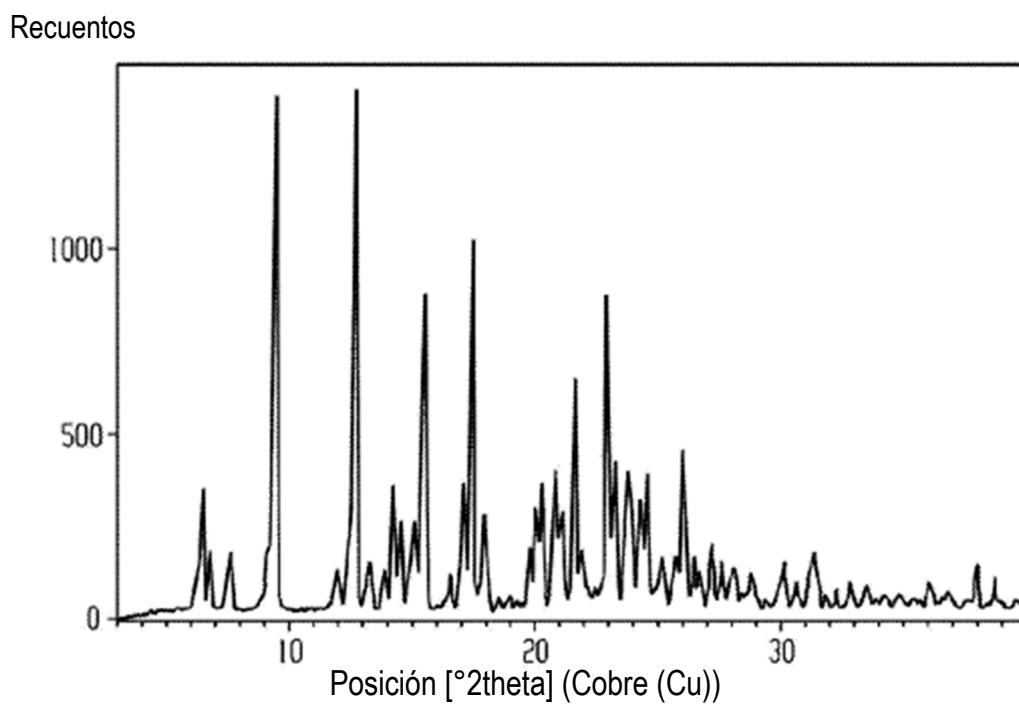


Fig. 14 Patrón PXRD de la forma T14 de apalutamida

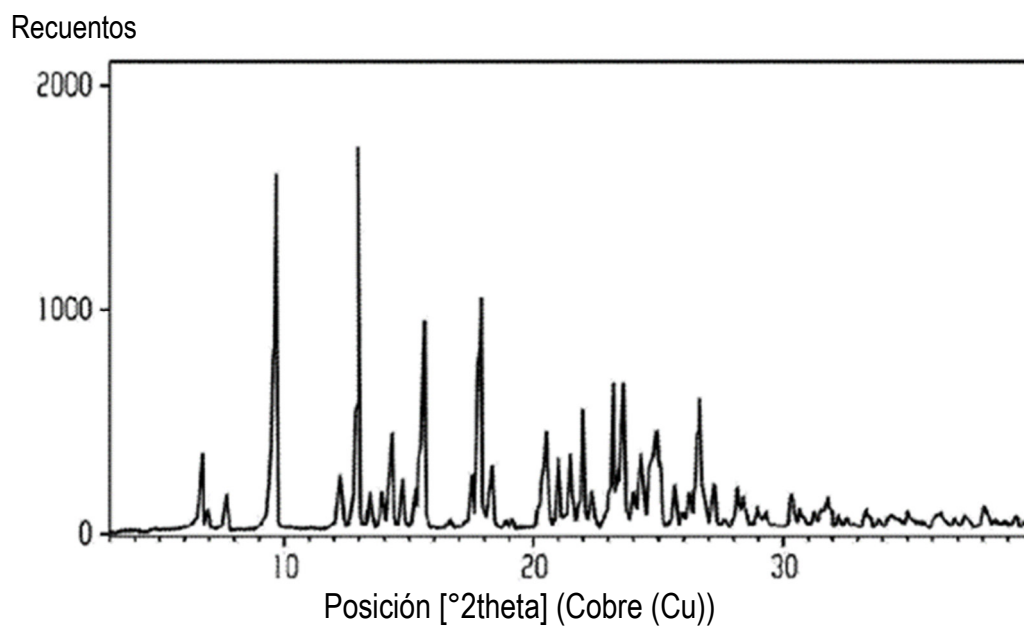


Fig. 15 Patrón PXRD de la forma T15 de apalutamida

