

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 456**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/26** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2008 E 08750252 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2155677**

54 Título: **Monosales clorhídricas de un inhibidor de histona desacetilasa**

30 Prioridad:

**14.05.2007 EP 07108176**

**14.05.2007 US 917821 P**

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

**23.12.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**

**TURNHOUTSEWEG 30**

**2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**DICKENS, JULIUS W.J.;**

**HOUPIIS, IOANNES NICOLAOS;**

**LANG, YOLANDE LYDIA;**

**LEYS, CARINA;**

**STOKBROEKX, SIGRID CARL MARIA y**

**WEERTS, JOHAN ERWIN EDMOND**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 525 456 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**

Monosales clorhídricas de un inhibidor de histona desacetilasa

**5 Campo de la invención**

Esta invención se refiere al compuesto intermedio de fórmula (XI), a un proceso para su preparación, a un proceso para la preparación de otro compuesto intermedio de fórmula (XVIII) que puede convertirse en el compuesto conocido como JNJ-26481585, y al uso del compuesto de fórmula (XI) en el proceso para la preparación del compuesto intermedio de fórmula (XVIII).

**Técnica anterior**

Muchos sólidos farmacéuticos puede existir en diferentes formas físicas, por ejemplo en una forma amorfa, en una o varias formas de cristal (por ejemplo formas anhidras o solvatadas), en forma de mezcla de diferentes formas de cristal, o como mezcla de una forma amorfa y forma(s) de cristal.

Una forma amorfa es una forma en la que no existe un orden a larga distancia tridimensional. En la forma amorfa la posición de las moléculas unas con respecto a las otras es esencialmente aleatoria, es decir sin una disposición regular de las moléculas en una estructura de red cristalina. Los materiales amorfos y desordenados a menudo tienen propiedades mejoradas, pero generar y establecer este estado puede suponer un gran desafío.

Una forma de cristal o cristalina es la forma en la que la posición de las moléculas unas con respecto a las otras está organizada según una estructura de red cristalina tridimensional. Las formas cristalinas incluyen normalmente polimorfos y pseudopolimorfos. Los polimorfos son formas cristalinas diferentes del mismo compuesto que resultan de la disposición diferente de las moléculas en el estado sólido. Polimorfos diferentes tienen estructuras de cristal diferentes debido a un empaquetamiento diferente de las moléculas en la red cristalina. Esto da como resultado una simetría de cristal y/o parámetros de celda unitaria diferentes. Los polimorfos difieren entre sí en sus parámetros fisicoquímicos pero no en su composición química. Habitualmente es difícil controlar el polimorfismo y plantea desafíos para los expertos en galénica. Pseudopolimorfos, también denominados solvatos, son un caso particular de formas cristalinas en estado sólido en las que están presentes o incorporadas cantidades o bien estequiométricas o bien no estequiométricas de moléculas de disolvente en la estructura de red cristalina del compuesto. Un solvato de agua también se denomina un hidrato.

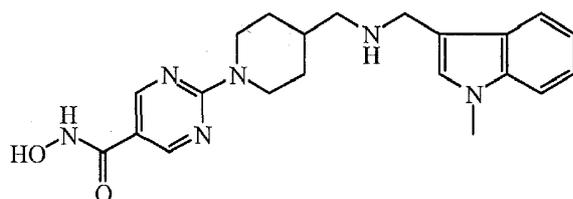
La química de estado sólido es de interés para la industria farmacéutica y especialmente para la implicada en el desarrollo de formas de dosificación adecuadas. Por ejemplo, las transformaciones del estado sólido pueden afectar gravemente a la estabilidad de fármacos (vida útil de almacenamiento). Una forma sólida farmacéutica metaestable puede cambiar para dar una estructura cristalina (por ejemplo de amorfa a cristalina) o solvatarse/desolvatarse en respuesta a cambios en las condiciones del entorno, el procesamiento o a lo largo del tiempo.

Diferentes formas de cristal o forma amorfa del mismo fármaco pueden tener diferencias sustanciales en propiedades farmacéuticamente importantes tales como velocidades de disolución, solubilidad termodinámica y biodisponibilidad. La velocidad de disolución de un principio activo en el líquido estomacal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas puesto que impone un límite superior sobre la velocidad a la que un principio activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente. Por tanto, la velocidad de disolución es una consideración en la formulación de formas de dosificación sólidas y medicamentos líquidos tales como jarabes y elixires.

Asimismo, cristales o forma amorfa diferentes pueden tener diferentes propiedades de procesamiento, tales como higroscopía, fluidez, compactación, y similares, que podrían afectar a su idoneidad como principios activos para su producción comercial.

Durante el desarrollo clínico de fármacos, si la forma polimórfica no se mantiene constante, la forma de dosificación exacta usada o estudiada puede no ser comparable entre lotes. También es deseable tener procesos para producir un compuesto con la forma polimórfica seleccionada con alta pureza cuando el compuesto se usa en estudios clínicos o productos comerciales puesto que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos no deseados. Determinadas formas polimórficas pueden presentar un aumento de la estabilidad termodinámica o pueden fabricarse más fácilmente con alta pureza en grandes cantidades, y por tanto son más adecuadas para la inclusión en formulaciones farmacéuticas.

JNJ-26481585 tiene la siguiente estructura:



El compuesto es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC).

- 5 El documento WO 2006/010750 publicado el 2 de febrero de 2006 da a conocer una forma amorfa de la sal JNJ-26481585.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> y una disal de HCl y proceso para obtenerlos.

En el esquema 1 se presenta la síntesis de la sal JNJ-26481585.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> tal como se describió originalmente en el documento WO 97/21701.

10

En el mismo, en la etapa 1 se prepararon productos intermedios de fórmula (III) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (I) con el carboxaldehído de fórmula (II), en presencia de tetrahidrobórato de sodio, en metanol.

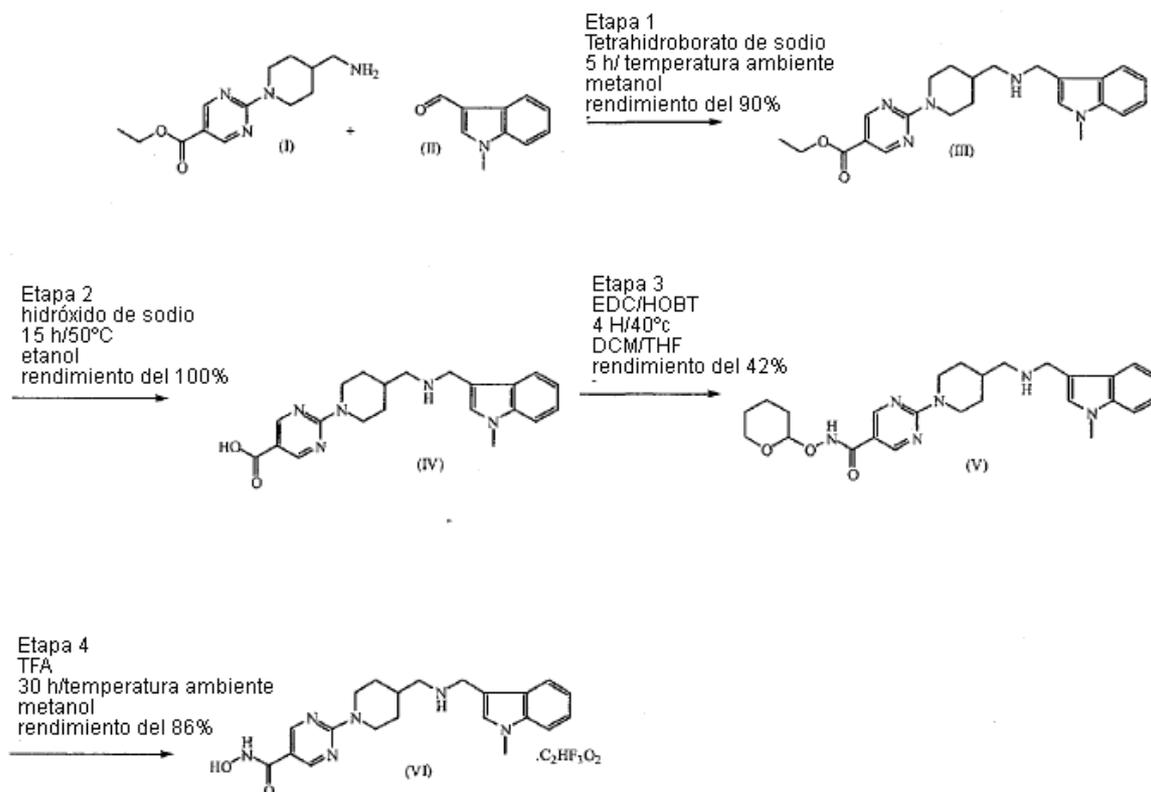
- 15 En la etapa 2 se prepararon productos intermedios de fórmula (IV) se prepararon haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (III) con hidróxido de sodio en etanol.

En la etapa 3, se prepararon productos intermedios de fórmula (V) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina, en presencia de reactivos apropiados tales como monoclorhidrato de *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDC) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBT). La reacción se realizó en una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano.

20

En la etapa 4, se preparó la sal C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> del ácido hidroxámico de fórmula (VI) haciendo reaccionar el producto intermedio de fórmula (V) con ácido trifluoroacético. Dicha reacción se realizó en metanol.

25



Esquema 1

- 30 Alternativamente, se preparó la sal JNJ-26481585.2HCl tal como se describió originalmente en el documento WO 97/21701, haciendo reaccionar el producto intermedio de fórmula (III), con hidroxilamina, en presencia de hidróxido

de sodio. Dicha reacción se realiza en metanol, se preparó la conversión adicional para dar la disal de HCl en etanol.

El proceso dado a conocer en el documento WO 2006/010750 no es adecuado para la producción a gran escala como consecuencia de rendimientos bajos y una alta cantidad de impurezas en las diferentes etapas de procesamiento, que por consiguiente requieren varias etapas cromatográficas. La purificación de compuestos usando cromatografía es costosa y perjudicial para el medio ambiente debido al consumo de disolvente y al equipo especializado requerido para realizar una cromatografía a gran escala.

El problema solucionado por la presente invención es el aporte de formas cristalinas novedosas de monosales de HCl y un hidrato de monosal de HCl de JNJ-26481585. Otro aspecto de la presente invención es un proceso en el que la sal de HCl cristalina novedosa y la forma de hidrato de la sal de HCl se obtienen con un alto rendimiento y alta pureza. Las propiedades ventajosas de las presentes formas de HCl son propiedades fisicoquímicas superiores incluyendo su naturaleza no higroscópica y estabilidad química que permiten la capacidad farmacológica de este compuesto.

### Descripción de las figuras

La figura 1 es una representación del espectro de infrarrojos (IR) de la forma I.

La figura 2 es una representación del patrón difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma I.

La figura 3 es una curva de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma I.

La figura 4 es el cambio de peso de la forma I en función de la humedad relativa.

La figura 5 es la representación de la curva adsorción-desorción (ADS/DES) de la forma I.

La figura 6 es una representación del espectro de IR de la forma II.

La figura 7 es una representación del patrón de XRPD de la forma II.

La figura 8 es la curva de DSC de la forma II.

La figura 9 es el cambio de peso de la forma II en función de la humedad relativa.

La figura 10 es una representación de la curva ADS/DES de la forma II.

La figura 11 es una representación del espectro de IR de la forma hidratada.

La figura 12 es una representación del patrón de XRPD de la forma hidratada.

La figura 13 es una superposición de patrón de XRPD de estudios de conversión de suspensiones espesas de la forma I y la forma II en etanol a diferentes temperaturas.

La figura 14 es una superposición de patrón de XRPD de estudios de conversión de suspensiones espesas de la forma I y la forma II en etanol/agua (90/10, % v/v) a diferentes temperaturas.

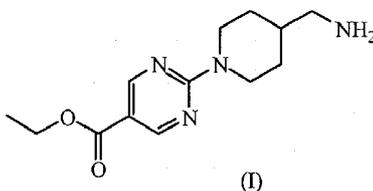
La figura 15 es una superposición de patrón de XRPD de estudios de conversión de suspensiones espesas de la forma I y la forma II en agua a diferentes temperaturas.

La figura 16 es una superposición de patrón de XRPD de estudios de conversión de suspensiones espesas del hidrato en etanol a diferentes temperaturas.

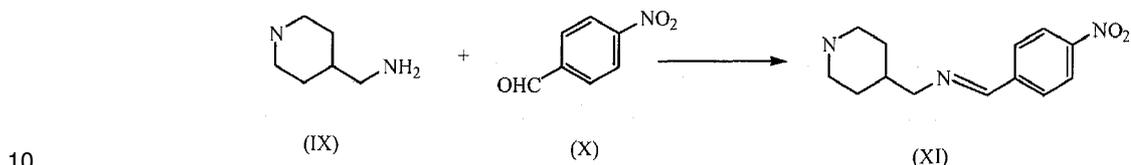
### Descripción de la invención

Preparación de los productos intermedios

#### A. PREPARACIÓN DEL PRODUCTO INTERMEDIO DE FÓRMULA (I)

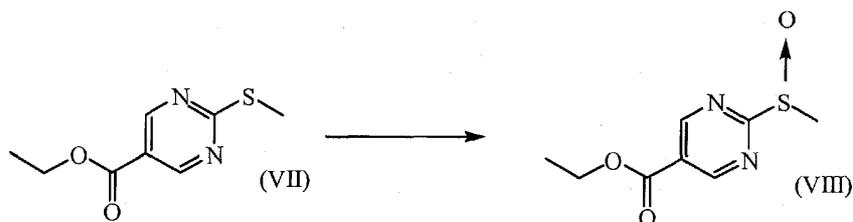


5 a) El producto intermedio de fórmula (XI) puede prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IX) con un producto intermedio de fórmula (X) en presencia de un disolvente adecuado tal como un disolvente hidrocarbonado polar o apolar no prótico por ejemplo tolueno, cloruro de metileno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares. Pueden usarse otros aldehídos aromáticos o alifáticos en el proceso. Esta reacción también puede realizarse en disolventes próticos por ejemplo metanol, etanol, isopropanol y similares. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 25°C y 60°C, preferiblemente a una temperatura de 45°C. No se recomiendan temperaturas mayores debido a la posible inestabilidad del producto intermedio de fórmula (X).



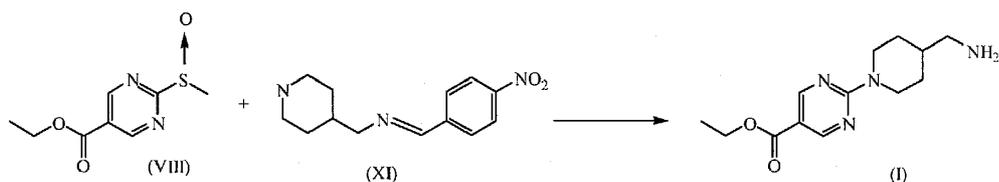
15 b) El producto intermedio de fórmula (VIII) puede prepararse convirtiendo el producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un oxidante adecuado tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA), en un disolvente adecuado tal como un disolvente hidrocarbonado polar o apolar no prótico por ejemplo tolueno, cloruro de metileno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre -20°C y 40°C, preferiblemente a una temperatura de entre 0°C y 5°C, más preferiblemente a 0°C. A temperaturas mayores el ácido meta-cloroperoxibenzoico es inestable y los productos intermedios de fórmula (VIII) pueden descomponerse. La conversión completa del producto intermedio (VII) para dar el producto intermedio (VIII) puede obtenerse mediante la adición de la cantidad apropiada de MCPBA. Por tanto la cantidad de MCPBA es preferiblemente > 1 equivalente.

20



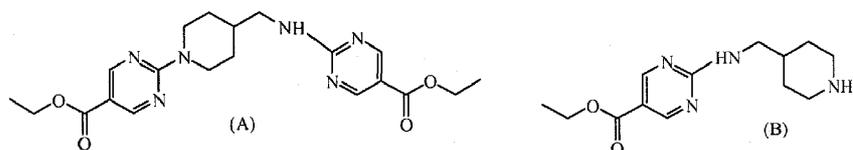
25 c) El producto intermedio de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar el producto intermedio de fórmula (VIII) con el producto intermedio de fórmula (XI) en presencia de un disolvente adecuado tal como un disolvente hidrocarbonado polar o apolar no prótico o mezcla del mismo por ejemplo tolueno, cloruro de metileno, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, una mezcla de diisopropiletilamina u otras bases de amina terciaria y acetato de etilo y similares. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre -20°C y 40°C, preferiblemente a una temperatura de entre 0°C y 5°C, más preferiblemente a 0°C con calentamiento hasta 25°C.

30



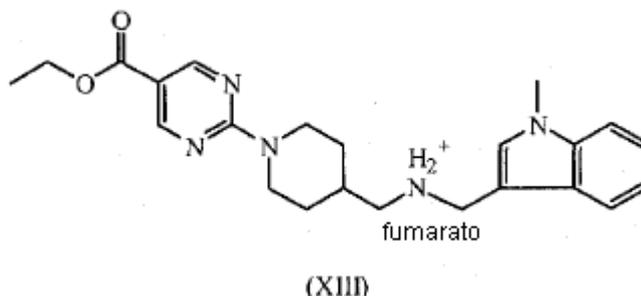
35 Esta síntesis con la protección temporal de la aminopiperidina de fórmula (IX) con el p-nitrobenzaldehído de fórmula (X) con la formación del producto intermedio de fórmula (XI), permite la reacción preferente del nitrógeno del anillo más sustituido. Si no se realiza esta protección, se forman grandes cantidades del dímero (A) e isómero (B) ya que ambos nitrógenos del producto intermedio de fórmula (IX) reaccionarán con el producto intermedio de fórmula (VIII). El calentamiento de la mezcla de reacción durante la noche garantiza la reacción completa del producto intermedio de fórmula (XI) para dar el producto intermedio de fórmula (I) y conversión completa de cualquier producto intermedio de fórmula (IX) restante para dar el dímero (A) que, junto con el MCPBA restante, puede eliminarse fácilmente en el tratamiento final ácido posterior.

40

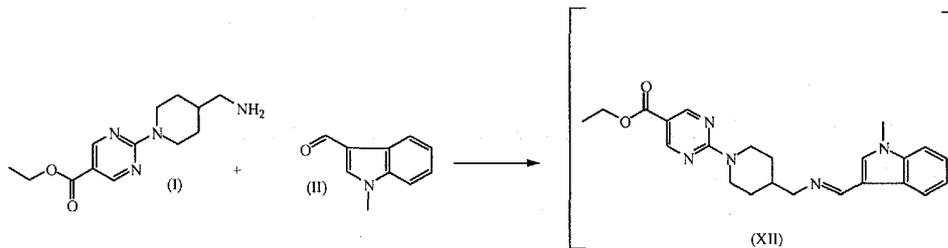


Una realización de la presente invención comprende el producto intermedio de fórmula (XI).

