



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1006534-2 B1



(22) Data do Depósito: 24/03/2010

(45) Data de Concessão: 25/05/2021

(54) Título: SAL DO COMPOSTO 1, PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL DO COMPOSTO 1, E PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL MISTO DO COMPOSTO 1

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; C07D 403/04; A61K 31/525.

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2009 US 61/162,805.

(73) Titular(es): BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): GARY BARTLEY; THOMAS CLEARY; JOHN F. LANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2010028490 de 24/03/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/111381 de 30/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/09/2011

(57) Resumo: SAL DO COMPOSTO 1, PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL DO COMPOSTO 1, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL MISTO DO COMPOSTO 1 A presente revelação provê novos henii- e mbno-sais de 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-diidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Composto 1) com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Em uma realização, o ácido orgânico é um diácido orgânico C4. A presente revelação provê ainda novos métodos de preparação destes sais. Os novos hemi-sais monohidratados dos diácidos orgânicos C4 são isoestruturais e podem ser preparados com diferentes propriedades. Múltiplos ácidos podem ser utilizados simultaneamente e a proporção de ácidos pode ser variada, oferecendo assim a oportunidade de seleção dos hemi-sais do composto 1 com propriedades desejadas.

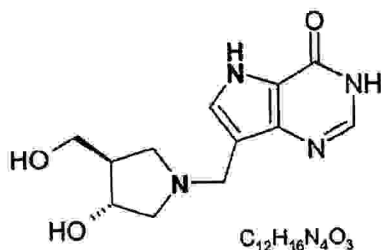
SAL DO COMPOSTO 1, PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL DO COMPOSTO 1, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL MISTO DO COMPOSTO 1

CAMPO DA REVELAÇÃO

5 A presente revelação refere-se, de modo geral, a novas formas de sal de compostos farmacêuticos e métodos de preparação destes. A presente revelação refere-se especificamente a novas formas de sal de 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-diidro-
10 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Composto 1) e métodos de preparação destes.

HISTÓRICO

A 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-diidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Composto
15 1) inibe diversas enzimas relevantes envolvidas em doenças humanas, incluindo, entre outras, a purina nucleosídeo fosforilase. A 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-diidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-
20 ona está sendo atualmente desenvolvida para o tratamento de diversas doenças humanas, incluindo, entre outras, câncer, doença mediada por células B e T, infecções bacterianas e infecções protozoárias. O uso do composto 1 é descrito na Patente Norte-Americana No. 7.553.839, aqui incorporada por referência para este ensinamento.



PM: 264,29

Muitos sais farmacêuticamente aceitáveis do composto 1 são conhecidos na literatura. Estes incluem, entre

outros, cloridratos, dicloridratos, bromidratos, hemissulfatos, p-tosilatos, fosfato, citrato, L-tartarato, L-lactato, estearato, maleato, succinato, fumarato e L-malato.

Embora diversos sais do composto 1 tenham sido descritos, muitas das formas de sal descritas apresentam propriedades que não são ideais. Por exemplo, o sal cloridrato do composto 1 demonstrou conter variantes polimórficas. Em determinados casos, pode ser desejável obter-se um sal de um composto farmacêutico sem ou com menor número de variantes polimórficas.

Sais de cristal misto são conhecidos na literatura (Kitaigorodsky, A. I., *Solid Solutions*, Springer-Verlag: Berlin, 1984). Os cristais mistos são formados quando uma nova entidade molecular substitui outra em uma estrutura cristalina sem desarranjar significativamente a célula unitária. Quando a proporção é ajustável no cristal misto, o material também é denominado uma solução sólida. Mais comumente, são pequenos ânions e cátions que podem substituir espécies similares em uma estrutura cristalina. Por exemplo, átomos de níquel e manganês podem substituir um ao outro para formar cristais mistos isomórficos contínuos no sal duplo $2\text{RbCl} \cdot \text{MCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, onde $\text{M} = \text{Ni}$ ou Mn (*J. Chem. Thermodynamics*, 28, 743, 1996). O potássio pode substituir o rubídio em arenossulfonatos (*Inorg. Chem.*, 22, 2924-2931, 1994) e diversos íons metálicos divalentes substituem um ao outro em formatos (*J. Solid State Chem.*, 57, 260-266, 1985).

Menos comumente, espécies maiores, tais como moléculas orgânicas, substituem uma à outra. Por exemplo, progesteronas, tais como 11 α -hidroxi-16 α , 17 α -epoxiprogesterona (HEP) e 16 α ,17 α -epoxiprogesterona (EP) formam cristais mistos isoestruturais até uma certa proporção (*Ind. Eng. Chem. Res.*, 45, 432-437, 2006). A sulfadimidina

fisiologicamente ativa forma cristais monoclinicos tanto com aspirina como ácido 4-aminobenzóico e cristais triclinicos tanto com ácido 2-aminobenzóico como ácido 4-aminosalicílico (*Molecular Pharmaceutics.*, 4 (3), 310-316, 2007).

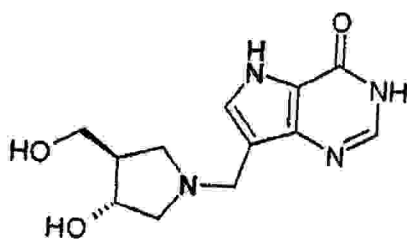
5 Similarmente, *cis*-itraconazol forma uma série de sais com ácidos C₄ (*J. Am. Chem. Soc.*, 125, pp. 8456-8457) que podem ser isomórficos. A Patente Norte-Americana No. 3.870.732 (1974) ensina que "cristais mistos" de alumínio e determinados ácidos carboxílicos podem se formar, embora não
10 seja claro se estes são estruturas isomórficas.

Sais mistos oferecem o potencial de propriedades físicas que são diferentes daquelas dos sais não-mistos isoladamente e, assim, podem ser úteis em muitas áreas, tais como na fabricação de medicamentos, cuja adequabilidade para
15 uso geralmente depende das propriedades do princípio farmacêutico ativo. Assim como os sais não mistos, os sais mistos são potencialmente polimórficos e espera-se que alguns deles sejam instáveis. Portanto, é desejável desenvolver sais estáveis que facilitarão a fabricação de sais do composto 1.

20 Existe uma necessidade na técnica de desenvolver novos sais do composto 1 com novas propriedades. A presente revelação provê novas formas de hemi- e mono-sal dos compostos 1 e métodos de síntese destes.

SUMÁRIO DA REVELAÇÃO

25 Em um primeiro aspecto, a presente revelação provê hemi- e mono-sais de 7-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil]-3,5-diidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (Composto 1) tendo propriedades aperfeiçoadas em relação às formas de sal do composto 1 na técnica anterior.



1

Em um segundo aspecto, a presente revelação provê hemi- e mono-sais do composto 1 com ácidos orgânicos.

Em um terceiro aspecto, a presente revelação provê hemi- e mono-sais do composto 1 com diácidos orgânicos C_4 . Diácidos orgânicos C_4 exemplares incluem ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido maléico, ácido L-tartárico, ácido L-aspartico, ou combinações destes. Em uma realização, o diácido orgânico C_4 é ácido succínico, ácido fumárico ou ácido L-málico. Em uma realização específica, o diácido orgânico C_4 é ácido succínico.

Em um quarto aspecto, a presente revelação provê hemi- e mono-sais do composto 1 com diácidos orgânicos C_4 que não exibem variantes polimórficas ou um número reduzido de variantes polimórficas em comparação ao sal cloridrato do composto 1 ou as formas de sal do composto 1 conhecidas na técnica. Em uma realização, o diácido orgânico C_4 é ácido succínico e o sal do composto 1 é o sal hemisuccinato monohidratado.

Em um quinto aspecto, a presente revelação provê hemi-sais do composto 1 com diácidos orgânicos C_4 mistos. Combinações exemplares de diácidos orgânicos C_4 para sais mistos do composto 1 incluem combinações de ácido succínico, ácido fumárico e ácido L-málico. Em uma realização específica, as combinações de diácidos orgânicos C_4 são ácido succínico e ácido fumérico, ácido succínico e ácido L-málico, ácido fumérico e ácido L-málico e ácido succínico, ácido

fumérico e ácido L-málico.

Em um sexto aspecto, a presente revelação provê hemi- e mono-sais do composto 1 com ácidos inorgânicos C_4 . Ácidos inorgânicos exemplares incluem ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido paratoluenossulfônico e ácido sulfúrico.

Em um sétimo aspecto, a presente revelação provê métodos de preparação de um sal do composto 1 em que o sal do composto 1 é um hemi- ou mono-sal com um ácido orgânico.

Em um oitavo aspecto, a presente revelação provê métodos de preparação de um sal do composto 1 em que o sal do composto 1 é um hemi- ou mono-sal com um diácido orgânico C_4 . Diácidos orgânicos C_4 exemplares incluem ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido maléico, ácido L-tartárico e ácido L-aspartico. Em uma realização, o diácido orgânico C_4 é ácido succínico, ácido fumárico ou ácido L-málico. Em uma realização específica, o diácido orgânico C_4 é ácido succínico.

Em um nono aspecto, a presente revelação provê métodos de preparação de um sal do composto 1 em que o sal do composto 1 é um hemi- e mono-sal do composto 1 com diácidos orgânicos C_4 que não exibem variantes polimórficas ou um número reduzido de variantes polimórficas em comparação ao sal cloridrato do composto 1 ou as formas de sal do composto 1 conhecidas na técnica. Em uma realização, o diácido orgânico C_4 é ácido succínico e o sal do composto 1 é o sal hemisuccinato monohidratado.

Em um décimo aspecto, a presente revelação provê métodos de preparação de um sal do composto 1 em que o sal do composto 1 é um hemi-sal do composto 1 com diácidos orgânicos C_4 mistos. Combinações exemplares de diácidos orgânicos C_4 para sais mistos do composto 1 incluem combinações de ácido succínico, ácido fumárico e ácido L-málico. Em uma realização específica, as combinações de diácidos orgânicos C_4 são ácido

succínico e ácido fumérico, ácido succínico e ácido L-málico, ácido fumérico e ácido L-málico e ácido succínico, ácido fumérico e ácido L-málico.

Em um décimo primeiro aspecto, a presente revelação provê métodos de preparação de um sal do composto 1 em que o sal do composto 1 é um hemi- ou mono-sal com um ácido inorgânico. Ácidos inorgânicos exemplares incluem ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido paratoluenossulfônico e ácido sulfúrico.

10 DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 provê os gráficos de DPRX das formas de sal hemifumarato, hemisuccinato e hemimalato do composto 1.

A Figura 2 provê os gráficos de CDV das formas de sal hemifumarato e hemisuccinato do composto 1.

15 A Figura 3 ilustra a interconversão entre os monohidratos e anidratos das formas de hemi-sal de ácido dicarboxílico C₄ do composto 1.

A Figura 4 provê os gráficos PXRD dos três sais mistos do composto 1.

20 A Figura 5 provê os traços de CDV dos sais mistos do composto 1. Estes sais incluem um sal hemi-(hemisuccinato, hemimalato), um sal hemi-(hemifumarato, hemimalato), um sal hemi-(hemisuccinato, hemifumarato) e uma mistura de hemisuccinato e hemimalato.

25 A Figura 6 provê os gráficos de DPRX das formas de sal hemisuccinato do composto 1.

A Figura 7 provê a varredura de micrográficos de elétrons das formas de sal hemisuccinato do composto 1.

30 A Figura 8 provê os gráficos de DPRX das formas de sal hemi(hemifumerato, hemi-L-malato), hemi(hemisuccinato, hemifumerato), hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato), hemi(1/3-succinato, 1/3 fumarato, 1/3 L-malato), hemifumerato, hemi-L-malato e hemisuccinato do composto 1.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Conforme aqui utilizados, os seguintes termos têm os significados definidos abaixo.

O termo "PFA" refere-se ao princípio farmacêutico
5 ativo.

O termo "hemi" significa que a proporção entre PFA:ácido (tanto orgânico como inorgânico) é de 2:1, respectivamente, na estrutura cristalina do sal do composto 1. No caso do sal hemisuccinato do composto 1, por exemplo, o
10 átomo de nitrogênio no anel da pirrolidina é protonado (conforme mostrado pela estrutura cristalina única do sal mono-acetato) e ambos os grupos de ácido carboxílico do ácido succínico são desprotonados. Portanto, existem duas moléculas básicas do composto 1 e uma molécula ácida de um diácido
15 orgânico C₄ na mesma célula unitária com o ácido que atua como uma ponte entre elas.

