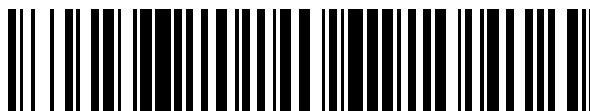


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 568**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010 E 10756789 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2411394**

54 Título: **Sales farmacéuticas útiles de 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-dihidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona**

30 Prioridad:

24.03.2009 US 162805 P

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

07.11.2014

73 Titular/es:

**BIOCRIST PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
4505 Emperor Boulevard, Suite 200
Durham, NC 27703, US**

72 Inventor/es:

**BARTLEY, GARY;
CLEARY, THOMAS y
LANG, JOHN F.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 519 568 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

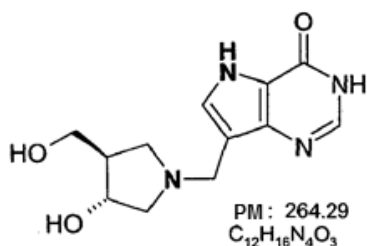
5 Sales farmacéuticas útiles de 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-dihidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Área de la divulgación

10 La presente divulgación se refiere en general a nuevas sales de compuestos farmacéuticos y a métodos para prepararlas. La presente divulgación se refiere específicamente a nuevas sales de 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-dihidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Compuesto 1) y a métodos para prepararlas.

Antecedentes

15 La 7-[(3R,4R)-3-Hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-dihidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Compuesto 1) inhibe varias enzimas importantes implicadas en enfermedades humanas, incluidas; pero no exclusivamente, purina nucleósido fosforilasa. La 7-[(3R,4R)-3-Hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-dihidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona se está desarrollando en la actualidad para el tratamiento de una serie de enfermedades humanas, entre otras, pero no exclusivamente, cáncer, enfermedades mediadas por linfocitos B y T, infecciones bacterianas e infestaciones protozoarias. El uso del compuesto 1 se describe en la patente de los Estados Unidos N° 7,553,839.



1

30 Muchas sales farmacéuticamente aceptables del compuesto 1 se encuentran en la bibliografía. Estas incluyen, pero no exclusivamente, clorhidrato, dihidroclorhidrato, bromhidrato, hemisulfato, p-tosilato, fosfato, citrato, L-tartrato, L-lactato, estearato, maleato, succinato, fumarato y L-malato.

35 Si bien se han descrito varias sales del compuesto 1, muchas de las formas salinas descritas tienen propiedades que no son óptimas. Por ejemplo, se ha observado que la sal de clorhidrato del compuesto 1 contiene variantes polimórficas. En ciertos casos, puede ser deseable obtener una sal de un compuesto farmacéutico que no tenga o que tenga muy pocas variantes polimórficas.

40 Se encuentran en la bibliografía sales cristalinas mixtas (Kitaigorodsky, A. I., Solid Solutions, Springer-Verlag: Berlín, 1984). Se forman cristales mixtos cuando una nueva entidad molecular sustituye a otra en una estructura cristalina sin distorsionar significativamente la unidad celular. Cuando la proporción en el cristal mixto es ajustable, el material también se conoce como una solución sólida. Muy comúnmente, son aniones y cationes pequeños los que pueden sustituir especies similares en una red cristalina. Por ejemplo, los átomos de níquel y manganeso pueden sustituirse entre sí para formar cristales mixtos isomórficos continuos en la sal doble 2RbCl•MCl₂•2H₂O, en la que M = Ni o Mn (J. Chem. Thermodynamics, 28, 743, 1996). El potasio puede sustituir al rubidio en arenosulfonatos (Inorg. Chem., 22, 2924-2931, 1994) y varios iones metálicos divalentes se sustituyen entre sí en los formiatos (J. Solid State Chem., 57, 260-266, 1985).

45 Con menor frecuencia, especies más grandes, como moléculas orgánicas, se sustituyen entre sí. Por ejemplo, la progesterona como 11 α -hidroxi-16 α , 17 α -epoxiprogestero (HEP) y 16 α , 17 α -epoxiprogestero (EP) forman cristales mixtos isoestructurales hasta cierta proporción (Ind. Eng. Chem. Res., 45, 432-437, 2006). La sulfadimidina fisiológicamente activa forma cristales monoclinicos con la aspirina o con ácido 4-aminobenzoico y cristales triclinicos con ácido 2-aminobenzoico o con ácido 4-aminosalicílico (Molecular Pharmaceutics., 4 (3), 310-316, 2007). De la misma manera, cis-itraconazol forma una serie de sales con ácidos C₄ (J. Am. Chem. Soc., 125, pp. 8456-8457) que pueden ser isomórficas. La patente de los Estados Unidos N° 3,870, 732 (1974) instruye acerca de que se pueden formar "cristales mixtos" de aluminio y ciertos ácidos carboxílicos aunque no es claro si son estructuras isomórficas.

50 WO2004/018496 da a conocer inhibidores de nucleósido fosforilasas y nucleosidasas.

55 Las sales mixtas ofrecen el potencial de propiedades físicas diferentes de las de las sales que no son mixtas solas y de esta manera pueden ser útiles en muchas áreas como la fabricación de productos farmacéuticos, cuya aptitud para el uso depende a menudo de las propiedades del principio activo farmacéutico. Al igual que las sales que no

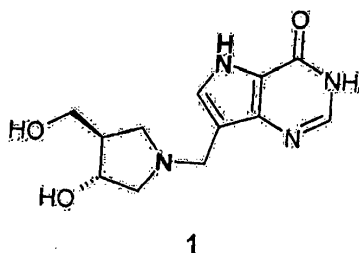
son mixtas, las sales mixtas son potencialmente polimórficas y se puede esperar que algunas de ellas sean inestables.

5 Pravin L. Kotian et al, Organic Process Research of Development 2005, 9, 193-197 dan a conocer el ácido clorhídrico del compuesto de fórmula I. Por lo tanto es deseable desarrollar sales estables que aseguren una fabricación fácil de sales del compuesto 1.

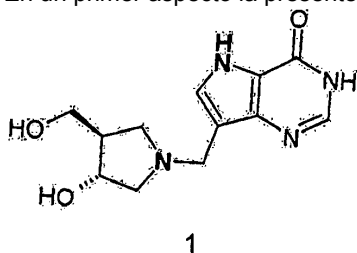
10 Existe la necesidad en el área de desarrollar nuevas sales del compuesto 1 con nuevas propiedades. La presente divulgación proporciona nuevas hemi-sales del compuesto 1 y métodos para sintetizarlas.

Resumen de la divulgación

15 La presente divulgación proporciona hemi-sales de 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-dihidropirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Compuesto 1) que tienen mejores propiedades respecto a las sales del compuesto 1 del estado anterior de la técnica.



En un primer aspecto la presente invención proporciona una sal del compuesto 1:



20 en la que la sal del compuesto 1 es una hemi sal con un diácido orgánico C₄, donde el diácido orgánico C₄ se elige del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico y sus mezclas.

25 En un segundo aspecto la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 2.

En un tercer aspecto la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 3.

30 En un cuarto aspecto la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 4. El método comprende además agregar carbón activado al paso (a). El alcohol hidrosoluble del paso (c) puede ser etanol o n-propanol.

El diácido orgánico C₄ se puede elegir del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico y L-málico.

35 La sal puede ser una sal mixta.

La sal se puede elegir del grupo que consiste en hemi(hemisuccinato, hemifumarato) monohidrato, hemi(hemisuccinato, hemimalato) monohidrato, y hemi(hemifumarato, hemimalato) monohidrato.

40 La sal puede ser sal de hemisuccinato monohidrato.

45 En un quinto aspecto la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 15. En un sexto aspecto la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 16. La sal se puede elegir del grupo que consiste en: hemi(hemisuccinato, hemifumarato) monohidrato, hemi(hemisuccinato, hemimalato) monohidrato, hemi(hemifumarato, hemimalato) monohidrato y hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3-malato) monohidrato.

Descripción de las figuras

50 La figura 1 proporciona los gráficos de XRPD de las sales de hemifumarato, hemisuccinato y hemimalato del compuesto 1.

La figura 2 proporciona gráficos de DSC de las sales de hemifumarato y hemisuccinato del compuesto 1.

La figura 3 ilustra la interconversión entre los monohidratos y los anhidratos de las hemi-sales del ácido dicarboxílico C₄ del compuesto 1.

5 La figura 4 proporciona los gráficos de XRPD de las tres sales mixtas del compuesto 1.

La figura 5 proporciona los trazos de DSC de sales mixtas del compuesto 1. Estas sales incluyen una sal hemi-(hemisuccinato, hemimalato), una sal hemi-(hemifumarato, hemimalato), una sal hemi-(hemisuccinato, hemifumarato) y una mezcla de hemisuccinato y hemimalato.

La figura 6 proporciona los gráficos de XRPD de las sales de hemisuccinato del compuesto 1.

10 La figura 7 proporciona micrografías electrónicas de barrido de las sales de hemisuccinato del compuesto 1.

La figura 8 proporciona los gráficos de XRPD de las sales hemi(hemifumarato, hemi-L-malato), hemi(hemisuccinato, hemifumarato), hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato), hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3 L-malato), hemifumarato, hemi-L-malato y hemisuccinato del compuesto 1.

15 Descripción detallada

Según se usa en este documento, los términos siguientes tienen los significados indicados a continuación.

20 El término "PAF" se refiere al principio activo farmacéutico.

El término "hemi" significa que la relación PAF:ácido (ya sea orgánico o inorgánico) es 2:1, respectivamente, en la estructura cristalina de la sal del compuesto 1. En el caso de la sal de hemisuccinato del compuesto 1, por ejemplo, el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina está protonado (como se ve por la estructura de cristal único de la sal de monoacetato) y ambos grupos ácido carboxílico del ácido succínico están desprotonados. Por consiguiente, hay dos moléculas de base del compuesto 1 y una molécula de ácido de un diácido orgánico C₄ en la misma unidad celular actuando el ácido como un puente entre ellas.

25 La expresión "solvente orgánico inerte" se refiere a un solvente que no interfiere químicamente con la reacción.

30 El término "isoestructural" se usa para describir sustancias cristalinas que tienen el mismo tipo de estructura cristalina como cuando una nueva entidad molecular sustituye a otra en la estructura cristalina sin distorsionar significativamente la unidad celular.

35 El término "mono" significa que la relación PAF:ácido (ya sea orgánico o inorgánico) es 1:1, respectivamente, en la estructura cristalina de la sal del compuesto 1. En el caso de la sal de monoácido de un diácido orgánico C₄ del compuesto 1, por ejemplo, un grupo carboxílico del diácido orgánico C₄ forma una sal con el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina del compuesto 1. El otro grupo ácido carboxílico puede o no tener una interacción de puente de H con otras partes de la molécula de base del compuesto 1.

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como portador, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente atóxico para el sujeto al cual se va administrar el compuesto particular.

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácido o de adición de base convencionales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente divulgación y se forman a partir de bases orgánicas e inorgánicas, o ácidos orgánicos o inorgánicos, atóxicos, adecuados. Las muestras de sales de adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y análogos. Las muestras de sales de adición de base incluyen las derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal, es una técnica practicada por los químicos farmacéuticos para obtener mayor estabilidad física y química, y mayor higroscopicidad y solubilidad de los compuestos. Véase, por ej., H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage*

50 *Forms and Drug Delivery Systems* (6ª Ed. 1995) pp. 196 y 1456-1457.

