

1
INHIBIDORES DE ROR γ

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 62/536.114, presentada el 24 de julio de 2017, y que se incorpora aquí en toda su extensión.

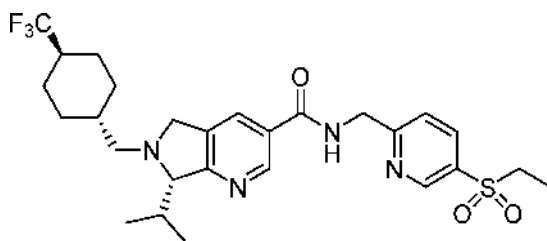
ANTECEDENTES

Los receptores huérfanos relacionados con el receptor de ácido retinoico (ROR) son una subfamilia de factores de transcripción en la superfamilia del receptor nuclear de hormonas esteroides (Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355). La familia ROR consiste en ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada una codificada por un gen separado (en humanos: *RORA*, *RORB* y *RORC*, respectivamente; en ratones: *ROR α* , *rorb* y *rorc*, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio de extremo N, un dominio de unión a ADN altamente conservado (DBD) que consiste en dos motivos de dedo de zinc, un dominio bisagra y un dominio de unión al ligando (LBD). ROR γ tiene dos isoformas: ROR γ 1 y ROR γ 2 (también denominado ROR γ t). ROR γ 1 se expresa en una variedad de tejidos que incluyen el timo, músculos, riñón e hígado, mientras que ROR γ t se expresa exclusivamente en las células del sistema inmunitario. ROR γ t tiene una función crítica en la timopoyesis y el desarrollo de varios tejidos linfoides secundarios y es un regulador clave de la diferenciación de linfocitos Th17 (Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Abr 3).

Los linfocitos Th17 son un subconjunto de linfocitos auxiliares T que producen preferentemente las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Los linfocitos Th17 y sus moléculas efectoras, tales como IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF y CCL20, se asocian con la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia y asma (Maddur *et ál.*, 2012, Am. J. Pathol., 181:8-18). También son importantes en la patogénesis del acné (Thiboutot *et ál.*, 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak *et ál.*, 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7), inflamación asociada a endometriosis (Hirata *et ál.*, 2010, Endocrinol., 151:5468-5476; Hirata *et ál.*, 2011, Fertil Steril., Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20), y muchas otras afecciones tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, cáncer, síndrome metabólico, obesidad, hepatosteatosi, resistencia a la insulina y diabetes (Meissburger *et ál.*, 2011, EMBO Mol. Med., 3:637-651; Tosolini *et ál.*, 2011, Cancer Res.,

71:1263-1271, doi: 10.1158/0008- 5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8; Su *et ál.*, 2014, Immunol. Res., 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Ene 9; Carmi *et ál.*, 2011, J. Immunol., 186:3462- 3471, doi: 10.4049/jimmunol. 1002901, Epub 2011 Feb 7; Chen *et ál.*, 2013, Histopathology, 63:225-233, doi: 10.1111/his. 12156, Epub 2013 Jun 6).

El Compuesto 1 es un inhibidor de la ROR γ y tiene propiedades terapéuticas contra una cantidad de enfermedades mediadas por ROR γ . El Compuesto 1 se ejemplifica en la patente estadounidense n.º 9,266,886 y tiene la fórmula:



A pesar de su potencial para la comercialización, el Compuesto 1 es susceptible a la oxidación, particularmente, en solución. Esto hace que sea difícil formular polimorfos y sales farmacéuticamente aceptables que se puedan corregir para la formulación y fabricación a gran escala. Por lo tanto, permanece una necesidad de encontrar métodos de fabricación alternativos para este potente inhibidor.

COMPENDIO

Se identificó un método de dos etapas para la preparación de una forma de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1. Este proceso implicó la formación y el aislamiento de una sal de mono-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 mediante el tratamiento con un ácido bromhídrico seguido por una segunda etapa de tratamiento independiente con ácido bromhídrico para formar una sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1. Este método requirió el uso de HBr y MeOH durante las etapas finales de la síntesis. Esta transformación produjo la contaminación del producto a partir de la producción de MeBr. Este problema ha sido resuelto en el presente mediante la suspensión del producto en una mezcla de acetato de isopropilo y agua. Por lo tanto, en la presente se describen métodos para eliminar el bromuro de metilo de una composición que comprende bromuro de metilo y la forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1.