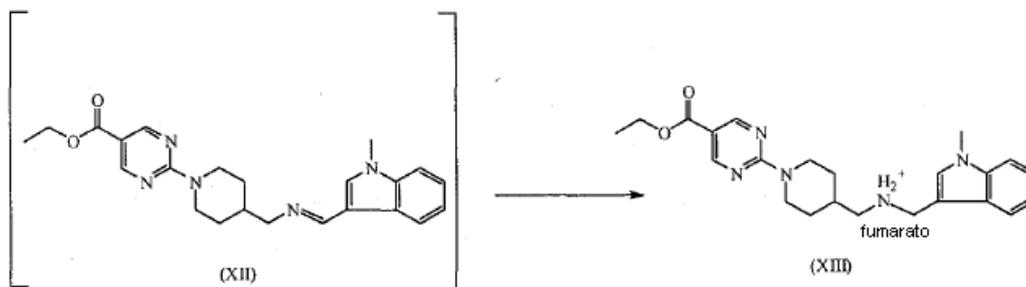
B. PREPARACIÓN DEL PRODUCTO INTERMEDIO DE FÓRMULA (XIII)



- 5 a) El producto intermedio de fórmula (XII) puede prepararse haciendo reaccionar el producto intermedio de fórmula (I) con el producto intermedio de fórmula (II) en un disolvente adecuado. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 50°C y 150°C, preferiblemente a una temperatura de 110°C (temperatura de reflujo del tolueno). Se requiere la eliminación por azeotropo de agua para que avance esta reacción. Como disolvente puede usarse un disolvente hidrocarbonado polar o apolar no prótico, tal como tolueno, acetato de isopropilo y similares. Estos disolventes forman bien azeotropos con agua.
- 10



- 15 b) el producto intermedio de fórmula (XII) se trata con tetrahidrobtorato de sodio en un disolvente adecuado tal como disolventes hidrocarbonados polares o apolares no próticos y próticos y mezclas de los mismos por ejemplo tolueno, acetato de isopropilo, etanol, metanol, isopropanol y similares. La reducción con tetrahidrobtorato de sodio puede producirse a entre 0°C y 50°C, preferiblemente a 10°C. Se prefiere temperatura baja durante la reducción para evitar la formación de impurezas sobrerreducidas
- 20 c) Posteriormente, se realiza la formación de sal con ácido fumárico en una mezcla de acetona/etanol con el 5% v/v de agua, con la formación del producto intermedio de fórmula (XIII).



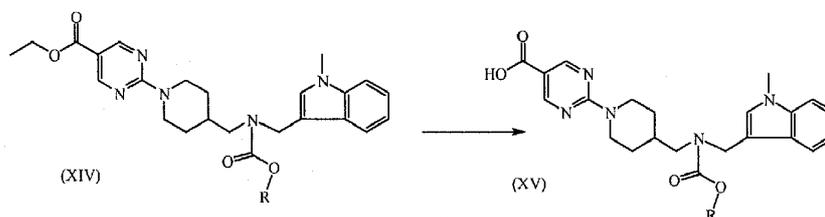
- 25 Una realización de la presente invención comprende la sal de fumarato de fórmula (XIII).

C. PREPARACIÓN DEL PRODUCTO INTERMEDIO DE FÓRMULA (XVIII)

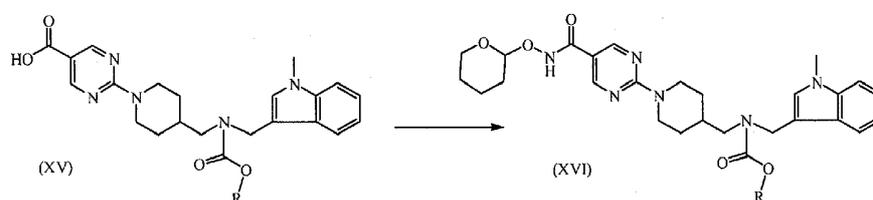
- 30 En un primer intento de encontrar un método de síntesis mejor para la producción de JNJ-26481585, se hizo reaccionar el producto intermedio de fórmula (III) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina, en presencia de una base y un disolvente pero sin reactivo de acoplamiento. Este intento no fue satisfactorio.

- 35 En un segundo intento se intentó proteger los restos amino y ácido hidroxámico con grupos protectores lábiles en medio ácido con el fin de efectuar desprotección-formación de sal simultáneas. Por tanto el producto intermedio de fórmula (XIII) se convirtió en la base libre, dando el producto intermedio de fórmula (III) y se convirtió además en el producto intermedio de fórmula (XIV), en la que R es butilo terciario, bencilo o fulveneilo seguido por hidrólisis con

NaOH en etanol y aislamiento del producto intermedio de fórmula (XV) mediante acidificación y cristalización directamente en la mezcla de reacción.

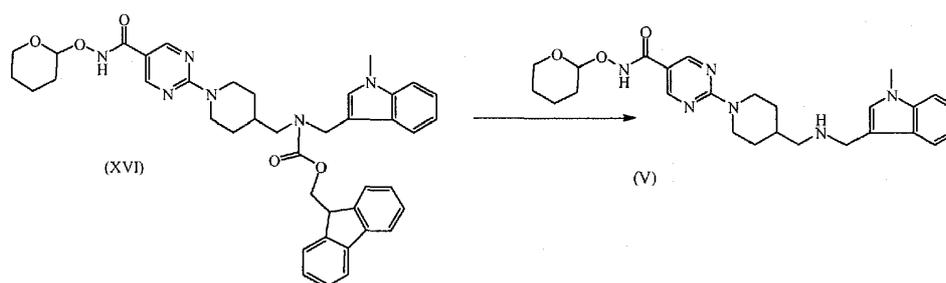


5 El acoplamiento del producto intermedio de fórmula (XV) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina en condiciones de acoplamiento de aminoácidos convencionales (EDC, HOBT, trietilamina, tetrahidrofurano) proporcionó el producto intermedio de fórmula (XVI) con un rendimiento excelente. La reacción de acoplamiento para productos intermedios de fórmula (XV) en la que R es fulvenilo provocó algo de escisión del grupo fulvenilo debido a la trietilamina necesaria para el acoplamiento óptimo.



15 Entonces se realizaron intentos para desproteger el producto intermedio de fórmula (XVI), en la que R es butilo terciario, en una variedad de condiciones (disolventes: etanol, acetato de etilo, tolueno, acetona, metil isobutil cetona, dimetilformamida; ácidos: ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético). Desafortunadamente o bien a temperatura ambiental (2-3 horas) o bien a 50°C (10 min) los únicos productos observados fueron productos de la escisión del resto indol.

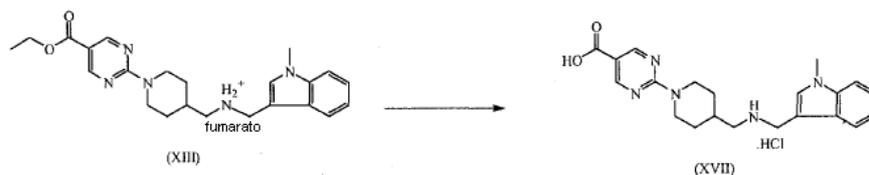
20 Se intentó la hidrogenólisis de productos intermedios de fórmula (XVI), en la que R es bencilo, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono y se juzgó que no era satisfactoria debido a la escisión competitiva (de hasta el 20%) del enlace N-O sobre el producto de ácido hidroxámico. Por otro lado, la escisión del grupo fulvenilo del producto intermedio de fórmula (XVI), en la que R es fulvenilo, denominado en el presente documento producto intermedio de fórmula (XVI-a) en condiciones suaves y atrapando el subproducto fulveno usando tiol-gel de sílice fue satisfactoria. La amina libre correspondiente de



30 a) Finalmente, puede obtenerse la base libre del producto intermedio (XIII) mediante una neutralización con hidróxido de sodio acuoso y extracción en metiltetrahidrofurano. La fase orgánica que contiene la base libre se somete entonces a una hidrólisis básica con 3 equivalentes molares de hidróxidos de sodio en agua a reflujo. La sal de sodio en la fase acuosa se separa entonces de la fase de metiltetrahidrofurano y se acidifica con 5 equivalentes molares de HCl a 10°C.

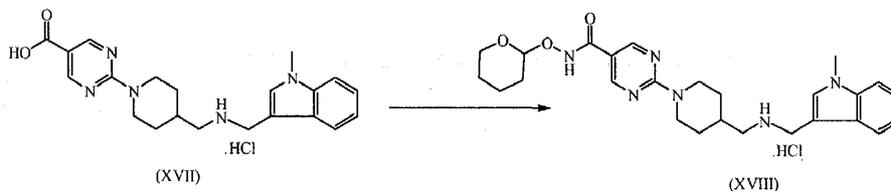
35 El producto intermedio de fórmula (XVII) puede tener un contenido en agua variable. Inmediatamente tras el secado el contenido en agua es del 0,7%. Cuando se dejó la muestra 24 h en la atmósfera, el contenido en agua aumentó y se estabilizó al 8% de agua, lo que representa 2 moles de agua.

40



b) El efecto del agua en el producto intermedio (XVII) es crucial, ya que la siguiente reacción de acoplamiento requiere una cantidad específica de agua para que sea satisfactoria. La cantidad de agua en el producto intermedio (XVII) es preferiblemente de entre el 15 y el 25% v/v, lo más preferiblemente de aproximadamente el 16% v/v.

Los productos intermedios de fórmula (XVIII) pueden prepararse haciendo reaccionar el producto intermedio de fórmula (XVII) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina, en presencia de reactivos apropiados tales como monohidrócloruro de *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDC) como reactivo de acoplamiento. La reacción puede realizarse en disolventes hidrocarbonados polares o apolares no próticos y próticos y mezclas de los mismos por ejemplo metiltetrahidrofurano, dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), tolueno, isopropanol, etanol, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropanol, mezcla de los mismos y mezcla de uno o más de los diferentes disolventes con agua, preferiblemente una mezcla de acetato de etilo y etanol, más preferiblemente una mezcla de acetato de etilo, etanol y agua. La temperatura durante la reacción puede ser de entre 10°C - 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente.



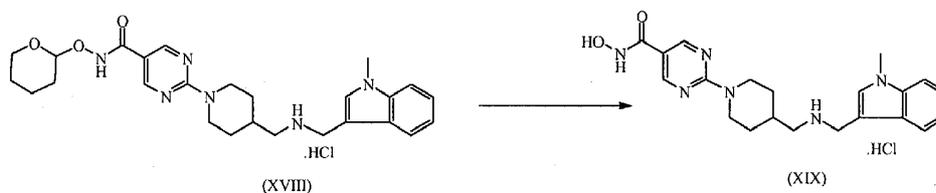
La reacción es rápida y completa cuando está presente suficiente agua. La reacción es más lenta en condiciones secas, están presentes más impurezas y la velocidad de reacción hacia el producto disminuye.

c) El producto intermedio con fórmula (XVIII) puede disolverse en un disolvente tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, preferiblemente dimetilacetamida. La adición de un codisolvente permite que cristalice el producto. Pueden usarse codisolventes tales como acetona, metil isobutil cetona o metil etil cetona, preferiblemente metil isobutil cetona. La purificación puede realizarse a una temperatura de entre 25°C-90°C, preferiblemente de entre 50°C y 70°C. El tiempo de cristalización no debe ser de más de 5 h. A temperaturas mayores o periodos de cristalización más largos, el rendimiento del producto final disminuye. La recristalización puede realizarse en un disolvente tal como etanol en presencia de un codisolvente tal como metil etil cetona a una temperatura de entre 50°C y 70°C, preferiblemente a 70°C.

Una realización de la presente invención comprende las sales clorhídricas de fórmula (XVII) y (XVIII)

#### Preparación de formas cristalinas

El producto intermedio de fórmula (XVIII) puede convertirse en la sal de HCl de fórmula (XIX) añadiendo ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol mientras la mezcla de reacción está a la temperatura deseada.



En el presente documento se da a conocer un proceso para preparar la forma I de monosal de HCl cristalina que comprende:

a) disolver compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente alcohólico que contiene menos del 0,1% p/p de agua, mientras se calienta el disolvente hasta entre 50°C y 70°C, preferiblemente 50°C y 60°C;

b) añadir ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y

c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura a entre 50°C y 70°C, preferiblemente entre 50°C y 60°C, más preferiblemente a 55°C.

5 En una realización, el proceso mencionado en el párrafo anterior para preparar la forma I comprende añadir etanol o metanol en una concentración de entre 10,3 y 20,6 l/mol, preferiblemente en una concentración de 10,3 l/mol.

En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma I comprende en la etapa a) disolver el compuesto en un intervalo de tiempo de 30 min a 3 h, preferiblemente en un intervalo de tiempo de 30 min a 45 min.

10 En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma I comprende en la etapa b) añadir ácido clorhídrico a una concentración de 0,05 a 0,4 equivalentes de HCl concentrado preferiblemente a una concentración de entre 0,05 y 1,1 equivalentes, preferiblemente a una concentración de entre 0,05 y 0,4 equivalentes.

15 En otra realización, el proceso mencionado en los párrafos 1 a 3 anteriores para preparar la forma I comprende en la etapa b) añadir ácido clorhídrico a una concentración de 0,03 a 0,07 equivalentes de HCl (1 molar) preferiblemente a una concentración de entre 0,03 y 0,05 equivalentes.

20 En otra realización, el proceso mencionado en los párrafos 1 a 3 anteriores para preparar la forma I comprende en la etapa b) añadir ácido clorhídrico a una concentración de 0,03 a 0,05 equivalentes de HCl en isopropanol.

En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma I comprende en la etapa c) disolver el compuesto en un intervalo de tiempo de 30 min a 3 h, preferiblemente en un intervalo de tiempo de 30 min a 45 min.

25 En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma I comprende en la etapa c) agitar la mezcla entre 30 min y 16 h, preferiblemente durante 16 h.

30 También se da a conocer un proceso para preparar la forma hidratada que comprende:

a) disolver el compuesto de fórmula (XVIII) en una mezcla de etanol/agua o metanol/agua que comprende más del 5% de agua, mientras se calienta el disolvente hasta entre 50°C y 70°C, preferiblemente 50°C y 60°C;

35 b) añadir ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y

c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura a entre 50°C y 70°C, preferiblemente entre 50°C y 60°C, más preferiblemente a 55°C.

40 En una realización, el proceso mencionado en el párrafo anterior para preparar la forma hidratada comprende añadir etanol o metanol en una concentración de entre 10,3 y 20,6 l/mol, preferiblemente en una concentración de 10,3 l/mol.

45 En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma hidratada comprende en la etapa a) disolver el compuesto en un intervalo de tiempo de 30 min a 3 h, preferiblemente en un intervalo de tiempo de 30 min a 45 min.

50 En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma hidratada comprende en la etapa b) añadir ácido clorhídrico a una concentración de 0,05 a 0,4 equivalentes de HCl concentrado preferiblemente a una concentración de entre 0,05 y 1,1 equivalentes, preferiblemente a una concentración de entre 0,05 y 0,4 equivalentes.

55 En otra realización, el proceso mencionado en los párrafos 1 a 3 anteriores para preparar la forma hidratada comprende en la etapa b) añadir ácido clorhídrico a una concentración de 0,03 a 0,07 equivalentes de HCl (1 molar) preferiblemente a una concentración de entre 0,03 y 0,05 equivalentes.

60 En otra realización, el proceso mencionado en los párrafos 1 a 3 anteriores para preparar la forma hidratada comprende en la etapa b) añadir ácido clorhídrico a una concentración de 0,03 a 0,05 equivalentes de HCl en isopropanol.

En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma hidratada comprende en la etapa c) disolver el compuesto en un intervalo de tiempo de 30 min a 3 h, preferiblemente en un intervalo de tiempo de 30 min a 45 min.

65 En otra realización, el proceso mencionado anteriormente para preparar la forma hidratada comprende en la etapa c) agitar la mezcla entre 30 min y 16 h, preferiblemente durante 16 h.

También se dan a conocer procesos de formación de suspensión espesa para preparar la forma I que comprenden:

- 5 - formar una suspensión espesa de la forma II en un disolvente seleccionado de etanol o metanol a una temperatura de al menos 50°C, preferiblemente a 70°C o mayor; o
- formar una suspensión espesa de una mezcla de la forma I y la forma II en un disolvente seleccionado de etanol o metanol a una temperatura de al menos 50°C, preferiblemente a 70°C o mayor.

10 En otra realización, los procesos de formación de suspensión espesa mencionados anteriormente para preparar la forma I pueden comprender el 10% de agua, preferiblemente < 2% de agua, lo más preferiblemente < 0,07% de agua.

15 En otra realización, los procesos de formación de suspensión espesa para preparar la forma I comprenden además agitar durante al menos de 4 a 7 días.

También se dan a conocer procesos de formación de suspensión espesa para preparar la forma hidratada que comprenden:

20 - formar una suspensión espesa de la forma II en una mezcla de etanol/agua o metanol/agua que comprende al menos el 10% de agua;

- formar una suspensión espesa de una mezcla de la forma I y la forma II en una mezcla de etanol/agua o metanol/agua que comprende al menos el 10% de agua;

25 - formar una suspensión espesa de una mezcla de la forma I y la forma II en un medio acuoso que comprende al menos el 90% de agua.

30 En otra realización, los procesos de formación de suspensión espesa para preparar la forma hidratada comprenden además agitar durante de 4 a 7 días.

35 En otra realización, los procesos para preparar la forma I comprenden además filtrar los precipitados obtenidos tras formar una suspensión espesa de la forma II en un disolvente alcohólico, o tras formar una suspensión espesa de una mezcla de la forma I y la forma II en un disolvente tal como se indicó anteriormente.

40 En otra realización, los procesos de formación de suspensión espesa para preparar la forma I comprenden además, tras la etapa de filtración del párrafo anterior, lavar los precipitados filtrados obtenidos tras formar una suspensión espesa de la forma II en un disolvente alcohólico, o tras formar una suspensión espesa de una mezcla de la forma I y la forma II en un disolvente tal como se indicó anteriormente, en los que la etapa de lavado se realiza con el mismo disolvente empleado durante la etapa de formación de suspensión espesa.

45 Para la preparación de cualquiera de las formas de la presente invención, que se realiza a partir de una disolución del compuesto de fórmula (XVIII), los expertos en la técnica deben reconocer que la forma sólida del material de partida no influye sobre la forma sólida del producto final y el control de la forma sólida resultante se realiza mediante el control de los parámetros del proceso.

También se dan a conocer los procesos anteriores para preparar la forma I que comprenden entre la etapa a) y b) sembrar la mezcla con la forma I.

50 También se dan a conocer los procesos anteriores para preparar la forma hidratada que comprenden entre la etapa a) y b) sembrar la mezcla con la forma I.

También se da a conocer un proceso en el que la forma cristalina obtenida se aísla por filtración o centrifugación, opcionalmente combinado con lavado y secado.

55 El material de partida usado para los procesos descritos en el presente documento puede ser cualquier forma cristalina del compuesto de fórmula (XVIII).

60 Con el término "compuestos de la presente invención" quiere decirse un compuesto de fórmula (XI), (XIII), (XVII), (XVIII) o (XIX).

65 En una realización, los disolventes empleados en la preparación de las formas cristalinas son disolventes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, los disolventes empleados en la preparación de las formas cristalinas de la presente invención son disolventes farmacéuticamente no aceptables puesto que también pueden encontrar su uso en la preparación de polimorfos farmacéuticamente aceptables.

El proceso para la producción de las formas de cristal incluye normalmente obtener un material sólido cristalino a partir de una disolución o dispersión del compuesto de fórmula (XIX) en un medio disolvente, o a partir de la formación de una suspensión espesa del compuesto de fórmula (XIX).

5 Un experto en la técnica apreciará que las condiciones con respecto a la cristalización pueden modificarse con el fin de mejorar el proceso de cristalización o para inducir la precipitación, y sin afectar a la forma del polimorfo obtenido. Estas condiciones pueden incluir llevar la disolución, dispersión o suspensión espesa del compuesto de fórmula (XVIII) o (XIX) y el/los disolvente(s) hasta una concentración deseada, llevar dicha disolución, dispersión o suspensión espesa hasta una temperatura deseada, añadir la concentración deseada de ácido clorhídrico, añadir  
10 simientes de cristal, efectuar cualquier presión adecuada, eliminar y/o separar cualquier material no deseado o impurezas, secar los cristales formados para obtener los polimorfos en un estado sólido, si se desea tal estado.

Una manera preferida de inducir la precipitación es reducir la solubilidad de los compuestos de la invención. La solubilidad del compuesto puede reducirse, por ejemplo, añadiendo un anti-disolvente.