El término "profármaco" se refiere a compuestos, que sufren una transformación antes de exhibir sus efectos farmacológicos. La modificación química de los fármacos para superar problemas farmacéuticos también se ha denominado "latenciación de fármacos". La latenciación de fármacos es la modificación química de un compuesto biológicamente activo para formar un nuevo compuesto, el cual luego del ataque enzimático *in vivo* liberará el compuesto precursor. Las alteraciones químicas del compuesto precursor son tales que el cambio en las propiedades fisicoquímicas afectará la absorción, la distribución y el metabolismo enzimático. La definición de latenciación de fármacos también se ha extendido para incluir la regeneración no enzimática del compuesto precursor. La regeneración tiene lugar como una consecuencia de reacciones hidrolíticas, disociativas y otras reacciones no necesariamente mediadas por enzimas. El término profármacos y las expresiones profármacos latenciados y derivados biorreversibles se usan indistintamente. Por inferencia, la latenciación implica un elemento

60

65

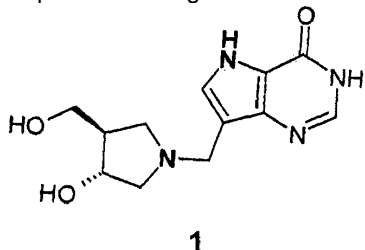
de retraso del tiempo o componente temporal involucrado en la regeneración de la molécula precursora bioactiva in vivo.

La expresión "alcohol hidrosoluble" se refiere a un alcohol alquílico C₁-C₄.

5

Salas del compuesto 1

La presente divulgación describe sales del compuesto 1 que tienen la fórmula:



10

en la que las sales del compuesto 1 son hemi- o mono- sales con un ácido orgánico o inorgánico. En una realización particular, la presente divulgación describe sales del compuesto 1 donde las sales son hemi- o mono- sales con uno o más diácidos orgánicos C₄ (ácidos dicarboxílicos C₄). Los ejemplos de diácidos orgánicos C₄ incluyen, pero no exclusivamente, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido maleico, ácido L-tartárico y ácido L-aspartico o combinaciones de los anteriores. En una realización descrita, el diácido orgánico C₄ es ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-málico o combinaciones de los anteriores. En una realización específica descrita el diácido orgánico C₄ es ácido succínico.

15

Como se indicó antes, las sales mixtas pueden ofrecer propiedades físicas diferentes de las de las sales no mixtas en los compuestos y por lo tanto pueden ser útiles en muchas áreas como la fabricación de diversos fármacos. Las sales del compuesto 1 varían ampliamente en su capacidad para ser utilizadas en formulaciones de fármacos. En una realización, la presente divulgación proporciona sales mixtas del compuesto 1 con diácidos orgánicos C₄, que tienen propiedades inesperadamente deseables para utilizar en formulaciones de fármacos del compuesto 1. Muchos de los diácidos orgánicos C₄ mencionados antes tienen varios polimorfos.

20

Muchas sales del compuesto 1 se pueden preparar como se trata en este documento y se ejemplifica en la sección de Ejemplos. La tabla 1 siguiente ilustra la difracción de rayos X de polvos (XRPD), la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) para ciertas sales del compuesto 1. La difracción de rayos X de polvos es una técnica utilizada en muestras en polvo o microcristalinas para la caracterización estructural de los materiales. La calorimetría diferencial de barrido es una técnica termoanalítica en la cual la diferencia en la cantidad de calor necesaria para aumentar la temperatura de una muestra y un patrón se mide como una función de la temperatura. El análisis termogravimétrico es un tipo de prueba que se realiza sobre muestras para determinar cambios en el peso en relación con cambios en la temperatura.

25

La tabla 2 más adelante ilustra la difracción de rayos X de polvos (XRPD), la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) para determinadas sales de diácidos orgánicos C₄ del compuesto 1.

30

Las tablas 1 y 2 ilustran que las sales del compuesto 1 tienen diversas propiedades. A efectos de la fabricación, los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de diácidos orgánicos C₄ del compuesto 1 se eligen del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico, maleico, L-tartárico y L-aspartico, o combinaciones de los anteriores. En una realización, las sales de diácidos orgánicos C₄ del compuesto 1 se eligen del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico y L-málico, o combinaciones de los anteriores. En una realización específica, la sal del diácido orgánico C₄ del compuesto 1 es de ácido succínico, específicamente hemisuccínico monohidrato. Los diácidos orgánicos C₄ mencionados antes pueden formar tanto mono- como hemi- sales con el compuesto 1.

35

La hemi-sal resulta estequiométricamente en monohidratos estables, fabricados fácilmente, que se convierten en dos formas anhidras luego del calentamiento y el secado. Estas son las formas que más se prefieren. La restauración de la humedad conduce a una reversión al monohidrato original. Se observa que la sal de hemisuccinato monohidrato del compuesto 1 no tiene polimorfos, lo que puede ser una propiedad deseable en la fabricación farmacéutica. Además, la sal hemisuccinato monohidrato del compuesto 1 tiene características de industria favorables como, pero no exclusivamente, patrones de cristalización fácil y secado reproducible.

40

Los gráficos de XRPD de las sales de hemifumarato, hemisuccinato y hemimalato monohidrato del compuesto 1 se muestran en la figura 1. La fuerte similitud entre los gráficos indica que los monohidratos son isoestructurales. Dado que las sales del compuesto 1 forman hemi-ácidos monohidratos estables y las estructuras cristalinas de las sales formadas a partir de esos ácidos son isoestructurales, se pueden preparar nuevas sales cristalinas mixtas que tengan propiedades diferentes. La facilidad de preparación sugiere que la proporción de ácidos puede ser continuamente variable y que se pueden utilizar múltiples ácidos simultáneamente. Esto ofrece la oportunidad de

45

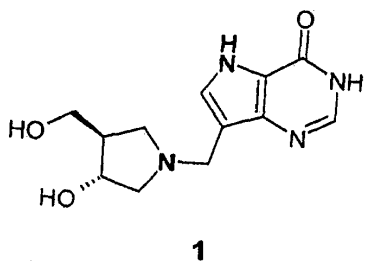
50

variar la relación de diácidos orgánicos C₄ en la estructura cristalina para elegir las propiedades deseadas del principio activo farmacéutico (PAF).

5 Los datos de las tablas 1 y 2, y de las figuras 1 a 5 se tomaron de las sales preparadas como se describe en los ejemplos 1 a 31.

Métodos para preparar sales del compuesto 1

10 La presente divulgación describe además métodos para preparar una sal del compuesto 1 que tiene la fórmula:



15 Las sales de la presente divulgación se pueden formar utilizando sales de adición de ácido, incluidos, pero no exclusivamente, ácidos inorgánicos y orgánicos. En una realización específica, los ácidos orgánicos son diácidos orgánicos C₄, por ejemplo, pero no exclusivamente, ácido L-málico, ácido fumárico y ácido succínico.

20 En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para preparar una hemi- o mono- sal del compuesto 1 con un diácido orgánico. A continuación se proporcionan tres ejemplos de métodos de preparación (método 1a, 1b y 1c). El método 1a comprende los pasos de:

- 25 (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol hidrosoluble acuoso con calentamiento, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- (b) mezclar un diácido orgánico con la mezcla del paso (a);
- (c) calentar la mezcla del paso (b) durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C y agregar acetonitrilo a la mezcla; y
- (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi- o mono- sal con un diácido orgánico.

30 El método 1b comprende los pasos de:

- 35 (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol hidrosoluble acuoso con calentamiento, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- (b) mezclar un diácido orgánico con la mezcla del paso (a);
- (c) agregar acetonitrilo a la mezcla del paso (b) y calentar la mezcla resultante durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C; y
- (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi- o mono- sal con un diácido orgánico.

El método 1c comprende los pasos de:

- 45 (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 y un diácido orgánico en una mezcla de agua y carbón activado con calentamiento, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- (b) filtrar la mezcla del paso (a) para eliminar las partículas sólidas y volver a calentar la solución resultante a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- 50 (c) agregar un alcohol hidrosoluble caliente a la mezcla del paso (b), mantener la solución resultante a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C durante un período de tiempo deseado y permitir que la solución alcance la temperatura ambiente; y
- (d) filtrar la mezcla del paso (c) para obtener el compuesto 1 como una hemi- o mono- sal con un diácido orgánico C₄.

55 Los métodos anteriores pueden incluir tiempos de retención después de uno o más de los pasos dados a conocer. Además, en los métodos anteriores, cuando se especifica un paso de calentamiento, el paso de calentamiento puede comprender ciclar la temperatura desde una temperatura superior hasta una temperatura inferior dos o más

veces, como por ejemplo 80-40-80 °C. Además, en los métodos anteriores, cuando se agrega el diácido orgánico se puede agregar con una cantidad de la sal final deseada para ayudar al proceso de cristalización. En una realización específica de los métodos anteriores, el diácido orgánico es un diácido orgánico C₄, por ejemplo, pero no exclusivamente, ácido L-málico, ácido fumárico y ácido succínico.

5 En otra realización, la presente divulgación describe métodos para preparar una hemi-sal mixta con un diácido orgánico C₄. Un ejemplo del método comprende los pasos de:

- 10 (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol hidrosoluble acuoso con calentamiento, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 85 °C;
- (b) mezclar una mezcla de diácidos orgánicos con la mezcla del paso (a);
- (c) calentar la mezcla del paso (b) durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 85 °C;
- 15 (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C y agregar acetonitrilo a la mezcla; y
- (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi-sal con una mezcla de diácidos orgánicos C₄.

20 En un método alternativo, en el paso (d), un alcohol hidrosoluble, como etanol, puede ser sustituido por acetonitrilo.

El método anterior puede incluir tiempos de retención después de uno o más de los pasos dados a conocer. Además, en los métodos anteriores, cuando se especifica un paso de calentamiento, el paso de calentamiento puede comprender ciclar la temperatura desde una temperatura superior hasta una temperatura inferior dos o más veces, como por ejemplo 80-40-80 °C. Además, en los métodos anteriores cuando se agrega el diácido orgánico se puede agregar con una cantidad de la sal final deseada para ayudar al proceso de cristalización. En una realización específica de los métodos anteriores, la mezcla de diácidos orgánicos es dos o más de ácido L-málico, ácido fumárico y ácido succínico.

25 En una realización alternativa, la presente divulgación describe métodos para preparar una hemi- o mono- sal del compuesto 1 con ácidos orgánicos. En un ejemplo de esta realización, el método comprende los pasos de:

- 30 (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol hidrosoluble acuoso con calentamiento, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- 35 (b) mezclar un ácido orgánico con la mezcla del paso (a);
- (c) agregar acetonitrilo a la solución del paso (b) y calentar la mezcla resultante durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- (d) enfriar la solución hasta 0 °C ± 10 °C; y
- 40 (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi- o mono- sal con un ácido orgánico.

Los métodos anteriores pueden incluir tiempos de retención después de uno o más de los pasos dados a conocer. Además, en los métodos anteriores, cuando se especifica un paso de calentamiento, el paso de calentamiento puede comprender ciclar la temperatura desde una temperatura superior hasta una inferior dos o más veces, como por ejemplo, 80-40-80°C. En una realización específica de los métodos anteriores, el ácido orgánico es por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido esteárico o ácido acético.

50 En otra realización alternativa, la presente divulgación describe métodos para preparar una hemi- o mono- sal del compuesto 1 con ácidos inorgánicos. A continuación se proporcionan dos ejemplos de métodos de preparación (métodos 1d 1e). El método 1d comprende los pasos de:

- (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de un alcohol hidrosoluble en condiciones inertes y calentar la suspensión durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C;
- 55 (b) agregar agua a la suspensión de (a) a la misma temperatura para producir una solución homogénea en reflujo suave;
- (c) retirar la mezcla del paso (b) del calentamiento y agregar un ácido inorgánico;
- (d) calentar la solución del paso (c) durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C, para producir una solución en reflujo suave;
- 60 (e) permitir que la solución se enfríe hasta temperatura ambiente e incubar durante un período de tiempo deseado; y
- (e) filtrar la mezcla del paso (e) para obtener el compuesto 1 como una hemi- o mono- sal con un ácido inorgánico.

