



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 363**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06758390 .6**
96 Fecha de presentación : **18.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874778**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Procedimiento de preparación de sales de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida y nuevas formas estables producidas en dicho procedimiento.**

30 Prioridad: **18.04.2005 US 672255 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2010

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Kim, Soonjin;**
Malley, Mary F. y
Shi, Zhongping

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 336 363 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

Procedimiento de preparación de sales de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida y nuevas formas estables producidas en dicho procedimiento.

Referencia a otras solicitudes

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional U.S. No. 60/672.255 presentada el 18 de Abril, 2005, cuya divulgación se incorpora a la presente memoria por referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas formas de sales cristalinas estables, incluyendo las formas cristalinas Forma N-1 y Forma N-4 de la sal de monoclóhidrato de la base libre, y la forma cristalina Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre, del inhibidor de quinasa p38 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida, a dichas nuevas formas cristalinas Forma N-1 y Forma N-4, a composiciones farmacéuticas que contienen dichas nuevas formas cristalinas Forma N-1 y Forma N-4, y a procedimientos de tratamiento de un mamífero para inhibir la actividad de la quinasa p38, y al tratamiento de afecciones asociadas a la quinasa p38, tales como artritis reumatoide, empleando dichas nuevas formas cristalinas N-1 (sal de ácido metanosulfónico y sal de ácido clorhídrico) y N-4 (sal de ácido clorhídrico).

Antecedentes de la invención

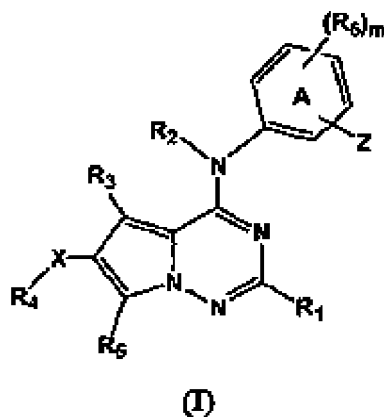
Un gran número de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citoquinas, tales como IL-1 y TNF- α , está implicada en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, shock endotóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, y fallo cardíaco congestivo, entre otras [Henry *et al.*, *Drugs Fut.*, 24:1345-1354 (1999); Salituro *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 6:807-823 (1999)]. La evidencia en pacientes humanos indica que las proteínas antagonistas de las citoquinas son efectivas en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, anticuerpo monoclonal a TNF- α (Enbrel) [Rankin *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 34:334-342 (1995)], y proteína de fusión receptor-T_c TNF- α soluble (Etanercept) [Moreland *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 130: 478-486 (1999)].

La biosíntesis de TNF- α ocurre en muchos tipos de células en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, o un trauma. Mediadores importantes de la producción de TNF- α son las quinasas de proteína activada por mitógeno (MAP), y particularmente, quinasa p38. Estas quinasas son activadas en respuesta a varios estímulos de tensión, incluyendo, pero no limitándose a, citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta y shock osmótico. La activación de p38 requiere fosforilación dual mediante quinasas quinasa MAP aguas arriba (MKK3 y MKK6) en treonina y tirosina dentro del motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38.

Hay cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38- α , p38- β , p38- γ y p38 δ . Las isoformas α y β son expresadas en células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en las células resulta en niveles reducidos de expresión de TNF- α . También, administrando inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedad inflamatoria, se ha probado que dichos inhibidores son efectivos en el tratamiento de esas enfermedades. Por consiguiente, las enzimas p38 tienen un papel importante en los procesos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF- α . Los compuestos de los que se ha informado que inhiben la quinasa p38 y citoquinas, tales como IL-1 y TNF- α , para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, se divulgan en las patentes US Nos. 6.277.989 y 6.130.235 concedidas a Scios, Inc; patentes US Nos. 6.147.080 y 5.945.418 concedidas a Vertex Pharmaceuticals Inc; las patentes US Nos. 6.251.914, 5.977.103 y 5.658.903 concedidas a Smith-Kline Beecham Corp; las patentes US Nos. 5.932.576 y 6.087.496 concedidas a G.D.Searle & Co; WO 00/56738 y WO 01/27089 concedidas a Astra Zeneca; WO 01/34605 concedida a Johnson & Johnson; WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de quinasa p38); WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina para el mismo propósito); WO 00/12497 (expone la relación entre inhibidores de quinasa p38); y WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina útiles como inhibidores de p38).

ES 2 336 363 T3

La solicitud US No de serie 10/420.399, presentada el 22 de Abril, 2003 (en adelante, referenciada en esta memoria como solicitud 10/420.399) divulga compuestos que son inhibidores de quinasa p38, que pueden ser útiles para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38, incluyendo artritis reumatoide, y cuyos compuestos tiene la fórmula (I)



sus enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos, en la que

X es seleccionado de entre -O-, -OC(=O)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-, -CO₂-, -NR₈-, -NR₈C(=O)-, -NR₈C(=O)NR₉-, NR₈CO₂-, -NR₈SO₂-, -NR₈SO₂NR₉-, -SO₂NR₈-, -C(=O)NR₈-, halógeno, nitro y ciano, o X está ausente;

Z es -C(=O)NR₁₀-B^b, -(CH₂)-C(=O)NR₁₀-B^c, -NR_{10a}C(=O)-B^a, -(CH₂)-NR_{10a}C(=O)-B^c, -NR_{10a}C(=O)NR₁₀-B, -NR₁₀SO₂-B, -SO₂NR₁₀-B, -C(=O)-B^a, -CO₂-B^c, -OC(=O)-B^a, -C(=O)NR₁₀-NR_{10a}-B^d, -NR₁₀CO₂-B^a o -C(=O)NR₁₀-(CH₂)C(=O)B^a;

B es

- (a) cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o
- (b) arilo sustituido con un R₁₁ y de cero a dos R₁₂;

B^a es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

B^b es

- (a) cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (b) arilo sustituido con un R₁₁ y de cero a dos R₁₂; o
- (c) -C(=O)R₁₃, -CO₂R₁₃, -C(=O)NR₁₃R_{13a};

B^c es alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

B^d es hidrógeno, -C(=O)R₁₃ o -CO₂R₁₃;

B^e es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁ y R₅ son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -OR₁₄, -SR₁₄, -OC(=O)R₁₄, -CO₂R₁₄, -C(=O)NR₁₄R_{14a}, -NR₁₄R_{14a}, -S(=O)R₁₄, -SO₂R₁₄, -SO₂NR₁₄R_{14a}, -NR₁₄SO₂NR_{14a}R_{14b}, -NR_{14a}SO₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)R_{14a}, -NR₁₄CO₂R_{14a}, -NR₁₄C(=O)NR_{14a}R_{14b}, halógeno, nitro y ciano;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

ES 2 336 363 T3

R₃ es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, NH₂ o NH(CH₃);

R₄ es seleccionado de entre:

- 5 (a) hidrógeno, con la condición de que R₄ no sea hidrógeno si X es -S(=O)-, -SO₂-, -NR₈CO₂- o -NR₈SO₂-;
- (b) alquilo, alqueniilo, y alquinilo opcionalmente sustituido independientemente con ceto y/o de uno a cuatro R₁₇;
- 10 (c) arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcional e independientemente con de uno a tres R₁₆; y
- (d) heterociclo y cicloalquilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcional e independientemente con ceto y/o de uno a tres R₁₆; o
- 15 (e) R₄ está ausente si X es halógeno, nitro o ciano;

R₆ está fijado a cualquier átomo de carbono disponible del anillo A de fenilo y en cada aparición es seleccionado independientemente de entre alquilo, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcaniloxi, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, ariloxi y benciloxi; en los que cada grupo R₆ a su vez puede ser sustituido adicionalmente por uno a dos R₁₈;

R₈ y R₉ son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo;

R₁₀ y R_{10a} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y arilo;

R₁₁ es seleccionado de entre

- 30 (a) alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -SO₂alquilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcionalmente; o
- (b) halo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

35 R₁₂ es seleccionado de entre alquilo, R₁₇ y alquilo C₁₋₄ sustituido con ceto (=O) y/o de uno a tres R₁₇;

R₁₃ y R_{13a} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

40 R₁₄, R_{14a} y R_{14b} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo, excepto cuando R₁₄ está unido a un grupo sulfonilo, tal como en -S(=O)R₁₄, -SO₂R₁₄ y -NR_{14a}SO₂R₁₄, entonces

R₁₄ no es hidrógeno;

45 R₁₆ es seleccionado de entre alquilo, R₁₇ y alquilo C₁₋₄ sustituido con ceto (=O) y/o de uno a tres R₁₇;

R₁₇ es seleccionado de entre

- 50 (a) halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, -SR₂₃, -OR₂₃, -NR₂₃R₂₄, -NR₂₃SO₂R₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂NR₂₃R₂₄, -CO₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -C(=O)NR₂₃R₂₄, -OC(=O)R₂₃, -OC(=O)NR₂₃R₂₄, -NR₂₃C(=O)R₂₄, -NR₂₃CO₂R₂₄;
- (b) arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con de uno a tres R₂₆; o
- 55 (c) cicloalquilo o heterociclo, opcionalmente sustituido con ceto(=O) y/o de uno a tres R₂₆;

R₁₈ y R₂₆ son seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, amino alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilo alquilo C₁₋₄, alcoxi, alquiltio C₁₋₄, arilo, heterociclo, (aril)alquilo, ariloxi y (aril)alcoxi;

R₂₃ y R₂₄ son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquilo sustituido, alqueniilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo;

65 R₂₅ es seleccionado de entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo; y

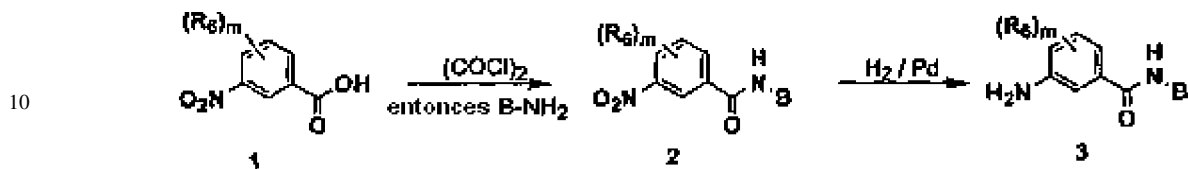
m es 0, 1, 2 ó 3.

ES 2 336 363 T3

La solicitud 10/420.399 divulga además que el compuesto de fórmula (I) puede ser preparado usando las secuencias de reacción siguientes:

5

Esquema 1



15

El esquema 1 se describe como se indica a continuación:

20

“El compuesto (1) disponible comercialmente puede hacerse reaccionar con cloruro de oxalilo con calentamiento y, a continuación, es concentrado en vacío y se hace reaccionar con una amina B-NH₂ en presencia de una base, tal como diisopropilamina, en un solvente orgánico, tal como diclorometano (DCM), para proporcionar el compuesto (2). El compuesto (2) puede hacerse reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd, en un solvente alcohólico, tal como etanol (EtOH), a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto (3). A continuación, el compuesto (3) puede ser usado, tal como en el Esquema 2, para producir los compuestos (8) del Esquema 2”.

25

Esquema 2

30

35

40

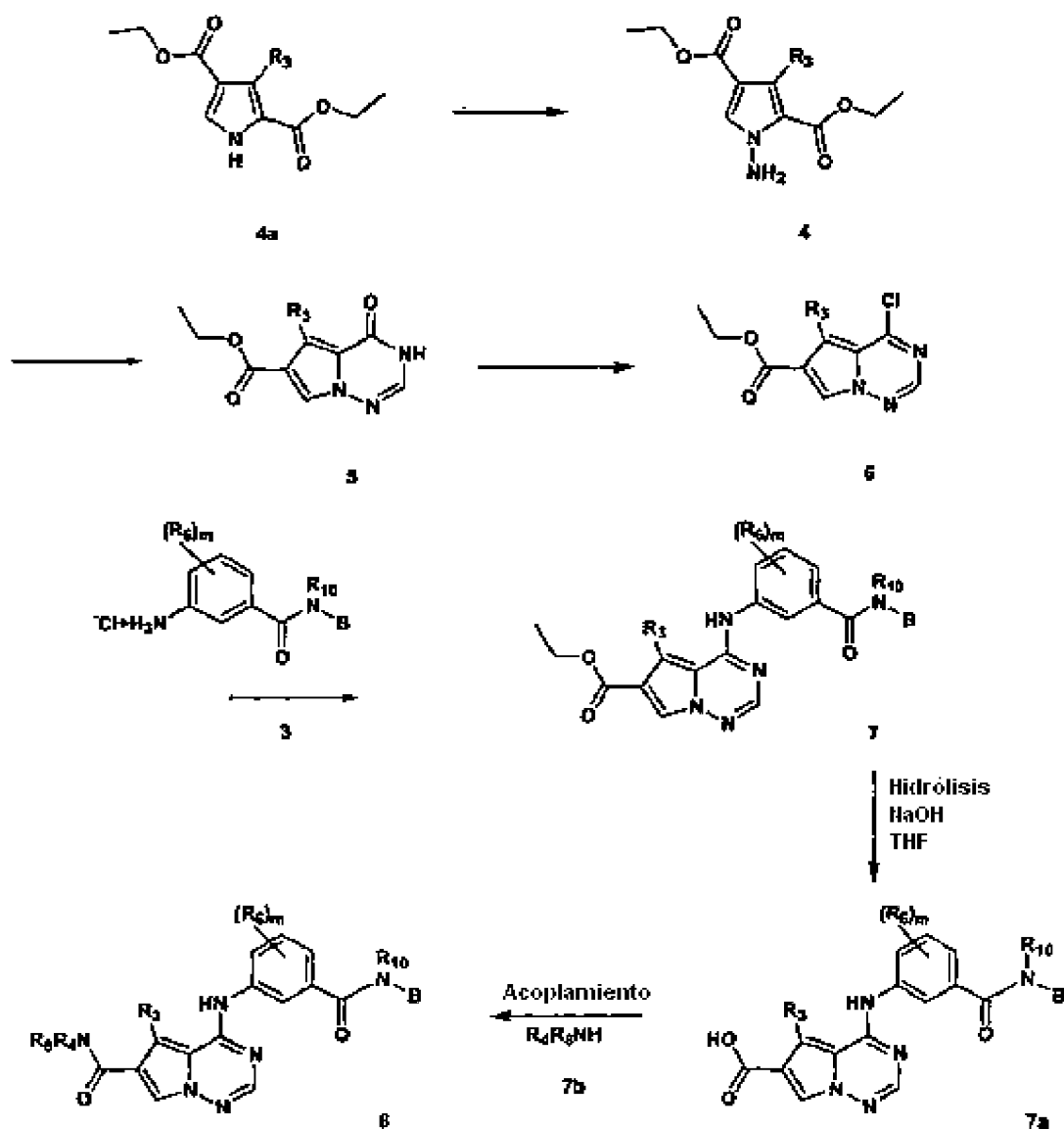
45

50

55

60

65

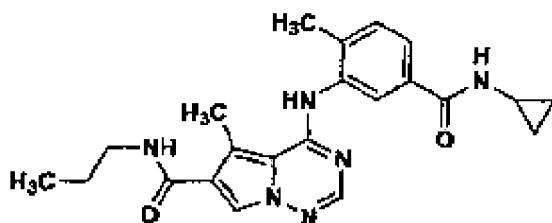


El Esquema 2 se describe como se indica a continuación:

“3-metil-1-pirrola-2,4-dietil éster puede hacerse reaccionar con cloramina en éter para producir el compuesto (4). Haciendo reaccionar el compuesto (4) en formamida con ácido acético produce el compuesto (5). El compuesto (5) puede hacerse reaccionar con DIPEA y POCl₃ en tolueno para producir el compuesto (6). El compuesto (6) puede hacerse reaccionar con DIPEA y el compuesto (3) en DMF para producir el compuesto (7).” El compuesto (7) es hidrolizado en THF con NaOH para producir el ácido intermedio 7a, el cual, tras el tratamiento con HOBt, EDCI y la amina 7b apropiada en DMF, produce el compuesto 8.

La solicitud US No de serie 10/420.399 divulga también que los compuestos de fórmula (I) forman sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Dichas sales incluyen sales formadas con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos que incluyen sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y otros varios (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y similares). Se divulga además que dichas “sales ácidas puede ser formadas tal como las personas con conocimientos en la materia conocen”.

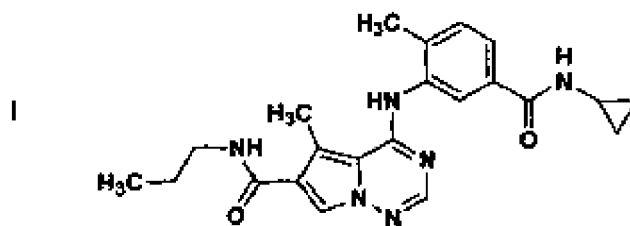
Incluido entre los muchos compuestos abarcados por la solicitud 10/420.399, se encuentra el compuesto de la estructura



denominada también como 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxiamida o la base libre.

Breve descripción de la invención

Según un aspecto de la invención, se proporcionan nuevas formas de sal cristalina de la base libre de la estructura I



y un procedimiento para preparar selectivamente dichas nuevas formas de sal cristalina de la base libre I.

Las nuevas formas cristalinas de la invención incluyen la Forma N-1 de la sal de clorhidrato de la base libre I, la Forma N-4 de la sal de clorhidrato de la base libre I, la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico (MSA) de la base libre I, el solvato SA-2 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, el solvato SB-2 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I y el sesquihidrato H1.5-3 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I. Son preferentes los cristales de Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, y los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, siendo ambas no-higroscópicas desde 25 hasta el 75% HR a 25°C y 30°C, respectivamente, y pueden ser aisladas y permanecer estables en una forma en estado sólido.

Se ha descubierto que la Forma N-4 de la sal de clorhidrato puede ser obtenida de manera consistente. Además, los procedimientos de la invención producen sales de ácido clorhídrico que tienen un tamaño de partícula deseado controlado que es menor ($D_{90} < 30 \mu\text{m}$) y, de esta manera, más deseable que las obtenidas con los procedimientos anteriores.

ES 2 336 363 T3

La forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I cristaliza partiendo de solventes orgánicos, preferentemente, THF, como barras pequeñas. Los patrones PXRD de los lotes de laboratorio de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I coinciden con el patrón PXRD híbrido a temperatura ambiente. La RMN de estado sólido indica también una única fase. Un análisis térmico usando DSC indica que la forma N-1 se funde con desproporción en el intervalo de aproximadamente 125 a aproximadamente 225°C, con pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 100°C y una pérdida de peso de aproximadamente el 8,2% hasta aproximadamente 225°C.

La expresión “se funde con desproporción”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a la disociación de la sal tras la fusión.

Las expresiones “sal de ácido clorhídrico de la base libre I”, “sal de cloruro de hidrógeno de la base libre I” o “sal de clorhidrato” o “sal de ácido clorhidrato” se usan de manera intercambiable en la presente memoria para hacer referencia a la sal de HCl de la base libre I.

Un estudio de absorción de humedad indica que la Forma N-1 de la sal de clorhidrato es no-higroscópica en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% HR a 25°C.

La Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I cristaliza partiendo de solventes orgánicos, preferentemente DMF/acetona. Los patrones PXRD de los lotes de laboratorio de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico coinciden con el patrón simulado de la estructura de cristal único. Una RMN de estado sólido indica también una única fase. Un análisis térmico mediante DSC y TGA indica que la Forma N-4 se funde con descomposición a entre aproximadamente 130 y aproximadamente 220°C (variable) y tiene una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 125°C. Un estudio de absorción de humedad indica que la sal de Forma N-4 es no-higroscópica en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% HR a 30°C. Las suspensiones acuosas de la Forma N-1 y la Forma N-4 de la sal de clorhidrato en THF, acetonitrilo, acetona y DMF/acetona se convierten en la Forma N-4 a temperatura ambiente, indicando que la Forma N-4 es la forma estable a temperatura ambiente.

La sal de Forma N-4 tendrá preferentemente una distribución de tamaño de partícula medio de 95% < 60 μm .

La Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I cristaliza partiendo de solventes orgánicos, preferentemente DMF, DMF/acetona o acetonitrilo acuoso, como placas alargadas y finas que tienen una estructura de cristal clara, N-1. Un PXRD de los lotes de laboratorio de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I coincide con el patrón PXRD simulado partiendo de la estructura de cristal único. Una RMN de estado sólido indica también una única fase. Un análisis térmico mediante DSC y TGA indica que la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I se funde con descomposición con establecimiento de endoterma a 216°C y tiene una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 150°C.

El solvato SA-2 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I es un solvato mixto (metanol/agua). Se obtienen estructuras de cristal único de metanolato hidratado a partir de metiltil cetona/metanol. Los cristales son inestables a temperatura ambiente.

El solvato SB-2 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I es un solvato mixto (alcohol de isopropilo/agua). Se obtienen estructuras de cristal único de isopropilato hidratado a partir de alcohol de isopropilo. Los cristales son inestables a temperatura ambiente.

La forma H.1.5-3 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I es una forma sesquihidrato inestable obtenida como placas a partir de 95% de etanol. La etapa caliente indica desolvación a ~45°C y los cristales únicos son inestables en un flujo de N₂ seco a -50°C.

Son preferentes la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I y la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I. La sal de la Forma N-4 es la forma más preferente.

Las diversas formas de las sales de la base libre I, según la invención, puede ser caracterizadas usando diversas técnicas, siendo la operación de las mismas bien conocida para las personas con conocimientos en la materia. Las formas pueden ser caracterizadas y distinguidas usando difracción de rayos X de cristal único, que se basa en mediciones de célula unitaria de un cristal único de una forma a una temperatura analítica fija. Una descripción detallada de células unitarias se proporciona en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Capítulo 3, que se incorpora a la presente memoria por referencia. Como alternativa, la disposición única de los átomos en una relación espacial dentro del enrejado cristalino puede ser caracterizada según las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Otro medio de caracterización de la estructura cristalina es mediante análisis de difracción de rayos X en polvo, en el que el perfil de difracción, experimental u observado, es comparado con un perfil simulado que representa el material en polvo puro, ambos realizados a la misma temperatura analítica, y las mediciones para la forma en cuestión son caracterizadas como una serie de 29 valores.

Pueden usarse otros medios de caracterización de la forma, tales como resonancia nuclear magnética de estado sólido (SSRMN), calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico. Estos parámetros pueden usarse también en combinación para caracterizar la forma en cuestión.

ES 2 336 363 T3

En un aspecto de la invención, la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de célula

5

10

15

20

	Cristal único a -50°C	Híbrido a Temp. ambiente
A	22,50 (3) Å	22,7 Å
B	14,667(8) Å	14,710 Å
C	14,96 (1) Å	15,04 Å
α	90°	90°
β	116,78 (5)°	117,13
γ	90°	90°
Grupo de espacio C2/c		
Moléculas/unidad asimétrica 1		

25

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de HCl puede ser caracterizada mediante coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como las expuestas en la Tabla 4.

30

En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante patrones de difracción de rayos X en polvo simulado, híbrido y observado, tal como se muestra en la Figura 1.

35

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de HCl puede ser caracterizada mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga los valores 2θ siguientes ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) $8,7 \pm 0,1$, $12,1 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,7 \pm 0,1$, $14,6 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $21,7 \pm 0,1$, $22,8 \pm 0,1$ y $24,3 \pm 0,1$, a aproximadamente temperatura ambiente.

40

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de HCl puede ser caracterizada mediante un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tenga una endoterma típicamente en el intervalo de aproximadamente 125 a aproximadamente 225°C, tal como se muestra en la Figura 7.

45

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 puede ser caracterizada mediante una curva de análisis térmico gravimétrico que tenga una pérdida de peso despreciable a aproximadamente 100°C y una pérdida de peso de hasta aproximadamente el 8,2% a aproximadamente 225°C, tal como se muestra en la Figura 10.

50

En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante los desplazamientos químicos SSRMN mostrados en la Tabla 3 y mediante el espectro mostrado en la Figura 4.

55

En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma N-1 de la sal de HCl puede ser caracterizada mediante la isoterma de absorción de humedad mostrada en la Figura 13, con absorción de agua despreciable en el intervalo de 25 a 75% HR a 25°C.

En otro aspecto de la presente invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de célula

60

$$a = 20,9498 (5) \text{ \AA}$$

$$b = 13,8719 (3) \text{ \AA}$$

65

$$c = 7,9133 (2) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 100,052 (1)^\circ$$

ES 2 336 363 T3

$$\gamma = 90^\circ$$

Grupo de espacio $P2_1/n$

5 Moléculas/unidad asimétrica I

en los que la forma cristalina está a aproximadamente $+22^\circ\text{C}$.

10 En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como las expuestas en la Tabla 5.

15 En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante patrones de difracción de rayos X en polvo simulado y observado, tal como se muestra en la Figura 2.

20 En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga los valores 2θ siguientes ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) $8,6 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $11,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,6 \pm 0,1$, $16,9 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ y $23,4 \pm 0,1$, a aproximadamente temperatura ambiente.

25 En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante un termograma de calorimetría diferencial de barrido, tal como se muestra en la Figura 8, que tenga una endoterma típicamente en el intervalo de aproximadamente 130 a aproximadamente 220°C (variable).

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante una curva de análisis térmico gravimétrico que tenga una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 125°C , tal como se muestra en la Figura 11.

30 En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante los desplazamientos químicos SSRMN mostrados en la Tabla 3 y el espectro mostrado en la Figura 5.