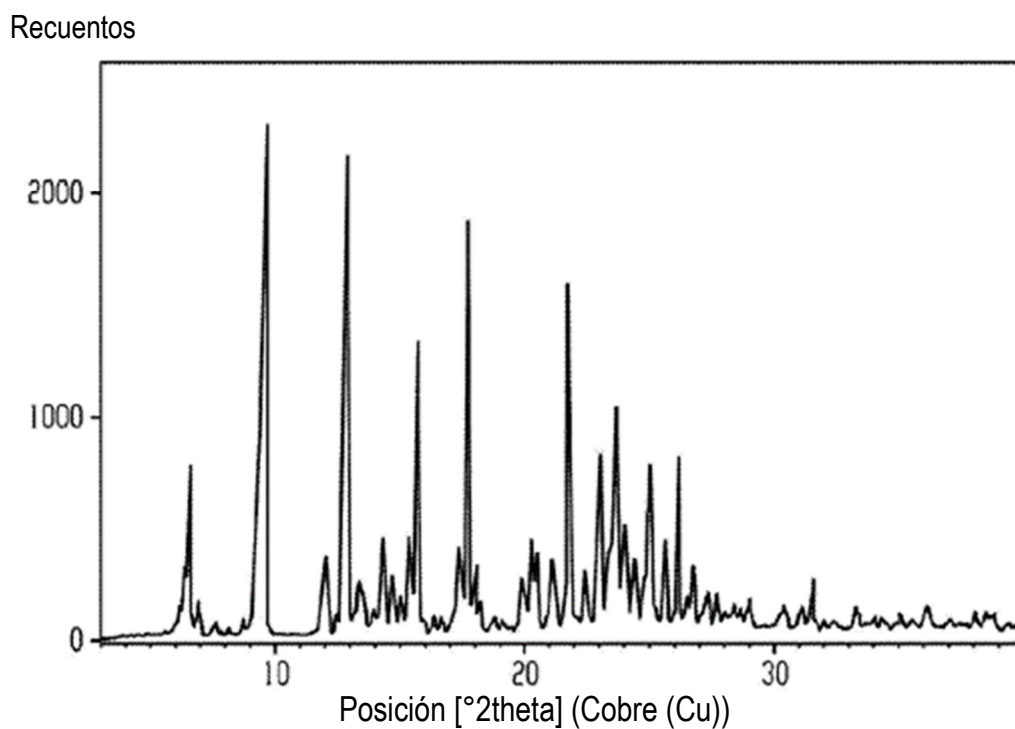


Fig. 16 Patrón PXRD de la forma T16 de apalutamida

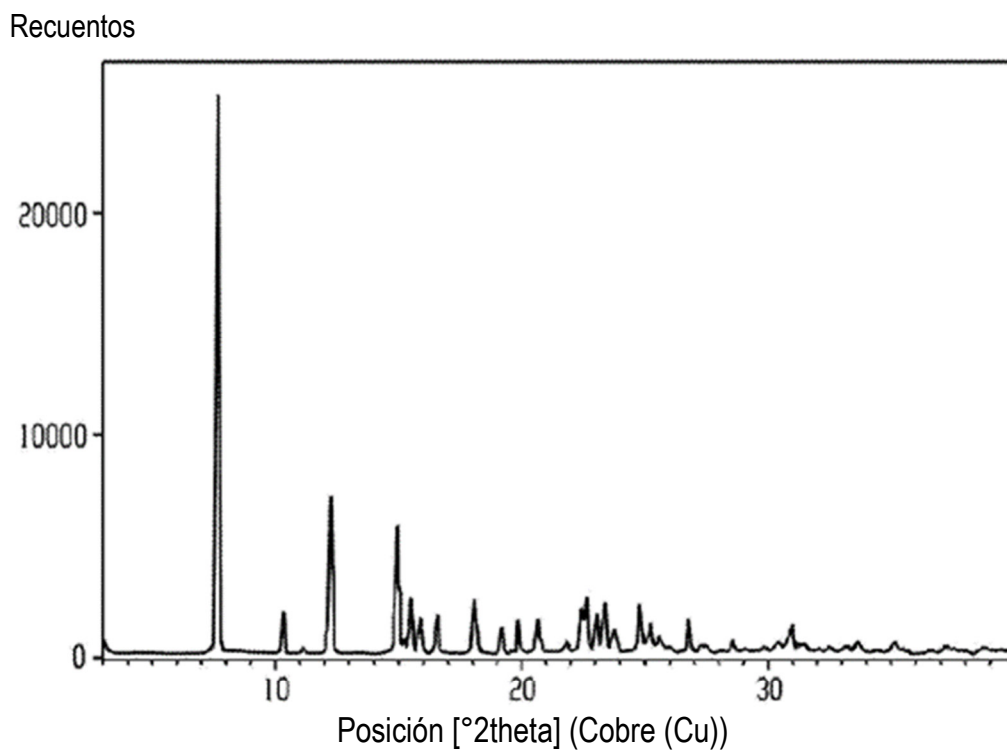


Fig. 17 Patrón PXRD de la forma T17 de apalutamida

