SALES CRISTALINAS DE (S)-6-((1-ACETILPIPERIDIN-4-IL)AMINO)-N-(3-(3,4-DIHIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL)-2-HIDROXIPROPIL)PIRIMIDINO-4-CARBOXAMIDA

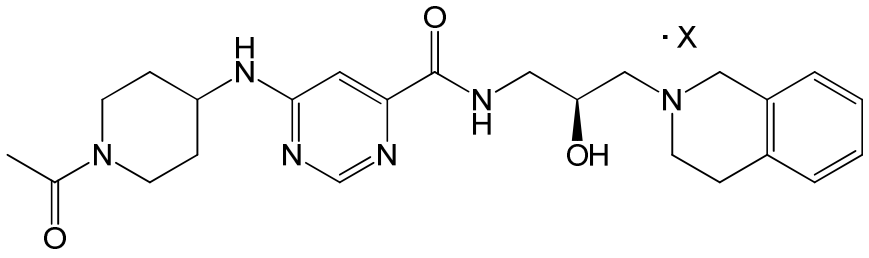
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En el desarrollo de una forma desarrollable de un compuesto farmacéutico sólido administrado por vía oral, se busca un cierto número de características específicas. Aunque puede ser desarrollada una forma amorfa de un compuesto farmacéutico, son generalmente preferidos los compuestos que tienen una cristalinidad elevada. A menudos, estos compuestos altamente cristalinos son sales.

La solicitud de patente internacional número PCT/US2013/77235 describe una serie de compuestos que están indicados como inhibidores de proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5) y que están indicados por ser útiles en el tratamiento de trastornos mediados por PRMT5. Está específicamente descrito en esa solicitud el compuesto (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (en lo sucesivo "Compuesto A"). La identificación de una forma estable y cristalina de este compuesto con propiedades adecuadas para una administración oral sería altamente deseable para el tratamiento de enfermedades mediadas por PRMT5.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevas sales cristalinas de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida, en particular la sal de succinato (en lo sucesivo "Compuesto B) y la sal de benzoato (en lo sucesivo "Compuesto C"). Los compuestos de la invención están representados por la Fórmula (I):



(I)

en la que X es ácido succínico o ácido benzoico.

Los compuestos de esta invención son útiles para inhibir la proteína arginina

metiltransferasa 5 (PRMT5), y para tratar enfermedades proliferativas como cáncer, en particular cáncer hematopoyético, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra un modelo de difracción de rayos X del Compuesto B - Forma 1.

La Fig. 2 muestra un modelo de difracción de rayos X del Compuesto C - Forma 1

La Fig. 3 muestra un gráfico de modelo de calorimetría de exploración diferencial del Compuesto B - Forma 1.

La Fig. 4 muestra un gráfico de calorimetría de exploración diferencial del Compuesto C - Forma 1.

La Fig. 5 muestra un gráfico de análisis termogravimétrico del Compuesto B - Forma 1.

La Fig. 6 muestra un gráfico de análisis termogravimétrico del Compuesto C - Forma 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a sales de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida, en particular la sal de succinato (en lo sucesivo "Compuesto B") y la sal de benzoato (en lo sucesivo "Compuesto C").

En algunas realizaciones, una forma cristalina de la sal de succinato de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)-pirimidino-4-carboxamida (Compuesto B - Forma 1) se caracteriza por un modelo de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionado entre el grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 9,0, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 22,7, 23,3, 24,0, 24,7, 26,4, 28,2 y 29,6 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 9,0, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 22,7, 23,3, 24,0, 24,7, 26,4, 28,2 y 29,6 grados 2θ. En

otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre el grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 9,0, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 22,7, 23,3, 24,0, 24,7, 26,4, 28,2 y 29,6 grados 2θ.

En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 23,3 y 24,0 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 23,3 y 24,0 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 23,3 y 24,0 grados 2θ.

En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,7, 18,1, 18,8, 20,8, 21,9, 23,3 y 24,0 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende la menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,7, 18,1, 18,8, 20,8, 21,9, 23,3 y 24,0 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de

difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,7, 18,1, 18,8, 20,8, 21,9, 23,3 y 24,0 grados 2θ.

En todavía otra realización, el Compuesto B Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción diferentes, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, de aproximadamente 4,5, 10,4, 17,7, 18,1, 20,8 y 24,0 grados 2θ. En todavía, otra realización, el Compuesto B Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Fig. 1.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de la sal de benzoato de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)-pirimidino-4-carboxamida (Compuesto C - Forma 1) se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos nuevo ángulos diferentes, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 21,5, 22,1, 23,4, 24,0, 24,2, 25,1, 25,9, 27,1, 28,8 y 30,7 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 21,5, 22,1, 23,4, 24,0, 24,2, 25,1, 25,9, 27,1, 28,8 y 30,7 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 21,5, 22,1, 23,4, 24,0, 24,2, 25,1, 25,9, 27,1, 28,8 y 30,7 grados 2θ.

En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende al menos nuevo ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 24,2, 25,9, 27,1 y 28,8 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto C - Forma

1 se caracteriza por un un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 24,2, 25,9, 27,1 y 28,8 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 24,2, 25,9, 27,1 y 28,8 grados 2θ.

En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 27,1 y 28,8 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 27,1 y 28,8 grados 2θ. En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 4,3, 7,7, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 27,1 y 28,8 grados 2θ.

En todavía otra realización, el Compuesto C - Forma 1 caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende al menos ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, de aproximadamente 4,3, 7,7, 18,1, 18,6, 22,1 y 24,0 grados 2θ. En todavía otra realización, el Compuesto C - Forma se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Fig. 2.

En otras realizaciones, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un gráfico de

calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la Fig. 3 y/o un gráfico de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Fig. 5.

En otras realizaciones, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un gráfico de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la Fig. 4 y/o un gráfico de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Fig. 6.