O termo "solvente orgânico inerte" refere-se a um solvente que não interfere quimicamente na reação.

O termo "isoestruturais" é utilizado para descrever
20 substâncias cristalinas que possuem o mesmo tipo de estrutura cristalina de modo que, quando uma nova entidade molecular substitui outra em uma estrutura cristalina sem desarranjar significativamente a célula unitária.

O termo "mono" significa que a proporção entre
25 PFA:ácido (tanto orgânico como inorgânico) é de 1:1, respectivamente, na estrutura cristalina do sal do composto 1. No caso do sal mono-ácido de um diácido orgânico C₄ do composto 1, por exemplo, um grupo carboxílico do diácido orgânico C₄ forma um sal com o átomo de nitrogênio no anel da
30 pirrolidina do composto 1. O outro grupo do ácido carboxílico pode ou não ter uma interação por ponte de H com outras partes da molécula básica do composto 1.

O termo "farmaceuticamente aceitável", por exemplo,

veículo farmacêuticamente aceitável, excipiente, etc., significa farmacologicamente aceitável e substancialmente atóxico ao indivíduo ao qual o composto em particular é administrado.

5 O termo "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a sais de adição de ácido convencionais ou sais de adição de base que mantêm a eficácia biológica e as propriedades dos compostos da presente revelação e são formados a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos ou bases orgânicas ou
10 inorgânicas atóxicos(as) adequado(as). Amostras de sais de adição de ácido incluem aquelas derivadas de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico e ácido nítrico e aqueles derivados de ácidos
15 orgânicos, tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico e similares. Amostras de sais de adição de base incluem aqueles derivados de amônio, potássio, sódio e
20 hidróxidos de quaternário de amônio, tais como, por exemplo, hidróxido de tetrametilamônio. A modificação química de um composto farmacêutico (por exemplo, uma droga) em um sal é uma técnica praticada por químicos farmacêuticos para obter estabilidade física e química aperfeiçoada, hidrosopicidade
25 e solubilidade dos compostos. Vide, por exemplo, H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6th Ed. 1995) nas páginas 196 e 1456-1457.

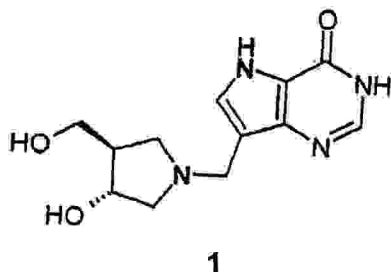
O termo "pró-fármaco" refere-se a compostos que sofrem transformação antes de exibirem seus efeitos
30 farmacológicos. A modificação química de drogas para solucionar os problemas farmacêuticos também tem sido denominada "latenciação da droga". A latenciação da droga é a modificação química de um composto biologicamente ativo para

formar um novo composto que, mediante ataque enzimático *in vivo*, liberará o composto precursor. As alterações químicas do composto precursor são tais que a alteração nas propriedades físico-químicas afetará a absorção, a distribuição e o metabolismo enzimático. A definição de latenciação de droga também foi ampliada de modo a incluir a regeneração não-enzimática do composto precursor. A regeneração ocorre como uma consequência da reação hidrolítica, dissociativa e de outras reações não necessariamente mediadas por enzima. Os termos pró-fármacos, drogas latenciadas e derivados bio-reversíveis são utilizados de forma intercambiável. Por conclusão, a latenciação envolve um elemento de lag de tempo ou componente de tempo envolvido na regeneração da molécula precursora bioativa *in vivo*.

O termo "álcool solúvel em água" refere-se a um álcool de alquila C_1-C_4 .

Sais do Composto 1

A presente revelação provê sais do composto 1 tendo a fórmula:



em que os sais do composto 1 são hemi- ou mono-sais com um ácido orgânico ou um ácido inorgânico. Em uma realização em particular, a presente revelação provê sais do composto 1 em que os sais são hemi- ou mono- sais com um ou mais diácidos orgânicos C_4 (ácidos dicarboxílicos C_4). Diácidos orgânicos C_4 exemplares incluem, entre outros, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido maléico,

ácido L-tartárico e ácido L-aspartico, ou combinações destes. Em uma realização, o diácido orgânico C₄ é ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-málico ou combinações destes. Em uma realização específica, o diácido orgânico C₄ é ácido succínico.

Conforme acima definido, sais mistos podem oferecer diferentes propriedades físicas a partir de sais não-mistos em compostos e, assim, podem ser úteis em muitas áreas, tais como a produção de várias drogas. Os sais do composto 1 variam amplamente em termos de sua adequabilidade para uso em formulações de drogas. Em uma realização, a presente revelação provê sais mistos do composto 1 com diácidos orgânicos C₄ que possuem propriedades inesperadamente desejadas para uso em formulações de drogas do composto 1. Muitos dos diácidos orgânicos C₄ acima mencionados exibem diversos polimorfos.

Muitos sais do composto 1 podem ser formados conforme aqui discutido e exemplificado na seção de Exemplos. A Tabela 1 abaixo ilustra a difração de pó por raios X (DPRX), calorimetria diferencial por varredura (CDV) e análise termogravimétrica (ATG) para determinados sais do composto 1. A difração de pó por raios X é uma técnica utilizada em amostras em pó ou microcristalina para caracterização estrutural de materiais. A calorimetria diferencial por varredura é uma técnica termoanalítica na qual a diferença na quantidade de calor necessária para aumentar a temperatura de uma amostra e da referência é medida em função da temperatura. A análise termogravimétrica é um tipo de teste realizado em amostras para determinar alterações no peso em relação às alterações na temperatura.

A Tabela 2 abaixo ilustra a difração de pó por raios X (DPRX), a calorimetria diferencial por varredura (CDV) e a análise termogravimétrica (ATG) para os sais de

diácidos orgânicos C_4 selecionados do composto 1.

As Tabelas 1 e 2 ilustram que os sais do composto 1 demonstram várias propriedades. Para fins de produção, os sais de diácido orgânico C_4 exemplares farmaceuticamente aceitáveis do composto 1 são selecionados do grupo consistindo nos ácidos succínico, fumárico, L-málico, maléico, L-tartárico e L-aspartico, ou combinações destes. Em uma realização, os sais de diácido orgânico C_4 do composto 1 são selecionados do grupo consistindo nos ácidos succínico, fumárico e L-málico ou combinações destes. Em uma realização específica, o sal do diácido orgânico C_4 do composto 1 é ácido succínico, especificamente o hemisuccínico monohidratado. Os diácidos orgânicos C_4 acima mencionados podem formar tanto mono- como hemi-sais como o composto 1.

A estequiometria do hemi-sal resulta em monohidratos estáveis facilmente produzidos, que se convertem em duas formas anidras mediante aquecimento e secagem. Estas são as formas mais preferidas. A recuperação da umidade leva à reversão ao monohidrato original. Observa-se que o sal hemisuccinato monohidratado do composto 1 não exibe polimorfos, que podem ser uma propriedade desejável na indústria farmacêutica. Além disso, o sal hemisuccinato monohidratado do composto 1 exibe características de produção favoráveis, tais como, entre outras, facilidade de cristalização e padrões de secagem reproduzíveis.

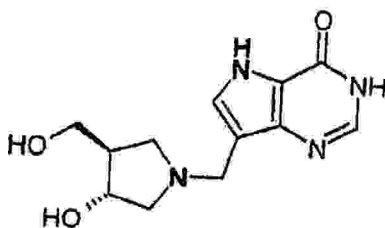
Os gráficos de DPRX das formas de sal hemifumarato, hemisuccinato e hemimalato monohidratado do composto 1 são mostrados na Figura 1. A forte similaridade entre os gráficos indica que os monohidratos são isoestruturais. Uma vez que os sais do composto 1 formam monohidratos hemi-ácidos estáveis e as estruturas cristalinas dos sais formados a partir destes ácidos são isoestruturais, novos sais cristalinos mistos podem ser preparados tendo diferentes propriedades. Esta

facilidade de preparação sugere que a proporção de ácidos pode ser continuamente variável e que múltiplos ácidos podem ser utilizados simultaneamente. Isto oferece a oportunidade de variar as proporções de diácidos orgânicos C_4 na estrutura cristalina para selecionar as propriedades desejadas do princípio farmacêutico ativo (PFA).

Os dados nas Tabelas 1 e 2 e nas Figuras 1-5 foram obtidos das formas de sal preparadas conforme descrito nos Exemplos 1-31.

Métodos de Preparação do Sais do Composto 1

A presente revelação provê ainda métodos de preparação de um sal do composto 1 tendo a fórmula:



1

Os sais da presente revelação podem ser formados utilizando sais de adição de ácido, incluindo, entre outros, ácidos inorgânicos e orgânicos. Em uma realização específica, os ácidos orgânicos são diácidos orgânicos C_4 , tais como, entre outros, ácido L-málico, ácido tumérico e ácido succínico.

Em uma realização, a presente revelação provê métodos de preparação de um hemi- ou mono-sal do composto 1 com um diácido orgânico. Três métodos exemplares de preparação são mostrados abaixo (Método 1a, 1b e 1c). O método 1a compreende as etapas de:

(a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em água com aquecimento ou em uma mistura de um álcool aquoso solúvel

em água com aquecimento, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

(b) mistura de um diácido orgânico à mistura da etapa (a);

5 (c) aquecimento da mistura da etapa (b) por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

(d) resfriamento da mistura da etapa (c) até aproximadamente 0°C ± 5°C e adição de acetonitrila à mistura;

10 e

(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o composto 1 como um hemi- ou mono-sal com um diácido orgânico.

O método 1b compreende as etapas de:

15 (a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em água com aquecimento ou em uma mistura de um álcool aquoso solúvel em água com aquecimento, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

20 (b) mistura de um diácido orgânico à mistura da etapa (a);

(c) adição de acetonitrila à mistura da etapa (b) e aquecimento da mistura resultante por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

25 (d) resfriamento da mistura da etapa (c) até aproximadamente 0°C ± 5°C; e

(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o composto 1 como um hemi- ou mono-sal com um diácido orgânico.

O método 1c compreende as etapas de:

30 (a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 e um diácido orgânico em uma mistura de água e carvão ativado com aquecimento, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

(b) filtração da mistura da etapa (a) para remover

particulados sólidos e aquecimento da solução resultante de volta a uma temperatura de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

(c) adição de um álcool solúvel em água quente à
5 mistura da etapa (b), mantendo a solução resultante a uma temperatura de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C por um período desejado e permitindo que a solução atinja a temperatura ambiente; e

(d) filtração da mistura da etapa (c) para obter o
10 composto 1 como um hemi- ou mono-sal com um diácido orgânico C₄.

Os métodos acima podem incluir tempos de retenção após uma ou mais das etapas reveladas. Além disso, nos métodos acima, quando uma etapa de aquecimento é
15 especificada, a etapa de aquecimento pode compreender o ciclo da temperatura de uma temperatura maior para uma temperatura menor duas ou mais vezes, por exemplo, de 80-40-80°C. Além disso, nos métodos acima, quando o diácido orgânico é adicionado, ele pode ser adicionado com uma quantidade da
20 forma de sal final desejada para auxiliar no processo de cristalização. Em uma realização específica dos métodos acima, o diácido orgânico é um diácido orgânico C₄, por exemplo, entre outros, ácido L-málico, ácido fumárico e ácido succínico.

25 Em uma outra realização, a presente revelação provê métodos de preparação de um hemi-sal de ácido misto com um diácido orgânico C₄. Um método exemplar compreende as etapas de:

(a) preparação de uma massa fluida de base livre do
30 composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em água com aquecimento ou em uma mistura de um álcool aquoso solúvel em água com aquecimento, por exemplo, de aproximadamente 40° até aproximadamente 85°C;

(b) mistura de uma mistura de diácidos orgânicos à mistura da etapa (a);

(c) aquecimento da mistura da etapa (b) por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 40° até 5 aproximadamente 85°C;

(d) resfriamento da mistura da etapa (c) até aproximadamente 0°C $\pm$ 5°C e adição de acetonitrila à mistura; e

(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o 10 composto 1 como um hemi-sal com a mistura de diácidos orgânicos C₄.

Em um método alternativo, na etapa (d), um álcool solúvel em água, por exemplo, etanol, pode ser substituído por acetonitrila.

15 O método acima pode incluir tempos de retenção após uma ou mais das etapas reveladas. Além disso, nos métodos acima, quando uma etapa de aquecimento é especificada, a etapa de aquecimento pode compreender o ciclo da temperatura de uma temperatura maior para uma temperatura menor duas ou 20 mais vezes, por exemplo, de 80-40-80°C. Além disso, nos métodos acima, quando o diácido orgânico é adicionado, ele pode ser adicionado com uma quantidade da forma de sal final desejada para auxiliar no processo de cristalização. Em uma realização específica dos métodos acima, a mistura de 25 diácidos orgânicos é dois ou mais dentre ácido L-málico, ácido fumárico e ácido succínico.