35 En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I puede ser caracterizada mediante la isoterma de absorción de humedad mostrada en la Figura 14, con absorción de agua despreciable en el intervalo de 25 a $75\% \text{ HR}$ a 30°C .

40 En otro aspecto de la presente invención, la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I puede ser caracterizada mediante parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de célula

$$a = 9,818 (1) \text{ \AA}$$

45 $b = 11,127(1) \text{ \AA}$

$$c = 13,004 (1) \text{ \AA}$$

50 $\alpha = 97,32 (1)^\circ$

$$\beta = 110,17 (1)^\circ$$

$$\gamma = 111,48 (1)^\circ$$

55 Grupo de espacio P-1

Moléculas/unidad asimétrica 1

60 donde la forma cristalina está a aproximadamente -22°C .

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de MSA de la base libre I puede ser caracterizada mediante coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como las expuestas en la Tabla 6.

65 En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I puede ser caracterizada mediante patrones de difracción de rayos X en polvo simulado y observado, tal como se muestra en la Figura 3.

ES 2 336 363 T3

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de MSA de la base libre I puede ser caracterizada mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga los valores 2θ siguientes ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) $10,7 \pm 0,1$, $11,7 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $19,8 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$, $22,0 \pm 0,1$, $23,0 \pm 0,1$ y $24,4 \pm 0,1$, a aproximadamente temperatura ambiente.

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de MSA de la base libre I puede ser caracterizada mediante un termograma de calorimetría diferencial de barrido, tal como se muestra en la Figura 9, que tenga una endoterma con establecimiento de pico a aproximadamente 216°C .

En un aspecto diferente de la invención, la Forma N-1 de la sal de MSA de la base libre I puede ser caracterizada mediante una curva de análisis térmico gravimétrico que tenga una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 150°C , tal como se muestra en la Figura 12.

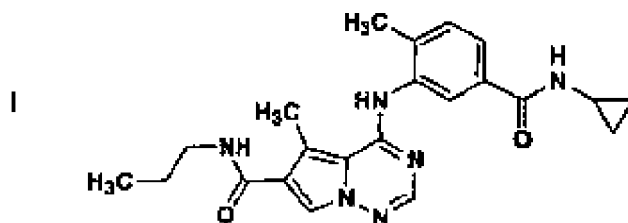
En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma N-1 de la sal de MSA de la base libre I puede ser caracterizada mediante los desplazamientos químicos SSRMN mostrados en la Tabla 3 y el espectro mostrado en la Figura 6.

La expresión “pérdida de peso despreciable”, tal como se emplea en la presente memoria, según se caracteriza mediante TGA, indica la presencia de una forma de cristal clara (no-solvatada).

La expresión “% de absorción de agua despreciable”, tal como se emplea en la presente memoria, según se caracteriza mediante isoterma de absorción de humedad, indica que la forma ensayada es no-higroscópica.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de sal de ácido clorhídrico de la base libre I en la forma de cristales de Forma N-1, que incluye las etapas de

- a) proporcionar la base libre que tiene la estructura I



suspendida en un solvente orgánico, preferentemente tetrahidrofurano;

- b) hacer reaccionar la base libre I con una solución acuosa de ácido clorhídrico;
- c) sembrar la mezcla de reacción de b) con cristales semilla de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I; y
- d) recuperar la sal de ácido clorhídrico en forma de cristales de Forma N-1.

Una realización preferente alternativa del procedimiento de la invención para preparar la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en la forma de cristales de Forma N-1 incluye las etapas de:

- a) proporcionar la base libre I suspendida o disuelta en N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida;
- b) hacer reaccionar la base libre I con una solución acuosa de ácido clorhídrico;
- c) sembrar la mezcla de reacción de b) con cristales semilla de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I;
- d) añadir acetona o metiletil cetona (MEK) a la mezcla de reacción de c); y
- e) recuperar la sal de ácido clorhídrico en la forma de cristales de Forma N-1.

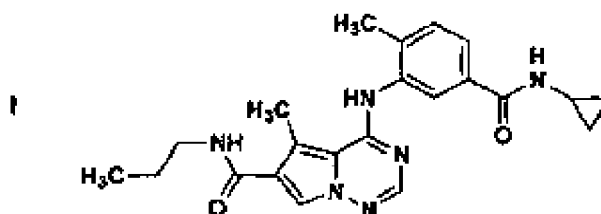
ES 2 336 363 T3

Los cristales semilla de la Forma N-1 de la sal de HCl (empleados en los procedimientos anteriores de la invención) pueden prepararse:

- a) suspendiendo la base libre I en una solución orgánica, tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo;
- b) haciendo reaccionar la base libre I con una solución acuosa de ácido clorhídrico; y
- c) recuperando la sal de ácido clorhídrico en forma de cristales de la Forma N-1.

Además, según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para preparar la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico de la base libre, que tiene la estructura I, que incluye las etapas de

- a) proporcionar una solución de una base libre que tenga la estructura I



en N,N-dimetilformamida;

- b) hacer reaccionar la base libre con ácido metanosulfónico;
- c) añadir acetona a la mezcla de reacción;
- d) sembrar la mezcla de reacción con cristales de la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico de la base libre I; y
- e) recuperar los cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico.

Como alternativa, según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento preferente para preparar la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I, que incluye las etapas de:

- a) proporcionar una suspensión de base libre I en un solvente orgánico, tal como DMF, alcohol de isopropilo, etanol, acetato de etilo o acetonitrilo, preferentemente DMF o acetonitrilo;
- b) hacer reaccionar la base libre con ácido metanosulfónico;
- c) sembrar la mezcla de reacción con cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I; y
- d) recuperar los cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico.

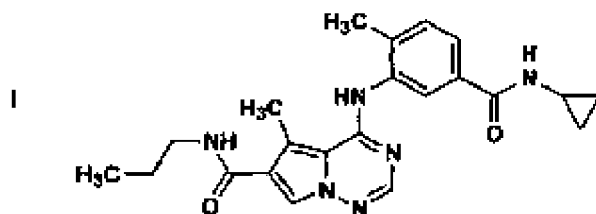
Los cristales semilla de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico empleados en los procedimientos anteriores de la invención pueden ser preparados:

- a) suspendiendo la base libre I en un solvente orgánico, tal como DMF, alcohol de isopropilo, etanol, acetato de etilo o acetonitrilo, preferentemente DMF o acetonitrilo;
- b) haciendo reaccionar la base libre I con ácido metanosulfónico; y
- c) recuperando sal de ácido metanosulfónico en forma de cristales de la Forma N-1.

ES 2 336 363 T3

Todavía según con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación selectiva de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura I, en forma de cristales de la Forma N-4, que incluye las etapas de

- 5 a) proporcionar una suspensión acuosa de la base libre de la estructura I

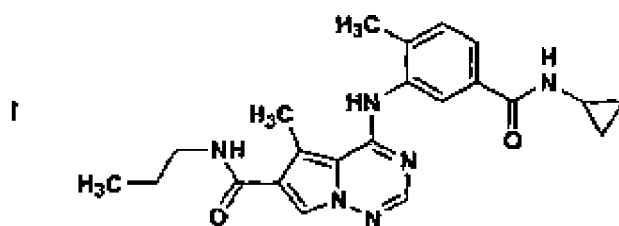


en ácido fórmico y metiletil cetona, o ácido fórmico y acetona;

- 20 b) mezclar una solución de ácido clorhídrico acuoso con la suspensión acuosa de la etapa a);
- c) opcionalmente filtrar la mezcla de reacción de la etapa b);
- 25 d) (en un procedimiento denominado como adición inversa) añadir la mezcla de reacción filtrada de c) a una suspensión acuosa de semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de clorhidrato de la base libre I en metiletil cetona o acetona, empleando preferentemente el mismo solvente empleado en la etapa a); y
- 30 e) recuperar la sal de ácido clorhídrico de la base libre en forma de cristales de la Forma N-4.

Además, según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura I, en forma de cristales de la Forma N-4, que incluye las etapas de

- 35 a) proporcionar una solución o una suspensión acuosa de la base libre de la estructura I



50 en ácido fórmico y acetona o en ácido fórmico y metiletil cetona (MEK);

- b) (en un procedimiento denominado como adición normal) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la solución o la suspensión acuosa de la etapa a);
- 55 c) opcionalmente, filtrar la mezcla de reacción resultante;
- d) opcionalmente, añadir acetona a la mezcla de reacción filtrada;
- 60 e) añadir semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de clorhidrato de la base libre I y acetona o MEK a la mezcla de reacción de las etapas b), c) y d); y
- f) recuperar la sal de ácido clorhídrico de la base libre en forma de cristales de la Forma N-4.

65 Como alternativa, la solución de la base libre puede ser añadida a una mezcla de acetona y MEK, ácido clorhídrico y semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de clorhidrato para efectuar una precipitación de cristales pequeños de la Forma N-4.

ES 2 336 363 T3

Además, según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, en forma de cristales N-4, que incluye las etapas de:

- 5 a) proporcionar una suspensión o una solución de la base libre I en un solvente orgánico, preferentemente etanol, acetona o tetrahidrofurano;
- b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la suspensión o a la solución de la etapa a);
- 10 c) añadir semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I a la mezcla de reacción de la etapa b); y
- d) recuperar la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en forma de cristales de la Forma N-4.

15 En todavía otra realización del procedimiento preferente de la invención, la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, en forma de cristales de la Forma N-4, es preparada mediante las etapas siguientes:

- a) proporcionar una suspensión o una solución de la base libre I en N,N-dimetilformamida;
- 20 b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la suspensión de la etapa a) para formar una solución;
- c) añadir acetona o MEK a la solución de la etapa b);
- d) añadir a la mezcla de la etapa c) semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I; y
- 25 e) recuperar los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I.

30 En todavía otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en forma de cristales N-4, que incluye las etapas de:

- a) proporcionar una solución de base libre I en N,N-dimetilacetamida;
- 35 b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la solución de la etapa a);
- c) añadir semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I a la mezcla de reacción de la etapa b);
- 40 d) añadir acetona o MEK a la mezcla de reacción de la etapa c); y
- e) recuperar la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en forma de cristales de la Forma N-4.

45 En todavía otra realización del procedimiento de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en forma de cristales de la Forma N-4, que incluye las etapas de:

- 50 a) proporcionar una suspensión acuosa de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico en un solvente orgánico, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, etanol o acetona y semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I;
- b) calentar la mezcla de reacción resultante de la etapa a) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C; y
- 55 c) recuperar la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en forma de cristales de la Forma N-4.

60 Además, según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación de la sal de ácido clorhídrico de una base libre de la estructura I en forma de cristales N-4, que incluye las etapas de

- 65 a) proporcionar una solución de una base libre de la estructura I disuelta en N,N-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 75°C;
- b) proporcionar una solución de ácido clorhídrico acuoso y NMK o acetona enfriada;
- c) añadir a la solución acetona/HCl o a la solución MEK/HCl semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I;

ES 2 336 363 T3

d) añadir la solución de base libre I en N,N-dimetilacetamida de la etapa a) mantenida a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 65°C, a la solución de acetona/HCl o MEK/HCl sembrada y enfriada de la etapa c) mientras se agita, para formar una solución acuosa; y

5 e) recuperar los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I.

10 Todavía según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura I en forma de cristales de Forma la N-4, que incluye las etapas de

a) proporcionar una suspensión acuosa de una base libre de la estructura I disuelta en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilformamida/acetona (más preferente) o N,N-dimetilformamida/MEK;

15 b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso y acetona o MEK a la suspensión acuosa de la etapa a) para formar una solución;

c) opcionalmente, filtrar los sólidos insolubles de la solución de la etapa b);

20 d) añadir a la solución acetona/HCl la solución de la etapa b) o c) semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I en acetona; y

e) recuperar los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I.

25 Además, según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento preferente para la preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura I en forma de cristales N-4, que incluye las etapas de

30 a) proporcionar una suspensión acuosa de una base libre de la estructura I disuelta en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilformamida/acetona o N,N-dimetilformamida/MEK;

b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso y acetona o MEK a la suspensión acuosa de la etapa a) para formar una solución;

35 c) opcionalmente, filtrar los sólidos insolubles de la solución de la etapa b);

d) añadir semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico como una suspensión acuosa en acetona a la solución obtenida en la etapa c); y

40 e) recuperar los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I.

45 Los cristales semilla de la Forma N-4 empleados en los procedimientos anteriores de la invención pueden prepararse:

a) suspendiendo la base libre I en etanol;

b) haciendo reaccionar la suspensión de base libre I con una solución acuosa de ácido clorhídrico; y

50 c) recuperando la sal de ácido clorhídrico de los cristales de la Forma N-4.

Breve descripción de las figuras

55 La Figura 1 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo calculado (simulado) (-50°C) y el híbrido (temperatura ambiente) y observado (experimental a temperatura ambiente) ($Cu\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

60 La Figura 2 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo calculado (simulado) (22°C) y observado (experimental a temperatura ambiente) ($Cu\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

65 La Figura 3 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo calculado (simulado) (22°C) y observado (experimental a temperatura ambiente) ($Cu\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de la sal de ácido metanosulfónico (MSA) de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

ES 2 336 363 T3

La Figura 4 muestra una C-13 RMN de estado sólido de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 5 muestra una C-13 RMN de estado sólido de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 6 muestra una C-13 RMN de estado sólido de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 7 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 8 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 9 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 10 muestra una curva de un análisis termogravimétrico (TGA) de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 11 muestra una curva de un análisis termogravimétrico (TGA) de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 12 es una curva de un análisis termogravimétrico (TGA) de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

La Figura 13 es una isoterma de absorción de humedad de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhidrato de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; y

La Figura 14 es una isoterma de absorción de humedad de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de 4-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona, al menos en parte, formas cristalinas de la base libre I como un nuevo material, particularmente en una forma farmacéuticamente aceptable. La expresión “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas que se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. En ciertas realizaciones preferentes, las formas de sal cristalina de la base libre I están en forma sustancialmente pura. La expresión “sustancialmente pura”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene una pureza superior a aproximadamente el 90%, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% y aproximadamente el 100%.

La expresión “procedimiento de adición inversa”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a la etapa del procedimiento de la invención en la que una solución o una suspensión acuosa de la base libre I y ácido clorhídrico es añadida a una suspensión acuosa de semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I.

La expresión “procedimiento de adición normal”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a la etapa del procedimiento de la invención en la que una suspensión acuosa de semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I es añadida a una solución o a una suspensión acuosa de la base libre I y ácido clorhídrico.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “polimorfo” se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

ES 2 336 363 T3

Tal como se usa en la presente memoria, el término “solvato” se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo y/o iones que contiene además moléculas de un solvente o unos solventes incorporados en la estructura cristalina. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o en una disposición no ordenada. El solvato puede contener una cantidad estequiométrica o no-estoequiométrica de las moléculas de solvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no-estoequiométrica de moléculas de solvente puede ser el resultado de una pérdida parcial de solvente del solvato.

Pueden proporcionarse muestras de las formas cristalinas con una homogeneidad de fase sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de una única forma cristalina y opcionalmente cantidades de poca importancia de una o más de otras formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra puede ser determinada mediante técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN). Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón PXRD medido experimentalmente con un patrón PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD simulado puede ser calculado a partir de datos de rayos X de un único cristal. Véase Smith, D.K, “A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns”, Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (Abril 1963). Preferentemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura, tal como se indica mediante el menos del 10%, preferentemente menos del 5%, y más preferentemente menos del 2% del área total de pico en el patrón PXRD medido experimentalmente, como consecuencia de los picos adicionales que están ausentes en el patrón PXRD simulado. Más preferente es una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura, con menos del 1% del área total de pico en el patrón PXRD medido experimentalmente, como consecuencia de los picos adicionales que están ausentes en el patrón PXRD simulado.

Los procedimientos para la preparación de formas cristalinas son conocidos en la técnica. Las formas cristalinas pueden ser preparadas mediante una variedad de procedimientos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o re-cristalización a partir de un solvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una fusión, transformación en estado sólido desde otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico, y pulverización por chorro. Las técnicas de cristalización o re-cristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de solventes incluyen, por ejemplo, evaporación del solvente, reducir la temperatura de la mezcla de solventes, sembrar con cristal una mezcla de solventes supersaturada de la molécula y/o la sal, secar por congelación la mezcla de solventes, y añadir antisolventes (contra-solventes) a la mezcla de solventes.

Los cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, los procedimientos de preparación y la caracterización de cristales de fármacos se exponen en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, y J.G. Stowell, 2a Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para las técnicas de cristalización que emplean solvente, la elección de solvente o solventes depende típicamente de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión de vapor del solvente. Pueden emplearse combinaciones de solventes, por ejemplo, el compuesto puede ser solubilizado en un primer solvente para proporcionar una solución, seguido por la adición de un antisolvente para reducir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un antisolvente es un solvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad. Los solventes adecuados para preparar cristales incluyen solventes polares y no polares.

En un procedimiento de preparación de cristales, la base libre I o una sal de la misma es suspendida y/o agitada en un solvente adecuado para obtener una suspensión acuosa, que puede ser calentada para estimular la disolución. El término “suspensión acuosa”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una solución saturada de la base libre I o una sal de la misma, que puede contener también una cantidad adicional de la base libre I o su sal, para obtener una mezcla heterogénea de la base libre I o su sal y un solvente a una temperatura determinada. Los solventes adecuados en este sentido incluyen, por ejemplo, solventes polares apróticos, y solventes polares próticos, y mezclas de dos o más de estos, tal como se expone en la presente memoria.

Los cristales semilla pueden ser añadidos a cualquier mezcla de cristalización para estimular una cristalización. Tal como será evidente para la persona con conocimientos en la materia, el sembrado se usa como medio de control del crecimiento de una forma cristalina particular o como medio de control de la distribución de tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesaria depende del tamaño de la semilla disponible y del tamaño deseado de una partícula producto media, tal como se describe, por ejemplo, en “Programmed cooling of batch crystallizers,” J.W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science (1971) 26:369-377. En general, las semillas de pequeño tamaño son necesarias para controlar efectivamente el crecimiento de cristales en el lote. Las semillas de pequeño tamaño pueden ser generadas mediante tamizado, molido o micronización de cristales más grandes, o mediante micro-cristalización de soluciones. Debe tenerse cuidado de que el molido o la micronización de cristales no resulte en un cambio en la cristalinidad de la forma de cristal deseada (es decir, un cambio a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla enfriada puede ser filtrada bajo vacío, y los sólidos aislados pueden ser lavados con un solvente adecuado, tal como solvente de re-cristalización frío, y secados bajo purga de nitrógeno para obtener la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden ser analizados mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como SSRMN, DSC, PXRD o similar, para garantizar la formación de la forma cristalina preferente del producto.

ES 2 336 363 T3

La forma cristalina resultante es producida típicamente en una cantidad superior a aproximadamente el 70% en peso de producción aislada, pero preferentemente superior al 90% en peso en base al peso de la base libre I empleada originalmente en el procedimiento de cristalización. El producto puede ser molido o pasado a través de un tamiz para triturar el producto, si es necesario.

5 Las formas cristalinas pueden ser preparadas directamente a partir del medio de reacción de la etapa final del procedimiento de preparación de la base libre I. Esto puede conseguirse, por ejemplo, empleando en la etapa final del procedimiento un solvente o una mezcla de solventes a partir de los cuales puede cristalizarse la base libre I. Como alternativa, las formas cristalinas pueden ser obtenidas mediante técnicas de adición de solvente o destilación. 10 Los solventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de los solventes descritos en la presente memoria, incluyendo solventes polares próticos, tales como alcoholes, y solventes apolares apróticos, tales como cetonas.

A modo de guía general, la mezcla de reacción puede ser filtrada para retirar cualquier impureza no deseada, sales inorgánicas y similares, seguido por un lavado con solvente de cristalización o reacción. La solución resultante puede 15 ser concentrada para retirar el solvente en exceso o los constituyentes gaseosos. Si se emplea destilación, la cantidad final de destilado recogida puede variar, dependiendo de factores del procedimiento que incluyen, por ejemplo, el tamaño del recipiente, la capacidad de agitación y similares. A modo de guía general, la solución de reacción puede ser destilada a aproximadamente $\{fracción\{1/10\}\}$ del volumen original antes de llevar a cabo el reemplazo de solvente. La reacción puede ser muestreada y ensayada para determinar la extensión de la reacción y el % en peso de producto 20 según las técnicas de procedimiento estándar. Si se desea, puede añadirse o retirarse solvente de reacción adicional para optimizar la concentración de reacción. Preferentemente, la concentración final es ajustada a aproximadamente el 50% en peso, punto en el cual resulta, típicamente, una suspensión acuosa.

Puede ser preferente añadir solventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. 25 Los solventes preferentes para este propósito son aquellos que puedan participar finalmente en el enrejado cristalino, tal como se ha expuesto anteriormente en conexión con el intercambio de solvente. Aunque la concentración final puede variar dependiendo de la pureza, recuperación y similares deseados, la concentración final de la base libre I en solución es preferentemente de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 7%. La mezcla de reacción puede ser agitada tras la adición de solvente y calentada simultáneamente. A modo de ilustración, la mezcla de reacción 30 puede ser agitada durante aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70°C. La reacción es preferentemente filtrada en caliente y lavada con el solvente de reacción, el solvente añadido o una combinación de los mismos. Los cristales semilla pueden ser añadidos a cualquier solución de cristalización para iniciar una cristalización.

Las diversas formas descritas en la presente memoria pueden distinguirse, unas de las otras, mediante el uso 35 de varias técnicas analíticas conocidas por la persona con conocimientos ordinarios en la materia. Dichas técnicas incluyen, pero no se limitan a, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSRMN), difracción de rayos X en polvo (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y/o análisis termogravimétrico (TGA).

Una persona con conocimientos ordinarios en la materia apreciará que un patrón de difracción de rayos X puede 40 obtenerse con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. Particularmente, es conocido en general que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas y la forma y la morfología del cristal. Debería entenderse además, que las intensidades relativas pueden variar también dependiendo de las condiciones experimentales y, por consiguiente, no debería tenerse en cuenta el orden exacto de la intensidad. Además, un error de medición del ángulo de difracción de un 45 patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente de aproximadamente el 0,2% o menos, preferentemente de aproximadamente el 0,1% (tal como se expone más adelante), y dicho grado de error de medición debería tenerse en cuenta en relación a los ángulos de difracción indicados anteriormente. Consecuentemente, debe entenderse que las formas de cristal de la presente invención no están limitadas a las formas de cristal que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las Figuras 50 adjuntas divulgadas en la presente memoria. Cualquier forma de cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los divulgados en las Figuras adjuntas se encuentra dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro del alcance de una persona con conocimientos ordinarios en la materia.

55 Al llevar a cabo un procedimiento preferente para la preparación de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, la base libre I es suspendida en un solvente orgánico, que es preferentemente tetrahidrofurano (THF) aunque pueden emplearse también otros solventes orgánicos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, etanol, DMF y acetona, o acetonitrilo. La cantidad de base libre I empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,2 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico, preferentemente 60 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico. Cuando se emplea acetona con DMF, la acetona se usará en una relación de volumen con respecto a DMF dentro del intervalo de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 1:1, preferentemente de aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 0,6:1.

El ácido clorhídrico acuoso (de aproximadamente 30 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente 65 de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl) es añadido a la suspensión de la base libre I, que preferentemente se tornará en una solución clara. El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, preferentemente de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 2,2:1.

ES 2 336 363 T3

La solución de sal de HCl resultante será sembrada con semillas formadas de cristales de la Forma N-1 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I, empleando una cantidad de semillas en una relación molar de cristales de Forma la N-1 con respecto a la base libre I dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,05:1. De esta manera, la solución formará una suspensión que es agitada durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas, es filtrada, lavada con THF y otro solvente orgánico, tal como se ha descrito anteriormente, y secada en vacío para formar cristales de la Forma N-1 de sal de HCl de la base libre I.

Al llevar a cabo el procedimiento de preparación de semillas de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, la base libre I es suspendida en un solvente orgánico que es preferentemente tetrahidrofurano (THF), aunque pueden emplearse también otros solventes orgánicos, tales como acetonitrilo. La cantidad de base libre I empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico.

El ácido clorhídrico acuoso (de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl) es añadido a la suspensión de la base libre I que se tornará preferentemente en una solución clara. El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, preferentemente de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 2,8:1.

La suspensión se aclara y la solución resultante es agitada durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas a entre 20 y 25°C, es filtrada, lavada con THE u otro solvente orgánico, tal como se ha descrito anteriormente, es secada en vacío para proporcionar las semillas de cristales de la Forma N-1 de sal de HCl de la base libre I.

Al llevar a cabo el procedimiento preferente de preparación de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I, la base libre I es disuelta en un solvente orgánico que es preferentemente N,N-dimetilformamida (DMF), aunque pueden emplearse también otros solventes orgánicos, tales como DMF/acetona, alcohol de isopropilo (IPA), acetonitrilo, THF, metiletil cetona (MEK), MTBE, tolueno o etanol. La cantidad de base libre I empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico, preferentemente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico.

El ácido metanosulfónico es añadido a la solución de la base libre. El ácido metanosulfónico estará presente en una relación molar con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, preferentemente de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,3:1.

Se añade acetona u otro solvente orgánico, tal como metiletil cetona (MEK), a la solución de sal de ácido metanosulfónico resultante, de manera que el solvente orgánico estará en una relación de volumen con respecto a DMF dentro del intervalo de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 2:1, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,7:1. La solución resultante será sembrada con semillas formadas de cristales de la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico de la base libre I, empleando una cantidad de semillas de cristales de la Forma N-1 en una relación molar con respecto a la base libre I inicial, dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,05:1. De esta manera, la solución formará una suspensión acuosa que es agitada durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas, es filtrada, lavada con acetona u otro solvente orgánico, tal como se ha descrito anteriormente, y secada en vacío en los cristales de la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico de la base libre I.