En todavía otras realizaciones, como una persona que tenga conocimientos ordinarios de la técnica comprenderá, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo, en una realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Fig. 1 y un gráfico de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la Fig. 3 y un análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Fig. 5. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Fig. 1 y un gráfico de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la Fig. 3. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Fig. 1 y un gráfico de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Fig. 5. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, de aproximadamente 4,5, 10,4, 17,7, 18,1, 20,8 y 24,0 grados 2θ, y un gráfico de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la Fig. 3. En otra realización, el Compuesto B - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación K_α de Cu, de aproximadamente 4,5, 10,4, 17,7, 18,1, 20,8 y 24,0 grados 2θ, y un gráfico de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Fig. 5.

En todavía otras realizaciones, como una persona con conocimientos ordinarios de la técnica comprenderá, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo, en una realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) de acuerdo con la Fig. 2 y un

gráfico de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la Fig. 4. En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Fig. 2 y un gráfico de análisis termogravimétrico (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Fig. 6. En todavía otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por un modelo de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se miden usando radiación K_α de Cu, de aproximadamente 4,3, 7,7, 18,1, 18,6, 22,1 y 24,0 grados 2θ, y un gráfico de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la Fig. 4. En otra realización, el Compuesto C - Forma 1 se caracteriza por modelo de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se miden usando radiación K_α de Cu, de aproximadamente 4,3, 7,7, 18,1, 18,6, 22,1 y 24,0 grados 2θ, y un gráfico de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Fig. 6.

Un modelo de XRPD se entenderá que comprende un ángulo de difracción (expresado en 0 grados 2θ) de "aproximadamente" un valor especificado en la presente memoria descriptiva cuando el modelo de XRPD comprende un ángulo de difracción en ± 0,3 grados 2θ del valor especificado. Además, es bien conocido y comprendido por los expertos en la técnica que el aparato empleado, humedad, temperatura, orientación de los cristales de polvo y otros parámetros implicados en la obtención de un modelo de difracción de polvo de rayos X (XRPD) pueden provocar alguna variabilidad en la apariencia, intensidades y posiciones de la líneas en el modelo de difracción. En modelo de difracción de polvos de rayos X que está "sustancialmente de acuerdo" con el de la Figura 1 ó 2 proporcionadas en la presente memoria descriptiva es un modelo de XRPD que será considerado por un experto en la técnica que representa un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que proporcionó el modelo de XRPD de la Figura 1 ó 2. Es decir, el modelo de XRPD puede ser igual al de la Figura 1 o la Figura 2, o más probablemente puede ser algo diferente. Este modelo de XRPD puede que no muestre necesariamente cada una de las líneas de uno cualquiera de los modelos de difracción presentados en la presente memoria descriptiva y/o puede mostrar un ligero cambio en la apariencia, intensidad o un desplazamiento en la posición de dichas líneas, que resultan de las diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. En experto en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma

forma, o una forma diferente, respecto a una forma descrita en la presente memoria descriptiva, mediante la comparación de sus modelos de XRPD. Por ejemplo, un experto en la técnica puede sobreponer un modelo de XRPD de una muestra de la sal de succinato de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)-pirimidino-4-carboxamida con la Fig. 1 y, usando la experiencia y el conocimiento de la técnica, determinar fácilmente si el modelo de XRPD de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el modelo de XRPD del Compuesto B - Forma 1. Si el modelo de XRPD está sustancialmente de acuerdo con la Fig. 1, la forma de la muestra puede ser fácil y exactamente identificada por tener la misma forma que el Compuesto B - Forma 1. Análogamente, si un modelo de XRPD de una muestra de la sal de benzoato de of (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)-pirimidino-4-carboxamida está sustancialmente de acuerdo con la Fig. 2, la forma de la muestra puede ser fácil y exactamente identificada por tener la misma forma que el Compuesto C - Forma 1.

"Compuestos de la invención" significa la sal de succinato y la sal de benzoato de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida y, en algunas realizaciones, específicamente la forma cristalina definida en la presente memoria descriptiva como Compuesto B - Forma 1 o, en algunas realizaciones, específicamente la forma cristalina definida en la presente memoria descriptiva como Compuesto C - Forma 1.

La invención incluye un método terapéutico para tratar o mejorar un trastorno mediado por PRMT5 en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional. En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por PRMT5 es un trastorno proliferativo, un trastorno metabólico o un trastorno sanguíneo. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para tratar cáncer. En ciertas realizaciones, la inhibición de PRMT5 por un compuesto de la invención es útil para tratar la siguiente lista no limitativa de cánceres: cáncer de mamas, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer hematopoyético, linfoma, meduloblastoma, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de colon, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, carcinoma cístico adenoide,

adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, tumores cerebrales, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, melanoma, oligodendroglioma, carcinoma de células claras de ovarios y cistadenocarcinoma seroso de ovarios. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para tatar cáncer hematopoyético, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma o cáncer de páncreas. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para tatar una hemoglobinopatía. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para tatar anemia drepanocítica. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para tratar diabetes u obesidad.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “trastorno mediado por PRMT5” significa cualquier enfermedad, trastorno u otro estado patológico en el que se conoce que la PRMT5 desempeña una función. Consecuentemente, en algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a tratar o disminuir la gravedad de una o más enfermedades en las que se conoce que la PRMT5 desempeña una función.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para tratar un cáncer que incluye, pero sin limitación, neuroma acústico, adenocarcinoma, cáncer de glándulas adrenales, cáncer de ano, angiosarcoma (por ejemplo, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma), cáncer de apéndice, gamopatía monoclonal benigna, cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mamas (por ejemplo, adenocarcinoma de mamas, carcinoma papilar de mamas, cáncer mamario, carcinoma medular de las mamas), cáncer cerebral (por ejemplo, meningioma; glioma, por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), cáncer de bronquios, tumor carcinoide, cáncer de útero (por ejemplo, adenocarcinoma de útero), coriocarcinoma, cordoma, carniofaringioma, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal), carcinoma epitelial, ependimoma, endoteiosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple), cáncer endometrial (por ejemplo, cáncer de útero, sarcoma de útero), cáncer esofagal (por ejemplo, adenocarcinoma del esófago, adenocarcinoma de Barrett), sarcoma de Esing, cáncer ocular (por ejemplo, melanoma intraocular, terinoblastoma), hiperosinofilia familiar, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago), tumor estromal gastrointestinal

