(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 774 053**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2016 PCT/IB2016/052107**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016 WO16170451**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2016 E 16718016 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3286176**

(54) Título: **Formas cristalinas de maleato de1-((2r, 4r)-2-(1h-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea**

(30) Prioridad:

24.04.2015 US 201562152108 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HANSEN, ERIC CHRISTIAN y
SEADEEK, CHRISTOPHER SCOTT

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 774 053 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

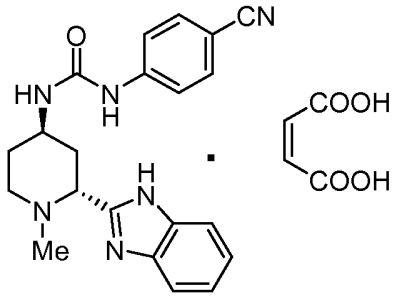
Formas cristalinas de maleato de1-((2r, 4r)-2-(1h-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma cristalina de 1-((2*R*, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea maleato y a sus composiciones farmacéuticas, a intermedios y procedimientos para la producción y aislamiento de tales formas y composiciones cristalinas, y a tales formas y composiciones cristalinas para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente seres humanos.

Antecedentes de la invención

La sal monomaleato de 1-((2*R*, 4*R*)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea tiene la estructura de Fórmula (I):



(I)

Al compuesto 1-((2*R*, 4*R*)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea (PF-04449913) se le ha asignado la denominación común internacional (DCI) glasdegib, como se describe en la Información sobre medicamentos de la OMS, Vol. 29, N.º 1, página 89 (2015), haciendo referencia al nombre químico alternativo N-[(2R, 4R)-2-(1H-benzoimidazol- 2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-*N'*-(4-cianofenil)urea. La sal maleato de Fórmula (I) también puede denominarse en el presente documento 1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea maleato o glasdegib maleato.

La preparación de glasdegib como una sal de hidrocloruro se describe en la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/IB2008/001575, publicada como WO 2009/004427, y en las patentes de los Estados Unidos N.º 8.148.401 y 8.431.597.

Glasdegib es un inhibidor del receptor suavizado (Smo), un componente de la ruta de señalización de hedgehog (Hh) que es un objetivo terapéutico potencial en varios tipos de cáncer humanos, en particular neoplasias malignas hematológicas, incluyendo leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), mielofibrosis (MF) y síndromes mielodisplásicos (SMD). El descubrimiento de glasdegib y su preparación como una sal de diclorhidrato monohidrato ha sido descrito por Munchhof y col. (Med. Chem., Lett, 2012, 3:106-111). Peng y col. (Org. Lett., 2014, 16:860-863) han descrito un procedimiento para la síntesis asimétrica de glasdegib.

La presente invención proporciona maleato de glasdegib cristalino que tiene propiedades mejoradas, tal como la estabilidad química y térmica mejorada durante el almacenamiento y la disminución de la higroscopicidad, mientras se mantiene la estabilidad química y enantiomérica.

También se desvela un complejo cristalino de glasdegib imidazol (1:1) y una sal cristalina de glasdegib (S)-mandelato, que son útiles para la preparación de maleato de glasdegib y otras sales con alto rendimiento y con alta pureza química.

Sumario de la invención

Cada una de las realizaciones descritas más adelante se pueden combinar con cualquier otra realización descrita en el presente documento de forma no inconsistente con la realización con la que se combina.

En un aspecto, la invención proporciona un maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), como se describe adicionalmente en el presente documento.

En realizaciones particulares de cada uno de los aspectos de la invención, el maleato de glasdegib cristalino (Gorma 1) se caracteriza por uno o más de los procedimientos siguientes: (1) difracción de rayos X en polvo (PXRD) (2θ); (2) espectroscopia Raman (cm^{-1}); o (3) espectroscopia de RMN de estado sólido ^{13}C (ppm).

También se desvela maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), que se caracteriza por tener:

(1) un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) (2θ) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la Tabla 1 en °2θ ± 0,2 °2θ; (b) uno, dos o tres picos seleccionados del grupo que consiste en los picos característicos en la Tabla 1 en °2θ ± 0,2 °2θ; o (c) picos en valores 2θ esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 1; o
(2) un espectro Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la Tabla 2 en cm^{-1} ± 2 cm^{-1}; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consiste en los valores característicos de la Tabla 2 en cm^{-1} ± 2 cm^{-1}; o (c) valores del número de onda (cm^{-1}) esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 2; o
(3) un espectro de RMN de estado sólido de ^{13}C (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco, o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la Tabla 3 en ppm ± 0,2 ppm; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores característicos de la Tabla 3 en ppm ± 0,2 ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 3;

o una combinación de dos o tres cualquiera de las realizaciones anteriores (1) (a)-(c), (2) (a)-(c) o (3) (a)-(c), siempre que no sean inconsistentes entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), de acuerdo con cualquiera de los aspectos o realizaciones descritos en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona maleato de glasdegib cristalino (Forma 1) para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de la presente invención que comprende un maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), de acuerdo con cualquiera de los aspectos o realizaciones descritos en el presente documento, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Patrón PXRD de maleato de glasdegib cristalino (Forma 1).
Figura 2. Espectro FT-Raman de maleato de glasdegib cristalino (Forma 1).
Figura 3. Espectro de RMN en estado sólido ^{13}C de maleato de glasdegib cristalino (Forma 1)
Figura 4. Patrón PXRD del complejo cristalino de glasdegib imidazol (1:1).
Figura 5. Patrón PXRD de (S)-mandelato de glasdegib cristalino.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la invención y los ejemplos incluidos en el presente documento. Debe entenderse además que, a menos que se defina específicamente en el presente documento, la terminología utilizada en el presente documento debe recibir su significado tradicional tal como se conoce en la técnica relevante.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "crecimiento celular anormal" se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto).

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, El término "tratar" o "que trata" significa revertir, aliviar, inhibir el progreso 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", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

El término "aproximadamente" como se usa en el presente documento significa que tiene un valor que cae dentro de un estándar aceptado de error de la media, cuando es considerado por un experto en la técnica, por ejemplo ± 20 %, preferentemente ± 10 % o, más preferentemente, ± 5 % de la media.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "esencialmente lo mismo" significa que se tiene en cuenta la variabilidad típica de un procedimiento particular. Por ejemplo, con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X, la expresión "esencialmente lo mismo" significa que se tiene en cuenta la variabilidad típica en la posición e intensidad del pico. Un experto en la materia apreciará que las posiciones de los picos (2θ) mostrarán cierta variabilidad, típicamente tanto como ± 0,2°. Adicionalmente, un experto en la materia apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán la variabilidad entre aparatos, así como la variabilidad debida al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la materia y deben tomarse solo como medidas cualitativas. De manera similar, los valores del número de onda del espectro

Raman (cm^{-1}) muestran variabilidad, típicamente tanto como ± 2 cm^{-1}, mientras que el espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C y ^{19}F (ppm) muestra variabilidad, típicamente tanto como ± 0,2 ppm.

El término "cristalino" tal como se usa en el presente documento, significa tener una disposición repetitiva de moléculas o planos faciales externos. Las formas cristalinas pueden diferir con respecto a la estabilidad termodinámica, los parámetros físicos, la estructura de rayos X y los procedimientos de preparación.