También se proporciona un proceso de una etapa para formar una forma de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1. En este aspecto, la neutralización de la mezcla de reacción de aminación reductora, lo que resulta en la precipitación, proporcionó el Compuesto 1 como una base libre de alta pureza y buen rendimiento, particularmente, en una escala mayor. Por ejemplo, las reacciones fueron eficaces a una escala >3 kg con 98 % de rendimiento y en un área de pureza >99 %. Véase, por ejemplo, la sección de Ejemplificación. A partir de esto, el tratamiento con una cantidad suficiente de ácido bromhídrico proporcionó la sal de bis-bromuro de hidrógeno

deseada sin la necesidad de usar MeOH. Si bien no se observó contaminación detectable de MeBr, este proceso condujo a la formación de una mezcla de formas cristalinas: Forma E, Forma F y Forma G. Sin embargo, este problema ha sido resuelto mediante la suspensión del producto en una mezcla de acetato de isopropilo y agua para proporcionar una única forma cristalina del bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1, es decir, la Forma D. Por lo tanto, además del proceso de una etapa, en la presente se proporcionan métodos para convertir las Formas E, F y G cristalinas de una sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 en la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma D del Compuesto 1.

La FIGURA 2 ilustra un espectro de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma D del Compuesto 1.

La FIGURA 3 ilustra un patrón de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma D del Compuesto 1.

La FIGURA 4 ilustra un gráfico isotérmico de adsorción de vapor dinámica (DVS) para la Forma D del Compuesto 1.

La FIGURA 5 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma E del Compuesto 1.

La FIGURA 6 ilustra un espectro de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma E del Compuesto 1.

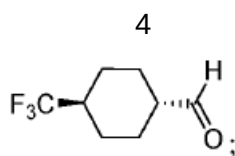
La FIGURA 7 ilustra un patrón de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma E del Compuesto 1.

La FIGURA 8 ilustra un espectro $^1\text{H-NMR}$ para el Compuesto 1 elaborado en las condiciones descritas en la presente.

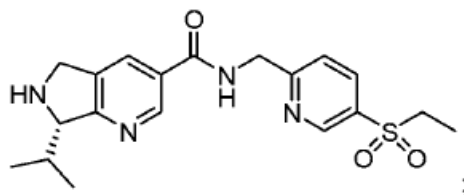
DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se proporcionan métodos para eliminar el bromuro de metilo de una composición que comprende bromuro de metilo y sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1), que comprenden i) suspender la composición en una mezcla de acetato de isopropilo/agua o una mezcla de heptano/agua; y ii) separar la sal de bis-bromuro de hidrógeno del compuesto de la mezcla de acetato de isopropilo/agua o la mezcla de heptano/agua.

En la presente también se proporcionan métodos para preparar una forma de base libre del Compuesto 1, donde el método comprende i) aminor de forma reductora un compuesto de aldehído representado por la siguiente fórmula estructural:

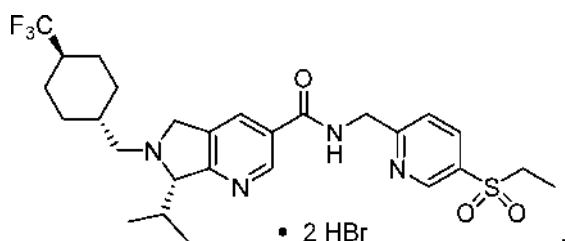


con un compuesto de amina representado por la siguiente fórmula estructural:



donde la aminación reductora se lleva a cabo en presencia de etanol, y en presencia de un agente reductor de imina; ii) inactivar la mezcla de aminación reductora con ácido; iii) neutralizar la solución resultante con una base, precipitando de ese modo la forma de base libre del compuesto; y iv) aislar la forma de base libre precipitada del compuesto de la solución. A partir de la base libre, luego se puede preparar directamente la sal de bis-bromuro de hidrógeno (es decir, sin aislar primero la sal de mono-bromuro de hidrógeno) mediante la adición de suficiente ácido bromhídrico a la base libre para formar la sal de bis-bromuro de hidrógeno en una sola etapa.

En la presente se proporcionan además métodos para convertir las Formas E, F y G cristalinas de una sal de bis-bromuro de hidrógeno con la siguiente fórmula estructural:



en la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno que comprende i) suspender una composición que comprende una o más de las Formas E, F y G cristalinas en una mezcla de acetato de isopropilo/agua; y ii) separar la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno de la mezcla de acetato de isopropilo/agua.

Las sales de bis-bromuro de hidrógeno formadas a partir de los procesos descritos en la presente tienen una pureza >95 % tal como, por ejemplo, >96 %, >97 %, >98 %, >99 %, o 99,5 % o mayor.

1. Definiciones

Cuando se usa sola, la expresión “Forma D” se refiere a la Forma D polimórfica cristalina del Compuesto 1. Las expresiones “Forma D”, “Forma D del Compuesto 1” y “Forma D cristalina del Compuesto 1” se usan de forma indistinta. De manera similar, cuando se usa sola, la expresión “Forma E” se refiere a la Forma E polimórfica cristalina del Compuesto 1. Las expresiones “Forma E”, “Forma E del Compuesto 1” y “Forma E cristalina del Compuesto 1” se usan de forma

indistinta.