(GIST), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma de células escamosas orales (OSCC), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo)), cánceres hematopoyéticos (por ejemplo, leucemia como leucemia linfocítica aguda (ALL) (por ejemplo, ALL de células B, ALL de células T), leucemia mielocítica aguda (AML) (por ejemplo, AML de células B, AML de células T), leucemia mielocítica crónica (CML) (por ejemplo, CML de células B, CML de células T) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, CLL de células B, CLL de células T); linfoma como linfoma de Hodgkin (HL) (por ejemplo, HL de células B, HL de células T) y linfoma no hondgkiniano (NHL) (por ejemplo, NHL de células B como linfoma de células grandes (DLBCL)), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL/SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfomas de células B de zonas marginales (por ejemplo, linfomas de tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT), linfoma de células B de zonas marginales nodales, linfoma de células B de zonas marginales esplénicas), linfoma de células B mediastinales primarias linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmacítico (es decir, “macroglobulinemia de Walderström”), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma de células grandes inmunoblásticas, linfoma linfoblástico precursor de células B y linfoma primario del sistema nervioso central (CNS); y NHL de células T como linfoma/leucemia precursor linfoblástico T, linfoma ce células T periféricas (PTCL) (por ejemplo, linfoma de células T cutáneas (CTCL) (por ejemplo, micosis fungiodes, síndrome de Sezary), linfoma de células T angioinmunoblásticas, linfoma de células T asesinas naturales extranodales, linfoma de células T de tipo enteropáticas, linfoma de células T de tipo paniculitis subcutánea, linfoma de células grandes anaplásticas); una mezcla de uno o más leucemias/linfomas como se describen con anterioridad; y mieloma múltiple (MM)), enfermedad de cadenas pesadas (por ejemplo, enfermedad de cadenas alfa, enfermedad de cadenas gamma, enfermedad de cadenas mu), hemangioblastoma, tumores miofibrobásticos inflamatorios, amiloidosis inmunocística, cáncer de riñón (por ejemplo, tumor de Wilms a.k.a. neferoblastoma, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (sclc), cáncer de pulmón no de células pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón), leiomiosarcoma (LMS), mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica),

síndrome mielodisplástico (MDS), mesotelioma, trastorno mieloproliferativo (MPD) (por ejemplo, policitemia Vera (PV), trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide agnogénica (AMM), mielofibrosis a.k.a. (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia netrófila crónica (CNL), síndrome hiperosinofílico (HES)), neuroblastoma, neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomastosis), cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendoctrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide), osteosarcoma, cáncer de ovarios (por ejemplo cistadenocarcinoma, carcinoma embrional de ovarios, adenocarcinoma de ovarios), adenocarcinoma papilar, cáncer pancreático (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasma mucinoso papilar intraductal (IPMN), tumores de células de los islotes), cáncer de pene (por ejemplo, enfermedad de Paget del pene y el escroto), pinealoma, tumor neuroectodermal primitivo (PNT), cáncer de próstata (por ejemplo adenocarcinoma de próstata), cáncer rectal, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (SCC), queratocantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (BCC)), cáncer del intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice), sarcoma de tejidos blandos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), liposarcoma, tumor de vainas nerviosas periféricas maligno (MPNST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma), carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de testículos (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrional testicular), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma tiroidal papilar (PTC), cáncer medular tiroideo), cáncer de uretra, cáncer vaginal y cáncer vulvar (por ejemplo, enfermedad de Paget de la vulva).

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es útil para tratar un trastorno metabólico, como diabetes u obesidad. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es útil para retrasar la aparición, o ralentizar el progreso, o mejorar los síntomas, de diabetes. En algunas realizaciones, la diabetes es diabetes de tipo I. En algunas realizaciones, la diabetes es diabetes de tipo 2. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es útil para retrasar la aparición, ralentizar el progreso o mejorar los síntomas de la obesidad. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es útil para hacer que un sujeto pierda peso. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención podría ser usado en combinación con otros compuestos,

fármacos o agentes terapéuticos, como metformina e insulina, para tratar diabetes y/u obesidad.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es útil para tratar un trastorno sanguíneo, por ejemplo, una hemoglobinopatía, como anemia drepanocítica o β-talasemia. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es útil para retrasar la aparición, ralentizar el progreso o mejorar los síntomas de la anemia drepanocítica. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es útil para retrasar la aparición, ralentizar el progreso o mejorar los síntomas de β-talasemia. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención podría ser usado en combinación con otros compuestos, fármacos o agentes terapéuticos, para tratar una hemoglobinopatía como anemia drepanocítica o β-talasemia.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "tratamiento" en referencia a un estado significa: (1) la mejora del estado que está siendo tratado o una o más de las manifestaciones biológicas del estado que está siendo tratado, (2) la interferencia con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce o es responsable del estado que está siendo tratado o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del estado que está siendo tratado, o (3) el alivio de uno o más de los síntomas o efectos asociados con el estado que está siendo tratado.

"Cantidad eficaz" significa la cantidad de sustancia de fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención) que provoca la respuesta biológica deseada en un sujeto. Esta respuesta incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que esté siendo tratado. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención en este método terapéutico es de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede ser administrada en dosis únicas o múltiples. En algunas realizaciones, el niel de dosificación será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 25 mg/kg por día. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día o aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, 0,005 a 0,5, 0,5 a 5,0 ó 5,0 a 50 mg/kg por día. Para una administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en la forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos de ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0,

15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a ser tratado. El compuesto puede ser administrado en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una o dos veces por día. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva es administrado una o más veces por día, durante múltiples días. En algunas realizaciones, el régimen de dosificación se continúa durante días, semanas, meses o años.