Al llevar a cabo un procedimiento preferente de preparación de semillas de cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre I, la base libre I es suspendida en un solvente orgánico que es preferentemente DMF/acetona o DMF, aunque pueden emplearse también otros solventes orgánicos, tales como acetato de etilo, acetonitrilo, alcohol de isopropilo o etanol. La cantidad de base libre I empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,8 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico.

El ácido metanosulfónico es añadido a la suspensión de la base libre. El ácido metanosulfónico estará presente en una relación molar con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 2,0:1.

La suspensión se aclarará y la solución resultante será agitada durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas a entre 20 y 25°C, será filtrada, lavada con etanol, alcohol de isopropilo u otro solvente orgánico, tal como se ha descrito anteriormente, y secada en vacío en las semillas de la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico de la base libre I.

Al llevar a cabo un procedimiento preferente de preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I (empleando un procedimiento de adición inversa usando ácido fórmico y acetona o ácido

ES 2 336 363 T3

fórmico y MEK), la base libre I suspendida en un ácido fórmico y acetona o ácido fórmico y metiletilcetona (MEK), es añadida a la solución de ácido clorhídrico acuoso. La cantidad de base libre I empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g de base libre por 10 ml de ácido fórmico-acetona o ácido fórmico-MEK, preferentemente de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,5 g de base libre por 10 ml de ácido fórmico-acetona o ácido fórmico-MEK.

El ácido clorhídrico acuoso contendrá de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl.

El ácido fórmico será empleado en una relación de volumen con respecto a la acetona o MEK dentro del intervalo de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1:1, preferentemente de aproximadamente 0,35:1 a aproximadamente 0,6:1.

El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre I dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2,5:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,6:1.

La mezcla de reacción se tornará preferentemente en una solución clara que es filtrada para retirar sólidos insolubles.

El filtrado de la solución de sal de HCl resultante es añadido a la suspensión acuosa de semillas formadas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en acetona o MEK, mientras se agita a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 20°C, empleando una cantidad de semillas de cristales de la Forma N-4 en una relación molar con respecto a la base libre I inicial dentro del intervalo de aproximadamente 0,0005:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 0,05:1. La mezcla es agitada durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 18 horas, es filtrada, secada con acetona o MEK y secada en vacío para proporcionar los cristales de la Forma N-4 de la sal de HCl de la base libre.

Al llevar a cabo un procedimiento preferente para la preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I (empleando un procedimiento de adición normal y ácido fórmico-acetona o ácido fórmico-MEK), la base libre es agitada en ácido fórmico-acetona o ácido fórmico-MEK, a la que se añade una solución de ácido clorhídrico acuoso. La cantidad de base libre empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 g de base libre por 10 ml de ácido fórmico-acetona o ácido fórmico-MEK, preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 g de base libre por 10 ml de ácido fórmico-acetona o ácido fórmico-MEK.

El ácido clorhídrico acuoso contendrá de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl.

El ácido fórmico será empleado en una relación de volumen con respecto a la acetona o MEK dentro del intervalo de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1:1, preferentemente de aproximadamente 0,35:1 a aproximadamente 0,6:1.

El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 2,5:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,6:1.

La mezcla de reacción se tornará preferentemente en una solución clara que es filtrada para retirar los sólidos insolubles.

A la solución de sal de HCl resultante se añaden semillas formadas de cristales de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I y acetona o MEK mientras se agita, empleando una cantidad de semillas en una relación molar con respecto a la base libre inicial dentro del intervalo de aproximadamente 0,0005:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 0,05:1 y una cantidad de acetona o MEK en una relación de volumen con respecto a la acetona o MEK, usada para disolver la base libre I, dentro del intervalo de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 5:1, preferentemente de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 10:1.

Como alternativa, la solución de la base libre en ácido fórmico y acetona o ácido fórmico y MEK puede ser añadida a la combinación de la mezcla acetona(o MEK)HCl/semillas de N-4 para efectuar una precipitación de cristales pequeños de la Forma N-4.

La mezcla es agitada durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 72 horas, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas a de aproximadamente 10 a aproximadamente 25°C, es filtrada, la torta de filtrado es lavada con acetona o MEK y la torta de filtrado es secada en vacío en los cristales de la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre.

ES 2 336 363 T3

5 Al llevar a cabo un procedimiento preferente para la preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, empleando un sistema N,N-dimetil acetamida (DMA)-acetona o DMA-MEK, la base libre es disuelta en DMA a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C, preferentemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 65°C, a la que se añade la solución de ácido clorhídrico acuoso.

El ácido clorhídrico acuoso contendrá de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente de aproximadamente 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl.

10 A la solución HCl-base libre I resultante se añaden semillas formadas de cristales de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I y acetona o MEK. Las semillas de cristales de la Forma N-4 serán empleadas en una relación molar con respecto a la base libre inicial dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,05:1.

15 Como alternativa, la solución de la base libre I puede ser añadida a una combinación de acetona (o MEK)/HCl/semillas N-4 para efectuar una precipitación de cristales pequeños de la Forma N-4.

20 La DMA es empleada en una relación de volumen con respecto a la acetona o MEK dentro del intervalo de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,3:1, preferentemente de aproximadamente 0,15:1 a aproximadamente 0,25:1.

25 La mezcla resultante es agitada durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 horas a entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25°C, es filtrada y la torta húmeda es secada en vacío en la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre I.

La cantidad de base libre empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 g de base libre por 10 ml de DMA o DMA, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g de base libre por 10 ml de DMA-acetona o DMA-MEK.

30 El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,8:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,6:1.

35 Al llevar a cabo un procedimiento preferente para la preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, empleando un sistema DMF-acetona o DMF-MEK, la base libre I es suspendida en DMF y una solución de ácido clorhídrico acuoso es añadida a la suspensión acuosa resultante. La cantidad de base libre empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g de base libre por 10 ml de DMF, preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 g de base libre por 10 ml de DMF.

40 El ácido clorhídrico acuoso contendrá de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl.

45 El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 2,2:1.

50 La mezcla de reacción se tornará preferentemente en una solución clara. A la solución de sal de HCl resultante se añade acetona o MEK y la solución será sembrada con semillas formadas de cristales de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre en acetona, o semillas de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre como una suspensión acuosa en acetona son añadidas a la solución de HCl, empleando una cantidad de semillas en una relación molar con respecto a la base libre inicial dentro del intervalo de aproximadamente 0,0005:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 0,05:1. De esta manera, la solución formará una suspensión acuosa que es agitada durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas a entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25°C, es filtrada, lavada con acetona o MEK y la torta húmeda es secada en vacío a entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45°C en los cristales de la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre.

55 La DMF será empleada en una relación de volumen con respecto a la acetona o MEK dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, preferentemente de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2:1.

60 Al llevar a cabo un procedimiento preferente para la preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I (empleando un procedimiento de adición normal y etanol o acetona o THF), la base libre es suspendida en un solvente orgánico que es etanol, acetona o THF, al que se añade la solución de ácido clorhídrico acuoso. La cantidad de base libre empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico, preferentemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,2 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico.

ES 2 336 363 T3

El ácido clorhídrico acuoso contendrá de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl.

5 El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 2,5:1.

10 La mezcla de reacción se tornará preferentemente en una solución clara que es filtrada para retirar sólidos insolubles.

A la solución de sal de HCl resultante se añaden semillas formadas de cristales de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I mientras se agita, empleando una cantidad de semillas en una relación molar con respecto a la base libre inicial dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,05:1. La mezcla es agitada durante un periodo de aproximadamente 15 a aproximadamente 200 horas, preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 horas, es filtrada, la torta de filtrado es lavada con etanol, acetona o THF y la torta de filtrado es secada en vacío en cristales de la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre.

20 Al llevar a cabo un procedimiento preferente para la preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, empleando cristales de la Forma N-1, la sal de ácido clorhídrico de la base libre I en la Forma N-1 es suspendida en un solvente orgánico que es acetonitrilo, THF, etanol o acetona a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 50°C, preferentemente de aproximadamente 35 a aproximadamente 45°C.

25 A la suspensión acuosa se añaden semillas de cristales de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre I. Las semillas de cristales de la Forma N-4 se emplearán en una relación molar con respecto a la base libre inicial dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,05:1.

30 La suspensión acuosa resultante es agitada durante un periodo de aproximadamente 90 a aproximadamente 120 horas, preferentemente de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 horas a entre aproximadamente 25 y aproximadamente 45°C, es filtrada y la torta húmeda es lavada con THF o acetona y es secada en vacío a la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre I.

35 La cantidad de base libre empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico.

40 Al llevar a cabo un procedimiento preferente para la preparación de semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I, la base libre I es suspendida en un solvente orgánico que es preferentemente etanol absoluto. La cantidad de base libre I empleada estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,7 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 g de base libre por 10 ml de solvente orgánico.

45 El ácido clorhídrico acuoso (de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40% en peso de HCl, preferentemente de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 38% en peso de HCl) es añadido a la suspensión de la base libre I que se tornará preferentemente en una solución clara. El ácido clorhídrico estará presente en una relación molar (HCl) con respecto a la base libre dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, preferentemente de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,5:1.

50 La suspensión se aclara y la solución resultante es agitada durante un periodo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 horas, preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 24 horas a entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C, es filtrada, lavada con etanol u otro solvente orgánico, tal como se ha descrito anteriormente, y secada en vacío a las semillas de cristales de la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre I.

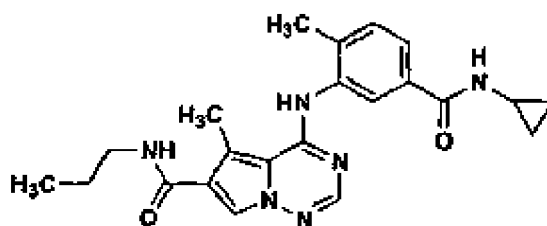
55 El sistema solvente preferente empleado en el procedimiento de la invención para la preparación de cristales de la Forma N-4 es el procedimiento ácido fórmico/MEK, preferentemente empleando adición inversa.

60 El uso de la realización preferente permite la formación de cristales de la Forma N-4 de tamaño de partícula deseado ($D_{90} < 30 \mu\text{m}$) y propiedades de flujo adecuadas para facilitar la fabricación.

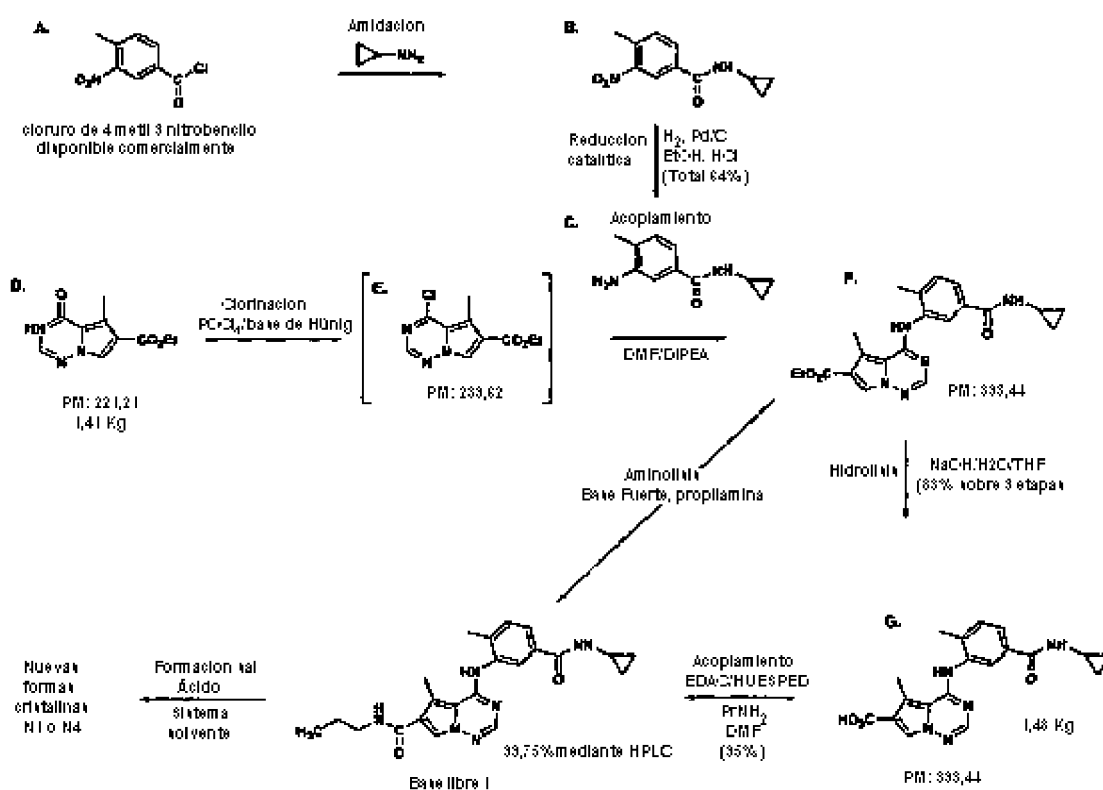
65 Se ha descubierto que los cristales de la Forma N-4 deseables de la sal de ácido clorhídrico de la base libre pueden ser obtenidos consistentemente en los sistemas de solvente DMF/acetona, DMA/acetona, ácido fórmico/acetona y ácido fórmico/MEK. Sin embargo, los diversos procedimientos de la invención pueden emplearse para formar selectivamente cualquiera de los cristales de la Forma N-1 o la Forma N-4, dependiendo del procedimiento y el sistema de solvente empleados.

ES 2 336 363 T3

La base libre I (también denominada amida I) de la estructura

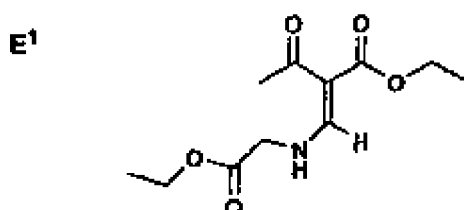


puede ser preparada empleando el esquema de reacción siguiente



El intermedio C es preparado mediante la amidación de cloruro de 4-metil-3-nitrobenilo con ciclopropilamina seguido por reducción catalítica y formación de sal de cloruro de hidrógeno para obtener el intermedio C.

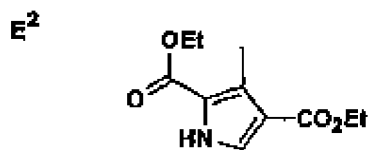
La preparación del intermedio E empieza con la condensación de acetoacetato de etilo con dimetilformamida dimetilacetal, a continuación clorhidrato de glicina etil éster para obtener el intermedio E¹



ES 2 336 363 T3

La ciclización estimulada mediante base del intermedio E¹ proporciona la pirrola E²

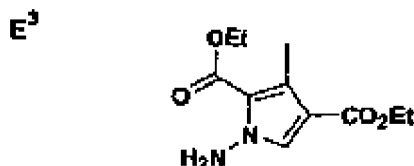
5



10

La conversión de pirrola E² a la 1-amino pirrola E³

15



20

25

es seguida por condensación de E³ con formamida y ciclización catalizada con ácido que proporciona el intermedio D. La clorinación de D proporciona el intermedio E.

30

El acoplamiento del intermedio C con el intermedio E proporciona el intermedio F, que es hidrolizado para proporcionar el intermedio G. Acoplando G con propilamina proporciona la base libre I, que es sometida a formación de sal, proporcionando la sal deseada que es en forma de cristales de la Forma N-4 o N-1.

35

Una divulgación completa del procedimiento anterior se divulga en la solicitud US No de serie 10/420.399, presentada el 22 de Abril, 2003, la cual se incorpora a la presente memoria por referencia.

40

Una realización alternativa para la aminólisis deseada del éster F a la base libre I incluye las etapas de tratar el éster F con n-propil amina y trimetilaluminio mientras se mantiene la reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 55 a aproximadamente 60°C para formar la base libre I.

45

Todavía otra realización alternativa para la aminólisis directa del éster F a amida I incluye las etapas de tratar el éster F con una n-propil amina (en presencia de 2,2,2-trifluoroetanol) y n-butilitio, mientras se mantiene la reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 90°C, para formar la base libre L.

En una realización alternativa, el éster F puede ser sometido a aminólisis directa haciendo reaccionar el éster F con una base fuerte y n-propilamina para formar la base libre I.

50

La reacción de aminólisis directa anterior puede ser llevada a acabo tratando el éster F con n-propil amina y un alquil-litio, preferentemente n-butil-litio, para formar la base libre I.

Utilidad

55

Las nuevas formas de sal (N-1 y N-4) de la invención (incluyendo las Formas N-1 y N-4 de la sal de clorhidrato, y la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico) son inhibidores selectivos de actividad quinasa p38, y particularmente, isoformas p38 α y p38 β . Por consiguiente, las nuevas formas de sal de la invención tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de quinasa p38. Dichas condiciones incluyen enfermedades en las que los niveles de citoquinas son moduladas como consecuencia de la señalación intracelular mediante p38, y particularmente, enfermedades que están asociadas con una sobreproducción de citoquinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF- α . Tal como se usan en la presente memoria, los términos "tratar" y "tratamiento" abarcan una cualquiera o ambas de entre medias de respuesta y de profilaxis, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o el trastorno, conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o el estado de la enfermedad, y/o aliviar, disminuir, reducir o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia la inhibición de la "quinasa p-38 α/β ", se refiere a que se inhiben las quinasas p38 α y/o p38 β . De esta manera, la referencia a un valor IC₅₀ para inhibición de quinasa p-38 α/β se refiere a que el compuesto tiene dicha efectividad para inhibir al menos una o ambas de entre las quinasas p38 α y p38 β .

65

En vista de su actividad como inhibidores de quinasa p-38 α/β , las nuevas formas de sal de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con p-38 incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastorno destructivo óseo, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades víricas.

Más particularmente, las enfermedades o condiciones específicas que pueden ser tratadas con las nuevas formas de sal de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, *miastenia gravis*, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad injerto vs. huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, arterioesclerosis, degeneración muscular, cachexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración neutrófila masiva; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, cachexia secundaria a infección, formación de mieloides, formación de tejido cicatrizado, colitis ulcerativa, piresis, gripe, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con osteoartritis y mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, shock séptico y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección de HIV y retinitis CMV, AIDS, ARC o malignidad y herpes; apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia en ataques de corazón, hipoxia de órgano, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca o renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de shock tóxico, y condiciones asociadas con prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2.

Además, las nuevas sales inhibidoras de p38 de esta invención inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles, tales como prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), denominada también como ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, condiciones asociadas a p38 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, cefalea, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor artrítico. Las formas de sal de la invención pueden ser usadas también para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero no limitándose a, virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retro-virus, incluyendo virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina y virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando las expresiones “condición asociada a p38” o “trastorno o enfermedad asociada a p38” se usan en la presente memoria, cada una de ellas pretende abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente, como si se repitiesen en su totalidad, así como cualquier otra condición que se vea afectada por la actividad de la quinasa p38.

De esta manera, la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de dichas condiciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de al menos una nueva forma de sal de la invención. Los procedimientos de tratamiento de condiciones asociadas a la quinasa p38 pueden comprender administrar nuevas formas de sal de la invención, solas o en combinación, unas con las otras, y/o cualquier otro agente terapéutico útil en el tratamiento de dichas condiciones. Ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, CASIDs, imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4 sustituidas, tal como se divulga en la patente US No 4.200.750; interleuquin-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tales como desoxi-espergualina (DSG); fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDs), tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides, tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, KK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α , tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o sus derivados.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con las nuevas formas de sal de la presente invención, pueden ser usados, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o, si no, como lo determine una persona con conocimientos ordinarios en la materia. En los procedimientos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos pueden ser administrados previamente, o simultáneamente con, o tras la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen nuevas formas de sal de la invención, capaces de tratar condiciones asociadas con quinasa p38, incluyendo condiciones mediadas por TNF- α , IL-1 y/o IL-8, tal como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos, tal como se ha descrito anteriormente, y pueden ser formuladas, por ejemplo, empleando diluyentes o vehículos líquidos o sólidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc) según técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Las nuevas formas de sal de la invención pueden ser administradas mediante cualquier medio adecuado para la condición a tratar, el cual puede depender de la necesidad de tratamiento específico del sitio o la cantidad de fármaco

ES 2 336 363 T3

a suministrar. La administración tópica es generalmente preferente para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistemático es preferente para las condiciones cancerosas o pre-cancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden ser suministrados oralmente, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; tópicamente, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente, parenteralmente, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas inyectables y estériles); nasalmente, tal como mediante spray inhalador; tópicamente, tal como en forma de una crema o ungüento; rectalmente, tal como en forma de supositorios; o liposomalmente. Pueden administrarse formulaciones de unidad de dosificación que contienen diluyentes o vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden ser administrados en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación extendida pueden conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación extendida, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Son preferentes los comprimidos. Más preferentes son los comprimidos que contienen la Forma N-4 de sal de clorhidrato de la base libre I.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un portador tópico, tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido agénico o alginato sódico como un agente suspensor, metilcelulosa como un mejorador de viscosidad, y edulcorantes o agentes saborizantes, tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden ser suministrados también oralmente mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, prensados o secados por congelación. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sucrosa y/o ciclodextrinas. También incluidos en dichas formulaciones puede haber excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL®) o polietilén glicoles (PEG); un excipiente de ayuda a la adhesión mucosal, tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maléico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Pueden añadirse también lubricantes, glidantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes en aras de la facilidad de fabricación y uso.

Las composiciones ejemplares para aerosol nasal o administración por inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol de bencilo u otros conservantes adecuados, estimuladores de absorción para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen suspensiones o soluciones inyectables que pueden contener, por ejemplo, solventes o diluyentes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otro agente dispersante o humectante o suspensor adecuado, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oléico.

Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como mantequilla de coco, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilén glicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad efectiva de una nueva forma de sal de la presente invención puede ser determinada por una persona con conocimientos ordinarios en la materia, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero desde aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que pueden ser administrados en un única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se apreciará que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede ser variada y dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la severidad de la condición particular. Los sujetos preferentes para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies mamíferas, tales como seres humanos, y animales domésticos, tales como perros, gatos, caballos y similares. De esta manera, cuando se usa el término "paciente" en la presente memoria, este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente de especies mamíferas, que son afectados por mediación de niveles de enzima p38.

Las nuevas formas de sal de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos de la presente memoria, han sido ensayadas en uno más de los ensayos descritos más adelante y han mostrado actividad como inhibidores de enzimas p38 α/β y TNF- α .

Ensayos biológicos*Generación de quinasas p38*

5 Los ADNc de p38 α , β e isozimas γ humanas fueron clonados mediante PCR. Estos ADNc fueron subclonados en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). La proteína de fusión GST-p38 fue expresada en *E. coli* y fue purificada de pelets bacterianos mediante cromatografía de afinidad usando glutationa agarosa. La proteína de fusión p38 fue activada incubando con MKK6 constitutivamente activa. La p38 activa fue separada de MKK6 mediante cromatografía de afinidad. La MKK6 constitutivamente activa fue generada según Raingeaud *et al.* [Mol. Cell. Biol., 1247-1255
10 (1996)].