65 El método 1e comprende los pasos de:

(a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de un alcohol hidrosoluble en condiciones inertes y calentar la suspensión durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C;

(b) agregar agua a la suspensión de (a) a la misma temperatura para producir una solución homogénea en reflujo suave;

(c) retirar la mezcla del paso (b) del calentamiento y agregar un ácido inorgánico;

(d) calentar la solución del paso (c) durante un período de tiempo deseado, por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C, para producir una solución en reflujo suave;

(e) permitir que la solución se enfríe hasta temperatura ambiente e incubar durante un período de tiempo deseado; y

(f) agregar gota a gota la solución del paso (e) a acetonitrilo a temperatura ambiente;

(g) agregar una cantidad adicional de acetonitrilo a la solución del paso (f); y

(h) filtrar la mezcla del paso (g) para obtener el compuesto 1 como una hemi- o mono- sal con un ácido inorgánico.

Los métodos anteriores pueden incluir tiempos de retención después de uno o más de los pasos dados a conocer. Además, en los métodos anteriores, cuando se especifica un paso de calentamiento, el paso de calentamiento puede comprender ciclar la temperatura desde una temperatura superior a una inferior dos o más veces, como por ejemplo, 80-40-80°C. En una realización específica de los métodos anteriores, el ácido inorgánico es ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de acuerdo con los ejemplos indicados a continuación. Los ejemplos se presentan a efectos de demostrar, pero no limitar, la preparación de los compuestos y las composiciones de esta divulgación.

Ejemplos

De conformidad con la presente divulgación, se proporcionan los ejemplos siguientes para ilustrar los métodos preferidos de preparación de sales del compuesto 1.

Métodos generales

A menos que se indique lo contrario en un ejemplo específico, se utilizaron los métodos generales siguientes.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los datos de DSC se obtuvieron utilizando un equipo DSC Q2000 o un DSC 2920 de TA Instruments. La muestra se calentó en una cuba de aluminio a una velocidad de 10 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C.

Termogravimetría (TGA)

Los datos de TGA se obtuvieron utilizando un equipo TGA Q5000IR o un TGA2950 de TA Instruments. La muestra se calentó en una cuba de platino a una velocidad de 10 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C.

Difracción de rayos X de polvos (XRPD)

Los patrones de difracción de rayos X de polvos se midieron en un difractómetro de rayos X de polvos Scintag X1 equipado con una fuente de radiación de cobre K α 1 sellada. Las muestras se barrieron entre 2° y 36° 2 θ a una velocidad de 1° por minuto con anchos de rendija del haz incidente de 2 y 4 mm y anchos de rendija del haz difractado de 0.5 y 0.2 mm.

Ejemplo 1- Procedimiento general para la preparación de sales del compuesto 1 con hemi-sales de diácido orgánico C₄ por el método 1a

A continuación se indica un procedimiento general para preparar hemi-sales de diácido orgánico C₄. Este ejemplo se proporciona para la preparación del hemisuccinato monohidrato, pero el mismo procedimiento se puede emplear para preparar las otras sales de diácido orgánico C₄, haciendo ajustes menores.

Preparación del hemisuccinato monohidrato del compuesto 1.

Preparar una suspensión de 14.00 gramos (53.0 mmol) de la base libre del compuesto 1, 10 gramos de agua y 200 gramos de etanol. Agitar bien y calentar a 75-80 °C. Disolver 3.44 g (29.1 mmol) de ácido succínico en 50 gramos de agua con poco calentamiento (el diácido orgánico C₄ se puede agregar puro o en alcohol acuoso). Agregar una cuarta parte de la solución de ácido succínico a la suspensión de base libre del compuesto 1 y agregar unos pocos miligramos de cristales de siembra de hemisuccinato monohidrato del compuesto 1. Agitar durante 15 minutos y después agregar el resto de la solución de ácido succínico en un período de 1 hora a una temperatura entre 75 °C y

80 °C. Hacer pasar el lote por dos (2) ciclos de temperatura de ~79 °C a ~50 °C y nuevamente a ~79°C. Utilizar una velocidad de rampa de 0.2 °C/minuto. Después enfriar hasta 0 °C ± 5 °C a una velocidad de 0.2 °C/minuto. Un tiempo de retención posterior es opcional. Agregar 156 gramos de acetonitrilo (200 mL) en un periodo de 1 hora. Un tiempo de retención posterior es opcional. Filtrar y lavar con 20 gramos de acetonitrilo:agua 95:5 (p/p %). Secar a 30 °C ± 5 °C durante toda la noche al vacío. La cantidad esperada es de 16.3 gramos (90%).

Como se indicó antes, también se prepararon cristales mixtos. Éstos incluyen el hemi(hemisuccinato-hemifumarato) monohidrato, hemi(hemisuccinato-hemimalato) monohidrato, hemi(hemifumarato-hemimalato) monohidrato, y hemi(hemisuccinato-hemifumarato) monohidrato del compuesto 1. En cada caso, una cuarta parte de un mol de cada uno de los dos ácidos forma una sal con un mol de la base libre. Un mol de agua está presente como agua de cristalización.

La figura 1 proporciona los gráficos de XRPD de las sales de hemifumarato, hemisuccinato y hemimalato del compuesto 1.

La figura 2 proporciona gráficos de DSC de las sales de hemifumarato y hemisuccinato del compuesto 1.

La figura 3 ilustra la interconversión entre los monohidratos y los anhidratos de las hemi-sales del ácido dicarboxílico C₄ del compuesto 1. Las temperaturas necesarias para deshidratar el monohidrato varían entre sales y no se muestran.

La figura 4 proporciona los gráficos de XRPD de las tres sales mixtas del compuesto 1. Los gráficos muestran picos muy similares lo que indica una unidad celular común.

La figura 5 proporciona los trazos de DSC de sales mixtas del compuesto 1. Estas sales incluyen una sal hemi-(hemisuccinato, hemimalato), una sal hemi-(hemifumarato, hemimalato), una sal hemi-(hemisuccinato, hemifumarato) y una mezcla de hemisuccinato y hemimalato. Los patrones de DSC son claramente diferentes y proporcionan más evidencia de que la sal mixta es una sustancia pura y no solamente una mezcla física de sales. La facilidad de preparación demuestra que la proporción de ácidos puede ser continuamente variable y que se pueden utilizar múltiples ácidos simultáneamente. Esto permite la posibilidad de ajustar la proporción de ácido para poner a punto las propiedades físicas deseadas del principio activo farmacéutico.

Los datos de TGA indican una pérdida de aproximadamente 5% de agua para cada una de las sales. Esto es compatible con un monohidrato.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de sales farmacéuticamente útiles del compuesto 1 de la tabla 1.

Ejemplo 2- Base libre del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 20 minutos para formar una suspensión. La temperatura cayó al rato de empezar la adición, debido a un menor punto de ebullición, hasta aproximadamente 74 °C. La suspensión se enfrió después hasta 0 °C en el transcurso de 3.5 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron a 50 °C en una estufa de vacío. De esta operación de purificación se recuperó el 82.9%, 5.8 gramos.

Ejemplo 3- Fosfato del compuesto 1

Un aparato de tubo de reactor en paralelo y bloque de calentamiento (Radleys Discovery Technologies, Model RR98072) que contenía una barra de agitación magnética se cargó con 500 mg (1.89 mmol, 1.0 eq.) de base libre del compuesto 1. Después de volver inerte con nitrógeno, se cargaron 9.1 mL de etanol y la mezcla en agitación se calentó a reflujo ajustando el bloque de calentamiento a 79 °C. La suspensión resultante se disolvió por adición de 1.75 mL de agua desionizada para obtener una solución homogénea en reflujo suave. El tubo de reacción se retiró brevemente del bloque de calentamiento para reducir temporalmente el reflujo, seguido de adición de 0.11 mL (1.89 mmol, 1.0 eq.) de ácido fosfórico con agitación. Después de colocar nuevamente el tubo en el bloque de calentamiento, la solución se agitó a reflujo entre 15 minutos y 1 hora, después se apagó el bloque de calentamiento y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. Después de 25 horas se observó visualmente la separación de un aceite. Después de un total de 3 días, los sólidos resultantes que se habían formado, se aislaron mediante filtración por succión y se secaron al vacío a 35 °C durante 13 horas para obtener 576 mg (84% de rendimiento) de un sólido oleoso.

Ejemplo 4- Citrato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 75 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 5.09 gramos (26.5 mmol) de ácido cítrico. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 30 minutos. Después la suspensión se enfrió

hasta 0 °C en 1 hora. Dado que había aglomeraciones presentes en vez de cristales uniformes, la unidad de calentamiento/enfriamiento se programó para llevar la temperatura interna desde 0 °C hasta ~ 35 °C en un período de 2 horas, seguido de un enfriamiento lento de 10 horas hasta 0 °C, y un mantenimiento de 2 días a 0 °C. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 66.9%, 8.8 g.

5

Ejemplo 5- L-tartrato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 3.98 gramos (26.5 mmol) de ácido L-tartárico. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. Después la suspensión se enfrió hasta 0 °C en 3 horas. Dado que se formó un aceite en vez de cristales uniformes, se descargó el contenido del reactor hasta que quedaron un aceite y una pequeña cantidad de solvente. Se agregaron 8 ml de agua que disolvieron el aceite. Se agregaron 250 ml de acetonitrilo después de lo cual se volvió a formar el aceite. La mitad del solvente se descargó del recipiente. Se permitió que el contenido del recipiente se enfriara hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Se formaron sólidos durante la noche. El reactor se volvió a calentar hasta 40 °C, se agregaron 200 ml de acetonitrilo y el contenido se enfrió hasta -5 °C a una velocidad de 0.1 °C/minuto. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 67.4%, 7.4 g.

10

15

Ejemplo 6- Maleato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 3.07 gramos (26.4 mmol) de ácido maleico. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. La temperatura cayó al rato de empezar la adición, debido a un menor punto de ebullición, hasta aproximadamente 75 °C. La suspensión se enfrió después hasta 0 °C en el transcurso de 2 horas. Como no se formaron sólidos, se agregaron 205 ml de acetonitrilo. No se observó ningún cambio. Se descargaron 200 ml de solvente del recipiente a temperatura ambiente. Se agregaron 110 ml de acetonitrilo. Se formaron sólidos. La temperatura se elevó primero hasta aproximadamente 50 °C y después se redujo hasta 0 °C en 2 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 72.1%, 7.26 g.

20

25

Ejemplo 7- L-lactato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 2.39 gramos (26.5 mmol) de ácido L-láctico. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. La temperatura cayó al rato de empezar la adición, debido a un menor punto de ebullición, hasta aproximadamente 75 °C. La suspensión se enfrió después hasta 0 °C en el transcurso de 2 horas. Dado que no se formaron sólidos, la temperatura se redujo hasta -9 °C. Se formaron sólidos que se filtraron y se secaron a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 74.0%, 6.95 g.

35

Ejemplo 8- Estearato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 7.54 gramos (26.5 mmol) de ácido esteárico. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. La temperatura cayó a 77 °C. La temperatura se redujo a 0 °C en 2 horas. Se formaron sólidos que se filtraron y se secaron a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 83.3%, 12.1 g.