15 Llevar la disolución, dispersión o suspensión espesa de los compuestos de la invención y disolventes hasta una concentración deseada no implica necesariamente un aumento en la concentración de los compuestos de la invención. En determinados casos, puede ser preferible una disminución o ningún cambio en la concentración del compuesto de la invención. Las técnicas usadas para obtener una concentración deseada son aquellas comunes en la técnica, por ejemplo, evaporación mediante destilación atmosférica, destilación a vacío, destilación fraccionada, destilación por azeotropo, evaporación en película, calentamiento, enfriamiento, otras técnicas bien conocidas en la técnica y combinaciones de las mismas. Un proceso opcional para obtener una concentración deseada también puede implicar la saturación de la disolución de los compuestos de la invención y disolventes, por ejemplo, añadiendo un volumen suficiente de un no disolvente a la disolución para alcanzar el punto de saturación. Otras  
20 técnicas adecuadas para saturar la disolución incluyen, a modo de ejemplo, la introducción de compuesto de la invención adicional a la disolución y/o evaporación de una parte del disolvente de la disolución. Tal como se denomina en el presente documento, una disolución saturada abarca disoluciones en sus puntos de saturación o que superan sus puntos de saturación, es decir supersaturadas. Una disolución casi saturada se refiere a disoluciones que están cerca de la saturación pero que no han alcanzado sus puntos de saturación.

30 Una manera de mejorar los proceso de cristalización, en particular de acelerar la cristalización, es sembrando con un cristal del producto o raspando la superficie interior del recipiente de cristalización con una varilla de vidrio. Otras veces, la cristalización puede producirse espontáneamente sin ninguna inducción. La presente invención abarca tanto realizaciones en las que la cristalización de una forma particular del compuesto de fórmula (XIX) se produce espontáneamente como en las que se induce o acelera, excepto si tal inducción o aceleración es crítica para obtener una forma particular.

El término "sembrar" se refiere a la adición de un material cristalino para facilitar la cristalización. El término "simientes de cristal" significa polvo de una forma cristalina obtenida anteriormente del compuesto de fórmula (XIX).  
40 Simientes de cristal o material de siembra particular de la presente invención, que pueden ser útiles para preparar la forma I, son los siguientes:

- simientes de cristal de una mezcla de la forma I de compuesto (XIX) y el compuesto de fórmula (XVIII);

45 - simientes de cristal de la forma I; o

- simientes de cristal de la forma II.

50 Por llevar dicha disolución, dispersión o suspensión espesa hasta una temperatura deseada, se entenderán las acciones de calentar, enfriar o dejar a temperatura ambiental. El calentamiento de la disolución, dispersión o suspensión espesa puede ser necesario para disolver completamente los compuestos de la invención.

La eliminación y/o separación de cualquier material no deseado o impurezas puede realizarse mediante purificación, filtración, lavado, precipitación o técnicas similares. La separación, por ejemplo, puede realizarse mediante técnicas de separación sólido-líquido conocidas. En el presente proceso también pueden usarse procedimientos de filtración conocidos por los expertos en la técnica. Las filtraciones pueden realizarse, entre otros métodos, haciendo pasar la disolución, dispersión o suspensión espesa a través de papel, filtro de vidrio sinterizado u otro material de membrana, mediante centrifugación, o usando un filtro de estilo Buchner, filtro o placas de Rosenmund, o prensa de bastidor. Preferiblemente, la filtración en línea o filtración de seguridad pueden intercalarse ventajosamente en el  
60 proceso dado a conocer anteriormente, con el fin de aumentar la pureza de la forma polimórfica resultante. Adicionalmente, también pueden emplearse agentes de filtración tales como gel de sílice, Celite®, Arbolcel®, diatomita de Dicalite, o similares, para separar impurezas de los cristales de interés.

65 Los cristales obtenidos también pueden secarse, y tal proceso de secado puede usarse opcionalmente en los diferentes pasos de cristalización, si se aplica más de un paso de cristalización. Los procedimientos de secado incluyen todas las técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tales como calentamiento, aplicación de vacío,

circulación de aire o gas, adición de un desecante, liofilización, secado por pulverización, evaporación, o similares, o cualquier combinación de las mismas.

5 Los procesos para la cristalización de polimorfos del compuesto de fórmula (XIX) pueden abarcar múltiples combinaciones de técnicas y variaciones de las mismas. Como tales, y a modo de ejemplo, la cristalización de polimorfos del compuesto de fórmula (XIX) puede ejecutarse disolviendo, dispersando o formando una suspensión espesa del compuesto de fórmula (XIX) a una temperatura adecuada en el disolvente mediante lo cual parte de dicho disolvente se evapora aumentando la concentración del compuesto de fórmula (XIX) en dicha disolución, dispersión o suspensión espesa, enfriando dicha mezcla, y opcionalmente lavando y/o filtrando y secando los  
10 cristales resultantes del compuesto de fórmula (XIX). Opcionalmente, pueden prepararse polimorfos del compuesto de fórmula (XIX) disolviendo, dispersando o formando una suspensión espesa del compuesto de fórmula (XIX) en un medio disolvente, enfriando dicha disolución, dispersión o suspensión espesa y posteriormente filtrando y secando el polimorfo obtenido. Otro ejemplo de la preparación de formas de cristal del compuesto de fórmula (XIX) puede ser saturando el compuesto de fórmula (XIX) en el medio disolvente, y opcionalmente filtrando, lavando y secando los  
15 cristales obtenidos.

La formación de cristal también puede implicar más de un proceso de cristalización. En determinados casos, pueden realizarse ventajosamente una, dos o más etapas de cristalización adicionales por diferentes motivos, tales como, para aumentar la calidad de la forma de cristal resultante.  
20

Disolviendo, dispersando o formando una suspensión espesa del compuesto de la invención en el disolvente, pueden obtenerse diferentes grados de dispersión, tales como suspensiones, suspensiones espesas o mezclas; o preferiblemente obtenerse disoluciones de una sola fase homogéneas. El término "suspensión" se refiere a un sistema de dos fases que consiste en un sólido finamente dividido, en forma amorfa, cristalina, o mezclas de las mismas, dispersado (suspendido) en un líquido o medio de dispersión, habitualmente el disolvente. El término "suspensión espesa" se refiere a una suspensión formada cuando se mezcla una cantidad de polvo en un líquido en el que el sólido sólo es ligeramente soluble (o no soluble). "Formar una suspensión espesa" se refiere a la preparación de una suspensión espesa.  
25

30 Opcionalmente, el medio disolvente puede contener aditivos, por ejemplo uno o más agentes de dispersión, tensioactivos u otros aditivos, o mezclas de los mismos del tipo usado normalmente en la preparación de suspensiones cristalinas y que están bien documentados en la bibliografía. Los aditivos pueden usarse ventajosamente en la modificación de la forma de cristal aumentando la lenidad y disminuyendo el área superficial.

35 El medio disolvente que contiene el sólido puede agitarse opcionalmente durante un periodo de tiempo determinado, o agitarse vigorosamente usando, por ejemplo, una mezcladora de alta cizalladura o un homogeneizador o una combinación de éstos, para generara el tamaño de partícula deseado para el compuesto orgánico.

40 El control de la temperatura de precipitación y la siembra puede usarse adicionalmente para mejorar la reproducibilidad del proceso de cristalización, la distribución de tamaño de partícula y la forma del producto. Como tal, la cristalización puede efectuarse sin siembra con cristales del compuesto de fórmula (XIX) o preferiblemente en presencia de cristales del compuesto de fórmula (XIX), que se introducen en la disolución mediante siembra. La siembra también puede efectuarse varias veces a diversas temperaturas. La cantidad del material de simiente depende de la escala del experimento y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Normalmente, la cantidad de material de siembra es de aproximadamente el 0,1 al 1% en peso de la cantidad de material cristalino esperado de la reacción.  
45

El tiempo para la cristalización en cada etapa de cristalización dependerá de las condiciones aplicadas, las técnicas empleadas y/o los disolventes usados.  
50

La descomposición de partículas grandes o agregados de partículas tras la conversión en cristal puede realizarse adicionalmente con el fin de obtener un tamaño de partícula deseado y homogéneo. Por consiguiente, los cristales, agregados de polvo y polvo grueso de las formas polimórficas del compuesto de fórmula (XIX) pueden molerse opcionalmente y clasificarse por tamaño tras someterse a conversión. Moler o triturar se refiere a descomponer físicamente las partículas grandes o agregados de partículas usando métodos y aparatos bien conocidos en la técnica para la reducción del tamaño de partícula de polvos. Los tamaños de partícula resultantes pueden oscilar entre milímetros y nanómetros, es decir proporcionando nanocristales, microcristales.  
55

Un aparato preferido para moler o triturar es un molino de chorro o micronizador, debido a su capacidad para producir partículas de tamaño pequeño en una distribución de tamaño estrecha. Los micronizadores usan la energía cinética de colisión entre partículas suspendidas en una corriente de fluido que se mueve rápidamente para romper las partículas. Un chorro de aire es un molino de chorro preferido. Las partículas suspendidas se inyectan a presión en una corriente de partículas recirculante. Las partículas más pequeñas se llevan en la parte superior dentro del molino y se arrastran en un orificio de ventilación conectado a un clasificador de tamaño particular tal como un ciclón. Un experto en la técnica apreciará que algunas formas cristalinas pueden experimentar una transición para dar otra forma durante la reducción del tamaño de partícula.  
60  
65

Caracterización de las formas cristalinas

5 Se dan a conocer monosales de HCl de fórmula (XIX) en estado sólido caracterizadas además porque están en forma cristalina. En una realización, la invención proporciona las formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX) seleccionadas de forma I, forma II y la forma hidratada. Estas formas están sustancialmente libres de impurezas. De manera adecuada, estas formas no contienen más del 10% de impurezas, de manera más adecuada no contienen más del 5% de impurezas, de manera incluso más adecuada no contienen más del 1% de impurezas. La pureza polimórfica puede someterse a prueba mediante XRPD, usándose el área bajo los picos para calcular la pureza polimórfica. Estas formas son esencialmente puras. Con el término "esencialmente puro" quiere decirse puro a más del 90%, de manera adecuada puro a más del 95%, de manera más adecuada puro a más del 97%, de la manera más adecuada puro a más del 99%.

15 También se da a conocer una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX), en las que las formas cristalinas se seleccionan de la forma I, forma II y la forma hidratada.

En una realización, se proporciona una mezcla que comprende la forma I y la forma II del compuesto de fórmula (XIX).

20 En otra realización, se proporciona una mezcla que comprende la forma I y la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX).

En otra realización, se proporciona una mezcla que comprende la forma hidratada y la forma II del compuesto de fórmula (XIX).

25 En otra realización, se proporciona una mezcla que comprende la forma I, la forma hidratada y la forma II del compuesto de fórmula (XIX).

30 También se da a conocer una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX) y una forma amorfa de una sal distinta de HCl del compuesto de fórmula (XIX), en la que las formas cristalinas se seleccionan de la forma I, forma II y la forma hidratada.

Las posiciones de pico de intensidad de XRPD caracterizantes de la forma I, forma II y la forma hidratada se facilitan en grados 2-theta.

35 La forma I de compuesto (XIX) se caracteriza por picos de difracción típicos en posiciones dos-theta  $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,4^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $27,7^\circ \pm 0,2^\circ$ . La forma I se caracteriza además por picos de difracción de polvo de rayos X en posiciones dos-theta  $7,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$ .

40 La forma II de compuesto (XIX) se caracteriza por picos de difracción típicos en posiciones dos-theta  $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,7^\circ \pm 0,2^\circ$ . La forma II se caracteriza además por picos de difracción de polvo de rayos X en posiciones dos-theta  $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $22,9^\circ \pm 0,2^\circ$ .

45 La forma hidratada de compuesto (XIX) se caracteriza por picos de difracción típicos en posiciones dos-theta  $10,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$ . El hidrato se caracteriza además por picos de difracción de polvo de rayos X en posiciones dos-theta  $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$ .

50 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma I es tal como se representa sustancialmente en la figura 2. El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma II es tal como se representa sustancialmente en la figura 7. El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma hidratada es tal como se representa sustancialmente en la figura 12.

55 Los datos de XRPD y la representaciones de patrón de todas las formas se obtuvieron usando un difractómetro X'PertPRO MPD de Philips PW3050/60 con un generador PW3040. Se equipó el instrumento con un tubo de rayos X Cu LFF PW3373/00. El compuesto que iba a analizarse se extendió sobre un portamuestras sin ruido de fondo. Los parámetros del instrumento fueron los siguientes:

- voltaje del generador: 45 kV

60 - amperaje del generador: 40 mA

- geometría: Bragg-Brentano

- plataforma: plataforma giratoria.

65

## ES 2 525 456 T3

Los parámetros de barrido para las formas I, II y la forma hidratada fueron los siguientes: el intervalo fue de  $3^\circ$  a  $50^\circ$  2-theta con un barrido continuo a una velocidad de  $0,01675^\circ$  / etapa, a  $29,845$  s / etapa. El tiempo de revolución de giro fue de 1 s, el tipo de radiación  $\text{CuK}\alpha$  y la longitud de onda de la radiación fue de  $1,54056 \text{ \AA}$ .

- 5 Los parámetros de barrido para las formas I y II fueron los siguientes: el intervalo fue de  $3^\circ$  a  $50^\circ$  2-theta con un barrido continuo a una velocidad de  $0,01675^\circ$  / etapa, a  $29,845$  s / etapa. El tiempo de revolución de giro fue de 1 s, el tipo de radiación  $\text{CuK}\alpha$  y la longitud de onda de la radiación fue de  $1,54056 \text{ \AA}$ .

- 10 Los parámetros de barrido para la forma hidratada fueron los siguientes: el intervalo fue de  $3^\circ$  a  $50^\circ$  2-theta con un barrido continuo a una velocidad de  $0,01675^\circ$  / etapa, a  $59,690$  s / etapa. El tiempo de revolución de giro fue de 1 s, el tipo de radiación  $\text{CuK}\alpha$  y la longitud de onda de la radiación fue de  $1,54056 \text{ \AA}$ .

Los parámetros de la trayectoria del haz incidente para las formas I, II y la forma hidratada fueron los siguientes:

- 15 - programa, rendija de divergencia: 15 mm

- rendija Soller:  $0,04$  rad

20

- máscara del haz: 15 mm

- rendija antidispersión:  $1^\circ$

- cuchilla de curtidor: +

- 25 Los parámetros de la trayectoria del haz difractado para las formas I, II y la forma hidratada fueron los siguientes:

- escudo antidispersión largo: +

30

- rendija Soller:  $0,04$  rad

- filtro de Ni: +

- detector: X'Celerator

- 35 La precisión de las posiciones de pico de XRPD proporcionadas para las formas I, II y la forma hidratada se define como de  $0,2^\circ$  debido a diferencias experimentales, tales como instrumentaciones, preparaciones de muestra y similares.

- 40 Las posiciones de pico de absorbancia de IR caracterizantes de las formas I, II y la forma hidratada se facilitan en número de onda  $\text{cm}^{-1}$ .

- 45 La forma I del compuesto (XIX) se caracteriza por un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría de infrarrojos (IR) con bandas de absorción típicas a  $3119 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2756 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1634 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1475 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1333 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1275 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1226 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1128 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $1066 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

- La forma II del compuesto (XIX) se caracteriza por un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría de infrarrojos con bandas de absorción típicas a aproximadamente  $3553 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3203 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3014 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $1541 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

- 50 La forma hidratada del compuesto (XIX), tras 42 días de almacenamiento a  $40^\circ\text{C}$ /humedad relativa del 75%, se caracteriza por un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría de infrarrojos con bandas de absorción típicas a aproximadamente  $3558 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3238 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1607 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $997 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

- 55 El patrón de IR de la forma I es tal como se representa sustancialmente en la figura 1. El patrón de IR de la forma II es tal como se representa sustancialmente en la figura 6. El patrón de IR de la forma hidratada es tal como se representa sustancialmente en la figura 11.

- 60 Los datos de IR y las representaciones de patrón se obtuvieron usando reflectancia total microatenuada (microATR) de espectrometría de infrarrojos con un espectrofotómetro Nexus FTIR. El accesorio de micro-ATR fue un aparato Harrick Split Pea con cristal de Si. El detector usado fue un DTGS con ventanas de KBr. Los parámetros de barrido para las formas I, II y la forma hidratada fueron los siguientes:

- número de barridos: 32

- 65 - resolución:  $2 \text{ cm}^{-1}$

- intervalo de longitud de onda: de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$

- corrección de línea base: sí

5

- divisor del haz: Ge sobre KBr.

La precisión de los picos de absorbancia de IR proporcionados para las formas I, II y la forma hidratada se define como de 2  $\text{cm}^{-1}$  debido a diferencias experimentales, tales como instrumentaciones, preparaciones de muestra, y similares.

10

Los intervalos o las posiciones de picos endotérmicos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) caracterizantes de las formas I y II se facilitan en °C.

15

La forma I del compuesto (XIX) se funde con descomposición. Se observa una señal exotérmica a aproximadamente 216,8°C.

La forma II del compuesto (XIX) se funde con descomposición a aproximadamente 197,3°C. Se observa una señal exotérmica a aproximadamente 203,6°C. Se observa una señal endotérmica adicional en la curva de DSC a aproximadamente 71,5°C debido a la evaporación de disolvente.

20

La curva de DSC de la forma I es tal como se representa sustancialmente en la figura 3. La curva de DSC de la forma II es tal como se representa sustancialmente en la figura 8.

25

Los datos de DSC y las representaciones de curva se obtuvieron usando un instrumento Q1000 MTDSC de TA equipado con una unidad de refrigeración RCS. El peso de las muestras fue de aproximadamente 3 mg, que se transfirieron a una cubeta de muestra del instrumento de TA de aluminio convencional. Las muestras se barrieron a una velocidad de 10°C / min desde 25°C hasta una temperatura final de 300°C. Se purgó el horno constantemente con gas nitrógeno a una velocidad de flujo de 50 ml / min.

30

La tolerancia de las curvas de DSC proporcionadas para las formas I y II se define como de 3°C debido a diferencias experimentales, tales como instrumentaciones, preparaciones de muestra, y similares.

Las características de adsorción-desorción de la forma I y la forma II se facilitan como % de cambio en masa.

35

La forma I del compuesto (XIX) adsorbe hasta un 0,6% de agua a una humedad relativa alta, no muestra comportamiento higroscópico y permanece cristalina durante la prueba.

La forma II del compuesto (XIX) es un producto higroscópico. Adsorbe hasta un 9,6% de agua a humedad relativa alta. El producto se seca completamente durante el ciclo de desorción y permanece cristalino durante la prueba.

40

La curva de ADS/DES de la forma I es tal como se representa sustancialmente en la figura 5. La curva de ADS/DES de la forma II es tal como se representa sustancialmente en la figura 10.

45

Los datos de ADS/DES se obtuvieron usando un modelo de sorción de vapor dinámico de SMS, DVS-1, y se registró el cambio en peso con respecto a la humedad atmosférica a 25°C. El peso de las muestras fue de aproximadamente 17 mg de la forma I y 24 mg de la forma II. Se secaron las muestras durante 60 min bajo nitrógeno seco. El equilibrio fue inferior o igual al 0,01%/min durante como mínimo 15 min y como máximo 60 min. El intervalo de datos fue del 0,05% o de 2,0 min.

50

Los puntos de medición de la humedad relativa (%) fueron:

primer conjunto: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5

55

segundo conjunto: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 0.

#### Uso farmacéutico de las formas cristalinas

En el presente documento se dan a conocer la forma I, la forma II o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX), o una mezcla de al menos la forma I o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal distinta de HCl del compuesto de fórmula (XIX), para su uso como medicamento. En una realización, la forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, para su uso como medicamento, se selecciona de la forma I, la forma II o la forma hidratada.

65

También se da a conocer el uso de al menos la forma I, la forma II o la forma hidratada del compuesto de fórmula

(XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX), o una mezcla de al menos la forma I o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal distinta de HCl del compuesto de fórmula (XIX), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados relacionados con HDAC. En una realización, la forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, usada en la  
5 fabricación de un medicamento se selecciona de la forma I, la forma II y la forma hidratada.

