

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 787**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2014 PCT/IB2014/058865**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14128588**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2014 E 14705884 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2958916**

54 Título: **Formas sólidas de un inhibidor selectivo de CDK4/6**

30 Prioridad:

21.02.2013 US 201361767761 P

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

27.12.2018

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CHEKAL, BRIAN PATRICK y
IDE, NATHAN D.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 694 787 T3

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

DESCRIPCIÓN

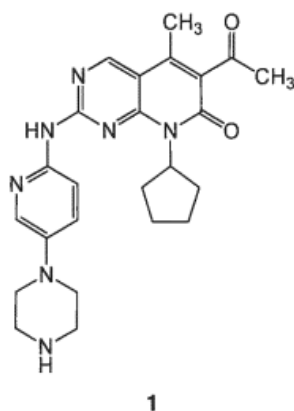
Formas sólidas de un inhibidor selectivo de CDK4/6

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona que tiene propiedades fisicoquímicas mejoradas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden la base libre, y a procedimientos de fabricación y uso de dichos compuestos, composiciones y formas de dosificación en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, tales como cáncer.

Antecedentes de la invención

15 El compuesto 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (también denominado aquí como "compuesto 1"), puede ser representado por la estructura:



20 y también se conoce como palbociclib o PD-0332991. El compuesto **1** es un inhibidor potente y selectivo de CDK4 y CDK6.

El compuesto **1** y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación internacional No. WO 2003/062236 y en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.936.612, 7.208.489 y 7.456.168, que describen la preparación del compuesto **1** como su sal clorhidrato. La publicación internacional No. WO 2005/005426 y las patentes de Estados Unidos Nos 7.345.171 y 7.863.278 describen la preparación de la base libre y diversas sales de adición de mono y diácido del compuesto **1**, que incluyen formas polimórficas de la sal de isetonato. Un proceso para la preparación del compuesto **1** como una sal de monoisetonato se describe en la publicación internacional No. WO 2008/032157 y en la patente de Estados Unidos No. 7.781.583. Los contenidos de cada una de las referencias anteriores se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Mientras que el compuesto **1** es un inhibidor de CDK4/CDK6 potente y selectivo, su uso como base libre presenta desafíos para el desarrollo farmacéutico. La base libre proporcionada por procedimientos tradicionales de rompimiento de sales, por ejemplo, como en el Ejemplo 4 del documento WO 2005/005426, era altamente propensa a la estática y formaba partículas primarias pequeñas, que se aglomeraban en aglomerados grandes y duros que eran difíciles de dispersar por cribado y no eran adecuados para mayor desarrollo. La presente invención proporciona una base libre del compuesto **1** que tiene un tamaño de partícula primaria más grande que demuestra propiedades fisicoquímicas y de fabricación mejoradas.

40 Sumario de la invención

La base libre del compuesto **1**, 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, puede existir en una o más formas polimórficas, incluyendo la Forma A y la Forma B, en donde la Forma A es la forma cristalina más estable. La base libre puede ser anhidra, o puede contener cantidades variables de agua o uno o más disolventes.

La presente invención proporciona la base libre cristalina del compuesto **1** que tiene un tamaño de partícula primaria más grande, un área de superficie específica muy reducida y mediciones de energía de superficie más bajas que la base libre proporcionada por los procedimientos tradicionales de rompimiento de sales descritos en la técnica. La base libre del compuesto **1** de gran tamaño de partícula divulgada en este documento se puede distinguir por una diversidad de procedimientos.

Las formas polimórficas y sólidas de la invención se pueden distinguir mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD), RMN en estado sólido (RMNes), calorimetría de barrido diferencial (DSC), espectroscopía vibratoria (por ejemplo, espectroscopía IR y Raman), microscopía de luz polarizada (PLM), microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía óptica de platina caliente, cristalografía electrónica, difracción de rayos X de cristal único, análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA) (por ejemplo, tamaño de partícula, distribución de tamaño de partícula (PSD), y forma de partícula), análisis de área superficial específica (SSA), análisis de energía superficial (por ejemplo, cromatografía inversa de gases o IGC), mediante estudios de solubilidad y estudios de disolución, o una combinación de estas técnicas.

En un aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona que tiene un área superficial específica de $\leq 2 \text{ m}^2/\text{g}$, y en el que la base libre cristalina es una Forma A polimórfica de la base libre que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $10,1 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la base libre tiene un área superficial específica de $\leq 1 \text{ m}^2/\text{g}$.

En realizaciones preferentes, la base libre cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$ y $10,1 \pm 0,2$. En otras formas de realización más, la base libre cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ y $11,5 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la base libre cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$ y $11,5 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la base libre cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 1.

En algunas realizaciones, la base libre cristalina del compuesto **1** (Forma A) tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido (RMNes) que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$. En otras realizaciones, la base libre cristalina tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm}$ y $112,4 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$. En realizaciones adicionales, la base libre cristalina tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): o $12,5 \text{ ppm}$, $112,4 \text{ ppm}$ y $143,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la base libre del compuesto **1** de la invención se distingue por análisis de tamaño de partícula. En algunas de tales realizaciones, la base libre cristalina tiene un tamaño de partícula primario de $5 \mu\text{m}$ a $150 \mu\text{m}$, preferiblemente de $10 \mu\text{m}$ a $100 \mu\text{m}$, o más preferiblemente de $15 \mu\text{m}$ a $80 \mu\text{m}$. En otras de tales realizaciones, la base libre cristalina tiene una distribución de tamaño de partícula primaria caracterizada por: (i) un valor de D10 de $5 \mu\text{m}$ a $10 \mu\text{m}$; (ii) un valor de D50 de $10 \mu\text{m}$ a $45 \mu\text{m}$; o (iii) un valor de D90 de $30 \mu\text{m}$ a $125 \mu\text{m}$; o una combinación de (i), (ii) y (iii). En realizaciones adicionales, la base libre cristalina tiene una relación de distribución de tamaño de partícula primaria de (D90-D10)/D50 de 2 a 3. En realizaciones adicionales, la base libre cristalina tiene un diámetro medio de volumen (D[4,3]) de $15 \mu\text{m}$ a $125 \mu\text{m}$.

En algunas realizaciones, la base libre cristalina del compuesto **1** es anhidra. En otras realizaciones, la base libre cristalina del compuesto **1** es un solvato, en particular un hidrato.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la base libre cristalina del compuesto **1**, que tiene el gran tamaño de partícula primaria de acuerdo con la invención, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además una cápsula que comprende dicha composición farmacéutica de la invención. En algunas de tales realizaciones, la cápsula comprende de $0,1$ a 200 mg , y preferiblemente de 25 a 150 mg , de base libre del compuesto **1** (Forma A polimórfica), que tiene el gran tamaño de partícula primaria como se describe en este documento.

En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero, preferiblemente un ser humano. El uso puede comprender además la administración del compuesto **1** en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En aspectos adicionales, la invención proporciona procedimientos para hacer que la base libre del compuesto **1** de la invención tenga un gran tamaño de partícula primaria, como se describe en este documento. Un procedimiento implica disolver la base libre del compuesto **1** de pequeño tamaño de partícula en la mezcla de un primer disolvente y un segundo disolvente y calentar para lograr la disolución, enfriar a la temperatura apropiada, proporcionar cristales de siembra de la base libre del compuesto **1** (Forma A), seguido de cristalización para proporcionar la base libre del compuesto **1** de gran tamaño de partícula. La base libre de tamaño de partícula pequeña utilizada en este proceso puede aislarse de un procedimiento tradicional de rompimiento de sal, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida del éter vinílico intermedio para proporcionar una sal de adición de ácido, seguido de basificación, como se describe en el Ejemplo 5. Otro procedimiento implica la hidrólisis ácida del éter vinílico intermedio en una mezcla de agua y un primer disolvente, que puede requerir calentamiento para obtener disolución, adición de un segundo disolvente y

basificación para proporcionar una segunda mezcla que comprende la base libre generada *in situ*, calentar si es necesario para obtener la disolución y destilar el agua, y proporcionar cristales de siembra de la base libre del compuesto **1** (Forma A) a una temperatura apropiada, seguido de cristalización para proporcionar la base libre del compuesto **1** que tiene un gran tamaño de partícula primaria. La invención proporciona además la base libre del compuesto **1** preparada por estos procedimientos, que tiene las propiedades descritas en este documento.

En cada uno de los procedimientos anteriores, el primer disolvente es un alcohol y el segundo disolvente es un disolvente aromático. Los alcoholes adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes de alto punto de ebullición tales como n-butanol, t-butanol, n-propanol, pentanol, 1,4-butanodiol o propilenglicol, y similares. Los disolventes aromáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, anisol, mesitileno, m-xileno, clorobenceno, piridina y similares. Para mejorar los rendimientos, los procedimientos pueden incluir calentamiento o enfriamiento a temperaturas superiores o inferiores a la temperatura ambiente. Frecuentemente, las mezclas de reacción se pueden calentar a temperaturas que varían de 30 °C a 150 °C, y más frecuentemente de 50 °C a 120 °C para lograr la disolución. Durante la cristalización, puede ser deseable enfriar la mezcla de reacción a una temperatura que esté a, o por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 0 °C y 30 °C, preferiblemente a aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, o aproximadamente 20 °C.

Estos y otros aspectos y realizaciones se describen adicionalmente mediante la descripción detallada proporcionada en este documento. Cada una de las realizaciones descritas en este documento se puede combinar con cualquier otra realización descrita en el presente documento que no sea incompatible con la realización con la que se combina.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de PXRD de la base libre del compuesto **1**, Forma A polimórfica.
 La Figura 2 muestra el espectro de CPMAS de carbono de la base libre del compuesto **1**, Forma A polimórfica. Los picos marcados por asteriscos son bandas laterales giratorias.
 La Figura 3 muestra un patrón de PXRD de la base libre del compuesto **1**, Forma B polimórfica.
 La Figura 4 muestra el espectro de CPMAS de carbono de la base libre del compuesto **1**, Forma B polimórfica. Los picos marcados por asteriscos son bandas laterales giratorias.
 La Figura 5 muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (aumento de 200x) de la base libre del compuesto **1** del API, Forma A polimórfica, recristalizada a partir de n-BuOH/anisol al 40 %.
 La Figura 6 muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (aumento de 1.500x) de la base libre del compuesto **1** del API, Forma A polimórfica, aislada de un proceso de base libre estándar.
 La Figura 7 muestra la distribución del tamaño de partícula de la base libre API del compuesto **1**, Forma A polimórfica, recristalizada a partir de n-BuOH/anisol al 40 %.
 La Figura 8 muestra la distribución del tamaño de la base libre API del compuesto **1**, Forma A polimórfica, aislada de un proceso de base libre estándar.
 La Figura 9 muestra una imagen de microscopía de luz polarizada (PLM) (200x) de la base libre API del compuesto **1**, Forma A polimórfica, recristalizada a partir de n-BuOH/anisol al 40 %.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos incluidos en este documento. Debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir realizaciones específicas solamente. Además, debe entenderse que a menos que se defina específicamente en el presente documento, a la terminología utilizada en la presente memoria se le debe dar su significado tradicional como se conoce en la técnica pertinente.

Como se usa en este documento, la forma singular "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referencias en plural a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo estadísticamente significativo de un valor, tal como un intervalo de concentración, un marco de tiempo, un peso molecular, un tamaño de partícula, una temperatura o un pH establecidos. Tal intervalo puede estar dentro de un orden de magnitud, típicamente dentro del 20 %, más típicamente dentro del 10 %, e incluso más típicamente dentro del 5 % del valor o intervalo indicado. Algunas veces, dicho intervalo puede estar dentro del error experimental típico de los procedimientos estándar usados para la medición y/o determinación de un valor o intervalo dado. La variación permisible abarcada por el término "aproximadamente" dependerá del sistema particular en estudio, y puede ser fácilmente apreciada por un experto en la técnica. Siempre que se mencione un intervalo dentro de esta solicitud, también se contempla cada número entero dentro del intervalo como una realización de la invención.

Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "crecimiento celular anormal" se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Las "enfermedades proliferativas de células anormales" son enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular anormal, tal como el cáncer.

El término "cáncer" incluye tanto tumores sólidos como neoplasias hematológicas. Los cánceres incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, endometrio, próstata, testicular, pancreático, esofágico, de cabeza y cuello, gástrico, de vejiga y de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma), NSCLC y SCLC),
 5 cáncer de hueso (por ejemplo, osteosarcoma), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cánceres de cerebro y del sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (por ejemplo, liposarcoma), cáncer de vejiga, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células
 10 renales), trastornos mieloides (por ejemplo, AML, CML, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica) y trastornos linfoides (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas).

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a sustancias, que están dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de pacientes sin una toxicidad indebida, irritación, respuesta
 15 alérgica y similares, acorde con una razonable relación beneficio/riesgo, y efectiva para su uso previsto.

El término "mamífero", como se usa en este documento, puede ser un mamífero humano o no humano (por ejemplo, perro, gato, conejo, rata, ratón, caballo, mono, otro primate de orden inferior, etc.). Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.
 20

Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "tratar" significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar tal como "tratar" como se define inmediatamente más arriba.
 25

Como se usa en este documento, una cantidad "efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto, agente, sustancia, formulación o composición que es de cantidad suficiente para dar como resultado una disminución en la gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento en la frecuencia y duración de los periodos libres de síntomas de la enfermedad, o una prevención de la incapacidad o discapacidad debida a la afección causada por la enfermedad. La cantidad puede ser como una dosis única o de acuerdo con un régimen de dosis múltiples, sola o en combinación con otros compuestos, agentes o sustancias. Un experto en la materia podría determinar tales cantidades basándose en factores tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto y la composición o vía de administración particular seleccionada.
 30

"Forma de dosificación unitaria", como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta de formulación de la invención apropiada para el sujeto a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; composición específica empleada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; tiempo de administración, duración del tratamiento; fármacos y/o terapias adicionales usados en combinación o coincidentes con las composiciones de la invención, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.
 35
 40

Como se usa en el presente documento, el término "esencialmente el mismo" con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X significa que se tienen en cuenta la posición típica del pico y la variabilidad de la intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2 θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, típicamente tanto como 0,2° o 0,1°. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán una variabilidad entre aparatos así como la variabilidad debida al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la superficie de muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y deberían ser tomados como medidas cualitativas solamente.
 45
 50

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que el disolvente es agua.

El término "siembra", como se usa en el presente documento, significa la adición de cristales a un sistema de cristalización, con el fin de iniciar o potenciar la nucleación o actuar como sustrato para una cristalización adicional.
 55

Como se usa en el presente documento, los términos "API" o "ingrediente farmacéutico activo" se refieren a la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.
 60

Como se usa en el presente documento, el término "partículas primarias" se refiere a cristales individuales del API.

Como se usa en este documento, el término "aglomerados" se refiere a cristales del API fuertemente unidos que son difíciles de dispersar en partículas primarias durante el procesamiento y el análisis del tamaño de partícula.
 65

La presente invención proporciona una base libre del compuesto **1** que tiene un tamaño de partícula primaria más

grande, un área de superficie específica muy reducida, y unas mediciones de energía de superficie más bajas que la base libre proporcionada por los procedimientos tradicionales de rompimiento de sales. Por conveniencia, la base libre del compuesto **1** proporcionada por la invención a veces se puede denominar en la presente memoria como la base libre de "gran tamaño de partícula (primaria)". Esto está en contraste con la base libre del compuesto **1** preparada a través de procedimientos tradicionales de rompimiento de sal, que a veces se denomina base libre de "tamaño de partícula pequeño (primaria)". Los expertos en la técnica entenderán que la referencia al "tamaño de partícula pequeño" en este caso se refiere al tamaño de partícula de cristales individuales del API, y no tiene en cuenta la propensión de las partículas "pequeñas" a formar aglomerados grandes.

En algunas realizaciones de la invención descrita en este documento, la base libre cristalina del compuesto **1** se distingue por el área superficial específica (SSA). Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona que tiene un área superficial específica (SSA) de $\leq 2 \text{ m}^2/\text{g}$. En algunas realizaciones, la base libre tiene un área superficial específica (SSA) de $\leq 1 \text{ m}^2/\text{g}$. En otras realizaciones, la base libre del compuesto **1** tiene un SSA de $\leq 0,9 \text{ m}^2/\text{g}$, $\leq 0,8 \text{ m}^2/\text{g}$ o de $\leq 0,7 \text{ m}^2/\text{g}$. En realizaciones adicionales, la base libre del compuesto **1** tiene un SSA de entre $0,2 \text{ m}^2/\text{g}$ y $2 \text{ m}^2/\text{g}$, entre $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ y $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$, o entre $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ y $1 \text{ m}^2/\text{g}$.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la base libre cristalina del compuesto **1** se distingue por energía de superficie dispersiva. Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona que tiene una energía de superficie dispersiva de $\leq 60 \text{ mJ}/\text{m}^2$. En algunas realizaciones, la base libre tiene una energía superficial dispersiva de $\leq 55 \text{ mJ}/\text{m}^2$, $\leq 50 \text{ mJ}/\text{m}^2$, $\leq 45 \text{ mJ}/\text{m}^2$ o $\leq 40 \text{ mJ}/\text{m}^2$. En realizaciones adicionales, la base libre del compuesto **1** tiene una energía superficial dispersiva de entre $20 \text{ mJ}/\text{m}^2$ y $60 \text{ mJ}/\text{m}^2$, entre $25 \text{ mJ}/\text{m}^2$ y $50 \text{ mJ}/\text{m}^2$, o entre $30 \text{ mJ}/\text{m}^2$ y $50 \text{ mJ}/\text{m}^2$.