45

Ejemplo 9- HBr del compuesto 1

Un aparato de tubo de reactor paralelo y bloque de calentamiento (Radleys Discovery Technologies, Model RR98072) que contenía una barra de agitación magnética se cargó con 500 mg (1.89 mmol, 1.0 eq.) de base libre del compuesto 1. Después de volver inerte con nitrógeno, se cargaron 9.1 mL de etanol y la mezcla en agitación se calentó a reflujo ajustando el bloque de calentamiento a 79 °C. La suspensión resultante se disolvió por adición de 1.75 mL de agua desionizada para obtener una solución homogénea en reflujo suave. El tubo de reacción se retiró brevemente del bloque de calentamiento para reducir temporalmente el reflujo seguido de adición de 0.34 mL (1.89 mmol, 1.0 eq.) de HBr al 33% en ácido acético con agitación. Después de colocar nuevamente el tubo en el bloque de calentamiento, la solución se agitó a reflujo entre 15 minutos y 1 hora, después se apagó el bloque de calentamiento y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. Después de 3 días, los sólidos finos blancos resultantes se aislaron mediante filtración por succión y se secaron al vacío a 35 °C durante 13 horas para obtener 449 mg (69% de rendimiento) de un sólido blanco (análisis DSC: 1 mínimo a 234.8 °C).

50

55

60

Ejemplo 10- Tosilato del compuesto 1

Un aparato de tubo de reactor paralelo y bloque de calentamiento (Radleys Discovery Technologies, Model RR98072) que contenía una barra de agitación magnética se cargó con 500 mg (1.89 mmol, 1.0 eq.) de base libre del compuesto 1. Después de volver inerte con nitrógeno, se cargaron 9.1 mL de etanol y la mezcla en agitación se

65

calentó a reflujo ajustando el bloque de calentamiento a 79 °C. La suspensión resultante se disolvió por adición de 1.75 mL de agua desionizada para obtener una solución homogénea en reflujo suave. El tubo de reacción se retiró brevemente del bloque de calentamiento para reducir temporalmente el reflujo, seguido de adición de 360 mg (1.89 mmol, 1.0 eq.) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato, con agitación. Después de colocar nuevamente el tubo en el bloque de calentamiento, la solución se agitó a reflujo entre 15 minutos y 1 hora, después se apagó el bloque de calentamiento y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. Después de 4 días la solución homogénea se agregó gota a gota a 23 mL de acetonitrilo en agitación a temperatura ambiente, causando turbidez, que se volvió a disolver cerca del final de la adición. La solución resultante se diluyó después con 10 mL de acetonitrilo y luego de 15 minutos se formó una suspensión blanca. Después de 4 horas a temperatura ambiente, los sólidos finos blancos resultantes se aislaron mediante filtración por succión y se secaron al vacío a 35 °C durante 19 horas para obtener 467 mg (57% de rendimiento) de un sólido blanco (análisis DSC: 1 mínimo a 202.2 °C).

Ejemplo 11- Acetato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 1.60 gramos (26.6 mmol) de ácido acético. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 30 minutos. La temperatura cayó hasta 76 °C. La temperatura se redujo a 0 °C en 3.5 horas. Se formaron sólidos que se filtraron y se secaron a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 78.0%, 6.7 g.

Ejemplo 12- Hemisulfato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 1.30 gramos (13.3 mmol) de ácido sulfúrico. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. La temperatura cayó hasta 75 °C. La temperatura se redujo a -2 °C en 2 horas. Se formaron sólidos que se filtraron. El secado se hizo a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 68.8%, 6.6 g.

Ejemplo 13- Monofumarato del compuesto 1

Se cargaron 7.0 gramos (26.5 mmol) de base libre en un reactor con 100 gramos de etanol y 25 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 3.08 gramos (26.5 mmol) de ácido fumárico. Se agregaron 300 ml de acetonitrilo en un intervalo de 30 minutos. La temperatura cayó hasta 75 °C. La temperatura se redujo a 0 °C en 2 horas. Se formaron sólidos que se filtraron. El secado se hizo a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 67.5%, 6.8 g.

Ejemplo 14- Monosuccinato del compuesto 1

Se cargaron 14.0 gramos (53.0 mmol) de base libre en un reactor con 300 gramos de etanol acuoso al 80% en peso. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 8.26 gramos (69.9 mmol) de ácido succínico. Se agregaron 600 ml de acetonitrilo en un intervalo de 30 minutos. La temperatura cayó hasta 75 °C. La temperatura se redujo a 0 °C en 2.5 horas. Se formaron sólidos que se filtraron. El secado se hizo a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 94.4%, 19.13 g.

Ejemplo 15- Hemi-L-malato monohidrato del compuesto 1

Se cargaron 10.0 gramos (37.8 mmol) de base libre en un reactor con 142.9 gramos de etanol y 7.1 gramos de agua. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se disolvieron 5.1 gramos (38.0 mmol) de ácido L-málico en 35.7 gramos de agua en un intervalo de 1 hora.

En ese momento se decidió intentar preparar el hemimalato. Consecuentemente, se agregaron 10 gramos (37.8 mmol) adicionales de base libre. Empezaron a formarse sólidos. Para mejorar la calidad del cristal, no se agregó acetonitrilo. En su lugar se iniciaron una serie de ciclos de temperatura. La temperatura se redujo hasta ~ 45 °C en 200 minutos después se aumentó hasta ~ 80 °C, después se llevó nuevamente a 45 °C en 200 minutos, a 80 °C en 200 minutos, y finalmente a 0 °C en 465 minutos. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo en un período de 1 hora. Los sólidos se lavaron con un poco de acetonitrilo acuoso al 95% y se secaron a 30 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 81.7%, 26.44 g.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de sales farmacéuticamente útiles del compuesto 1, de la tabla 2.

Ejemplo 16- Hemisuccinato monohidrato del compuesto 1

Se cargaron 14.0 gramos (53.0 mmol) de base libre en un reactor con 300 gramos de etanol acuoso al 80% en peso. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 6.26 gramos (53.0 mmol) de ácido succínico. Se agregaron 600 ml de acetonitrilo en un intervalo de 46 minutos. La temperatura cayó hasta 75

°C. El lote se mantuvo durante una hora. Después la temperatura se redujo hasta 0 °C en 2.5 horas. Se formaron sólidos que se filtraron. El secado se hizo a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 93.2%, 16.85 g.

Ejemplo 17- Hemisuccinato monohidrato del compuesto 1

Se cargaron 14.0 gramos (53.0 mmol) de base libre en un reactor con 300 gramos de etanol acuoso al 80% en peso. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 3.13 gramos (26.5 mmol) de ácido succínico. Se agregaron 600 ml de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. La temperatura cayó hasta 74 °C. El lote se mantuvo durante una hora. Después la temperatura se redujo hasta 0 °C en 5 horas. Se formaron sólidos que se filtraron. El secado se hizo a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 90.0%, 16.28 g.

Ejemplo 18- Hemisuccinato anhidrato I del compuesto 1

Se suspendieron 3 gramos (8.8 mmol) de hemisuccinato monohidrato en 2 ml de etanol a 60 °C durante 8 h. Los sólidos se filtraron y se secaron.

Ejemplo 19- Hemisuccinato anhidrato II del compuesto 1

Se colocaron 20 mg (58.6 mmol) de hemisuccinato monohidrato en una cuba de aluminio para DSC. La cuba se calentó hasta 130 °C y se mantuvo en isoterma durante 40 minutos en una celda de DSC. Después se enfrió la celda de DSC hasta temperatura ambiente y los sólidos se retiraron de la cuba de DSC.

Ejemplo 20- Hemifumarato monohidrato del compuesto 1

Esta forma se preparó por diversos métodos. Por ejemplo, la evaporación lenta del monofumarato en agua:dioxano 1:6 o agua:PAF 1:8, el enfriamiento lento con agua:PAF 1:8 empezando a 60 °C, o el equilibrado en agua:tetrahidrofurano 1:5 a temperatura ambiente durante 13 días.

Ejemplo 21- Hemifumarato anhidrato I del compuesto 1

Se cargaron 14.0 gramos (53.0 mmol) de base libre en un reactor con 300 gramos de etanol acuoso al 80% en peso. El contenido se calentó hasta 80 °C para formar una solución homogénea. Se agregaron 6.16 gramos (53.1 mmol) de ácido fumárico. Se agregaron 600 ml de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. La temperatura cayó hasta 75 °C. El lote se mantuvo así durante una hora. Después la temperatura se redujo hasta 0 °C en 2.5 horas. Se formaron sólidos que se filtraron. El secado se hizo a 50 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 98.3%, 16.79 g.

Ejemplo 22- Hemifumarato anhidrato II del compuesto 1

Se calentaron 10.0 gramos (37.8 mmol) de base libre y 42.9 gramos de agua a 75 °C. Se agregaron 2.20 gramos (19.0 mmol) de ácido fumárico. La solución resultante se enfrió hasta 20 °C y se le agregaron 34.5 gramos de etanol. Se agregó una pequeña cantidad de cristales de siembra de hemifumarato monohidrato. Comenzó la cristalización. Se agregaron 430 mL de acetonitrilo en 1.5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se filtró y se secó a 30 °C. La torta húmeda era la forma hemifumarato monohidrato, que después de secar se convirtió en la forma anhidrato designada como anhidrato II.

Ejemplo 23- Hemifumarato anhidrato II del compuesto 1

Se colocaron 20 mg (0.1 mmol) de hemifumarato monohidrato en una cuba de aluminio para DSC. La cuba se calentó hasta 150 °C y se mantuvo en isoterma durante 40 minutos en una celda de DSC. Después se enfrió la celda de DSC hasta temperatura ambiente y los sólidos se retiraron de la cuba de DSC.

Ejemplo 24- Monofumarato del compuesto 1

Un aparato de tubo de reactor paralelo y bloque de calentamiento (Radleys Discovery Technologies, Model RR98072) que contenía una barra de agitación magnética se cargó con 500 mg (1.89 mmol, 1.0 eq.) de base libre del compuesto 1. Después de volver inerte con nitrógeno, se cargaron 9.1 mL de etanol y la mezcla en agitación se calentó a reflujo ajustando el bloque de calentamiento a 79 °C. La suspensión resultante se disolvió por adición de 1.75 mL de agua desionizada para obtener una solución homogénea en reflujo suave. El tubo de reacción se retiró brevemente del bloque de calentamiento para reducir temporalmente el reflujo seguido de adición de 219 mg (1.89 mmol, 1.0 eq.) de ácido fumárico con agitación. Después de colocar nuevamente el tubo en el bloque de calentamiento, la solución se agitó a reflujo entre 15 minutos y 1 hora, después se apagó el bloque de calentamiento y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. Después de 3 días, la suspensión resultante se diluyó por adición de 11.5 mL de acetonitrilo, se aisló mediante filtración por succión y se secó al vacío a 35 °C durante 13 horas para obtener 525 mg (73% de rendimiento) de un sólido blanco.

Ejemplo 25- Hemi(hemisuccinato-hemifumarato) monohidrato del compuesto 1

Se cargaron 13.66 gramos (51.7 mmol) de base libre, 10 gramos de agua y 201.5 gramos de etanol en un reactor y se calentaron hasta 80 °C. Se cargó en el reactor una solución de 1.71 gramos (14.7 mmol) de ácido fumárico, 1.75 gramos (14.8 mmol) de ácido succínico, 50 gramos de agua y 50 gramos de etanol. El ciclo de temperatura fue de 80 °C a 40 °C y nuevamente a 80 °C dos veces y después se enfrió hasta 0 °C a una velocidad de 0.2 °C/minuto. Se cargaron 160 g de etanol. El lote se filtró una hora más tarde. La torta se enjuagó con un poco de etanol acuoso al 95% (p/p %) y se secó a 30 °C al vacío. Se obtuvieron 15.8 gramos del producto con un rendimiento de 89.7%.