Em uma realização alternativa, a presente revelação provê métodos de preparação de um hemi- ou mono-sal do composto 1 com ácidos orgânicos. Em um exemplo desta 30 realização, o método compreende as etapas de:

(a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em água com aquecimento ou em uma mistura de um álcool aquoso solúvel

em água com aquecimento, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

(b) adição de um ácido orgânico à mistura da etapa (a);

5 (c) adição de acetonitrila à solução da etapa (b) e aquecimento da mistura resultante por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C;

(d) resfriamento da solução até $0 \pm 10^\circ\text{C}$; e

(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o
10 composto 1 como um hemi- ou mono-sal com um ácido orgânico.

Os métodos acima podem incluir tempos de retenção após uma ou mais das etapas reveladas. Ainda, nos métodos acima, quando uma etapa de aquecimento é especificada, a etapa de aquecimento pode compreender o ciclo da temperatura
15 de uma temperatura maior para uma temperatura menor duas ou mais vezes, por exemplo, de 80-40-80°C. Em uma realização específica dos métodos acima, o ácido orgânico é, por exemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido esteárico ou ácido acético.

20 Em outra realização alternativa, a presente revelação provê métodos de preparação de um hemi- ou mono-sal do composto 1 com ácidos inorgânicos. Dois métodos exemplares de preparação são providos abaixo (Método 1d e 1e). O método 1d compreende as etapas de:

25 (a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de um álcool solúvel em água sob condições inertes e aquecimento da massa fluida por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 75° até aproximadamente 85°C;

30 (b) adição de água à massa fluida de (a) sob a mesma temperatura para produzir uma solução homogênea de suave refluxo;

(c) retirada da mistura da etapa (b) do aquecimento

e adição de um ácido inorgânico;

(d) aquecimento da solução da etapa (c) por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 70° até aproximadamente 85°C, para produzir uma solução de suave refluxo;

(e) permitir que a solução esfrie até a temperatura ambiente e incubação por um período desejado; e

(f) filtração da mistura da etapa (e) para obter o composto 1 como um hemi- ou mono-sal com um ácido inorgânico.

O método 1e compreende as etapas de:

(a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de um álcool solúvel em água sob condições inertes e aquecimento da massa fluida por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 75° até aproximadamente 85°C;

(b) adição de água à massa fluida de (a) sob a mesma temperatura para produzir uma solução homogênea de suave refluxo;

(c) retirada da mistura da etapa (b) do aquecimento e adição de um ácido inorgânico;

(d) aquecimento da solução da etapa (c) por um período desejado, por exemplo, de aproximadamente 75° até aproximadamente 85°C para produzir uma solução de suave refluxo;

(e) permitir que a solução esfrie até a temperatura ambiente e incubação por um período desejado; e

(f) adição da solução da etapa (e) gota a gota à acetonitrila em temperatura ambiente;

(g) adição de uma quantidade extra de acetonitrila à solução da etapa (f); e

(h) filtração da mistura da etapa (g) para obter o composto 1 como um hemi- ou mono-sal com um ácido inorgânico.

Os métodos acima podem incluir tempos de retenção

após uma ou mais das etapas reveladas. Além disso, nos métodos acima, quando uma etapa de aquecimento é especificada, a etapa de aquecimento pode compreender o ciclo da temperatura de uma temperatura maior para uma temperatura menor duas ou mais vezes, por exemplo, de 80-40-80°C. Em uma realização específica dos métodos acima, o ácido inorgânico é ácido fosfórico, ácido bromídrico e ácido sulfúrico.

Os compostos da presente revelação podem ser preparados de acordo com os exemplos definidos abaixo. Os exemplos são apresentados para fins de demonstração, entre outros, da preparação dos compostos e composições desta revelação.

EXEMPLOS

De acordo com a presente revelação, os exemplos a seguir são providos para ilustrar métodos preferidos de preparação dos sais do composto 1.

Métodos Gerais

Salvo se indicado em contrário em um exemplo específico abaixo, os seguintes métodos gerais foram utilizados.

Calorimetria Diferencial por Varredura (CDV)

Os dados da CDV foram coletados utilizando-se um CDV Q2000 ou um CDV 2920 da TA Instruments. A amostra foi aquecida em um recipiente de alumínio a uma taxa de 10°C/min, até a temperatura final de 300°C.

Termogravimetria (ATG)

Os dados da ATG foram coletados utilizando-se um ATG Q5000IR ou um ATG2950 da TA Instruments. A amostra foi aquecida em um recipiente de platina a uma taxa de 10°C/min, até uma temperatura final de 300°C.

Difração de Pó por Raios X (DPRX)

Os padrões de difração de pó por raios X foram medidos em um difractômetro de pó por raios X Scintag X1

equipado com uma fonte de radiação K α 1 de cobre selada. As amostras foram escaneadas de 2° a 36° 2 θ a uma taxa de 1° por minuto com larguras de fenda de feixe incidente de 2 e 4 mm e larguras de fenda de feixe difracionadas de 0,5 e 0,2 mm.

5 Exemplo 1 - Procedimento Geral para a Preparação de Sais do Composto 1 com Hemi-Sais de Diácido Orgânico C₄ pelo Método 1a

Um procedimento geral de preparação de hemi-sais de diácido orgânico C₄ é definido abaixo. Este exemplo é
10 mostrado para a preparação do hemisuccinato monohidratado, porém o mesmo procedimento pode ser utilizado para produzir os outros sais de diácido orgânico C₄, fazendo-se pequenos ajustes.

15 Preparação do Hemisuccinato Monohidratado do Composto 1

Preparar uma massa fluida de 14,00 gramas (53,0 mmol) de base livre do composto 1, 10 gramas de água e 200 gramas de etanol. Agitar bem e aquecer até 75-80°C. Dissolver 3,44 g (29,1 mmol) de ácido succínico em 50 gramas de água
20 com pouco aquecimento (o diácido orgânico C₄ também pode ser adicionado puro ou em uma mistura de álcool aquoso). Adicionar 1/4 da solução de ácido succínico à massa fluida de base livre do composto 1 e adicionar alguns miligramas das sementes do hemisuccinato monohidratado do composto 1. Agitar
25 por 15 minutos e então adicionar o restante da solução de ácido succínico por um período de 1 hora a 75°-80°C. Submeter a partida a dois (2) ciclos de temperatura de ~79°C a ~50°C e de volta a ~79°C. Utilizar uma taxa ascendente de 0,2°C/minuto. A seguir, resfriar até 0°C $\pm$ 5°C a
30 0,2°C/minuto. Um tempo de retenção posterior é opcional. Adicionar 156 gramas de acetonitrila (200 mL) por um período de 1 hora. Um tempo de retenção posterior é opcional. Filtrar

e lavar com 20 gramas de acetonitrila: água 95:5 (% p/p). Secar a $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ de um dia para o outro sob vácuo. O rendimento esperado é de 16,3 gramas (90%).

Conforme observado acima, os cristais mistos também foram preparados. Estes incluem o hemi(hemisuccinato-hemifumarato) monohidratado, o hemi(hemisuccinato-hemimalato) monohidratado, o hemi(hemifumarato-hemimalato) monohidratado e o hemi(hemisuccinato-hemifumarato) monohidratados do composto 1. Em cada caso, $1/4$ de um mol de cada um dos dois ácidos forma um sal com um mol da base livre. Um mol de água está presente como água de cristalização.

A Figura 1 provê os gráficos de DPRX das formas de sal hemifumarato, hemisuccinato e hemimalato do composto 1.

A Figura 2 provê os gráficos de CDV das formas de sal hemifumarato e hemisuccinato do composto 1.

A Figura 3 ilustra a interconversão entre os monohidratos e os anidratos das formas de hemi-sal de ácido dicarboxílico C_4 do composto 1. As temperaturas que são necessárias para desidratar o monohidrato variam entre os sais e não são mostradas.

A Figura 4 provê os gráficos de DPRX dos três sais mistos do composto 1. Os gráficos mostram picos muito similares indicando uma célula unitária comum.

A Figura 5 provê os traços de CDV de sais mistos do composto 1. Estes sais incluem um sal hemi-(hemisuccinato, hemimalato), um sal hemi-(hemifumarato, hemimalato), um sal hemi-(hemisuccinato, hemifumarato) e uma mistura de hemisuccinato e hemimalato. Os padrões de CDV são claramente diferentes e apresentam mais evidências de que o sal misto é uma substância pura e não simplesmente uma mistura física de sais. A facilidade de preparação demonstra que a proporção de ácidos pode ser continuamente variável e que múltiplos ácidos podem ser utilizados simultaneamente. Isto permite a

possibilidade de ajuste das proporções de ácido para o fino ajuste das propriedades físicas desejadas do princípio farmacêutico ativo.

Os dados de ATG indicam uma perda de aproximadamente 5% de água para cada um dos sais. Tal fato é típico de um monohidrato.

Os exemplos a seguir ilustram a preparação de sais farmaceuticamente úteis do composto 1 da Tabela 1.

Exemplo 2 - Base Livre do Composto 1

10 7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 300 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 20 minutos para formar uma massa
15 fluida. A temperatura em partes através da adição diminuiu, devido a um menor ponto de ebulição, para aproximadamente 74°C. A massa fluida foi então resfriada até 0°C durante 3,5 horas. Os sólidos foram filtrados e secos a 50°C em um forno a vácuo. A recuperação desta operação de purificação foi de
20 82,9%, 5,8 gramas.

Exemplo 3 - Fosfato do Composto 1

A um tubo reator paralelo e um equipamento de bloco de aquecimento (Radleys Discovery Technologies, Modelo RR98072) contendo uma barra magnética de agitação foram
25 carregados 500 mg (1,89 mmol, 1,0 eq.) de base livre do composto 1. Depois de se tornar inerte com nitrogênio, 9,1 mL de etanol foram carregados e, com agitação, a mistura foi aquecida até o refluxo ajustando-se o bloco de aquecimento até 79°C. A massa fluida resultante foi dissolvida pela
30 adição de 1,75 mL de água deionizada para proporcionar uma solução homogênea de suave refluxo. O tubo de reação foi rapidamente retirado do bloco de aquecimento para temporariamente reduzir o refluxo seguido pela adição de 0,11

mL (1,89 mmol, 1,0 eq.) de ácido fosfórico com agitação. Ao retornar o tubo ao bloco de aquecimento, a solução foi agitada em refluxo por 15 minutos a 1 hora, então o bloco de aquecimento foi desligado e a solução resultante foi deixada resfriar até a temperatura ambiente com agitação. Após 25 horas, observou-se visualmente a saída de óleo. Após um total de 3 dias, os sólidos resultantes, que se formaram, foram isolados por filtração por sucção e secos sob vácuo a 35°C por 13 horas para proporcionar 576 mg (rendimento de 84%) de um sólido oleoso.

Exemplo 4 - Citrato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 75°C para formar uma solução homogênea. 5,09 gramas (26,5 mmol) de ácido cítrico foram adicionados. 300 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 30 minutos. A massa fluida foi então resfriada até 0°C durante 1 hora. Uma vez que grumos estavam presentes em vez de cristais uniformes, a unidade de aquecimento/resfriamento foi programada para elevar a temperatura interna de 0°C até aproximadamente 35°C durante um período de 2 horas, seguido por um lento resfriamento de 10 horas até 0°C e uma espera de 2 dias a 0°C. Os sólidos resultantes foram filtrados e secos a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 66,9%, 8,8 g.

Exemplo 5 - L-Tartarato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 3,98 gramas (26,5 mmol) de ácido L-tartárico foram adicionados. 300 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de -hora. A massa fluida foi então resfriada até 0°C durante 3 horas. Uma vez que um óleo

é formado em vez de cristais uniformes, o conteúdo do reator foi retirado até que somente um óleo e uma pequena quantidade de solvente permanecessem. 8 ml de água foram adicionados, o que dissolveu o óleo. 250 ml de acetonitrila foram adicionados, mediante o que o óleo formou-se novamente. Metade do solvente foi retirado do recipiente. O conteúdo do recipiente foi deixado esfriar até a temperatura ambiente de um dia para o outro. Os sólidos se formaram de um dia para o outro. O reator foi re-aquecido até 40°C, 200 ml de acetonitrila foram adicionados e o conteúdo foi resfriado até -5°C a 0,1°C/minuto. Os sólidos resultantes foram filtrados e secos a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 67,4%, 7,4 g.