Sin embargo, debe entenderse que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la edad, peso corporal, características hereditarias, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la naturaleza y gravedad del estado particular que esté siendo tratado.

Los métodos de administración incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención a diferentes tiempos durante el transcurso de una terapia o simultáneamente en una forma de combinación. Los métodos de la invención incluyen todos los regímenes de tratamientos terapéuticos conocidos.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser combinados con otros compuestos y composiciones que tengan utilidades relacionadas para prevenir y tratar el estado o enfermedad de interés, como un trastorno proliferativo, un trastorno metabólico o un trastorno sanguíneo. La selección de los agentes apropiados para ser usados en terapias de combinación se puede hacer por un experto en la técnica. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de forma sinérgica para efectuar el tratamiento o prevención de los diversos trastornos. Usando esta propuesta, se puede ser capaz de conseguir la eficacia terapéutica con dosificaciones inferiores de cada agente, reduciendo así la capacidad potencial de efectos secundarios adversos. En ciertas realizaciones, un compuesto o composición proporcionado en la presente invención es administrado en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que mejoren su biodisponibilidad, reduzcan y/o modifiquen su metabolismo, inhiban su excreción y/o modifiquen su distribución en el cuerpo. Se apreciará también que la terapia empleada puede conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno y/o puede conseguir efectos diferentes.

La terapia de combinación incluye la administración conjunta del compuesto de la invención y dicho otro agente, la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente, la administración de una composición que contiene el compuesto de la invención y el otro agente, o la administración simultánea de composiciones separadas que contienen el compuesto de la invención y el otro agente.

Ejemplos de agentes terapéuticamente activos adicionales incluyen, pero sin limitación, moléculas orgánicas pequeñas como compuestos de fármacos (por ejemplo, compuestos aprobados por la entidad U.S. Food and Drug Administration como se proporcionan en el Code of Federal Regulations (CFR)), péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, moléculas pequeñas conectadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, DNAs, RNAs, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

La invención incluye además el uso de un compuesto de la invención como una sustancia terapéutica activa, en particular en el tratamiento de trastornos mediados por PRMT5. En particular, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en el tratamiento de un trastorno proliferativo, un trastorno metabólico o un trastorno sanguíneo.

En otro aspecto la invención incluye el uso de compuesto de la invención en la elaboración de un medicamento para ser usado en el tratamiento de los trastornos anteriores.

La presente invención se dirige también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se dirige además a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" significa uno o más compuestos cualesquiera y/o composiciones que son de suficiente pureza y calidad para ser usados en la formulación del compuesto de la invención que, cuando se administran a un ser humano, no producen una reacción adversa, y que son usados como un vehículo para una sustancia de fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención). Los vehículos pueden incluir excipientes, diluyentes, agentes granulantes y/o dispersantes, agentes tensioactivos

y/o emulsionantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y aceites naturales.

La invención incluye además el procedimiento para preparar la composición que comprende mezclar un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional; e incluye las composiciones que resultan de este procedimiento, el cual incluye técnicas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser nanotriturado antes de la formulación. Un compuesto de la invención puede ser preparado también mediante trituración, micronización u otros métodos de reducción del tamaño de partículas conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de EE.UU. nº 4.826.689, 5.145.684, 5.298.262, 5.302.401, 5.336.507, 5.340.564, 5.346.702, 5.352.459, 5.354.560, 5.384.124, 5.429.824, 5.503.723, 5.510.118, 5.518.187, 5.518.738, 5.534.270, 5.536.508, 5.552.160, 5.560.931, 5.560.932, 5.565.188, 5.569.448, 5.571.536, 5.573.783, 5.580.579, 5.585.108, 5.587.143, 5.591.456, 5.622.938, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.919, 5.747.001, solicitudes PCT WO 93/25190, WO 96/24336 y WO 98/35666, cada una de las cuales se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos comúnmente usados en la técnica se describen en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), cuyas explicaciones completas se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Las composiciones de la invención incluyen ocular, oral, nasal, transdermal, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto de bolo como de infusión) e inyección (por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral). La composición puede estar en una unidad de dosificación como un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, solución ocular esterilizada o dispositivo de suministro ocular (como lentes de contacto o similar que faciliten una liberación inmediata, liberación en el tiempo o liberación sostenida), solución o suspensión parenteral, aerosol medido o pulverización líquida, gotas, ampolla, dispositivo auto-inyector o supositorio; para una administración por vía ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral o rectal o mediante inhalación o insuflación.

Las composiciones de la invención adecuadas para una administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, comprimidos, pastillas, cápsulas (que incluyen

cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación en el tiempo y liberación sostenida), gránulos y polvos.

La composición oral se formula preferentemente en forma de una composición homogénea, en la que la sustancia del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención) es dispersada uniformemente por toda la mezcla, que pueden ser fácilmente subdividida en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales del compuesto de la invención. Preferentemente, las composiciones se preparan mezclando un compuesto de la invención con uno o más vehículos farmacéuticos opcionalmente presentes (como almidón, azúcar, diluyentes, agente granulante, lubridante, adjuvante de flujo, agente aglutinante y agente disgregante), uno o más ingredientes para comprimidos convencionales opcionalmente presentes como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio y cualquiera de una diversidad de gomas) y un diluyente opcional (como agua).

Ejemplos de diluyentes incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, hidrógeno-fosfato de calcio, fosfato de sodio, lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y sus mezclas.

Ejemplos de agentes granulantes y/o dispersantes incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón-glicolato de sodio, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa cítrica, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetil-almidón de sodio (almidón-glicolato de sodio), carboximetil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetil-celulosa de calcio, silicato de magnesio-aluminio (Veegum), lauril-sulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario y sus mezclas.