Ejemplo 26- Hemi(hemisuccinato-hemi-L-malato) monohidrato del compuesto 1

Se calentaron 14.0 gramos (53.0 mmol) de base libre, 10 gramos de agua y 201 gramos de etanol a 76 °C. Se cargó en el reactor una solución de 1.97 gramos (14.7 mmol) de ácido málico, 1.77 gramos (15.0 mmol) de ácido succínico y 50 gramos de agua. El ciclo de temperatura fue de 80 °C a 40 °C y nuevamente a 80 °C dos veces y después se enfrió hasta 0 °C a una velocidad de 0.2 °C/minuto. Se cargaron 159 gramos de etanol en un período de 30 minutos. El lote se filtró una media hora más tarde. La torta se enjuagó con un poco de etanol acuoso al 95% (p/p %) y se secó a 30 °C al vacío. Se obtuvieron 16.3 gramos del producto con un rendimiento de 89.1%.

Ejemplo 27- Hemi(hemifumarato-hemi-L-malato) monohidrato del compuesto 1

Se calentaron 14.0 gramos (53.0 mmol) de base libre, 10 gramos de agua y 125 gramos de etanol hasta 76 °C. Se agregó al reactor una solución de 1.69 gramos (14.6 mmol) de ácido fumárico, 1.95 gramos (14.5 mmol) de ácido málico, 75 gramos de etanol y 50 gramos de agua. El ciclo de temperatura fue de 80 °C a 40 °C y nuevamente a 80 °C dos veces y después se enfrió hasta 0 °C a una velocidad de 0.2 °C/minuto. Dado que la suspensión no pareció totalmente cristalina, se calentó hasta aproximadamente 60 °C y se pasó dos veces por un ciclo de temperatura de 60 °C a aproximadamente 25 °C y después nuevamente a 60 °C dos veces, y luego se enfrió hasta -2 °C, todo a una velocidad de 0.2 °C/minuto. Se cargaron 159 gramos de etanol en un período de 30 minutos. El lote se filtró una media hora más tarde y se secó al aire. Se obtuvieron 16.34 gramos del producto con un rendimiento de 89.5%.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de otras sales farmacéuticamente útiles del compuesto 1.

Ejemplo 28- Hemisuccinato monohidrato del compuesto 1

Se cargaron 1.125 gramos (4.26 mol) de base libre en un reactor con 804 gramos de agua y 16 100 gramos de etanol. El contenido del reactor se calentó a 74 °C. Se agregó una solución de 277 gramos (2.35 mol) de ácido succínico y 4016 g de agua en un período de 1 hora. Se inició el ciclo de temperatura de la suspensión resultante. El lote a 74 °C se llevó dos veces de 74 °C a aproximadamente 45 °C y después nuevamente a 74 °C, y luego se enfrió hasta 0 °C, todo a una velocidad de 0.2 °C/minuto. Se agregaron 12.5 kg de acetonitrilo en un intervalo de 1 hora. El lote se mantuvo así durante una hora y después se filtró. La torta se lavó con 1.6 litros de acetonitrilo acuoso al 95%. El secado se realizó a 30 °C en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 95.6%, 1388 g.

Ejemplo 29- Hemifumarato monohidrato del compuesto 1

Se disolvieron 65 mg (0.2 mmol) de hemifumarato anhidrato en 4 ml de isopropanol y 1.2 ml de H₂O. La solución se filtró a un vial que se colocó en un vial más grande lleno de acetona. Los cristales de monohidrato producidos por difusión de vapor se filtraron y se secaron.

Ejemplo 30- Hemifumarato anhidrato I del compuesto 1

Se calentaron 14.0 gramos (53.0 mmol) de base libre y 300 gramos de etanol acuoso al 80% (p/p %) a 79 °C. Se agregaron 3.07 gramos (26.4 mmol) de ácido fumárico. Se agregaron 600 ml de acetonitrilo en un período de 1 hora. La temperatura cayó hasta 74 °C debido a la menor temperatura de reflujo. La temperatura se redujo hasta -2 °C en 3 horas y se mantuvo durante toda la noche. Después de filtrar y secar a 50 °C, se obtuvo un rendimiento de 97.4%, 16.62 gramos.

Ejemplo 31- Hemi(hemisuccinato-hemifumarato) monohidrato del compuesto 1

Se suspendieron 500 mg (1.5 mmol) de la forma monohidrato parcialmente deshidratada en 1 ml de H₂O a temperatura ambiente durante 4 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron.

Ejemplo 32- Hemisuccinato monohidrato del compuesto 1

Se cargaron 205.07 g de base libre húmeda y 50.49 g de ácido succínico en un recipiente de reacción de 2.0 L con agitador en la parte superior y controlador de temperatura, con 512.7 mL de agua (2.5 equivalentes del peso seco estimado de la base libre del PAF) y 4.1 g de carbón activado (2% del peso seco estimado de la base libre del PAF). El contenido del reactor se agitó y se calentó hasta 70-75 °C, temperatura a la cual se mantuvo durante 30 min. La mezcla caliente se filtró a través de un lecho de Celite húmedo con agua caliente y se lavó con agua caliente (105

mL, ~70-75 °C, 0.5 equivalentes del peso seco estimado de la base libre por un total de 3.0 eq. de agua). La solución resultante se volvió calentar a 70-75 °C. A la solución de agua caliente se le agregaron lentamente 1455.6 mL de etanol caliente (~70-75 °C, por un total de 9.0 equivalentes del peso seco estimado de la base libre). La diferencia entre las cantidades agregadas y la cantidad total es la cantidad de etanol en la muestra húmeda. Luego de la adición, la solución se mantuvo a 70-75 °C durante 5 a 10 minutos, después se permitió que alcanzara la temperatura ambiente en aproximadamente 4 a 5 h con agitación fuerte.

Después se filtró la suspensión en alto vacío en un embudo Buchner. La torta resultante se lavó con 1320 ml de solución de metanol/agua 95:5 vol/vol (3 veces usando 440 ml cada vez y encendiendo/apagando la bomba de vacío entre lavados para asegurar una mezcla adecuada). La torta se secó en una estufa de vacío a 30 °C y >30 in. de Hg hasta que se obtuvo un peso constante (12-18 h). El rendimiento fue de 92% con una pureza de 99.6827 (área %).

Se obtuvieron los datos de XRPD de la sal de este ejemplo que se muestran en la figura 6. El patrón de XRPD muestra picos afilados que indican material cristalino. El gráfico de XRPD es compatible con el que se muestra en la figura 1.

Los patrones de XRPD se obtuvieron en un difractorómetro PANalytical X'Pert PRO MPD empleando un haz incidente de radiación de Cu producido con una fuente de foco fino Optix long. Se empleó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X de Cu K α a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. Se hizo un sándwich de una parte de la muestra entre 2 películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Se empleó una detención del haz para minimizar el fondo generado por el aire. Se utilizaron rendijas Soller para los haces incidente y difractado para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se obtuvieron empleando un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos fueron: tubo de rayos X: Cu(1.546060Å); voltaje: 45 kV, amperaje: 40 mA, rango de barrido: 1.01-39.98 °2 θ ; tamaño del paso: 0.017 °2 θ ; tiempo de recolección 720 segundos; velocidad de barrido: 3.2°/min; DS de la rendija: 1/2°; tiempo de revolución: 1.0 segundo; modo: transmisión.

Se usó un microscopio electrónico de barrido para caracterizar la sal de este ejemplo. Los resultados se muestran en la figura 7A-F (aumento desde 50X hasta 10 000X). La estructura cristalina de la sal es claramente evidente. La SEM se realizó utilizando un microscopio electrónico de barrido FEI Quanta 200 equipado con un detector Everhart Thornley (ET). Las imágenes se obtuvieron y analizaron usando software xTm (v. 2.01) y XT Docu (v. 3.2), respectivamente. El aumento se verificó usando un estándar trazable NIST. Cada muestra se preparó para análisis colocando una pequeña cantidad sobre una lengüeta adhesiva de carbono apoyada en una base de aluminio. Cada muestra se revistió por bombardeo iónico dos veces con Au/Pd usando un equipo Cressington 108auto a aproximadamente 20 mA y 0.13 mbar (Ar) durante 75 segundos. Los parámetros de adquisición de datos se indican en la barra de información en la parte inferior de cada imagen. El aumento informado en cada imagen se calculó luego de la adquisición inicial de datos.

Se destaca que el etanol puede ser sustituido por n-propanol en este ejemplo con resultados idénticos.

Ejemplo 33- Hemisuccinato monohidrato del compuesto 1

Se cargó una suspensión de 10 gramos de base libre en un reactor con 7 gramos de agua y 143 gramos de etanol y se calentó hasta 60 °C. Se calentaron por separado, 2.5 gramos de ácido succínico y 36 gramos de agua para disolver el ácido succínico. Se agregó una cuarta parte del ácido succínico acuoso a la mezcla de base libre, que se calentó hasta aproximadamente 75 °C. El resto de la solución acuosa del ácido succínico se agregó a 75 °C, en un período de una hora. Después el lote se enfrió hasta 0 °C con dos ciclos de calentamiento/enfriamiento para aumentar la cristalinidad. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo a 1 °C. Los cristales se filtraron y se lavaron con acetonitrilo acuoso y se secaron toda la noche a 30 °C al vacío. El rendimiento fue de 89.8%, 11.6 gramos. El contenido de agua real fue de 5.5%.

Ejemplo 34- Hemifumarato monohidrato del compuesto 1

Se cargó una suspensión de 10 gramos de base libre en un reactor con 7 gramos de agua y 73 gramos de etanol y se calentó hasta 40 °C. Se calentaron por separado, 2.5 gramos de ácido succínico y 73 gramos de etanol para disolver el ácido fumarico. La solución de ácido fumarico se agregó a la solución de base libre seguido de la adición de 36 gramos de agua. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Después el lote se enfrió hasta 1 °C con dos ciclos de calentamiento/enfriamiento para aumentar la cristalinidad. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo a 1 °C. Los cristales se filtraron y se lavaron con acetonitrilo acuoso y se secaron toda la noche a 30 °C sin vacío. El rendimiento fue de 82.9%, 10.68 gramos. El contenido de agua real fue de 0.3%. Los sólidos se expusieron a alta humedad para permitir elevar el contenido de agua hasta 4.6%.

Ejemplo 35- Hemi-L-malato monohidrato del compuesto 1

Se cargó una suspensión de 10 gramos de base libre en un reactor con 7 gramos de agua y 143 gramos de etanol y se calentó hasta 60 °C. Se calentaron por separado, 2.8 gramos de ácido L-málico y 36 gramos de agua para disolver el ácido L-málico. Se agregó una cuarta parte del ácido L-málico acuoso a la mezcla de base libre, que se calentó hasta aproximadamente 75 °C. El resto de la solución acuosa del ácido L-málico se agregó a 75 °C, en un período de una hora. Después el lote se enfrió hasta 0 °C con dos ciclos de calentamiento/enfriamiento para aumentar la cristalinidad. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo a 0 °C. Los cristales se filtraron y se lavaron con acetonitrilo acuoso y se secaron toda la noche a 30 °C al vacío. El rendimiento fue de 81.8%, 10.82 gramos. El contenido de agua real fue de 2.3%. Los sólidos se expusieron a alta humedad para permitir elevar el contenido de agua hasta 4.9%.

Ejemplo 36- Hemi(hemisuccinato, hemifumarato) monohidrato del compuesto 1

Se cargó una suspensión de 10 gramos de base libre en un reactor con 7 gramos de agua y 70 gramos de etanol y se calentó hasta 45 °C. Se disolvieron por separado, 1.13 gramos de ácido fumárico y 1.15 gramos de ácido succínico en 73 gramos de etanol caliente y 36 gramos de agua, respectivamente. Se agregaron las soluciones de ácido a la solución de base libre simultáneamente y se calentaron hasta aproximadamente 61 °C. Después el lote se enfrió hasta 0 °C con dos ciclos de calentamiento/enfriamiento para aumentar la cristalinidad. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo a 0 °C. Los cristales se filtraron y se lavaron con acetonitrilo acuoso y se secaron toda la noche a 30 °C al vacío. El rendimiento fue de 93.3%, 12.04 gramos. El contenido de agua real fue de 5.7%.