Exemplo 6- Maleato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 3,07 gramas (26,4 mmol) de ácido maléico foram adicionados. 300 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 1 hora. A temperatura em partes através da adição diminuiu, devido a um menor ponto de ebulição, para aproximadamente 75°C. A massa fluida foi então resfriada até 0°C durante aproximadamente 2 horas. Como nenhum sólido havia se formado, 205 ml de acetonitrila foram adicionados. Nenhuma alteração foi observada. 200 mL de solvente foram retirados do recipiente em temperatura ambiente. 110 ml de acetonitrila foram adicionados. Houve o desenvolvimento de sólidos. A temperatura foi primeiramente elevada até aproximadamente 50°C e então reduzida para 0°C durante 2 horas. Os sólidos foram filtrados e secos a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 72,1%, 7,26 g.

Exemplo [7] - L-Lactato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 -mmol) de base livre foram

carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 2,39 gramas (26,5 mmol) de ácido L-láctico foram adicionados. 300 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 1 hora. A temperatura em partes através da adição diminuiu, devido a um menor ponto de ebulição, para aproximadamente 75°C. A massa fluida foi então resfriada até 0°C durante aproximadamente 2 horas. Como nenhum sólido havia se formado, a temperatura foi reduzida para -9°C. Sólidos se formaram e foram filtrados e secos a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 74,0%, 6,95 g.

Exemplo 8- Estearato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 7,54 gramas (26,5 mmol) de ácido esteárico foram adicionados. 300 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 1 hora. A temperatura caiu para 77°C. A temperatura foi reduzida para 0°C durante 2 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados e secos a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 83,3%, 12,1 g.

Exemplo 9 - HBr do Composto 1

A um tubo reator paralelo e um equipamento de bloco de aquecimento (Radleys Discovery Technologies, Modelo RR98072) contendo uma barra magnética de agitação, foram carregados 500 mg (1,89 mmol, 1,0 eq.) de base livre do composto 1. Depois de se tornar inerte com nitrogênio, 9,1 mL de etanol foram carregados e, com agitação, a mistura foi aquecida até o refluxo ajustando-se o bloco de aquecimento até 79°C. A massa fluida resultante foi dissolvida pela adição de 1,75 mL de água deionizada para proporcionar uma solução homogênea de suave refluxo. O tubo de reação foi rapidamente retirado do bloco de aquecimento para

temporariamente reduzir o refluxo seguido pela adição de 0,34 mL (1,89 mmol, 1,0 eq.) de HBr 33% em ácido acético com agitação. Ao retornar o tubo ao bloco de aquecimento, a solução foi agitada em refluxo por 15 minutos a 1 hora, então o bloco de aquecimento foi desligado e a solução resultante foi deixada resfriar até a temperatura ambiente com agitação. Após 3 dias, os sólidos brancos finos resultantes foram isolados por filtração por sucção e secos sob vácuo a 35°C por 13 horas para proporcionar 449 mg (rendimento de 69%) de um sólido branco (análise CDV: mínimo 1 a 234,8°C).

Exemplo 10 - Tosilato do Composto 1

A um tubo reator paralelo e um equipamento de bloco de aquecimento (Radleys Discovery Technologies, Modelo RR98072) contendo uma barra magnética de agitação, foram carregados 500 mg (1,89 mmol, 1,0 eq.) de base livre do composto 1. Depois de se tornar inerte com nitrogênio, 9,1 mL de etanol foram carregados e, com agitação, a mistura foi aquecida até o refluxo ajustando-se o bloco de aquecimento até 79°C. A massa fluida resultante foi dissolvida pela adição de 1,75 mL de água deionizada para proporcionar uma solução homogênea de suave refluxo. O tubo de reação foi rapidamente retirado do bloco de aquecimento para temporariamente reduzir o refluxo seguido pela adição de 360 mg (1,89 mmol, 1,0 eq.) de ácido p-toluenossulfônico monohidratado com agitação. Ao retornar o tubo ao bloco de aquecimento, a solução foi agitada em refluxo por 15 minutos a 1 hora, então o bloco de aquecimento foi desligado e a solução resultante foi deixada resfriar até a temperatura ambiente com agitação. Após 4 dias, a solução homogênea foi adicionada gota a gota a 23 mL de agitação acetonitrila sob agitação em temperatura ambiente, gerando uma nebulosidade, que se redissolveu próxima do término da adição. A solução resultante foi ainda diluída com 10 mL de acetonitrila e após

15 minutos uma massa fluida branca havia se formado. Após 4 horas em temperatura ambiente, os sólidos brancos resultantes foram isolados por filtração por sucção e secos sob vácuo a 35°C por 19 horas para proporcionar 467 mg (rendimento de 57%) de um sólido branco (Análise CDV: mínimo 1 a 202,2°C).

Exemplo 11 - Acetato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 1,60 gramas (26,6 mmol) de ácido acético foram adicionados. 300 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 30 minutos. A temperatura caiu para 76°C. A temperatura foi reduzida para 0°C durante 3,5 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados e secos a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 78,0%, 6,7 g.

Exemplo 12 - Hemissulfato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 1,30 gramas (13,3 -mmol) de ácido sulfúrico foram adicionados. 300 mL de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 1 hora. A temperatura caiu para 75°C. A temperatura foi reduzida para -2°C durante 2 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados. A secagem foi realizada a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 68,8%, 6,6 g.

Exemplo 13 - Monofumarato do Composto 1

7,0 gramas (26,5 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 100 gramas de etanol e 25 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 3,08 gramas (26,5 mmol) de ácido fumárico foram adicionados. 300 mL de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 30 minutos. A temperatura caiu para

75°C. A temperatura foi reduzida para 0°C durante 2 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados. A secagem foi realizada a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 67,5%, 6,8 g.

5 Exemplo 14 - Monosuccinato do Composto 1

14,0 gramas (53,0 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 300 gramas de etanol aquoso a 80% em peso. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 8,26 gramas (69,9 mmol) de ácido succínico
10 foram adicionados. 600 mL de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 30 minutos. A temperatura caiu para 75°C. A temperatura foi reduzida para 0°C durante 2,5 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados. A secagem foi realizada a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de
15 94,4%, 19,13 g.

Exemplo 15 - Hemi-L-Malato monohidratado do Composto 1

10,0 gramas (37,8 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 142,9 gramas de etanol e 7,1
20 gramas de água. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 5,1 gramas (38,0 mmol) de ácido L-málico dissolvidos em 35,7 gramas de água foram adicionados durante um intervalo de 1 hora.

Neste momento, decidiu-se tentar obter o
25 hemimalato. Assim, 10 gramas (37,8 mmol) de base livre extra foram adicionados. Os sólidos começaram a se formar. Para melhorar a qualidade do cristal, acetonitrila não foi adicionada. Em vez desta, uma série de ciclos de temperatura foi iniciado. A temperatura foi reduzida para ~45°C durante
30 200 minutos e então aumentada para ~80°C e então de volta para 45°C durante 200 minutos, para 80°C durante 200 minutos e finalmente para 0°C durante 465 minutos. 143 mL de acetonitrila foram adicionados por um período de 1 hora. Os

sólidos foram lavados com um pouco de acetonitrila aquosa a 95% e secos a 30°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 81,7%, 26,44 g.

Os exemplos a seguir ilustram a preparação de sais farmacêuticamente úteis do composto 1 da Tabela 2.

Exemplo 16 - Hemisuccinato monohidratado do Composto 1

14,0 gramas (53,0 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 300 gramas de etanol aquoso a 80% em peso. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 6,26 gramas (53,0 mmol) de ácido succínico foram adicionados. 600 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 46 minutos. A temperatura caiu para 75°C. A partida foi mantida por uma hora. A temperatura foi então reduzida para 0°C durante 2,5 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados. A secagem foi realizada a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 93,2%, 16,85 g.

Exemplo 17 - Hemisuccinato monohidratado do Composto 1

14,0 gramas (53,0 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 300 gramas de etanol aquoso a 80% em peso. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 3,13 gramas (26,5 mmol) de ácido succínico foram adicionados. 600 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 1 hora. A temperatura caiu para 74°C. A partida foi mantida por uma hora. A temperatura foi então reduzida para 0°C durante 5 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados. A secagem foi realizada a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 90,0%, 16,28 g.

Exemplo 18 - Hemisuccinato Anidro I do Composto 1

3 gramas (8,8 mmol) de Hemisuccinato monohidratado fora suspensos em 2 ml de etanol a 60°C por 8 horas. Os sólidos foram filtrados e secos.

Exemplo 19 - Hemisuccinato Anidro II do Composto 1

20 mg (58,6 mmol) de Hemisuccinato monohidratado foram preenchidos em uma recipiente de alumínio para CDV. O recipiente foi aquecido até 130°C e mantido em isoterma por 40 minutos em uma célula de CDV. Então, a célula de CDV foi resfriada até a temperatura ambiente e os sólidos foram retirados para o recipiente de CDV.

Exemplo 20 - Hemifumarato Monohidratado do Composto1

Esta forma foi preparada por diversos métodos. Por exemplo, evaporação lenta do monofumarato em 1:6 de água: dioxano ou 1:8 de água: IPA, resfriamento lento de 1:8 de água: IPA começando a 60°C, ou equilíbrio em 1:5 de água: tetrahydrofurano em temperatura ambiente por 13 dias.

Exemplo 21 - Hemifumarato Anidro I do Composto 1

14,0 gramas (53,0 mmol) de base livre foram carregados em um reator com 300 gramas de etanol aquoso a 80% em peso. O conteúdo foi aquecido até 80°C para formar uma solução homogênea. 6,16 gramas (53,1 mmol) de ácido fumárico foram adicionados. 600 ml de acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 1 hora. A temperatura caiu para 75°C. A partida foi mantida por uma hora. A temperatura foi então reduzida para 0°C durante 2,5 horas. Sólidos se formaram e foram filtrados. A secagem foi realizada a 50°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 98,3%, 16,79 g.

Exemplo 22 - Hemifumarato Anidro II do Composto 1

10,0 gramas (37,8 mmol) de base livre e 42,9 gramas de água foram aquecidos até 75°C. 2,20 gramas (19,0 mmol) de ácido fumárico foram adicionados. A solução resultante foi resfriada até 20°C e 34,5 gramas de etanol foram adicionados. Uma pequena quantidade de sementes de hemifumarato monohidratado foi adicionada. A cristalização iniciou-se. 430 ml de acetonitrila foram adicionados durante 1,5 hora. A

mistura foi resfriada até 0°C, filtrada e seca a 30°C. O bolo úmido era a forma de hemifumarato monohidratado, porém após a secagem esta se converteu na forma anidratada designada anidrato II.

5 Exemplo 23 - Hemifumarato Anidro II do Composto 1

20 mg (0,1 mmol) de Hemifumarato monohidratado foram preenchidos em um recipiente de alumínio para CDV. O recipiente foi aquecido até 150°C e mantido em isoterma por 40 minutos em uma célula de CDV. Então a célula de CDV foi
10 resfriada até a temperatura ambiente e os sólidos foram retirados do recipiente de CDV.

Exemplo 24 - Monofumarato do Composto 1

A um tubo reator paralelo e um equipamento de bloco de aquecimento (Radleys Discovery Technologies, Modelo
15 RR98072) contendo uma barra magnética de agitação, foram carregados 500 mg (1,89 mmol, 1,0 eq.) de base livre do composto 1. Depois de se tornar inerte com nitrogênio, 9,1 mL de etanol foram carregados e, com agitação, a mistura foi aquecida até o refluxo ajustando-se o bloco de aquecimento
20 até 79°C. A massa fluida resultante foi dissolvida pela adição de 1,75 mL de água deionizada para proporcionar uma solução homogênea de suave refluxo. O tubo de reação foi rapidamente retirado do bloco de aquecimento para temporariamente reduzir o refluxo seguido pela adição de 219
25 mg (1,89 mmol, 1,0 eq.) de ácido fumárico com agitação. Ao retornar o tubo ao bloco de aquecimento, a solução foi agitada em refluxo por 15 minutos a 1 hora, então o bloco de aquecimento foi desligado e a solução resultante foi deixada resfriar até a temperatura ambiente com agitação. Após 3
30 dias, a massa fluida resultante foi diluída pela adição de 11,5 mL de acetonitrila e isolada por filtração por sucção e seca sob vácuo a 35°C por 13 horas para proporcionar 525 mg (rendimento de 73%) de um sólido branco.