También se da a conocer un método de tratamiento de un mamífero que padece estados relacionados con HDAC que comprende administrar al menos la forma I, la forma II o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX), una  
10 mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX), o una mezcla de al menos la forma I o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal distinta de HCl del compuesto de fórmula (XIX), al mamífero que lo necesita. En una realización, el método de tratamiento comprende administrar una forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, seleccionada de la forma I, la forma II y la forma hidratada.

15 Tal como se usan en el presente documento, se pretende que los términos “histona desacetilasa” y “HDAC” se refieran a una cualquiera de una familia de enzimas que eliminan grupos acetilo de los grupos  $\epsilon$ -amino de residuos de lisina en el extremo N-terminal de una histona.

A menos que se indique lo contrario por el contexto, el término “histona” pretende referirse a cualquier proteína de  
20 histona, incluyendo H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5, de cualquier especie. Los productos génicos o las proteínas de HDAC humanas, incluyen, pero no se limitan a, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11. La histona desacetilasa también puede derivarse de una fuente protozoica o fúngica.

25 El término “tratamiento” se refiere a cualquier tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye una o más de las siguientes acciones:

(i) impedir que se produzca el estado patológico en un sujeto que puede estar predispuesto al estado pero al que  
30 todavía no se le ha diagnosticado el estado y, por consiguiente, el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para el estado patológico;

(ii) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo;

(iii) mitigar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico; o  
35

(iv) mitigar los síntomas mediados por el estado patológico.

Con el término “polimorfo(s) de la presente invención” quiere decirse al menos la forma I, la forma II o la forma  
40 hidratada del compuesto de fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX), o una mezcla de al menos la forma I o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal distinta de HCl del compuesto de fórmula (XIX).

También se da a conocer un método para inhibir el crecimiento anómalo de células, incluyendo células  
45 transformadas, administrando una cantidad eficaz de un polimorfo de la presente invención. El crecimiento anómalo de células se refiere al crecimiento celular independiente de mecanismos reguladores normales (por ejemplo pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye la inhibición del crecimiento tumoral tanto directamente provocando la detención del crecimiento, diferenciación terminal y/o apoptosis de células cancerosas, como indirectamente, inhibiendo la neovascularización de tumores.

También se da a conocer un método para inhibir el crecimiento tumoral administrando una cantidad eficaz de un  
50 polimorfo de la presente invención, a un sujeto, por ejemplo un mamífero (y más particularmente un ser humano) que necesita tal tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de tumores mediante la administración de una cantidad eficaz de un polimorfo de la presente invención. Los ejemplos de tumores que pueden inhibirse incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón (por ejemplo adenocarcinoma e  
55 incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres de páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático tal como, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata incluyendo la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico (por ejemplo leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), enfermedad Hodgkin y enfermedad no Hodgkin, leucemias mieloides (por ejemplo,  
60 leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS), tumores de origen mesenquimatoso (por ejemplo fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo queratoacantomas), carcinoma de mama (por ejemplo cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

65 También se da a conocer una composición farmacéutica que comprende al menos la forma I, la forma II o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula

(XIX), o una mezcla de al menos la forma I o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal distinta de HCl del compuesto de fórmula (XIX), y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, seleccionada de la forma I, la forma II y la forma hidratada.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse como medicamentos para administrarse por vía oral, por vía parenteral (incluyendo por vía subcutánea, por vía intramuscular y por vía intravenosa), por vía rectal, por vía transdérmica, por vía bucal o por vía nasal. Las formas adecuadas para la administración oral incluyen polvos, granulados, agregados, comprimidos, pastillas comprimidas o recubiertas, grageas, sobres, cápsulas duras o de  
10 gelatina, jarabes y suspensiones. Las formas adecuadas de administración parenteral incluyen una emulsión o disolución acuosa o no acuosa, mientras que para la administración rectal las formas adecuadas para la administración incluyen supositorios con un vehículo hidrófilo o hidrófobo. Para la administración tópica la invención proporciona sistemas de administración transdérmica adecuados conocidos en la técnica, y para la administración nasal se proporcionan sistemas de administración en aerosol adecuados conocidos en la técnica. Aunque la  
15 administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad del estado que está tratándose, la vía más preferida de la presente invención es oral.

Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Alternativamente, las formas de dosificación  
20 pueden presentarse como una, dos, tres o cuatro o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo de todo el día. La dosificación unitaria usada es preferiblemente de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg de equivalente de base de compuesto de fórmula (XIX), más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 400 mg.

25 Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento comprenden la forma I, la forma II o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX). La composición farmacéutica puede comprender sólo una forma individual de la forma I, la forma II o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX), o una mezcla de diversas formas del compuesto de fórmula (XIX), con o sin formas amorfas de una sal distinta de HCl del compuesto de  
30 fórmula (XIX). Además del/de los principio(s) activo(s), la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes o adyuvantes. La selección de excipientes y las cantidades que van a usarse pueden determinarse fácilmente por el experto en galénica basándose en la experiencia y la consideración de procedimientos convencionales y trabajos de referencia en el campo.

35 Ejemplos de excipientes adecuados son goma arábiga, magnesias, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. Excipientes o disolventes adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, disoluciones de azúcar, o mezclas de los mismos. Polietilenglicoles y polipropilenglicoles también son útiles como agentes auxiliares adicionales para otras formas de  
40 administración.

45 Para la administración subcutánea o intravenosa, los polimorfos de la presente invención, si se desea con las sustancias habituales para ello tales como solubilizantes, emulsionantes o agentes auxiliares adicionales, se llevan en disolución, suspensión o emulsión. Los polimorfos de la presente invención también pueden liofilizarse y usarse los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Disolventes  
adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, además también disoluciones de azúcar tales como disoluciones de glucosa o manitol, o alternativamente mezclas de los diversos disolventes mencionados.

50 Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración en forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones de los polimorfos de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros agentes auxiliares farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes así como un propelente. Una preparación de este tipo contiene  
habitualmente el compuesto activo en una concentración de desde aproximadamente el 0,1 hasta el 50%, en particular desde aproximadamente el 0,3 hasta el 3% en peso.

60 Debe entenderse que además de los componentes mencionados anteriormente de manera particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquéllos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes o agentes enmascaradores del sabor.

También se da a conocer una combinación de la forma I, la forma II o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (XIX), o una mezcla de al menos la forma I o la forma hidratada del compuesto de fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal distinta de HCl del  
65 compuesto de fórmula (XIX), con otro agente anticanceroso que se prevé, especialmente para su uso como medicamento, más específicamente en el tratamiento de cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de los estados anteriores, puede emplearse ventajosamente un polimorfo tal como se da a conocer en combinación con uno o más de otros agentes medicinales distintos, más particularmente, con otros agentes anticancerosos. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, pero no se limitan a:

- 5
- compuestos de coordinación con platino por ejemplo cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;
  - compuestos de taxano por ejemplo paclitaxel o docetaxel;
- 10
- inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecán o topotecán;
  - inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados podofilotoxina antitumorales por ejemplo etopósido o tenipósido;
- 15
- alcaloides de la vinca antitumorales por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
  - derivados de nucleósidos antitumorales por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina o capecitabina;
- 20
- agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalán o lomustina;
  - derivados de antraciclina antitumorales por ejemplo daunorubicina, doxorubicina, Doxil, idarubicina o mitoxantrona;
  - moléculas que seleccionan como diana el receptor de IGF-1 por ejemplo picropodofilina;
- 25
- derivados de tetracarcina por ejemplo tetrocarcina A;
  - glucocorticoides por ejemplo prednisona;
- 30
- anticuerpos por ejemplo trastuzumab (anticuerpo contra HER2), rituximab (anticuerpo contra CD20), gemtuzamab, cetuximab, pertuzumab o bevacizumab;
  - antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores del receptor de estrógenos selectivos por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, Faslodex o raloxifeno;
- 35
- inhibidores de aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;
  - agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes que bloquean el metabolismo de ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo Accutane;
- 40
- inhibidores de la ADN metil transferasa por ejemplo azacitidina o decitabina;
  - antifolatos por ejemplo premetrexed disodio;
- 45
- antibióticos por ejemplo actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina o daunomicina;
  - antimetabolitos por ejemplo clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato;
- 50
- agentes que inducen la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2 por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
  - agentes de unión a tubulina por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
  - inhibidores de cinasa por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib o gefitinib;
- 55
- inhibidores de farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;
  - inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) por ejemplo butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (AHSA), depsipéptido (documento FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585 o tricostatina A;
- 60
- inhibidores de la ruta de ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN.41 o bortezomib;
  - Yondelis;
- 65
- inhibidores de telomerasa por ejemplo telomestatina;

- inhibidores de la metaloproteinasa de matriz por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.

5 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones dadas a conocer en el presente documento, es decir el otro agente medicinal y los polimorfos de la invención, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes pueden formularse por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes.

10 También se da a conocer una composición farmacéutica que comprende el otro agente medicinal y los polimorfos de la presente invención junto con uno o más portadores farmacéuticos.

También se da a conocer el uso de una combinación según la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

15 También se da a conocer un producto que contiene como primer principio activo un polimorfo según la invención y como segundo principio activo un agente anticanceroso, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

20 El otro agente medicinal y el polimorfo pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y de una manera que es suficiente para garantizar que se logra un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos y las cantidades de dosificación y los regímenes respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del polimorfo que van a administrarse, su vía de administración, el tumor particular que está tratándose y el huésped particular que está tratándose. El método y el orden de administración óptimos y las cantidades de dosificación y el régimen pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en el presente documento.

30 El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para carboplatino en aproximadamente 300  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

35 El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para docetaxel en aproximadamente de 75 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

40 El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para irinotecán en una dosificación de aproximadamente 100 a 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para topotecán en aproximadamente de 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

45 El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para tenipósido en aproximadamente de 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

50 El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$ , y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

55 El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para capecitabina en aproximadamente de 1000 a 2500  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

60 Los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 120 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para clorambucilo en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2  $\text{mg}/\text{kg}$ , para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , y para lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

65 El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro

cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo de 15 a  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ , particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente  $40$  a  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ , para daunonubicina en una dosificación de aproximadamente  $25$  a  $45 \text{ mg}/\text{m}^2$  y para idarubicina en una dosificación de aproximadamente  $10$  a  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

5 El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosificación de aproximadamente  $1$  a  $100 \text{ mg}$  al día dependiendo del agente particular y del estado condición que está tratándose. Tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de  $5$  a  $50 \text{ mg}$ , preferiblemente de  $10$  a  $20 \text{ mg}$  dos veces al día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se  
10 administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente  $60 \text{ mg}$  una vez al día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente  $1 \text{ mg}$  una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente  $20$ - $100 \text{ mg}$  una vez al día. Raloxifeno se  
15 administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente  $60 \text{ mg}$  una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente  $25 \text{ mg}$  una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosificación de aproximadamente  $1$  a  $5 \text{ mg}$  por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, o tal como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se  
20 administra ventajosamente en una dosificación de  $1$  a  $5 \text{ mg}$  por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, particularmente de  $2$  a  $4 \text{ mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

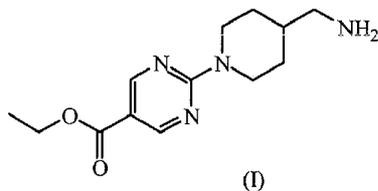
Estas dosificaciones pueden administrarse por ejemplo una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, que pueden repetirse por ejemplo cada  $7$ ,  $14$ ,  $21$  ó  $28$  días.

25 Puede ser conveniente almacenar los polimorfos en materiales de envasado que son protectores frente a riesgos mecánicos, medioambientales, biológicos o químicos, o degradación. El acondicionamiento de sustancias farmacológicas puede lograrse empleando materiales de envasado impermeables a la humedad, tales como bolsas selladas frente al vapor. En acondicionamiento de productos farmacológicos, tales como comprimidos, cápsulas,  
30 puede lograrse empleando por ejemplo, blísteres de aluminio.

### Parte experimental

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no limitarla a los mismos.

#### 35 Ejemplo 1: Preparación del producto intermedio (I)

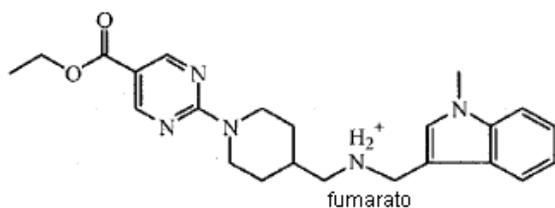


40 a) Se llevaron 4-piperidinmetanamina ( $2,6 \text{ mol}$ ) y acetato de etilo ( $5,2 \text{ l}$ ) a un reactor inerte ( $20 \text{ l}$ ) y se calentaron hasta  $45^\circ\text{C}$ . Se añadió 4-nitrobenzaldehído ( $2,7 \text{ mol}$ ) y se agitó la mezcla de reacción durante  $2 \text{ h}$  a  $45^\circ\text{C}$ . Se enfrió la reacción hasta  $0^\circ\text{C}$  y entonces se añadió diisopropiletilamina ( $6,6 \text{ mol}$ ) dando la disolución 1.

45 b) Se llevaron éster etílico del ácido 2-(metiltio)-5-pirimidincarboxílico ( $2,7 \text{ mol}$ ) y acetato de etilo ( $2,6 \text{ l}$ ) a un reactor inerte y se enfriaron hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió una disolución de ácido meta-cloroperoxibenzoico ( $1,2 \text{ mol}$ ) en acetato de etilo ( $2,6 \text{ l}$ ) a lo largo de un periodo de tiempo de  $1 \text{ h}$  a una temperatura de entre  $0^\circ\text{C}$  y  $5^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla de reacción durante  $30 \text{ min}$  a  $0^\circ\text{C}$  dando la disolución 2.

50 c) Se añadió la disolución 2 a la disolución 1 a lo largo de un periodo de tiempo de  $1 \text{ h}$  a una temperatura de entre  $0^\circ\text{C}$  y  $5^\circ\text{C}$ . Se dejó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla hasta un pH de  $2$ , con una disolución de  $640 \text{ ml}$  de ácido clorhídrico concentrado en  $10 \text{ l}$  de agua. Se recogió la fase acuosa y se lavó con  $1 \text{ l}$  de acetato de etilo. Se recogió la fase acuosa y se añadió  $1 \text{ l}$  de diclorometano. Se basificó la mezcla hasta un pH de  $10$ , con  $450 \text{ ml}$  de hidróxido de sodio al  $50\%$ . Se agitó la mezcla durante  $30 \text{ min}$  a temperatura ambiente. Se recogió la fase orgánica dando la fracción 1. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con  $2 \text{ l}$  de diclorometano y se recogió la fase orgánica dando la fracción 2. Se combinaron la fracción 1 y 2 y se evaporó  
55 diclorometano dando  $511,25 \text{ g}$  ( $1,93 \text{ mol}$ ) del producto intermedio (I) (rendimiento del  $74\%$ ).

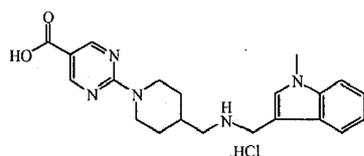
#### Ejemplo 2: Preparación del producto intermedio (XIII)



(XIII)

- 5 a) Se añadieron el producto intermedio (I) (0,97 mol) y tolueno (4,5 l) a un reactor inerte (20 l). Se añadió 1-metil-1H-indol-3-carboxaldehído (0,97 mol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura de reflujo, se sometió a reflujo durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió etanol (1,5 l) degenerado con metanol dando la disolución 3.
- 10 b) Se añadieron tetrahidrobórato de sodio (55,2 g) y tolueno (1,5 l) a un reactor inerte (20 l). Se llevó la mezcla hasta 10°C con agitación continua. Se añadió la disolución 3 a la mezcla a lo largo de un periodo de tiempo de 1 h a una temperatura de #10°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a una temperatura de #10°C. Se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió acetona (8,79 mol) a lo largo de un periodo de tiempo de 30 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Se vertió con goteo agua (5,1 l) a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de tiempo de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se descartó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica dos veces con una disolución de 300 g de bicarbonato de sodio en 4,1 l de agua. Se filtró la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando la fracción 3 (397 g de residuo tras evaporación).
- 15 c) Se añade etanol (5 l) degenerado con el 2% de metil etil cetona a la fracción 3 a temperatura ambiente. Se añaden acetona concentrada (5 l) y 0,5 l de agua a temperatura ambiente y posteriormente se calienta la mezcla hasta 50°C. Se preparó una mezcla de ácido fumárico (0,97 mol), etanol (1,4 l) degenerado con el 2% de metil etil cetona, acetona (1,4 l) y 140 ml de agua dando la disolución 4. Se añadió la disolución 4 a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de tiempo de 2 h a una temperatura de 50°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 50°C, se enfrió durante 4 h hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recogió el sedimento y posteriormente se lavó con 1,4 l de etanol degenerado con el 2% de metil etil cetona, 1,4 l de acetona concentrada y 140 ml de agua. Se secó el sedimento durante la noche a 50°C, dando 371 g (0,7 mol) de producto intermedio (XIII) (rendimiento del 73%).
- 20
- 25

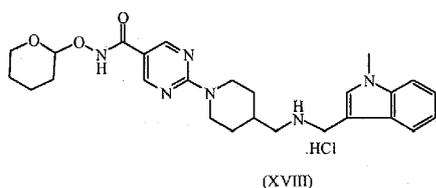
### Ejemplo 3: Preparación del producto intermedio (XVII)



(XVII)

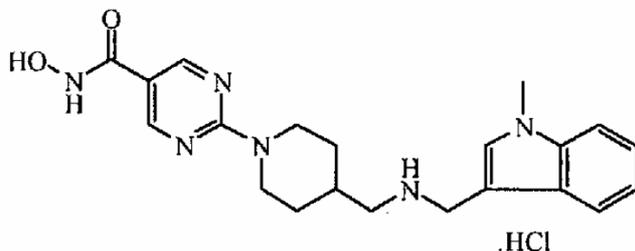
- 30 Se cargó un matraz de cuatro bocas (2 l) con el producto intermedio (XIII) (100 g; 191,0 mmol). Se añadieron agua (3 l/mol de reactivo limitante puro; 573,0 ml) y 2-metiltetrahydrofurano (2,2 l/mol de reactivo limitante puro; 420,2 ml). Tras agitar, se añadió hidróxido de sodio al 50% (2,5 moles/mol de reactivo limitante puro; 477,5 mmol; 25,13 ml). Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 40-60 min a temperatura ambiente, tras lo cual se dejó que la reacción reposase. Se recogió la fase orgánica superior y se lavó con agua (2 l/mol de reactivo limitante puro; 382,0 ml). Se añadieron agua (1,5 l/mol de reactivo limitante puro; 286,5 ml) e hidróxido de sodio (3 moles/mol de reactivo limitante puro; 573,0 mmol; 45,84 g) a la fase orgánica. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se recogió la fase acuosa inferior. Se añadió alcohol isopropílico (90 ml; 1,177 moles) y se enfrió la mezcla hasta 10°C en un baño de hielo. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado (5 moles/mol de reactivo limitante puro; 954,9 mmol; 100,9 g) hasta pH 1 (pH 13,8: disolución de color verde oscuro; pH 7,5 disolución de color rosa apagado; pH 4,7: disolución de color rosa, precipitado de color blanco). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a 10°C. Se filtró el precipitado de color blanco, se lavó 4 veces con agua y se secó a vacío a 40°C dando 84 g del producto intermedio (XVII) (rendimiento: 97%).
- 35
- 40
- 45