Ejemplo 37- Hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato) monohidrato del compuesto 1

Se cargó una suspensión de 10 gramos de base libre en un reactor con 7 gramos de agua y 143 gramos de etanol y se calentó hasta 40 °C. Se disolvieron por separado, 1.31 gramos de ácido L-málico y 1.15 gramos de ácido succínico en 36 gramos de agua tibia. Se agregaron las soluciones de ácido a la solución de base libre simultáneamente y se calentaron hasta aproximadamente 61 °C. Después el lote se enfrió hasta 0 °C con dos ciclos de calentamiento/enfriamiento para aumentar la cristalinidad. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo a 1-2 °C. Los cristales se filtraron y se lavaron con acetonitrilo acuoso y se secaron toda la noche a 30 °C al vacío. El rendimiento fue de 89.8%, 11.75 gramos. El contenido de agua real fue de 1.1%. Los sólidos se expusieron a alta humedad para permitir elevar el contenido de agua hasta 5.3%.

Ejemplo 38- Hemi(hemifumarato, hemi-L-malato) monohidrato del compuesto 1

Se cargó una suspensión de 10 gramos de base libre en un reactor con 7 gramos de agua y 70 gramos de etanol y se calentó hasta 40 °C. Se disolvieron por separado, 1.13 gramos de ácido fumárico y 1.31 gramos de ácido L-málico en 73 gramos de etanol y 36 gramos de agua tibia, respectivamente. Se agregaron las soluciones de ácido a la solución de base libre simultáneamente y se calentaron hasta aproximadamente 60 °C. Después el lote se enfrió hasta 0 °C con dos ciclos de calentamiento/enfriamiento para aumentar la cristalinidad. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo a 0 °C. Los cristales se filtraron y se lavaron con acetonitrilo acuoso y se secaron toda la noche a temperatura ambiente al vacío. El rendimiento fue de 89.3%, 12.04 gramos. El contenido de agua real fue de 2.8%. Los sólidos se expusieron a alta humedad para permitir elevar el contenido de agua hasta 5.3%.

Ejemplo 39- Hemi(1/3-succinato, 1/3-malato, 1/3-fumarato) monohidrato del compuesto 1

Se cargó una suspensión de 10 gramos de base libre en un reactor con 7 gramos de agua y 70 gramos de etanol y se calentó hasta 42 °C. Aparte, 0.871 gramos de ácido L-málico y 0.767 gramos de ácido succínico se disolvieron en 36 gramos de agua tibia y 0.754 gramos de ácido fumárico se disolvieron en 73 gramos de etanol tibio. Se agregaron las soluciones de ácido a la solución de base libre simultáneamente y se calentaron hasta aproximadamente 70 °C. Después el lote se enfrió hasta 0 °C con dos ciclos de calentamiento/enfriamiento para aumentar la cristalinidad. Se agregaron 143 ml de acetonitrilo a 0 °C, en un período de 1 hora. Los cristales se filtraron y se lavaron con acetonitrilo acuoso y se secaron toda la noche a 50 °C al vacío. El rendimiento fue de 85.4%, 11.1 gramos. El contenido de agua real fue de 3.2%. Los sólidos se expusieron a alta humedad para permitir elevar el contenido de agua hasta 5.2%.

Se llevó a cabo el análisis de XRPD de las sales de los ejemplos 33-39 y los resultados se muestran en la figura 8. En la figura 8, la identidad de las sales es, de abajo hacia arriba: hemi(hemifumarato, hemi-L-malato), 37936-101-1A; hemi(hemisuccinato, hemifumarato), 37936-98-1; hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato), 37936-95-1A; hemi(1/3-succinato, 1/3 fumarato, 1/3 L-malato), 37936-91-1A; hemifumarato, 37936-88-1A; hemi-L-malato; 37936-84-1A; y hemisuccinato, 37936-79-3.

También se analizó la solubilidad en agua de las sales de los ejemplos 33-39 a 25 °C en etanol acuoso al 50% (p/p %). Los resultados se muestran en la tabla 3. La solubilidad varió para las 7 sales entre 2.6% hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3-L-malato) monohidrato y 5.8% (hemi-L-malato monohidrato).

La tabla 4 proporciona un resumen de los datos del estado sólido obtenidos para las sales monohidrato del compuesto 1 descritas en los ejemplos 33-39. La temperatura a la cual las sales se deshidratan por DSC se muestra

en la columna 2. La pérdida de peso porcentual determinada por TGA se muestra en la columna 3; la pérdida de peso se aproximó a la pérdida de peso teórica. Los resultados de la exposición a humedad en una cámara de sorción/desorción de agua muestran que el contenido de agua original se recupera a alta humedad según se determina por sorción dinámica de vapor (columnas 4 y 5).

5

Tabla 1- Propiedades de las sales del compuesto 1

Sal	XRPD	DSC (Max °C)	TGA (% a 150 °C)
Base libre	Parcialmente cristalina	245	3.39
Fosfato	Amorfa	n/a	n/a
Citrato	Cristalina	158	2.74
L-tartrato	Parcialmente cristalina	216	5.24
Maleato	Cristalina	169	2.80
L-lactato	Cristalina	59, 103	5.36
Estearato	Cristalina	60, 164	1.82
HBr	Altamente cristalina	235	0.73
Tosilato	Altamente cristalina	202	0.71
Acetato	Cristalina	90, 119	20.82
Hemisulfato	Cristalina	234	3.48
Monofumarato	Cristalina	228	2.71
Monosuccinato	Cristalina	78, 195	0.62
L-malato	Cristalina	80, 201	4.52

Tabla 2- Propiedades de las sales de ácido dicarboxílico C₄ del compuesto 1 elegidas

Ácido	Forma salina	XRPD (picos característicos)	DSC (Max °C)	TGA (% a 150 °C)
Succínico	Hemisuccinato monohidrato	5.4, 14.0, 14.5, 16.0, 16.6, 18.0, 18.4, 19.1, 22.0, 24.3, 24.9	76,211	5.37
	Hemisuccinato anhidrato I	5.7, 11.6, 12.8, 15.5, 16.1, 16.8, 17.4, 20.7, 22.3, 23.5, 24.4	220	0.22
	Hemisuccinato anhidrato II	5.5, 12.8, 13.3, 14.1, 14.5, 15.5, 16.7, 18.5, 19.3, 19.7,24.4	178,209	0.17
Fumárico	Hemifumarato monohidrato	5.3, 13.9, 14.5, 15.9, 16.6, 18.0, 18.4, 19.1, 21.9, 24.4, 25.0	70,220	5.56
	Hemifumarato anhidrato I	5.9, 9.3, 12.5, 15.2, 17.3, 17.8, 20.8, 22.4, 23.4, 24.7, 25.3	240	0.26
	Hemifumarato anhidrato II	5.7, 13.1, 15.1, 17.3, 18.6, 22.6, 23.7, 24.4,24.8	217	0.50
Málico	Hemimalato monohidrato	5.4, 14.1, 14.5, 16.0, 16.6, 18.0, 18.4, 19.1, 22.0, 24.4, 24.9	80,201	4.52
Succínico/fumárico	Hemi(hemisuccinato-hemifumarato) monohidrato	5.3, 14.0, 14.5, 15.9, 16.6, 17.9, 18.4, 19.1, 21.2, 24.3, 24.9	76,208	5.71
Succínico/málico	Hemi(hemisuccinato-hemimalato) monohidrato	5.3, 13.2, 14.5, 15.9, 17.0, 18.0, 18.6, 19.0, 21.3, 24.3, 24.9	86,200	4.68
Fumárico/málico	Hemi(hemifumarato-hemimalato) monohidrato	5.3, 14.0, 14.5, 15.9, 16.6, 18.0, 18.4, 19.1, 21.2, 24.4, 25.0	81,208	5.32

Tabla 3- Solubilidad en etanol al 50%

Sal monohidrato del compuesto 1	Solubilidad a 25 °C p/p %
Hemisuccinato	2.8%
Hemifumarato	3.0%
Hemi-L-malato	5.8%
Hemi(hemisuccinato, hemifumarato)	3.0%
Hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato)	3.7%
Hemi(hemifumarato, hemi-L-malato)	3.5%
Hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3-L-malato)	2.6%

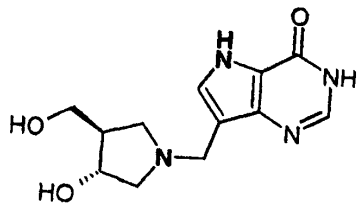
ES 2 519 568 T3

Tabla 4 Resumen de los datos del estado sólido

Sal del compuesto 1	Temp de deshidratación (°C) de DSC	Pérdida de peso por 125 °C de TGA	Aumento de peso entre 0 y 20% de HR de DVS	Aumento de peso entre 0 y 90% de HR de DVS
Hemisuccinato	79	5.4	5.44	6.04
Hemi-L-malato	66	4.8	0.87	5.68
Hemifumarato	80	4.4	4.07	5.31
Hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3-L-malato)	78	5.2	4.36	5.95
Hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato)	72	5.3	4.41	5.12
Hemi(hemisuccinato, hemifumarato)	67	5.5	5.11	6.11
Hemi(hemi-L-malato, hemifumarato)	71	5.0	4.05	5.81

REIVINDICACIONES

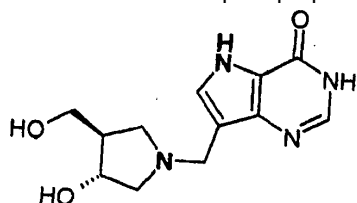
1. Una sal de compuesto 1:



1

- 5 en la que la sal del compuesto 1 es una hemi sal con un diácido orgánico C₄, donde el diácido orgánico C₄ se elige del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico y sus mezclas.

2. Un método para preparar una sal del compuesto 1:

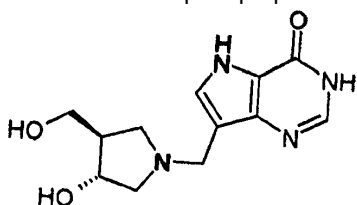


1

- 10 en la que la sal del compuesto 1 es una hemi sal con un diácido orgánico C₄ elegido del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico y sus mezclas, que comprende los pasos de:

- (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol acuoso con calentamiento;
- 15 (b) mezclar un diácido orgánico C₄ con la mezcla del paso (a);
- (c) calentar la mezcla del paso (b) a una temperatura entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 80 °C;
- (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C y agregar acetonitrilo a la mezcla; y
- 20 (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi sal con un diácido orgánico C₄.

3. Un método para preparar una sal del compuesto 1:

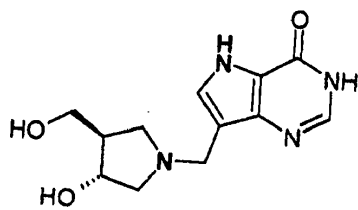


1

- 25 en el que la sal del compuesto 1 es una hemi sal con un diácido orgánico C₄ elegido del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico y sus mezclas, que comprende los pasos de:

- (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol acuoso con calentamiento;
- 30 (b) mezclar un diácido orgánico C₄ con la mezcla del paso (a);
- (c) agregar acetonitrilo a la mezcla del paso (b) y calentar la mezcla resultante a una temperatura entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 80 °C;
- (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C; y
- 35 (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi sal con un diácido orgánico C₄.