La base libre cristalina del compuesto **1** de la invención es una Forma A polimórfica de la base libre. En algunas de tales realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $10,1 \pm 0,2$. En otras de tales realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$ y $10,1 \pm 0,2$. En otras formas de realización más, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ y $11,5 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$ y $11,5 \pm 0,2$. En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ y $11,5 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$ y $19,7 \pm 0,2$. En aún otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 1.

En algunas realizaciones, la base libre cristalina del compuesto **1** (Forma A) tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$. En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm}$ y $112,4 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm}$, $112,4 \text{ ppm}$ y $143,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la base libre cristalina del compuesto **1** se distingue por análisis del tamaño de partícula. En algunas de tales realizaciones, la base libre tiene un tamaño de partícula primario de $5 \mu\text{m}$ a $150 \mu\text{m}$, preferiblemente de $10 \mu\text{m}$ a $100 \mu\text{m}$, y más preferiblemente de $15 \mu\text{m}$ a $80 \mu\text{m}$.

En otras de tales realizaciones, la base libre tiene una distribución de tamaño de partícula primaria caracterizada por: (i) un valor de D10 de $5 \mu\text{m}$ a $10 \mu\text{m}$; (ii) un valor de D50 de $10 \mu\text{m}$ a $45 \mu\text{m}$; o (iii) un valor de D90 de $30 \mu\text{m}$ a $125 \mu\text{m}$; o una combinación de (i), (ii) y (iii). En realizaciones adicionales, la base libre tiene una relación de distribución de tamaño partícula primaria de (D90-D10)/D50 de 2 a 3. En realizaciones adicionales, la base libre tiene un diámetro medio volumétrico (D[4,3]) de $15 \mu\text{m}$ a $125 \mu\text{m}$.

En un aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene un tamaño de partícula primario de más de aproximadamente $5 \mu\text{m}$. En algunas realizaciones, la base libre tiene un tamaño de partícula primario de más de aproximadamente $7,5 \mu\text{m}$. En otras realizaciones, la base libre tiene un tamaño de partícula primario de más de aproximadamente $10 \mu\text{m}$. En otras de tales realizaciones, la base libre tiene un tamaño de partícula primario de más de aproximadamente $12,5 \mu\text{m}$. En otras de tales realizaciones, la base libre tiene un tamaño de partícula primario de más de aproximadamente $15 \mu\text{m}$.

En otro aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene un tamaño de partícula primario de $5 \mu\text{m}$ a $200 \mu\text{m}$. En

algunas realizaciones, la base libre tiene un tamaño de partícula primario: de 5 µm a 175 µm; de 5 µm a 150 µm; de 5 µm a 125 µm; de 5 µm a 100 µm; de 5 µm a 75 µm; de 10 µm a 200 µm; de 10 µm a 175 µm; de 10 µm a 150 µm; de 10 µm a 125 µm; de 10 µm a 100 µm; de 10 µm a 75 µm; de 15 µm a 200 µm; de 15 µm a 175 µm; de 15 µm a 150 µm; de 15 µm a 125 µm; de 15 µm a 100 µm; o de 15 µm a 75 µm.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene una distribución de tamaño de partícula primaria que tiene al menos uno de:

- 10 (a) un valor de D10 de 5 µm a 10 µm;
 (b) un valor D50 de 10 µm a 45 µm; y
 (c) un valor de D90 de 30 µm a 125 µm.

15 En algunas de tales realizaciones, la base libre tiene un valor D10 de 5 µm a 10 µm. En otras de tales realizaciones, la base libre tiene un valor D90 de 30 µm a 125 µm. En otras de tales realizaciones, la base libre tiene un valor D50 de 10 µm a 45 µm. En algunas de tales realizaciones, la base libre tiene un valor de D10 de 5 µm a 10 µm y un valor de D90 de 30 µm a 125 µm. En realizaciones adicionales, la base libre tiene un valor de D10 de 5 µm a 10 µm, un valor de D90 de 30 µm a 125 µm, y un valor de D50 de 10 µm a 45 µm.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene una distribución de tamaño de partícula primaria que tiene al menos uno de:

- 25 (d) un valor D10 de 5 µm a 10 µm;
 (e) un valor D50 de 10 µm a 25 µm; y
 (f) un valor D90 de 30 µm a 75 µm.

30 En algunas de tales realizaciones, la base libre tiene un valor D10 de 5 µm a 10 µm. En otras de tales realizaciones, la base libre tiene un valor D90 de 30 µm a 75 µm. En otras de tales realizaciones, la base libre tiene un valor D50 de 10 µm a 25 µm. En algunas de tales realizaciones, la base libre tiene un valor D10 de 5 µm a 10 µm y un valor D90 de 30 µm a 75 µm. En realizaciones adicionales, la base libre tiene un valor de D10 de 5 µm a 10 µm, un valor de D90 de 30 µm a 75 µm, y un valor de D50 de 10 µm a 25 µm.

35 En otras realizaciones, la base libre tiene una distribución de tamaño de partícula primaria que tiene un valor D10: de 5 µm a 7,5 µm; de 5 µm a 10 µm; de 5 µm a 12,5 µm; o de 5 µm a 15 µm.

En otras realizaciones, la base libre tiene una distribución de tamaño de partícula primaria que tiene un valor D50: de 10 µm a 50 µm; de 10 µm a 45 µm; de 10 µm a 40 µm; de 10 µm a 35 µm; de 10 µm a 30 µm; de 10 µm a 25 µm; o de 10 µm a 20 µm.

40 En aún otras realizaciones, la base libre tiene una distribución de tamaño de partícula primaria que tiene un valor D90: de 30 µm a 175 µm; de 30 µm a 160 µm; de 30 µm a 150 µm; de 30 µm a 140 µm; de 30 µm a 130 µm; de 30 µm a 125 µm; de 30 µm a 120 µm; de 30 µm a 115 µm; de 30 µm a 110 µm; de 30 µm a 100 µm; de 30 µm a 75 µm; de 30 µm a 70 µm; de 30 µm a 65 µm; de 30 µm a 60 µm; de 30 µm a 55 µm; de 30 µm a 50 µm; o de 30 µm a 45 µm.

50 Cada uno de los valores anteriores de las realizaciones para D10 puede combinarse con cualquier valor para el valor D50 y/o D90 que no sea incompatible con él. Cada uno de los valores anteriores de las realizaciones para D50 puede combinarse con cualquier valor para el valor D10 y/o D90 que no sea incompatible con él. Cada uno de los valores anteriores de las realizaciones para D90 puede combinarse con cualquier valor para el valor D10 y/o D50 que no sea incompatible con él.

55 En otro aspecto, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene una relación de distribución de tamaño de partícula primaria de (D90-D10)/D50 de 2 a 3. En algunas de tales realizaciones, la base libre tiene un tamaño de partícula primario de 5 µm a 150 µm.

60 En algunas realizaciones de este aspecto, la base libre tiene una relación de distribución de tamaño de partícula primaria de (D90-D10)/D50: de 2 a 2,75; de 2 a 2,5; de 2 a 2,25. En otras realizaciones, la relación es aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,7, aproximadamente 2,8, aproximadamente 2,9 o aproximadamente 3,0.

65 En otro aspecto más, la invención proporciona una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene un diámetro medio volumétrico (D[4,3]) de 15 µm a 125 µm. En algunas realizaciones, la base libre tiene un D[4,3] de 50 µm a 100 µm. En otras realizaciones,

la base libre tiene un D[4,3] de 15 µm a 30 µm.

En aún otras realizaciones, la base libre tiene un D[4,3]: de 15 µm a 100 µm; de 15 µm a 90 µm; de 15 µm a 80 µm; de 15 µm a 70 µm; de 15 µm a 60 µm; de 15 µm a 50 µm; de 15 µm a 40 µm; de 25 µm a 120 µm; de 25 µm a 100 µm; de 25 µm a 90 µm; de 25 µm a 80 µm; de 25 µm a 70 µm; de 25 µm a 60 µm; de 25 µm a 50 µm; de 25 µm a 40 µm; aproximadamente 25 µm; aproximadamente 30 µm; aproximadamente 35 µm; aproximadamente 40 µm; aproximadamente 45 µm; aproximadamente 50 µm; aproximadamente 55 µm; aproximadamente 60 µm; aproximadamente 65 µm; aproximadamente 70 µm; aproximadamente 75 µm; hasta aproximadamente 80 µm; aproximadamente 90 µm; aproximadamente 100 µm; aproximadamente 105 µm; aproximadamente 110 µm; aproximadamente 115 µm; o aproximadamente 120 µm.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la base libre de la invención, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además una cápsula que comprende dicha composición farmacéutica de la invención.

En algunas realizaciones, la cápsula comprende de 0,1 a 200 mg de la Forma A polimórfica de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. En otras realizaciones, la cápsula comprende de 25 a 150 mg de la Forma A polimórfica de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. En otras realizaciones, la cápsula comprende de 50 a 150 mg de la Forma A polimórfica de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. En otras realizaciones, la cápsula comprende de 50 a 100 mg de la Forma A polimórfica de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. En otras realizaciones, la cápsula comprende de 75 a 150 mg de la Forma A polimórfica de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluido un ser humano. En algunas de tales realizaciones, la composición farmacéutica se administra en una cápsula. La cápsula puede comprender de 0,1 a 200 mg de la Forma A polimórfica de la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. En otras realizaciones, la cápsula puede comprender de 25 a 150 mg de la Forma A polimórfica de la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. En realizaciones adicionales, la cápsula puede comprender de 50 a 150 mg de la Forma A polimórfica de la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Las técnicas para caracterizar la base libre cristalina del compuesto **1** de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X en polvo (PXRD), RMN de estado sólido (RMNes), calorimetría de barrido diferencial (DSC), espectroscopía de vibración (por ejemplo, espectroscopía IR y Raman), microscopía de luz polarizada (PLM), microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía óptica de platina caliente, cristalografía de electrones, difracción de rayos X de cristal único, análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA) (por ejemplo, tamaño de partícula, distribución de tamaño de partícula (PSD) y forma de partícula), análisis de área de superficie específica (SSA), análisis de energía superficial (por ejemplo, cromatografía de gases inversa o IGC), por estudios de solubilidad y estudios de disolución, o una combinación de estas técnicas.

En aspectos adicionales, la invención proporciona procedimientos para hacer que la base libre del compuesto **1** tenga un gran tamaño de partícula primaria, como se describe en este documento. Un procedimiento implica disolver la base libre de pequeño tamaño de partícula del compuesto **1** en la mezcla de un primer disolvente y un segundo disolvente y calentar para lograr la disolución, enfriar a la temperatura apropiada, proporcionar cristales de siembra de base libre del compuesto **1** (Forma A), seguido de cristalización para proporcionar la base libre del compuesto **1** de gran tamaño de partícula. La base libre de tamaño de partícula pequeña utilizada en este proceso puede aislarse de un procedimiento de rompimiento de sal tradicional, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida del éter vinílico intermedio para proporcionar una sal de adición de ácido, seguido de basificación, como se describe en el Ejemplo 5.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para elaborar la base libre de partículas de gran tamaño de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A), que comprende: (a) suspender la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la mezcla de un primer disolvente y un segundo disolvente y calentamiento para lograr la disolución; (b) enfriar a una temperatura apropiada y proporcionar cristales de siembra de la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A); (c) enfriar gradualmente la mezcla para lograr la cristalización; y (d) aislar la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidina-7-one (Forma A) que tiene un gran tamaño de partícula.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para elaborar la base libre de gran tamaño de partículas de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A), que comprende: (a) suspender base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en una mezcla de n-butanol y anisol y calentamiento a 95-100 °C para lograr la

disolución; (b) enfriar a aproximadamente 80 °C y proporcionar cristales de siembra de base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A); (c) mantener la mezcla a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 3 horas y luego enfriar gradualmente hasta aproximadamente 10 °C para lograr la cristalización; y (d) filtrar para aislar la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A) que tiene un gran tamaño de partícula.

Otro procedimiento implica la hidrólisis ácida del éter vinílico intermedio en una mezcla de agua y un primer disolvente, que puede requerir calentamiento para obtener disolución, adición de un segundo disolvente y basificación para proporcionar una segunda mezcla que comprende la base libre generada *in situ*, calentar si es necesario para obtener la disolución y destilar el agua, enfriar a la temperatura apropiada, proporcionando cristales de siembra de la base libre del compuesto (Forma A), seguido de cristalización para proporcionar la base libre del compuesto **1** que tenga un gran tamaño de partícula primaria.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para elaborar la base libre de gran tamaño de partículas de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A), que comprende: (a) suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-{6-[6-(1-butoxil-vinil)-8-ciclopentil-5-metilo-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazin-1-carboxílico en una mezcla de agua y un primer disolvente y calentamiento para lograr la disolución; (b) adición de ácido y reacción para producir la sal de adición de ácido de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona *in situ*; (c) adición de un segundo disolvente y base acuosa hasta un pH de ≥ 10 ; (d) separación de la capa orgánica y calentamiento para destilar el agua; (e) enfriar a una temperatura apropiada y proporcionar cristales de siembra de base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A); (f) enfriar gradualmente la mezcla para lograr la cristalización; y (g) aislar la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidina-7-ona (Forma A) que tiene un gran tamaño de partícula.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento de elaborar la base libre de gran tamaño de las partículas de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A), que comprende: (a) suspensión del éster terc-butílico del ácido 4-{6-[6-(1-butoxil-vinil)-8-ciclopentil-5-metilo-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazin-1-carboxílico en una mezcla de agua y n-butanol y calentar a aproximadamente 70 °C para lograr la disolución; (b) adición de HCl concentrado y calentamiento a aproximadamente 70 °C durante 4-6 h; (c) adición de anisol y NaOH acuoso para lograr una mezcla bifásica que tiene un pH > 10 ; (d) separación de las capas y calentamiento de la capa orgánica a aproximadamente 120 °C para destilar agua; (e) enfriar a aproximadamente 80 °C y proporcionar cristales de siembra de base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A); (g) mantener la mezcla a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 3 horas y luego enfriar gradualmente hasta aproximadamente 10 °C para lograr la cristalización; y (g) filtrar para aislar la base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A) que tiene un gran tamaño de partícula.

En realizaciones de cada uno de los procedimientos anteriores, el procedimiento proporciona la base libre del compuesto **1** que tiene un área superficial específica de $\leq 2 \text{ m}^2/\text{g}$. En otras realizaciones de cada uno de los procedimientos anteriores, el procedimiento proporciona la base libre del compuesto **1** que tiene un área superficial específica de $\leq 1 \text{ m}^2/\text{g}$. En otras realizaciones de cada uno de los procedimientos anteriores, el procedimiento proporciona la base libre del compuesto **1** que tiene un tamaño de partícula primario de 5 μm a 150 μm , preferiblemente de 10 μm a 100 μm , y más preferiblemente de 15 μm a 80 μm . En otras realizaciones de cada uno de los procedimientos anteriores, el procedimiento proporciona la base libre del compuesto **1** que tiene una distribución de tamaño de partícula primaria caracterizada por: (i) un valor de D10 de 5 μm a 10 μm ; (ii) un valor de D90 de 30 μm a 125 μm ; o (iii) un valor D50 de 10 μm a 45 μm ; o una combinación de (i), (ii) y (iii). En realizaciones adicionales de cada uno de los procedimientos anteriores, el procedimiento proporciona la base libre del compuesto **1** que tiene una relación de distribución de tamaño de partícula primaria de (D90-D10)/D50 de 2 a 3. En realizaciones adicionales de cada uno de los procedimientos anteriores, el procedimiento proporciona la base libre del compuesto **1** que tiene un diámetro medio volumétrico (D[4,3]) de 15 μm a 125 μm .