Producción de TNF- α mediante PBMCs estimuladas con LPS

15 Se obtuvo sangre completa humana heparinizada de voluntarios sanos. Se purificaron células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMCs) de la sangre completa humana mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque y fueron resuspendidas a una concentración de 5×10^6 /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contenía 10% de suero fetal bovino). Se incubaron 50 μ l de suspensión celular con 50 μ l de compuesto de ensayo (concentración 4X en medio de ensayo que contenía 0,2% DMSO) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 100 μ l de LPS (200 ng/ml de almacén) a la suspensión celular y la placa fue incubada durante 6 horas a 37°C. Tras la incubación, el medio de cultivo fue recogido y almacenado a -20°C. La concentración de TNF- α en el medio fue cuantificada usando un equipo ELISA estándar (Pharmingen-San Diego, CA). Las concentraciones de TNF- α y los valores IC₅₀ para los compuestos de ensayo (concentración de compuesto que inhibió la producción de TNF- α estimulada por LPS en un 50%) fueron calculados mediante análisis de regresión lineal.
20

Ensayo p38

25 Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos con fondo en V. El volumen de ensayo final era de 60 μ l preparado partiendo de tres adiciones de 20 μ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (50 mM Tris PH 7,5, 10 mM MgCl₂, 50 mM NaCl y 1 mM DTT). La p38 activada, expresada bacterianamente fue pre-incubada con los compuestos de ensayo durante 10 minutos previamente al inicio de la reacción con los sustratos. La reacción fue incubada a 25°C durante 45 minutos y fue terminada añadiendo 5 μ l de 0,5 M EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción fue aspirada a una rejilla de filtro pre-húmedecida usando un dispositivo Skatron Micro96 Cell Harvester (Skatron, Inc.), a continuación fue lavada con PBS. A continuación, la rejilla de filtro fue secada en un microondas durante 1 minuto, fue tratada con cera de escintilación MeltiLex A (Wallac), y se le aplicó un recuento en un contador de escintilación Microbeta Modelo 1450 (Wallac). Los datos de inhibición fueron analizados mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados usando Prism (GraphPadSoftware). La concentración final de reactivos en los ensayos era ATP, 1 μ M; [γ -³³P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, #M1891), 2 μ g/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0.3%.
30

Producción de TNF- α mediante ratones estimulados con LPS

35 Los ratones (hembras Balb/c, de 6-8 semanas de edad, Harlan labs; n=8/grupo de tratamiento) fueron inyectados intraperitonealmente con 50 μ g/kg de lipopolisacáridos (LPS; cepa 0111:B4 de *E. coli*, Sigma) suspendidos en salina estéril. Noventa minutos más tarde, los ratones fueron sedados mediante inhalación de CO₂:O₂ y se obtuvo una muestra de sangre. El suero fue separado y analizado para concentraciones de TNF- α mediante un ensayo ELISA comercial siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).
40

45 Los compuestos de ensayo fueron administrados oralmente en varios momentos anteriores de la inyección de LPS. Los compuestos fueron dosificados como suspensiones o como soluciones en varios vehículos o agentes solubilizantes.
50

Abreviaturas

55 Para una facilidad de referencia, se emplean las abreviaciones siguientes en la presente memoria, incluyendo los procedimientos de preparación y Ejemplos siguientes:

Ph = fenil

Bz = bencil

60 t-Bu = butil terciario

Me = metil

65 Et = etil

Pr = propil

ES 2 336 363 T3

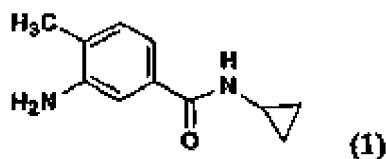
	Iso-P = isopropil
	MeOH = metanol
5	EtOH = etanol
	EtOAc = acetato de etilo
	Boc = tert-butiloxicarbonil
10	DCM = diclorometano
	DCE = 1,2-dicloroetano
15	DMA = N,N-dimetil acetamida
	DMF = N,N-dimetil formamida
	DMSO = sulfóxido de dimetilo
20	DTT = ditioneitol
	TFA = ácido trifluoroacético
25	THF = tetrahidrofurano
	HATU = hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronim
	KOH = hidróxido de potasio
30	K ₂ CO ₃ = carbonato de potasio
	POCl ₃ = oxiclورو fosforoso
35	EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	DIPEA = diisopropiletilamina
	HOBt= hidrato de 1-hidroxibenzotriazola
40	m-CPBA = ácido m-chloroperbenzóico
	NaH = hidruro de sodio
45	NaOH = hidróxido de sodio
	Pd = paladio
	Pd/C = paladio en carbono
50	min = minuto(s)
	μL = microlitro
55	ng = nanogramo
	μM = micromolar
	nM = nanomolar
60	mM = milimolar
	L = litro
65	ml o mL = mililitro
	μL o μl = microlitro

ES 2 336 363 T3

Etapa 1

5

10



15

20

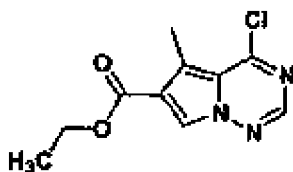
A una solución de ácido 3-amino-4-metilbenzóico (5,12 g, 33,9 mmol, 1,0 eq.), EDC (9,97 g, 52,0 mol, 1,5 eq) y 4-(dimetilamino)piridina (0,89 g, 7,3 mol, 0,2 eq.) en DMF (100 mL) a 0°C, se añadió ciclopropilamina (4,0 mL, 57,7 mol, 1,7 eq.) gota a gota. Después de agitar durante 15 min., el baño frío fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron retirados a 50°C bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua y fue extraído con DCM (3x). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas en vacío para proporcionar un aceite. Una cromatografía en gel de sílice usando DCM:MeOH (20:1) proporcionó el compuesto (1) como un aceite amarillo (6,98 g, 108% de rendimiento). HPLC T. Ret. = 0,637 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 191,09⁺.

25

Etapa 2

30

35

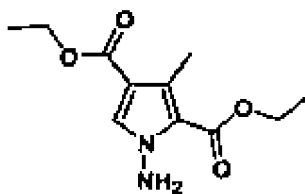


40

a.

45

50



55

60

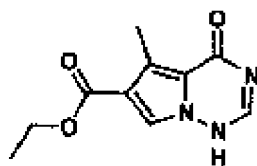
65

A una solución de 3-metil-1-pirrola-2,4-dietil éster (100 mg) (J. Heterocyclic Chem., Vol. 34 (1997), en pág. 177-193; Heterocycles, Vol. 50 (1999), en pág. 853-866; Synthesis (1999), en pág. 479-482; generalmente, la síntesis de pirrolas es descrita en los documentos de patentes asignados en orden numérico referenciados en la presente memoria y el procedimiento de M. Suzuki, M. Miyoshi y K. Matsumoto, J. Org. Chem. 1974, 39 (1980)) en DMF (0,44 M) se añadió NaH o K₂OtBu (1,2 equiv) a temperatura ambiente. Esta solución fue agitada durante 30-45 minutos. Se añadió cloramina en éter (ca. 0,15 M, 1 eq) mediante jeringa. La solución fue agitada durante 1,5 h o hasta que el material inicial fue convertido a producto, según se determina mediante un análisis HPLC. A continuación, la reacción fue detenida con Na₂S₂O₃ acuoso y fue extraída con EtOAc o Et₂O. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua y salina y a continuación fueron secados sobre sulfato de sodio. El compuesto a. fue obtenido en un rendimiento >90%. Se preparó NH₂Cl en éter según el procedimiento de Nunn, J. Chem. Soc. (C), (1971) en p. 823.

b.

5

10

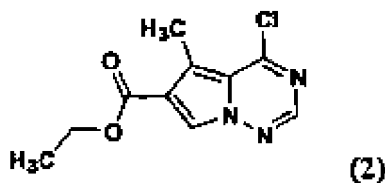


15 A una solución del compuesto a. (2 g) en formamida (8 mL) se añadió ácido acético (20% en peso), y la mezcla fue calentada a 120°C durante 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada y se añadió agua (32 mL) para precipitar el producto. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración y fueron lavados con EtOAc para suministrarlos al compuesto b. como un sólido amarillo (90%).

20 c.

25

30

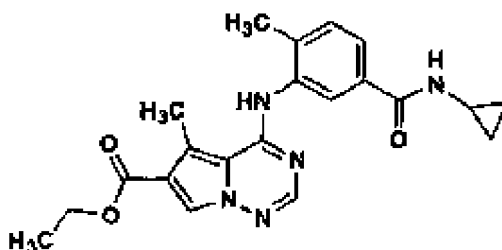


35 A una suspensión del compuesto b. oxopirrolotriazina (3,00 g, 13,6 mmol) en tolueno (45 mL) se añadió, gota a gota, oxicloruro fosforoso (1,90 mL, 20,4 mmol) y N,N-DIPEA (2,37 mL, 13,6 mmol) sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue calentada en reflujo durante 36 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación fue vertida en una mezcla enfriada con hielo de solución de bicarbonato de sodio saturada (150 mL) y tolueno (60 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con tolueno (3 x 50 mL). El extracto combinado fue lavado con solución de bicarbonato de sodio saturada y salina y fue secado sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación del solvente en vacío proporcionó el compuesto c. (3,26 g, rendimiento 100%) como un sólido amarillo.

45 Etapa 3

50

55



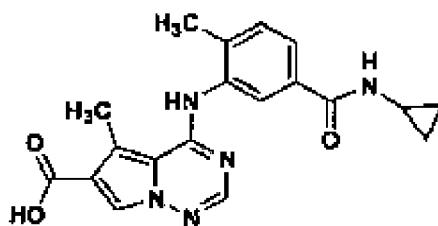
60

Una solución de productos de la Etapa 1 (1,60 g, 8,40 mmol, 1,6 eq.) y de la Etapa 2 (1,30 g, 5,40 mmol, 1,0 eq.) en DMF (13 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y el precipitado fue recogido mediante filtración, fue lavado con agua y secado. Una trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título Ejemplo 1 (1,70 g, rendimiento 80%) como un sólido blancuzco. T. Ret. HPLC = 3,190 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 394,31⁺.

65

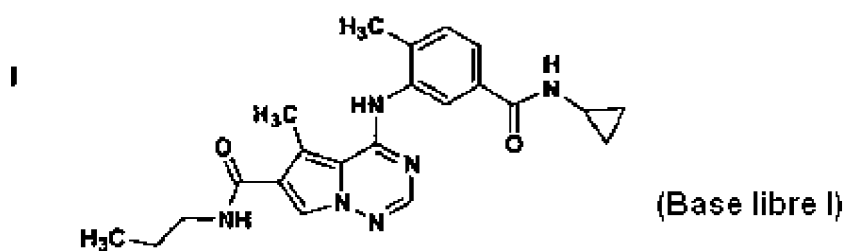
ES 2 336 363 T3

Ejemplo 1A



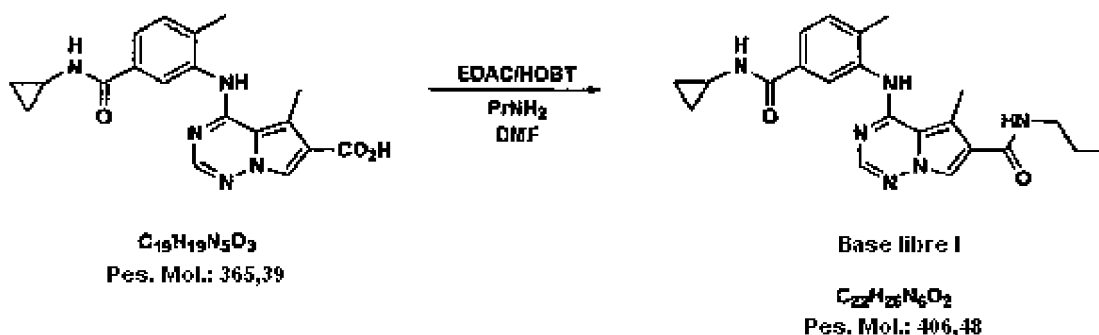
Una solución del compuesto del título Ejemplo 1 (0,86 g, 2,20 mmol, 1,0 eq.) en THF (4,0 mL) y 1 N NaOH acuoso (9,0 mL, 4,1 eq.) fue agitada a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue concentrada en vacío, pero no hasta la sequedad. A la solución a 0°C se añadió 1N ácido clorhídrico acuoso hasta que fuese ácida y el precipitado fue recogido y secado para obtener el compuesto del título Ejemplo 1A crudo (0,51 g, rendimiento 64,0%). T. Ret. HPLC = 2.400 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 366,06⁺. A continuación, el filtrado fue extraído con EtOAc (3x) y las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas en vacío para proporcionar el compuesto del Ejemplo 1A (0,035 g, rendimiento 4,4%) que es un compuesto intermedio en la preparación de la base libre I.

Ejemplo 2



A una solución del compuesto del título EJEMPLO 1A (0,026 g, 0,071 mmol, 1,0 eq.), EDC (0,021 g, 0,11 mmol, 1,5 eq.), HOBt (0,015 g, 0,11 mmol, 1,5 eq.), n-propilamina (0,015 mL, 0,15 mmol, 2,1 eq) y DIPEA (0,040 mL, 0,23 mmol, 3,2 eq.) en DMF (0,20 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (1 mL) y el precipitado fue recogido mediante filtración, lavado con agua y secado para proporcionar el producto del título Ejemplo 2 (0,021 g, rendimiento 70%); T. Ret. HPLC = 2,883 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 421,18⁺. El producto obtenido fue la base libre I cristalina.

Ejemplo 2A

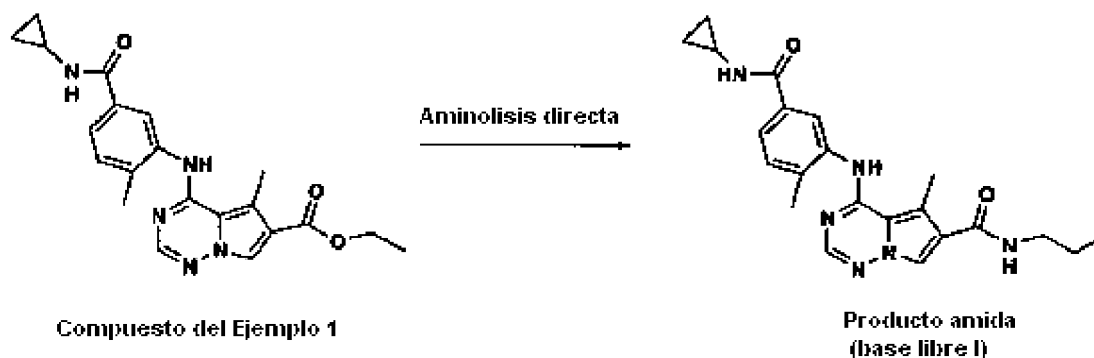


20,0 gramos del ácido inicial anterior (que puede ser preparado tal como se expone en el Ejemplo 1A) (0,055 moles, 1 equiv., PM 365,39), 12,0 g de clorhidrato de 1-[3-dimetilamino]propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) (0,063 moles, 1,19 equiv., MW 191,71), 8,9 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazolona (HOBt) (0,058 moles, 1,06 equiv., MW 153,16) y

ES 2 336 363 T3

120 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) (6 ml/g) son cargados a un matraz de fondo redondo. La suspensión acuosa es agitada a 18-23°C y se tornará lentamente en una solución turbia. La mezcla de reacción es agitada a 18-23°C hasta que el ácido inicial es menos de o igual al 0,6% (porcentaje de área relativo mediante HPLC). Una solución de 4,8 g de n-propilamina (0,081 moles, 1,48 equiv.; MW 59,11) y 80 mL de DMF (4 mL/g) son añadidos, a continuación, a la reacción mientras se mantiene la temperatura de reacción debajo de 35°C. Después de completada la adición de propilamina, la reacción es agitada a 30-40°C hasta que el derivado de HOBT sea menor de o igual al 0,2% (porcentaje de área relativo mediante HPLC). A continuación, la mezcla de reacción es filtrada con pulido. A continuación, se añaden 35 mL de agua purificada (1,75 mL/g) a la mezcla de reacción rica en base libre I resultante, mientras se mantiene una temperatura de 30-40°C. La suspensión acuosa resultante es agitada a 30-40°C durante 1-2 horas. A continuación, se añaden 205 mL de agua purificada (10,25 mL/g) durante un periodo de 1 hora. La suspensión acuosa es agitada a 30-40°C durante 1 hora y, a continuación, es enfriada a 0-5°C. La suspensión acuosa es agitada a 0-5°C hasta que el licor madre filtrado muestre una concentración de base libre I inferior o igual a 2 mg/mL. A continuación, la suspensión acuosa es filtrada y lavada con 200 mL de agua purificada (10 mL/g) seguido de 76 mL de acetona (3,79 mL/g). Los sólidos húmedos son secados a 40-45°C hasta que LOD es menor o igual al 1%. La base libre I es aislada para proporcionar típicamente 89-95%M con una pureza superior al 99% (porcentaje de área mediante HPLC).

Ejemplo 3



Procedimiento A

Una solución de n-propilamina (6,5 eq) en THF (20 ml/g de SM) fue enfriada a ~ -5°C y fue tratada lentamente con una solución 2,5 M de n-butil-litio (6,1 eq). La mezcla fue agitada durante 10 min. Al final del periodo, una suspensión acuosa del compuesto del Ejemplo 1 (1 eq) en THF (14 ml/g de SM) fue canulada en la solución Li-NHPr pre-formada. La mezcla de reacción fue calentada a 25°C y fue agitada hasta que se consumió todo el compuesto del Ejemplo 1 (~ 3 hr). Tras juzgar, mediante HPLC, que la reacción se había completado, la mezcla de reacción fue enfriada a ~ 0°C y fue tratada lentamente con ácido acético (5 ml/g de SM). A continuación, la suspensión acuosa fue calentada a ~ 20°C y fue agitada durante 1 hr. Al final del periodo, el solvente fue destilado bajo vacío al volumen mínimo y la suspensión acuosa concentrada fue diluida con una solución de acetona (10 ml/g de SM) y agua (20 ml/g de SM). La suspensión acuosa fue agitada durante 1 hr y fue enfriada a ~ 5°C. La suspensión acuosa fue filtrada y la torta fue lavada con acetona (5 ml/g de SM). La torta fue secada para proporcionar el producto amida (típicamente en un rendimiento del 85% y 99 AP).

Procedimiento B

Una solución de n-propilamina (20 eq) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml/g de SM) fue tratada lentamente con 2,5 M de solución de n-butil-litio (1,5 eq). La mezcla fue agitada durante 5 min. Al final del periodo, el material inicial, el compuesto del Ejemplo 1 (1 eq), fue añadido y la mezcla de reacción fue calentada a 90°C. La mezcla de reacción fue mantenida a 90°C durante 24 hr y se dejó enfriar a ~ 20°C. A continuación, la mezcla de reacción fue analizada mediante HPLC. Típicamente, un análisis indicó que solo había 1,57%A de material inicial restante.

Procedimiento C

Una solución de n-propilamina (2 eq) en cloruro de metileno (10 ml/g de SM) a 20°C fue tratada lentamente con 2,0 M de solución de trimetilaluminio (4 eq) en hexanos. La mezcla fue agitada durante 15 min. Al final del periodo, el material inicial, el compuesto del Ejemplo 1 (1 eq), fue añadido y la mezcla de reacción fue calentada a 60°C. La

ES 2 336 363 T3

mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 24 h y se dejó enfriar a ~ 20°C. A continuación, la mezcla de reacción fue detenida lentamente con solución de HCl acuosa y fue analizada mediante HPLC. Típicamente, un análisis indicó que había 96,8%A de producto amida con 0,03A% de la impureza di-propilamida.

- 5 El producto obtenido en cada uno de los Procedimientos A, B y C fue la forma cristalina de la base libre I.

Ejemplo 4

10 *Preparación de semillas de la Forma N-1 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2*

50-60 mg de la base libre del Ejemplo 2 fueron suspendidos en 1 ml de THF o acetonitrilo. Se añadieron 15-30 μL de solución HCl (37% acuoso) a la suspensión anterior de la base libre del Ejemplo 2. La mezcla se tornó en una solución clara. La solución fue agitada vigorosamente a 20°C durante 15 horas. La solución se tornó turbia y en una suspensión acuosa cristalina blanca. La suspensión fue filtrada y lavada con THF frío y a continuación fue secada con aire o secada en vacío a 40°C para producir un producto en forma de un polvo blanco identificado como la Forma N-1 de sal de HCl de la base libre del Ejemplo 2 mediante difracción de rayos X en polvo.

20 Los patrones de difracción de rayos X en polvo calculado, híbrido y observado de la Forma N-1 de sal de clorhidrato del Ejemplo 4 se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 5

25 *Forma N-1 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 partiendo de THF*

Se suspendieron 4 g de la base libre del Ejemplo 2 en 40 ml de THF. Se añadieron 1,8 mL de solución HCl (37% acuoso) (2,2 equivalente molar) a la suspensión de la base libre del Ejemplo 2. La mezcla se tornó en una solución clara. La solución fue sembrada con una pequeña cantidad (10-50 mg) de cristales N-1 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2. La solución se tornó turbia y en una suspensión acuosa a temperatura ambiente. La suspensión acuosa fue agitada a 20°C durante 15 hr, fue filtrada y lavada con THF frío (~ 50 ml) y, a continuación, fue secada en vacío a 45°C para producir un producto en forma de un polvo blanco a un rendimiento del 95%, identificado como la Forma N-1 de sal de HCl de la base libre del Ejemplo 2.

35 Un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de clorhidrato del Ejemplo 5 se muestra en la Figura 1.

La Forma N-1 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 caracterizada mediante datos físicos

- 40 1. Los patrones PXRD simulado, experimental e híbrido de la Forma N-1 de sal de HCl se muestran en la Figura 1. Los picos PXRD característicos a temperatura ambiente son $8,7 \pm 0,1$, $12,1 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,7 \pm 0,1$, $14,6 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $21,7 \pm 0,1$, $22,8 \pm 0,1$ y $24,3 \pm 0,1$.
- 45 2. El material se funde con desproporcionación según se observa mediante DSC (Figura 7) y TGA (Figura 10). Se observa una amplia endoterma típicamente en el intervalo de aproximadamente 125 a aproximadamente 225°C mediante DSC. TGA muestra pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 100°C y una pérdida de peso de aproximadamente el 8,2% hasta aproximadamente 225°C. Una isoterma de absorción de humedad de los cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I se muestra en la Figura 13, que muestra una absorción de agua despreciable en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% de HR a 25°C.
- 50 3. Calc. mediante análisis elemental: C, 59,65; H, 6,14; N, 18,97; Cl, 8,00, encontrado: C: 59,42; H, 6,17; N, 18,87; Cl, 7,93.

55 Un espectro C-13 SSRMN de la Forma N-1 de la sal de hidrocloreuro del Ejemplo 5 se muestra en la Figura 6, con picos sustancialmente como los mostrados en la Tabla 4.

60 *Medición de difracción de rayos X de cristal único de la Forma N-1 de sal de HCl*

a: 22,50 (1) Å

65 b: 14,667 (8) Å

c: 14,96 (1) Å

ES 2 336 363 T3

V: 4405 (9) Å

Grupo de espacio: C2/c

5 D_{calc} ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$): 1,336

α : 90°

10 β : 116,78 (5)°

γ : 90°

Z: 8

15 V/Z : 551 Å³

Temperatura (°C): -50

20 R: 0,10

R: índice residual, calculado para valorar la concordancia entre las observaciones y los cálculos de los factores de estructura y usado para interpretar la exactitud del modelo

25 V o V_c : volumen de célula unitaria

Z: número de moléculas de fármaco por célula

30 Las abreviaturas anteriores se aplican también a las tablas en los Ejemplos 7 y 10.

Dimensiones de célula de híbrido

35 a: 22,73

b: 14,710

c: 15,04

40 α : 90

β : 117,13

45 γ : 90

$V(\text{Å}^3)$: 4475,02.

50 Ejemplo 6

Forma N-1 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 a partir de DMF/acetona

55 Se disolvió 1 g de la base libre del Ejemplo 2 en aproximadamente 20 mL de DMF a 35-40°C. A la solución resultante se añadió 1 mL de solución de HCl acuoso (37% en peso) (aproximadamente 5 equivalentes molares). Cristales semilla de la Forma N-1 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 fueron añadidos a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada a 20°C. Se añadieron 10 mL de acetona y la mezcla fue agitada a 20°C durante 5-15 horas. Se formó una suspensión cristalina blanca que fue filtrada y la torta de filtrado fue lavada con acetona fría. La torta húmeda fue secada en vacío a 40-45°C para producir un producto en forma de un polvo blanco identificado como la Forma N-1 de sal de HCl de la base libre del Ejemplo 2.

60 Los patrones de difracción de rayos X en polvo calculado, híbrido y observado de la sal de HCl del Ejemplo 6 se muestran en la Figura 1.

65

ES 2 336 363 T3

Ejemplo 7

Forma N-1 de sal de MSA del compuesto del Ejemplo 2 en DMF/acetona (preferente)

5 Se disolvieron 4 g de base libre del Ejemplo 2 en 30 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadió 1,0 ml de ácido metanosulfónico (MSA). La solución de base libre inicialmente clara e incolora se tornó en una solución clara amarilla. Se añadieron 50 ml de acetona. Cristales semilla de la Forma N-1 del compuesto del Ejemplo 2 en la forma de su sal de MSA fueron añadidas a la solución. La solución se tornó turbia y en una suspensión acuosa a temperatura ambiente. La suspensión acuosa fue agitada a temperatura ambiente durante 5 hr, fue filtrada y lavada con acetona fría
10 (~ 50 ml), secada en vacío a 45°C, para proporcionar un producto en forma de un polvo blanco al 95% de rendimiento, identificado como la Forma N-1 de sal de MSA de la base libre (sal 1:1).

Los patrones de difracción de rayos X en polvo calculado y observado de la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico del Ejemplo 7 se muestran en la Figura 3.

15 Un espectro C-13 SSRMN de la Forma N-1 de la sal de MSA del Ejemplo 7 se muestra en la Figura 6, con picos sustancialmente como los mostrados en la Tabla 3.

Medición de difracción de rayos X de cristal único de la sal de MSA de la Forma N-1

a: 9,818 (1) Å

25 b: 11,127 (1) Å

c: 13,004 (1) Å

α : 97,32 (1)°

30 β : 110,17 (1)°

γ = 111,48 (1)°

35 V: 1187,5 (2) Å³

Grupo de espacio: P 1 bat

40 D_{calc} (g-cm³): 1,403

Z: 2

Temperatura (°C): +22

45 R: 0,06.

Polimorfo de la Forma N-1 de la sal de MSA, caracterizado mediante datos físicos

50 1. El patrón PXRD calculado de la Forma N-1 de la sal de MSA se muestra en la Figura 3. El difractograma exhibe valores 2θ a temperatura ambiente de $10,7 \pm 0,1$, $11,7 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $19,8 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$, $22,0 \pm 0,1$, $23,0 \pm 0,1$ y $24,4 \pm 0,1$.

55 2. El material exhibe típicamente una fusión con descomposición con establecimiento de endoterma a aproximadamente 216°C, según la calorimetría diferencial de barrido (DSC) (Figura 9) y un análisis termogravimétrico (TGA) (Figura 12). El TGA muestra una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 150°C.

60 3. Calc. mediante análisis elemental: C, 54,97; H, 6,02; N, 16,72; S, 6,38, encontrado: C: 54,95; H, 6,12; N, 16,51; S, 6,28.