Ejemplos de agentes tensioactivos y/o emulsionantes incluyen emulsionantes naturales (por ejemplo, goma arábiga, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, chondrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, lanolina, colesterol, cera lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo bentonita (silicato de aluminio) y Veegum (silicato de magnesio-aluminio)), derivados de aminoácidos de cadena larga,

alcoholes de peso molecular elevado (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoesstearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicos, poli(alcohol vinílico)), carbómeros (por ejemplo, carboxi-polimetileno, poli(ácido acrílico), polímero de ácido acrílico y polímero carboxivinílico), carragenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carobximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, hidroximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, polioxietileno-monolaurato de sorbitán (Tween 20), polioxietileno-sorbitán (Tween 60), polioxietileno-monooleato de sorbitán (Tween 80), monopalmitato de sorbitán (Span 40), monoestearato de sorbitán (Span 60), triestearato de sorbitán (Span 65), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán (Span 80)), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), ácido de ricido polioxietileno-hidrogenado, aceite de ricino polietoxilado, poli(estearato de metileno) y Solutol), ésteres de ácidos grasos y sacarosa, ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor®), polioxietileno-éteres (por ejemplo, polioxietileno-lauril-éter (Brij 30)), polivinilpirrolidona, monolaurato de dietilenglicos, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, loleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril-sulfato de sodio, Pluronic F68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato sodio y/o sus mezclas.

Ejemplos de agentes aglutinantes incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina melazas, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma de panwar, goma ghatti, cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio-aluminio (Veegum y arabolactano de alerce), alginatos, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y/o sus mezclas.

Ejemplos de conservantes incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcoholes, conservantes ácidos y otros conservantes.

Ejemplos de antioxidantes incluyen alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de

ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.

Ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales e hidratos (por ejemplo, edetato de sodio, edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de calcio-disodio, edetato de dipotasio y similares), ácido cítrico y sus sales e hidratos (por ejemplo, monohidrato de ácido cítrico), ácido fumárico y sus sales e hidratos, ácido málico y sus sales e hidratos, ácido fosfórico y sus sales e hidratos y ácido tartárico y sus sales e hidratos. Ejemplos de conservantes antimicrobianos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal.

Ejemplos de conservantes antifúngicos incluyen butil-paraben, metil-paraben, etil-paraben, propil-paraben, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato dep otasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

Ejemplos de conservantes de alcoholes incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico. Ejemplos de conservantes ácidos incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.

Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril-sulfato de sodio (SLS), lauril-éter-sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparaben, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

Ejemplos de agentes tamponantes incluyen soluciones tamponantes de citrato, soluciones tamponantes de acetato, soluciones tamponantes de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio,

ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, hidróxido-fosfato de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfatos de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfatos de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua exenta de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y sus mezclas.

Ejemplos de agentes lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril-sulfato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y sus mezclas.

Ejemplos de aceites naturales incluyen aceites de almendras, hueso de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semillas negras, borraja, cade, camomila, canola, comino, carnaúba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, linaza, geraniol, calabaza, semilla de uvas, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandín, lavander, limón, litsea cubeba, macademia, malva, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, oliva, naranja, reloj anaranjado, palma, palmiste, semilla de melocotón, cacahuete, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, agridulce, espino negro, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y germen de trigo. Ejemplos de aceites sintéticos incluyen, pero sin limitación, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, mimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y sus mezclas.

Un compuesto de la invención puede ser administrado también a través de una composición de liberación retardada, en que la composición incluye un compuesto de la invención y un vehículo de liberación lenta biodegradable (por ejemplo, un vehículo polímero) o un vehículo de liberación lenta no biodegradable farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo de intercambio iónico).

Los vehículos de liberación retardada biodegradables y no biodegradables son bien conocidos en la técnica. Los vehículos biodegradables son usados para formar partículas o

matrices que retienen una(s) sustancia(s) de fármacos (es decir, un compuesto dela presente invención) y que se degradan/disuelven lentamente en un entorno adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico o similar) para liberar la(s) sustancia(s) de fármacos. Estas partículas se degradan/disuelven en fluidos corporales para liberar la(s) sustancia(s) de fármacos (es decir, compuestos de la presente invención) en los mismos. Las partículas son preferentemente nanopartículas (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 nm de diámetro, preferentemente de aproximadamente 50-200 nm de diámetro, y lo más preferentemente de aproximadamente 100 nm de diámetro). En un procedimiento para preparar una composición de liberación lenta, el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención se disuelven o dispersan en primer lugar en un disolvente orgánico. La mezcla resultante se añade a una solución acuosa que contiene un(os) agente(s) tensioactivos opcional(es) para producir una emulsión. El disolvente orgánico seguidamente se evapora de la emulsión para proporcionar una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención.

Los comprimidos y cápsulas representan una forma de dosificación unitaria oral ventajosa. Los comprimidos pueden estar revestidos de azúcar o revestidos con una película usando técnicas convencionales. Los comprimidos pueden ser revestidos también o combinados de alguna otra manera para proporcionar un efecto terapéutico de liberación controlada y prolongada. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interno y uno dosificación externo, en que el componente externo está en la forma de una envoltura sobre el componente interno. Los dos componentes además pueden estar separados por una capa que resiste a la disgregación en el estómago (como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrase o mantenga la liberación. Pueden ser usados una diversidad de materiales de capas o revestimientos entéricos y no entéricos (como ácidos polímeros, gomas lacas, alcohol cetílico y acetato de celulosa o sus combinaciones).