En otro aspecto, la invención proporciona la base libre del compuesto **1**, como se describe en la presente memoria, preparada de acuerdo con uno de estos procedimientos. En algunas realizaciones, la invención proporciona la base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Forma A), preparada de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en este documento. En algunas de tales realizaciones, la base libre preparada mediante los procedimientos descritos en la presente memoria se puede caracterizar por su SSA, PSA o energía superficial, o una combinación de estos procedimientos, solos o en combinación adicional con PXRD o RMNes. En algunas de tales realizaciones, la base libre cristalina tiene un contenido de disolvente residual de entre 0,05-0,25 % en peso de anisol y/o entre 0,05-0,25 % en peso de n-butanol. En otras de tales realizaciones, la base libre cristalina tiene un contenido de disolvente residual de $\leq 0,5 \%$ en peso de anisol y $\leq 0,5 \%$ en peso de n-butanol, y preferiblemente $\leq 0,25 \%$ en peso de anisol y $\leq 0,25 \%$ en peso de n-butanol.

5 En cada uno de los procedimientos anteriores, el primer disolvente es un alcohol y el segundo disolvente es un disolvente aromático. Los alcoholes adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes de alto punto de ebullición tales como n-butanol, t-butanol, n-propanol, pentanol, 1,4-butanodiol o propilenglicol, y similares. Los disolventes aromáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, anisol, mesitileno, m-xileno, clorobenceno, piridina y similares.

10 En algunas de tales realizaciones, la mezcla de disolventes comprende 10 % de alcohol, 15 % de alcohol, 20 % de alcohol, 25 % de alcohol, 30 % de alcohol, 35 % de alcohol, 40 % de alcohol, 45 % de alcohol, 50 % de alcohol, 60 % alcohol, 70 % de alcohol o 70 % de alcohol, siendo el resto el disolvente aromático. En otras de tales realizaciones, la mezcla de disolventes comprende 90 % de aromáticos, 85 % de aromáticos, 80 % de aromáticos, 75 % de aromáticos, 70 % de aromáticos, 65 % de aromáticos, 60 % de aromáticos, 55 % de aromáticos, 50 % de aromáticos, 40 % de aromáticos, 30 % de aromáticos, o 30 % de aromáticos, siendo el resto el disolvente alcohólico.

15 En una realización preferente, el primer disolvente es n-butanol. En otra realización preferente, el segundo disolvente es anisol. En una realización particularmente preferente, el primer disolvente es n-butanol y el segundo disolvente es anisol. En algunas de tales realizaciones, la mezcla de disolventes comprende n-butanol/anisol al 10 %, n-butanol/anisol al 15 %, n-butanol/anisol al 20 %, n-butanol/anisol al 25 %, n-butanol/anisol al 30 %, n-butanol/anisol al 35 %, n-butanol/anisol al 40 %, n-butanol/anisol al 45 %, n-butanol/anisol al 50 %, n-butanol/anisol al 60 %, n-butanol/anisol al 70 %, o n-butanol/anisol > 70 %. En algunas realizaciones preferentes, la mezcla de disolventes comprende de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 % de n-butanol/anisol. En una realización particularmente preferente, la mezcla de disolventes comprende aproximadamente n-butanol/anisol al 40 %.

25 Para mejorar los rendimientos, los procedimientos pueden incluir calentamiento o enfriamiento a temperaturas superiores o inferiores a la temperatura ambiente. Frecuentemente, las mezclas de reacción se pueden calentar a temperaturas que varían de 30 °C a 150 °C, y más frecuentemente de 50 °C a 120 °C para lograr la disolución. Durante la cristalización, puede ser deseable enfriar la mezcla de reacción a una temperatura que esté en o por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 0 °C y 30 °C, preferiblemente a aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, o aproximadamente 20 °C.

30 La base libre del compuesto **1** es la Forma A polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $10,1 \pm 0,2$. En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $10,1 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales de este aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$. En aún otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$. En aún otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$. En aún otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, y $22,5 \pm 0,2$. En algunas realizaciones de este aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los mostrados en la Figura 1.

45 El patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma A polimórfica de base libre se muestra en la Figura 1 y los datos correspondientes se tabulan en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos de PXRD para la Forma A polimórfica del compuesto **1**.

$2\theta(^{\circ}) \pm 0,2$	Intensidad del pico (%)
5,1	63
8,0	18
10,1	100
10,3	70
11,5	42
14,0	20
15,1	14
16,0	16
17,1	47
18,7	33
19,7	51
20,2	30
21,2	22

22,5	87
23,0	31

La resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes) para la Forma A de base libre cristalina del compuesto 1 se muestra en la Figura 2 y los datos correspondientes se tabulan en la Tabla 2.

5 Tabla 2. Desplazamientos químicos de ^{13}C en partes por millón para la Forma A polimórfica del compuesto 1.

Desplazamiento químico de ^{13}C [ppm]^a \pm 0,2
12,50
25,40
26,54
29,04
32,03
46,15
51,01
55,66
107,34
112,44
125,94
131,14
140,15
143,15
144,85
156,32
157,35
158,06
161,88
201,94

(a) Referenciado a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm,

También se divulga una base libre cristalina del compuesto 1, en la que la base libre cristalina es una Forma B polimórfica de la base libre del compuesto 1. En algunas realizaciones de este aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$. En otras realizaciones de este aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$ y $19,8 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales de este aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ y $26,7 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ y $26,7 \pm 0,2$. En otras formas de realización más, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ y $26,7 \pm 0,2$. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$ y $26,7 \pm 0,2$. En aún otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, y $26,7 \pm 0,2$. En algunas realizaciones de este aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de PXRD que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los mostrados en la Figura 3. El patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma B polimórfica de base libre se muestra en la Figura 3 y los datos correspondientes se tabulan en la Tabla 3.

25 Tabla 3: Datos de PXRD para la Forma B polimórfica del compuesto 1.

$2\theta(^{\circ}) \pm 0,2$	Intensidad del pico (%)
6,0	100
10,9	39
12,8	40
16,4	41
19,8	50
18,1	24
12,1	23
22,6	40

26,7	48
28,2	20

El estado sólido de resonancia magnética nuclear (RMNes) para la Forma B de base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona se muestra en la Figura 4, con los datos tabulados correspondientes que se muestran en la Tabla 4.

5

Tabla 4. Desplazamientos químicos de ^{13}C en partes por millón para la Forma B polimórfica del compuesto 1.

Desplazamientos químicos de ^{13}C [ppm] ^a ± 0,2
13,06
27,10
28,04
30,23
46,90 ^b
52,32
54,63
107,28
113,35
125,67
127,04
140,40
145,21
146,37
147,34
155,57
157,59
159,18
161,29
201,35
(a) Referenciado a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm.
(b) Pico ancho

Para cada medición de difracción de rayos X en polvo, se colocó una muestra de una base libre en una cavidad situada en una superficie plana del soporte, y se usó un portaobjetos de vidrio para nivelar la superficie de la muestra. El soporte, que contiene la muestra, se colocó en el difractor, y la fuente del haz de rayos X irradió la muestra, inicialmente en un pequeño ángulo con respecto a la superficie plana del soporte. Posteriormente, el haz de rayos X se movió a través de un arco de forma escalonada, lo que incrementó sucesivamente el ángulo entre el haz incidente y la superficie plana del soporte. En cada etapa de la exploración, el contador de centelleo detectó la cantidad de radiación difractada, que se registró en función de 2θ ($^{\circ}$). El software del instrumento muestra los resultados de la radiación difractada del escaneo como intensidad en comparación con 2θ ($^{\circ}$).

Las Tablas 1 y 3 enumeran picos de PXRD significativos (es decir, aquellos que exhiben una relación de altura de pico a ruido superior a 3,5) para la base libre del compuesto 1 que tiene la Forma A o la Forma B polimórfica, respectivamente. La lista de picos característicos proporcionados no es la única lista posible de picos característicos. Las personas expertas en la técnica de la identificación de polimorfos pueden elegir otros conjuntos de picos característicos que también distinguen un polimorfo de otro.

Las diferencias en los patrones PXRD entre mediciones separadas del mismo polimorfo pueden surgir por muchas razones. Las fuentes de error incluyen variaciones en la preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), errores del instrumento, errores de calibración y errores del operador (incluidos los errores al determinar las ubicaciones de los picos). La orientación preferencial, es decir, la falta de orientación aleatoria de los cristales en la muestra de PXRD, puede dar como resultado diferencias significativas en las alturas relativas de los picos. Los errores de calibración y de altura de la muestra a menudo resultan en un desplazamiento de todos los picos del difractograma en la misma dirección y en la misma cantidad. Las pequeñas diferencias en la altura de la muestra en un soporte plano pueden provocar grandes desplazamientos en las posiciones de los picos de PXRD. Para un estudio sistemático que muestre que las diferencias de altura de la muestra de 1 mm pueden conducir a desplazamientos de pico tan altos como $1^{\circ} 2\theta$, véase Chen y col., J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2001) 26: 63.

En muchos casos, los desplazamientos máximos entre los patrones de difracción que resultan del error sistemático

pueden eliminarse compensando el desplazamiento (por ejemplo, aplicando un factor de corrección a todos los valores de posición de los picos) o recalibrando el difractómetro. En general, las mismas técnicas se pueden usar para compensar las diferencias entre los difractómetros de modo que las posiciones de los picos de PXRD obtenidas a partir de dos instrumentos diferentes puedan ponerse de acuerdo. Además, cuando estas técnicas se aplican a mediciones de PXRD a partir de difractómetros iguales o diferentes, las posiciones de los picos para un polimorfo particular generalmente estarán de acuerdo dentro de aproximadamente $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Los compuestos divulgados abarcan todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables. Una variación isotópica es un compuesto en el que al menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los isótopos útiles incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro. Los ejemplos de isótopos incluyen por lo tanto, sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl .

La sustitución de los compuestos divulgados con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser más útil en algunas circunstancias. Además, ciertas variaciones isotópicas, por ejemplo, aquellas que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en el tejido del sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y de los medios disponibles para la detección.

Las variaciones isotópicas de los compuestos divulgados se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Experimentos de solubilidad

La patente de Estados Unidos No. 7.345.171 informó que la base libre del compuesto **1**, preparada mediante un procedimiento tradicional de rompimiento de sal, tenía una solubilidad pobre en agua ($9 \mu\text{g/mL}$) a pH 7,9 y exhibía baja biodisponibilidad en estudios en animales. Se informó que la base libre estaba en su fase cristalina más estable de acuerdo con experimentos en suspensión (es decir, Forma A). La Figura 17 de la patente de Estados Unidos No. 7.345.171 proporcionó las isotermas de adsorción/desorción en agua para la base libre de la Forma A. Como se indicó previamente, este material corresponde a la base libre de tamaño de partícula pequeña del compuesto **1** descrito en este documento.

La base libre del compuesto **1** (Forma A) tiene una alta propensión a adherirse al punzón en el proceso de fabricación de la partícula del fármaco. Como la adhesión al punzón está relacionada con el área superficial del API, el control del tamaño de partícula del API es fundamental para minimizar la adherencia durante la fabricación de productos farmacéuticos. Además de los problemas con la adherencia al punzón, se descubrió que la base libre del compuesto **1** aislada directamente de un proceso estándar de rompimiento de sales es altamente propensa a la estática y se descubrió que formaba aglomerados duros grandes (aproximadamente 500 micras) que no se dispersaban mediante cribado. El API de base libre con propiedades físicas similarmente pobres se produjo mediante la base libre de la sal de isetionato existente del API o mediante la neutralización de la sal *in situ* que se formó en la etapa final de la síntesis del API. En cualquier proceso, se produjeron pequeñas partículas primarias del API debido a la rápida cristalización causada por el cambio dramático en la solubilidad con el ajuste del pH. En todos los casos, la base libre se aisló como el polimorfo más estable de la Forma A.

La Figura 6 muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) de partículas primarias pequeñas típicas formadas por los experimentos de neutralización y base libre descritos anteriormente. La medición de la distribución del tamaño de partícula para un lote de compuesto **1** (Forma A) producido por este proceso de aislamiento de base libre se proporciona en la Figura 8. El segundo modo en la distribución del tamaño de partícula fue causado por la presencia de grandes aglomerados, que también se observan en la imagen de SEM en la Figura 6. Los intentos de modificar el proceso de base libre no tuvieron éxito en la mejora de las propiedades físicas del API producido. Como el proceso para producir base libre resultó en el aislamiento del API con propiedades físicas deficientes, se trabajó para identificar un proceso de recristalización que podría mejorar las propiedades físicas del API.

Se completaron los experimentos de selección de cristalización temprana para la base libre del compuesto **1** para identificar un sistema disolvente que permita el aislamiento de partículas con propiedades físicas mejoradas. Una combinación de selección de solubilidad y estudios de recristalización a pequeña escala examinaron múltiples sistemas de disolventes potenciales.

Estudios de cristalización a pequeña escala

Se llevaron a cabo una serie de experimentos de cristalización a pequeña escala para identificar un posible sistema disolvente de recristalización así como para evaluar el impacto del disolvente sobre la forma de las partículas primarias de base libre aisladas. Se realizó un conjunto inicial de 14 estudios de selección en una escala de 10 mg utilizando viales sellados y una fuente de calor externa para calentar las muestras de 50 mg/mL hasta la temperatura de reflujo. La observación visual identificó las muestras que entraron en solución, y se usó fotomicroscopía para caracterizar las partículas producidas. Los resultados de estos experimentos iniciales de selección de cristalización se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resumen de resultados de estudios preliminares de cristalización a pequeña escala

Sistema Disolvente	Resultados de recristalización
Ciclopentilmetil éter	no se disolvió
Acetato de n-butilo	no se disolvió
n-Butanol	no se disolvió
Trifluorotolueno	no se disolvió
Tolueno	no se disolvió
Clorobenceno	pequeñas partículas de forma irregular
DMF	pequeñas partículas de forma irregular
NMP	pequeñas partículas de forma irregular
Propilenglicol	pequeñas partículas de forma irregular
Anisol	partículas grandes (con forma de torno o de hacha)
Piridina	partículas pequeñas con forma de torno
Sulfolano	partículas pequeñas con forma irregular
m-Xileno	partículas pequeñas/medianas en forma de hacha
Mesitileno	partículas pequeñas con forma de aguja

Basado en estos estudios de cristalización a pequeña escala, el anisol se convirtió en el foco de estudios adicionales de cristalización y solubilidad ya que las partículas producidas eran grandes y que el anisol es un disolvente ICH clase III. Este estudio de selección también identificó piridina, m-xileno y mesitileno como posibles sistemas de disolventes basados en las partículas producidas, aunque ninguno de estos disolventes también tiene el listado de ICH clase III similar al anisol.

Los siguientes disolventes también se han usado para la recristalización del sólido: isopropanol, isobutanol, etanol, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano y dioxano. Cada uno de los disolventes generó el sólido cristalino de Forma A polimórfico del compuesto **1** que era el mismo que la forma cristalina original obtenida a partir de diclorometano.

Estudios de solubilidad:

En paralelo con los primeros estudios de cristalización a pequeña escala, se llevaron a cabo una serie de estudios de solubilidad sobre la base libre del compuesto **1** para identificar un posible sistema de recristalización. En un estudio inicial de selección de solubilidad a temperatura ambiente, se cribaron un total de 23 disolventes. Este estudio indicó que la base libre del compuesto **1** tiene baja solubilidad en una gama de disolventes orgánicos, con solo cloruro de metileno con una solubilidad superior a 1 mg/mL (3,0 mg/mL). Se llevaron a cabo estudios posteriores de solubilidad objetivo a mayor temperatura. En un estudio de seguimiento, se examinaron un conjunto de 16 sistemas de disolventes a una concentración fija de 25 mg/mL, y se midió la temperatura de disolución usando un procedimiento de solubilidad cinética hasta una temperatura máxima de 110 °C.

Se usó el comportamiento de solubilidad sinérgico predicho por un modelo de solubilidad COSMOtherm del compuesto **1** para seleccionar los sistemas de disolventes binarios y ternarios incluidos en este estudio de selección. Los resultados de estos estudios se enumeran en la Tabla 6. Para los experimentos enumerados como > 110 °C en la tabla, el compuesto **1** no se disolvió en el disolvente tras calentarlo a 110 °C, lo que indica que la solubilidad es inferior a 25 mg/mL a 110 °C en este solvente.