La invención descrita en el presente documento adecuadamente puede practicarse en ausencia de cualquier elemento no desvelado específicamente en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede ser reemplazado por cualquiera de los otros dos términos.

En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, el maleato de glasdegib cristalino (Forma 1) se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD). En otras realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, el maleato de glasdegib cristalino (Forma 1) se caracteriza por su espectro Raman. En otras realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, el maleato de glasdegib cristalino (Forma 1) se caracteriza por su espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C.

En realizaciones adicionales, la forma cristalina se caracteriza por una combinación de dos o más de estos procedimientos.

Maleato de glasdegib cristalino (Forma 1)

En un aspecto, la invención proporciona un maleato de glasdegib cristalino (Forma 1) que tiene un patrón PXRD que comprende picos a valores 2θ de: 11,6, 12,1 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. En otra realización más, la forma 1 tiene un patrón PXRD que comprende picos a valores 2θ de: 11,6, 12,1, 17,0, 17,7 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ.

En realizaciones específicas, el maleato de glasdegib (Forma 1) tiene un patrón PXRD que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la Tabla 1 en °2θ ± 0,2 °2θ; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos característicos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la Tabla 1; o (c) picos en valores 2θ esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 1.

En algunas realizaciones, el maleato de glasdegib (Forma 1) tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. En otras realizaciones, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: 1612 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: 1534 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: 1175 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. En otras realizaciones, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende valores del número de onda (cm^{-1}) de: 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. En otras realizaciones, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende valores del número de onda (cm^{-1}) de: 1534 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. En realizaciones adicionales, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende valores del número de onda (cm^{-1}) de: 1534, 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. En realizaciones adicionales, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende valores del número de onda (cm^{-1}) de: 1175, 1534, 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}.

En realizaciones específicas, el maleato de glasdegib (Forma 1) tiene un espectro Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la Tabla 2 en cm^{-1} ± 2 cm^{-1}; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consiste en los valores característicos de la Tabla 2 en cm^{-1} ± 2 cm^{-1}; o (c) los valores de número de onda (cm^{-1}) son esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 2.

En algunas realizaciones, el maleato de glasdegib (Forma 1) tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 57,8 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 134,8 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 144,7 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 148,3 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 57,8 y 134,8 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 57,8 y 144,7 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 57,8 y 148,3 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 134,8 y 144,7 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 134,8 y 148,3 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 144,7 y 148,3 ppm ± 0,2 ppm. En una realización adicional, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 57,8, 134,8 y 144,7 ppm ± 0,2 ppm. En una realización adicional, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 57,8, 134,8 y 148,3 ppm ± 0,2 ppm. En una realización adicional, la Forma 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que

comprende los valores de resonancia (ppm) de: 57,8, 134,8, 144,7 y 148,3 ppm ± 0,2 ppm.

En realizaciones específicas, el maleato de glasdegib (Forma 1) tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco, o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la Tabla 3 en ppm ± 0,2 ppm; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores característicos de la Tabla 3 en ppm ± 0,2 ppm; o (c) los valores de resonancia (ppm) son esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 3.

En realizaciones adicionales, el maleato de glasdegib (Forma 1) se caracteriza por una combinación de dos o tres de las realizaciones descritas anteriormente con respecto a la Forma 1 que no son inconsistentes entre sí. A continuación se proporcionan realizaciones de ejemplo que pueden usarse para caracterizar de forma única la Forma cristalina 1.

En una otra realización, la Forma 1 tiene: (a) un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}; y (b) un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende un valor de resonancia (ppm) de: 148,3 ppm ± 0,2 ppm.

También se desvela glasdegib como un complejo 1:1 con imidazol. El complejo de imidazol se puede aislar en un rendimiento químico y pureza altos y puede ser útil para purgar impurezas formadas durante la síntesis química antes de la formación de maleato de glasdegib. También se desvela un procedimiento para preparar maleato de glasdegib que comprende tratar el complejo de glasdegib imidazol (1:1) con ácido maleico, proporcionando de este modo la sal. También se desvela maleato de glasdegib (Forma 1) preparado a partir del complejo de glasdegib imidazol de acuerdo con el procedimiento descrito.

También se desvela la sal de (S)-mandelato de glasdegib. La sal de mandelato se puede aislar con un rendimiento químico y pureza elevados y también puede ser útil para purgar las impurezas formadas durante la síntesis química. La sal de mandelato se puede preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado la base libre de glasdegib con ácido mandélico y aislando la sal formada de este modo. A continuación, la sal se puede reconvertir a la forma de base libre y luego reaccionar con una cantidad suficiente de ácido maleico para producir la sal de maleato de glasdegib de la manera convencional.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un maleato de glasdegib cristalino (Forma 1) de acuerdo con cualquiera de los aspectos o realizaciones descritos en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución o suspensión, para inyección parenteral como solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como ungüento o crema o para administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un ingrediente farmacéutico activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones que contienen compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales, tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, los comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, pueden emplearse junto con diversos disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes como sacarosa, gelatina y goma arábiga. De manera adicional, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco a menudo son útiles para la 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 en las mismas puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

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. Como ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

Ejemplos

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

Procedimiento general 1. Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó utilizando un difractómetro Bruker AXS D8 ADVANCE equipado con una fuente de radiación de Cu (K-a promedio). El sistema está equipado con una ranura Soller axial de 2,5 en el lado primario. El lado secundario utiliza ranuras axiales Soller de 2,5 y ranuras motorizadas. La radiación difractada fue detectada por un detector Lynx Eye XE. La tensión del tubo de rayos X y el amperaje se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron en el goniómetro Theta-Theta a la longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-Theta usando un tamaño de paso de 0,037 grados y un tiempo de paso de 1920 segundos. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte de fondo bajo y se giraron durante la recolección. Los datos se recogieron usando el software Bruker DIFFRAC Plus (Versión 9.0.0.2) y el análisis fue realizado por el software EVA diffract plus.

El archivo de datos PXRD no se procesó antes de la búsqueda de los picos. Usando el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA, los picos seleccionados con un valor umbral de 1 y un valor de ancho de 0,3 se usaron para realizar asignaciones de pico preliminares. La salida de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente para garantizar la validez y los ajustes se realizaron manualmente en caso necesario. Generalmente se eligieron los picos con intensidad relativa de ≥ 2 %. No se seleccionaron los picos que no se resolvieron o fueron consistentes con el ruido. Una variabilidad típica asociada con la posición máxima de PXRD es +/- 0,2 °2-Theta.

Procedimiento general 2. FT-Raman

Los espectros Raman se recogieron utilizando un accesorio Nicolet NXR FT-Raman conectado al banco FT-LI. El espectrómetro está equipado con un láser de Nd:YVO4 de 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido. Antes de la adquisición de datos, el rendimiento del instrumento y las verificaciones de calibración se realizaron con poliestireno. Las muestras se analizaron en tubos de vidrio de RMN que se centrifugaron durante la recolección de los espectros. Se recogieron los espectros PFA puros utilizando 0,5 W de potencia láser y 128 barridos añadidos conjuntamente. El intervalo de recolección fue de 3700-50 cm^{-1}. Estos espectros se registraron utilizando una resolución de 4 cm^{-1} y apodización de Happ-Genzel.