En ciertas realizaciones, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que al menos un 10% en peso del Compuesto B está presente en forma de Compuesto B - Forma 1. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en la que al menos un 20% en peso, o al menos un 30% en peso, o al menos un 40% en peso, o al menos un 50% en

peso, o al menos un 60% en peso, o al menos un 70% en peso o al menos un 80% en peso, o al menos un 90% en peso del Compuesto B está presente en forma de Compuesto B - Forma 1. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que al menos un 95% en peso, o al menos un 96% en peso, o al menos un 97% en peso, o al menos un 98% en peso, o al menos un 99% en peso, o al menos un 99,5% en peso, o al menos un 99,8% en peso, o al menos un 99,9% en peso de Compuesto B está presente en forma de Compuesto B - Forma 1.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que no más de un 90% en peso de Compuesto B es amorfo. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que no más de 80% en peso, o no más de 70% en peso, o no más de 60% en peso, o no más de 50% en peso, o no más de 40% en peso, o no más de 30% en peso, o no más de 20% en peso, o no más de 10% en peso de Compuesto B es amorfo. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que no más de 5% en peso, o no más de 4% en peso, o no más de 3% en peso, o no más de 2% en peso, o no más de 2% en peso, o no más de 1% en peso, o no más de 0,5% en peso, o no más de 0,2% en peso, o no más de 0,1% en peso de Compuesto B es amorfo.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que no más de un 90% en peso de Compuesto B está presente en una forma distinta a Compuesto B - Forma 1. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que no más de un 80%, o no más de un 70% en peso, o no más de un 60% en peso, o no más de un 50% en peso, o no más de un 40% en peso, o no más de un 30% en peso, o no más de un 20% en peso, 9 no más de un 10% en peso de Compuesto B está presente en una forma distinta de Compuesto B - Forma 1. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto B, en que no más de un 5% en peso, o no más de un 4% en peso, o no más de un 3% en peso, o no más de un 2% en peso, o no más de un 1% en peso, o no más de un 0,5% en peso, o no más de un 0,2% en peso, o no más de un 0,1% en peso de Compuesto B está presente en una forma distinta de Compuesto B - Forma 1.

En ciertas realizaciones, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto C, en otra realización, esta invención se refiere a una composición

farmacéutica que comprende Compuesto C en que al menos un 10% en peso de Compuesto C está presente en forma de Compuesto C - Forma 1, En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto C en que al menos un 20% en peso, o al menos un 30% en peso, o al menos un 40% en peso, o al menos un 50% en peso, o al menos un 60% en peso, o al menos un 70% en peso, o al menos un 80% en peso, o al menos un 90% en peso de Compuesto C está presente en forma de Compuesto C - Forma 1. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto C en que la menos un 95% en peso, o al menos un 96% en peso, o al menos un 97% en peso, o al menos un 98% en peso, o al menos un 99% en peso, o al menos un 99,5% en peso, o al menos un 99,8% en peso, o al menos un 99,9% en peso de Compuesto C está presente en forma de Compuesto C - Forma 1.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto C en que no más de un 90% en peso de compuesto C es amorfo. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto C en que no más de un 80% en peso, o no más de un 70% en peso, o no más de un 60% en peso, o no más de un 50% en peso, o no más de un 40% en peso, o no más de un 30% en peso, o no más de un 20% en peso, o no más de un 10% en peso de Compuesto C es amorfo. En otra realización, esta invención se refiere a una composición que comprende Compuesto C en que no más de un 5% en peso, o no más de un 4% en peso, o no más de un 3% en peso, o no más de un 2% en peso, o no más de un 1% en peso, o no más de un 0,5% en peso, o no más de un 0,2% en peso, o no más de un 0,1% en peso de Compuesto C es amorfo.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto C en que no más de un 90% en peso de Compuesto C está presente en una forma distinta de Compuesto C - Forma 1. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Compuesto C en que no más de 80% en peso, o no más de 70% en peso, o no más de 60% en peso, o no más de 50% en peso, o no más de 40% en peso, o no más de 30% en peso, o no más de 20% en peso, o no más de 10% en peso de Compuesto C está presente en una forma distinta de Compuesto C - Forma 1. En otra realización, esta invención se refiere a una composición que comprende Compuesto C, en que no más de un 5% en peso, o no más de un 4% en peso, o no más de un 3% en peso, o no más de un 2% en peso, o no más de un 1% en peso, o no más de un

0,5% en peso, o no más de un 0,2% en peso, o no más de un 0,1% en peso de Compuesto C está presente en una forma distinta de Compuesto C - Forma 1.

Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción precedente, puede utilizar la presente invención hasta su alcance más completo. Por lo tanto, los siguientes ejemplos están concebidos meramente como ilustrativos y no como luna limitación del alcance de la presente invención en modo alguno.

EJEMPLO 1

Preparación de:

(*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (Compuesto A)

(a) (1-Acetilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (200 g, 1 mol) y trietilamina (150 g, 1,5 mol) en diclorometano (3000 ml) se añadió anhídrido acético (102 g, 1 mol) gota a gota durante 1 hora, mientras se mantenía la temperatura a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0ºC durante otras 2 horas, en cuyo momento una TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se inactivó mediante la adición de agua (1 l). La fase orgánica se recogió y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto en bruto. Se realizaron cuatro tandas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 670 g. LCMS (m/z): 243,1 (M+1).

(b) Hidrocloruro de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona

A una solución de (1-acetilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (330 g, 1,36 mol) en metanol (1000 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 M en metanol, 300 ml) durante 30 minutos para mantener la temperatura a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0ºC durante otras 2 horas y seguidamente se concentró para proporcionar el producto en bruto. Se realizaron dos tandas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 310 g ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 4,35 (dd, J = 2,0, 12,0 Hz, 1 H), 3,98-3,85 (m, 1 H), 3,44-3,30 (m, 1 H), 3,18- 3,05 (m, 1 H), 2,75-2,58 (m, 1 H), 2,06-1,92 (m, 5 H), 1,61-1,31 (m, 2 H); LCMS (m/z): 143,1 (M+1).