Tabla 6: Medidas de solubilidad cinética para soluciones de base libre del compuesto **1** de 25 mg/mL

Experimento #	Disolvente	Temperatura de disolución (°C)
1	n-BuOH	>110 °C
2	DMF	>110 °C
3	NMP	97,9
4	DMSO	>110 °C
5	DMAc	>110 °C
6	Acetato de n-butilo	>110 °C

7	Anisol	>110 °C
8	n-BuOH/Anisol al 10 % (v/v)	>110 °C
9	n-BuOH/Anisol al 20 % (v/v)	109,7
10	n-BuOH/Anisol al 40 % (v/v)	101,4
11	n-BuOH/NMP al 10 % (v/v)	103,7
12	n-BuOH/NMP al 25 % (v/v)	>110 °C
13	1,4-butanodiol/anisol al 10 % (v/v)	109,8

(continuación)

Experimento #	Disolvente	Temperatura de disolución (°C)
14	1,4-butanodiol/anisol al 25 % (v/v)	104,8
15	1:1:8 de propilenglicol/n-BuOH/anisol (v/v)	91,2
16	2:1:7 de propilenglicol/n-BuOH/anisol (v/v)	84,1

5 Las pruebas subsiguientes de UPLC/MS de la solución saturada de los experimentos # 3 y # 11 en la Tabla 6 indicaron la presencia de un pico de impurezas nunca antes visto, lo que indica que la degradación se produjo en estos experimentos.

10 Aunque las mezclas de propilenglicol/n-BuOH/anisol mostraron una solubilidad mejorada en comparación con las mezclas de n-BuOH/anisol, el anterior sistema de disolvente no se siguió debido a los desafíos potenciales de trabajar con propilenglicol debido a su alta viscosidad y punto de ebullición que puede causar problemas a escala.

15 Basado en estos estudios de selección, se seleccionó una mezcla de 40 % de n-butanol y anisol como el sistema disolvente de cristalización para trabajos posteriores, en vista de la solubilidad relativamente alta, la estabilidad química del API, y las propiedades de partícula del API del compuesto 1 recristalizado. Este sistema de disolvente se usó en la producción posterior para proporcionar un API de tamaño de partícula primaria más grande que tenía menor adhesividad, no era propenso a la estática, y estaba libre de aglomerados.

20 Usando esta mezcla de disolventes, se disolvió el compuesto 1 con 40 mL/g de disolvente (concentración de 25 mg/mL) calentando a 95 - 100 °C, antes de ser cristalizado usando un perfil de enfriamiento controlado y sembrando para inducir la nucleación. La Figura 9 es una imagen PLM de un lote a escala de laboratorio del compuesto 1 recristalizado usando este procedimiento de recristalización, mientras que la Figura 7 muestra una distribución de tamaño de partícula para tres lotes del API recristalizado. Este proceso de recristalización da como resultado el aislamiento de partículas del API del compuesto 1 con un tamaño de partícula primaria mayor, lo que conduce a una disminución en la tendencia a la adherencia en el proceso de fabricación del producto farmacéutico. Este API del compuesto 1 recristalizado no forma aglomerados y también tiene el atributo positivo de no ser propenso a la estática.

30 La combinación de selección de solubilidad y estudios de recristalización a pequeña escala examinaron múltiples sistemas de disolventes potenciales para la recristalización de la base libre del compuesto 1. Con base en los resultados de estos estudios de selección, se seleccionó una mezcla de n-butanol/anisol al 40 % como el sistema disolvente de cristalización preferido con base a la solubilidad relativamente alta, la estabilidad química del API y las propiedades de partícula del compuesto 1 recristalizado. El tamaño de partícula más grande y las propiedades de partículas mejoradas del API aislado de este proceso de recristalización facilitaron el desarrollo de un proceso de fabricación de productos farmacéuticos para la base libre del compuesto 1.

35 Evaluación del tamaño de partícula

40 Los tamaños de partícula para los materiales recristalizados se evaluaron usando procedimientos de difracción láser. La difracción láser es reconocida por las normas y las agencias de orientación, incluidas ISO y ASTM, y se utiliza ampliamente para determinar las distribuciones de tamaño de partícula. Al realizar la evaluación, la muestra pasa a través de un rayo láser que da como resultado una luz láser dispersa en un intervalo de ángulos. Los detectores colocados en ángulos fijos miden la intensidad de la luz dispersa en esa posición. Luego se aplica un modelo matemático (Teoría de Mie o Fraunhofer) para generar una distribución de tamaño de partícula.

45 El tamaño de partícula se analizó usando la técnica de difracción láser (o dispersión de luz de ángulo pequeño) dispersando el polvo de muestra seco con aire comprimido. Específicamente, la distribución del tamaño de partícula se analizó usando el sistema Sympatec HELOS RODOS equipado con un alimentador de polvo seco Vibri. La muestra de polvo se dispersó con una presión de dispersión de 0,5 bares. En algunos casos, se usó un dispositivo de microdosificación Aspiros, y la muestra en polvo se dispersó con una presión de dispersión de 0,2 bares. Se
50 seleccionó una lente adecuada para cubrir el intervalo de tamaño de partícula de cada muestra.

En las determinaciones del tamaño de partícula, el valor de la mediana se define como el valor en el que la mitad de la población se encuentra por encima de este punto, y la mitad se encuentra por debajo de este punto. Para

distribuciones de tamaño de partícula, la mediana se llama el D50. El D50 es el tamaño en micras que divide la distribución con la mitad por encima y la mitad por debajo de este diámetro. La expresión Dv_{50} o $D[v,0,5]$ a veces se usa para la mediana de una distribución de volumen.

- 5 El modo es el pico de una distribución de frecuencia. Una distribución de partículas puede incluir más de un modo, por ejemplo, donde las partículas existen como partículas primarias y aglomeraciones.

El lapso a veces se usa como una medida del ancho de distribución, y se define como la relación de $(D[v,0,9] - D[v,0,1])/D[v,0,5]$ o $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$.

- 10 El ancho de distribución también puede caracterizarse por citar uno, dos o preferiblemente tres valores en el eje x, típicamente alguna combinación de D10, D50 y D90. El D50, la mediana, se ha definido anteriormente como el diámetro donde la mitad de la población se encuentra por debajo de este valor. Del mismo modo, el 90 por ciento de la distribución se encuentra por debajo del D90, y el 10 por ciento de la población se encuentra por debajo del D10.

- 15 El término $D[4,3]$ se refiere a la media del volumen o a la media del momento de masa. Los resultados de la difracción láser se reportan con base en el volumen y la media del volumen se puede usar para definir el punto central de la distribución. El valor $D[4,3]$ es sensible a la presencia de partículas grandes en la distribución.

20 Formulación

- La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma A polimórfica de base libre del compuesto 1 descrito en este documento. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

- Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco a menudo son útiles para fines de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materiales colorantes o tinturas y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

- 45 Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edición (1975).

- 50 El compuesto de la invención se puede administrar solo o en combinación con otros fármacos y generalmente se administrará como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" describe cualquier ingrediente distinto del compuesto 1 y sus sales. La elección del excipiente dependerá en gran medida del modo particular de administración.

- 55 El compuesto se puede administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual por la cual el compuesto ingresa al flujo sanguíneo directamente desde la boca.

- Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (que incluyen las llenas de líquido), productos masticables, partículas múltiples y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo las que se adhieren a la mucosa), óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden emplear como rellenos en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, EtOH, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una bolsita.

El compuesto de la invención también se puede usar en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11 (6): 981-986.

5 Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del medicamento, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa
10 sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón previamente gelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, preferiblemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

15 Los aglutinantes generalmente se usan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón previamente gelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por aspersión, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

20 Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

25 Las comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato de estearilo sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25 % en peso a 10 % en peso, preferiblemente de 0,5 % en peso a 3 % en peso del comprimido. Otros ingredientes pueden incluir conservantes, antioxidantes, sabores y colorantes.

30 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden alternativamente ser granuladas en húmedo, en seco o fundidas, congelarse en estado fundido o extrudirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir. Los ejemplos de comprimidos contienen hasta
35 aproximadamente 80 % de fármaco, desde 10 % en peso hasta 90 % en peso de aglutinante, desde 0 % en peso hasta 85 % en peso de diluyente, desde 2 % en peso hasta 10 % en peso de disgregante y desde 0,25 % en peso hasta 10 % en peso de lubricante. Para detalles adicionales sobre la formulación de comprimidos, véase H. Lieberman y L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1 (1980).

40 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de las formulaciones de liberación adecuadas modificadas, véase la patente de los Estados Unidos No. 6.106.864. Para detalles de otras tecnologías útiles de liberación, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma y col.,
45 Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25 (2): 1-14. Para una discusión sobre el uso de la goma de mascar para lograr una liberación controlada, véase el documento WO 00/35298.

50 El compuesto de la invención también se puede administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (que incluyen microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

55 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes reguladores (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando
60 técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación se pueden regular adecuadamente, si se desea.

65 La solubilidad del compuesto de la invención utilizado en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes

potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada como se describió anteriormente. Por lo tanto, el compuesto se puede formular en una forma más sólida para administración como un depósito implantado que proporciona una liberación a largo plazo del compuesto activo.

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente a la piel o a la mucosa, ya sea por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de la penetración. Véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J Pharm Sci (1999) 88 (10): 955-958.

15 Otros medios de administración tópica incluyen administración por iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección sin aguja (por ejemplo, POWDERJECT) o con microaguja. Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada como se describió anteriormente.

20 El compuesto de la invención también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o como una aspersión en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorofluorometano. El contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión, que comprende el compuesto activo, un agente para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo (por ejemplo, EtOH o EtOH acuoso), uno o más disolventes, que sirven como propelente, y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán o un ácido oligoláctico.

30 Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o deshidratación por aspersión.

35 Las cápsulas, ampollas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto activo, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o, preferiblemente, monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

40 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen por accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender el compuesto 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH y NaCl. Se pueden usar disolventes alternativos, en lugar del propilenglicol, incluidos glicerol y polietilenglicol.

50 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como como sacarina o sacarina sódica, se puede agregar a las formulaciones destinadas a la administración inhalada/intranasal.

55 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención están dispuestas típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene de 100 a 1.000 µg del ingrediente farmacéutico activo. La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 100 µg a 10 mg que se puede administrar en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

60 El compuesto de la invención se puede administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según corresponda. Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada como se describió anteriormente.

65 El compuesto de la invención también se puede administrar directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica ajustada al pH. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auditiva incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y

sistemas en partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico entrecruzado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa) o un polímero heteropolisacárido (por ejemplo, goma gellan), pueden incorporarse junto con un conservante, tal como como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular/ótica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada como se describió anteriormente.

El compuesto de la invención se puede combinar con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad. Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentra que son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas se usan comúnmente para estos fines. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente Internacional WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

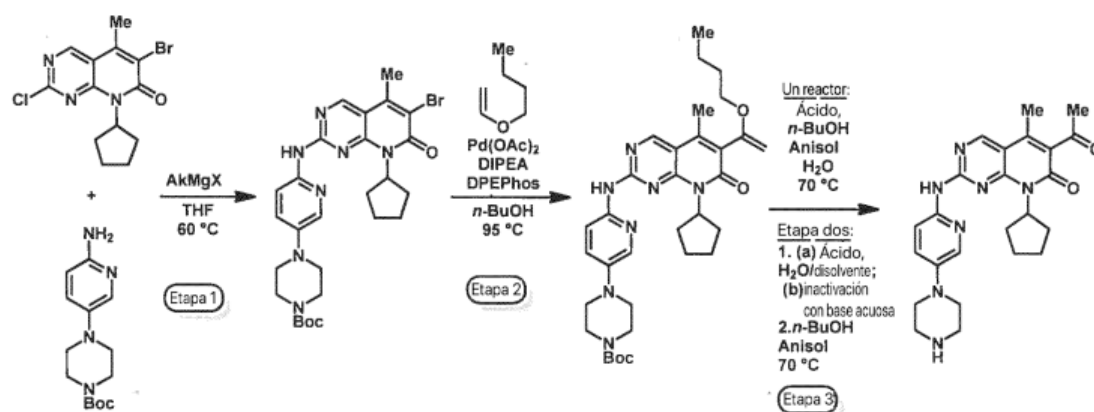
La dosis terapéuticamente eficaz del compuesto **1** de la invención variará de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis típicas para adultos serán de 0,1 mg a 3.000 mg por día. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar de 0,1 mg a 500 mg, preferiblemente de 0,6 mg a 100 mg de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles. A un sujeto que necesita del tratamiento se le administra una dosis de 0,6 a 500 mg por día, ya sea en una sola dosis o en dosis múltiples durante un período de 24 horas. Tal tratamiento puede repetirse a intervalos sucesivos durante el tiempo que sea necesario.

Los trastornos o afecciones causados por una proliferación celular anormal incluyen cáncer y proliferación de músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, estenosis vascular posquirúrgica y reestenosis, y endometriosis. Las enfermedades autoinmunes incluyen la psoriasis, artritis reumatoide de tipo inflamatorio, lupus, diabetes tipo 1, nefropatía diabética, esclerosis múltiple, glomerulonefritis y rechazo de trasplante de órganos, que incluye enfermedad de huésped frente a injerto.

En una realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de una base libre cristalina del compuesto **1** de acuerdo con la invención descrita en el presente documento para uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluido un ser humano.

En otra realización, el crecimiento celular anormal es cáncer, que incluye tanto tumores sólidos como neoplasias hematológicas. En algunas de tales realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, NSCLC y SCLC), cáncer de hueso (por ejemplo, osteosarcoma), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cánceres de cerebro y del sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (por ejemplo, liposarcoma), cáncer de vejiga, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), trastornos mieloides (por ejemplo, AML, CML, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica) y trastornos linfoides (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas).

Esquema General de Síntesis



Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente aspectos particulares de las realizaciones de la invención.

Ejemplos

5

Procedimientos generales y materiales

Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

10 Los datos de PXRD se recogieron de acuerdo con el siguiente protocolo. Se colocó una muestra (2 mg) en un portaobjetos microscópico sin fondo. La muestra se colocó luego en un Discover D8 (Bruker AXS Instruments) equipado con un detector GADDS. El sistema usó una fuente de rayos X de cobre mantenida a 40 kV y 40 mA para proporcionar una emisión de $\text{Cu}\alpha_1$ a 1.5406 angstroms. Los datos se recogieron de 4 a $40^\circ 2\theta$ usando un escaneo escalonado de $0,02^\circ$ con un tiempo de paso de 60,1 segundos. Los picos de difracción se miden típicamente con un error de $\pm 0,2$ grados (2θ).

15

Instrumentación y procedimiento de RMNes

20 Los datos de RMNes se recogieron de acuerdo con el siguiente protocolo. Los espectros se recogieron en una sonda CPMAS BL de Bruker-Biospin de 4 mm y 7 mm colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance III de gran calibre. Los rotores de 4 mm se orientaron en el ángulo mágico y se giraron a 15,0 kHz. Los rotores de 7 mm estaban orientados en el ángulo mágico y giraron a 7,0 kHz. Todos los espectros se adquirieron en condiciones ambientales (temperatura no controlada).

20

25 Los espectros de estado sólido de ^{13}C se recolectaron usando un experimento de giro de ángulo mágico de polarización cruzada desacoplada de protones (CPMAS). Las resonancias máximas se reportan en partes por millón (ppm) $\pm 0,2$ ppm.

25

Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

30 Las mediciones de DSC se llevan a cabo utilizando un Q1000, Thermal Analysis Instruments. Se coloca una muestra en una bandeja de aluminio herméticamente sellada con un orificio. Un peso de muestra típico es de 1,6 mg. La muestra se equilibra a 25°C y luego aumenta a 250°C a una velocidad de escaneo de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Se usa nitrógeno seco como gas de purga.

30

35

Medición del área superficial específica (SSA) de Brunauer, Emmett y Teller:

40 Las mediciones de SSA se recogieron de acuerdo con el siguiente protocolo. La formación de monocapas de moléculas de gas en la superficie del cristal se usó para determinar el área superficial específica de un polvo seco de ingrediente farmacéutico activo. Se retiró la humedad de la muestra y los vapores atmosféricos aplicando calor y purgando con gas nitrógeno. La temperatura de la muestra se redujo luego a la del nitrógeno líquido para que el gas del adsorbato (nitrógeno) se adsorbiera. La cantidad de gas adsorbido y los datos de presión se usaron para generar un gráfico de isoterma de adsorción. Los datos se convirtieron luego en un valor de área superficial específica usando un algoritmo matemático basado en la denominada teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET) (véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 1938, 60: 309). El área superficial específica se midió usando un procedimiento de adsorción estático de gas multipunto o de punto único, como se describe completamente en la norma ISO 9277: 2010 y en el experimento a continuación.

40

45

Medición de la energía superficial por cromatografía de gases de fase inversa (IGC):

50 Las mediciones de energía superficial se recogieron usando IGC de acuerdo con el siguiente protocolo. Se empaquetó una cantidad suficiente de muestra en una columna de vidrio silanizado con la masa de polvo asegurada dentro de la columna mediante tapones de lana de vidrio insertados en ambos extremos. La columna se acondicionó haciendo fluir una corriente de nitrógeno seco a través de la masa de polvo durante un tiempo suficiente para eliminar cualquier adsorbato superficial. Las mediciones se realizaron inyectando una serie de sondas de vapor de alcano (nonano, octano, heptano y hexano) en la corriente de gas portador en concentraciones lo suficientemente bajas como para asumir una dilución infinita del vapor de alcano en la corriente de nitrógeno y registrando el tiempo necesario para que cada vapor eluya a través de la columna. Un gráfico del tiempo de retención (corregido para el 'volumen muerto' de espacio intersticial dentro de la columna empaquetada) frente una función del área de sección transversal y la tensión superficial de las moléculas de sonda de vapor de alcano utilizadas produjo una línea con una pendiente indicativa de la energía superficial del polvo sólido bajo examen.