### Ejemplo 4: Preparación del producto intermedio (XVIII)



- 5 a) Se cargó un matraz de cuatro bocas (1 l) con 0,093 mol del producto intermedio (XVII) y se añadieron 220 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción y se añadieron 5 ml de agua dando la disolución 5. Se cargó un matraz de 250 ml con 0,122 mol de monoclóhidrato de N-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDC) en 130 ml de etanol y se agitó la mezcla de reacción dando la disolución 6. Se añadió O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,123 mol) a la disolución 5 y se lavó el embudo de adición con 26 ml de acetato de etilo. Inmediatamente después de esto se añadieron 200 ml de disolución 6 a la mezcla de reacción que comprende la disolución 5 a lo largo de un periodo de tiempo de 1 h y 30 min (la mezcla de reacción se volvió homogénea cuando se añadió el 90% de la disolución 6, entonces cristalizó el producto deseado). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se filtró el precipitado y se lavó con 55 ml de acetato de etilo y se secó a vacío a 50°C durante 16 h, dando 35,7 g (0,07 mol) del producto intermedio (XVIII) (rendimiento: 71%).
- 10
- 15 b) Se cargó un matraz de cuatro bocas (1 l) con 0,073 mol de producto intermedio (XVIII) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron N,N-dimetilacetamida (377 ml) y 377 ml de metil isobutil cetona y se calentó la mezcla hasta 70°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a 70°C, entonces se enfrió a lo largo de un periodo de tiempo de 1 h hasta 25°C y entonces se agitó durante otra hora a 25°C. Se filtró el precipitado y posteriormente se lavó con 94 ml de una mezcla de N,N-dimetilacetamida y metil isobutil cetona, luego 150 ml de metil isobutil cetona en un lavado de suspensión espesa y luego 150 ml de metil isobutil cetona en un lavado de desplazamiento. Se secó el precipitado a vacío a 50°C durante 2 días dando 33,4 g de producto intermedio (XVIII) purificado (rendimiento: 89%).
- 20

Ejemplo 5: Preparación de la forma I de cristal sal de HCl de JNJ-26481585



25 forma I de cristal de sal de HCl de JNJ-26481585

- 30 a) Se cargó un matraz de cuatro bocas inerte (0,5 l) con 0,03 mol del producto intermedio (XVIII) purificado. Se añadió etanol (300 ml) (el contenido en agua típico es del 0,07% (p/p)). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta 57°C - 60°C. Se sembraron 30 mg de la forma I del producto intermedio (XVIII) JNJ-26481585.HCl (30 mg). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (al 0,05% en moles) a la mezcla de reacción a 57°C y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. Se filtró el precipitado a 50°C y se lavó 3 veces con 20 ml de etanol dando 10 g de la forma I de cristal de sal de HCl de JNJ-26481585.
- 35 b) Se cargó un matraz de cuatro bocas inerte (50 ml) con 2,6 g de la forma I de cristal de sal de HCl de JNJ-26481585 obtenida en la etapa a). Se añadió etanol (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno y en la oscuridad y se calentó hasta 50°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a 50°C, se enfrió hasta 40°C a lo largo de un periodo de tiempo de 1 h y se filtró. Se lavó el precipitado una vez con 20 ml de etanol y dos veces con 20 ml de acetona. Entonces se secó el producto a 50°C a vacío durante 16 h proporcionando 2 g (80%) de la forma I purificada de cristal de sal de HCl de JNJ-26481585.
- 40

Ejemplo 6: Transformación de una mezcla de polimorfo I y II usando un procedimiento de suspensión espesa

*a) Preparación de las suspensiones espesas*

- 45 Se pesaron aproximadamente 25 mg de la forma I y aproximadamente 25 mg de la forma II en un vial. Se añadieron aproximadamente 0,2 ml de etanol y se cerró el vial. Se prepararon tres viales y se almacenó cada vial durante 4 días a una temperatura diferente, a 4°C (nevera), 40°C y 70°C.
- 50 Se repitió esto para las suspensiones espesas en etanol/agua (90/10, % v/v) y en agua. Se almacenaron las suspensiones espesas durante 4 días y 7 días a las diferentes temperaturas. Tras el almacenamiento se abrió el vial y se secó la muestra extendiendo algunos mg de la suspensión espesa sobre un papel de filtro.

b) Técnicas analíticas (XRD de polvo)

Se analizaron todas las fracciones obtenidas usando XRD de polvo.

- 5 Se llevaron a cabo análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD) en una difractor X'PertPRO MPD de Philips PW3050/60 con generador PW3040. Se equipó el instrumento con un tubo de rayos X Cu LFF PW3373/00. El compuesto se extendió sobre un porta-muestras sin ruido de fondo.

10 PARÁMETROS DEL INSTRUMENTO

voltaje del generador: 45 kV  
 amperaje del generador: 40 mA  
 geometría: Bragg-Brentano  
 plataforma: plataforma giratoria

CONDICIONES DE MEDICIÓN

modo de barrido: continuo  
 intervalo de barrido: de 3 a 50° 2θ  
 tamaño de la etapa: 0,01675°/etapa  
 tiempo de recuento: 29,85 s/etapa  
 tiempo de revolución de giro: 1 s  
 tipo de radiación: CuKα  
 longitud de onda de la radiación: 1,54056 Å

15

Trayectoria del haz incidente		Trayectoria del haz difractado	
programa, rendija de divergencia:	15 mm	escudo antidispersión largo:	+
rendija Soller:	0,04 rad	rendija Soller:	0,04 rad
máscara del haz:	15 mm	filtro de Ni:	+
rendija antidispersión:	1°	detector:	X'Celerator
cuchilla de curtidor:	+		

c) Resultados

- 20 Los resultados obtenidos en los estudios de conversión de suspensión espesa tras 4 días y 7 días de almacenamiento en etanol se recogieron en la siguiente tabla A.

Tiempo y temperatura de la suspensión espesa	tras 4 días en etanol	tras 7 días en etanol
4°C (nevera)	Mezcla de solvato + forma I + forma II	Mezcla de solvato + forma I
40°C	Mezcla de forma I + forma II (*)	Mezcla de solvato + forma I
70°C	Forma I	Forma II

El patrón de XRD de la forma solvatada es comparable con el patrón de XRD del hidrato

- 25 Los resultados obtenidos en los estudios de conversión de suspensión espesa tras 4 días y 7 días de almacenamiento en etanol/agua (90/10, % v/v) se recogen en la siguiente tabla B.

Tiempo y temperatura de la suspensión espesa	tras 4 días en etanol/agua (90/10, % v/v)	tras 7 días en etanol/agua (90/10, % v/v)
4°C (nevera)	Mezcla de hidrato + forma I	Mezcla de hidrato + forma I
40°C	Mezcla de la forma I + forma II (*)	Mezcla de hidrato + forma I
70°C	Mezcla de hidrato + forma I	Forma I + trazas de hidrato

(\*) El disolvente presente en la suspensión espesa se había evaporado completamente. Tras cuatro días de almacenamiento se volvieron a añadir 0,2 ml de disolvente a la mezcla.

Los resultados obtenidos en los estudios de conversión de suspensión espesa tras 4 días de almacenamiento en agua se recogen en la siguiente tabla C.

Tiempo y temperatura de la suspensión espesa	tras 4 días en agua
4°C (nevera)	Hidrato
40°C	Hidrato
70°C	Hidrato

- 5 Se almacenaron estas muestras hidratadas (de suspensiones espesas en agua) durante 3 días con 0,1 ml de etanol a diferentes temperaturas, 40°C, 50°C y 70°C.

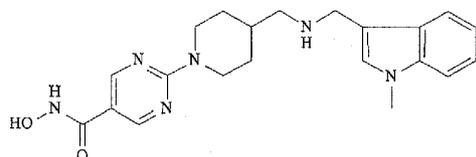
Las muestras hidratadas almacenadas durante 3 días a 40°C y 50°C permanecieron hidratadas.

- 10 La muestra hidratada almacenada durante 3 días a 70°C estaba completamente licuada (aceite).

Ejemplo 7: Estabilidad de la forma I

a) Información del compuesto

- 15 Fórmula gráfica:



- 20 Clorhidrato (1:1)

Nombre químico: clorhidrato de N-hidroxi-2-[4-[[[(1-metil-1 H-indol-3-il)metil]amino]metil]-1-piperidinil]-5-pirimidincarboxamida

- 25 Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>.HCl

Peso molecular: 430,94

b) Estudio de adsorción/desorción

- 30 Se investigó la adsorción y desorción de agua a 25°C en diferentes condiciones de humedad relativa en 17 mg de la forma I.

Se registro el cambio de peso en función de la humedad relativa. En la figura 4 se presentan los resultados.

- 35 La fracción de la forma I adsorbe hasta un 0,6% de agua a humedad relativa alta, no mostró comportamiento higroscópico y permaneció cristalina durante la prueba.

c) Solubilidad

- 40 Se midieron solubilidades acuosas de la forma I en disolventes con diferente pH. Se equilibró un exceso del soluto con el disolvente a 20°C durante 24 horas. Tras eliminar el compuesto no disuelto, se determinó la concentración en disolución usando espectrometría UV.

- 45 Las solubilidades se indican en la siguiente tabla D:

Disolvente	Solubilidad (mg/ml de disolución)	
Forma I		
agua	1,4	(pH 4,5)
HCl 0,01 N	1,4	(pH 2,0)
HCl 0,001 N	1,5	(pH 2,9)
Tampón a pH 2 (ácido cítrico/NaOH/HCl)	0,95	(pH 2,0)
Tampón a pH 4 (ácido cítrico/HCl/NaOH)	1,2	(pH 3,9)
Tampón a pH 6 (ácido cítrico/NaOH)	1,5	(pH 6,0)
Tampón a pH 8 (ácido bórico/HCl/NaOH)	1,3	(pH 7,8)
Tampón a pH 10 (ácido bórico/KCl/NaOH)	1,3	(pH 9,8)

## d) Estabilidad cristalográfica

Se estudió la estabilidad de la estructura de cristal de la forma I tras el almacenamiento del compuesto en condiciones abiertas durante un periodo de seis semanas a temperatura ambiente (TA) con una humedad relativa (HR) de <5%, 56% y 75%, a 50°C y 40°C/HR del 75%. Se analizaron las muestras con termogravimetría (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de polvo de rayos X (XRPD) y espectroscopía de infrarrojos (IR).

Los resultados de las pruebas se indican en la siguiente tabla E.

producto <b>Forma I</b>	condición	TGA		XRD	IR	DSC Máx. de la exoterma (°C)	Asp.
		<100°C	<200°C				
.HCl	0 días	0,4	0,9	Crist., Ref	Crist., Ref	216,8	Beis-gris
	TA/HR de <5%	0,8	0,5	~Ref	~Ref	216,7	Beis-gris
	TA/HR del 56%	0,5	0,4	~Ref	~Ref	216,9	Beis-gris
	TA/HR del 75%	0,9	0,4	~Ref	~Ref	217,0	Beis-gris
	50°C	0,5	0,3	~Ref	~Ref	216,9	Beis-gris
	40°C/HR del 75%	1,0	0,3	~Ref	~Ref	216,9	Beis-gris
~Ref: idéntico a la referencia Crist.: cristalina							

La forma I se fundió con descomposición, por tanto no se notificó calor de fusión.

La forma I es cristalográficamente estable.

No se observan cambios tras el almacenamiento en las diferentes condiciones. Los espectros de IR, patrones de XRD y las curvas de DSC permanecen iguales antes y después del almacenamiento.

## e) Estabilidad química

Se almacenó la forma I en diferentes condiciones abiertas durante periodos de 1, 4 y 8 semanas. Estas condiciones son 40°C/HR del 75%, 50°C, TA/HR de <5%, TA/HR del 56%, TA/HR del 75% y luz ICH de 0,3 da.

Se analizaron los compuestos tras el almacenamiento mediante HPLC y mediante inspección visual.

Los resultados de las pruebas se indican en la siguiente tabla F.

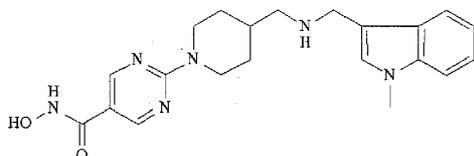
producto	condición	HPLC Suma de impurezas			Aspecto		
		1 semana	4 semanas	8 semanas	1 semana	4 semanas	8 semanas
<b>Forma I</b> HCl sal	Referencia	3,14	-	-	beis-gris	-	-
	luz ICH de 0,3 da	4,58	-	-	beis-gris	-	-
	40°C/HR del 75%	3,31	3,13	3,59	beis-gris	beis-gris	beis-gris
	50°C	3,19	3,20	3,16	beis-gris	beis-gris	beis-gris
	TA/HR de <5%	-	3,42	3,16	-	beis-gris	beis-gris
	TA/HR del 56%	-	3,27	3,15	-	beis-gris	beis-gris
	TA/HR del 75%	-	3,43	3,39	-	beis-gris	beis-gris

La forma I mostró una sensibilidad hacia la light, ya que la suma de impurezas aumentó tras el almacenamiento en condiciones de luz ICH de 0,3 da.

## Ejemplo 8: Estabilidad de la forma II

## a) Compuesto información

Fórmula gráfica:



Clorhidrato (1:1)

Nombre químico: clorhidrato de *N*-hidroxi-2-[4-[[[(1-metil-1-*H*-indol-3-il)metil]amino]metil]-1-piperidinil]-5-pirimidincarboxamida

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>.HCl

5

Peso molecular: 430,94

*b) Estudio de adsorción/desorción*

10 Se investigó la adsorción y desorción de agua a 25°C en diferentes condiciones de humedad relativa en aproximadamente 24 mg de la forma II.

Se registró el cambio del peso en función de la humedad relativa. En la figura 9 se presentan los resultados.

15 Durante la etapa de secado inicial se registra una pérdida de peso del 1,67% para la forma II. El producto secado obtenido era higroscópico. Adsorbió hasta un 9,6% de agua a humedad relativa alta.

Se secó completamente el producto durante el ciclo de desorción y permaneció cristalino durante la prueba.

20 *c) Estabilidad cristalográfica*

Se estudió la estabilidad de la estructura de cristal de la forma II tras el almacenamiento del compuesto en condiciones abiertas durante un periodo de seis semanas a temperatura ambiente (TA) con una humedad relativa (HR) de <5 %, 56% y 75%, 50°C y 40°C/HR del 75%.

25

Se analizaron las muestras con termogravimetría (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de polvo de rayos X (XRPD) y espectroscopía de infrarrojos (IR).

Los resultados de las pruebas se indican en la siguiente tabla G.

30

producto	condición	TGA		XRD	IR	DSC		Asp.
		<100°C	<170°C			Adicional (°C)	Máx. (°C)	
.HCl sal	0 días	3,3	0,4	Crist., Ref	Crist., Ref	71,5 (78 J/g)	±198	blanco
	TA/<5 % HR	1,9	0,4	~Ref	~Ref	75,1 (68 J/g)	±198	blanco
	TA/56%R H	5,2	0,3	≠Ref	≠Ref	87,1 (144 J/g)	±198	ligeramente rosa
	TA/HR del 75%	4,9	0,3	≠Ref	≠Ref	85,2 (153 J/g)	±198	ligeramente rosa
	50°C	2,1	0,2	~Ref	~Ref	74,6 (66 J/g)	±198	blanco
	40°C/75% HR	6,0	0,2	≠Ref	≠Ref	83,9 (151 J/g)	±198	rosa

~Ref: idéntico a la referencia  
Crist.: cristalino

La forma II se fundió con descomposición, por tanto no se indicó calor de fusión. La señal endotérmica adicional en la curva de DSC se debía a la evaporación de disolvente.

35 La forma II no es cristalográficamente estable.

Se observan cambios tras el almacenamiento en las diferentes condiciones de humedad. Los espectros de IR y patrones de XRD son diferentes del material de partida tras el almacenamiento en las condiciones de TA/HR del 56%, TA/HR del 75% y 40°C/HR del 75%.

40

Los cambios tras el almacenamiento en las condiciones de TA/HR del 56%, TA/HR del 75% y 40°C/HR del 75% se debieron a la captación de agua.

*d) Estabilidad química*

45

Se almacenó la forma II en diferentes condiciones abiertas durante periodos de 1, 4 y 8 semanas. Estas condiciones fueron de 40°C/HR del 75%, 50°C, TA/HR de <5%, TA/HR del 56%, TA/HR del 75% y luz ICH de 0,3 da.

Se analizaron los compuestos tras el almacenamiento mediante HPLC y mediante inspección visual.

## ES 2 525 456 T3

Los resultados de las pruebas se indican en la siguiente tabla H.

producto	condición	HPLC Suma de impurezas			Aspecto		
		1 semana	4 semanas	8 semanas	1 semana	4 semanas	8 semanas
<b>Forma II</b> HCl sal	Referencia	5,04	-	-	blanco	-	-
	luz ICH de 0,3 da	7,42	-	-	marrón anaranjado	-	-
	40°C/HR del 75%	4,96	4,99	4,90	ligeramente rosa	rosa	rosa
	50°C	4,96	5,00	4,90	blanco	blanco	ligeramente rosa
	TA/HR de <5%	-	5,10	4,98	-	blanco	blanco
	TA/HR del 56%	-	5,05	4,94	-	ligeramente rosa	ligeramente rosa
	TA/HR del 75%	-	5,03	4,97	-	ligeramente rosa	ligeramente rosa

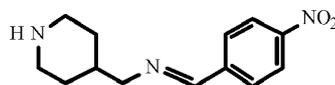
5 El estudio de estabilidad química del R425754 dio como resultado las siguientes observaciones:

R425754 mostró sensibilidad hacia la luz, ya que la suma de impurezas aumenta tras en almacenamiento en condiciones de luz ICH de 0,3 da.

10 Además se observa una alteración del color de blanco a marrón anaranjado tras el almacenamiento en luz ICH de 0,3 da y de blanco a rosa tras el almacenamiento en condiciones húmedas de TA/HR del 56%, TA/HR del 75% y 40°C/HR del 75% y temperatura elevada de 50°C.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (XI)

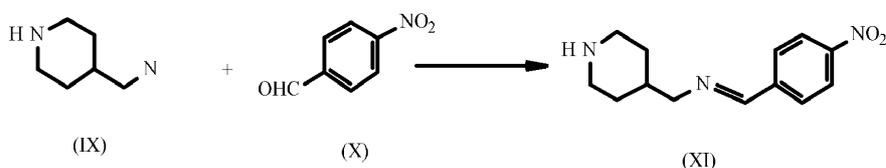


5

(XI)

un N-óxido, sal de adición o forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

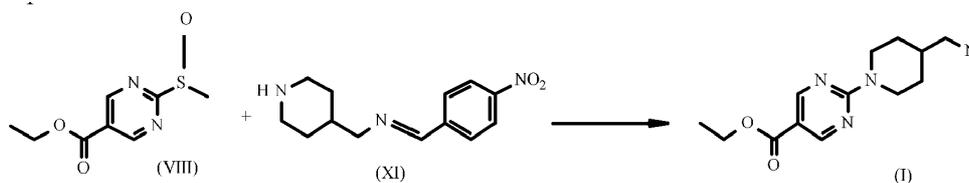
2. Proceso para la preparación del compuesto según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IX) con un producto intermedio de fórmula (X) en presencia de un disolvente adecuado



15

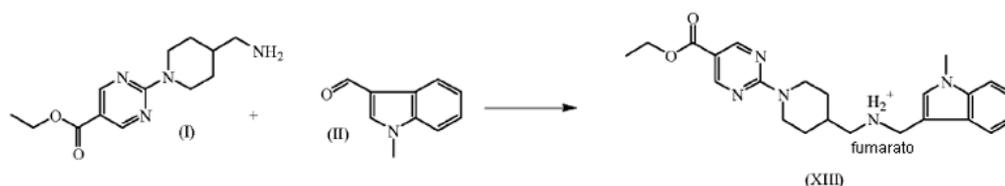
3. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (XVIII), comprendiendo dicho proceso

a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) con un producto intermedio de fórmula (XI) en presencia de un disolvente adecuado,



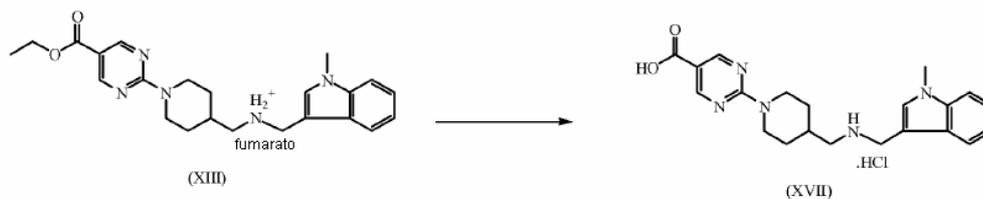
20

b) hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (I) con el producto intermedio de fórmula (II) en un disolvente adecuado seguido por reducción y formación de sal dando el producto intermedio de fórmula (XIII),



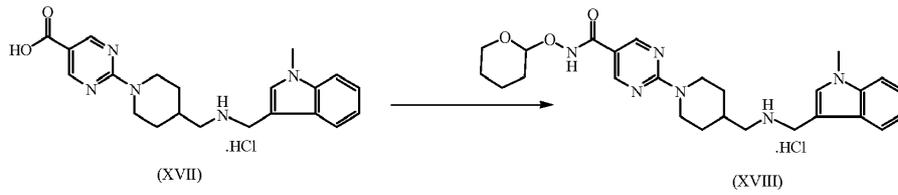
25

c) convertir el producto intermedio de fórmula (XIII) mediante neutralización con base, hidrólisis básica y acidificación con ácido clorhídrico para dar el producto intermedio de fórmula (XVII) y



30

d) hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (XVII) con O-(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-hidroxilamina, en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado



4. Proceso según la reivindicación 3, en el que la cantidad de agua en el producto intermedio (XVII) es de entre el 15 y el 25% v/v.