La escala de intensidad se normalizó a 1 antes del pico de recogida. Los picos se identificaron manualmente utilizando el software Thermo Nicolet Omnic 7.3. La posición del pico se seleccionó en el pico máximo y los picos solo se identificaron como tales, si había una pendiente a cada lado; los hombros en los picos no se incluyeron. Para el PFA puro, se utilizó un umbral absoluto de 0,015 con una sensibilidad de 77 durante el pico de recolección. La posición del pico se ha redondeado al número entero más cercano utilizando la práctica estándar (0,5 vueltas hacia arriba, 0,4 vueltas hacia abajo). Los picos con intensidad de pico normalizada entre (1-0,75), (0,74-0,30), (0,29-0) fueron marcados como fuertes, medios y débiles, respectivamente. Cabe esperar que, dado que FT-Raman y Raman de dispersión son técnicas similares, las posiciones máximas indicadas en el presente documento para los espectros FT-Raman serían consistentes con las que se observarían usando una medición Raman dispersiva, suponiendo una calibración adecuada del instrumento. Utilizando el procedimiento Raman anterior, la variabilidad asociada con una medición espectral es +/- 2 cm^{-1}.

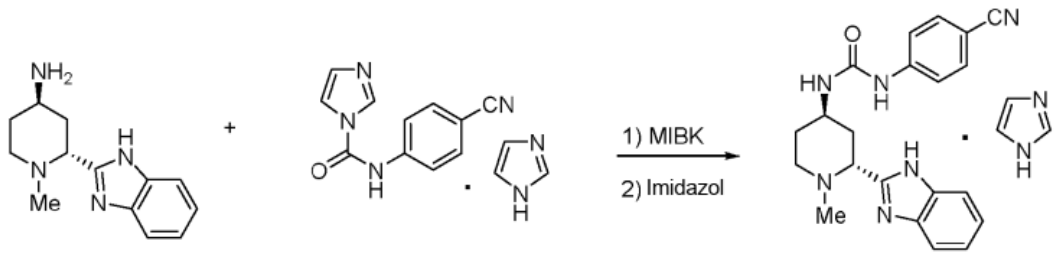
Procedimiento general 3. RMN en estado sólido

El análisis de RMN en estado sólido (ssRMN) se realizó a temperatura y presión ambiente en una sonda Bruker-BioSpin CPMAS colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-BioSpin Avance III de 500 MHz (frecuencia ^{1}H). El rotor empaquetado se orientó en el ángulo mágico y giró a 14,0 kHz. El espectro de carbono de ssRMN se recolectó utilizando un experimento de rotación de ángulo mágico de polarización cruzada de protones desacoplados (CPMAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones modulado en fase de 80-100 kHz durante la adquisición espectral. El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó a 2 ms y el retraso de reciclaje a 11 segundos. El número de barridos se ajustó para obtener una proporción señal-ruido adecuada. Se hizo referencia al espectro de carbono utilizando un estándar externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia de campo alto a 29,5 ppm (según lo determinado de TMS puro).

La selección automática de picos se realizó con el software Bruker-BioSpin TopSpin versión 3.2. Generalmente, se usó un valor umbral de 5 % de intensidad relativa para seleccionar picos preliminares. El resultado de la selección automática de picos se verificó visualmente para garantizar la validez y los ajustes se hicieron manualmente si fuera necesario. Aunque en el presente documento se notifican valores máximos específicos de RMN en estado sólido de ^{13}C, existe un intervalo para estos valores máximos debido a diferencias en los instrumentos, muestras y preparación de muestras. Esta es una práctica común en la técnica de la RMN en estado sólido debido a la variación inherente en los valores máximos. Una variabilidad típica para un valor del eje x del cambio químico de ^{13}C es del orden de más o menos 0,2 ppm para un sólido cristalino. Las alturas de los picos de RMN en estado sólido indicadas en el presente documento son intensidades relativas. Las intensidades de RMN de estado sólido pueden variar según la configuración real de los parámetros experimentales de CPMAS y el historial térmico de la muestra.

Ejemplo 1

Preparación del complejo 1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea imidazol (1:1)



A un reactor de 250 ml equipado con un agitador superior se añadió (2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-amina (3,24 g, 14,1 mmol) (preparado de acuerdo con Peng y col., Org. Lett. 2014, 16: 860-863) como una solución en agua (63 ml) que contiene 20 % de dimetilsulfóxido. A la solución se le añadió complejo 4-metil-2-pentanona (metilisobutilcetona, MIBK) (91 ml) seguido de complejo *N*-(4-cianofenil)-1H-imidazol-1-carboxamida 1H-imidazol (1:1) (5,18 g, 17,6 mmol) (preparado de acuerdo con Peng y col.). La reacción se calentó a 45 °C durante 1 hora. Se añadió tierra de diatomeas (0,5 g, auxiliar de filtración) y se filtró la mezcla bifásica. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con agua (33 ml). Se añadió imidazol (0,96 g, 14,1 mmol) junto con 4-metil-2-pentanona adicional (18 ml). La solución se destiló hasta un volumen final de 50 ml. La suspensión resultante se filtró y se lavó con 4-metil-2-pentanona (13 ml). Los sólidos resultantes se secaron en un horno de vacío a 60 °C durante 12 horas para proporcionar complejo 1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea imidazol (1:1) (4,55 g, 10,3 mmol, 73 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,38 (sa, 1H); 12,07 (s a, 1H); 8,94 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,65 (m, 1H); 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,43 (da, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,14 (m, 2H); 7,02 (s, 2H); 6,75 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 4,08 (m, 1H); 3,63 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H); 2,90 (dt, J = 11,9, 4,2 Hz, 1H); 2,51 (p, J = 1,8 Hz, 2 H); 2,40 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 2,03 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 156,17, 154,34, 145,2, 135,6, 133,7, 122,3, 121,5, 119,9, 118,9, 117,8, 111,7, 102,9, 59,1, 50,4, 44,2, 42,9, 36,5, 30,3.

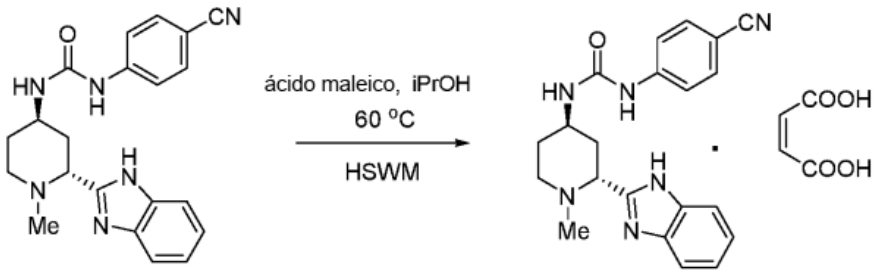
Caracterización del complejo de glasdegib imidazol

Datos PXRD

La Figura 4 muestra los datos de PXRD para el complejo de imidazol glasdegib cristalino (1:1), recogidos de acuerdo con el Procedimiento general 1.