El término “amorfo/a” significa un sólido que está presente en una forma o estado no cristalinos. Los sólidos amorfos son disposiciones desordenadas de moléculas y, por lo tanto, no poseen una celda unitaria o estructura cristalina distinguible y, por consiguiente, no tienen un orden de largo alcance definible. El orden de estado sólido de los sólidos se puede determinar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) o calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los sólidos amorfos también pueden ser diferenciados de los sólidos cristalinos mediante birrefringencia mediante el uso de microscopía de luz polarizada.

La “pureza” se expresa en términos de porcentaje y se puede calcular al dividir la masa de las formas de la sal de mono- y bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 entre la masa total de la muestra, y luego multiplicar este número por 100. Este cálculo no se aplica a las formas solvatadas. Por lo tanto, 90 % puro o que tiene una pureza de 90 % significa que la forma de la sal de mono- o bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 o la forma polimórfica designada conforma 90 % del peso de la muestra. En un aspecto, la pureza de la sal y las formas cristalinas descritas en la presente son >90 %, >95 %, >97 %, y >99 % puras (por ejemplo, >99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % y 99,9 %) en peso. En un aspecto, la pureza de la sal y las formas cristalinas descritas en la presente son >90 %, >95 %, >97 %, y >99 % puras (por ejemplo, >99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % y 99,9 %) en peso y no contienen otras formas polimórficas o sales.

Cuando la pureza se define en términos de área tal como área >99 %, se entenderá que esto se refiere a la pureza del compuesto identificado tal como se determina mediante porcentaje del área pico de HPLC.

Los valores de 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas descritas en la presente pueden variar ligeramente de un instrumento a otro y también dependiendo de las variaciones en la preparación de la muestra y la variación de lote a lote. Por lo tanto, las asignaciones / patrones de XRPD que se mencionan en la presente no se interpretarán como absolutos y pueden variar en $\pm 0,2$ grados.

“Sustancialmente el mismo patrón de XRPD” significa que, a los efectos de la comparación, al menos 90 % de los picos que se muestran están presentes. Se entenderá además que, a los efectos de la comparación, se permite algo de variabilidad en las intensidades de los picos que se muestran, tal como $\pm 0,2$ grados.

En un aspecto, la Forma D cristalina del Compuesto 1, tal como se elabora mediante los procesos que se describen en la presente se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo para 20 ángulos que se seleccionan de 14,24°, 15,24°, 15,90°, 18,54°, 18,82° y 22,46°. De manera alternativa, la Forma D cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por los picos de difracción de rayos x en polvo para 20 ángulos que

se seleccionan de 14,24°, 15,24°, 15,90°, 18,54°, 18,82° y 22,46°. En otra alternativa, la Forma D cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve, al menos veinte, al menos veintiuno, al menos veintidós, al menos veintitrés, al menos veinticuatro, al menos veinticinco, al menos veintiséis, al menos veintisiete, al menos veintiocho, al menos veintinueve, al menos treinta, al menos treinta y uno, al menos treinta y dos, al menos treinta y tres, al menos treinta y cuatro, al menos treinta y cinco o al menos treinta y seis picos de difracción de rayos x en polvo para 20 ángulos que se seleccionan de la Tabla 1. En otra alternativa, la Forma D cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo de 7,58°, 9,02°, 14,56°, 14,24°, 15,24°, 15,90°, 17,16°, 18,54°, 18,82°, 20,14° y 22,46°. En otra alternativa, la Forma D cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo de 7,58°, 9,02°, 14,56°, 14,24°, 15,24°, 15,90°, 17,16°, 18,54°, 18,82°, 20,14°, 22,46°, 20,70°, 21,02°, 21,70°, 24,36° y 24,58°. En otra alternativa, la Forma D cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo de 7,58°, 9,02°, 14,56°, 14,24°, 15,24°, 15,90°, 17,16°, 18,54°, 18,82°, 20,14°, 22,46°, 20,70°, 21,02°, 21,70°, 24,36°, 24,58°, 25,66°, 25,82°, 26,51°, 26,82°, 29,68° y 33,70°. En otra alternativa, la Forma D cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por los picos de difracción de rayos x en polvo de la Tabla 1. En otro aspecto, la Forma D cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD que es sustancialmente el mismo patrón de XRPD que se muestra en la **Figura 1**. En otro aspecto, la Forma D cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de DSC que es sustancialmente el mismo patrón de DSC que se muestra en la **Figura 2**. En otro aspecto, la Forma D cristalina del Compuesto 1 tiene un patrón de TGA que es sustancialmente el mismo que el patrón de TGA que se muestra en la **Figura 3**. En un aspecto, la Forma D cristalina del compuesto 1 es una sal de bis-bromuro de hidrógeno con uno o más de los picos de XRPD definidos anteriormente. En un aspecto, la Forma D del Compuesto 1 es un hidrato (por ejemplo, un dihidrato) con uno o más de los picos de XRPD definidos anteriormente. En otro aspecto, la Forma D cristalina del compuesto 1 es una sal de bis-bromuro de hidrógeno que es un dihidrato y tiene uno o más de los picos de XRPD definidos anteriormente.