5

5. Uso del compuesto con fórmula (XI) según la reivindicación 1, en el proceso según la reivindicación 3 ó 4.

Figura 1: Espectrometría de Infrarrojos: Forma I

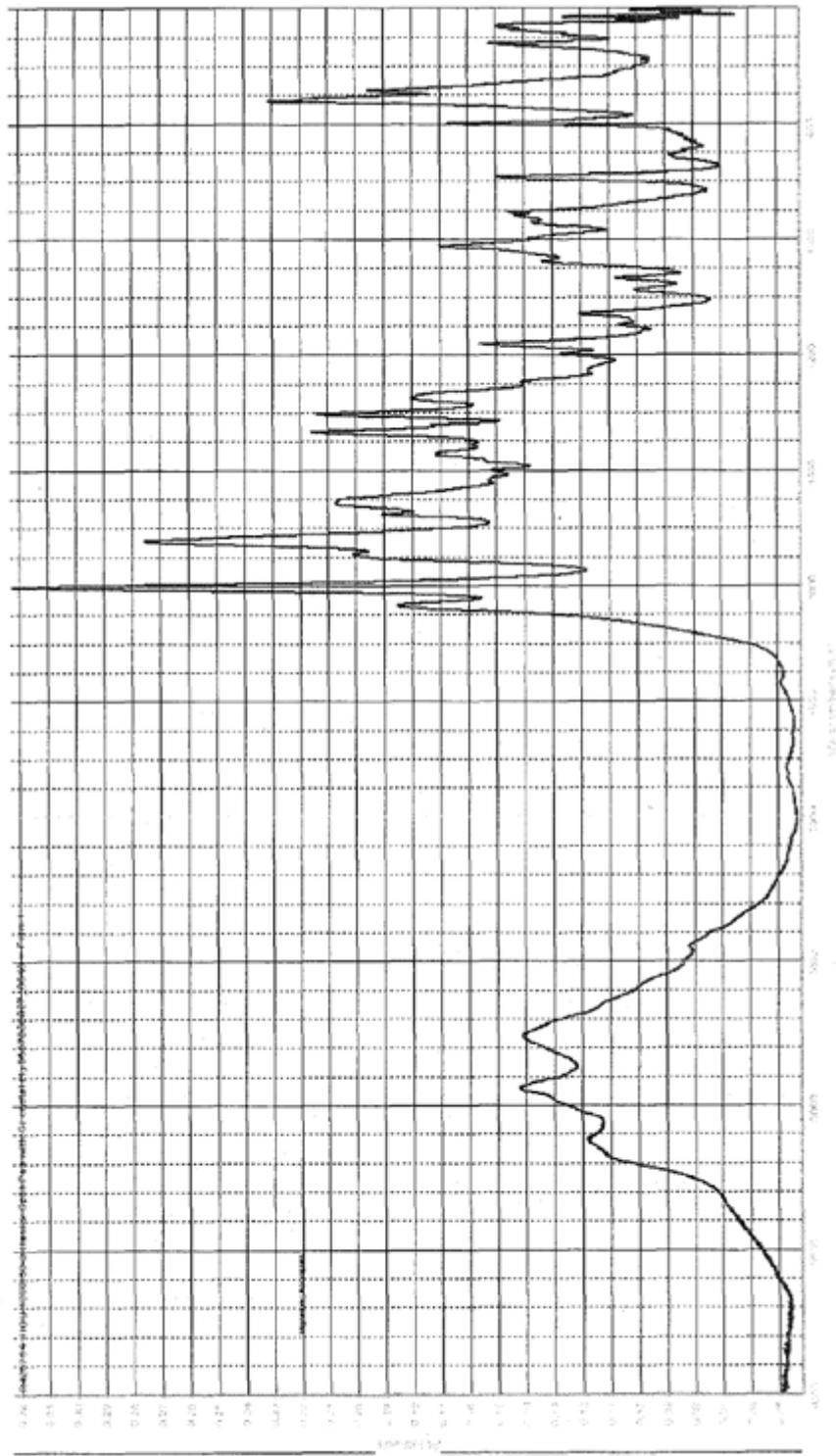


Figura 2: XRD de polvo: Forma I

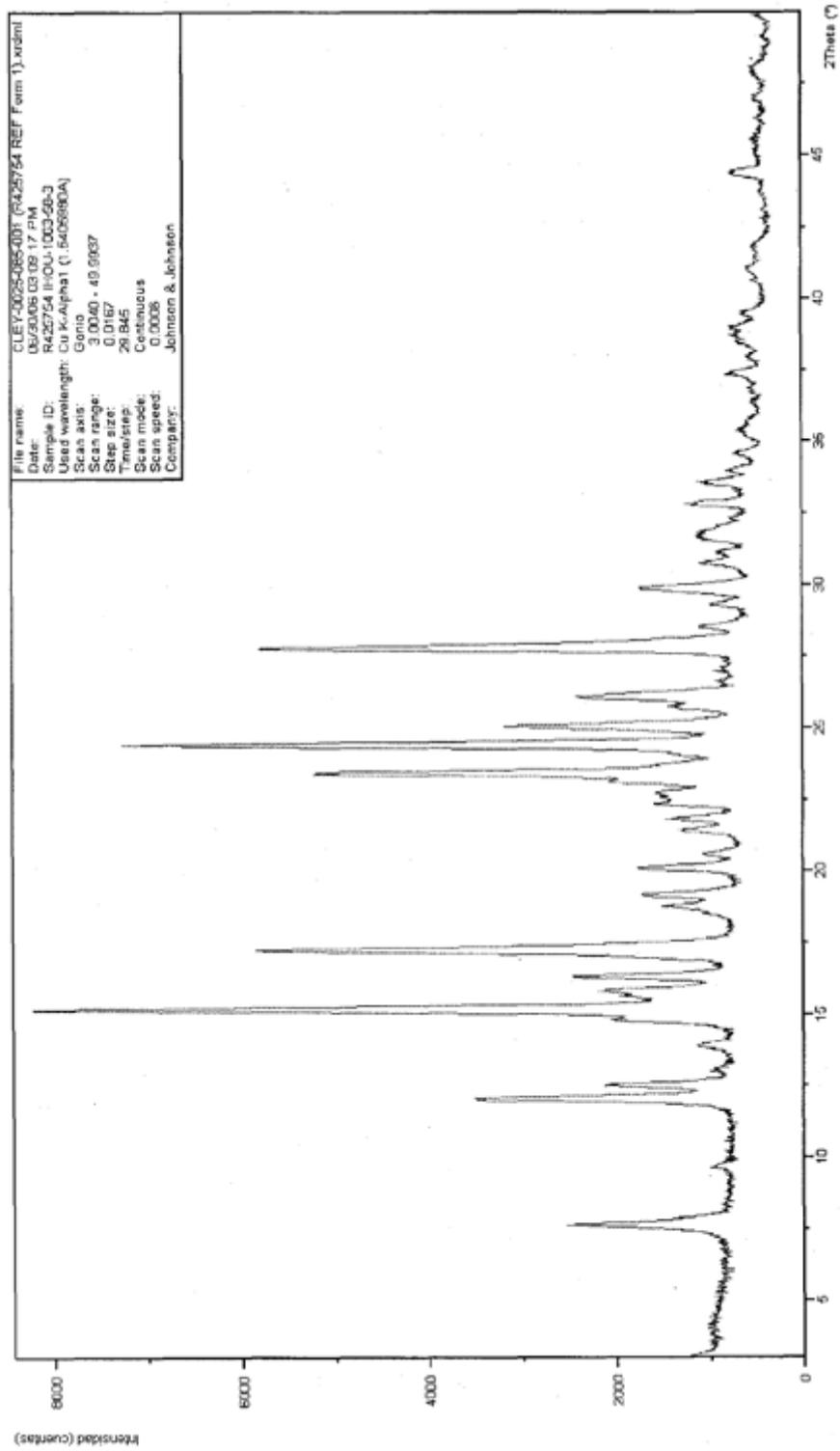


Figura 3: DSC: Forma I

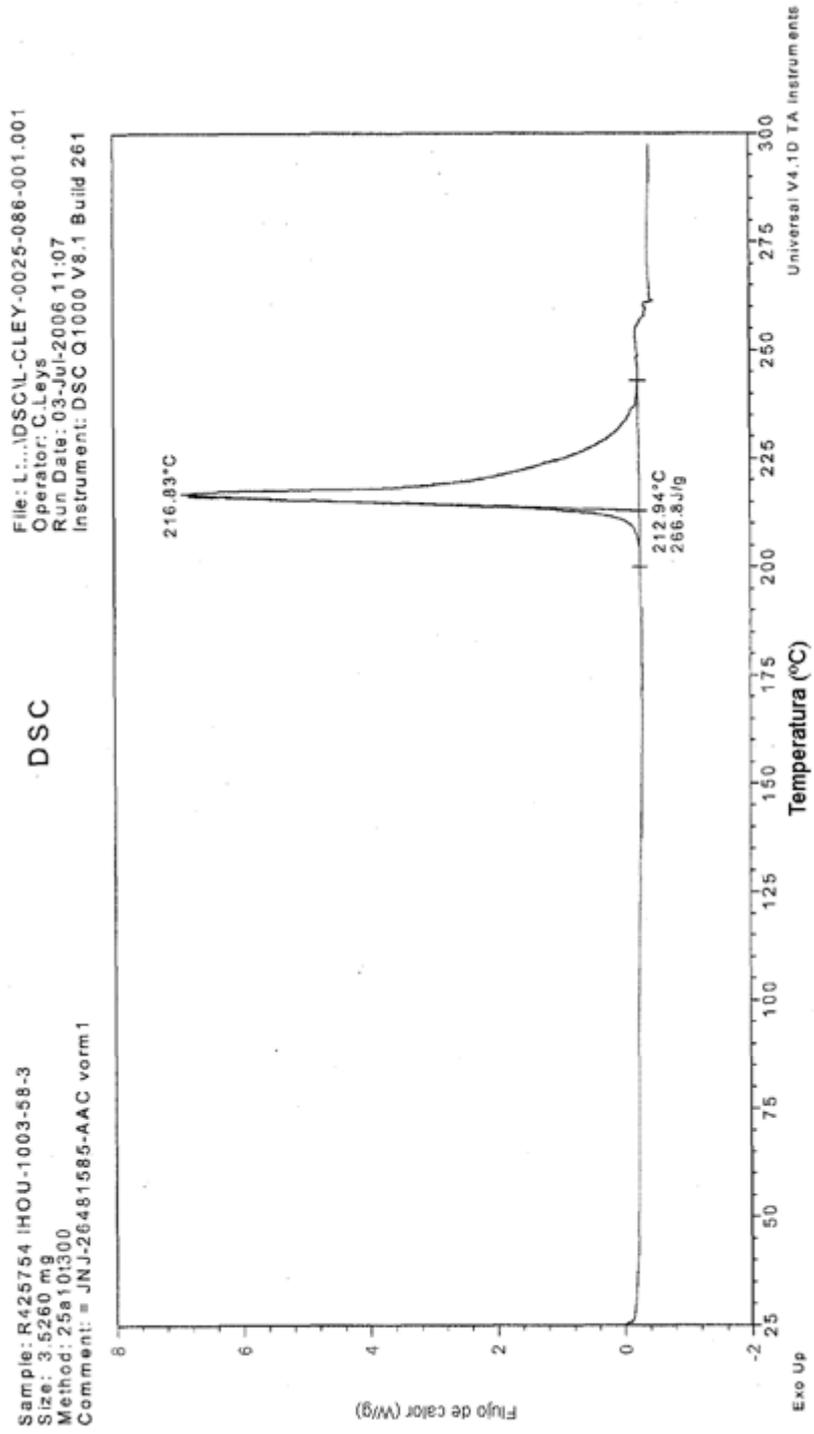


Figura 4: El cambio de peso de la forma I en función de la humedad relativa

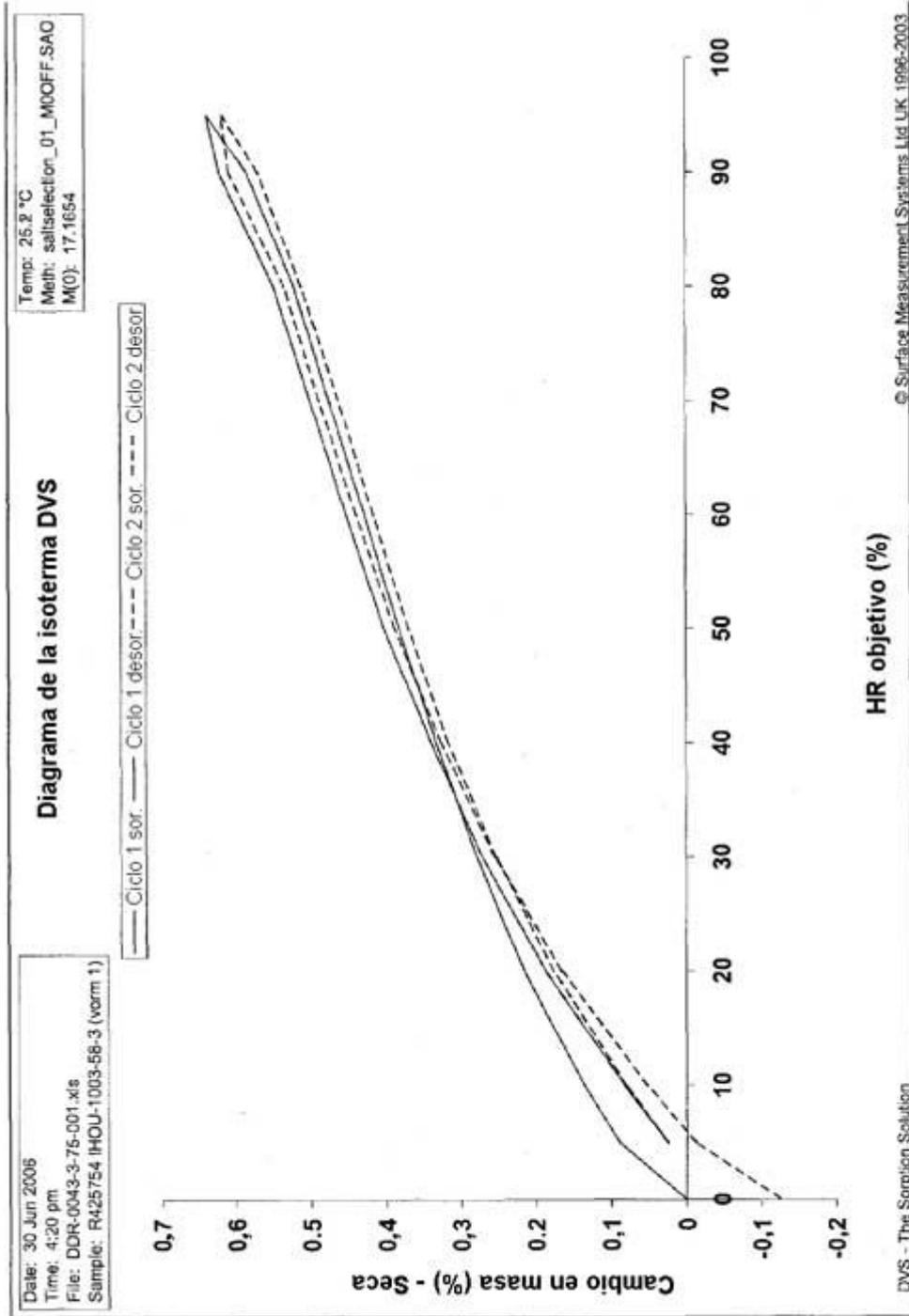


Figura 5: ADS/DES: Forma I

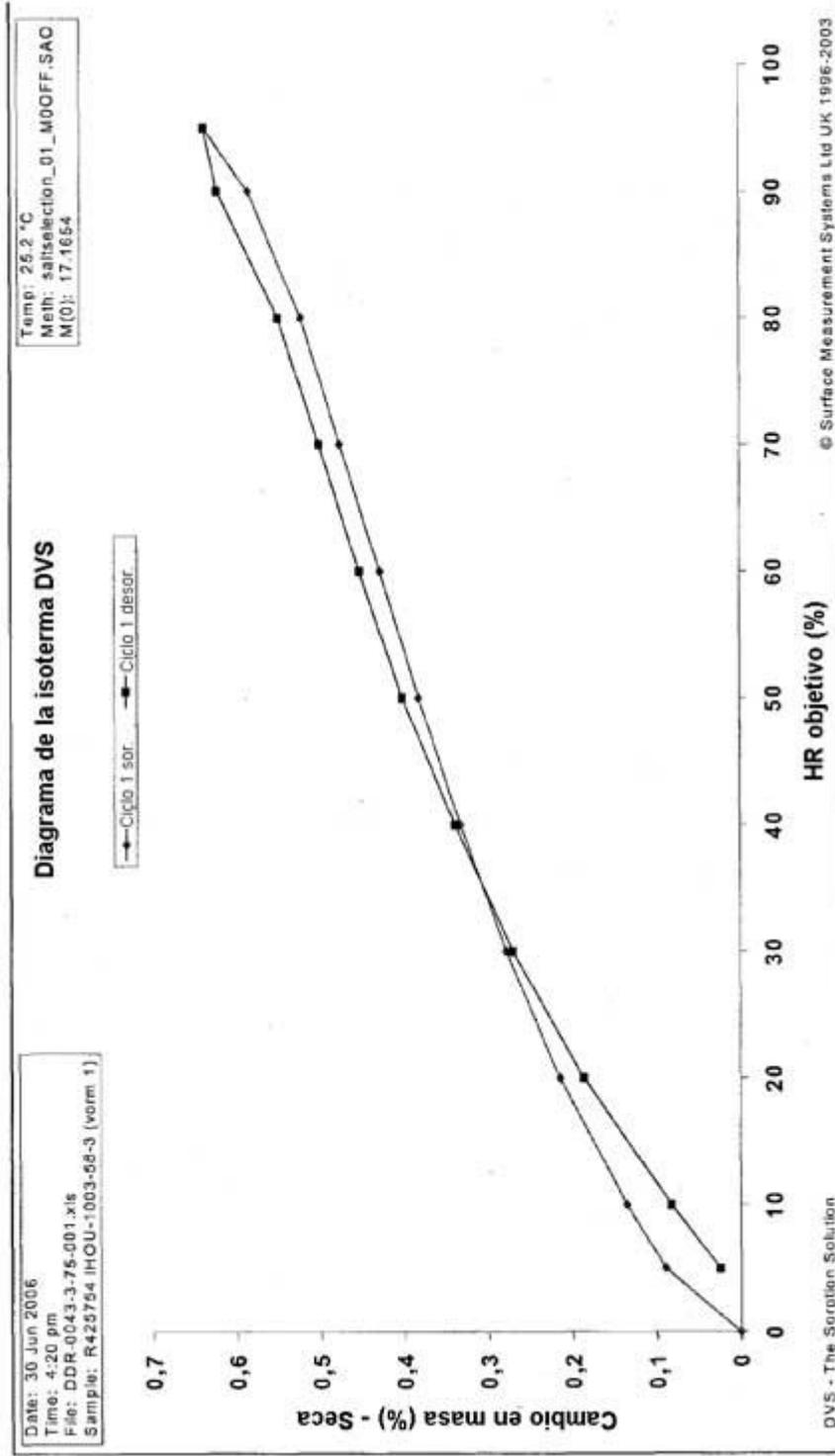


Figura 6: Espectrometría de infrarrojos: Forma II

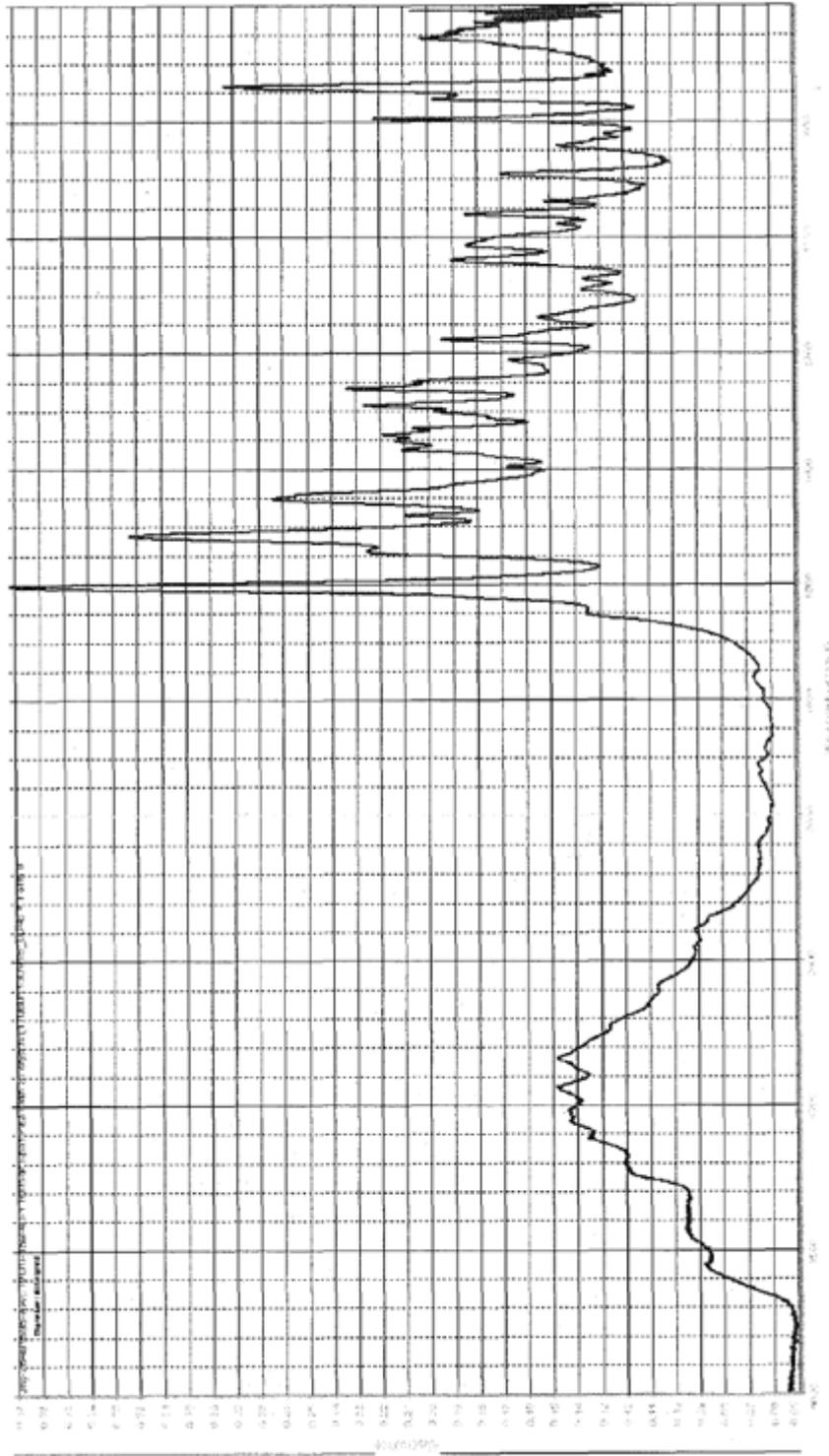