Exemplo 25 - Hemi(hemisuccinato-hemifumarato)
monohidratado do Composto 1

13,66 gramas (51,7 mmol) de base livre, 10 gramas de água e 201,5 gramas de etanol foram carregados em um reator e aquecidos até 80°C. A solução de 1,71 gramas (14,7 mmol) de ácido fumárico, 1,75 gramas (14,8 mmol) de ácido succínico, 50 gramas de água e 50 gramas de etanol foram carregados no reator. A temperatura passou por um ciclo de 80°C até 40°C e de volta a 80°C duas vezes e então foi resfriada até 0°C a 0,2°C/minuto. 160 gramas de etanol foram carregados. A partida foi filtrada uma hora depois. O bolo foi enxaguado com um pouco de etanol aquoso a 95% (% p/p) e seco a 30°C sob vácuo. 15,8 gramas de produto foram obtidos para um rendimento de 89,7%.

Exemplo 26 - Hemi(hemisuccinato-hemi-L-malato)
monohidratado do Composto 1

14,0 gramas (53,0 mmol) de base livre, 10 gramas de água e 201 gramas de etanol foram aquecidos até 76°C. A solução de 1,97 gramas (14,7 mmol) de ácido málico, 1,77 gramas (15,0 mmol) de ácido succínico e 50 gramas de água foram adicionadas ao reator. A temperatura passou por um ciclo de 80°C até 40°C e de volta a 80°C duas vezes e então foi resfriada até 0°C a 0,2°C/minuto. 159 gramas de etanol foram carregados por um período de 30 minutos. A partida foi filtrada meia hora depois. O bolo foi enxaguado com um pouco de etanol aquoso a 95% (% p/p) e seco a 30°C sob vácuo. 16,3 gramas de produto foram obtidos para um rendimento de 89,1%.

Exemplo 27 - Hemi(hemifumarato-hemi-L-malato)
monohidratado do Composto 1

14,0 gramas (53,0 mmol) de base livre, 10 gramas de água e 125 gramas de etanol foram aquecidos até 76°C. Uma solução de 1,69 gramas (14,6 -mmol) de ácido fumárico, 1,95 gramas (14,5 mmol) de ácido málico, 75 gramas de etanol e 50

gramas de água foram adicionadas ao reator. A temperatura passou por um ciclo de 80°C até 40°C e de volta a 80°C duas vezes e foi então resfriada até 0°C a 0,2°C/minuto. Uma vez que a massa fluida não pareceu totalmente cristalina, esta
 5 foi aquecida até aproximadamente 60°C e submetida a um ciclo duas vezes de 60°C até aproximadamente 25°C e de volta a 60°C duas vezes e então resfriada até -2°C, sempre a 0,2°C/minuto. 159 gramas de etanol foram carregados durante um período de 30 minutos. A partida foi filtrada meia hora depois e seca ao
 10 ar. 16,34 gramas de produto foram obtidos para um rendimento de 89,5%.

Os exemplos a seguir ilustram a preparação de sais farmacêuticamente úteis adicionais do composto 1.

Exemplo 28 - Hemisuccinato Monohidratado do

15 Composto 1

1,125 gramas (4,26 mol) de base livre foram carregados em um reator com 804 gramas de água e 16.100 gramas de etanol. O conteúdo do reator foi aquecido até 74°C. Uma solução de 277 gramas (2,35 mol) de ácido succínico e
 20 4.016 gramas de água foram adicionadas por um período de 1 hora. O ciclo da temperatura da massa fluida resultante foi iniciado. A partida a 74°C foi submetida ao ciclo duas vezes de 74°C até aproximadamente 45°C e de volta a 74°C duas vezes e então resfriada até 0°C, sempre a 0,2°C/minuto. 12,5 kg de
 25 acetonitrila foram adicionados durante um intervalo de 1 hora. A partida foi mantida por uma hora e então filtrada. O bolo foi lavado com 1,6 litros de acetonitrila aquosa a 95%. A secagem foi realizada a 30°C em um forno a vácuo. O rendimento foi de 95,6%, 1388 gramas.

30 Exemplo 29 - Hemifumarato Monohidratado do Composto

1

65 mg (0,2 mmol) de Hemifumarato anidro foram dissolvidos em 4 mL de isopropanol e 1,2 mL de H₂O. A solução

foi filtrada em um frasco que foi colocado em um frasco maior preenchido com acetona. Os cristais monohidratados produzidos por difusão em vapor foram filtrados e secos.

Exemplo 30 - Hemifumarato Anidro I do Composto 1

5 14,0 gramas (53,0 mmol) de base livre e 300 gramas de etanol aquoso 80% (% p/p) foram aquecidos até 79°C. 3,07 gramas (26,4 mmol) de ácido fumárico foram adicionados. 600 ml de acetonitrila foram adicionados por um período de 1 hora. A temperatura caiu para 74°C devido à reduzida
10 temperatura de refluxo. A temperatura foi reduzida para -2°C durante 3 horas e mantida de um dia para o outro. Após a filtração e secagem a 50°C, obteve-se um rendimento de 97,4%, 16,62 gramas.

Exemplo 31 - Hemi(hemisuccinato-hemifumarato)

15 monohidratado do Composto 1

500 mg (1,5 mmol) da forma monohidratada parcialmente desidratada foram suspensos em 1 ml de H₂O em temperatura ambiente por 4 horas. Os sólidos foram filtrados e secos.

20 Exemplo 32 - Hemisuccinato Monohidratado do Composto 1

205,07 g de base livre úmida e 50,49 g de ácido succínico foram carregados para um recipiente de reação de 2,0 L com agitador superior e controlador de temperatura com
25 512,7 mL de água (2,5 equivalentes do peso seco estimado da base livre do PFA) e 4,1 g de carvão ativado (2% do peso seco estimado da base livre do PFA). O conteúdo do reator foi agitado e aquecido até 70-75°C onde foi mantido por 30 minutos. A mistura quente foi filtrada através de um leito de
30 Celite umedecido e lavado com água quente (105 mL, ~70-75°C, 0,5 equivalentes do peso seco estimado da base livre para um total de 3,0 eq. de água). A solução resultante foi aquecida de volta para 70-75°C. À solução de água quente, adicionou-se

lentamente 1455,6 mL de etanol quente (~70-75°C, para um total de 9,0 equivalentes do peso seco estimado da base livre). A diferença entre as quantidades adicionadas agora e o total é a quantidade de etanol na amostra úmida). Após a
5 adição, a solução é mantida a 70-75°C por 5-10 minutos e então deixada atingir a temperatura ambiente em aproximadamente 4-5 horas com forte agitação.

A massa fluida é então filtrada sob alto vácuo em um funil de Buchner. O bolo resultante é lavado com 1320 mL
10 de solução de etanol/água 95:5 vol/vol (3x utilizando 440 mL cada vez e ligando/desligando a bomba de vácuo entre as lavagens para garantir a mistura adequada). O bolo é seco em um forno a vácuo a 30°C e >30 polegadas de Hg até que o peso constante seja obtido (12-18 horas). O rendimento foi de 92%
15 com uma pureza de 99,6827 (% de área).

Os dados de DPRX foram obtidos no sal neste exemplo e mostrados na Figura 6. O padrão de DPRX exibe picos agudos indicando material cristalino. O gráfico de DPRX é consistente com aquele mostrado na Figura 1.

20 Os padrões de DPRX foram coletados com um difractômetro PANalytical X'Pert PRO MPD utilizando um feixe incidente de radiação de Cu produzido utilizando uma fonte Optix longa de foco fino. Um espelho de multi-camadas elipticamente graduado foi utilizado para focar os raios X de
25 Cu K α através da espécime e no detector. Antes da análise, uma amostra de silício (NIST SRM 640c) foi analisada para verificar a posição do pico de Si 111. Um espécime da amostra foi intercalado entre filmes de 3 μ m de espessura e analisado em geometria de transmissão. Um anteparo de feixe foi
30 utilizado para minimizar o fundo gerado pelo ar. Fendas Soller para os feixes incidentes e difracionados foram utilizadas para minimizar o alargamento a partir da

divergência axial. Os padrões de difração foram coletados utilizando um detector de varredura sensível à posição (X'Celerator) localizado 240 mm da espécime e do software Data Collector v. 2.2b. Os parâmetros de aquisição de dados foram: Tubo de raios X: Cu ($1,546060\text{\AA}$); Tensão: 45 kV, Amperagem: 40 mA, Faixa de varredura: $1,01-39,98^\circ 2\theta$; Tamanho da etapa: $0,017^\circ 2\theta$; Tempo de coleta: 720 segundos; Velocidade de varredura: $3,2^\circ/\text{min}$; DS da fenda: $1/2^\circ$; Tempo de revolução: 1,0 segundo; Modo: transmissão.

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) também foi utilizada para caracterizar o sal deste exemplo. Os resultados são mostrados na Figura 7A-F (ampliação de 50 X até 10.000 X). A estrutura cristalina do sal é claramente evidente. A MEV foi realizada utilizando um microscópio eletrônico de varredura FEI Quanta 200 equipado com um detector Everhart Thornley (ET). As imagens foram coletadas e analisadas utilizando xTm (v. 2.01) e o software XT Docu (v. 3.2), respectivamente. A ampliação foi verificada utilizando um padrão rastreável NIST. Cada amostra foi preparada para análise colocando-se uma pequena quantidade em uma aleta adesiva de carvão apoiada em uma estrutura de alumínio. Cada amostra foi então revestida por bombardeamento duas vezes com Au/Pd utilizando um Revestidor por Bombardeamento Cressington 108auto a aproximadamente 20 mA e 0,13 mbar (Ar) por 75 segundos. Os parâmetros de aquisição de dados são mostrados na barra de informações na parte inferior de cada imagem. A ampliação relatada em cada imagem foi calculada mediante a aquisição de dados inicial.

Observa-se que o n-proponol pode ser substituído pelo etanol neste exemplo com resultados idênticos.

Exemplo 33 - Hemisuccinato Monohidratado do Composto 1

Uma massa fluida com 10 gramas de base livre foi carregada em um reator com 7 gramas de água e 143 gramas de etanol e aquecida até 60°C. Separadamente, 2,5 gramas de ácido succínico e 36 gramas de água foram aquecidos até 5 dissolver o ácido succínico. 1/4 do ácido succínico aquoso foi adicionado à mistura de base livre, que foi aquecida até aproximadamente 75°C. Em 75°C, o restante da solução aquosa de ácido succínico foi adicionada durante um período de 1 hora. A partida foi então resfriada até 0°C com dois 10 conjuntos de ciclos de aquecimento/resfriamento para aumentar a cristalinidade. Em 1°C, 143 ml de acetonitrila foram adicionados. Os cristais foram filtrados e lavados com acetonitrila aquosa e secos de um dia para o outro a 30°C sob vácuo. O rendimento foi de 89,8%, 11,6 gramas. O teor real de 15 água foi de 5,5%.

Exemplo 34 - Hemifumarato Monohidratado do Composto

1

Uma massa fluida com 10 gramas de base livre foi carregada em um reator com 7 gramas de água e 73 gramas de 20 etanol e aquecida até 40°C. Separadamente, 2,5 gramas de ácido succínico e 73 gramas de etanol foram aquecidos para dissolver o ácido fumárico. A solução de ácido fumárico foi adicionada à solução de base livre e seguida pela adição de 36 gramas de água. A mistura foi aquecida até aproximadamente 25 80°C. A partida foi então resfriada até 1°C com dois conjuntos de ciclos de aquecimento/resfriamento para aumentar a cristalinidade. Em 1°C, 143 ml de acetonitrila foram adicionados. Os cristais foram filtrados e lavados com acetonitrila aquosa e secos de um dia para o outro a 30°C sem 30 vácuo. O rendimento foi de 82,9%, 10,68 gramas. O teor real de água foi de 0,3%. Os sólidos foram expostos à alta umidade para permitir que o teor de água aumentasse para 4,6%.

Exemplo 35 - Hemi-L-malato Monohidratado do

Composto 1

Uma massa fluida com 10 gramas de base livre foi carregada em um reator com 7 gramas de água e 143 gramas de etanol e aquecida até 60°C. Separadamente, 2,8 gramas de ácido L-málico e 36 gramas de água foram aquecidos para dissolver o ácido L-málico. 1/4 do ácido L-málico aquoso foi adicionado à mistura de base livre, que foi aquecida até aproximadamente 75°C. Em 75°C, o restante da solução aquosa de ácido L-málico foi adicionada durante um período de 1 hora. A partida foi então resfriada até 0°C com dois conjuntos de ciclos de aquecimento/resfriamento para aumentar a cristalinidade. Em 0°C, 143 ml de acetonitrila foram adicionados. Os cristais foram filtrados e lavados com acetonitrila aquosa e secos de um dia para o outro a 30°C sob vácuo. O rendimento foi de 81,8%, 10,82 gramas. O teor real de água foi de 2,3%. Os sólidos foram expostos à alta umidade para permitir que o teor de água aumentasse para 4,9%.