Ejemplo 8

Preparación de la Forma N-1 de sal de MSA del compuesto del Ejemplo 2 en alcohol de isopropilo

Se suspendieron 4,3 g de base libre del Ejemplo 2 en 40 mL de alcohol de isopropilo. Se añadieron 0,9 mL de ácido metanosulfónico (aproximadamente 1,3 eq) mientras se agitaba. La suspensión se tornó clara. La solución fue

ES 2 336 363 T3

agitada a 20°C y semillas de cristales de la Forma N-1 del compuesto del Ejemplo 2, en forma de su sal de MSA, fueron añadidas a la solución. La solución difusa resultante se tornó en una suspensión acuosa espesa en 10-20 min. La suspensión acuosa fue agitada a 20°C durante la noche, a continuación fue filtrada y la torta de filtrado fue lavada con alcohol de isopropilo frío, y fue secada en vacío a 45°C para proporcionar cristales de Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico del compuesto del Ejemplo 2 (sal 1:1).

Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de la Forma N-1 de sal de MSA del Ejemplo 8 se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 9

Preparación de la Forma N-1 de sal de MSA del compuesto del Ejemplo 2 en etanol

Se suspendieron 10 g de base libre del Ejemplo 2 en 20 mL de etanol. Se añadieron 2 mL de ácido metanosulfónico (aproximadamente 1,3 eq) mientras se agitaba. La suspensión se tornó clara. La solución fue agitada a 20°C y semillas de cristales de la Forma N-1 del compuesto del Ejemplo 2, en forma de su sal de MSA, fueron añadidas a la solución. La solución difusa resultante se tornó en una suspensión acuosa espesa en 10-20 min. La suspensión acuosa fue agitada a 20°C durante la noche, a continuación fue filtrada y la torta de filtrado fue lavada con etanol frío, y fue secada en vacío a 45°C para proporcionar cristales de la Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico del compuesto del Ejemplo 2 (sal 1:1).

Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de la Forma N-1 de sal de MSA del Ejemplo 10 se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 10

Preparación de semillas de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2

Se suspendieron 59 mg de base libre del Ejemplo 2 en aproximadamente 1 mL de etanol absoluto. Se añadieron aproximadamente 15 µL de solución HCl acuoso (37% en peso) (1,3 equivalentes molares) a la suspensión. La suspensión se tornó en una solución clara que fue agitada vigorosamente a 20°C durante al menos 1 día. Se formó una suspensión cristalina blanca que fue filtrada para recuperar la torta de filtrado que fue lavada con etanol. La torta húmeda fue secada en vacío o fue secada con aire a 40°C para producir un producto en forma de un sólido blanco (sal 1:1).

La difracción de rayos X en polvo de este producto muestra el patrón de la Figura 2.

Ejemplo 11

Preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 en adición inversa de metiletil cetona-ácido fórmico

Se añadió una solución de ácido clorhídrico (~ 37%, 14,0 g) a una suspensión acuosa de la base libre del Ejemplo 2 (35,0 g) en ácido fórmico (51,2 g, 42 mL)-metiletil cetona (MEK, 56,4 g, 70 mL) a temperatura ambiente para proporcionar una solución clara. La solución fue filtrada para retirar los sólidos insolubles y se aplicó un aclarado con MEK-HCOOH (22 mL-12 ML). El filtrado fue añadido lentamente a una solución acuosa de semillas de cristales N-4 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 (285 mg) en MEK (665 mL) mientras se agitaba a 10-12°C durante 57 minutos. La mezcla fue agitada a 11-14°C durante 2 horas. El sólido blanco fue recogido mediante filtración y fue lavado con MEK (300 mL). La torta húmeda (46 g) fue secada bajo vacío a ~ 35°C durante 22 h y, a continuación, a 50-60°C durante 3 días para proporcionar un sólido blancuzco (35,2 g, 92%) con un HPLC AP de 99,63. Forma: N-4 mediante patrón de rayos X en polvo. Solvente residual: MEK (1,68%); HCOOH (0,08%), Tamaño de partícula: D95 (9,6 µm), D90 (7,1 µm), D50 (2,5 µm) (sal 1:1).

El polimorfo de la Forma N-4, caracterizado mediante datos físicos

1. El patrón PXRD calculado de la Forma N-4 de la sal de HCl se muestra en la Figura 2. El difractograma exhibe valores 2θ a temperatura ambiente de 8.6 ± 0.1 , 10.7 ± 0.1 , 11.4 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 14.4 ± 0.1 , 15.6 ± 0.15 , 16.9 ± 0.1 y 23.4 ± 0.1 .
2. El material se funde con descomposición típicamente en el intervalo de aproximadamente 130 a aproximadamente 220°C (variable), tal como se muestra mediante DSC (Figura 8). La curva de un análisis termogravimétrico (TGA) (Figura 11) muestra una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 125°C. Una isoterma de absorción de humedad de los cristales N-4 de la base libre I se muestra en la Figura 14, que muestra una absorción de agua despreciable en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% de HR a 30°C.

ES 2 336 363 T3

3. Calc. mediante análisis elemental: C, 59,65; H, 6,14; N, 18,97; Cl, 8,00, encontrado: C: 59,64; H, 6,16; N, 18,84; Cl, 7,93.

5 Un espectro C-13 SSNMR de la Forma N-4 de la sal de HCl del Ejemplo 10 se muestra en la Figura 5, con picos sustancialmente como los mostrados en la Tabla 3.

Medición de la difracción de rayos X de cristal único de la Forma N-4 de la sal de HCl

10 a: 20,9498 (5) Å

b: 13,8719 (3) Å

15 c: 7,9133 (2) Å

α : 90°

β : 100,052 (1)°

20 γ : 90°

V: 2264,4 (1) Å³

25 Grupo de espacio: P2₁/n

D_{calc}(g-cm³): 1,2999

Z: 4

30 Temperatura (°C): +22

R: 0,06.

35 Ejemplo 12

Preparación de cristales de la Forma N-4 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 en adición inversa de acetona-ácido fórmico

40 Se añadió una solución de ácido clorhídrico (~ 37%, 9,9 g) a una suspensión acuosa de la base libre del Ejemplo 2 (30,0 g) en ácido fórmico (54,8 g, 45 mL)-acetona (71,2 g, 90 mL) a temperatura ambiente para proporcionar una solución clara. La solución fue filtrada para retirar los sólidos insolubles. El filtrado fue añadido lentamente a una suspensión acuosa de semillas de cristales N-4 de la sal de HCl de la base libre del Ejemplo 2 (300 mg) en acetona (540 mL), mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido blanco fue recogido mediante filtración y fue lavado con acetona (320 mL). La torta húmeda (37 g) fue secada bajo vacío a ~ 50°C durante 20 h para proporcionar un sólido blancuzco (30,95 g, 94%) con un HPLC AP de 99,61. Forma: N-4 mediante patrón de rayos X en polvo. Solvente residual: acetona (1,1%); HCOOH (0,37%), Tamaño de partícula: D95 (76,4 µm), D90 (50,8 µm), D50 (6,1 µm) (sal 1:1).

50 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de este producto se muestran en la Figura 2.

55 Ejemplo 13

Preparación de cristales de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 en ácido fórmico y acetona o ácido fórmico y MEK

60 Una solución de ácido clorhídrico (~37%, 14,0 g) (1,6 equivalentes molares) fue añadida a una solución de base libre del Ejemplo 2 (35 g) en ácido fórmico (52,5 mL)-acetona (115,5 mL) (o MEK). Semillas de cristales N-4 de la sal de HCl de la base libre del Ejemplo 2 son añadidas a la mezcla. La solución fue filtrada para retirar sólidos insolubles. Se añade acetona (630 mL) (o MEK) a la mezcla y la mezcla es agitada a 10-20°C durante 2-10 horas.

65 Como alternativa, la solución de la base libre puede ser añadida a la combinación de acetona (o MEK)/HCl/semillas de N-4 para efectuar una precipitación de cristales pequeños de la Forma N-4.

ES 2 336 363 T3

Un sólido blanco es recogido mediante filtración y es lavado con MEK o acetona fría. La torta húmeda es secada bajo vacío a 40-45°C para proporcionar cristales de la Forma N-4 como un sólido blanco.

5 2. Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de este producto se muestran en la Figura

Ejemplo 14

10 *Preparación de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 (sistema DMA/acetona o DMA/MEK)*

15 Se disolvieron 45 g de base libre del Ejemplo 2 en 180 ml de DMA a 65°C. Se añadieron 15 g de solución de HCl (37%) (1,4 equivalentes molares). Se añadieron 240 mg de semillas de la Forma N-4 de la sal de HCl del Ejemplo 2 a la solución de HCl. Se añadieron 900 mL de acetona o MEK y la mezcla fue agitada a 20°C durante 5 a 6 horas.

Como alternativa, la solución de la base libre en DMA puede ser añadida a la combinación de mezcla acetona (o MEK)/HCl/semillas de la Forma N-4 para efectuar una precipitación de cristales pequeños de la Forma N-4.

20 La suspensión acuosa fue filtrada y la torta húmeda fue lavada con MEK o acetona fría y fue secada bajo vacío a 40-45°C. Se obtuvo un polvo cristalino blanco a 96% de rendimiento (sal 1:1).

25 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de este producto se muestran en la Figura

Ejemplo 15

30 *Preparación de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 (sistema DMF-acetona, más preferente)*

35 Una solución de ácido clorhídrico (~37%, 25,4 g) fue añadida a una suspensión acuosa de la base libre del Ejemplo 2 (81,0 g) en dimetil formamida (DMF) (612 g, 648 mL) a 20-25°C para proporcionar una solución amarilla clara, después de 20-30 minutos de agitación. A continuación, la solución fue filtrada con pulido para retirar el sólido insoluble y el filtro fue aclarado con DMF (10-20 mL). A continuación, una suspensión acuosa de semillas de la Forma N-4 de la sal de HCl del Ejemplo 2 (1,6 g) en acetona (769 g, 972 mL) fue añadida al filtrado mientras se agitaba durante 2-3 minutos. La cristalización empezó inmediatamente después de la adición. La suspensión acuosa fue agitada a 20-25°C durante 3,5 horas. El sólido blanco fue recogido mediante filtración y fue lavado con acetona (162 mL). La torta húmeda (92 g) fue secada bajo vacío a 45-50°C durante 16 h para proporcionar un sólido blanco (85 g, 96%) con un HPLC AP de 99,73 Forma N-4 mediante patrón de rayos X en polvo. Solvente residual mediante GC: DMF (1%); acetona (1%). Tamaño de partícula: D90 30-60 µm (sal 1:1).

40 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de este producto se muestran en la Figura

Ejemplo 16

45 *Preparación de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 (en acetona)*

50 Se disolvieron 8,4 g de base libre del Ejemplo 2 en 126 ml de acetona. Se añadieron 3,7 mL de solución de HCl (37%) (2,2 equivalentes molares). Semillas de la Forma N-4 de la sal de HCl del Ejemplo 2 fueron añadidas a la solución acetona/HCl, y la mezcla fue agitada a 20-40°C durante al menos 15 horas. Se formó una suspensión acuosa cristalina blanca que fue filtrada, y la torta húmeda fue lavada con acetona fría, fue secada bajo vacío a entre 40 y 45°C para producir un sólido blanco (sal 1:1).

55 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto del Ejemplo 2 se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 17

60 *Preparación de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 (sistema DMF-acetona (más preferente) o MEK)*

65 Una solución de ácido clorhídrico (~37%, 1,4-3,2 mL) (1,1-2,2 equivalentes molares) fue añadida a una suspensión acuosa de la base libre del Ejemplo 2 (7,3 g) en aproximadamente 40 mL de dimetilformamida (DMF) (5-8 mL/g de base libre) para proporcionar una solución clara. Se añadieron 60-80 mL de acetona o MEK. A continuación, semillas de la Forma N-4 de la sal de HCl del Ejemplo 2 fueron añadidas y la mezcla fue agitada a 20°C durante 3 a 15 horas.

ES 2 336 363 T3

Se formó una suspensión acuosa cristalina sólida blanca que fue filtrada y la torta de filtrado fue lavada con acetona. La torta húmeda (92 g) fue secada bajo vacío a ~ 40-45°C para proporcionar un polvo cristalino blanco (rendimiento 95-96%) (sal 1:1).

5 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de este producto se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 18

10

Preparación de cristales de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 en etanol

Una solución de ácido clorhídrico (~37%, 0,8 mL) fue añadida a una suspensión acuosa de la base libre del Ejemplo 2 (3 g) en etanol absoluto (aproximadamente 30 mL) para proporcionar una solución clara. Semillas de cristales N-4 de la sal de HCl de la base libre del Ejemplo 2 (50 mg) fueron añadidas a la mezcla. La mezcla fue agitada a 20-40°C durante 15 horas. Se formó una suspensión acuosa cristalina blanca que fue filtrada y la torta recuperada fue lavada con etanol frío (100 mL). La torta húmeda fue secada bajo vacío a 40-50°C durante 15 h para proporcionar un sólido blanco (sal 1:1).

20 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico del Ejemplo 18 se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 19

25

Forma N-4 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 en THF

Se suspendieron 1,2 g de base libre del Ejemplo 2 en aproximadamente 10 mL de THF. Se añadieron 0,5 mL de solución HCl acuoso (37% en peso) (2,2 equivalentes molares). Cristales semilla de la Forma N-4 del compuesto del Ejemplo 2, en forma de su sal de HCl, fueron añadidos a la mezcla y la suspensión acuosa resultante fue agitada a 40°C durante 4 días o a 20°C durante 7 días. La suspensión acuosa cristalina resultante fue filtrada y lavada con THF frío, y fue secada en vacío a 40-45°C, para proporcionar un producto en forma de un polvo blanco a 95% de rendimiento, identificado como la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre (sal 1:1).

35 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico del Ejemplo 19 se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 20

40

Preparación de cristales de la Forma N-4 de sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 suspendiendo cristales de la Forma N-1

Cristales de la Forma N-1 secos, preparados según se ha descrito en el Ejemplo 4, fueron suspendidos en acetonitrilo, THF o etanol con semillas de cristales de la Forma N-4 y la suspensión fue agitada a 40°C durante 4 días y fue enfriada. La suspensión acuosa fue filtrada y la torta de filtrado fue lavada con THF o acetona fría. La torta húmeda fue secada en vacío a 40-45°C para producir un polvo cristalino blanco, identificado como cristales de la Forma N-4 (sal 1:1).

50 Los patrones de difracción de rayos X en polvo, calculado y observado, del polvo cristalino blanco resultante se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 21

55

Preparación del sesquihidrato de la Forma H1.5-3 de la sal de HCl de la base libre del Ejemplo 2

Se suspendieron 60 mg de base libre del Ejemplo 2 en 1 ml de etanol. Se añadieron 15 μ l de solución de HCl (37% acuoso) (1,25 equivalentes molares) a la suspensión de la base libre del Ejemplo 2. La mezcla se tornó en una solución turbia. Se añadieron 15 μ l adicionales de solución de HCl (37% acuoso) (1,25 equivalentes molares) a la suspensión, y la solución turbia se tornó clara. La solución fue agitada a 20°C durante 15 hr. Se obtuvo una suspensión acuosa blanca. La suspensión acuosa fue secada con aire bajo condiciones ambientales (aproximadamente 20% y 1 atm) para producir el sesquihidrato del título.

65 Las coordenadas atómicas fraccionarias para el sesquihidrato del título se muestran en la Tabla 9.

ES 2 336 363 T3

Ejemplo 22

Preparación de la Forma solvato SA-2 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2

5 15 mg de cristales de la Forma N-4 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo fueron disueltos en ~1/2 ml de 1:1 MEK/MeOH. La muestra se dejó evaporar a temperatura ambiente hasta que aparecieron cristales del solvato del título.

10 Las coordenadas atómicas fraccionarias para el solvato SA-2 del título se muestran en la Tabla 7.

Ejemplo 23

Preparación de la Forma solvato SB-2 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2

15 Se preparó una solución concentrada calentado cristales de la Forma N-4 de la sal de HCl del compuesto del Ejemplo 2 en alcohol de isopropilo, seguido por un enfriamiento a temperatura ambiente y evaporación lenta para producir el solvato del título.

20 Las coordenadas atómicas fraccionarias para el solvato SB-2 del título se muestran en la Tabla 8.

Ejemplo 24

Estudios de las formas de cristal preparadas en los Ejemplos anteriores

25 Los datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) fueron obtenidos usando un dispositivo Broker C2 GADDS (General Area Detector Diffraction System). La radiación era Cu $K\alpha$ (40 KV, 50 mA). La distancia muestra-detector era de 15 cm. Las muestras de polvo fueron colocadas en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar fue rotado durante la recogida de datos. Los datos fueron recogidos para $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$, con un tiempo de exposición de muestra de al menos 2000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes fueron integrados para crear un patrón PXRD unidimensional tradicional con un tamaño de paso de 0.02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ .

35 Los datos de rayos X de cristal único fueron recogidos en un difractómetro serie Bruker-Nonius CAD4 (Bruker Axs, Inc., Madison WI). Los parámetros de la célula unitaria fueron obtenidos mediante análisis de mínimos cuadrados de las configuraciones experimentales del difractómetro de reflexiones de 25 ángulos altos. Las intensidades fueron medidas usando radiación Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) a una temperatura constante con la técnica de muestreo θ - 2θ variable y fueron corregidos sólo para factores de polarización Lorentz. Se recogieron los contajes de fondo en los extremos del barrido durante la mitad del tiempo del barrido. Como alternativa, los datos de cristal único fueron recogidos en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos fueron realizados con el paquete de software HKL2000 en el Collect program suite R. Hoof, Nonius B. V. (1998). Cuando fue oportuno, los cristales fueron enfriados en el flujo frío de un sistema criogénico Oxford durante la recogida de datos.

45 Las estructuras fueron resueltas mediante procedimiento directos y fueron refinadas en base a reflexiones observadas usando cualquiera de entre SDP paquete de software SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia, N.Y.) con modificaciones locales de poca importancia o el paquete cristalográfico, MAXUS (maXus solution and refinement software suit: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, y K. Shankland. maXus es un programa de ordenador para la resolución y el refinamiento de estructuras cristalinas a partir de datos de difracción.

50 Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) fueron refinados mediante mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos era $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F| - |F|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ donde w es una función de ponderación apropiada basada en los errores de las intensidades observadas. Los mapas de diferencias fueron examinados en todas las etapas del refinamiento. Los átomos de hidrógeno fueron introducidos en posiciones ideales con factores de temperatura isotrópicos, pero no se varió ningún parámetro de hidrógeno.

60 Los patrones de rayos X en polvo "híbridos" simulados fueron generados tal como se describe en la literatura (Yin. S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. y Gougoutas, J. Z., American Pharmaceutical Review (2003), 6 (2), 80). Los parámetros de célula a temperatura ambiente fueron obtenidos realizando un refinamiento de célula usando el programa CellRefine.xls. La entrada al programa incluye la posición 2-theta de ca. 10 reflexiones, obtenidas del patrón de polvo experimental a temperatura ambiente; los índices Miller correspondientes, *hkl*, fueron asignados en base a los datos de cristal único recogidos a baja temperatura. Se calculó un nuevo PXRD (híbrido) (mediante cualquiera de los programas de software Alex o Lattice View) insertando la estructura molecular determinada a baja temperatura en la célula a temperatura ambiente obtenida en la primera etapa del procedimiento. Las

ES 2 336 363 T3

moléculas son insertadas en una manera que retienen el tamaño y la forma de la molécula y la posición de las moléculas con respecto al origen de la célula, pero, permite que las distancias intermoleculares se expandan con la célula.

5 Las posiciones de los picos de difracción característicos (grados $2\theta \pm 0,1$) a temperatura ambiente de los patrones PXRD mostrados en las Figuras adjuntas se basan en patrones de alta calidad recogidos con un difractor (CuK α) con un capilar rotatorio con 2θ calibrado con un NIST y otro estándar adecuado.

10 Todas las mediciones C-13 RMN de estado sólido fueron realizadas con un espectrómetro RMN Bruker DSX-400 de 400 MHz. Los espectros de alta resolución fueron obtenidos usando desacoplamiento de protones de alta potencia y la secuencia de pulsos TPPM y polarización cruzada de amplitud en rampa (RAMP-CP) con rotación en ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz. (A.E. Bennett *et al*, J. Chem. Phys. (1995), 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, J. Magn. Reson. A (1994), 110, 219-227). Aproximadamente 70 mg de la muestra, empaquetados en un rotor de circonio, de diseño tipo canasta, fueron usados para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) 15 fueron referenciados a adamantano exterior con la resonancia de alta frecuencia fijada a 38,56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, J. Magn. Reson. (1982), 48, 35-54).

20 Los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) fueron realizados en un dispositivo TA Instruments™ modelo Q1000. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) fue pesada en un platillo de aluminio y se registró exactamente con una exactitud de una centésima de miligramo, y fue transferida al DSC. El instrumento fue purgado con gas nitrógeno a 50 mL/min. Los datos fueron recogidos a entre temperatura ambiente y 300°C a 10°C/min de tasa de calentamiento. El gráfico fue realizado con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

25 Los experimentos de análisis térmico gravimétrico (TGA) fueron realizados en un dispositivo TA Instruments™ modelo Q500. La muestra (aproximadamente 10-30 mg) fue colocada en un platillo de aluminio, pesado previamente. El peso de la muestra fue medido de manera exacta y fue registrado con una exactitud de una milésima de miligramo por el instrumento. El horno fue purgado con gas nitrógeno a 100 mL/min. Los datos fueron recogidos a entre temperatura ambiente y 300°C a 10°C/min de tasa de calentamiento.

30 Las isotermas de absorción de humedad fueron recogidas en un Analizador de Vapor Simétrico VTI SGA-100 usando aproximadamente 10 mg de muestra. La muestra fue secada a 60°C hasta que se obtuvo la tasa de pérdida de 0,0005% en peso/min durante 10 minutos. La muestra fue ensayada 25°C (para base libre 1 y N-1 de sal de HCl) o 30°C (para N-4 sal de HCl) y 3 ó 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 y 95% de HR. En cada HR, el equilibrio se alcanzó cuando se consiguió la tasa de 0,0003% en peso/min durante 35 minutos o un máximo de 600 minutos. 35

40 Varias formas cristalinas de la base libre I y sus solvatos fueron preparadas y se exponen en la Tabla 1. Los datos de la célula unitaria y otras propiedades de todas las formas cristalinas de la invención están expuestos y resumidos en la Tabla 2. Los parámetros de la célula unitaria fueron obtenidos a partir de un análisis cristalográfico de rayos X de cristal único. Un informe detallado de células unitarias puede encontrarse en el Capítulo 3 de Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillian, 1968).

45 TABLA 1

Forma	Descripción
N-1 de sal de HCl	Cristal ordenado
N-4 de sal de HCl	Cristal ordenado
N-1 de sal de MSA	Cristal ordenado
SA-2	Cristal metanolato hidratado
SB-2	Cristal isopropilato hidratado
H1.5-3	Cristal sesquihidrato

60

65

TABLA 2

Datos cristalográficos														
Parámetros de célula unitaria														
Sal	Forma	%(p/p) Solvente	Solvato	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	$\alpha,^\circ$	$\beta,^\circ$	$\gamma,^\circ$	Z'	SG	R	V_m
MSA	N-1	-	Ninguno	+22	9,818(1)	11,127(1)	13,004(1)	97,32(1)	110,17(1)	111,48(1)	1	P-1	0,06	594
HCl	N-1	-	Ninguno	-50	22,50(1)	14,667(8)	14,96(1)	90	116,78(5)	90	1	C2/c	0,10	551
HCl	N-4	-	Ninguno	+22	20,9498(5)	13,8719(3)	7,9133(2)	90	100,052(1)	90	1	P2 ₁ /n	0,06	566
HCl	SA-2	9,8	1 MeOH, 1H ₂ O	-50	11,747(3)	14,233(2)	8,118(3)	105,95(2)	104,02(2)	90,80(2)	1	P-1	0,16	631
HCl	SB-2	11,5	1 IPA, 1 H ₂ O	-50	12,226(7)	14,653(5)	8,083(4)	107,31(3)	103,90(5)	85,79(4)	1	P-1	0,16	671
HCl	H1.5-3	5,8	1.5 H ₂ O	-80	12,140(1)	17,623(1)	11,983(1)	92,83(1)	96,76(1)	108,25(1)	2	P-1	0,06	602
HCl	N-1*		Ninguno	TA	22,73	14,710	15,04	90	117,13°	90	1	C2/c	na	559

* generada a partir de cálculos híbridos (refinados)

parámetros de célula para célula única e híbrida sustancialmente como los expuestos anteriormente

T (°C) es la temperatura de los datos cristalográficos

Z' es el número de moléculas de base libre l en cada unidad asimétrica (no célula unitaria)

V_m es el volumen molar, $V(\text{célula unitaria})/(Z \text{ moléculas de fármaco por celda})$

SG es el grupo de espacio cristalográfico

R es el factor R (medida de la calidad del refinamiento)

ES 2 336 363 T3

Las coordenadas atómicas fraccionarias para las diversas formas cristalinas son sustancialmente como se expone en las Tablas 4 a 9.