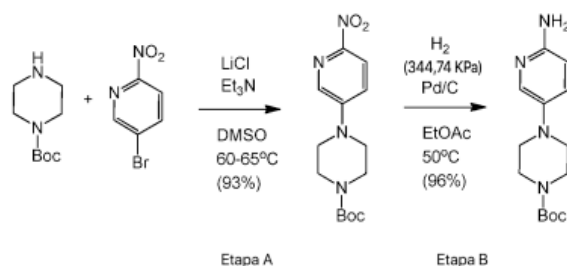
50

55

60

Ejemplos de síntesis

65 **Ejemplo 1. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)piperazin-1-carboxílico**



Etapa A. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

5 A un recipiente se le agregó 5-bromo-2-nitropiridina (10,0 g, 1,0 equiv.) junto con DMSO (25 ml, 2,5 vol.). Se agregó N-Boc piperazina (13,8 g, 1,5 equiv.), Seguido de trietilamina (7,5 g, 1,5 equiv.) y LiCl (2,1 g, 1,0 equiv.). La mezcla se calentó a 60-65 °C durante un mínimo de 12 horas.

10 Se agregó agua (5 ml, 0,5 vol.) lentamente al recipiente a 60-65 °C. La mezcla se mantuvo a 60-65 °C durante una hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se mantuvo a 20-25 °C durante 1 hora y luego se filtró en un filtro de papel Whatman^{MR} # 2. La torta se enjuagó con agua (50 ml, 5 vol.). Los sólidos crudos se recogieron y se transfirieron de nuevo a un recipiente limpio.

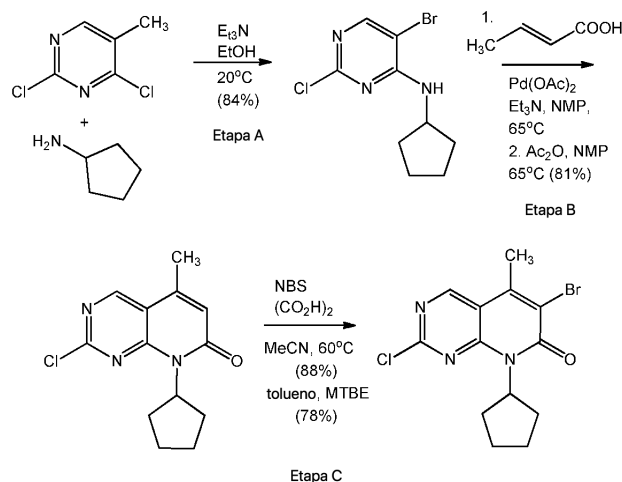
15 Se agregó agua (100 ml, 10 vol.) al recipiente que contenía los sólidos y la mezcla se calentó a 35-40 °C durante 2 horas, luego se filtró mientras se calentaba sobre un papel filtro Whatman^{MR} # 2. Los sólidos se enjuagaron con agua (40 ml, 4 vol.) y se dejaron secar durante la noche en el horno de vacío a 50-55 °C. El éster terc-butílico del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico se aisló como un sólido amarillo (se recogieron 14,1 g, rendimiento del 93 %).

20 Etapa B. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

25 A un recipiente se le agregó éster terc-butílico del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (12,0 g, 1,0 equiv.) junto con acetato de etilo (48 ml, 4,0 vol.). A la suspensión se le agregó 50 % de agua, Pd/C al 5 % en húmedo (480 mg, 4 % p/p) y el recipiente se purgó tres veces con nitrógeno. El recipiente se purgó tres veces con hidrógeno y luego se presurizó a 344,74 KPa de hidrógeno. La mezcla se calentó a 42-47 °C y se dejó agitar hasta que cesó la absorción de hidrógeno (al menos 8 horas).

30 La mezcla del producto se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 1,5 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida hasta un volumen de 6 ml (2 vol.). A la solución se le agregó n-heptano (54 ml, 4,5 vol.) y la mezcla se destiló a presión reducida hasta un volumen de 6 ml (2 vol.). A la solución se le agregó n-heptano (54 ml, 4,5 vol.). La suspensión espesa resultante se enfrió a 20-25 °C y se dejó agitar durante 2 horas. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con n-heptano (36 ml, 3 vol.). Los sólidos se dejaron secar durante la noche en un horno de vacío a 50-55 °C. El éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico se aisló como un sólido naranja pálido (se recogieron 10,4 g; rendimiento del 96 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,62 (dd, J = 2,99, 0,60 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,85, 2,99 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 8,85, 0,60 Hz, 1H), 5,45 (bs, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 154,8; 153,8; 138,7; 136,8; 125,9; 108,3; 78,9; 50,5; 43,8; 43,0; 28,0; HRMS: calculado para C₁₄H₂₃N₄O₂ (M+H)⁺: 279,18155, Encontrado: 279,18173.

40 **Ejemplo 2. Preparación de 6-bromo-2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona**



Etapa A. Preparación de 5-bromo-2-cloro-6-ciclopentilamino-pirimidina

5 A un recipiente se le agregó etanol absoluto (3.000 ml, 3,0 vol.) seguido de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (pm 227,87; 1.000 g, 1,0 equiv.). Se agregó trietilamina (612 ml, 1,0 equiv.), y luego se agregó ciclopentilamina (pm 85,15, 520 ml, 1,2 equiv.) lentamente durante 2 horas para controlar la exotermia leve. Después de completar la adición de ciclopentilamina, la reacción se sembró con 5-bromo-2-cloro-6-ciclopentilaminopirimidina (5 g, 0,5 % en peso) para inducir la cristalización, si era necesario. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas.

10 Se agregó agua (2.500 ml, 2,5 vol.) al recipiente a 20-25 °C a una velocidad de 30 ml/min. La mezcla se enfrió a 8-12 °C a razón de 2 °C/min. La suspensión se mantuvo a 8-12 °C durante 1 hora y luego se filtró en un filtro de papel Whatman^{MR} #2. La torta se enjuagó con n-heptano (2.000 ml). La torta se resuspendió con n-heptano en el filtro secador (2.000 ml). El material se secó durante la noche en el horno de vacío a 50-55 °C para obtener 5-bromo-2-cloro-6-ciclopentilaminopirimidina (1.020 g, 84 %) como un sólido blanco.

15 Etapa B. Preparación de 2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A un recipiente se le agregó 5-bromo-2-cloro-6-ciclopentilamino-piridimidina (10,0 g, 1,0 equiv.) junto con N-metilpirrolidona (NMP) (50 ml, 5,0 vol.) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó ácido crotonico (4,7 g, 1,5 equiv.) y trietilamina (20,2 ml, 4,0 equiv.). El recipiente se desgasificó y se purgó tres veces con nitrógeno. 20 A la mezcla de reacción desgasificada se le agregó Pd(OAc)₂ (0,25 g, 0,03 equiv.). El recipiente se desgasificó y se purgó tres veces con nitrógeno usando el mismo procedimiento que en la etapa 3. La mezcla se calentó a 65 °C y se dejó agitar hasta que se consumió el material de partida (al menos 6 horas).

25 Se agregó anhídrido acético (6,8 ml, 2,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó reaccionar a 65 °C hasta que se consumió el material de partida (usualmente 1-2 horas).

30 La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se agregó H₂O (100 ml, 10 vol.) para disolver las sales de trietilamina-HBr y precipitar 2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. El material se granuló a 20 °C durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con H₂O (20 ml, 2,0 vol.) y una mezcla 4:1 de isopropanol/H₂O (50 ml, 5,0 vol.). El producto crudo se secó al vacío a 55-70 °C para obtener 2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, (7,8 g; 81 %) como un sólido de color marrón a gris.

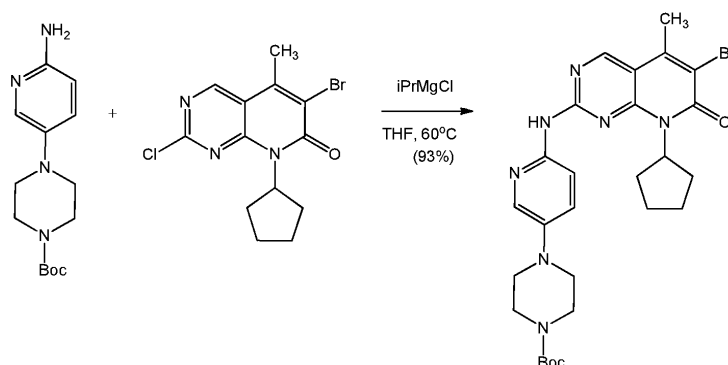
Etapa C. Preparación de 6-bromo-2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

35 A un recipiente revestido de vidrio se le agregó 2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (9,35 g, 1,0 equiv.) junto con acetonitrilo (65 ml, 7,0 vol.). Se agregaron N-bromosuccinimida (9,67 g, 1,5 equiv.) y ácido oxálico (0,65 g, 0,2 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 60 ± 5 °C. La reacción se agitó a 60 °C hasta que se consumió el material de partida (al menos 6 horas). La suspensión se enfrió a 20 °C y se agregó H₂O (9 ml, 1 vol.). A la suspensión se le agregó una solución de bisulfito de sodio (3,88 g, 1,0 equiv) en H₂O (38 ml, 4 vol.). 40 La suspensión se granuló durante 1 hora, luego se filtró directamente sobre un filtro de papel Whatman # 2. El recipiente de reacción se lavó con agua (19 ml, 2 vol.) seguido de una mezcla 7:3 de metanol/acetonitrilo (28 ml, 3 vol.), y los lavados se transfirieron a la torta de filtro. El producto se secó en el horno de vacío a 50-55 °C. Se aisló 6-bromo-2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (10,52 g, 87 %) como un sólido amarillo pálido.

45 El producto se purificó adicionalmente por recristalización en tolueno y n-heptanos. Se agregaron tolueno (60 ml, 6 vol.) y 6-bromo-2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (10,00 g, 1 equiv) a un recipiente de reacción y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un cartucho apropiado para asegurar la eliminación del Pd insoluble y otros contaminantes insolubles. El cartucho filtrante se lavó con tolueno a 80 °C (5 ml, 0,5 vol.). La suspensión se enfrió a 25 °C a razón de 1 °C/min. Se agregó n-heptano (70 ml, 7 vol.) a la suspensión de la reacción a razón de 1 ml/min. La suspensión se enfrió adicionalmente a 0 °C a razón de 1 °C/min. 50 La suspensión se granuló a 0 °C durante al menos 1 hora.

La suspensión se filtró directamente sobre un filtro de papel Whatman # 2. Se cargó n-heptano (30 ml, 3 vol.) en el recipiente de reacción y el lavado se transfirió a la torta de filtro y el producto se secó en el horno de vacío a 50-55 55 °C. Se aisló 6-bromo-2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (8,73 g, 87 %) como un sólido de color crema. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1 H), 5,82 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,11 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,86 (m, 2H), 1,64 (m, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 158,2; 158,2; 157,6; 154,1; 144,0; 120,9; 113,0; 54,4; 28,3; 25,7; 18,3; HRMS: calculado para C₁₃H₁₄N₃O₁Br₁Cl₁ (M+H)⁺: 342,00033, encontrado: 342,00037.

60 **Ejemplo 3. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-{6-[6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino] piridin-3 -il}-piperazin-1-carboxílico**

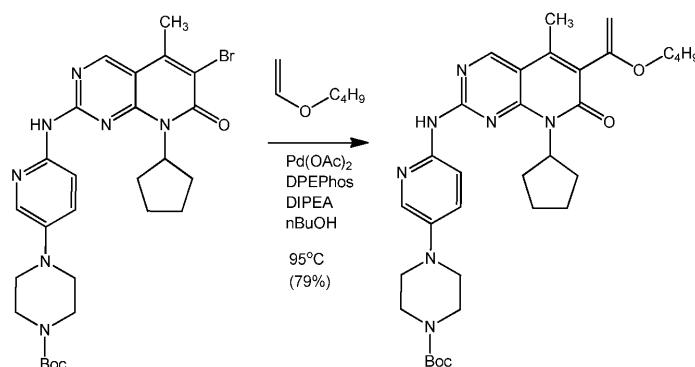


Se cargó un reactor seco purgado con nitrógeno con tetrahidrofurano (900 ml, 15 ml/g). La temperatura del lote se ajustó a 20 °C y se inició la agitación a 250 RPM. El reactor se cargó con éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-3-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (63,4 g, 0,22278 moles, 1,3 equiv.) y la mezcla se mantuvo a 20 °C durante 30 min para disolver el material de partida. El reactor se cargó con cloruro de isopropilmagnesio (93,9 g, 0,193 moles, primera carga 1,1 eq.) (2,0 M en THF, 1,1 equiv.) mediante una bomba durante 30 minutos. El lote se mantuvo a 20 °C durante 40 min. El reactor se cargó con 6-bromo-2-cloro-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (60,1 g, 0,1755 moles, 1 eq.) todo a la vez y se enjuagó con THF (50 ml de enjuague). Se agregó una carga adicional de cloruro de isopropilmagnesio (93,9 g, 0,193 moles, 1,1 eq - segunda carga (2,0 M en THF, 1,1 equiv.) mediante bomba durante 30 min. El lote se mantuvo a 20 °C durante 90 min. Y luego se calentó de 20 °C a 60 °C.

Después de la reacción, se usó una mezcla de THF (2,86 vol.) y HOAc (1 equiv.) para inactivar la reacción. El lote se sembró con 0,5 % p/p de éster terc-butílico del ácido 4-[6-[6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-2-ilamino]-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico y se cargó una mezcla de THF (1,14 vol.) y HOAc (0,4 equiv.) para completar la precipitación. Después de enfriar a 20 °C, el lote se filtró, se lavó con acetona (4 vol.), agua (6 vol.) y acetona (4 vol.).

La torta húmeda se secó al vacío a 65 °C hasta un peso constante para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[6-[6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico con un rendimiento del 93 %. RMN ¹H (600 MHz, THF-d₈): δ 9,36 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,55 (amplio, 4H), 3,09 (amplio, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); RMN ¹³C (150 MHz, THF-d₈): δ 159,5; 158,9; 157,7; 156,0; 155,0; 147,2; 144,62; 144,56; 138,0; 126,7; 117,6; 114,2; 108,4; 79,9; 55,5; 50,6; 44,7; 29,0; 28,7; 26,9; 18,1; HRMS: calculado para C₂₇H₃₅N₇O₃Br₁ (M+H)⁺: 584,19797, encontrado: 584,19811.

Ejemplo 4. Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[6-[6-(1-butoxil-vinil)-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico



Se cargó un reactor seco, purgado de nitrógeno con 1-butanol (60 ml, 6 ml/g) y se agregaron éster terc-butílico del ácido 4-[6-[6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (10 g, 0,017 moles) y butil vinil éter (5,1 g, 0,051 moles, 3,0 eq.). Se agregó diisopropiletilamina (5,3 g, 0,041 moles, 2,4 eq.) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno a través de un tubo de burbujeo durante 30 minutos. Se agregaron acetato de paladio (0,16 g, 0,00068 moles, 0,0400 eq.) y bis(2-difenilfosfinofenil)éter (0,45 g, 0,00082 moles, 0,04800 eq.). La mezcla se calentó a 95 °C durante 30 minutos y la carga se agitó a 95 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 80 °C y se tomaron muestras para controlar la finalización de la reacción. Después de la finalización, se agregaron agua (15 ml, 1,5 ml/g) y 1-butanol (30 ml, 3 ml/g).

La solución se filtró a través de un filtro de 0,45 micras para eliminar el paladio precipitado. Se agregó agua (35 ml, 3,5 ml/g), seguido de 1,2 diaminopropano (6,3 g, 0,085 moles, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante al menos

30 minutos. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó sedimentar durante 15 minutos. La fase acuosa inferior se separó y la mezcla se enfrió a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se sembró con éster terc-butílico del ácido 4-[6-[6-(1-butoxil-vinil)-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido [2,3-d] pirimidin-2-ilamino]piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (Forma C) (50 mg, 0,005 g/g) y se mantuvo a 60 °C durante 90 minutos.