Exemplo 36 - Hemi(hemisuccinato, hemifumarato)Monohidratado do Composto 1

Uma massa fluida com 10 gramas de base livre foi carregada em um reator com 7 gramas de água e 70 gramas de etanol e aquecida até 45°C. Separadamente, 1,13 gramas de ácido fumárico e 1,15 gramas de ácido succínico foram dissolvidos em 73 gramas de etanol aquecido e 36 gramas de água aquecida, respectivamente. As soluções ácidas foram adicionadas à solução de base livre simultaneamente e aquecidas até aproximadamente 61°C. A partida foi então resfriada até 0°C com um conjunto de ciclos de aquecimento/resfriamento para aumentar a cristalinidade. Em 0°C, 143 ml de acetonitrila foram adicionados. Os cristais foram filtrados e lavados com acetonitrila aquosa e secos de um dia para o outro a 30°C sob vácuo. O rendimento foi de 93,3%, 12,04 gramas. O teor real de água foi de 5,7%.

Exemplo 37 - Hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato)Monohidratado do Composto 1

Uma massa fluida com 10 gramas de base livre foi carregada em um reator com 7 gramas de água e 143 gramas de etanol e aquecida até 40°C. Separadamente, 1,31 gramas de ácido L-málico e 1,15 gramas de ácido succínico foram dissolvidos em 36 gramas de água aquecida. As soluções ácidas foram adicionadas à solução de base livre simultaneamente e aquecidas até aproximadamente 61°C. A partida foi então resfriada até 0°C com um conjunto de ciclos de aquecimento/resfriamento para aumentar a cristalinidade. Em 1-2°C, 143 ml de acetonitrila foram adicionados. Os cristais foram filtrados e lavados com acetonitrila aquosa e secos de um dia para o outro a 30°C sob vácuo. O rendimento foi de 89,8%, 11,75 gramas. O teor real de água foi de 1,1%. Os sólidos foram expostos à alta umidade para permitir que o teor de água aumentasse para 5,3%.

Exemplo 38 - Hemi(hemifumarato, hemi-L-malato)Monohidratado do Composto 1

Uma massa fluida com 10 gramas de base livre foi carregada em um reator com 7 gramas de água e 70 gramas de etanol e aquecida até 40°C. Separadamente, 1,13 gramas de ácido fumárico e 1,31 gramas de ácido L-málico foram dissolvidos em 73 gramas de etanol e 36 gramas de água aquecida, respectivamente. As soluções ácidas foram adicionadas à solução de base livre simultaneamente e aquecidas até aproximadamente 60°C. A partida foi então resfriada até 0°C com um conjunto de ciclos de aquecimento/resfriamento para aumentar a cristalinidade. Em 0°C, 143 ml de acetonitrila foram adicionados. Os cristais foram filtrados e lavados com acetonitrila aquosa e secos de um dia para o outro em temperatura ambiente sob vácuo. O rendimento foi de 89,3%, 12,04 gramas. O teor real de água

foi de 2,8%. Os sólidos foram expostos à alta umidade para permitir que o teor de água aumentasse para 5,3%.

Exemplo 39 - Hemi(1/3-succinato, 1/3-malato, 1/3-fumarato) Monohidratado do Composto 1

5 Uma massa fluida com 10 gramas de base livre foi carregada em um reator com 7 gramas de água e 70 gramas de etanol e aquecida até 42°C. Separadamente, 0,871 gramas de ácido L-málico e 0,767 gramas de ácido succínico foram dissolvidos em 36 gramas de água aquecida e 0,754 gramas de
10 ácido fumárico foram dissolvidos em 73 gramas de etanol aquecido. As soluções ácidas foram adicionadas à solução de base livre simultaneamente e aquecidas até aproximadamente 70°C. A partida foi então resfriada até 0°C com um conjunto de ciclos de aquecimento/resfriamento para aumentar a
15 cristalinidade. Em 0°C, 143 ml de acetonitrila foram adicionados durante um período de 1 hora. Os cristais foram filtrados e lavados com acetonitrila aquosa e secos de um dia para o outro a 50°C sob vácuo. O rendimento foi de 85,4%, 11,1 gramas. O teor real de água foi de 3,2%. Os sólidos
20 foram expostos à alta umidade para permitir que o teor de água aumentasse para 5,2%.

As análises de DPRX dos sais dos Exemplos 33-39 foram realizadas e os resultados mostrados na Figura 8. Na Figura 8, a identidade das formas de sal é, de baixo para
25 cima: hemi(hemifumerato, hemi-L-malato), 37936-101-1A; hemi(hemisuccinato, hemifumerato), 37936-98-1; hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato), 37936-95-1A; hemi(1/3-succinato, 1/3 fumarato, 1/3 L-malato), 37936-91-1A; hemifumerato, 37936-88-1A; hemi-L-malato; 37936-84-1A; e
30 hemisuccinato, 37936-79-3.

Os sais dos Exemplos 33-39 também foram analisados quanto à solubilidade em água a 25°C em etanol aquoso a 50% (% p/p). Os resultados são mostrados na Tabela 3. A

solubilidade variou para as 7 formas de sal de 2,6% para o hemi(1/3-succinato, 1/3 fumarato, 1/3-L-malato) monohidratados até 5,8% para o (hemi-L-malato monohidratado).

A Tabela 4 mostra um resumo de outros dados de estado sólido coletados para os sais monohidratados do composto 1 descritos nos Exemplos 33-39. A temperatura na qual os sais desidrataram por CDV é mostrada na coluna 2. A perda de peso percentual conforme determinada por ATG é mostrada na coluna 3; a perda de peso se aproximou da perda de peso teórica. O resultado da exposição à umidade em câmara de sorção/dessorção de água demonstra que o teor de água original é recuperado em alta umidade conforme determinado por sorção de vapor dinâmica (colunas 4 e 5).

Tabela 1 - Propriedades dos Sais do Composto 1

Sal	DPRX	CDV (Max °C)	ATG (% 150°C)
Base livre	Parcialmente Cristalino	245	3,39
Fosfato	Amorphous	n/a	n/a
Citrato	Cristalino	158	2,74
L-Tartarato	Parcialmente Cristalino	216	5,24
Maleato	Cristalino	169	2,80
L-Lactato	Cristalino	59, 103	5,36
Estearato	Cristalino	60, 164	1,82
HBr	Altamente cristalino	235	0,73
Tosilato	Altamente cristalino	202	0,71
Acetato	Cristalino	90, 119	20,82
Hemisulfato	Cristalino	234	3,48
Monofumarato	Cristalino	228	2,71
Monosuccinato	Cristalino	78, 195	0,62
L-Malato	Cristalino	80, 201	4,52

Tabela 2 - Propriedades dos Sais Selecionados de Ácido Dicarboxílico C₄ do Composto 1

Ácido	Forma de Sal	DPRX (picos característicos)	CDV (Max °C)	ATG (% 150 °C)
Succínico	Hemisuccinato	5,4, 14,0, 14,5,	76, 211	5,37

	monohidratado	16,0, 16,6, 18,0, 18,4, 19,1, 22,0, 24,3, 24,9		
	Hemisuccinato Anidro I	5,7, 11,6, 12,8, 15,5, 16,1, 16,8, 17,4, 20,7, 22,3, 23,5, 24,4	220	0,22
	Hemisuccinato Anidro II	5,5, 12,8, 13,3, 14,1, 14,5, 15,5, 16,7, 18,5, 19,3, 19,7, 24,4	178, 209	0,17
Fumárico	Hemifumarato Monohidratado	5,3, 13,9, 14,5, 15,9, 16,6, 18,0, 18,4, 19,1, 21,9, 24,4, 25,0	70, 220	5,56
	Hemifumarato Anidro I	5,9, 9,3, 12,5, 15,2, 17,3, 17,8, 20,8, 22,4, 23,4, 24,7, 25,3	240	0,26
	Hemifumarato Anidro II	5,7, 13,1, 15,1, 17,3, 18,6, 22,6, 23,7, 24,4, 24,8	217	0,50
Málico	Hemimalato Monohidratado	5,4, 14,1, 14,5, 16,0, 16,6, 18,0, 18,4, 19,1, 22,0, 24,4, 24,9	80, 201	4,52
Succínico/ Fumárico	Hemi(hemisuc- cinato- hemifumarato) monohidratado	5,3, 14,0, 14,5, 15,9, 16,6, 17,9, 18,4, 19,1, 21,2, 24,3, 24,9	76, 208	5,71
Succínico/ Málico	Hemi(hemisuc- cinato- hemimalato) monohidratado	5,3, 13,2, 14,5, 15,9, 17,0, 18,0, 18,6, 19,0, 21,3, 24,3, 24,9	86, 200	4,68
Fumárico/ Málico	Hemi(hemifuma- -rato- hemimalato) monohidratado	5,3, 14,0, 14,5, 15,9, 16,6, 18,0, 18,4, 19,1, 21,2, 24,4, 25,0	81, 208	5,32

Tabela 3 - Solubilidade em Etanol 50%

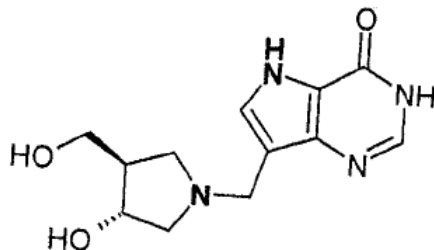
Sal Monohidratado do Composto 1	Solubilidade, % em peso a 25°C
Hemisuccinato	2,8%
Hemifumarato	3,0%
Hemi-L-malato	5,8%
Hemi(hemisuccinato, hemifumarato)	3,0%
Hemi(hemisuccinato, hemi-L-malato)	3,7%
Hemi(hemifumarato, hemi-L-malato)	3,5%
Hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3-L-malato)	2,6%

Tabela 4 - Resumo dos Dados de Estado Sólido

Sal do Composto 1	Temp. Desidra- tação (°C) da CDV	Perda de peso por 125°C da ATG	Ganho de peso de 0 a 20% UR da DVS	Ganho de peso de 0 a 90% UR de DVS
Hemisuccinato	79	5,4	5,44	6,04
Hemi-L-malato	66	4,8	0,87	5,68
Hemifumarato	80	4,4	4,07	5,31
Hemi (1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3- L-malato	78	5,2	4,36	5,95
Hemi (hemisuccinato, hemi-L-malato)	72	5,3	4,41	5,12
Hemi (hemisuccinato, hemifumerato)	67	5,5	5,11	6,11
Hemi (hemi-L-malato, hemifumerato)	71	5,0	4,05	5,81

REIVINDICAÇÕES

1. SAL DO COMPOSTO 1:

**1**

caracterizado pelo sal do composto 1 ser um hemi
sal com um diácido orgânico C₄, o diácido orgânico C₄ sendo
5 selecionado do grupo que consiste dos ácidos succínico,
fumárico, L-málico, e misturas destes.

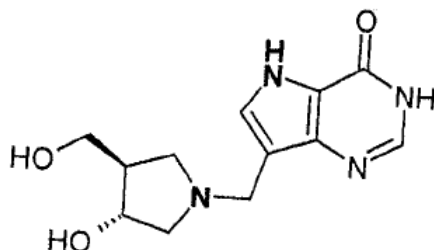
2. SAL, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo diácido orgânico C₄ ser selecionado do
grupo que consiste dos ácidos succínico, fumárico, e L-
10 málico.

3. SAL, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo sal ser um sal misto.

4. SAL, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo sal ser selecionado do grupo que consiste
15 de monohidrato de hemi(hemisuccinato, hemifumarato),
monohidrato de hemi(hemisuccinato, hemimalato), e monohidrato
hemi(hemifumerato, hemimalato).