5 Los desplazamientos químicos de Carbono 13 SSRMN para cada forma son sustancialmente como se expone en la Tabla 3.

TABLA 3

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Desplazamientos químicos Carbono-13 SSRMN para cada una de las Formas		
N-1 MSA	N-1 HCl	N-4 HCl
6	3	4,1
8,8	7,3	6,3
10,4	12,9	12,4
14,3	15,2	14,4
20,4	19,4	17,1
24,4	24,6	21
40,3	40,5	23,5
110,3	109,8	43,1
123,5	122,3	110
126	125	122,4
126,9	127,3	125,1
129,8	128,1	128,1
132,3	131,7	129,1
135,6	136,9	130,4
138,1	142,9	131,7
139,2	147,3	134,7
148,8	162,5	135,7
163,1	167,1	138,9
172,6		147,1
		163,2
		171,8

ES 2 336 363 T3

TABLA 4

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma N-1 de sal de HCl de la base libre I a -50°C				
Nombre	x	y	z	B(iso)
CL1	-0,1274	0,7316	0,1928	2,6
O11	-0,0911	0,3308	0,0631	3,0
O25	0,0768	1,0932	0,1927	2,5
N3	-0,0789	0,5597	-0,1360	1,4
N-4	-0,0726	0,6044	-0,2111	2,0
N6	-0,0627	0,7370	-0,1109	2,0
N-12	-0,1338	0,2956	-0,1016	2,4
N-16	-0,0670	0,7356	0,0417	1,5
N28	0,1170	0,9587	0,2589	2,6
C1	-0,0898	0,4443	-0,0493	1,3
C2	-0,0889	0,4657	-0,1398	1,5
C5	-0,0632	0,6929	-0,1963	2,5
C7	-0,0689	0,6963	-0,0354	2,2
C8	-0,0755	0,5942	-0,0480	1,7
C9	-0,0808	0,5253	0,0083	1,0
C10	-0,1055	0,3490	-0,0243	1,8
C13	-0,1599	0,2059	-0,0880	3,3
C14	-0,2373	0,2200	-0,1225	6,2
C15	-0,2651	0,1334	-0,1018	8,3
C17	-0,0610	0,8346	0,0471	1,7
C18	-0,0007	0,8710	0,1155	1,1
C19	-0,0047	0,9629	0,1264	1,0
C20	-0,0480	1,0206	0,0738	2,2
C21	-0,1086	0,9820	0,0094	2,3
C22	-0,1188	0,8899	-0,0051	1,8
C23	-0,0769	0,5314	0,1117	2,5
C24	0,0678	1,0108	0,1954	2,0
C27	-0,1847	0,8464	-0,0730	2,9
C29	0,1795	1,0002	0,3324	3,0
C30	0,2351	0,9973	0,3046	5,6

ES 2 336 363 T3

C31	0,2374	0,9376	0,3874	4,9
H61	-0,0563	0,8116	-0,1063	2,8
H121	-0,1406	0,3168	-0,1761	3,4
H161	-0,0714	0,6963	0,1014	2,5
H281	0,1109	0,8848	0,2553	3,6

TABLA 5

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre I a temperatura ambiente				
Nombre	x	y	z	B(iso)
CL	0,0341	0,7162	0,4308	5,5
O1	0,1111	1,0617	0,3458	5,4
O2	-0,2021	0,5613	-0,6888	6,5
N-1	-0,0710	0,5099	0,0187	5,0
N2	-0,0544	0,6737	0,0953	4,4
N3	-0,0913	0,5440	-0,1460	4,2
N-4	-0,0762	0,8037	-0,0894	4,3
N5	0,1228	0,9001	0,3778	4,5
N6	-0,1487	0,4216	-0,6361	5,1
C1	-0,0540	0,5768	0,1292	4,9
C2	-0,0752	0,7092	-0,0651	3,8
C3	-0,1215	0,6429	-0,3703	4,0
C4	-0,1318	0,5462	-0,4222	4,0
C5	-0,1137	0,4874	-0,2809	4,6
C6	-0,0956	0,6414	-0,1958	3,7
C7	-0,0604	0,8753	0,0446	3,9
C8	0,0035	0,8873	0,1212	3,9
C9	0,0202	0,9626	0,2399	3,8
C10	-0,0285	1,0247	0,2755	4,4
C11	-0,0924	1,0089	0,1989	4,6
C12	-0,1101	0,9344	0,0833	4,3
C13	0,0882	0,9795	0,3247	4,3
C14	0,1885	0,9076	0,4700	4,8

ES 2 336 363 T3

C15	0,2433	0,8987	0,3757	7,1
C16	0,2285	0,8180	0,4863	7,3
C17	-0,1632	0,5116	-0,5947	4,6
C18	-0,1796	0,3769	-0,7945	5,8
C19	-0,1408	0,2925	-0,8428	7,6
C20	-0,1734	0,2467	-1,0053	9,0
C21	-0,1342	0,7314	-0,4822	5,3
C22	-0,1802	0,9169	0,0035	6,0
H11	-0,0396	0,5549	0,2601	5,9
H21	-0,0375	0,7237	0,1998	5,4
H41	-0,0910	0,8303	-0,2198	5,3
H51	-0,1153	0,4087	-0,2785	5,6
H51	0,1006	0,8297	0,3463	5,5
H61	-0,1122	0,3809	-0,5485	4,0
H81	0,0407	0,8396	0,0891	4,8
H101	-0,0165	1,0872	0,3579	5,4
H111	-0,1294	1,0551	0,2302	5,4
H141	0,1928	0,9796	0,5314	5,9

TABLA 6

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma N-1 de sal de MSA de la base libre I a temperatura ambiente				
Nombre	x	y	z	B(iso)
S1	-0,2392	-0,0718	0,2812	3,9
O19	-0,3458	0,3140	0,5245	3,9
O25	0,1495	0,5491	-0,1489	4,5
O96	-0,0747	-0,0117	0,2977	7,2
O97	-0,3175	0,0086	0,2347	6,2
O98	-0,3273	-0,2110	0,2187	6,2
N2	0,0159	0,2025	0,2128	3,5
N-4	0,0134	0,1493	0,0309	4,3
N5	0,0858	0,2860	0,0493	3,4
N-10	0,1369	0,4167	0,3376	3,1

ES 2 336 363 T3

	N20	-0,4171	0,1644	0,3592	3,7
5	N26	0,3707	0,6920	0,0118	3,9
	C1	0,0952	0,3375	0,2357	2,9
	C3	-0,0185	0,1153	0,1135	4,0
10	C6	0,1200	0,3448	-0,0287	3,8
	C7	0,1918	0,4820	0,0194	3,3
	C8	0,2006	0,5099	0,1308	3,1
15	C9	0,1335	0,3851	0,1494	2,9
	C11	0,0777	0,3716	0,4202	2,8
	C12	-0,0828	0,3343	0,3948	3,0
20	C13	-0,1378	0,3039	0,4767	2,8
	C14	-0,0287	0,3161	0,5846	3,3
	C15	0,1288	0,3502	0,6066	3,4
25	C16	0,1867	0,3782	0,5256	3,2
	C17	0,3599	0,4139	0,5526	4,5
	C18	-0,3085	0,2627	0,4558	3,0
30	C21	-0,5877	0,1142	0,3265	4,7
	C22	-0,6743	-0,0158	0,3494	6,0
35	C23	-0,6918	-0,0137	0,2327	5,2
	C24	0,2358	0,5773	-0,0471	3,4
	C27	0,4320	0,7945	-0,0402	4,8
40	C28	0,5627	0,7822	-0,0713	6,1
	C29	0,5061	0,6520	-0,1574	6,3
	C30	0,2560	0,6437	0,2098	4,3
45	C99	-0,2317	-0,0630	0,4193	5,7
	H21	-0,0223	0,1622	0,2752	3,7
50	H101	0,2234	0,5211	0,3609	3,3
	H201	-0,3748	0,1234	0,3044	4,1
	H261	0,4413	0,7077	0,1023	4,0

55

60

65

ES 2 336 363 T3

TABLA 7

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma SA-2 de la sal de HCl de la base libre I a -50°C					
Átomo	x	y	z	Ocupación*	B(iso)
CL1	-0,3428	0,2986	0,4057		4,0
O11	0,1415	-0,1288	0,0915		3,9
O25	-0,1148	0,6339	0,9119		3,5
O97	-0,1278	0,2166	0,2592		3,5
O99	-0,6027	0,1956	0,2912		6,9
N3	0,1841	0,0359	0,6720		2,1
N-4	0,2227	0,0672	0,8548		3,0
N6	0,1458	0,2173	0,8268		2,7
N-12	0,2592	-0,1971	0,2792		2,7
N-16	0,0417	0,2432	0,5638		2,2
N26	-0,2462	0,5099	0,7277		2,9
C1	0,1709	-0,0518	0,3977		1,9
C2	0,2115	-0,0502	0,5723		2,1
C5	0,2016	0,1581	0,9223		3,1
C7	0,1021	0,1869	0,6506		1,8
C8	0,1275	0,0916	0,5638		1,9
C9	0,1185	0,0380	0,3895		2,3
C10	0,1872	-0,1291	0,2423		2,3
C13	0,2931	-0,2744	0,1384		3,6
C14'	0,4246	-0,2681	0,1706	0,4	3,2
C14	0,3896	-0,2366	0,0787	0,6	5,5
C15'	0,4489	-0,1753	0,1127	0,4	4,9
C15	0,5057	-0,1862	0,2099	0,6	6,8
C17	0,0494	0,3502	0,6400		2,0
C18	-0,0449	0,3928	0,6869		2,1
C19	-0,0398	0,4954	0,7501		1,9
C20	0,0607	0,5480	0,7619		2,8
C21	0,1563	0,5053	0,7135		2,8
C22	0,1506	0,4021	0,6486		2,3
C23	0,0726	0,0704	0,2292		2,5
C24	-0,1395	0,5477	0,7991		2,3
C27	-0,3462	0,5629	0,7636		3,4
C28	-0,3912	0,5530	0,9148		5,9
C29	-0,4584	0,5075	0,7298		5,0

ES 2 336 363 T3

C30	0,2530	0,3528	0,5864		4,2
C98	-0,5787	0,0988	0,2738		7,5
H21	0,2597	-0,1054	0,6260		3,6
H51	0,2303	0,1880	1,0674		4,2
H121	0,2948	-0,1958	0,4160		4,2
H161	-0,0156	0,2110	0,4308		3,8
H261	-0,2643	0,4358	0,6360		4,0
La ocupación es 1 si no se indica lo contrario					

TABLA 8

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma SB-2 de sal de HCl de la base libre I a -50°C				
Átomo	x	y	z	B(iso)
CL	-0,3194	0,3110	0,3979	3,3
O12	0,1098	-0,1439	0,0940	2,8
O25	-0,1316	0,6306	0,8958	3,8
O96	-0,1083	0,2272	0,2612	3,0
O99	-0,5607	0,2241	0,3457	7,8
N-1	0,1740	0,0347	0,6778	1,6
N2	0,2104	0,0654	0,8632	1,8
N-4	0,1532	0,2174	0,8323	2,6
N-13	0,2301	-0,2130	0,2814	1,9
N-17	0,0517	0,2466	0,5651	1,8
N24	-0,2474	0,5107	0,7138	2,5
C3	0,2010	0,1560	0,9256	2,9
C5	0,1066	0,1875	0,6510	1,6
C6	0,1235	0,0878	0,5664	1,7
C7	0,1131	0,0337	0,3959	1,8
C8	0,1525	-0,0608	0,4036	1,0
C9	0,1907	-0,0578	0,5837	2,0
C10	0,0678	0,0602	0,2234	1,7
C11	0,1616	-0,1381	0,2479	1,4
C14	0,2639	-0,2961	0,1402	2,3
C15	0,3837	-0,2824	0,1328	5,6

ES 2 336 363 T3

5
10
15
20
25
30
35

C16	0,4181	-0,1943	0,1049	6,8
C18	0,0563	0,3514	0,6400	1,1
C19	0,1511	0,4008	0,6614	2,0
C20	0,1524	0,4993	0,7188	2,5
C21	0,0497	0,5468	0,7668	2,6
C22	0,2534	0,3490	0,6029	3,5
C23	-0,0448	0,3958	0,6813	2,1
C24	-0,0409	0,4935	0,7394	1,3
C26	-0,3474	0,5677	0,7526	3,1
C27	-0,4538	0,5122	0,7195	3,2
C28	-0,3826	0,5649	0,9102	4,3
C29	-0,1469	0,5490	0,7925	2,3
C96	-0,5012	0,0658	0,2076	6,1
C97	-0,6246	0,0925	0,4159	6,4
C98	-0,5233	0,1304	0,3770	5,2
H41	0,1522	0,2938	0,9032	3,6
H131	0,2640	-0,2097	0,4205	2,9
H171	-0,0007	0,2159	0,4327	2,8
H241	-0,2581	0,4367	0,6200	3,5

40
45
50
55
60
65

TABLA 9

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma H1.5-3 de sal de HCl de la base libre I a -80°C					
Nombre	x	y	z	Ocupación*	B(iso)
CL1	0,5892	0,3099	0,5880		8
CL2	-0,0317	0,1959	-0,0352		4,6
O17	0,6731	0,0637	0,2945		3,4
O23	-0,1865	-0,0509	0,6484		3,9
O47	1,1805	0,5785	-0,1968		3,5
O53	0,3028	0,4127	0,1618		3,3
O97	0,2355	0,2145	0,3610		5,5
O98	0,1189	0,2770	0,1935		3,9
O99	0,4729	0,2641	0,3288		4,8
N-1	0,1843	0,2548	0,6420		3,2

ES 2 336 363 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

N3	03402	0,2074	0,6047		2,7
N8	0,1235	0,1745	0,6554		2,7
N-10	0,3390	0,0760	0,6099		2,6
N-18	0,5571	0,1402	0,2550		2,8
N24	-0,1614	0,0332	0,8085		3,2
N31	0,6409	0,7268	0,1112		3,0
N33	0,8061	0,6873	0,0833		2,7
N38	0,5903	0,6475	0,1331		2,6
N-40	0,8226	0,5613	0,1034		2,6
N-48	1,0561	0,6489	-0,2397		2,8
N54	0,3170	0,5120	0,2994		3,0
C2	0,2863	0,2651	0,6168		3,0
C4	0,2817	0,1287	0,6158		2,3
C5	0,0769	0,0408	0,6513		2,8
C6	-0,0172	0,0656	0,6821		2,6
C7	0,0158	0,1492	0,6845		2,8
C9	0,1647	0,1094	0,6372		2,4
C11	0,4587	0,0958	0,5837		2,6
C16	0,5518	0,1136	0,6728		2,8
C15	0,6634	0,1255	0,6448		3,4
C14	0,6805	0,1203	0,5319		3,0
C13	0,5865	0,1061	0,4452		2,3
C12	0,4756	0,0941	0,4708		2,2
C17	0,6093	0,1015	0,3255		2,6
C19	0,5700	0,1403	0,1362		3,1
C20	0,6825	0,1891	0,0997		6,8
C21	0,5763	0,2148	0,0824		6,5
C23	-0,1288	0,0110	0,7108		3,0
C25	-0,2663	-0,0162	0,8493		4,0
C26'	-0,2650	0,0038	0,9675		6,6
C26	-0,2371	-0,0699	0,9408		5,1
C27	-0,1731	-0,0230	1,0502		7,3
C28	0,0758	-0,0450	0,6381		3,4
C32	0,7428	0,7399	0,0864		3,0

ES 2 336 363 T3

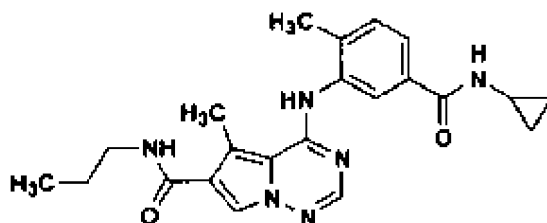
5	C34	0,7568	0,6095	0,1016		2,3
	C35	0,5568	0,5146	0,1448		2,4
	C36	0,4588	0,5359	0,1721		2,4
	C37	0,4835	0,6186	0,1635		2,8
10	C39	0,6401	0,5854	0,1233		2,3
	C41	0,9441	0,5878	0,0821		2,7
	C46	1,0342	0,6090	0,1737		2,8
15	C45	1,1486	0,6299	0,1504		3,4
	C44	1,1709	0,6296	0,0399		3,1
	C43	1,0813	0,6114	-0,0503		2,4
20	C42	0,9669	0,5895	-0,0289		2,4
	C47	1,1100	0,6117	-0,1674		2,6
	C49	1,0702	0,6496	-0,3586		3,4
25	C50	1,1769	0,7051	-0,3955		7,2
	C51	1,0631	0,7214	-0,4142		6,4
30	C53	0,3530	0,4807	0,2105		2,7
	C55	0,2196	0,4669	0,3526		3,8
	C29	0,5327	0,1215	0,7946		4,2
35	C56'	0,2211	0,4943	0,4684	0,3	6,6
	C56	0,2588	0,4279	0,4564	0,7	5,1
	C57	0,3287	0,4873	0,5516		8,5
40	C58	0,5668	0,4308	0,1444		3,1
	C59	1,0073	0,6093	0,2945		4,2
	H31	0,4308	0,2251	0,5859		3,4
45	H101	0,2931	0,0142	0,6247		3,3
	H181	0,5061	0,1747	0,2849		3,3
	H331	0,8968	0,7077	0,0670		3,4
50	H401	0,7829	0,4980	0,1201		3,5
	H481	1,0012	0,6813	-0,2112		3,5
55	H541	0,3604	0,5746	0,3309		3,6
	H241	-0,1100	0,0910	0,8551		4,7
60	La ocupación es 1 si no se indica lo contrario					
65						

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de

5

10



15

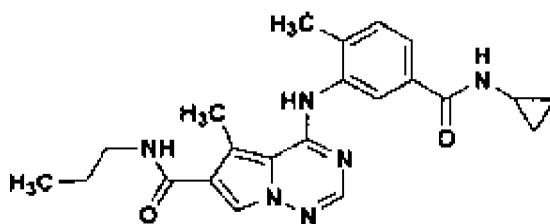
20

en la forma de una sal de la misma.

25

2. Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico cristalino de la base libre de la estructura

30



35

40

que está **caracterizada** por parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

45

Dimensiones de célula a partir de cristal único

$$a = 22,50 (1) \text{ \AA}$$

$$b = 14,667 (8) \text{ \AA}$$

50

$$c = 14,96 (1) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

55

$$\beta = 116,78 (5)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

Grupo de espacio C2/c

60

Moléculas/unidad asimétrica 1

en la que dicha forma cristalina está a aproximadamente -50°C .

65

ES 2 336 363 T3

Dimensiones de célula a partir de híbrido a temperatura ambiente

Parámetro de célula	Híbrido
a (Å)	22,73
b (Å)	14,710
c (Å)	15,04
alfa(°)	90
beta(°)	117,13
gamma(°)	90
V (Å) ³	4475,02

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

3. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 2, según es **caracterizada** por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los valores 2θ siguientes (CuK α $\lambda=1,5418$ Å) $8,7 \pm 0,1$, $12,1 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,7 \pm 0,1$, $14,6 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $21,7 \pm 0,1$, $22,8 \pm 0,1$ y $24,3 \pm 0,1$, a aproximadamente temperatura ambiente.

4. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 2, **caracterizada** por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente enumeradas en la tabla siguiente:

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma N-1 de sal de HCl de la base libre 1 a -50°C

Nombre	x	y	z	B(iso)
CL1	-0,1274	0,7316	0,1928	2,6
O11	-0,0911	0,3308	0,0631	3,0
O25	0,0768	1,0932	0,1927	2,5
N3	-0,0789	0,5597	-0,1360	1,4
N-4	-0,0726	0,6044	-0,2111	2,0
N6	-0,0627	0,7370	-0,1109	2,0
N-12	-0,1338	0,2956	-0,1016	2,4
N-16	-0,0670	0,7356	0,0417	1,5
N28	0,1170	0,9587	0,2589	2,6
C1	-0,0898	0,4443	-0,0493	1,3
C2	-0,0889	0,4657	-0,1398	1,5
C5	-0,0632	0,6929	-0,1963	2,5

ES 2 336 363 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

C7	-0,0689	0,6963	-0,0354	2,2
C8	-0,0755	0,5942	-0,0480	1,7
C9	-0,0808	0,5253	0,0083	1,0
C10	-0,1055	0,3490	-0,0243	1,8
C13	-0,1599	0,2059	-0,0880	3,3
C14	-0,2373	0,2200	-0,1225	6,2
C15	-0,2651	0,1334	-0,1018	8,3
C17	-0,0610	0,8346	0,0471	1,7
C18	-0,0007	0,8710	0,1155	1,1
C19	-0,0047	0,9629	0,1264	1,0
C20	-0,0480	1,0206	0,0738	2,2
C21	-0,1086	0,9820	0,0094	2,3
C22	-0,1188	0,8899	-0,0051	1,8
C23	-0,0769	0,5314	0,1117	2,5
C24	0,0678	1,0108	0,1954	2,0
C27	-0,1847	0,8464	-0,0730	2,9
C29	0,1795	1,0002	0,3324	3,0
C30	0,2351	0,9973	0,3046	5,6
C31	0,2374	0,9376	0,3874	4,9
H61	-0,0563	0,8116	-0,1063	2,8
H121	-0,1406	0,3168	-0,1761	3,4
H161	-0,0714	0,6963	0,1014	2,5
H281	0,1109	0,8848	0,2553	3,6

5. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 2, **caracterizada** por el patrón C-13 SSRMN de la Forma N-1 de la sal de HCl tal como se muestra en la Figura 4 y por los picos sustancialmente como se expone en la tabla siguiente:

ES 2 336 363 T3

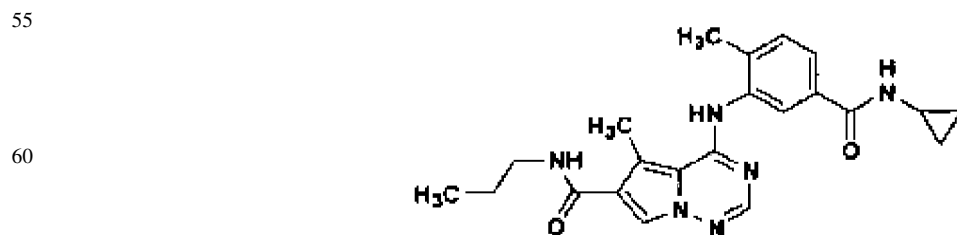
Desplazamientos químicos Carbono-13 SSRMN

	N-1 HCl
5	3
	7,3
10	12,9
	15,2
15	19,4
	24,6
	40,5
20	109,8
	122,3
	125
25	127,3
	128,1
	131,7
30	136,9
	142,9
	147,3
35	162,5
	167,1

40 6. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 2, **caracterizada** por un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente según el mostrado en la Figura 7, que tiene una endoterma en el intervalo de aproximadamente 125 a aproximadamente 225°C.

45 7. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 2, **caracterizada** por una curva de análisis térmico gravimétrico según la mostrada en la Figura 10, que tiene una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 100°C, y una pérdida de peso de aproximadamente el 8,2% hasta aproximadamente 225°C.

50 8. Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre de la estructura



65

ES 2 336 363 T3

que está **caracterizada** por parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de célula:

5
 $a = 9,818 (1) \text{ \AA}$

$b = 11,127 (1) \text{ \AA}$

10
 $c = 13,004 (1) \text{ \AA}$

$\alpha = 97,32 (1)^\circ$

15
 $\beta = 110,17 (1)^\circ$

$\gamma = 111,48 (1)^\circ$

Grupo de espacio P-1

20 Moléculas/unidad asimétrica 1

en la que la forma cristalina está a aproximadamente +22°C

25 9. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 8, **caracterizada** por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los valores 2θ siguientes (CuK α $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) $10,7 \pm 0,1$, $11,7 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $19,8 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$, $22,0 \pm 0,1$, $23,0 \pm 0,1$ y $24,4 \pm 0,1$, a temperatura ambiente.

30 10. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 8, **caracterizada** por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente enumeradas en la tabla siguiente:

35 *Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma N-1 de sal de MSA de la base libre I a temperatura ambiente*

40

Nombre	x	y	z	B(iso)
S1	-0,2392	-0,0718	0,2812	3,9
O19	-0,3458	0,3140	0,5245	3,9
O25	0,1495	0,5491	-0,1489	4,5
O96	-0,0747	-0,0117	0,2977	7,2
O97	-0,3175	0,0086	0,2347	6,2
O98	-0,3273	-0,2110	0,2187	6,2
N2	0,0159	0,2025	0,2128	3,5

55

60

65

ES 2 336 363 T3

5	N-4	0,0134	0,1493	0,0309	4,3
	N5	0,0858	0,2860	0,0493	3,4
	N-10	0,1369	0,4167	0,3376	3,1
	N20	-0,4171	0,1644	0,3592	3,7
10	N26	0,3707	0,6920	0,0118	3,9
	C1	0,0952	0,3375	0,2357	2,9
	C3	-0,0185	0,1153	0,1135	4,0
15	C6	0,1200	0,3448	-0,0287	3,8
	C7	0,1918	0,4820	0,0194	3,3
	C8	0,2006	0,5099	0,1308	3,1
20	C9	0,1335	0,3851	0,1494	2,9
	C11	0,0777	0,3716	0,4202	2,8
	C12	-0,0828	0,3343	0,3948	3,0
25	C13	-0,1378	0,3039	0,4767	2,8
	C14	-0,0287	0,3161	0,5846	3,3
	C15	0,1288	0,3502	0,6066	3,4
30	C16	0,1867	0,3782	0,5256	3,2
	C17	0,3599	0,4139	0,5526	4,5
35	C18	-0,3085	0,2627	0,4558	3,0
	C21	-0,5877	0,1142	0,3265	4,7
	C22	-0,6743	-0,0158	0,3494	6,0
40	C23	-0,6918	-0,0137	0,2327	5,2
	C24	0,2358	0,5773	-0,0471	3,4
	C27	0,4320	0,7945	-0,0402	4,8
45	C28	0,5627	0,7822	-0,0713	6,1
	C29	0,5061	0,6520	-0,1574	6,3
	C30	0,2560	0,6437	0,2098	4,3
50	C99	-0,2317	-0,0630	0,4193	5,7
	H21	-0,0223	0,1622	0,2752	3,7
55	H101	0,2234	0,5211	0,3609	3,3
	H201	-0,3748	0,1234	0,3044	4,1
60	H261	0,4413	0,7077	0,1023	4,0

65 11. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 8, **caracterizada** por un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente según el mostrada en la Figura 9, que tiene una endoterma con establecimiento de pico a aproximadamente 216°C.