Ejemplo 2

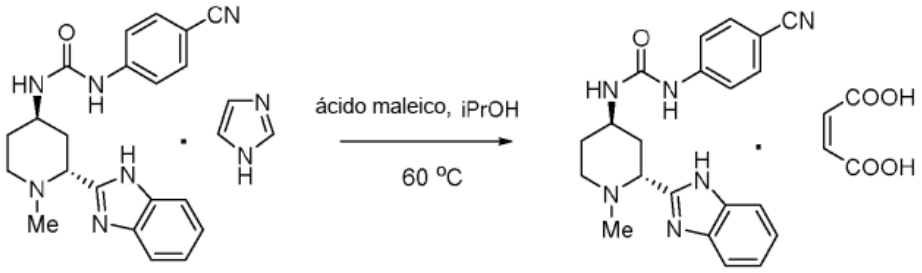
Preparación de 1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea maleato (Forma 1)



En un reactor de 1 l, equipado con un agitador superior y un molino húmedo de alto cizallamiento (HSWM), se añadió 1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea base libre (38,2 g; 102 mmol) (preparado como describen Munchhof y col., Med. Chem., Lett, 2012, 3:106-111) e isopropanol (988 ml; 26 ml/g). Luego, la suspensión se calentó a 60 ºC para obtener una solución transparente. Se preparó por separado una solución de ácido maleico en isopropanol disolviendo ácido maleico (14,28 g; 123 mmol; 1,2 equiv.) en isopropanol (115 ml; 3 ml/g). Mientras el HSWM estaba funcionando (3200-8500 rpm), se añadió 20 % de la solución de ácido maleico y la reacción se mantuvo hasta que la solución se volvió turbia. El HSWM se ralentizó (3500 rpm) y el resto de la solución de ácido maleico se añadió durante 1 hora. Después de envejecer la suspensión durante 1 hora a 60 °C, el lote se enfrió a 10 ºC durante 2 horas y se granuló durante la noche. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron y se secaron a 60 °C. El compuesto del título (40,1 g; 801 mmol) se aisló como un polvo blanco a blanquecino con un rendimiento del 80 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 6,0, 3,3 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,91 (c, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,79 (c, J = 12,4 Hz, 1H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 168,0, 154,7, 105,0, 145,3, 138,4, 135,6, 133,7, 123,0, 119,9, 118,0, 115,9, 103,1, 57,9, 50,5, 41,9, 41,7, 34,6, 28,0.

Ejemplo 3

Preparación de 1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea maleato (Forma 1)



En un reactor de cubo Flexy de 250 ml equipado con un agitador superior, Se añadió complejo 1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea imidazol (1: 1) (7 g, 15,8 mmol) e isopropanol (140 ml; 20 ml/g de complejo de imidazol). La suspensión se calentó a 60 ºC y se mantuvo hasta que se obtuvo una solución transparente. Una solución de ácido maleico (34,8 mmol, 2,2 equiv.) en isopropanol ac. (1 % p/p) se preparó por separado. Se añadió el treinta por ciento de la solución de ácido maleico y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió maleato de glasdegib (77,6 mg, 1 %) como semilla, seguido por el resto de la solución de ácido maleico durante 30 minutos. Después de envejecer a 60 ° C durante 30 minutos, la suspensión se enfrió a 20 ºC durante 60 minutos y se granuló durante 60 minutos adicionales. Después de sonicar durante 3 minutos, la suspensión se filtró, se lavó con isopropanol (16 ml), seguido de lavados con agua (2 x 31 ml). Los sólidos se secaron en el horno a 60 °C durante 12 horas para dar maleato de glasdegib (Forma 1) (15,1 mmol, 7,40 g) como un polvo tostado con un rendimiento del 95,4 % con> 98 % de pureza. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 6,0, 3,3 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,91 (c, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,79 (c, J = 12,4 Hz, 1H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 168,0, 154,7, 105,0, 145,3, 138,4, 135,6, 133,7, 123,0, 119,9, 118,0, 115,9, 103,1, 57,9, 50,5, 41,9, 41,7, 34,6, 28,0.

Caracterización del maleato de glasdegib (Forma 1)

Datos PXRD

La Figura 1 muestra los datos de PXRD para el maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), recogidos de acuerdo con el Procedimiento general 1. En la Tabla 1 se proporciona una lista de picos de PXRD en ángulos de difracción °2-Theta(°2θ) ± 0,2 °2θ y sus intensidades relativas. Las posiciones de los picos de PXRD característicos se indican con un asterisco.

Tabla 1: Lista de picos de PXRD para maleato de glasdegib (Forma 1) (º2-Theta).

Ángulo °2θ ± 0,2 °2θ	% Intensidad relativa
9,8	3
10,4	13
11,6*	34
12,1*	30
12,6	9
14,2	2
15,8	16
17,0*	42
17,3*	33
17,7*	22
18,0	10
18,4	13
19,6*	100
20,9	3
21,3	11
22,1	8
23,0	7
23,9	5
24,3	14
24,7	7
25,0	6
25,3	8
25,8	5

Datos de FT-Raman

La Figura 2 muestra el espectro FT-Raman para el maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), recogido de acuerdo con el Procedimiento general 2. En la Tabla 2 se proporciona una lista de picos FT-Raman (cm^{-1}) e intensidades cualitativas en cm^{-1} ± 2 cm^{-1}. Los picos característicos de FT-Raman (cm^{-1}) se indican con un asterisco. Las intensidades máximas normalizadas se indican de la siguiente manera: w = débil; m = medio; s = fuerte.

Tabla 2: Lista completa de picos de espectro Raman para maleato de glasdegib (Forma 1)

Número de onda cm^{-1} ± 2 cm^{-1}	Intensidad del pico normalizada
107	m
128	m
201	w
280	w
327	w
375	w
400	w
421	w
455	w
480	w
494	w
520	w
551	w
620*	w
646	w
675	w
729	w
748	w
800	w
830*	w
873	w
902	w
927	w
997*	w
1014	w
1070	w
1113	w
1145	w
1175*	m
1208*	w
1233*	w
1261*	w
1273*	m
1320	w
1329	w
1387	w
1432*	w
1444*	w
1463	w
1490	w
1534*	m
1589*	w
1612*	m
1691*	w
2168	w
2219*	s
2932	w
2955*	w
2976*	w
3013*	w
3029*	w
3056	w
3116	w

Datos de ssRMN

La Figura 3 muestra el espectro de CPMAS de carbono del maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), que se recogió de acuerdo con el Procedimiento General 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y se refieren a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. En la Tabla 3 se proporciona una lista de los desplazamientos químicos de la ssRMN ^{13}C (ppm) en ppm ± 0,2 ppm. Los desplazamientos químicos de la ssRMN ^{13}C característicos (ppm) se indican con un asterisco.

Tabla 3: Desplazamientos químicos de la ssRMN ^{13}C para maleato de glasdegib (Forma 1) (ppm)

Desplazamientos químicos ^{13}C [ppm ± 0,2 ppm]	Intensidad relativa (%)
27,6	47
36,1	49
42,7	95
50,7	49
57,8*	64
105,7	53
112,4	54
115,9	54
119,0	97
124,8	55
126,2	54
132,9	100
134,8*	98
138,4	56
144,7*	97
148,3	59
154,6	53
171,1	92

Ejemplo 4

Producto farmacológico representativo de maleato de glasdegib (Forma 1)

En la Tabla 4 se proporciona una formulación representativa de liberación inmediata (LI) de maleato de glasdegib cristalino (Forma 1). Los intervalos típicos para excipientes en tales formulaciones se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 4. Composición representativa del comprimido de LI

composición		Cantidad/unidad (mg/comprimido)	% en peso
maleato de glasdegib (Forma 1)	Principio activo	32,765	26,2
Celulosa microcristalina	Carga	58,157	46,5
Fosfato cálcico dibásico anhidro	Carga	29,078	23,3
Glicolato de almidón sódico	Disgregante	3,750	3,0
Estearato de Magnesio (intragranular)	Lubricante	0,625	0,5
Estearato de magnesio (extragranular)	Lubricante	0,625	0,5
Peso total del comprimido		125,000 mg	100