5. SAL, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo sal ser o monohidrato de hemisuccinato.

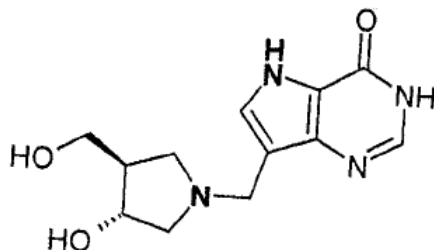
20 6. PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL DO COMPOSTO 1:

**1**

em que o sal do composto 1 é um hemi sal com um diácido orgânico C₄ selecionado do grupo que consiste dos ácidos succínico, fumárico, L-málico, e misturas destes, caracterizado por compreender as etapas de:

- 5 (a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em água com aquecimento ou em um álcool aquoso com aquecimento;
- (b) mistura de um diácido orgânico C₄ à mistura da etapa (a);
- 10 (c) aquecimento da mistura da etapa (b) de 75°C até 80°C;
- (d) resfriamento da mistura da etapa (c) até 0°C ± 5°C e adição de acetonitrila à mistura; e
- (e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o
- 15 composto 1 como um hemi sal com um diácido orgânico C₄.

7. PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL DO COMPOSTO 1:



1

em que o sal do composto 1 é um hemi com um diácido orgânico C₄ selecionado do grupo que consiste dos ácidos succínico, fumárico, L-málico, e misturas destes, caracterizado por compreender as etapas de:

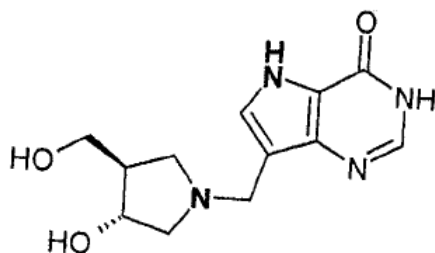
- 20 (a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em água com aquecimento ou em um álcool aquoso com aquecimento;
- (b) mistura de um diácido orgânico C₄ à mistura da
- 25 etapa (a);
- (c) adição de acetonitrila à mistura da etapa (b)

e aquecimento da mistura resultante de 75° até 80°C;

(d) resfriamento da mistura da etapa (c) até 0°C ± 5°C; e

(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o
5 composto 1 como um hemi sal com um diácido orgânico C₄.

8. PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL DO COMPOSTO 1:



1

em que o sal do composto 1 é um hemi sal com um diácido orgânico C₄ selecionado do grupo que consiste dos ácidos succínico, fumárico, L-málico, e misturas destes,
10 caracterizado por compreender as etapas de:

(a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 e um diácido orgânico C₄ em água com aquecimento;

(b) filtração da mistura da etapa (a) para remover
15 particulados sólidos e aquecimento da solução resultante de 70° até 85°C;

(c) adição de um álcool solúvel em água quente à mistura da etapa (b) e manutenção da temperatura da mistura resultante de 70° até 85°C;

20 (d) resfriamento da mistura da etapa (c) até 0°C ± 5°C; e

(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o composto 1 como um hemi sal com um diácido orgânico C₄.

9. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 8,
25 caracterizado por compreender adicionalmente a adição de carvão ativado à etapa (a).

10. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo álcool solúvel em água na etapa (c) ser etanol ou n-propanol.

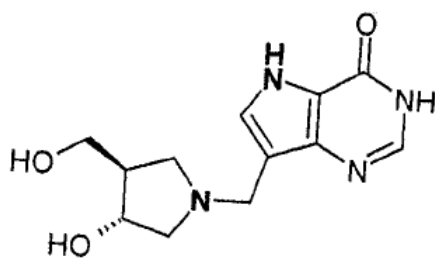
11. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 6 a 10, caracterizado pelo diácido orgânico C₄ ser selecionado do grupo que consiste dos ácidos succínico, fumárico, e L-málico.

12. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 6 a 10, caracterizado pelo sal ser um sal misto.

13. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 6 a 10, caracterizado pelo sal ser selecionado do grupo que consiste de monohidrato de hemi(hemisuccinato, hemifumarato), monohidrato de hemi(hemisuccinato, hemimalato), e monohidrato hemi(hemifumerato, hemimalato).
15

14. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, caracterizado pelo sal ser o monohidrato de hemisuccinato.

15. PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL MISTO DO
20 COMPOSTO 1:



1

em que o sal do composto 1 é um hemi sal com um diácido orgânico C₄, o diácido orgânico C₄ selecionado do grupo que consiste dos ácidos succínico, fumárico, L-málico, e misturas destes, caracterizado por compreender as etapas
25 de:

(a) preparação de uma massa fluida de base livre

do composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em água com aquecimento ou em um álcool aquoso com aquecimento;

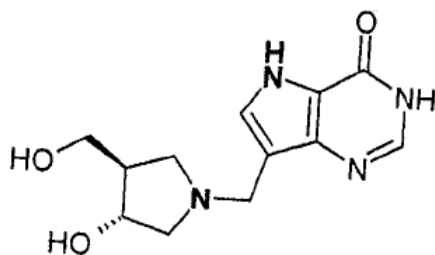
(b) mistura de uma mistura de diácido orgânico C₄ à mistura da etapa (a);

5 (c) aquecimento da mistura da etapa (b) de 75° até 85°C;

(d) resfriamento da mistura da etapa (c) até 0°C ± 5°C e adição de um álcool solúvel em água à mistura; e

(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o
10 composto 1 como um hemi sal com uma mistura de diácidos orgânicos C₄.

16. PROCESSO PARA PREPARAR UM SAL MISTO DO COMPOSTO 1:



1

em que o sal do composto 1 é um hemi sal com um
15 diácido orgânico C₄ selecionado do grupo que consiste dos ácidos succínico, fumárico, L-málico e misturas destes, caracterizado por compreender as etapas de:

(a) preparação de uma massa fluida de base livre do composto 1 em uma mistura de água e um álcool solúvel em
20 água com aquecimento ou em um álcool aquoso com aquecimento;

(b) mistura de uma mistura de diácido orgânico C₄ à mistura da etapa (a);

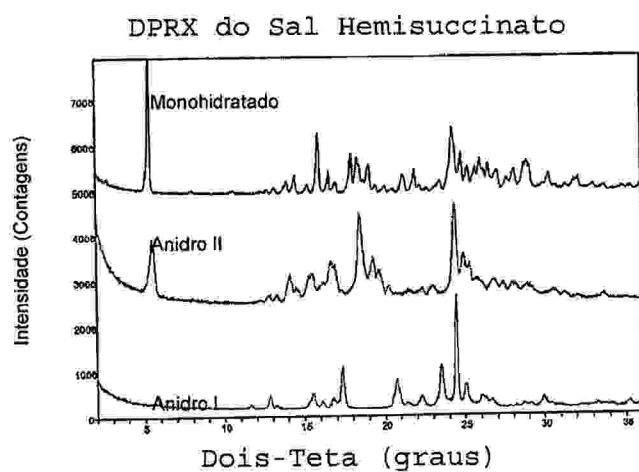
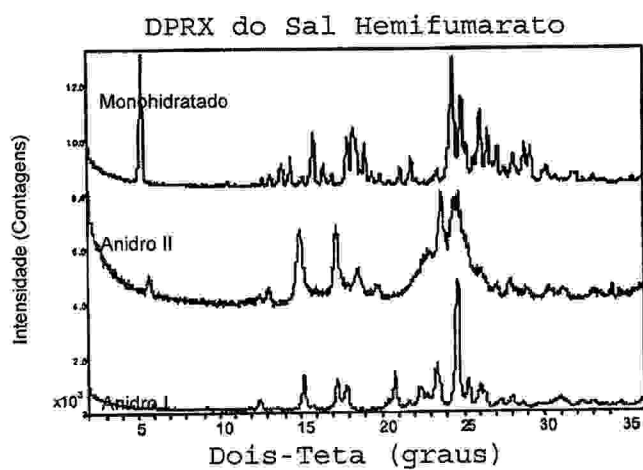
(c) aquecimento da mistura da etapa (b) de 40° até 70°C;

25 (d) resfriamento da mistura da etapa (c) até 0°C ± 5°C e adição de acetonitrila à mistura; e

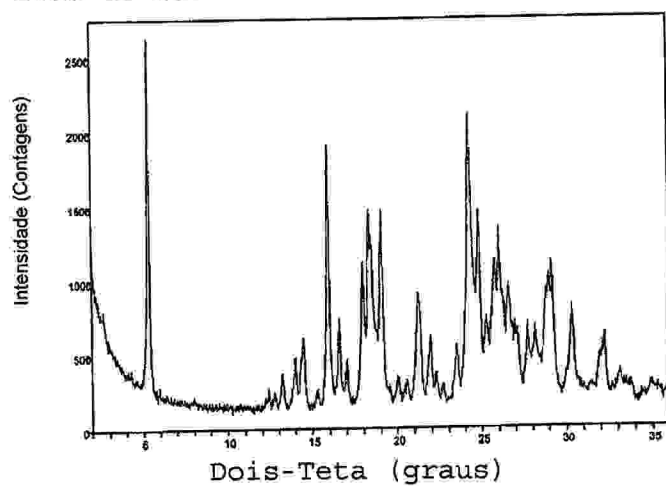
(e) filtração da mistura da etapa (d) para obter o composto 1 como um hemi sal com a mistura de diácidos orgânicos C₄.

5 17. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo sal ser selecionado do grupo que consiste de: monohidrato de hemi(hemisuccinato, hemifumarato), monohidrato de hemi(hemisuccinato, hemimalato), monohidrato de hemi(hemifumerato, hemimalato) e monohidrato de hemi(1/3-succinato, 1/3-fumarato, 1/3-malato).

Fig. 1



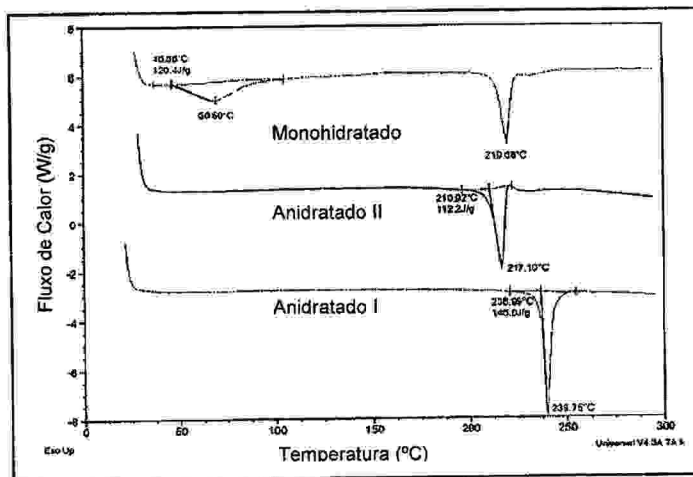
DPRX do Sal Hemi-L-malato Monohidratado



2/8

Fig. 2

CDV do Hemifumarato Monohidratado



CDV do Hemisuccinato Monohidratado

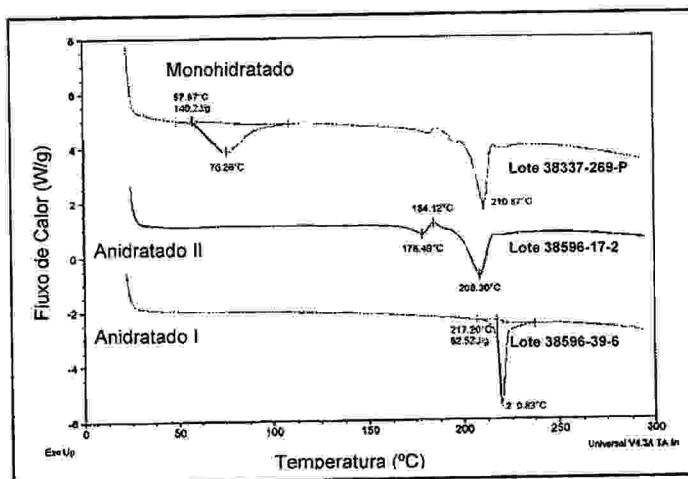
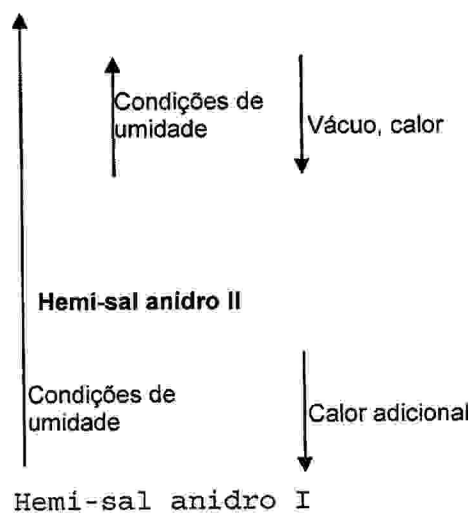