5 Una vez que se observó la cristalización, la mezcla se enfrió a 50 °C durante una hora y se mantuvo a 50 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a 30 °C durante tres horas y se mantuvo a 30 °C durante dos horas, luego se enfrió a 20 °C durante cuatro horas y se mantuvo a 20 °C durante cuatro horas. La suspensión se filtró y se lavó con 1-butanol (10 ml, 1 ml/g). La torta del filtro se purgó y la mezcla se cargó con 1-butanol (10 ml, 1 ml/g) y la suspensión se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se sopló la torta del filtro. La mezcla se lavó con metil t-butil éter (20 ml, 2 ml/g) y se eliminó completamente el líquido de la torta usando periodos de soplado prolongados (2 horas o más). La torta se secó a 70 °C. El rendimiento es del 75 - 80 %. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,0 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (amplio, 4H), 3,11 (amplio, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,39 Hz, 3H); RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,9; 158,2; 157,3; 155,2; 154,6; 153,7; 145,0; 143,0; 142,6; 136,0; 125,8; 125,5; 114,6; 106,6; 87,8; 78,9; 66,8; 52,8; 48,5; 43,4; 42,5; 30,3; 28,0; 27,4; 25,1; 18,8; 14,4; 13,6; HRMS: calculado para C₃₃H₄₆N₇O₄ (M+H)⁺: 604,36058, encontrado: 604,36049.

20 El compuesto intermedio butoxil-vinil-éter se puede aislar en una de varias formas polimórficas. La Forma A se aisló como el producto cinético en ausencia de siembra, mientras que la Forma B se aisló en unos pocos casos, pero rara vez se observó. La forma cristalina más estable del butoxil-vinil éter, Forma C, se obtuvo sembrando la mezcla de reacción con cristales de Forma C. Cualquiera de estas formas polimórficas se puede utilizar en la preparación de base libre del compuesto **1**, pero se prefiere la Forma C polimórfica del butoxil-vinil éter por facilidad de filtración.

25 Los datos de PXRD para las Formas A, B y C polimórficas del compuesto intermedio butoxil-vinil éter se tabulan en las Tablas 7, 8 y 9, respectivamente.

Tabla 7: Datos de PXRD para la Forma A polimórfica del compuesto intermedio butoxil-vinil éter

2θ (°) ± 0,2	Intensidad del pico (%)
4,3	100
4,8	85
6,2	39

30

Tabla 8: Datos de PXRD para la Forma B polimórfica del compuesto intermedio butoxil-vinil éter

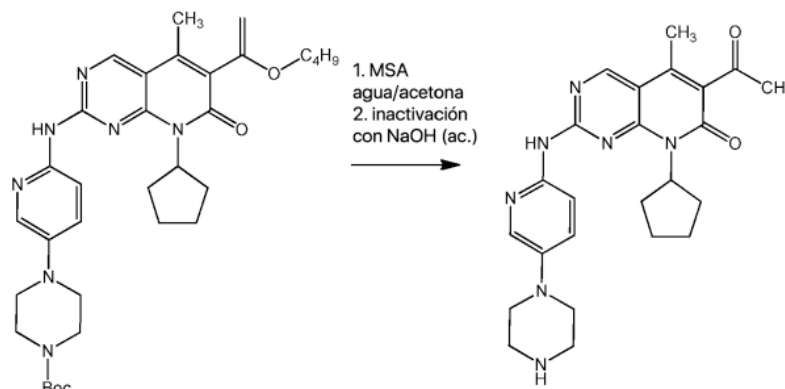
2θ (°) ± 0,2	Intensidad del pico (%)
5,5	100
7,5	3
9,7	3
11,1	4
14,8	3
16,7	4
17,5	5
20,1	4

Tabla 9: Datos de PXRD para la Forma C polimórfica del compuesto intermedio butoxil-vinil éter

2θ (°) ± 0,2	Intensidad del pico (%)
5,4	100
9,7	11
10,8	58
12,7	10
13,3	24
13,5	27
16,1	12
16,6	8
17,0	14
17,5	22
18,1	8
18,8	8

19,6	16
20,6	16
21,7	17
22,9	8
23,8	8
24,4	8
25,0	8

Ejemplo 5. Preparación de una base libre de tamaño de partícula pequeño del compuesto 1 mediante el procedimiento de rompimiento de sal



5

A un reactor se le agregó éster terc-butílico del ácido 4-{6-[6-(1-butoxil-vinil)-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazin-1-carboxílico (2,70 kg, 4,47 mol, 1,0 equiv.) seguido de una mezcla de agua (27,00 l, 10 l/kg) y acetona (13,50 l, 5 l/kg). La suspensión amarilla se calentó entre 50 °C y 55 °C. Se agregó al reactor una solución de ácido metanosulfónico (2,15 kg, 22,36 mol, 5,0 eq.) diluida con agua (5,40 l, 2 l/kg del material de partida) y acetona (5,40 l, 2 l/kg de material de partida) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo entre 45 °C y 55 °C durante al menos 12 horas. Se obtuvo una solución amarilla clara durante la reacción.

La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C, y se agregó al reactor una mezcla de solución de hidróxido de sodio al 5 % en peso en porciones para elevar la mezcla de reacción a un pH 9. El reactor se enfrió entre 20 °C y 25 °C, se granuló y se filtró. La torta se lavó con agua seguido de acetona y se secó al vacío.

Este procedimiento generó la base libre de tamaño de partícula primaria pequeña del compuesto 1, que era equivalente al material preparado a partir del tratamiento de la sal clorhidrato del compuesto 1 con NaOH acuoso en el Ejemplo 4 del documento WO 2005/005426.

Además del procedimiento representativo proporcionado anteriormente (que corresponde al Experimento S en la Tabla 10), se seleccionó una gama de ácidos y sistemas de disolventes acuosos para determinar el impacto sobre la reacción y posterior enfriamiento rápido y aislamiento de la base libre del compuesto 1. Los experimentos de selección a escala de laboratorio se llevaron a cabo para identificar las condiciones de reacción para convertir el éter vinílico intermedio en el compuesto 1 de base libre. Los resultados de estos experimentos de selección de reacción se resumen en la Tabla 10, lo que indica la generalidad del procedimiento.

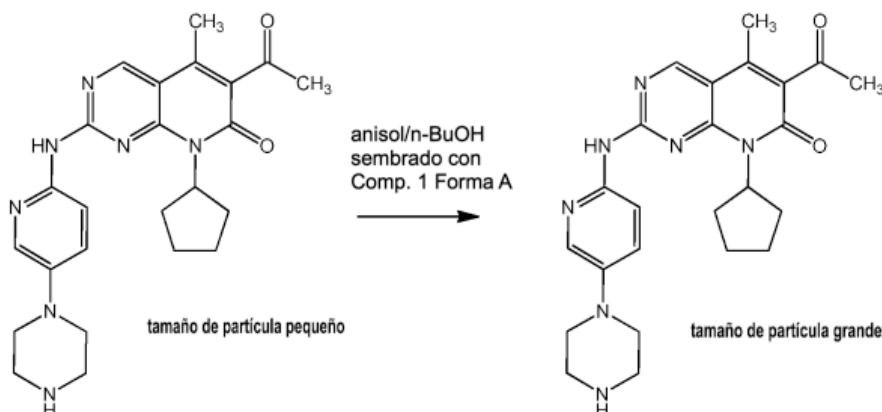
30

Tabla 10: Sumario de los resultados de los experimentos de selección de reacción

Experimento	Ácido	Sistema disolvente	Rendimiento	Pureza
A	Ácido isetiónico	agua	99	99,93
B	Ácido isetiónico	THF/agua al 16 %	>100	98,77
C	Ácido isetiónico	THF/agua al 28 %	95	97,95
D	HCl	agua	>100	99,59
E	H ₂ SO ₄	agua	98	98,6
F	MSA	agua	98	99,42
G	MSA	THF/agua al 16 %	>100	97,86
H	Ácido isetiónico	NMP/agua al 15 %	88	97,7
I	Ácido isetiónico	DMF/agua al 15 %	90	98,94
J	TFA (8 eq.)	agua	100	99,14
K	Ácido isetiónico	CH ₃ CN/agua al 15 %	>100	99,56

L	Ácido isetiónico	acetona/agua al 15 %	92	99,54
M	Ácido isetiónico	DMAC/agua al 15 %	>100	98,91
N	Ácido isetiónico	sulfolano/agua al 15 %	92	98,67
O	MSA	CH ₃ CN/agua al 15 %	100	99,52
P	MSA	acetona/agua al 15 %	97	99,54
Q	CF ₃ SO ₃ H (incompleto)	agua	N/A	N/A
R	MSA	CH ₃ CN/agua al 33 %	99	99,7
S	MSA	acetona/agua al 33 %	98	99,74
T	MSA	MeOH/agua al 33 %	98	99,74
U	MSA	THF/agua al 33 %	96	99,76

Ejemplo 6. Conversión de una base libre de tamaño de partícula pequeño en una base libre de tamaño de partícula grande del compuesto 1

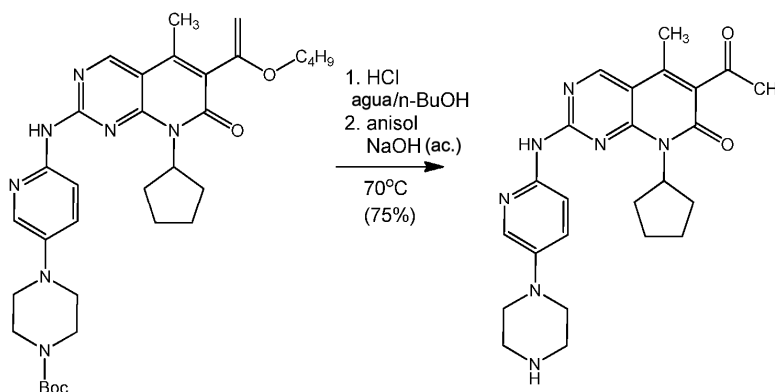


5

A un reactor se le agregó una base libre del compuesto 1 (20 g, 44,69 mmol, 1,0 eq.), preparada de acuerdo con el Ejemplo 5, seguido de 1-butanol (320 ml, 16 ml/g) y anisol (480 ml, 24 ml/gramo). La suspensión amarilla se calentó entre 95 °C y 100 °C para lograr la disolución. El reactor se enfrió a 80 °C. A la solución en el reactor, se le cargó una suspensión de semillas que contenía cristales de siembra de la base libre del compuesto 1 (Forma A) (0,1 g, 0,2 mmol, 0,005 eq.) suspendidos en 1-butanol (5 ml, 0,25 ml/g de material de partida) para inducir la cristalización. La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 10 °C a razón de 0,2 °C/min durante 350 minutos, se granuló y se filtró. La torta se lavó con anisol seguido de heptano, y se secó al vacío.

Este procedimiento generó los cristales grandes de tamaño de partícula primaria de la base libre del compuesto 1, que eran equivalentes a la base libre preparada usando el procedimiento de un solo reactor descrito en el Ejemplo 7 a continuación.

Ejemplo 7. Procedimiento de un solo reactor para la preparación de la base libre de tamaño de partícula grande del compuesto 1



A un reactor se le agregó agua (200 ml, 10 ml/g) y éster terc-butílico del ácido 4-[6-[6-(1-butoxil-vinil)-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (20 g, 33,1 mmol, 1,0 equiv.) seguido de 1-BuOH (232 ml, 11,6 ml/g) para enjuagar cualquier sólido hacia abajo en el reactor. La suspensión amarilla se calentó a 70 °C. Se formó una mezcla de fase de dos líquidos. Se agregó una solución

25

concentrada de HCl (16,3 g, 165,5 mmol, 5,0 eq.) al reactor durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C durante 4 a 6 horas. Se obtuvo una solución bifásica amarilla clara después de 3 horas.

5 A la mezcla de reacción se agregó anisol (356 ml, 17,8 ml/g). Mientras se mantenía la mezcla a 70 °C, se agregó una solución acuosa de NaOH (17,2 g, 172,1 mmol, 5,2 eq.) (solución al 40 % en peso) al reactor durante 20 minutos para elevar la mezcla de reacción a un pH > 10. La mezcla de dos fases se agitó durante 30 minutos después de completar la adición de NaOH.

10 Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua dos veces. El lote se calentó luego a 80 °C y se filtró hasta quedar libre de partículas en el recipiente de cristalización, enjuagando el filtro con butanol. El lote se destiló para eliminar el agua y alcanzar una temperatura de 120 °C. El lote se enfrió luego a 80 °C y se sembró con una suspensión de semillas de cristales de siembra de base libre del compuesto **1** (Forma A) (0,015 g, 0,033 mmol, 0,1 % en peso del compuesto **1**) y 1-BuOH (10 ml, 0,5 ml/g). El lote se enfrió luego a 30 °C a razón de 0,2 °C/min y luego se maduró con tres ciclos en los que la temperatura se redujo en 10 °C cada vez. En el ciclo final, el lote se enfrió a 10 °C, se granuló y se filtró. La torta se lavó dos veces con heptano y se secó al vacío. Después del secado, se confirmó que la muestra era una Forma A polimórfica cristalina simple.

15
20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆/TFA): δ 10,41 (s, 0,75H), 9,03 (s, 0,25H), 8,98 (s, 2H), 8,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,40 (amplio, 4H), 3,29 (amplio, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,59 (m, 2H); RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆/TFA): δ 202,4; 160,7; 154,8; 158,3; 158,0; 144,9; 142,3; 142,0; 134,6; 129,7; 126,7; 115,3; 107,0; 53,0; 45,6; 42,6; 31,3; 27,6; 25,2; 13,7; HRMS: calculado para C₂₄H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺: 448,24555, encontrado: 448,24540.

25 Los datos comparativos de PSA, SSA y energía de superficie para formulaciones de tamaño de partícula primaria pequeña y de tamaño de partícula primaria grande de la base libre del compuesto **1** se proporcionan a continuación. En todos los casos, la base libre se aisló como la Forma A polimórfica.

Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

30 Experimental:

El análisis de difracción en polvo se realizó usando un difractómetro Bruker D8 equipado con una fuente de radiación de Cu, rendijas fijas (divergencia = 1,0 mm, antidisipación = 0,6 mm, y recepción = 0,6 mm) y un detector contador de centelleo. Los datos fueron recolectados en el goniómetro Theta-Theta a la longitud de onda de Cu Kα₁ = 1,54056 Å de 3,0 a 40,0 grados 2-Theta usando un tamaño de paso de 0,040 grados y un tiempo de paso de 2,0 segundos. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se ajustaron a 40 kV y 40 mA respectivamente. Las muestras se prepararon colocándolas en un disco de níquel (Gasser & Sons, Inc. Commack, NY) y se rotaron durante la recolección de datos. Los datos fueron recolectados y analizados utilizando el software Bruker DIFFRAC Plus (Versión 2.6). Los archivos de datos de PXRD (.raw) no se procesaron antes de la búsqueda del pico. En general, se usaron un valor de umbral de 1 y un valor de ancho de 0,3 para realizar asignaciones preliminares de pico. El resultado de las asignaciones automáticas se verificó visualmente para garantizar la validez y los ajustes hechos manualmente si fuera necesario. Además, los picos se asignaron manualmente dentro de los espectros, si fuera necesario.

45 RMNes experimental:

Los espectros de carbono en la Forma A se adquirieron en un rotor de 4 mm para 2.048 barridos con un retardo de reciclado de 25 segundos y 2 ms de polarización cruzada. Se aplicaron 100 kHz de desacoplamiento de protones durante la adquisición. Los espectros de carbono en la Forma B se adquirieron en un rotor de 4 mm para 2.048 barridos, se recogieron 128 barridos con un retraso de reciclado de 4,5 segundos con 2 ms de polarización cruzada. Se aplicaron 70 kHz de desacoplamiento de protones y supresión total de la banda lateral de giro (TOSS) durante la adquisición.

Procedimiento instrumental:

55 Se empacaron aproximadamente 80 mg de muestra en un rotor de ZrO₂ de 4 mm. Los espectros se recogieron a temperatura y presión ambiente en una sonda CPMAS de 4 mm Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz de amplio calibre (frecuencia de ¹H). El rotor empacado se orientó en el ángulo mágico y se hizo girar a 15,0 kHz. Los espectros de estado sólido de ¹³C se recogieron usando un experimento de giro de ángulo mágico de desacoplamiento de fase de protones modulada por fase protónica (CPMAS). El tiempo de contacto de polarización cruzada se estableció en 2,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones de aproximadamente 100 kHz durante la adquisición. El espectro de carbono del compuesto **1** Forma A se adquirió para 512 barridos con un retraso de reciclado de 25 segundos. El espectro se muestra en la Figura 2 y los datos se tabulan en la Tabla 2. El espectro de carbono del compuesto **1** Forma B se adquirió para 2.048 barridos con un retraso de reciclado de 4,5 segundos. Los espectros de carbono se referenciaron usando un patrón externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia de campo

ascendente a 29,5 ppm. El espectro se muestra en la Figura 4 y los datos se tabulan en la Tabla 4.