Tabla 5. Intervalos típicos para formulaciones de comprimidos de LI

composición	% en peso	mín.	% en peso máx.
maleato de glasdegib (Forma 1)	Principio activo	16,383 %	32,765 %
Celulosa microcristalina	Carga	41,156 %	53,078 %
Fosfato cálcico dibásico anhidro	Carga	20,578 %	26,539 %
Glicolato de almidón sódico	Disgregante	3,000 %	3,000 %
Estearato de magnesio	Lubricante	1,000 %	2,500 %

Datos PXRD

La Tabla 6 proporciona una lista de picos de PXRD en los ángulos de difracción °2-Theta(°2θ) ± 0,2 °2θ y sus intensidades relativas para el fármaco que contiene maleato de glasdegib cristalino (Forma 1), recogidos de acuerdo con el Procedimiento General 1. Las posiciones de los picos de PXRD característicos se indican con un asterisco.

Tabla 6: Lista de picos de PXRD para el fármaco de maleato de glasdegib (Forma 1) (2-Theta°). Las posiciones de los picos con asteriscos representan picos característicos.

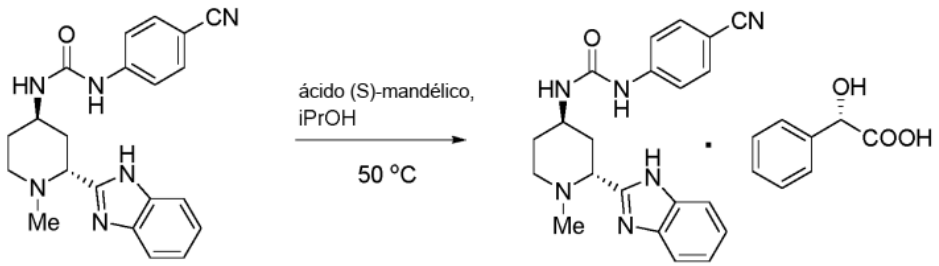
Ángulo °2θ ± 0,2 °2θ	% Intensidad relativa	Ángulo °2θ ± 0,2 °2θ	% Intensidad relativa
3,6	22	24,2	27 (PFA)
4,7	12	24,7	22
5,4	13	25,3	22

(continuación)

Ángulo °2θ ± 0,2 °2θ	% Intensidad relativa	Ángulo °2θ ± 0,2 °2θ	% Intensidad relativa
9,1	7	25,5	22
9,7	9 (PFA)	26,6	83
10,4	16 (PFA)	27,2	100 (PFA)
11,5*	39 (PFA)	28,2	32 (PFA)
12,1*	27 (PFA)	28,5	31
12,6	16 (PFA)	28,9	24
13,1	17	30,2	86
14,3	19 (PFA)	30,5	46
14,9	21	31,0	17
15,8	32 (PFA)	32,5	33
16,3	23	32,8	40
17,0*	60 (PFA)	33,5	17
17,3*	42 (PFA)	34,1	16
17,6*	37 (PFA)	34,6	19
18,0	24 (PFA)	35,0	20
18,4	25 (PFA)	35,4	16
19,6*	99 (PFA)	36,0	23
20,3	24	37,3	16
20,8	28 (PFA)	37,7	16
21,3	35 (PFA)	38,3	14
22,2	57	39,1	16
22,6	57	25,3	22
23,8	29		

Ejemplo de referencia 5

Preparación de sal (S)-mandelato de 1-((2R,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea



1-((2R, 4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea base libre (318 mg, 0,85 mmol) se disolvió en 10 ml de isopropanol en un vial de centelleo provisto de una barra de agitación. La solución se calentó a 50 °C para asegurar la disolución completa. Se añadió lentamente a la solución ácido S-(+)-mandélico (-1,1 equiv.) como solución de 30 mg/ml en alcohol isopropílico. Después de añadir una pequeña cantidad de siembra cristalina de sal (S)-mandelato, la solución se volvió turbia. La suspensión se mantuvo a 50 °C durante ~ 1 hora antes de volver a temperatura ambiente y se granuló durante 12 horas. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración usando un filtro Whatman n.º 2 y se secaron durante 12 horas a 50 ºC en un horno de vacío. Se prepararon aproximadamente 400 mg de (S)-mandelato de glasdegib. Las siembras cristalinas se obtuvieron por precipitación a partir de una mezcla de base libre de glasdegib, preparada como una solución madre en acetonitrilo (~ 30 mg/ml) y ácido S-(+)-mandélico como una solución de THF, que se agitó a temperatura ambiente durante la noche después de calentar a 60 °C durante ~ 1 hora. Los espectros de RMN ^{1}H fueron consistentes con la sal de (S)-mandelato.

Caracterización de la sal de (S)-mandelato de glasdegib

El lote de escalado de la sal de (S)-mandelato se analizó mediante PXRD y calorimetría diferencial de barrido (DSC). El PXRD se obtuvo en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 con sistema GADDS C2. Las muestras se escanearon de ~ 6 a 38 grados 2-theta durante 60 segundos y oscilaron 0,5 mm alrededor del centro. La DSC se obtuvo en un TA DSC Q1000. La muestra se calentó a 10 °C/min de 25 °C a 300 °C.

Datos PXRD

La Figura 5 muestra los datos de PXRD para el (S)-mandelato de glasdegib cristalino, recogidos de acuerdo con el Procedimiento General 1.

DSC

El termograma de DSC mostró una endotermia intensa a 216 °C.

Ejemplo 6

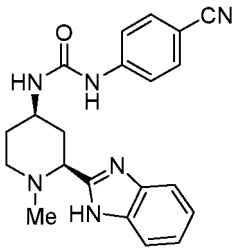
Datos comparativos de estabilidad

Se generaron datos comparativos de estabilidad química y física para los núcleos de los comprimidos que comprendían diclorhidrato de glasdegib monohidrato (diHCl ·H_2O) y maleato de glasdegib (Forma 1) almacenados a 50 ºC/HR del 75 % durante 6 semanas. Los núcleos de los comprimidos se prepararon mediante procesamiento de granulación en seco en una composición de formulación que comprende celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio a un nivel de carga de fármaco activo de 5 %. Los núcleos de los comprimidos se almacenaron en orientación en placa abierta (sin embalaje) en una cámara a 50 ºC/HR del 75 % y se analizaron tras 6 semanas de almacenamiento. Las pruebas analíticas incluyeron HPLC/análisis de la pureza y RMN en estado sólido (para las formas sólidas).

Tabla 7.

	% Epímero-(2S,4R)			
Descripción de la muestra	Nivel inicial	6 semanas a 50 ºC/HR del 75 %	Recomendaciones de almacenamiento	ssRMN Observaciones
Diclorhidrato de glasdegib monohidrato (diHCl·H_2O)	No detectado	2,75 %	Almacenamiento desecado requerido para fármacos; 15-25 °C	Conversión de la forma sólida en amorfa
Maleato de glasdegib (Forma 1)	0,024 %	0,55 %	No se requiere un embalaje especial (no se requiere desecante); 15-25 °C	Consistente con la forma sólida del PFA entrante.