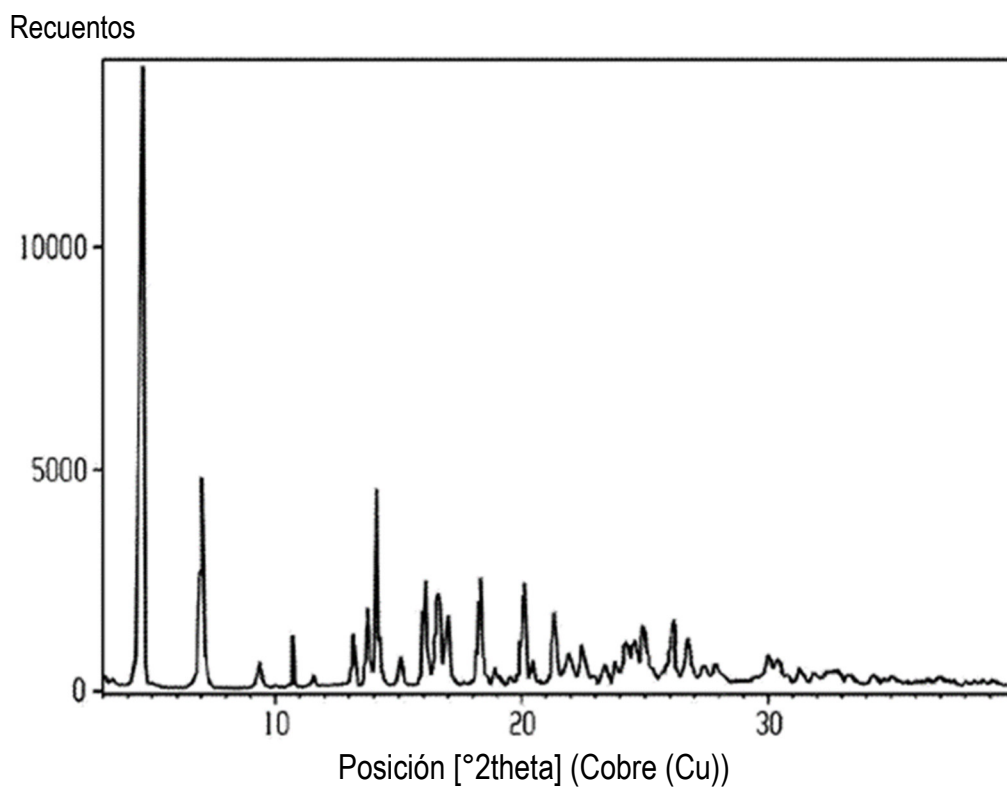


Fig. 18 Patrón PXRD de la forma T13 de apalutamida

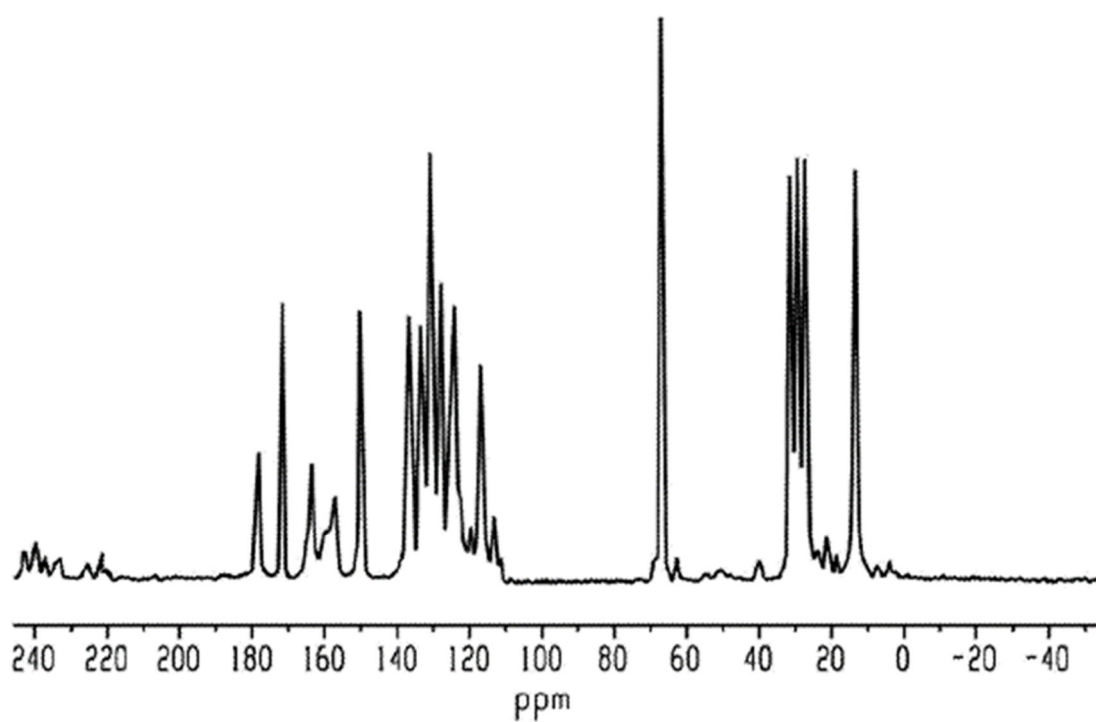


Fig. 19 Un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma T1 de apalutamida