ES 2 336 363 T3

12. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 8, **caracterizada** por una curva de análisis térmico gravimétrico según la mostrada en la Figura 12, que tiene una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 150°C.

5 13. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 8, **caracterizada** por el patrón C-13 SSRMN de la Forma N-1 de la sal de MSA de la base libre mostrada en la Figura 6 y por los picos sustancialmente como se expone en la tabla siguiente:

10

Desplazamientos químicos Carbono-13 SSRMN

15

N-1 MSA
6
8,8
10,4
14,3
20,4
24,4
40,3
110,3
123,5
126
126,9
129,8
132,3
135,6
138,1
139,2
148,8
163,1
172,6

20

25

30

35

40

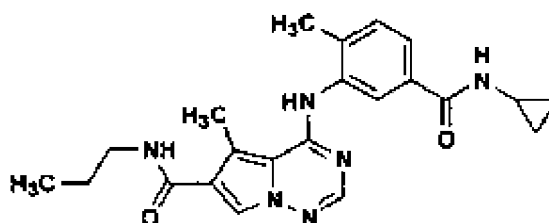
45

50

14. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura

55

60



65

ES 2 336 363 T3

que está **caracterizada** por parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de célula:

$$a = 20,9498 (5) \text{ \AA}$$

$$b = 13,8719 (3) \text{ \AA}$$

$$c = 7,9133 (2) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 100,052 (1)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

Grupo de espacio $P2_1/n$

Moléculas/unidad asimétrica I

en la que la forma cristalina está a aproximadamente $+22^\circ\text{C}$.

15. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 14, **caracterizada** por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se muestra en la tabla siguiente:

Parámetros posicionales y factores de temperatura isotrópica para la Forma N-4 de sal de HCl de la base libre I a temperatura ambiente

Nombre	x	y	z	B(iso)
CL	0,0341	0,7162	0,4308	5,5
O1	0,1111	1,0617	0,3458	5,4
O2	-0,2021	0,5613	-0,6888	6,5
N-1	-0,0710	0,5099	0,0187	5,0
N2	-0,0544	0,6737	0,0953	4,4
N3	-0,0913	0,5440	-0,1460	4,2
N-4	-0,0762	0,8037	-0,0894	4,3
N5	0,1228	0,9001	0,3778	4,5
N6	-0,1487	0,4216	-0,6361	5,1
C1	-0,0540	0,5768	0,1292	4,9
C2	-0,0752	0,7092	-0,0651	3,8

ES 2 336 363 T3

5	C3	-0,1215	0,6429	-0,3703	4,0
	C4	-0,1318	0,5462	-0,4222	4,0
	C5	-0,1137	0,4874	-0,2809	4,6
	C6	-0,0956	0,6414	-0,1958	3,7
10	C7	-0,0604	0,8753	0,0446	3,9
	C8	0,0035	0,8873	0,1212	3,9
	C9	0,0202	0,9626	0,2399	3,8
15	C10	-0,0285	1,0247	0,2755	4,4
	C11	-0,0924	1,0089	0,1989	4,6
	C12	-0,1101	0,9344	0,0833	4,3
20	C13	0,0882	0,9795	0,3247	4,3
	C14	0,1885	0,9076	0,4700	4,8
	C15	0,2433	0,8987	0,3757	7,1
25	C16	0,2285	0,8180	0,4863	7,3
	C17	-0,1632	0,5116	-0,5947	4,6
	C18	-0,1796	0,3769	-0,7945	5,8
30	C19	-0,1408	0,2925	-0,8428	7,6
	C20	-0,1734	0,2467	-1,0053	9,0
35	C21	-0,1342	0,7314	-0,4822	5,3
	C22	-0,1802	0,9169	0,0035	6,0
	H11	-0,0396	0,5549	0,2601	5,9
40	H21	-0,0375	0,7237	0,1998	5,4
	H41	-0,0910	0,8303	-0,2198	5,3
	H51	-0,1153	0,4087	-0,2785	5,6
45	H51	0,1006	0,8297	0,3463	5,5
	H61	-0,1122	0,3809	-0,5485	4,0
	H81	0,0407	0,8396	0,0891	4,8
50	H101	-0,0165	1,0872	0,3579	5,4
	H111	-0,1294	1,0551	0,2302	5,4
55	H141	0,1928	0,9796	0,5314	5,9

60 16. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 14, que tiene una difracción de rayos X en polvo que comprende los valores 2θ siguientes ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) $8,6 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $11,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,6 \pm 0,1$, $16,9 \pm 0,1$, $18,3 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ y $23,4 \pm 0,1$, a aproximadamente temperatura ambiente.

65 17. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 14, **caracterizada** por un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente según el mostrado en la Figura 8, que tiene una endoterma en el intervalo de aproximadamente 130 a aproximadamente 220°C (variable).

18. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 14, **caracterizada** por una curva de análisis térmico gravimétrico según la mostrada en la Figura 11 que tiene una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 125°C.

ES 2 336 363 T3

19. Forma cristalina según la reivindicación 14, **caracterizada** por el patrón C-13 SSRMN de la Forma N-4 de se ha definido en la base libre mostrado en la Figura 5 y por los picos sustancialmente enumerados en la tabla siguiente:

5

Desplazamientos químicos Carbono-13 SSRMN para cada una de las Formas

10

15

20

25

30

35

40

45

N-4 HCl
4,1
6,3
12,4
14,4
17,1
21
23,5
43,1
110
122,4
125,1
128,1
129,1
130,4
131,7
134,7
135,7
138,9
147,1
163,2

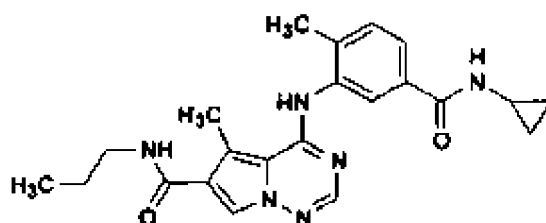
50

20. Forma cristalina según se ha definido en la reivindicación 14, que tiene una distribución de tamaño de partícula medio de 95% < 60 μm .

21. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de

55

60



65

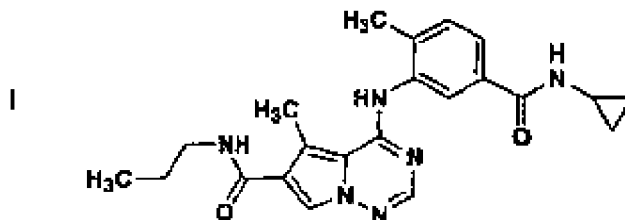
ES 2 336 363 T3

en forma de cristales de la Forma N-1 según la reivindicación 2, que comprende

- a) proporcionar una base libre que tiene la estructura

5

10



15

20

suspendida o mezclada en un solvente orgánico;

- b) hacer reaccionar la base libre con una solución acuosa de ácido clorhídrico;
- c) sembrar la mezcla de reacción con cristales de la Forma N-1 de una sal de ácido clorhídrico de dicha base libre, según la reivindicación 2; y
- d) recuperar la sal de ácido clorhídrico en la forma de cristales de la Forma N-1.

25

30

22. Procedimiento según se ha definido en la reivindicación 21, en el que la base libre es mezclada con:

- a) tetrahidrofurano; o
- b) se mezcla N,N-dimetilformamida y acetona con la mezcla de reacción sembrada.

35

23. Procedimiento según se ha definido en la reivindicación 22, en el que las semillas de cristales de la Forma N-1 de la sal de clorhidrato se preparan:

40

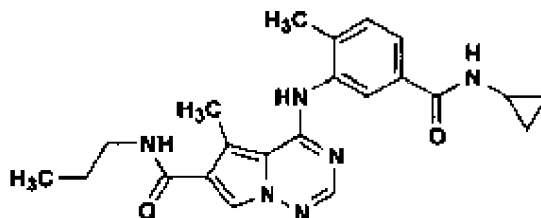
- a) suspendiendo la base libre en un solvente orgánico;
- b) hacer reaccionar la base libre con ácido de HCl acuoso; y
- c) recuperar las semillas de cristales de la Forma N-1.

45

24. Procedimiento de preparación de la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico de un compuesto que tiene la estructura

50

55



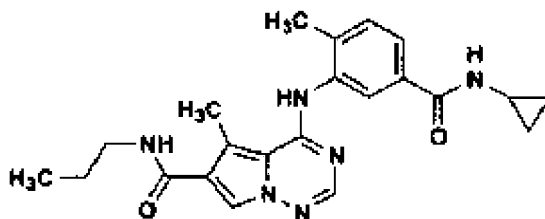
60

según la reivindicación 8, que comprende

65

ES 2 336 363 T3

- a) proporcionar una solución de una base libre que tiene la estructura



en un solvente orgánico;

- b) hacer reaccionar la base libre con ácido metanosulfónico;
c) sembrar la mezcla de reacción con cristales de la Forma N-1 de sal de ácido metanosulfónico de dicha base libre, según la reivindicación 10; y
d) recuperar los cristales de la Forma N-1 de sal metanosulfónica.

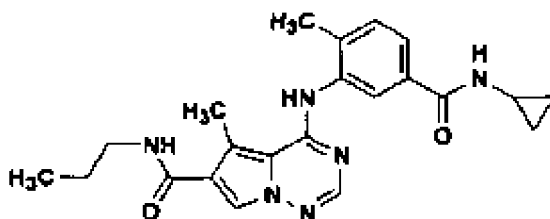
25. Procedimiento según se ha definido en la reivindicación 24, en el que el solvente orgánico es N,N-dimetilformamida, alcohol de isopropilo o etanol.

26. Procedimiento según se ha definido en la reivindicación 24, en el que el solvente orgánico es N,N-dimetilformamida, que incluye la etapa de añadir acetona a la mezcla de reacción previamente al sembrado.

27. Procedimiento según se ha definido en la reivindicación 24, en el que las semillas de cristales de la Forma N-1 se preparan:

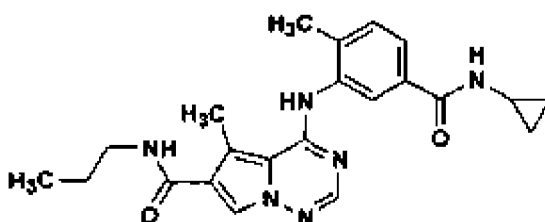
- a) suspendiendo la base libre en alcohol de isopropilo, etanol, acetato de etilo o acetonitrilo;
b) hacer reaccionar la base libre con ácido metanosulfónico; y
c) recuperar los cristales de la Forma N-1.

28. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura



en forma de cristales de la Forma N-4 según la reivindicación 14, que comprende

- a) proporcionar una suspensión acuosa de una base libre de la estructura

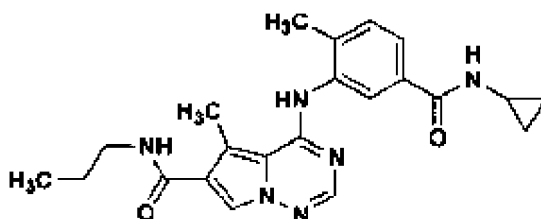


en ácido fórmico y metiletil cetona o ácido fórmico y acetona;

ES 2 336 363 T3

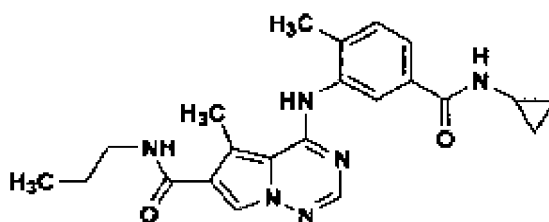
- b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la suspensión acuosa de la etapa a);
- c) opcionalmente, filtrar la mezcla de reacción resultante;
- 5 d) añadir la mezcla de reacción filtrada a una suspensión acuosa de semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de clorhidrato de dicha base libre, según se define en la reivindicación 14 en metiletil cetona o acetona, empleando el mismo solvente empleado en la etapa a); y
- 10 e) recuperar la sal de ácido clorhídrico de la base libre en forma de cristales de la Forma N-4.

29. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura



25 en la forma de cristales de la Forma N-4, tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

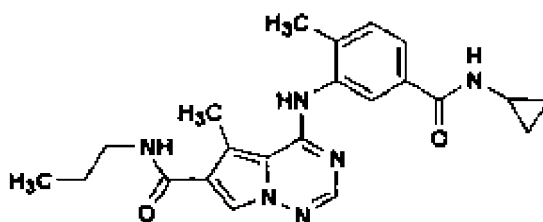
- a) proporcionar una mezcla de base libre de la estructura



40 en ácido fórmico y acetona o ácido fórmico y MEK;

- b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la mezcla de la etapa a);
- 45 c) añadir semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de clorhidrato de dicha base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 14, y acetona o MEK a la mezcla de reacción de la etapa b); y
- d) recuperar la sal de ácido clorhídrico de la base libre en la forma de cristales de la Forma N-4.

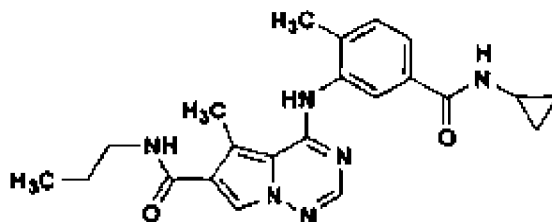
50 30. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de una base libre de la estructura



65 en la forma de cristales N-4, tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

ES 2 336 363 T3

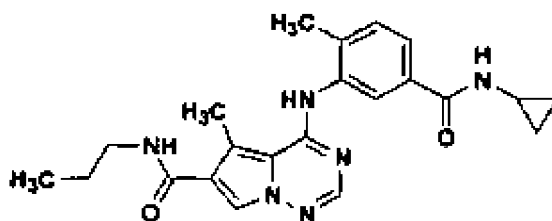
- a) proporcionar una solución de una base libre de la estructura



disuelta en N,N-dimetilacetamida a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 65°C;

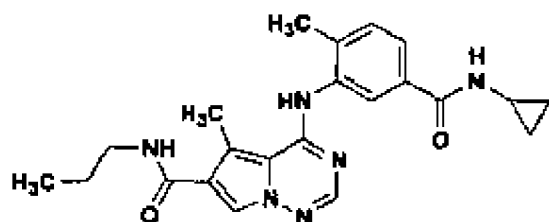
- b) proporcionar una solución de ácido clorhídrico acuoso y MEK o acetona enfriada;
- c) añadir a la solución de acetona/HCl semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 14;
- d) añadir la solución de la base libre en N,N-dimetilformamida de la etapa a), mantenida a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 65°C, en la solución MEK/HCl o acetona fría sembrada de la etapa c) mientras se agita, para formar una suspensión acuosa; y
- e) recuperar cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre.

31. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de una base libre de la estructura



en la forma de cristales N-4, tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

- a) proporcionar una solución de una base libre de la estructura

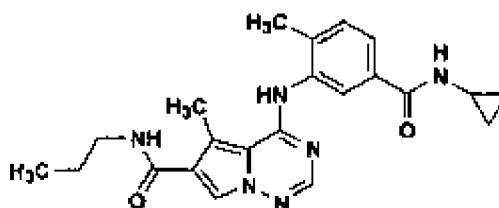


disuelta en N,N-dimetilacetamida;

- b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la solución de la etapa a) para formar una solución;
- c) añadir a la solución de la etapa b) semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 14, y acetona o MEK; y
- d) recuperar cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre.

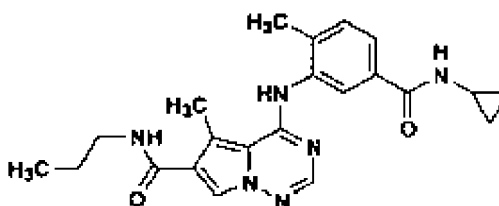
ES 2 336 363 T3

32. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de



en la forma de cristales de la Forma N-4, tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

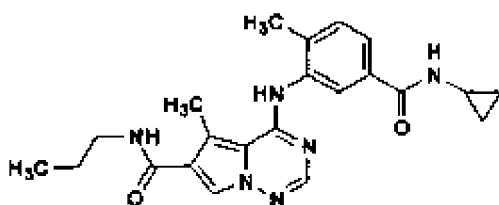
- 15 a) proporcionar una base libre que tiene la estructura



suspendida en un solvente orgánico que es tetrahidrofurano, etanol o acetona;

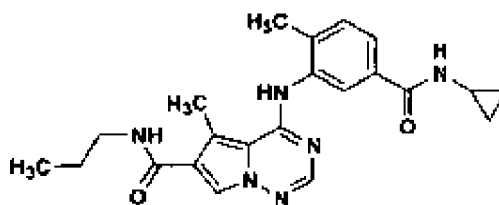
- b) hacer reaccionar la base libre en una solución acosa de ácido clorhídrico;
- 30 c) sembrar la mezcla de reacción con cristales de la Forma N-4 de una sal hidroc্লórica de dicha base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 14; y
- d) recuperar la sal de ácido clorhídrico en la forma de cristales de la Forma N-4.

33. Procedimiento de preparación de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de un compuesto que tiene la estructura



tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

- 50 a) proporcionar una solución de una base libre que tiene la estructura

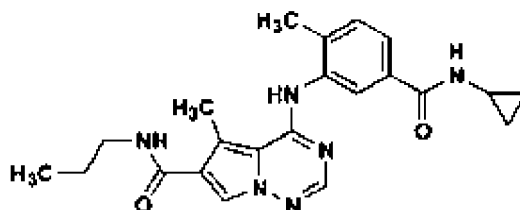


en un solvente orgánico que es acetonitrilo, THF, etanol o acetona;

- 65 b) tratar la base libre con semillas de cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de dicha base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 14; y
- c) recuperar los cristales de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico.

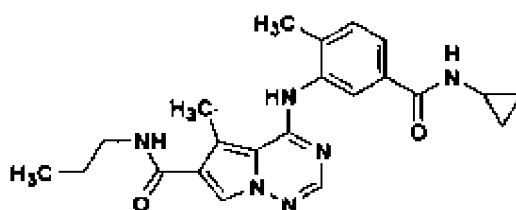
ES 2 336 363 T3

34. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de una base libre de la estructura



en la forma de cristales N-4, tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

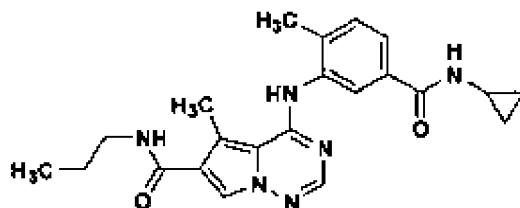
- a) proporcionar una solución de una base libre de la estructura



disuelta en ácido fórmico;

- b) proporcionar una solución de ácido clorhídrico acuoso y acetona o MEK;
- c) añadir a la solución de acetona o MEK/HCl semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 14;
- d) añadir la solución de base libre en ácido fórmico de la etapa a), mantenida a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 25°C, en la solución de acetona o MEK/HCl sembrada fría de la etapa c) mientras se agita, para formar una suspensión acuosa; y
- e) recuperar los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre.

35. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura



en la forma de cristales de la Forma N-4, tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

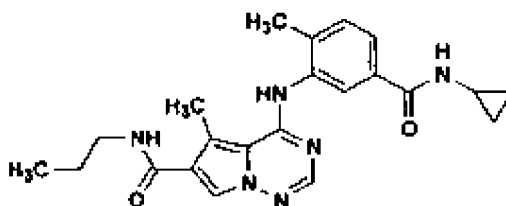
- a) proporcionar una suspensión o una solución de base libre en N,N-dimetilformamida;
- b) añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso a la suspensión de la etapa a) para formar una solución;
- c) añadir acetona o MEK a la solución de la etapa b);
- d) añadir a la mezcla de la etapa c) semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 14; y
- e) recuperar los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre.

ES 2 336 363 T3

36. Procedimiento de preparación de la sal de ácido clorhídrico de la base libre de la estructura

5

10



15

en la forma de cristales N-4, tal como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende

20

- proporcionar una suspensión acuosa de una base libre de la estructura I disuelta en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilformamida/acetona o N,N-dimetilformamida/MEK;
- añadir una solución de ácido clorhídrico acuoso y acetona o MEK a la suspensión acuosa de la etapa a) para formar una solución;
- opcionalmente, filtrar los sólidos insolubles de la solución de la etapa b);
- añadir semillas de la Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre, tal como se ha definido en la reivindicación 18, como una suspensión acuosa en acetona a la solución obtenida en la etapa c); y
- recuperar los cristales de la Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre I.

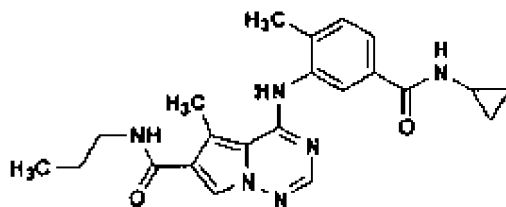
25

30

37. Forma N-1 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre

35

40



45

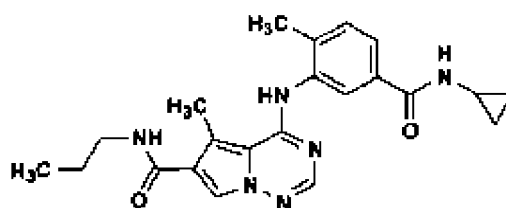
50

preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 21.

38. Forma N-1 de la sal de ácido metanosulfónico de la base libre

55

60



65

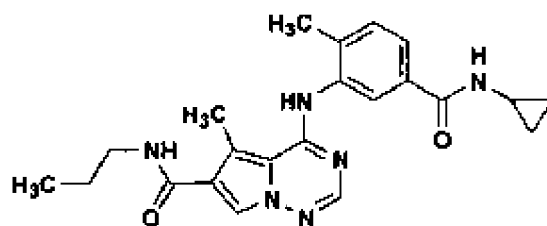
preparada tal como se ha definido mediante procedimiento de la reivindicación 24.

ES 2 336 363 T3

39. Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la base libre

5

10



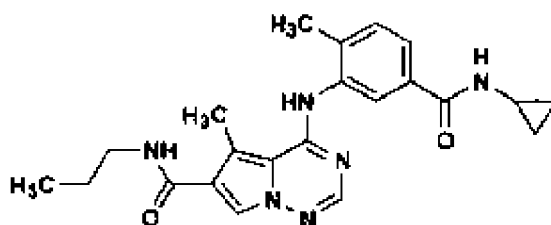
15

preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 28.

40. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la base libre

20

25



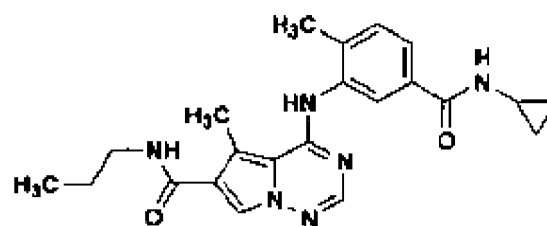
30

preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 29.

41. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la estructura

35

40



45

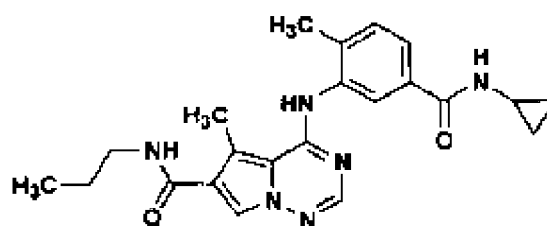
50

preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 30.

42. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la estructura

55

60



65

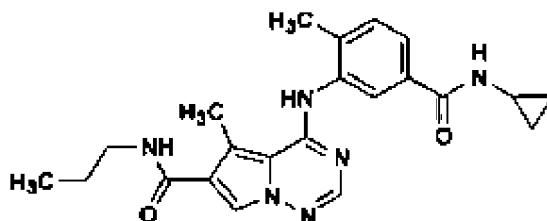
preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 31.

ES 2 336 363 T3

43. Forma N-4 de la sal de ácido clorhídrico de la estructura

5

10



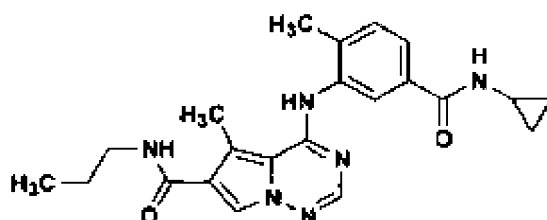
preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 32.

15

44. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la estructura

20

25



30

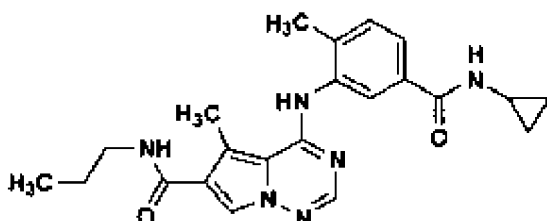
preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 33.