Figura 7: XRD de polvo: Forma II

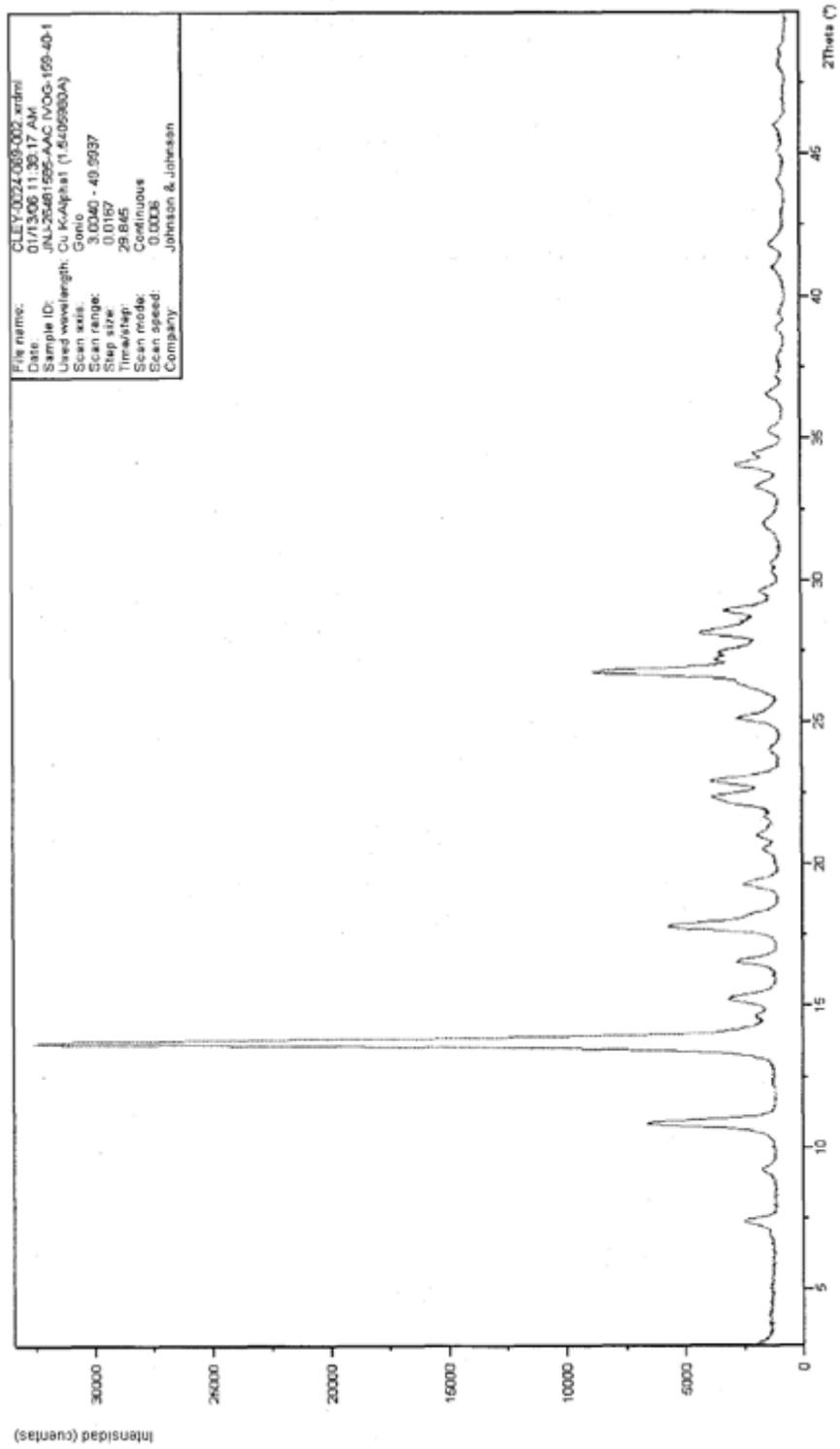


Figura 8: DSC: Forma II

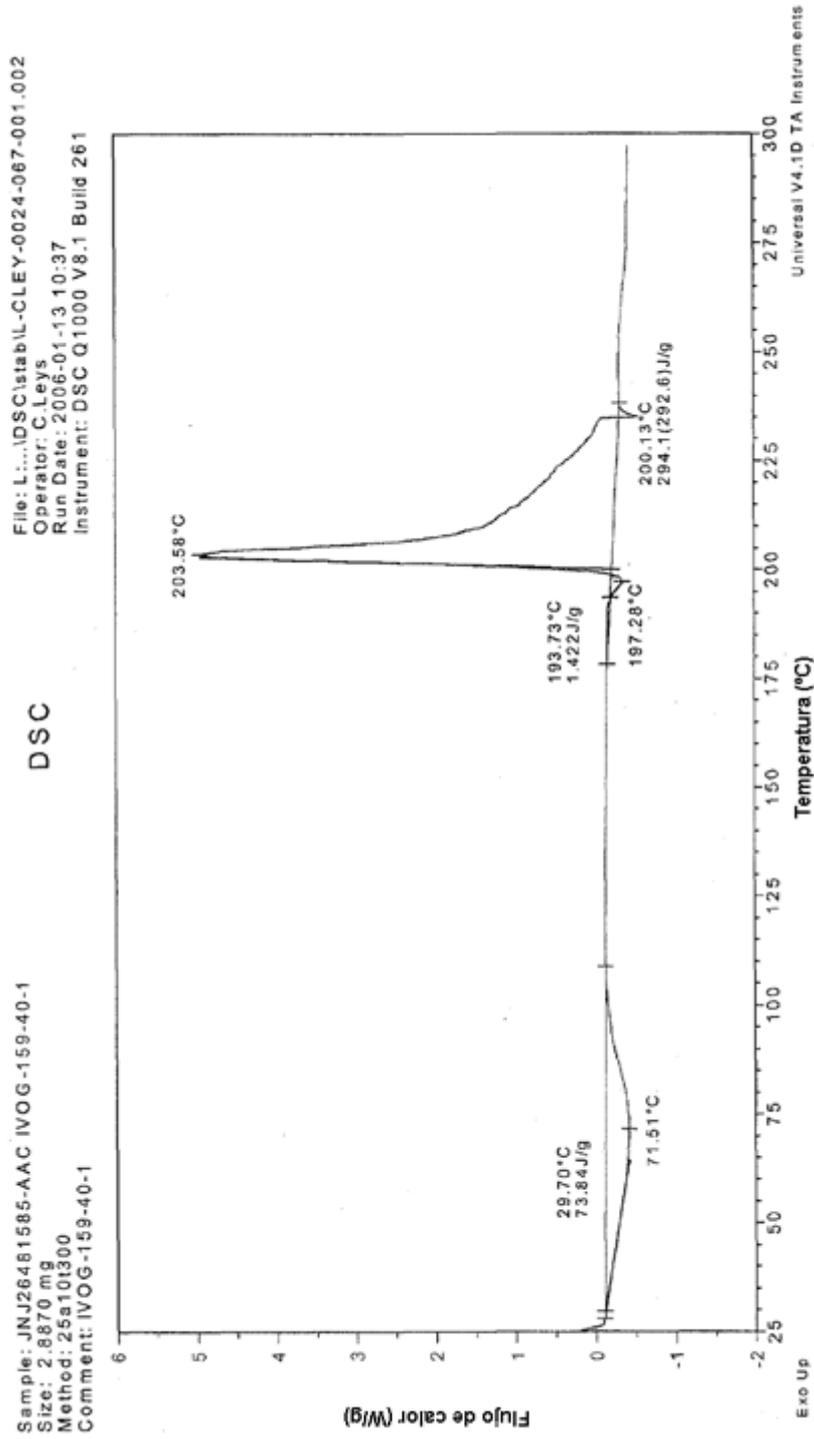


Figura 9: El cambio de peso de la forma II en función de la humedad relativa

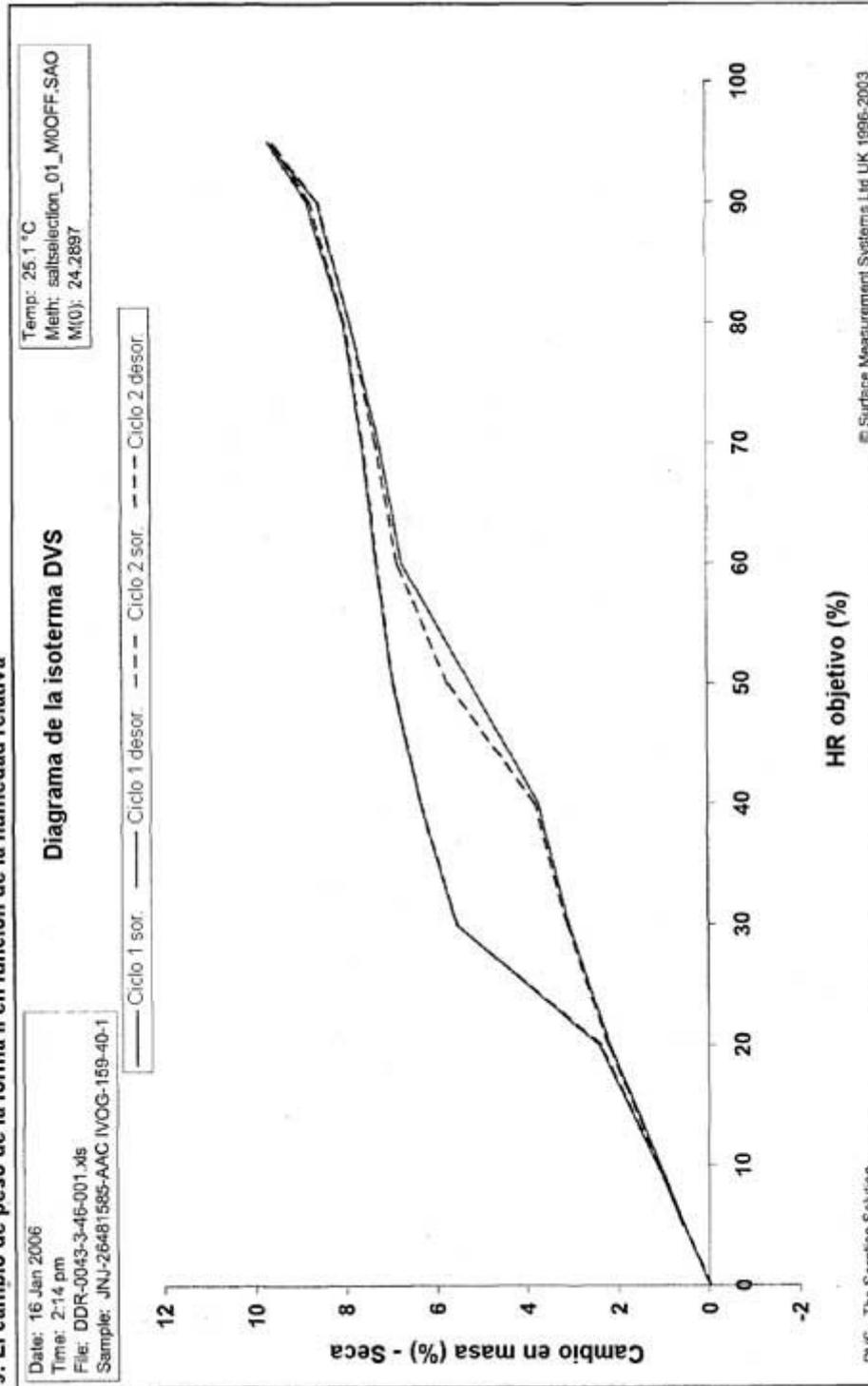


Figura 10: ADS/DES

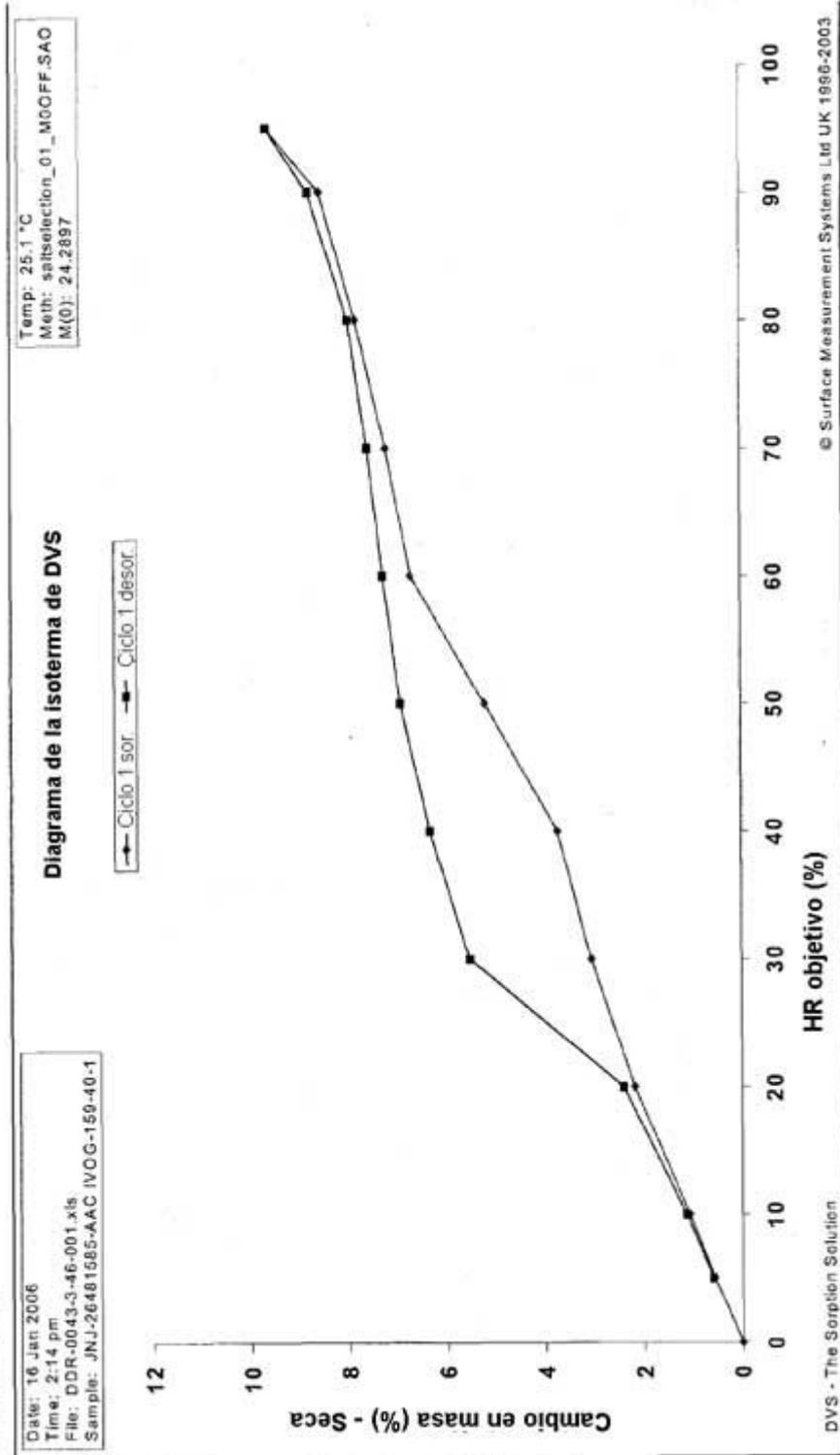


Figura 11: Espectrometría de infrarrojos: Forma hidratada

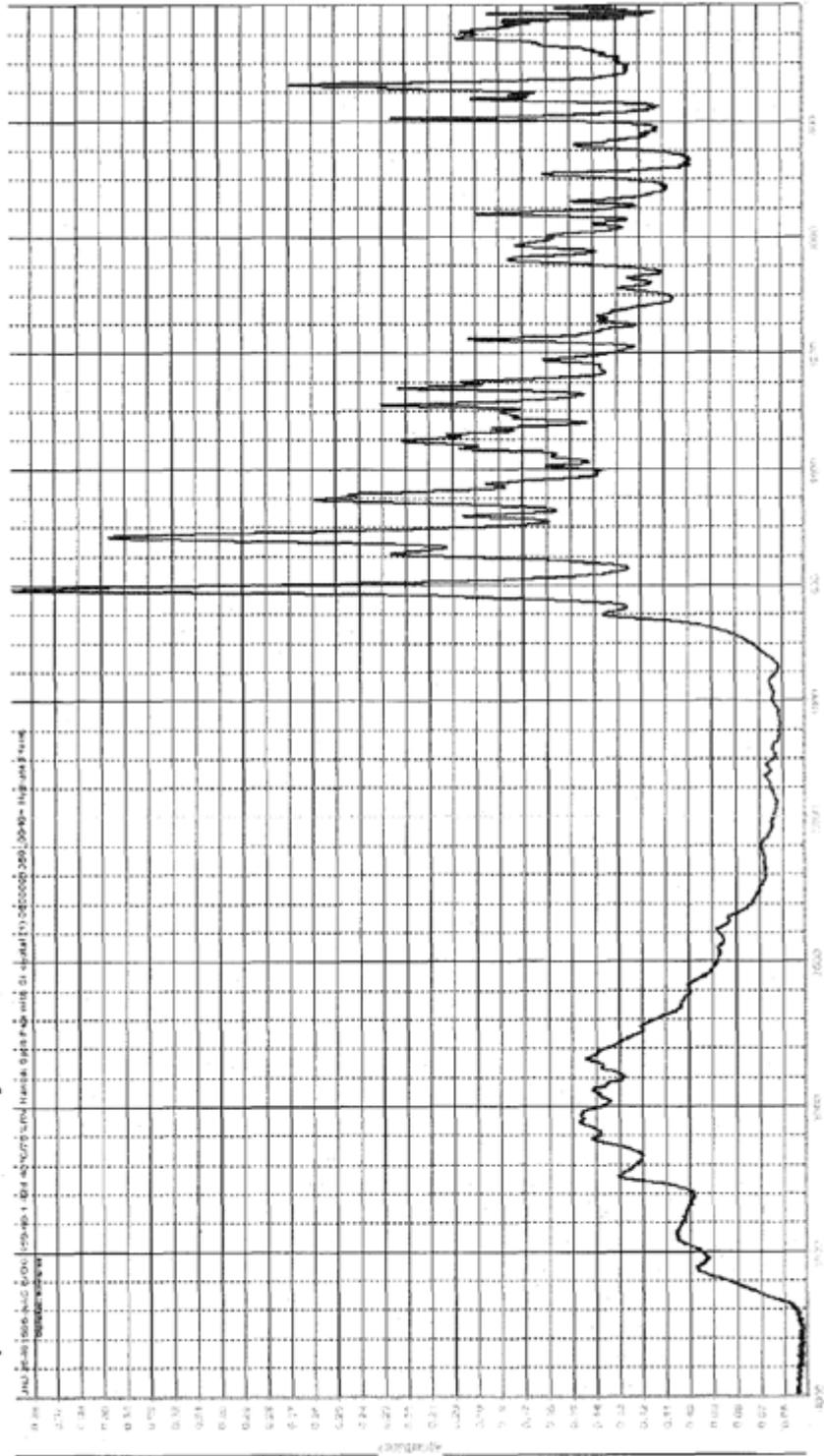


Figura 12: XRD de polvo: Forma hidratada

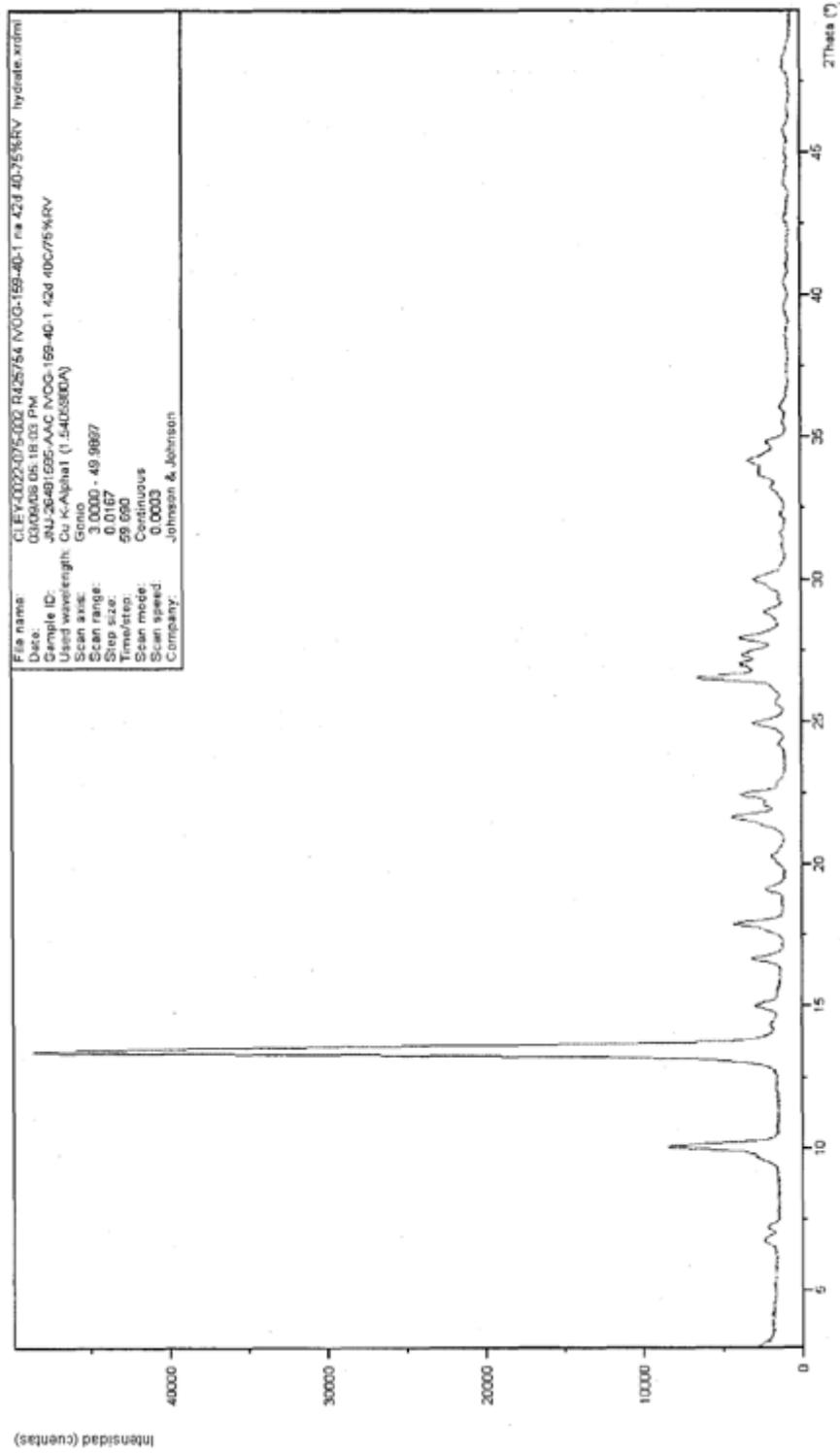


Figura 13: superposición de XRD de estudios de conversión de suspensión espesa de la forma 1 y la forma 2 en etanol a diferentes temperaturas