Fig. 3

Interconversão Entre as Formas de Hemi-Sal de Ácido
Dicarboxílico C₄

Hemi-sal Monohidratado



4/8

Fig. 4

Traços de DPRX de Sais Mistos Monohidratados

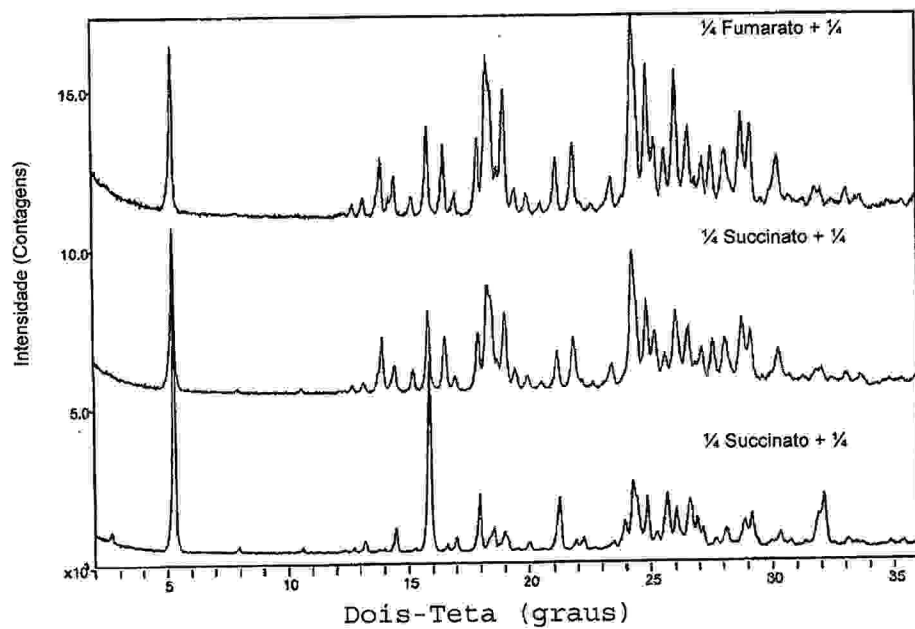
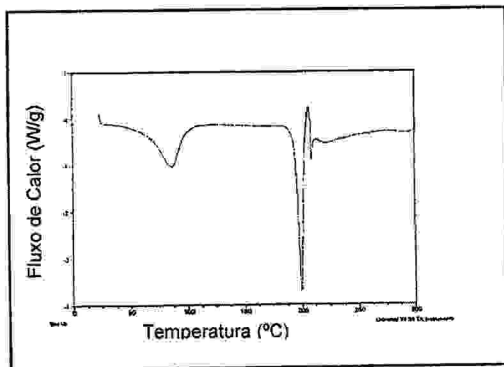
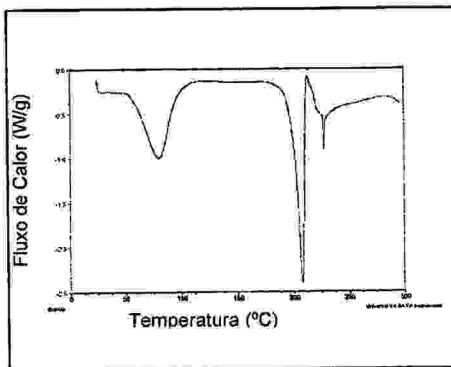
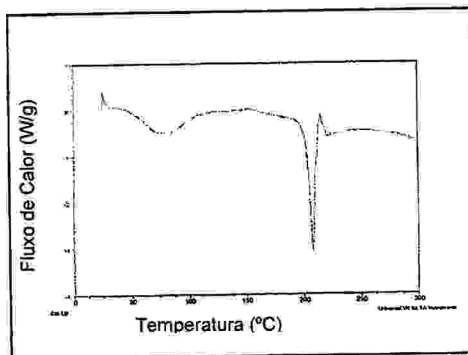
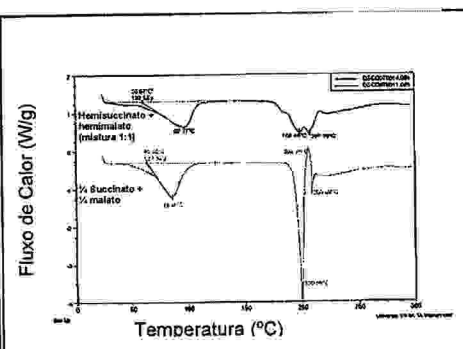


Fig. 5

Traços de CDV dos Sais Mistos Monohidratados

Sal Hemi-(hemisuccinato,
hemimalato)Sal Hemi-(hemifumarato,
hemimalato)Sal Hemi-(Hemisuccinato,
Hemifumarato)Mistura de Hemisuccinato e
Hemimalato e Sal Hemi-
(Hemisuccinato,
Hemimalato)

6/8

Fig. 6

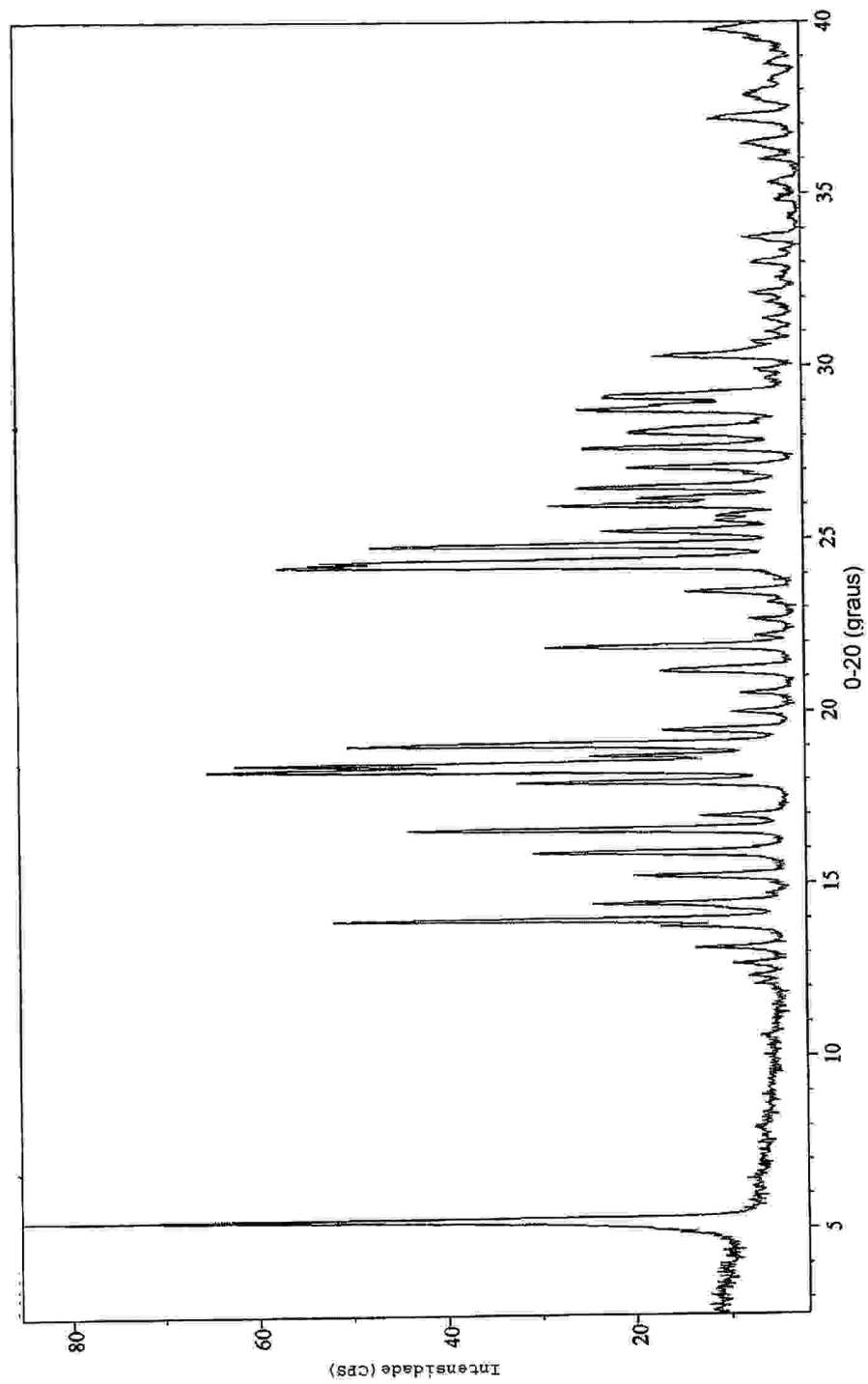
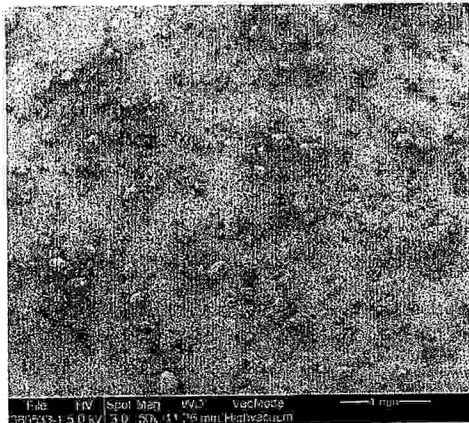
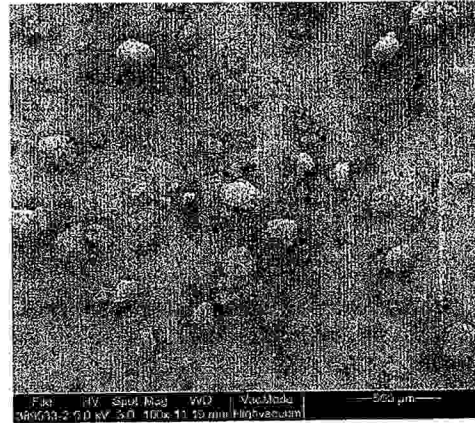


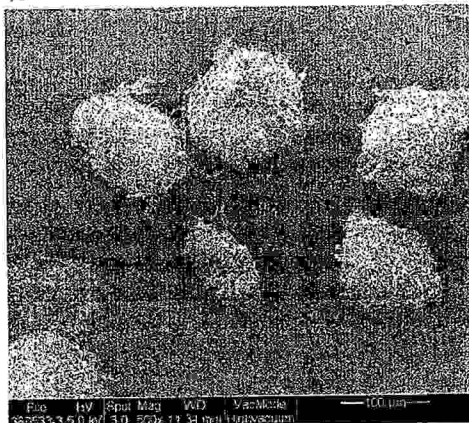
Fig. 7



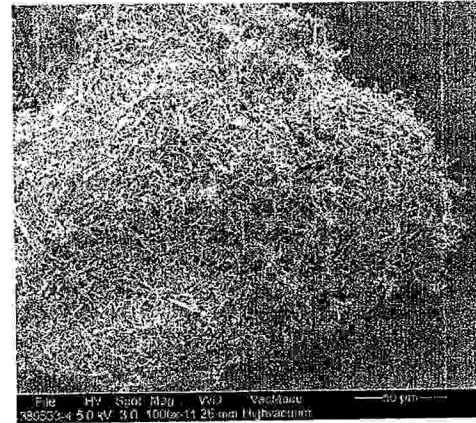
A



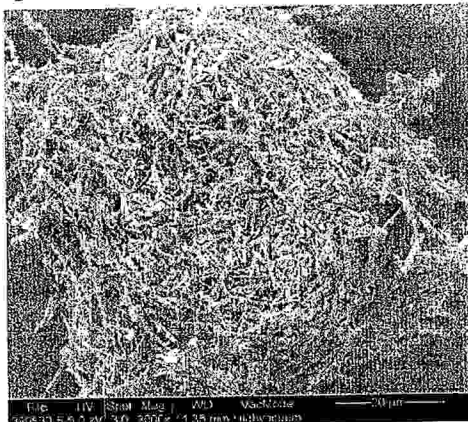
B



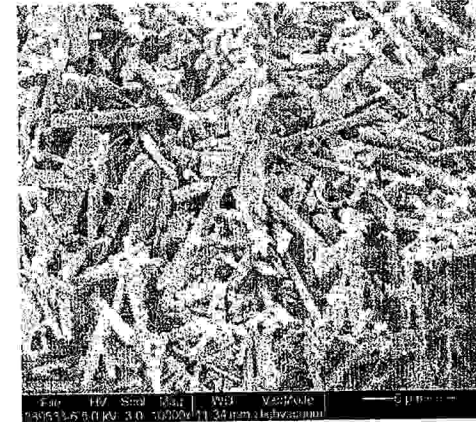
C



D



E



F

8/8

Fig. 8