(c) Ácido 6-hidroxipirimidino-4-carboxílico

A una solución de (*Z*)-1,4-dietoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato de sodio (55,0 g, 262 mmol) en agua (500 ml) se añadió acetato de formamidina (27,3 g, 262 mmol) e hidróxido de sodio (10,5 g). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 25ºC durante 16 horas y seguidamente se concentró y seguidamente se acidificó mediante ácido clorhídrico acuoso añadido (1 N) hasta pH = 1. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y éter para proporcionar ácido 6-hidroxipirimidino-4-carboxílico (6,0 g rendimiento: 16,3%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,83 (s, 1H).

(d) Cloruro de 6-cloropirimidino-4-carbonilo

A una mezcla agitada de ácido hidroxipirimidino-4-carboxílico acid (300 g, 2,14 mol) en acetato de etilo (3000 ml) se añadió lentamente gota a gota cloruro de oxalilo (2356 g, 10,68 mol) para mantener la temperatura de reacción por debajo de 30ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20ºC durante 30 minutos y seguidamente se añadieron 2 ml de N,N-dimetilformamida a la mezcla. Seguidamente la mezcla se agitó a 80ºC durante 16 horas y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido negro. Se realizaron tres tandas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 787 g.

(e) (*R*)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (10 g, 0,15 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0ºC se añadió fluoruro de potasio (22 g, 0,3 mmol). Después de una hora, se añadió (*S*)- 3-nitrobenzenesulfonato de oxiran-2-ilmetilo (21,4 g, 0,17 mmol) y la solución resultante se agitó a 22ºC durante 16 horas. El sólido se separó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano. Seguidamente la solución se concentró (15 g, rendimiento 53%). LCMS (m/z): 190,1(M+1).

(f) (*S*)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)propan-2-ol

En una solución de (*R*)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (15 g, 0,08 mol) en etanol (100 ml) a -78 °C se hizo burbujear lentamente gas amoníaco. Seguidamente la mezcla de reacción se selló y se calentó a 80ºC durante 3 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se concentró (15 g, rendimiento 92%). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

(g) (*S*)-6-cloro-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida

A una mezcla agitada de (*S*)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)propan-2-ol (247 g, 1,20 mol) y trietilamina (250 g, 2,5 mol) en diclorometano (3500 ml) se añadió cloruro de 6-cloropirimidino-4-carbonilo (109 g en 100 ml de diclorometano) lentamente a -60ºC durante 1 hora. Después de la adición, la mezcla se dejó seguidamente calentar a 10ºC. Se continuó la agitación durante 1 hora, en cuyo momento una TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1,5 l). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo ~ diclorometano : metanol = 10:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido. Se realizaron cuatro tandas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 800 g, 49% de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,17-7,06 (m, 3 H), 7,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,12 (q, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 2,94 (q, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,92-2,81 (m, 2 H), 2,78-2,64 (m, 2 H); LCMS (m/z): 347,2 $[M+H]^+$.

(h) (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida

Una solución de (*S*)-6-cloro-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (190 g, 0,55 mmol), 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (78 g) y trietilamina (100 g, 1 mol) en isopropanol (2000 ml) se agitó a 60ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida para proporcionar el producto deseado. Se realizaron cuatro tandas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 482 g. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (325 g, >98% pureza, forma de base libre). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,15-7,02 (m, 5H), 4,46 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 5H), 2,68 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 2H); LCMS (m/z): 453,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 2

Preparación de:

La sal de succinato de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (Compuesto B)

(a) Pequeña escala

Se añadió acetato de etilo (0,5 ml) a (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (base libre amorfa) (19,9 mg). A la suspensión se añadió ácido succínico (solución 1 M en metanol, 1,0 equivalente) y la temperatura de la suspensión se hizo cíclica entre 40ºC y 5ºC durante 48 horas. La sal cristalina se aisló mediante filtración centrífuga y los sólidos se analizaron mediante XRPD.

(b) Gran escala

Se añadió isopropanol (5,0 ml) a (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (base libre amorfa) (361,3 mg). La suspensión se calentó a 40ºC y se añadió ácido succínico (solución 1 M en metanol, 1,0 equivalente). A la suspensión se añadieron semillas de sal de succinato (preparadas mediante el procedimiento (a) anterior) y la temperatura de la suspensión se hizo cíclica entre 40ºC y 5ºC durante 16 horas. La sal de succinato cristalina se aisló bajo vacío, se secó con aire durante 15 minutos y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 4 horas. El rendimiento de la sal de succinato cristalina fue de 68,6% (312,9 mg). La estequiometría de la sal de succinato se determinó que era de aproximadamente 1:1 ((*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida:ácido succínico) mediante ^{1}H RMN.

El modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) de este material (Compupesto B - Forma 1) se muestra en la Fig. 1 y en la Tabla I siguiente se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y separaciones d. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro en láminas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluían: radiación K_{α} de Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de las etapas: 0,02º 2θ.

TABLA I

Ángulo de difracción [°2θ]	Separación d [Å]
4,479	19,7134
8,157	10,831
8,975	9,8449
10,36	8,5314
13,522	6,5428
15,096	5,8641

15,76	5,6184
16,395	5,4024
17,313	5,1178
17,699	5,007
18,084	4,9014
18,8	4,7164
19,618	4,5214
20,824	4,2623
21,894	4,0564
22,711	3,9122
23,297	3,8151
24,017	3,7023
24,701	3,6013
26,441	3,3682
28,176	3,1645
29,581	3,0174

El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments Q100 equipado con un dispositivo de toma automática de muestras y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo purga de N_2 de 40 ml/min y se muestra en la Fig. 3. Los experimentos se realizaron usando un grado de calentamiento de 15ºC/minuto en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del Compuesto B - Forma 1 exhibe una endotermia con una temperatura de comienzo a aproximadamente 144,ºC. Un experto en la técnica reconocerá que la temperatura de comienzo de la endotermia puede variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 y se muestra en la Fig. 5. Los experimentos se realizaron con un flujo de N_2 de 60 ml/minuto y un grado de calentamiento de 15ºC/minuto. El termograma TGA del Compuesto B - Forma 1 exhibe una pérdida de aproximadamente 0,53% de agua por debajo de 75ºC.