35

45. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la estructura

40

45



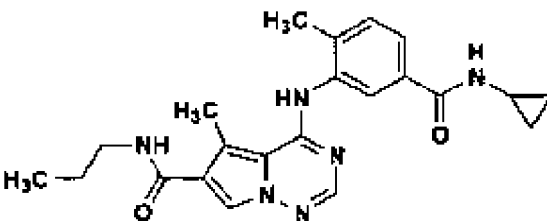
50

preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 34.

46. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la estructura

55

60

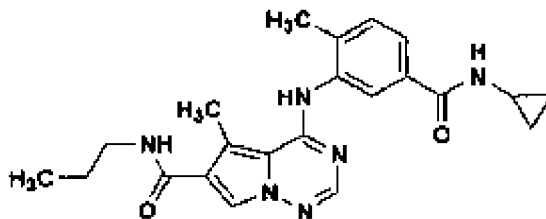


65

preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 35.

ES 2 336 363 T3

47. Forma N-4 de sal de ácido clorhídrico de la estructura



preparada tal como se ha definido mediante el procedimiento de la reivindicación 36.

48. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

49. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 2 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

50. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 14 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

51. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o 37 a 47 para preparar una composición farmacéutica para tratar un trastorno inflamatorio.

52. Uso según la reivindicación 51, en el que el trastorno inflamatorio es seleccionado de entre asma, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto *vs* huésped, arterioesclerosis y artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis gotosa y osteoartritis.

53. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno inflamatorio.

54. Compuesto según la reivindicación 53, en el que el trastorno inflamatorio es seleccionado de entre asma, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto *vs* huésped, arterioesclerosis y artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis gotosa y osteoartritis.

FIG. 1

PXRD de N-1 de sal de HCl

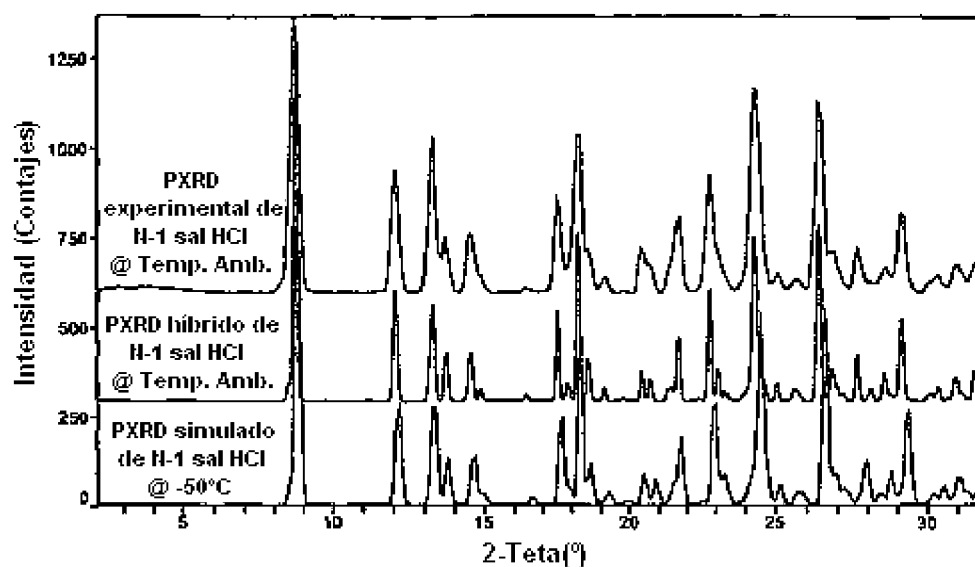


FIG. 2

PXRD de N-4 de sal de HCl

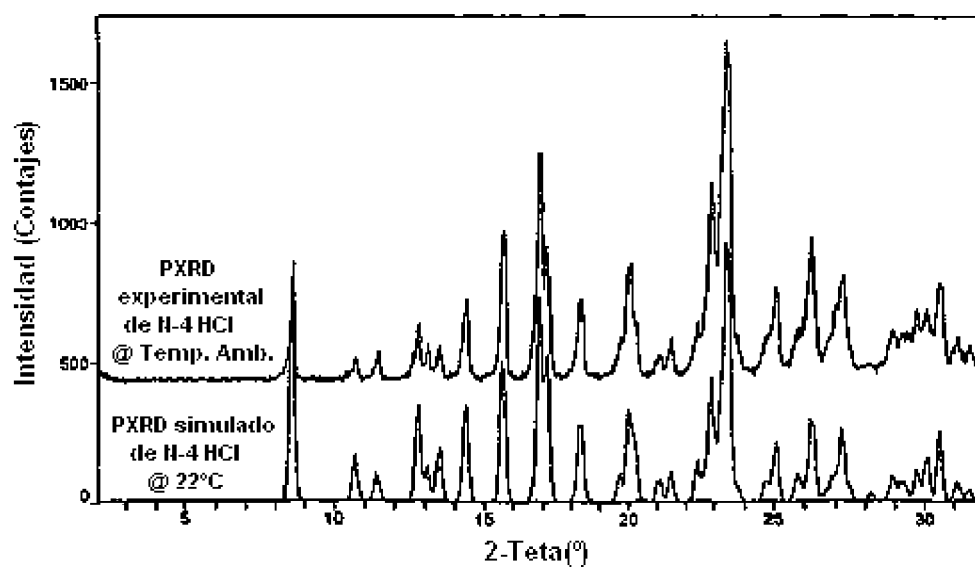


FIG. 3

PXRD de N-1 de sal de MSA

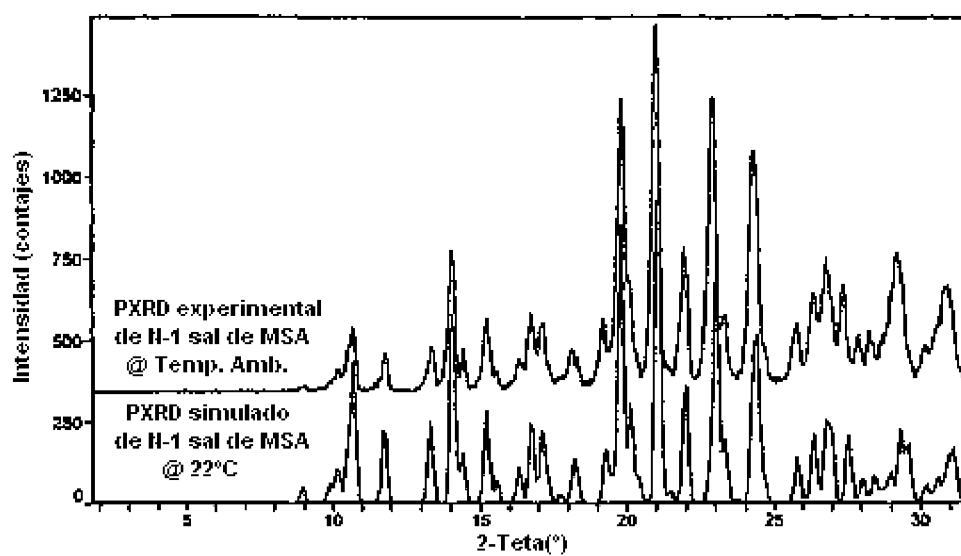


FIG. 4

Carbono-13 SSRMN de N-1 HCl

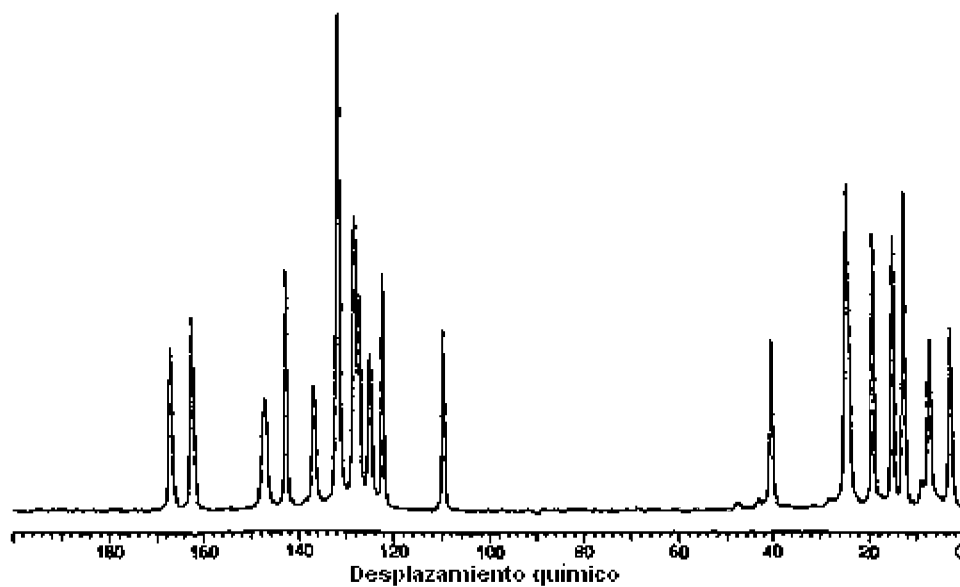


FIG. 5

Carbono-13 SSRMN de N-4 HCl

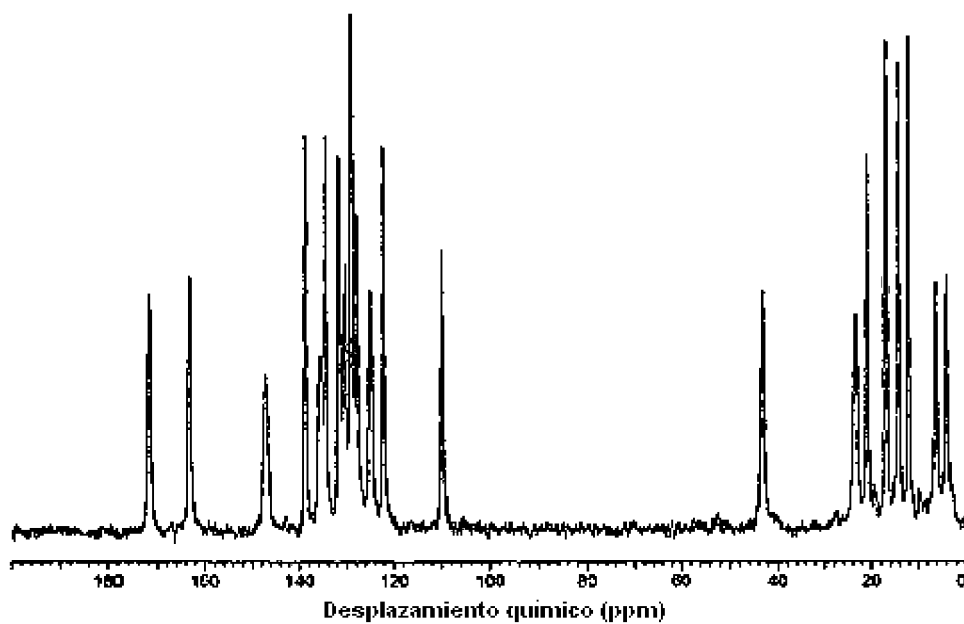


FIG. 6

Carbono-13 SSRMN de N-1 MSA

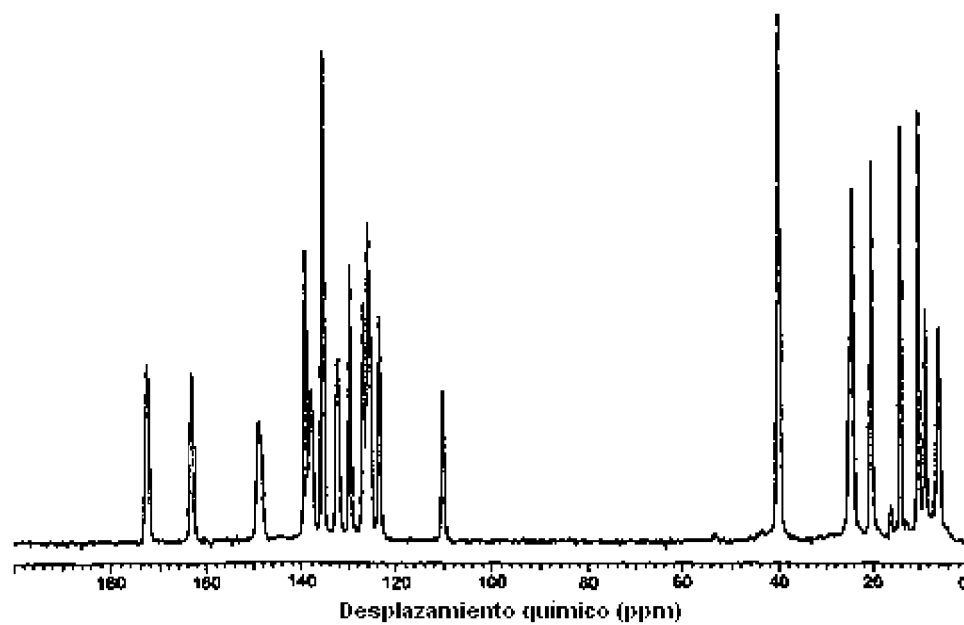


FIG. 7

DSC de N-1 de sal de HCl

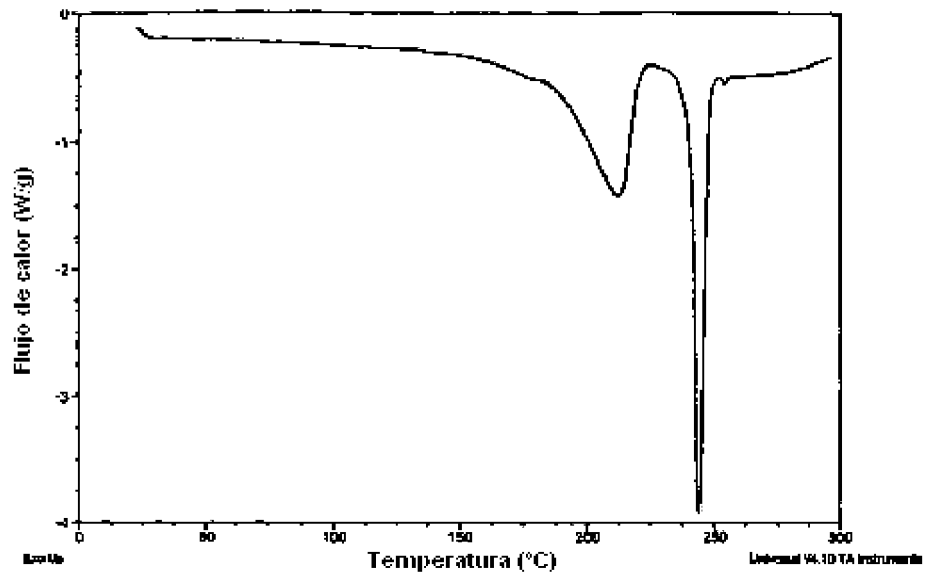


FIG. 8

DSC de N-4 de sal de HCl

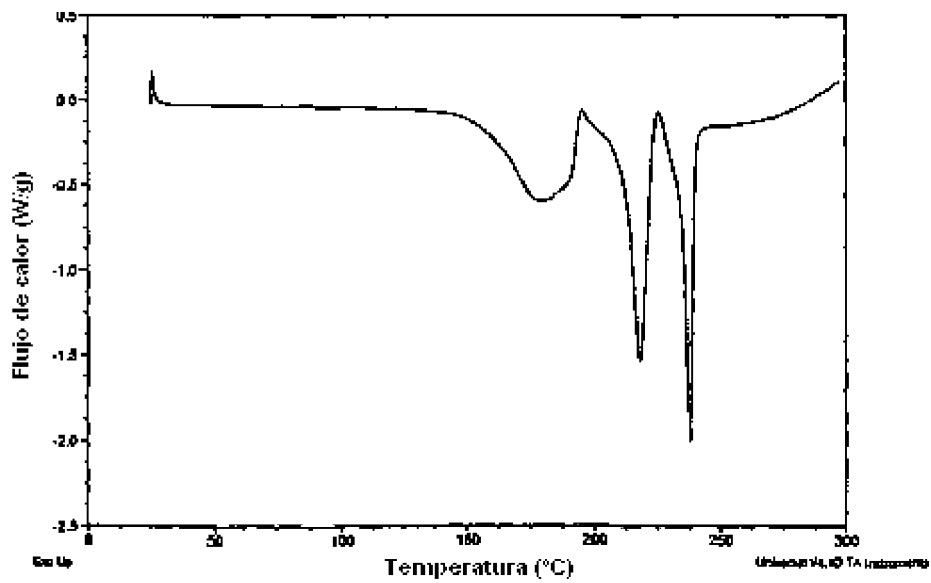


FIG. 9

DSC de N-1 de la sal

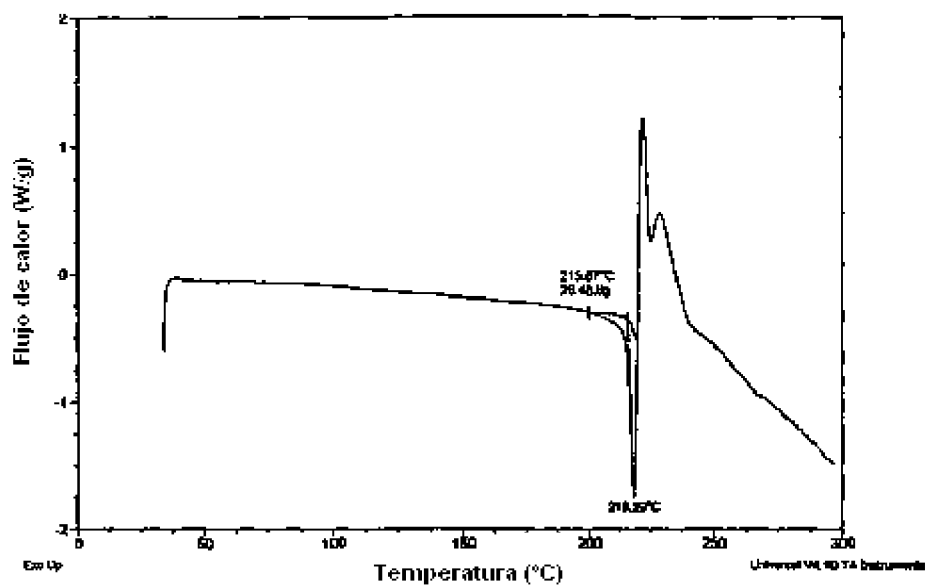


FIG. 10

TGA de N-1 de la sal

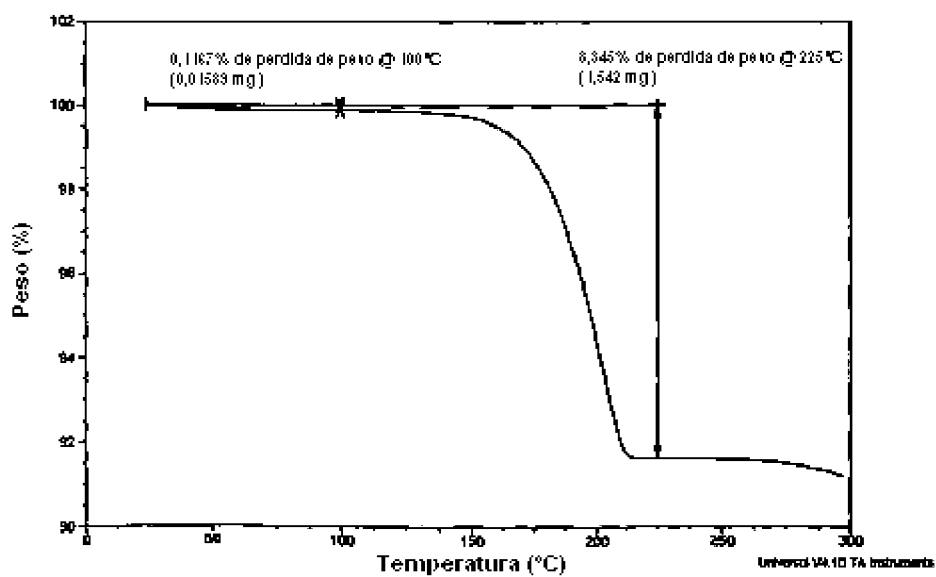


FIG. 11

TGA de N-4 de sal de HCl

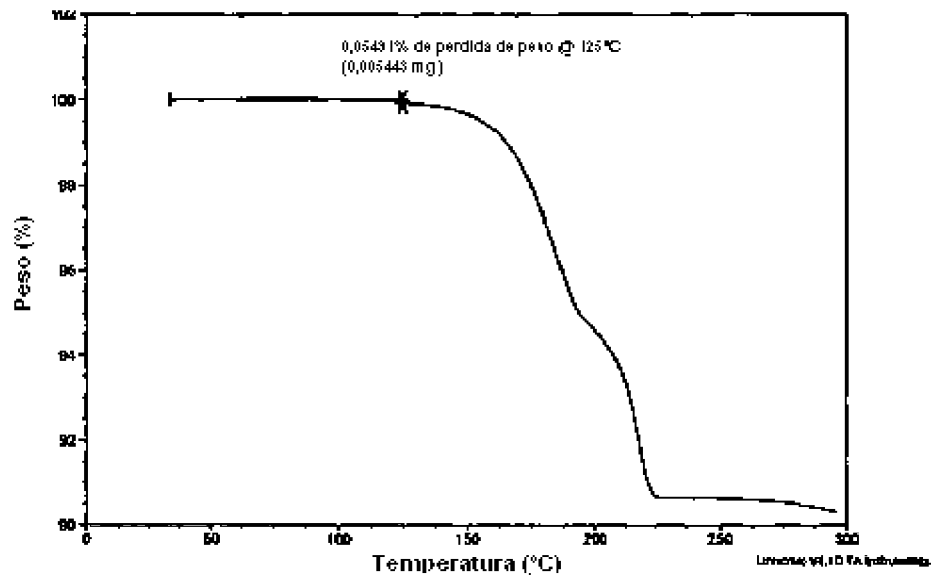


FIG. 12

TGA de N-1 de sal de MSA

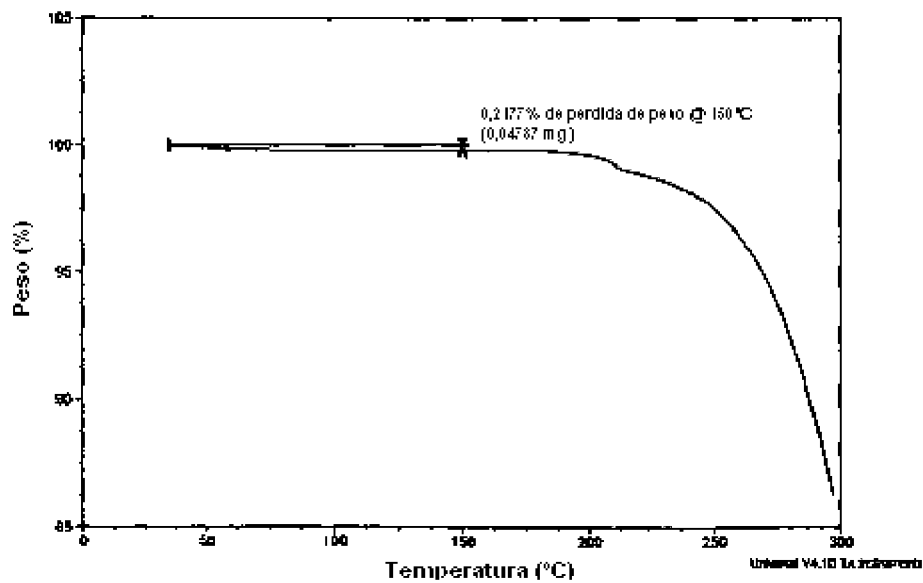


FIG. 13

Isoterma de absorción de humedad de N-1 HCl

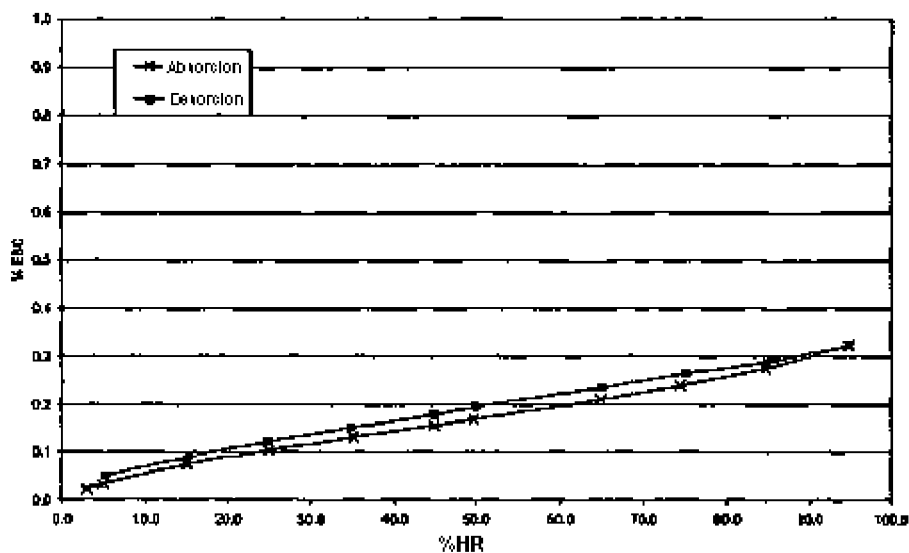


FIG. 14

Isoterma de absorción de humedad de N-4 HCl