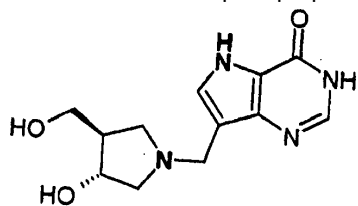
4. Un método para preparar una sal del compuesto 1:



1

en el que la sal del compuesto 1 es una hemi sal con un diácido orgánico C₄ elegido del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico y sus mezclas, que comprende los pasos de:

- 5 (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 y un diácido orgánico C₄, en agua, con calentamiento;
- (b) filtrar la mezcla del paso (a) para eliminar las partículas sólidas y volver a calentar la solución resultante a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- 10 (c) agregar un alcohol hidrosoluble caliente, a la mezcla del paso (b) y mantener la temperatura de la mezcla resultante entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C;
- (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C; y
- (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi sal con un diácido orgánico C₄.
- 15 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende además agregar carbón activado al paso (a).
6. El método de la reivindicación 5 en el que el alcohol hidrosoluble del paso (c) es etanol o n-propanol.
7. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el diácido orgánico C₄ se elige del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico y L-málico.
- 20 8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el diácido orgánico C₄ se elige del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico y L-málico.
- 25 9. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha sal es una sal mixta.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la sal es una sal mixta.
- 30 11. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal se elige del grupo que consiste en hemi(hemisuccinato, hemifumarato) monohidrato, hemi(hemisuccinato, hemimalato) monohidrato, y hemi(hemifumarato, hemimalato) monohidrato.
- 35 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la sal se elige del grupo que consiste en hemi(hemisuccinato, hemifumarato) monohidrato, hemi(hemisuccinato, hemimalato) monohidrato, y hemi(hemifumarato, hemimalato) monohidrato.
13. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha sal es la sal hemisuccinato monohidrato.
- 40 14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la sal es la sal hemisuccinato monohidrato.
15. Un método para preparar una sal mixta del compuesto 1:

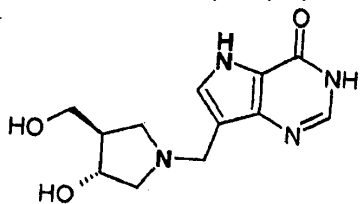


1

- 45 en el que la sal del compuesto 1 es una hemi sal con un diácido orgánico C₄, donde dicho diácido orgánico C₄ se elige del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico y sus mezclas, que comprende los pasos de:

- (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol acuoso con calentamiento;
- (b) mezclar una mezcla de diácidos orgánicos C₄ con la mezcla del paso (a);
- (c) calentar la mezcla del paso (b) a una temperatura entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C;
- (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C y agregar un alcohol hidrosoluble a la mezcla; y
- (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi-sal con una mezcla de diácidos orgánicos C₄.

16. Un método para preparar una sal mixta del compuesto 1:



1

en el que la sal del compuesto 1 es una hemi sal con un diácido orgánico C₄, donde dicho diácido orgánico C₄ se elige del grupo que consiste en los ácidos succínico, fumárico, L-málico y sus mezclas, que comprende los pasos de:

- (a) preparar una suspensión de la base libre del compuesto 1 en una mezcla de agua y un alcohol hidrosoluble con calentamiento o en un alcohol acuoso con calentamiento;
- (b) mezclar una mezcla de diácidos orgánicos C₄ con la mezcla del paso (a);
- (c) calentar la mezcla del paso (b) a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 70 °C;
- (d) enfriar la mezcla del paso (c) hasta aproximadamente 0 °C ± 5 °C y agregar acetonitrilo a la mezcla; y
- (e) filtrar la mezcla del paso (d) para obtener el compuesto 1 como una hemi-sal con una mezcla de diácidos orgánicos C₄.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que la sal se elige del grupo que consiste en: hemi(hemisuccinato, hemifumarato) monohidrato, hemi(hemisuccinato, hemimalato) monohidrato, hemi(hemifumarato, hemimalato) monohidrato y hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3-malato) monohidrato.

Figura 1

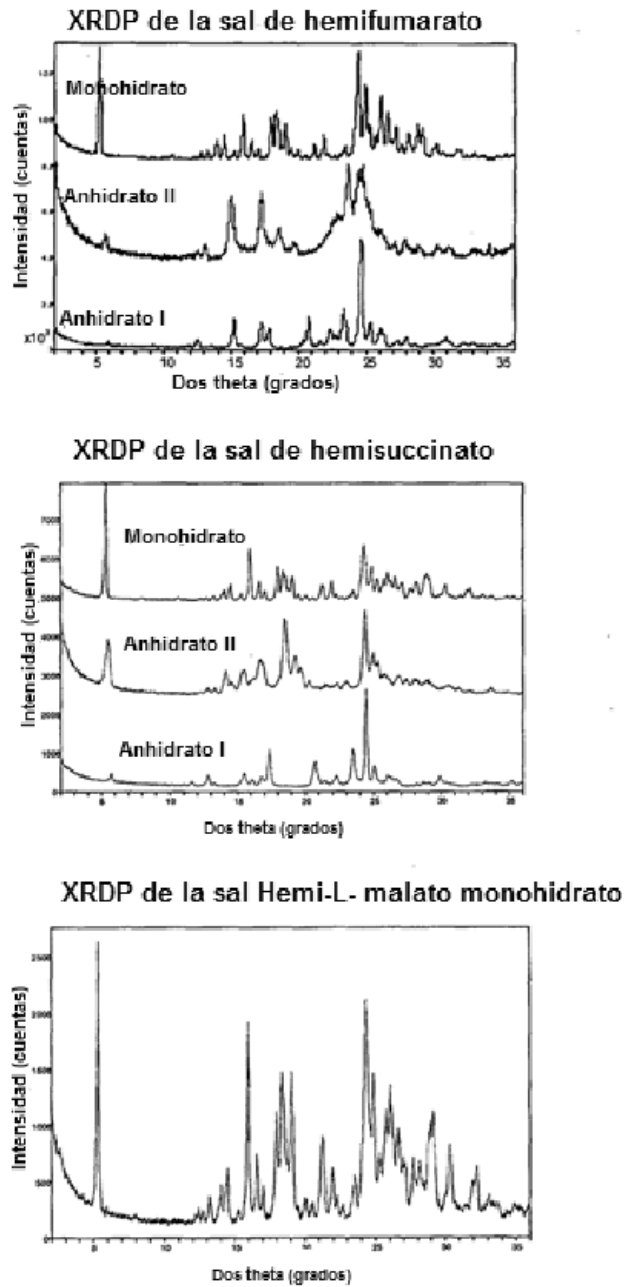
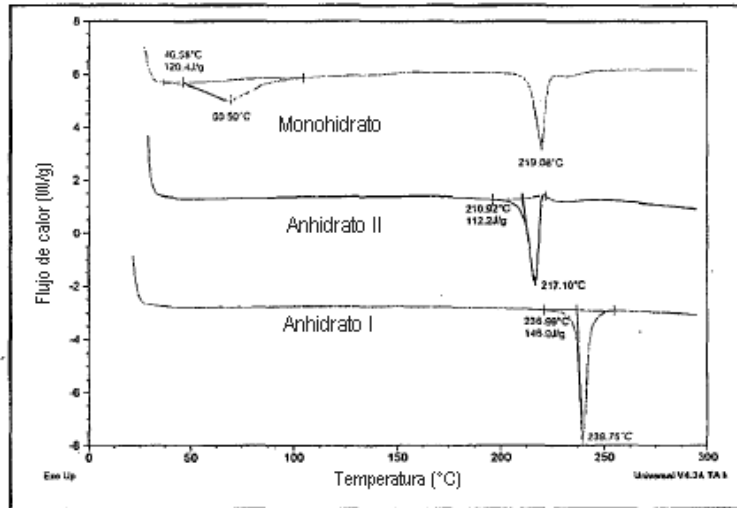