Análisis de tamaño de partícula

- 5 El tamaño de partícula se analizó usando la técnica de difracción láser (o dispersión de luz de ángulo pequeño) dispersando el polvo de muestra seco con aire comprimido. Específicamente, la distribución del tamaño de partícula se analizó usando el sistema Sympatec HELOS RODOS equipado con un alimentador de polvo seco Vibri. La muestra de polvo se dispersó con una presión de dispersión de 0,5 bares. En algunos casos, se usó un dispositivo de microdosificación Aspiros, y la muestra de polvo se dispersó con una presión de dispersión de 0,2 bares. Se seleccionó una lente adecuada para cubrir el intervalo de tamaño de partícula de cada muestra.

Resultados

- 15 Los datos comparativos para cuatro lotes del API se proporcionan en la Tabla 11 a continuación, usando los dispositivos Vibri o Aspiros para dispersar la muestra. El lote No. 4 tenía un D90 de alrededor de 75 μm , mientras que los lotes Nos. 1 y 2 tenían un D90 de aproximadamente 45 μm . Los datos de tamaño de partícula de difracción láser confirman las observaciones de SEM para estos lotes.

Tabla 11. Datos comparativos de distribución de tamaño

Sumario de datos de PSD		Tamaño de partícula (μm)			
Lote No.	Procedimiento de dispersión	D[v,0,1]	D[v,0,5]	D[v,0,9]	D[4,3]
1	0,2 Bar ASPIROS	5,21	17,00	43,59	21,33
2	0,2 Bar ASPIROS	6,20	20,83	46,15	23,87
3	0,2 Bar ASPIROS	11,64	46,08	130,26	59,07
	0,5 bar VIBRI	9,96	41,23	116,43	53,02
4	0,2 Bar ASPIROS	7,41	24,97	76,56	35,06
	0,5 Bar VIBRI	6,33	23,19	69,20	32,16

- 20 Microscopía electrónica de barrido (SEM)
- Se realizó una microscopía electrónica de barrido en condiciones estándar. La Figura 5 proporciona una imagen de SEM (aumento de 200x) de la Forma A de base libre del compuesto 1 recristalizada a partir de BuOH/anisol al 40 %.
- 25 La Figura 6 proporciona una imagen de SEM (aumento de 1.500x) de la Forma A de base libre del compuesto 1 aislada de un proceso de base libre estándar.

Análisis de adherencia

- 30 El punzón de MASS (selección de adhesión de material por adhesión) se desarrolló internamente para evaluar cuantitativamente la propensión a la adhesión de las formulaciones de comprimidos al pesar la cantidad de polvo adherido en la punta del punzón removible después de una serie de compresiones. Esta prueba permite a los formuladores evaluar de forma objetiva y rápida el riesgo de que se pegue el punzón durante el desarrollo del producto farmacéutico y solucionar los problemas de adhesión observados durante la fabricación clínica de los comprimidos.

- 35 Para preparar la muestra para la prueba del punzón de MASS, se diluyeron 10 g del API en una mezcla estándar ligeramente lubricada (10 % del API, 89,75 % de Avicel PH102 y 0,25 % de estearato de magnesio) y se mezcló la botella (botella de vidrio ámbar de 500 ml) durante 500 rotaciones. El peso del polvo adherido a la punta del punzón removible (cara plana redondeada de 1,27 cm) se evaluó usando una microbalanza periódicamente hasta 100 compresiones de comprimidos -250 mgW en una fracción sólida objetivo de 0,85.

- 40 El perfil de punzón de MASS para la base libre del compuesto 1 mezclada en la mezcla estándar mostró una respuesta positiva. Las fotos de las puntas de los punzones al final de los procesos de compresión confirmaron que el polvo se adhirió a las puntas (datos no mostrados). Como referencia, una muestra de control de la mezcla estándar no es adhesiva y tendría menos de 10 μg de polvo adherido. Se encontró que el procedimiento de prueba clasifica la propensión adhesiva de los nuevos lotes del API en relación con los materiales conocidos.

Medición del área superficial específica (SSA) (adsorción de nitrógeno de BET)

- 50 Aparato

- La medición del área superficial específica (SSA) (adsorción de nitrógeno de BET) se determinó usando un analizador de área superficial específica Micromeritics TriStar II 3020 junto con la estación Micromeritics SmartPrep (Micromeritics UK Ltd., Ste 2, The Stables Hexton Manor, Hexton, Hertfordshire SG5 3JH, Inglaterra). Las muestras

se sometieron al análisis de adsorción de nitrógeno de BET para determinar el área superficial específica de las muestras.

Configuración

- 5 Versión del software: TriStar II Confirm (1.03 o equivalente)
- Adsorbato: Nitrógeno
- Tubo de muestra: celda de fondo plano de 9,5 mm con varillas de relleno de vidrio
- Masas de muestra *: Aproximadamente hasta 3/4 del tamaño de la celda
- 10 Preparación de la muestra: SmartPrep (desgasificación del flujo con nitrógeno)
- Condiciones de desgasificación: 16 horas a 25 °C bajo flujo de gas (aumento a razón de 10 °C/min)
- Chaqueta isotérmica: Usada
- Puntos de recolección isotérmicos: BET de 11 puntos en el intervalo de 0,05-0,30 P/Po
- Intervalo de análisis de datos isotérmicos: BET de 7 puntos en el intervalo de 0,05-0,20 P/Po
- 15 Prueba de fuga: 120 s
- Espacio libre: medido
- Tiempo de evacuación: 1 hora
- Duración de la prueba de desgasificación: 180 s
- Intervalo de equilibrio: 10 s
- 20 Tiempo muerto de equilibrio: 600 s

* La masa de la muestra varía de acuerdo con el tamaño de partícula de la muestra de prueba. Para muestras en las que el tamaño de partícula es relativamente pequeño, se necesitaron aproximadamente 0,50 g de material para llenar 3/4 del bulbo de la celda, y cuando el tamaño de partícula de la muestra es relativamente grande, se requirieron 0,75 g de material para llenar 3/4 del bulbo de la celda.

Cálculos y reporte

Se reportó el área superficial específica en el intervalo de 0,05-0,20 P/Po usando BET de 7 puntos a partir de una determinación por triplicado. Se determinaron la masa de la muestra, el área superficial específica, la constante de BET (valor "C") y el coeficiente de correlación para cada repetición.

Resultados

La Tabla 12 proporciona el SSA de adsorción de N₂ de BET para cuatro lotes del API de base libre del compuesto 1, uno que comprende el API de tamaño de partícula primaria pequeña preparada por el procedimiento tradicional de rompimiento de sal (lote 5) y tres lotes que comprenden el API de tamaño de partícula grande preparado de acuerdo con la presente invención. El lote 5 contenía base libre del compuesto 1 que tenía partículas primarias pequeñas y aglomerados grandes, que eran muy propensos a la estática y adhesión. El lote 6 se preparó usando ciclos de temperatura y tenía una distribución típica de tamaño de partícula (PSD) para la base libre de tamaño de partícula grande del compuesto 1, con un VMD de aproximadamente 17 µm. El lote 7 demostró una PSD similar al lote 6. El lote 8 es un lote de ICH representativo de la base libre de tamaño de partícula grande del compuesto 1, también preparado mediante ciclos de temperatura. Los mismos lotes se usaron en las determinaciones de energía superficial a continuación.

Tabla 12: SSA de BET por N₂

Lote No.	SSA de BET por N ₂
5	6,6
6	0,62
7	0,69
8	0,67

Medición de energía superficial por cromatografía de gases de fase inversa (IGC):

Se empacó una cantidad suficiente de muestra en una columna de vidrio silanizado con la masa de polvo asegurada dentro de la columna mediante tapones de lana de vidrio insertados en ambos extremos. La columna se acondicionó haciendo fluir una corriente de nitrógeno seco a través de la masa de polvo durante un tiempo suficiente para eliminar cualquier adsorbente de superficie. Las mediciones se realizaron inyectando una serie de sondas de vapor de alcano (nonano, octano, heptano y hexano) en la corriente de gas portador en concentraciones lo suficientemente bajas como para asumir una dilución infinita del vapor de alcano en la corriente de nitrógeno y registrando el tiempo necesario para que cada vapor eluya a través de la columna. Un gráfico del tiempo de retención (corregido para el 'volumen muerto' de espacio intersticial dentro de la columna empaquetada) frente a una función del área de sección transversal y la tensión superficial de las moléculas de sonda de vapor de alcano utilizadas produjo una línea con una pendiente indicativa de la energía superficial del polvo sólido bajo examen.

Resultados

5 La Tabla 13 proporciona datos de la energía superficial dispersa (mJ/m^2) generados para los cuatro lotes de base libre del compuesto 1, es decir, lotes 5-8, descritos anteriormente con respecto a los datos del SSA. El lote 5 es la base libre de tamaño de partícula pequeña, y los lotes 6-8 incluyen el tamaño de partícula grande del API de base libre.

Tabla 13: Energía superficial dispersiva (mJ/m^2)

Lote No.	Energía superficial dispersiva (mJ/m^2)
5	61,63
6	49,42
7	35,75
8	42,27

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene un área superficial específica de $\leq 2 \text{ m}^2/\text{g}$, y en la que la base libre cristalina es una Forma A polimórfica de la base libre que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $10,1 \pm 0,2$.
2. La base libre de la reivindicación 1, que tiene un área de superficie específica de $\leq 1 \text{ m}^2/\text{g}$.
- 10 3. La base libre de la reivindicación 1 o 2, que tiene un área de superficie específica de $\leq 0,9 \text{ m}^2/\text{g}$, $\leq 0,8 \text{ m}^2/\text{g}$ o $\leq 0,7 \text{ m}^2/\text{g}$.
- 15 4. La base libre de la reivindicación 1, que tiene un área superficial específica de entre $0,2 \text{ m}^2/\text{g}$ y $2 \text{ m}^2/\text{g}$, entre $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ y $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$, o entre $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ y $1 \text{ m}^2/\text{g}$.
5. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$ y $10,1 \pm 0,2$.
- 20 6. La base libre de la reivindicación 5, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ y $11,5 \pm 0,2$.
7. La base libre de la reivindicación 6, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$ y $11,5 \pm 0,2$.
- 25 8. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los mostrados en la Figura 1.
9. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$.
- 30 10. La base libre de la reivindicación 9, que tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm}$ y $112,4 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$.
- 35 11. La base libre de la reivindicación 9 o 10, que tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los siguientes valores de resonancia (ppm): $12,5 \text{ ppm}$, $112,4 \text{ ppm}$ y $143,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$.
12. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que tiene un tamaño de partícula primario de $5 \mu\text{m} \pm 10 \%$ a $150 \mu\text{m} \pm 10 \%$.
- 40 13. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que tiene una distribución de tamaño de partícula primaria **caracterizada por**: (i) un valor de D10 de $5 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $10 \mu\text{m} \pm 20 \%$; (ii) un valor de D90 de $30 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $125 \mu\text{m} \pm 20 \%$; o (iii) un valor de D50 de $10 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $45 \mu\text{m} \pm 20 \%$; o una combinación de (i), (ii) y (iii).
- 45 14. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que tiene una relación de distribución de tamaño de partícula primaria de (D90-D10)/D50 de $2 \pm 20 \%$ a $3 \pm 20 \%$.
15. La base libre de la reivindicación 13, que tiene una distribución de tamaño de partícula primaria **caracterizada por** un valor de D90 de $30 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $65 \mu\text{m} \pm 20 \%$.
- 50 16. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que tiene un diámetro medio volumétrico caracterizado por un valor D[4,3] de $15 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $40 \mu\text{m} \pm 20 \%$.
17. La base libre cristalina de la reivindicación 1 en la que la base libre cristalina es una Forma A polimórfica de la base libre y que tiene una distribución de tamaño de partícula primaria **caracterizada por** un valor D90 de $30 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $65 \mu\text{m} \pm 20 \%$.
- 55 18. La base libre cristalina de la reivindicación 1, en la que la base libre cristalina es una Forma A polimórfica de la base libre y que tiene un diámetro medio volumétrico **caracterizado por** un valor D[4,3] de $15 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $40 \mu\text{m} \pm 20 \%$.
- 60 19. La base libre cristalina de la reivindicación 1, en la que la base libre cristalina es una Forma A polimórfica de la base libre y que tiene una distribución de tamaño de partícula primaria **caracterizada por** un valor de D90 de $30 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $65 \mu\text{m} \pm 20 \%$, y que tiene un diámetro medio volumétrico **caracterizado por** un valor de D[4,3] de $15 \mu\text{m} \pm 20 \%$ a $40 \mu\text{m} \pm 20 \%$.
- 65

20. Una composición farmacéutica que comprende la base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 21. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano.
22. La base libre para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el crecimiento celular anormal es cáncer.
- 10 23. Una combinación de la base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y otros fármacos.