El producto degradación primario monitorizado es la 1-((2S,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metil-piperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea epimérica, que tiene la estructura:



Se realizó un estudio de estabilidad de 21 días diseñado estadísticamente para comprimidos de maleato de glasdegib y comprimidos de diclorhidrato de glasdegib que contienen 5 % de carga de fármaco activo. El diseño del estudio se basa en los trabajos en la literatura que demuestra la degradación del modelo observada de las formas de dosificación oral sólidas. Véase Waterman y col., Pharmaceutical Research, 24(4): 780-790 (2007). Los comprimidos se almacenaron en botellas de cristal abiertas y se expusieron a varias temperaturas, humedades y duraciones.

El embalaje recomendado para los comprimidos de diclorhidrato de glasdegib monohidrato es la botella de HDPE/IS, con agente desecante. Las condiciones de almacenamiento marcadas para este producto son de 15-25 ºC. En función del estudio de estabilidad acelerada que se centra en la formación del (2S, 4R)-epímero con un límite de especificación diana de NMT 0,5 %, la vida durante el almacenamiento predicha para el diclorhidrato de glasdegib monohidrato (botella de HDPE de 60 cc, 30 comprimidos) a 25 ºC/HR del 60 % es de aproximadamente 5 años con agente desecante y menos de 2 años si se almacena sin agente desecante.

El embalaje recomendado para los comprimidos de maleato de glasdegib es la botella de HDPE/IS y no se requiere agente desecante. Las condiciones de almacenamiento marcadas para este producto son de 15-25 ºC. En función del estudio de estabilidad acelerada que se centra en la formación del (2S, 4R)- -epímero con un límite de especificación diana de NMT 0,5 %, la vida durante el almacenamiento predicha para el maleato de glasdegib (botella de HDPE de 60 cc, 30 comprimidos) a 25 ºC/HR del 60 % es de más de 6 años almacenado sin agente desecante.

Ejemplo 7

Datos comparativos de estabilidad térmica

Se generaron datos comparativos de estabilidad térmica para diclorhidrato de glasdegib monohidrato (diHCl·H_2O) y maleato de glasdegib (Forma 1). Las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron con Discovery DSC (TA instruments) equipado con un accesorio de enfriamiento refrigerado. Todos los experimentos se

realizaron en bandejas de aluminio estándar/Tzero. La constante celular se determinó usando indio y la calibración de temperatura se realizó usando indio y estaño como patrones. Todas las mediciones se realizaron con purga continua de nitrógeno seco (50 ml/min). Se pesaron aproximadamente 2-5 mg de muestra sólida en una bandeja de aluminio estándar/Tzero, se sellaron de forma no hermética y se calentaron a una temperatura de 25 °C a 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 ° C/min. Los datos experimentales se analizaron utilizando un software disponible comercialmente (TA Universal Analysis 2000/Trios software, TA Instruments).

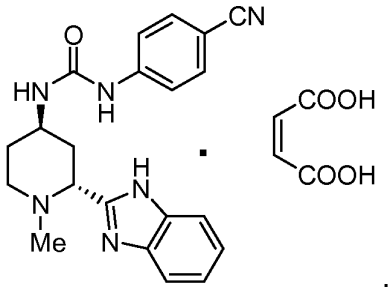
Según los datos de estabilidad térmica observados, la forma sólida de diHCl monohidrato puede ser inestable en ciertas condiciones de aislamiento y almacenamiento debido a la baja temperatura de deshidratación. La forma de maleato parece estable en un amplio intervalo de temperatura. El alto nivel de estabilidad de la forma de la sal de maleato puede proporcionar un control mejorado en el procesamiento, manipulación, fabricación y almacenamiento para esta forma.

Tabla 8. Datos comparativos de estabilidad térmica

Forma	**Estabilidad térmica**	**Comentarios**
Maleato de glasdegib (Forma 1)	Estable hasta 207 °C (inicio de la fusión)	
Diclorhidrato de glasdegib monohidrato	estable hasta 50 ºC.	La endotermia amplia a 50 ºC coincide con la pérdida de agua

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina, Forma 1, de maleato de 1-((2R,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-cianofenil)urea, que tiene la estructura:



y que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores de 2θ de: 11,6, 12,1 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores de 2θ de: 11,6, 12,1, 17,0, 17,7 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ.

3. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}.

4. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: 1612 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}.

5. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}.

6. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1534, 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}.

7. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1175, 1534, 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}.

8. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende un valor de resonancia (ppm) de: 148,3 ppm ± 0,2 ppm.

9. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende valores de resonancia (ppm) de: 57,8, 134,8 y 148,3 ppm ± 0,2 ppm.

10. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende valores de resonancia (ppm) de: 57,8, 134,8, 144,7 y 148,3 ppm ± 0,2 ppm.

11. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene: (a) un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1612 y 2219 cm^{-1} ± 2 cm^{-1}; y (b) un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende un valor de resonancia (ppm) de: 148,3 ppm ± 0,2 ppm.