El Compuesto B demostró las siguientes propiedades:

degradación de ≤0.4% después de 4 semanas a 25ºC/60% de HR (humedad relativa) en un recipiente abierto, 40ºC/65% HR en un recipiente abierto y 50ºC/condiciones ambientales en un recipiente cerrado. No se detectaron cambios físicos mediante análisis XRPD después de 6 semanas a 25ºC/60% HR en un recipiente abierto,

40ºC/75% HR en un recipiente abierto y 50ºC/condiciones ambientales en un recipiente cerrado. Se observó una degradación de aproximadamente 1,4% por fotolisis en estado sólido 1 x ICH sin cambio de forma mediante XRPD.

Solubilidad en medios bio-relevantes y soluciones tamponantes Britton-Robinson (BRB)

Media	pH a las 24 h	solubilidad en 24 h (mg/ml)[4]
Agua	5,2	>1,8
SGF[1] pH 1,6	1,7	>1,8
FaSSIF[2] pH 6,5	6,3	>1,8
FeSSIF[3] pH 6,5	6,4	>1,8
BRB pH 4	4,2	>1,7
BRB pH 7	6,7	>2
BRB pH 10	9,3	>1,9

[1] Fluido gástrico simulado

[2] Fluido intestinal simulado en estado de ayuno

[3] Fluido intestinal simulado en estado alimentado

[4] Sin saturar

EJEMPLO 3

Preparación de:

La sal de benzoato de (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (Compuesto C)

(a) Pequeña escala

Se añadió metil-*terc*-butil-éter (0,5 ml) a (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (base libre amorfa) (21,5 mg). A la suspensión, se añadió ácido benzoico (solución 3 M en tetrahidrofurano, 1,0 equivalente) y la temperatura de la suspensión se hizo cíclica entre 40ºC y 5ºC durante 48 horas. La sal cristalina se aisló mediante filtración centrífuga y los sólidos fueron analizados mediante XRPD.

(b) Gran escala

Se añadió isopropanol (3,5 ml) a (*S*)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-*N*-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-hidroxipropil)pirimidino-4-carboxamida (base libre amorfa)

(349,9 mg). La suspensión se calentó a 40ºC y se añadió ácido benzoico (solución 3 M en tetrahidrofurano, 1,0 equivalente). A la suspensión, se añadieron semillas de la sal de benzoato (preparada según el procedimiento (a) anterior) y la temperatura de la suspensión se hizo cíclica entre 40ºC y 5ºC durante 16 horas. La sal de benzoato cristalina se aisló bajo vacío, se secó con aire durante 15 minutos y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 4 horas. El rendimiento de la sal de benzoato cristalina fue de 68,6% (305,3 mg). La estequiometría de la sal de benzoato se determinó que era aproximadamente 1:1 de ((*S*)-6-((1-acetylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidine-4-carboxamide:ácido benzoico) mediante ^{1}H NMR.

El modelo de difracción de polvos de rayos X (XRPD) de este material (Compuesto C - Forma 1) se muestra en la Fig. 2 y un resumen de los ángulos de difracción y separaciones d en la Tabla II siguiente. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro en láminas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación K_{α} de Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de las etapas: 0.02° 2θ.

TABLA II

Ángulo de difracción [°2θ]	Separación d [Å]
4,279	20,6326
7,724	11,4362
9,212	9,5925
10,867	8,1348
12,824	6,8978
14,245	6,2124
15,576	5,6846
16,564	5,3476
16,878	5,2488
18,066	4,9062
18,601	4,7662
21,479	4,1337
22,076	4,0233
23,362	3,8046
23,999	3,705
24,249	3,6674
25,143	3,539
25,903	3,4369
27,092	3,2886

28,794	3,0981
30,704	2,9096

El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments Q100 equipado con un dispositivo de toma automática de muestras y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo purga de N_2 de 40 ml/minuto y se muestra en la Fig. 4. Los experimentos se realizaron usando un grado de calentamiento de 15ºC/minuto en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del Compuesto C - Forma 1 exhibe una endotermia con una temperatura de comienzo a aproximadamente 141,7ºC. Un experto en la técnica reconocerá que la temperatura de comienzo de la endotermia puede variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termogrma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 y se muestra en la Fig. 6. Los experimentos se realizaron con flujo de N_2 a 60 ml/minuto y un grado de calentamiento de 15ºC/minuto. El termograma TGA del Compuesto C - Forma 1 exhibe una pérdida de aproximadamente 1,25% de agua por debajo de 7ºC.

El compuesto C demostró las siguientes propiedades:

No se detectaron cambios físicos mediante análisis XRPD después de 2 semanas a 25ºC/60% HR en un recipiente abierto, 40ºC/75% HR en un recipiente abierto y 50ºC/condiciones ambientales en un recipiente cerrado. Se observó una degradación de aproximadamente 1,6% mediante fotolisis a un estado sólido de 1 x ICH sin cambio de forma mediante XRPD.

Solubilidad en medios bio-relevantes y soluciones tamponantes de Britton-Robinson (BRB)

Medios	pH a las 24 h	Solubilidad a las 24 h (mg/ml)[4]
Agua	6,7	>1,8
SGF[1] pH 1.6	1,8	>1,7
FaSSIF[2] pH 6.5	6,5	>1,8
FeSSIF[3] pH 6.5	6,5	>1,7
BRB pH 4	4,3	>1,6

BRB pH 7	7	>1,9
BRB pH 10	9,6	>1,4

[1] Fluido gástrico simulado

[2] Fluido intestinal simulado en estado de ayuno

[3] Fluido intestinal simulado en estado alimentado

[4] Sin saturar