FIG. 1

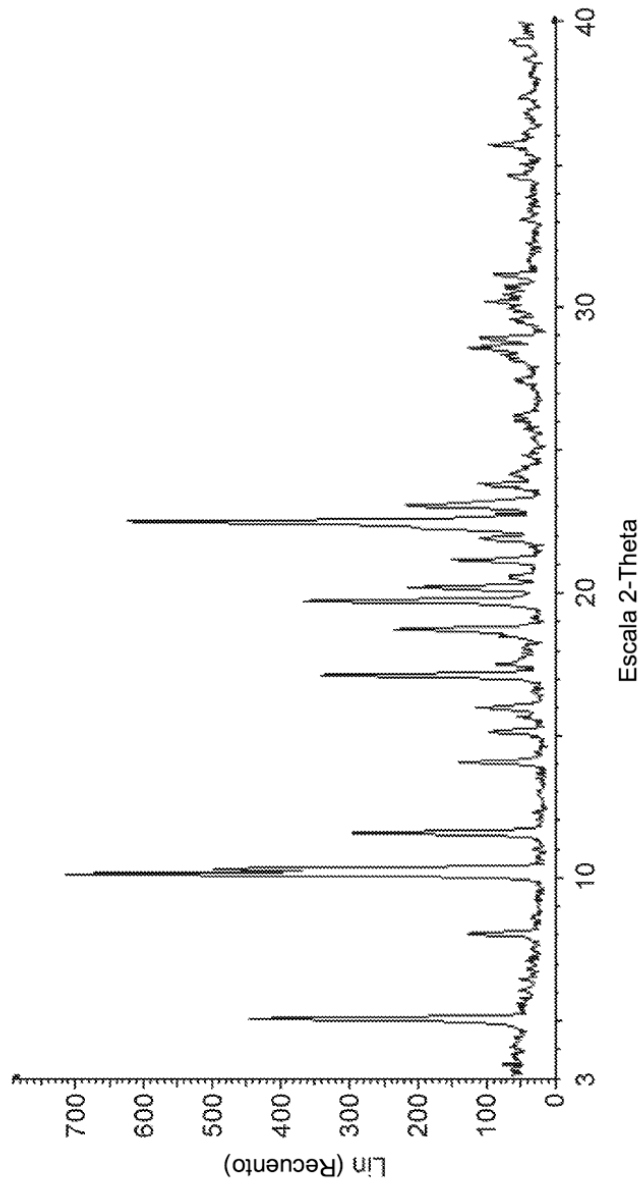


FIG. 2

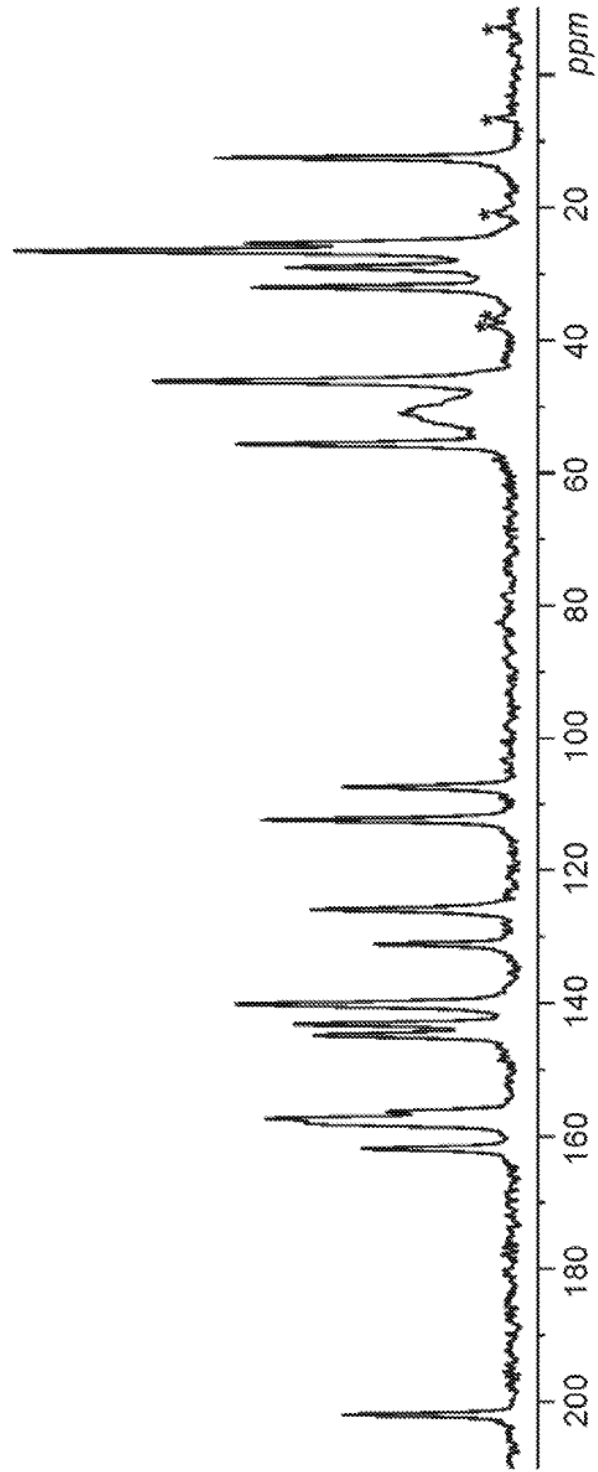


FIG. 3

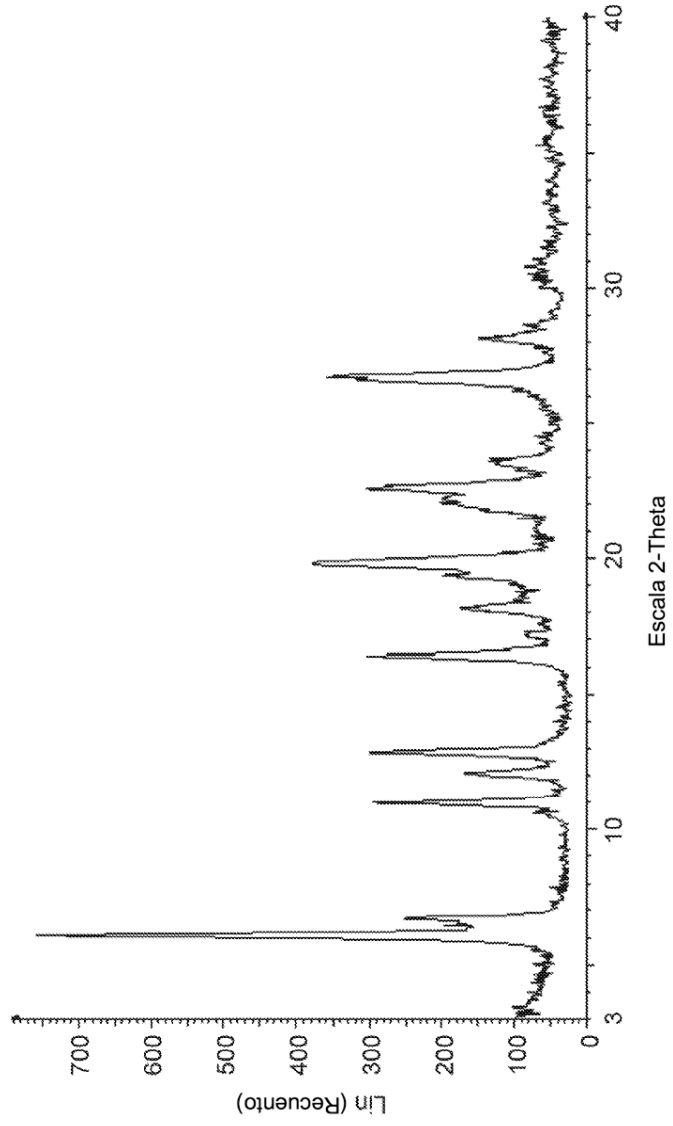


FIG. 4

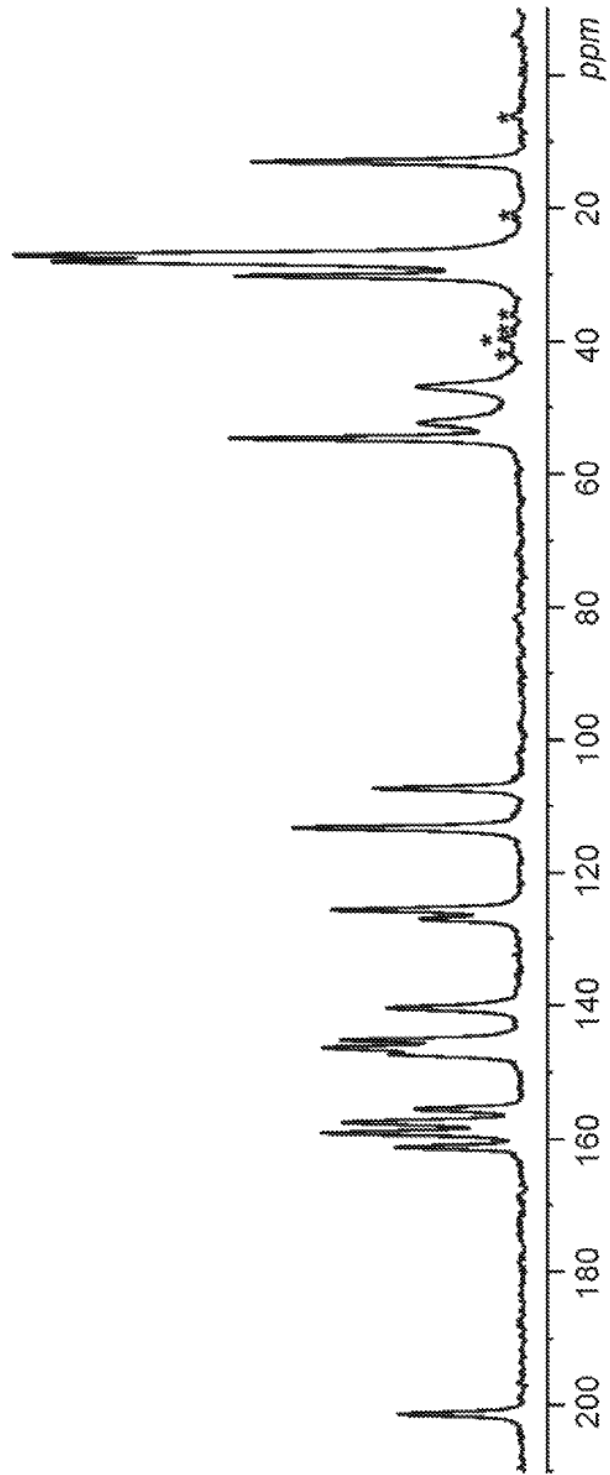


FIG. 5

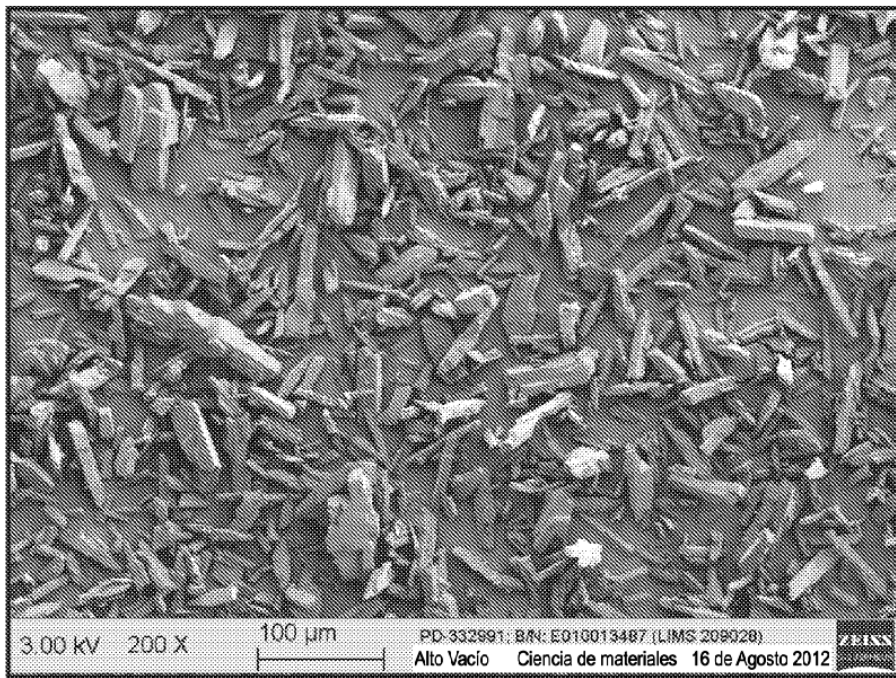


FIG. 6

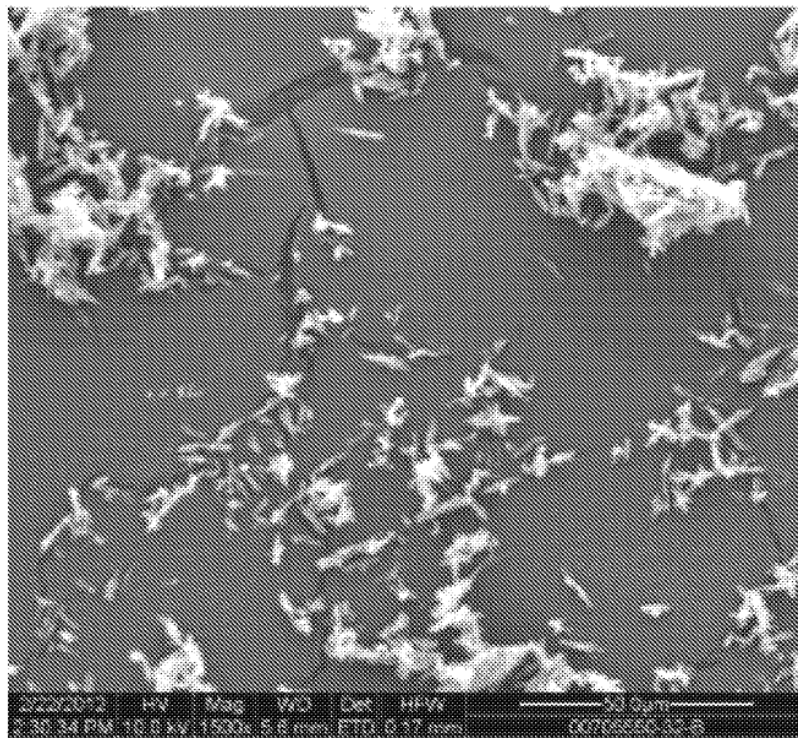


FIG. 7

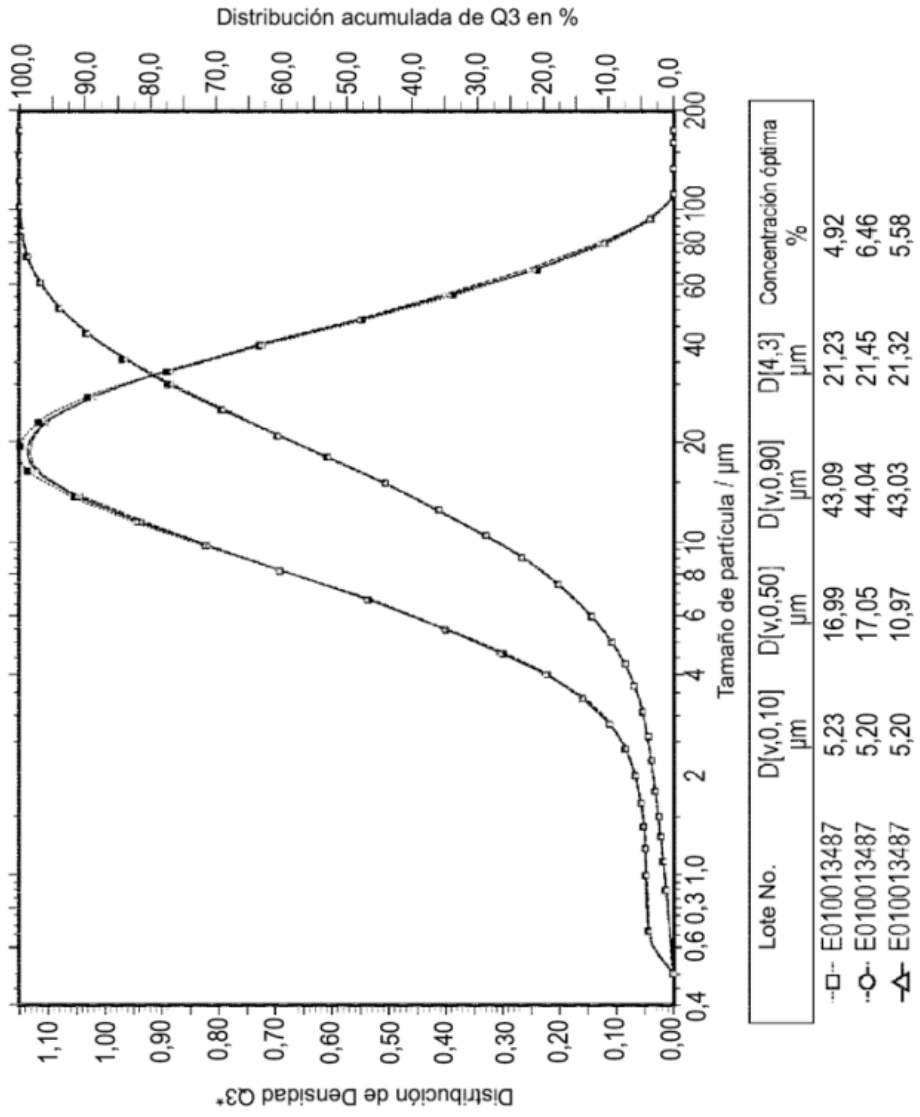


FIG. 8

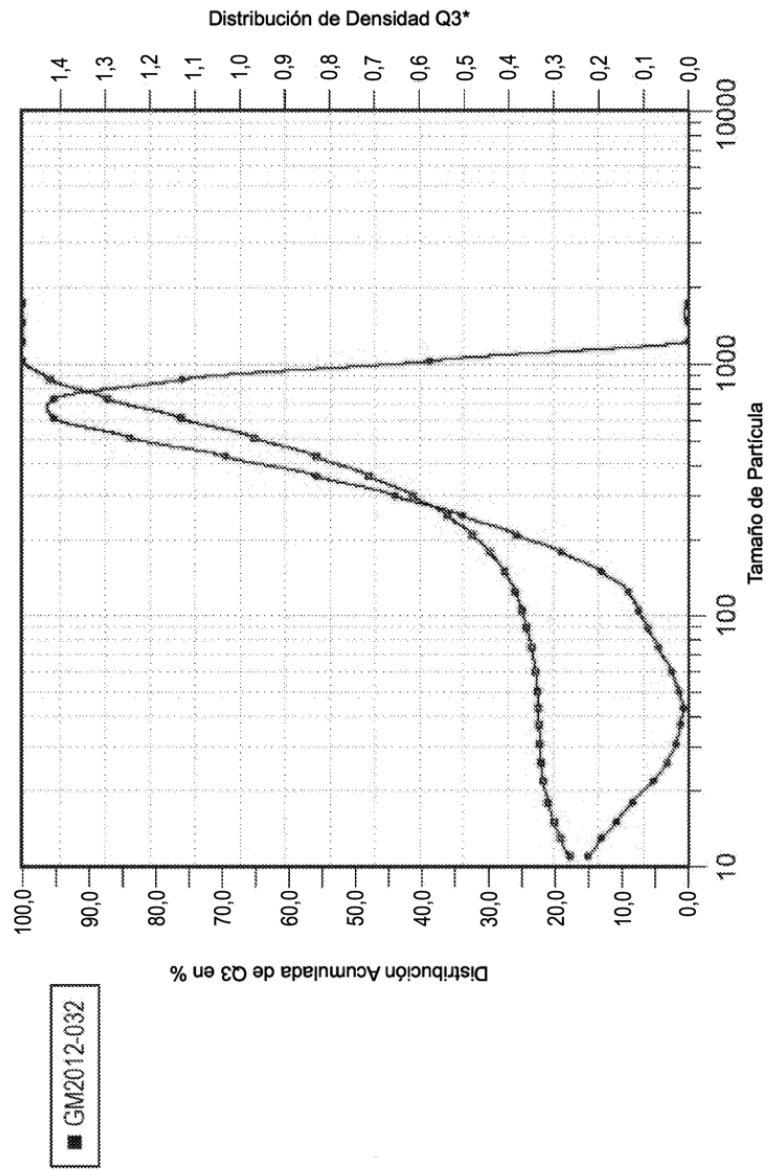


FIG. 9