12. Una composición farmacéutica, que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano.

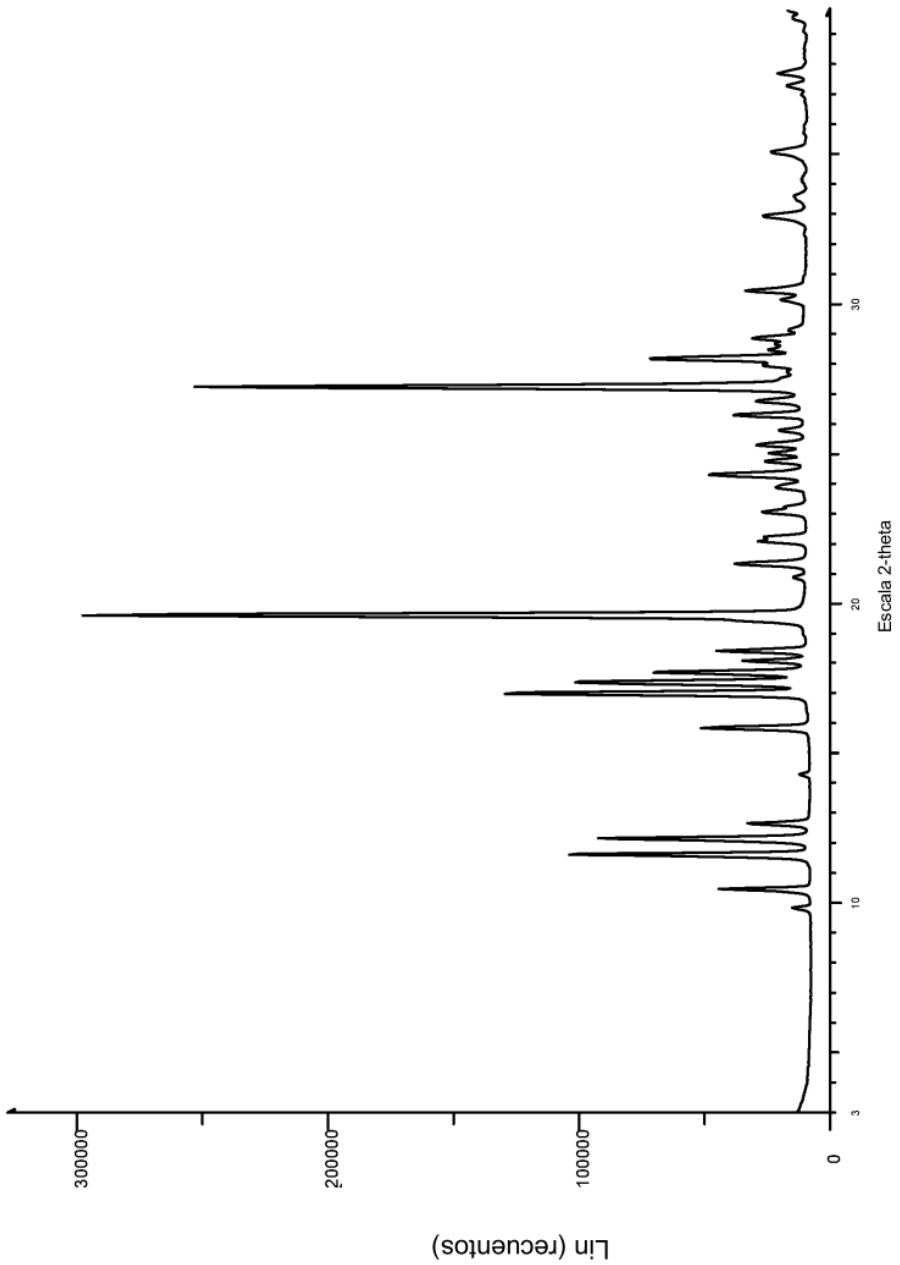

Lin (recuentos)
300000
200000
100000
0
3
10
20
30
Escala 2-theta

FIG. 1

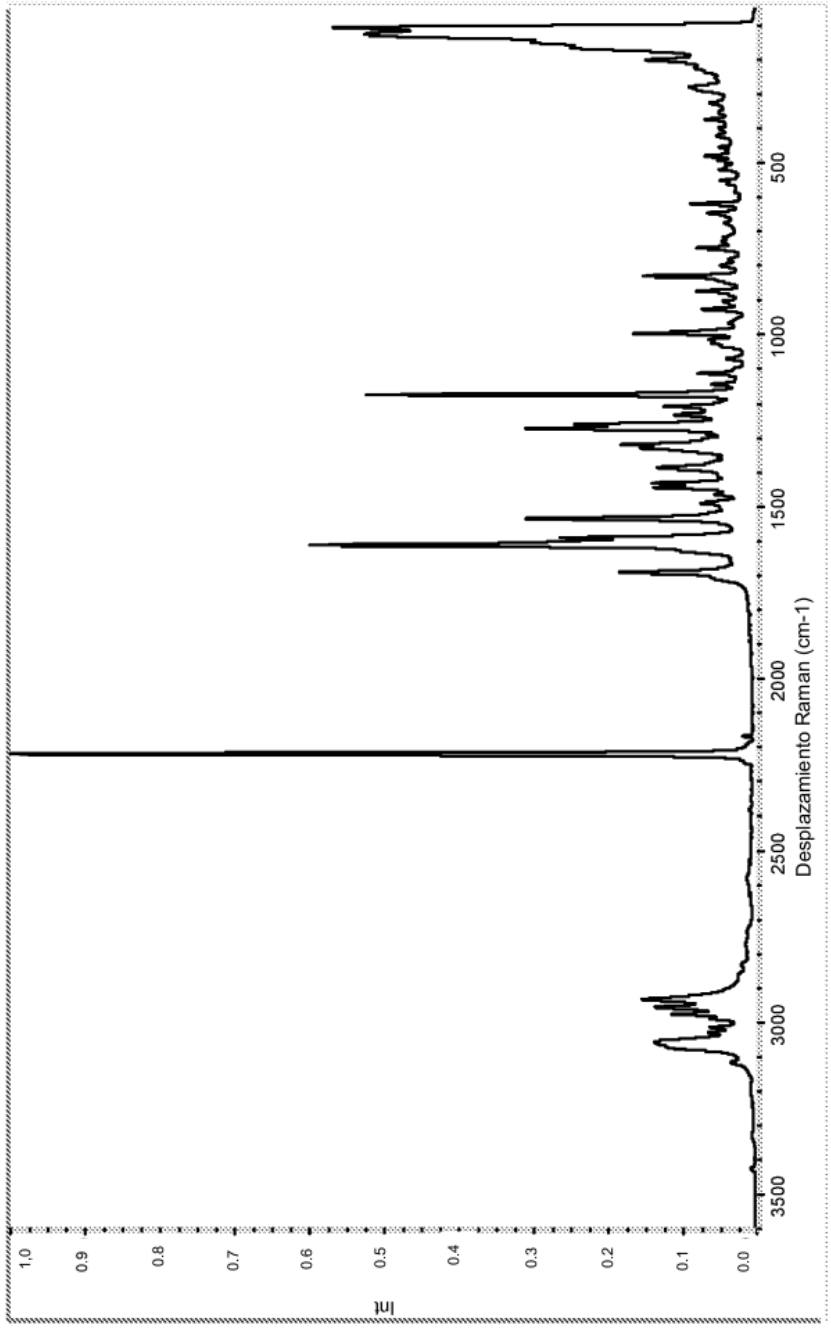

Int
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Desplazamiento Raman (cm-1)