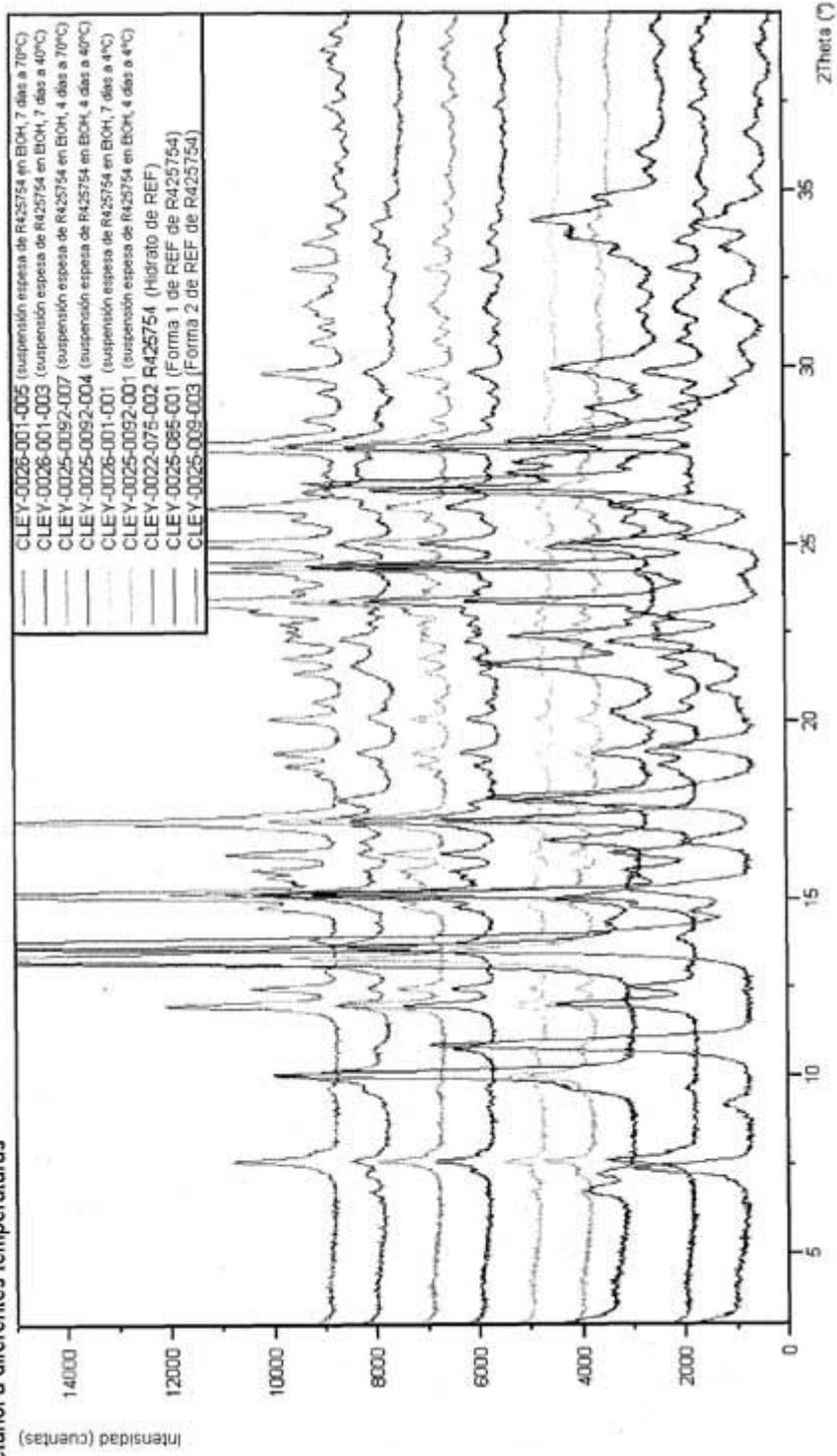
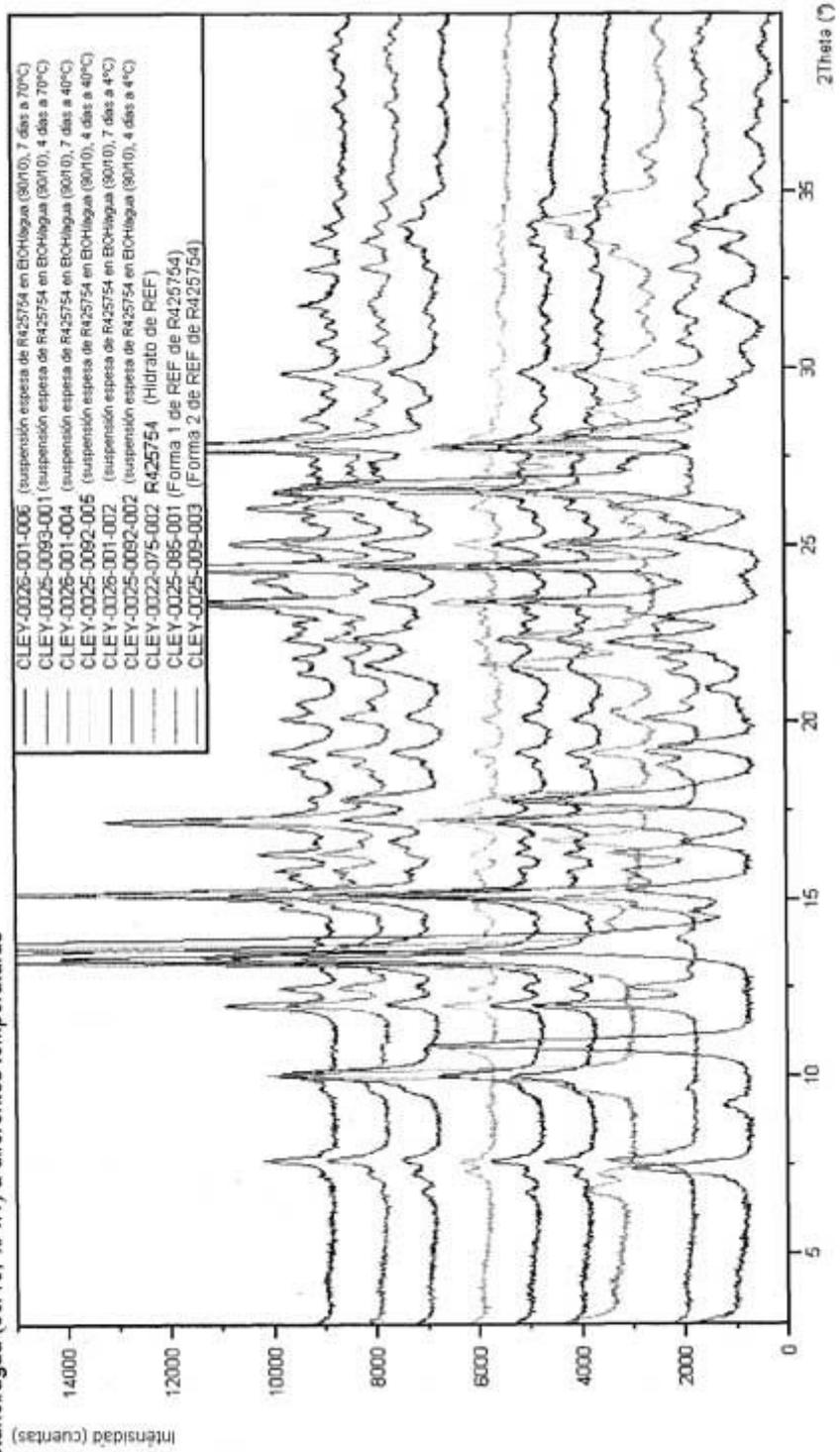


Figura 14: superposición de XRD de estudios de conversión de suspensión espesa de la forma 1 y la forma 2 en etanol/agua (90/10, % v/v) a diferentes temperaturas



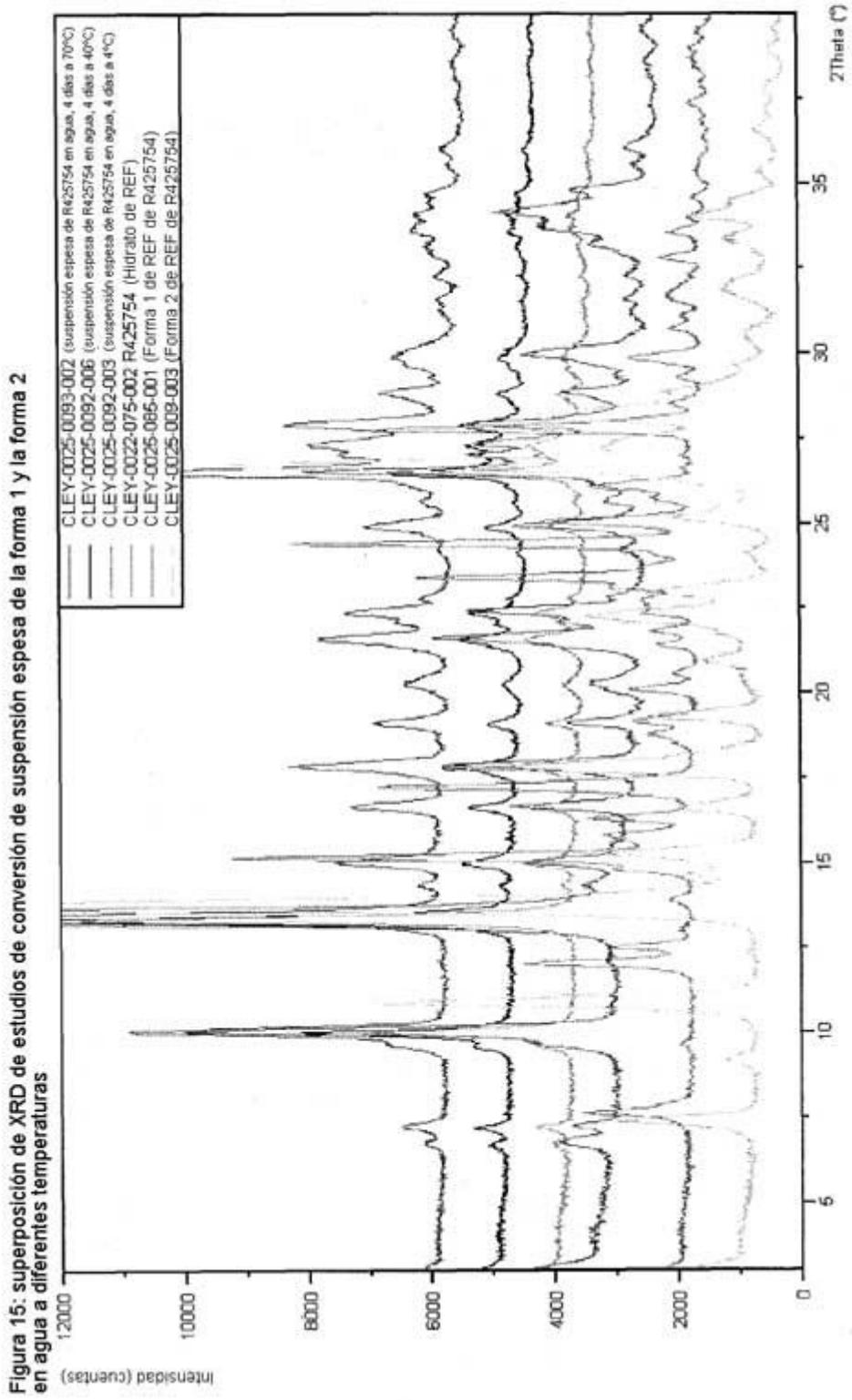


Figura 15: superposición de XRD de estudios de conversión de suspensión espesa de la forma 1 y la forma 2 en agua a diferentes temperaturas

Figura 16: superposición de XRD de estudios de conversión de suspensión espesa de la forma hidratada con 0,1 ml de EtOH a diferentes temperaturas