Figura 2

DSC de Hemifumarato monohidrato



DSC de Hemisuccinato monohidrato

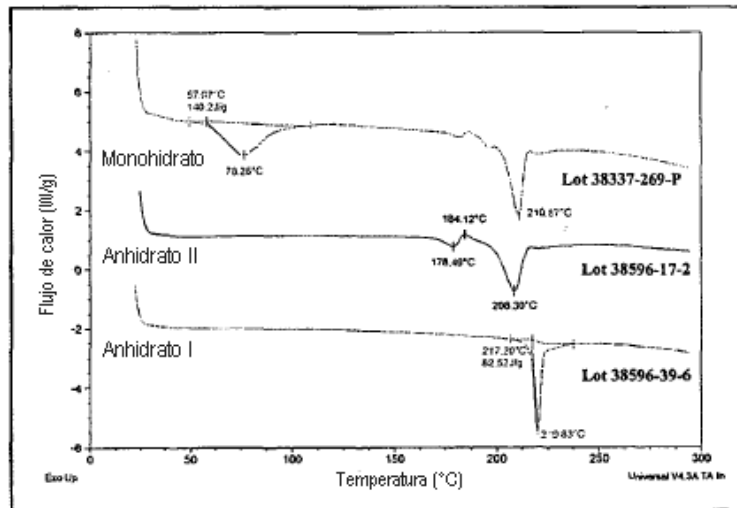


Figura 3 - Interconversión entre formas ácido de carboxílico C₄ y hemi-sal

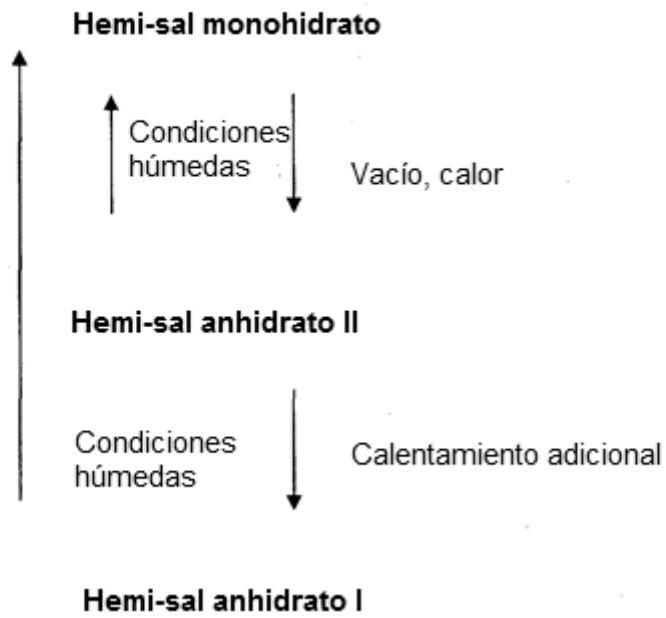


Figura 4 - Trazos de XRDP de sales mixtas monohidrato

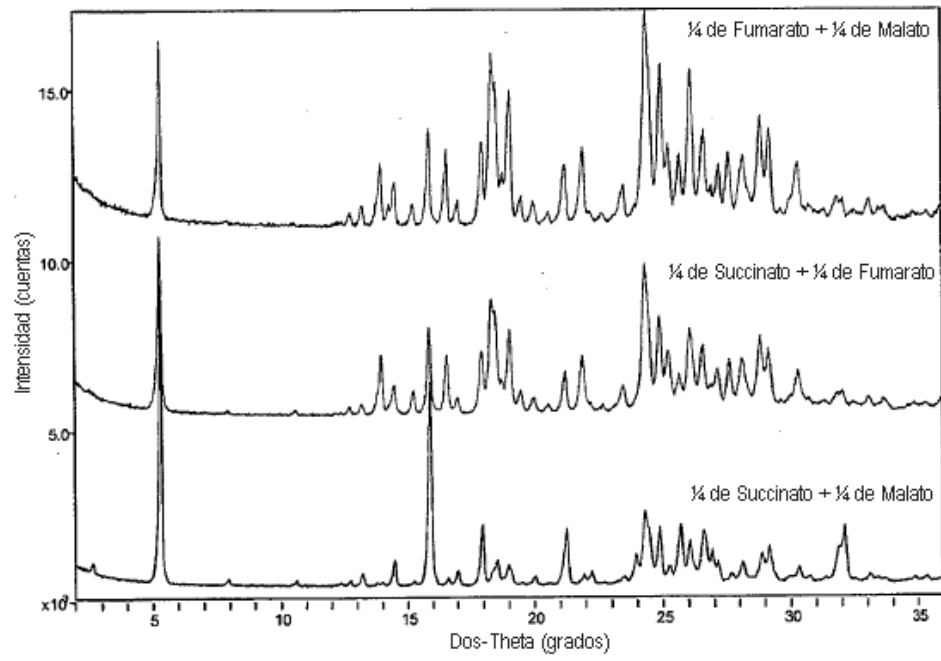
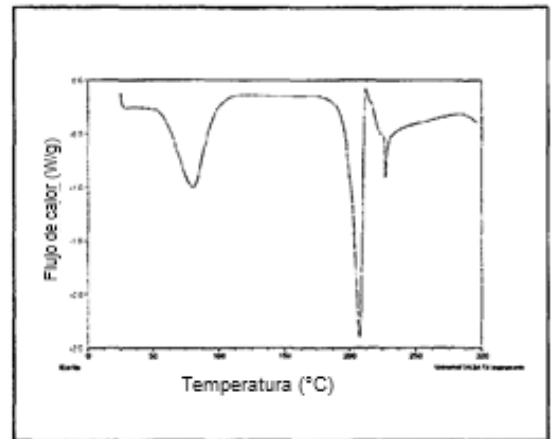
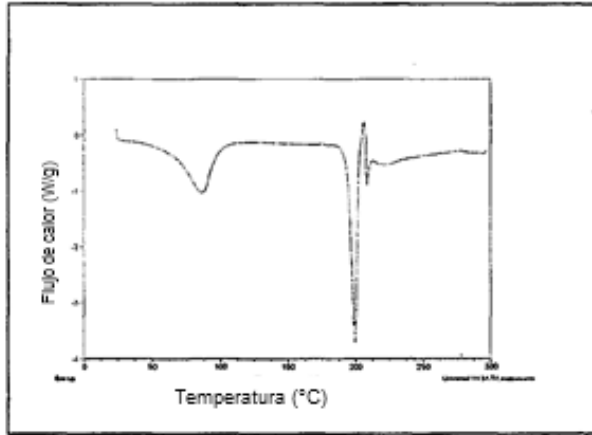


Figura 5 -Trazos de DSC de las sales mixtas monohidrato

Sal Hemi-(hemisuccinato, hemimalato) Sal Hemi-(hemifumarato, hemimalato)



Sal Hemi-(hemisuccinato, hemifumarato), Mezcla de Hemisuccinato Hemimalato y Sal Hemi-(hemisuccinato, hemimalato)

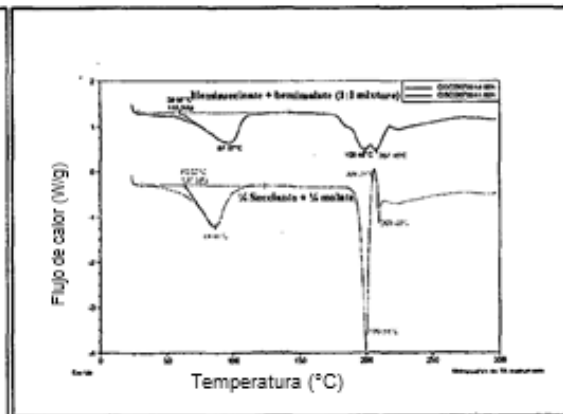
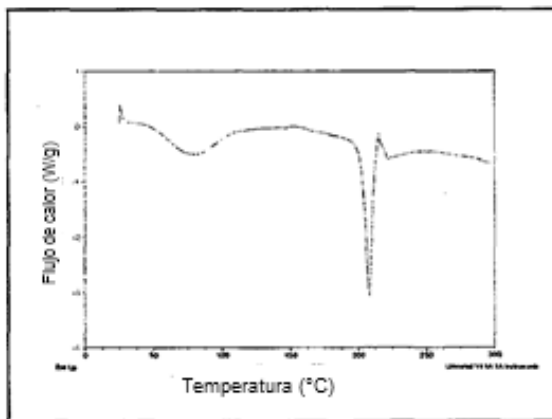


Figura 6

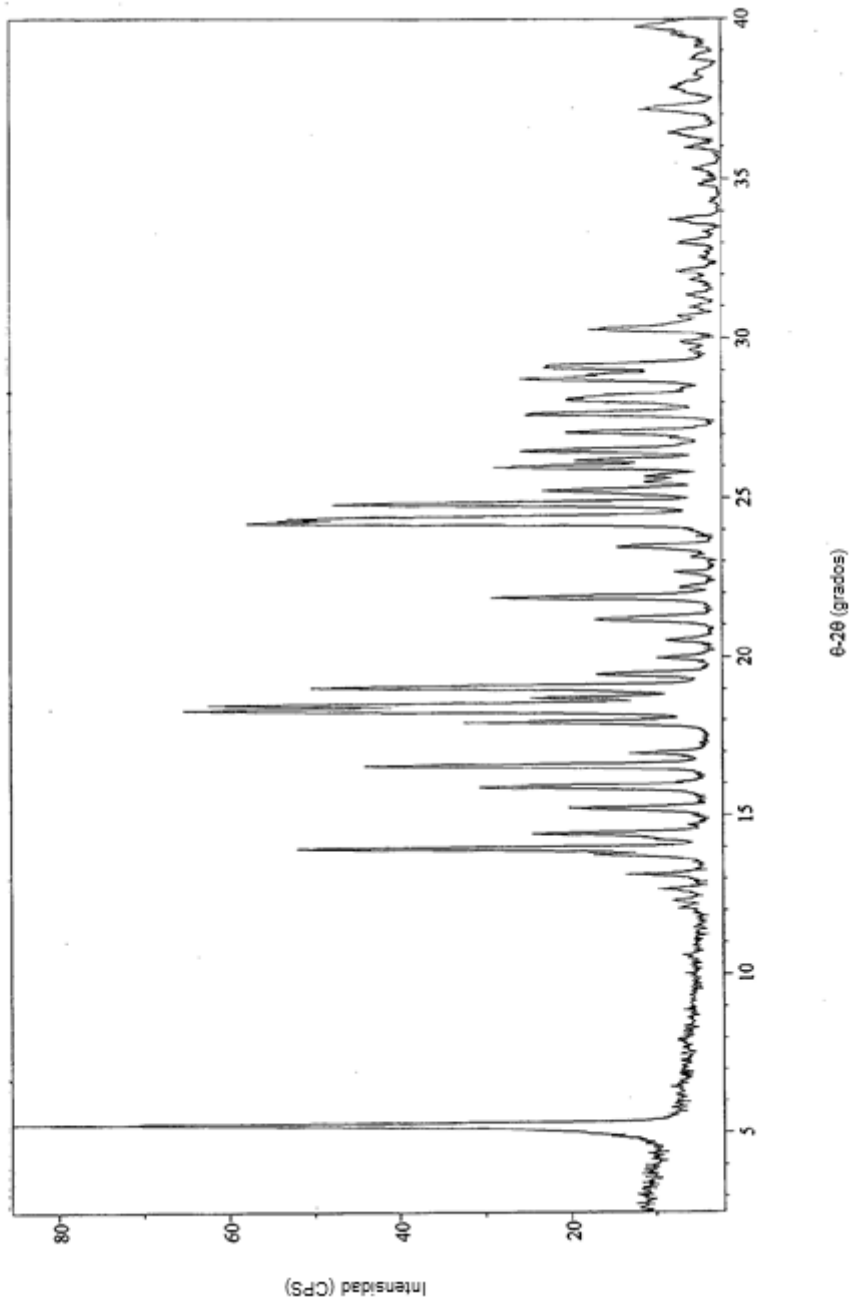


Figura 7

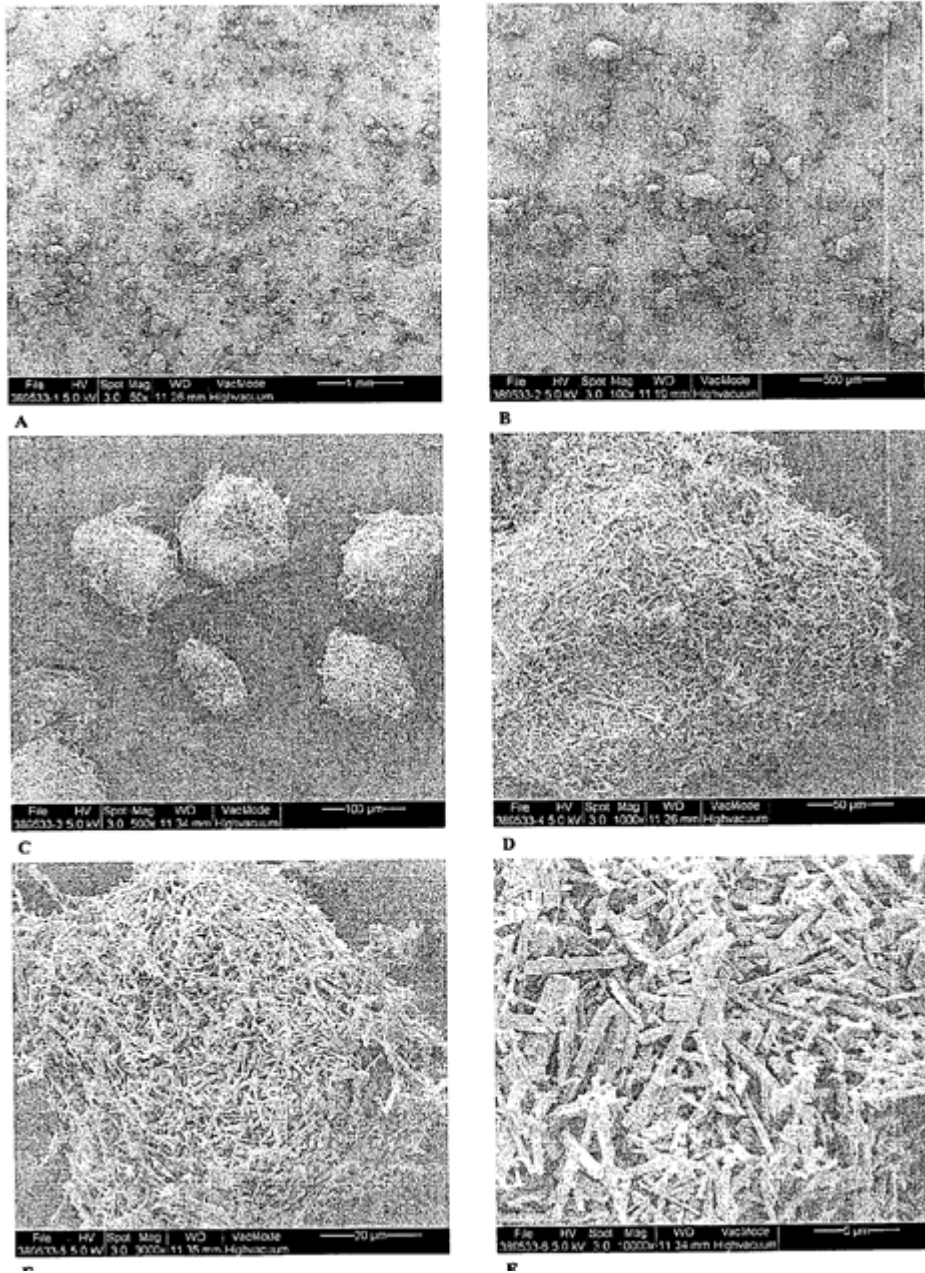


Figura 8