FIG. 2

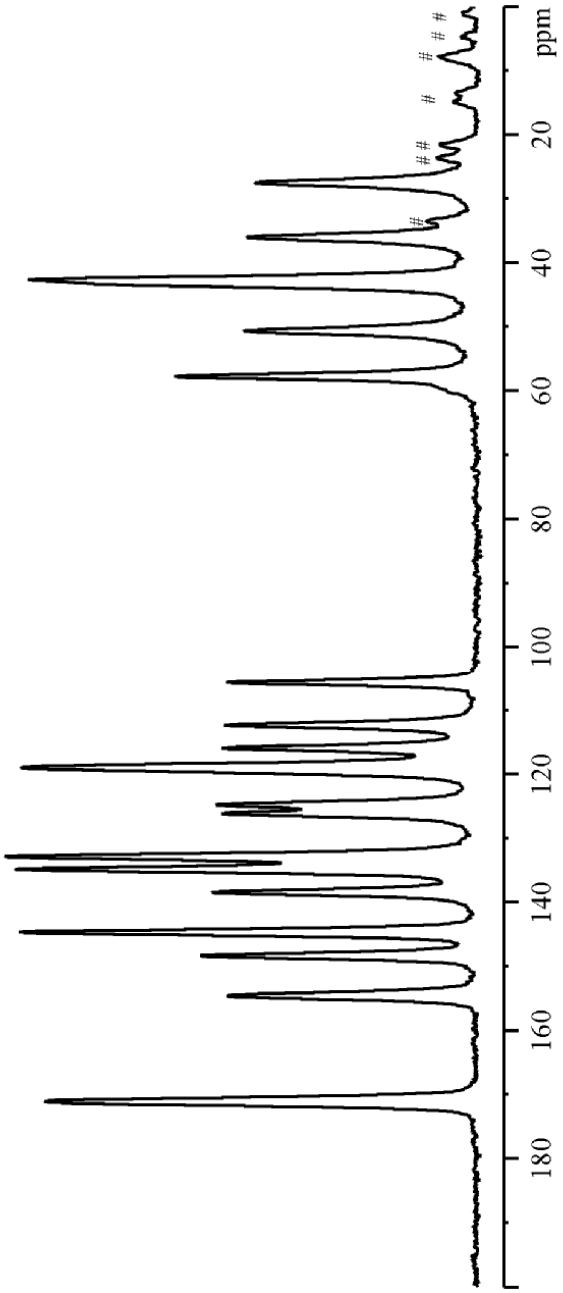


FIG. 3

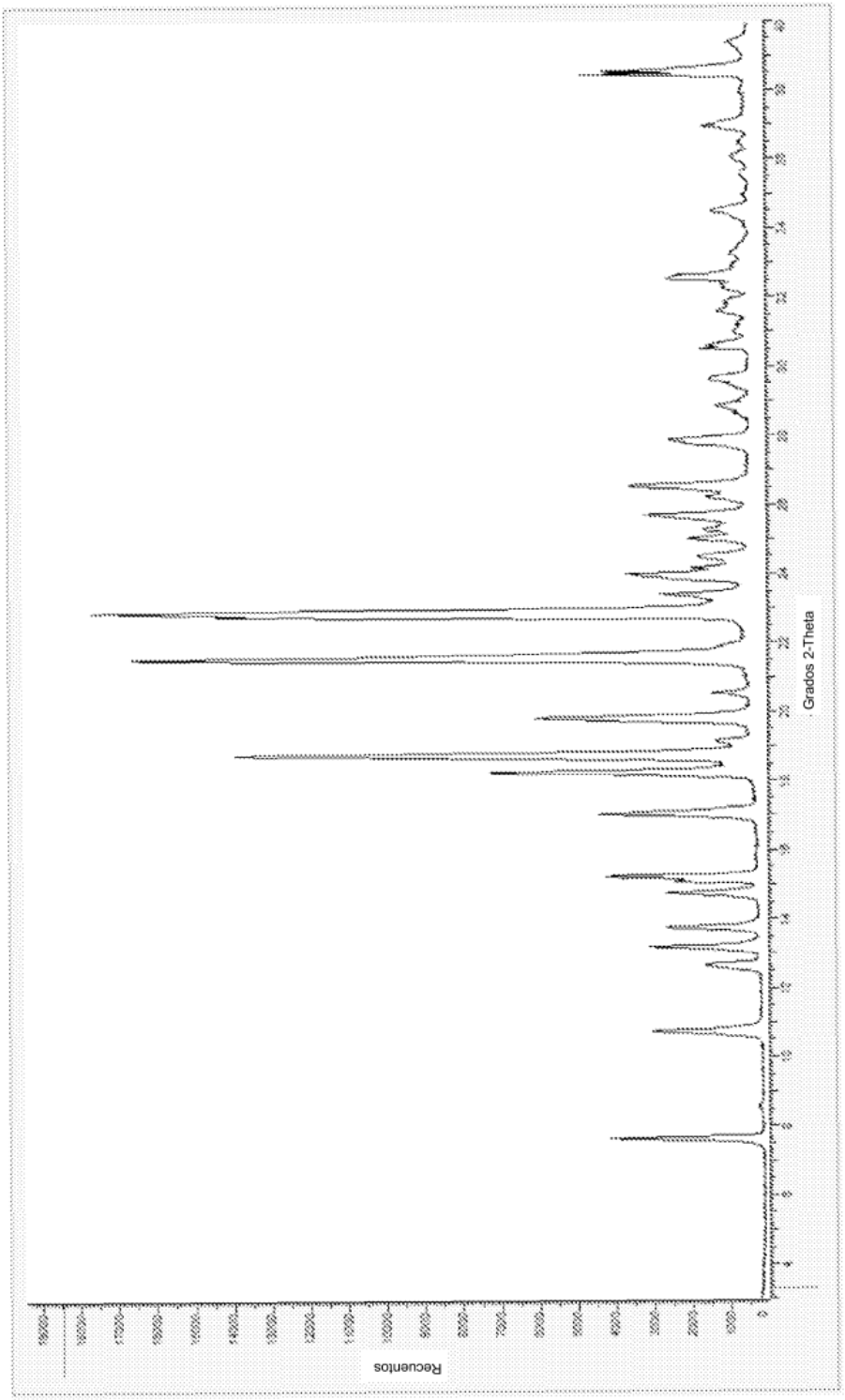


FIG. 4

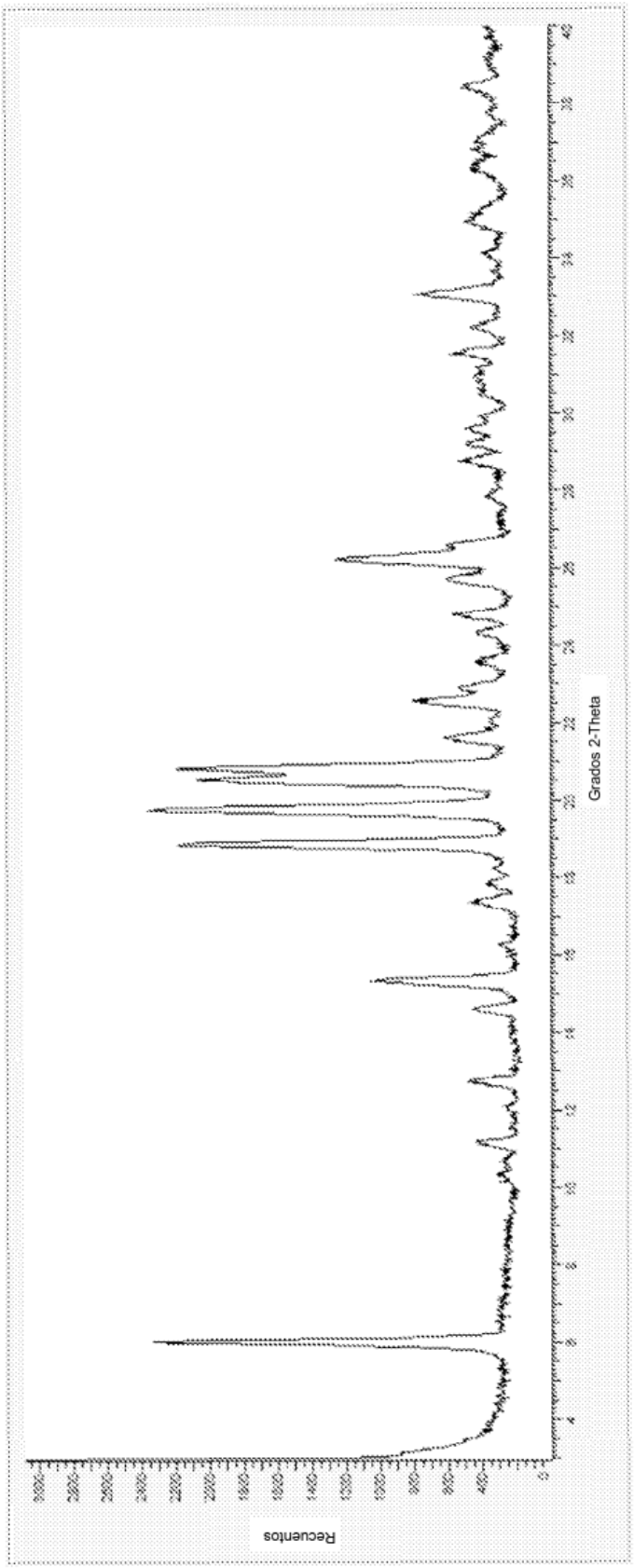


FIG. 5