Tabla 1 - Forma D

2-Theta	d(A)	Altura	I %
7,579	11,655	45	36
9,02	9,7963	64	51,2
13,403	6,6006	15	12
14,24	6,2147	85	68
14,562	6,0778	31	24,8
15,241	5,8087	125	100
15,9	5,5692	103	82,4
16,8	5,2729	22	17,6
17,162	5,1624	44	35,2
17,342	5,1092	26	20,8
18,54	4,7817	55	44
18,818	4,7117	53	42,4
19,279	4,6001	13	10,4
19,643	4,5157	20	16
20,14	4,4054	48	38,4
20,7	4,2873	49	39,2
21,02	4,2229	42	33,6
21,699	4,0921	49	39,2
22,46	3,9553	88	70,4
23,362	3,8045	24	19,2
23,698	3,7513	17	13,6
24,362	3,6505	41	32,8
24,578	3,619	29	23,2
24,799	3,5873	11	8,8
25,237	3,526	35	28
25,406	3,503	18	14,4
25,659	3,4689	42	33,6
25,822	3,4474	59	47,2
26,102	3,411	25	20
26,506	3,36	27	21,6
26,82	3,3213	67	53,6
27,122	3,285	19	15,2
27,562	3,2336	10	8
28,004	3,1835	19	15,2
28,604	3,1182	20	16
29,679	3,0076	35	28
33,701	2,6573	48	38,4

En un aspecto, la Forma E cristalina formada mediante el proceso de una etapa que se describe en la presente se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo para 20 ángulos que se seleccionan de 4,1°, 8,3°, 12,70°, 16,64°, 16,98° y 21,32°. De manera alternativa, la Forma E cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por los picos de difracción de rayos x en polvo para 20 ángulos que se seleccionan de 4,1°, 8,3°, 12,70°, 1,64°, 16,98° y 21,32°. En otra alternativa, la Forma E cristalina del Compuesto 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al

menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve, al menos veinte, al menos veintiuno, al menos veintidós, al menos veintitrés, al menos veinticuatro, al menos veinticinco, al menos veintiséis, al menos veintisiete, al menos veintiocho, al menos veintinueve, al menos treinta, al menos treinta y uno, al menos treinta y dos, al menos treinta y tres, al menos treinta y cuatro, al menos treinta y cinco o al menos treinta y seis picos de difracción de rayos x en polvo para 20 ángulos que se seleccionan de la **Tabla 2**. En otra alternativa, la Forma E cristalina del Compuesto **1** se caracteriza por los picos de difracción de rayos x en polvo de la **Tabla 2**. En otro aspecto, la Forma E cristalina del Compuesto **1** tiene un patrón de XRPD que es sustancialmente el mismo patrón de XRPD que se muestra en la **Figura 5**. En otro aspecto, la Forma E cristalina del Compuesto **1** tiene un patrón de DSC que es sustancialmente el mismo patrón de DSC que se muestra en la **Figura 6**. En otro aspecto, la Forma E cristalina del Compuesto **1** tiene un patrón de TGA que es sustancialmente el mismo que el patrón de TGA que se muestra en la **Figura 7**. En un aspecto, la Forma E cristalina del compuesto **1** es una sal de bis-bromuro de hidrógeno con uno o más de los picos de XRPD definidos anteriormente.

Tabla 2 - Forma E

2-Theta	d(A)	Altura	I %
4,1	21,5348	75	41
5,662	15,5969	17	9,3
5,801	15,2235	16	8,7
8,3	10,6434	157	85,8
11,781	7,5054	15	8,2
12,659	6,9866	183	100
14,008	6,3168	13	7,1
14,241	6,214	12	6,6
14,403	6,1446	13	7,1
14,677	6,0305	11	6
15,7	5,6398	16	8,7
16,34	5,4203	5	2,7
16,644	5,3219	26	14,2
16,98	5,2174	84	45,9
17,523	5,0569	12	6,6
18,388	4,8209	10	5,5
19,015	4,6635	9	4,9
19,16	4,6284	6	3,3
19,44	4,5624	5	2,7
20,02	4,4315	7	3,8
20,579	4,3123	17	9,3
21,323	4,1636	40	21,9
21,68	4,0957	30	16,4

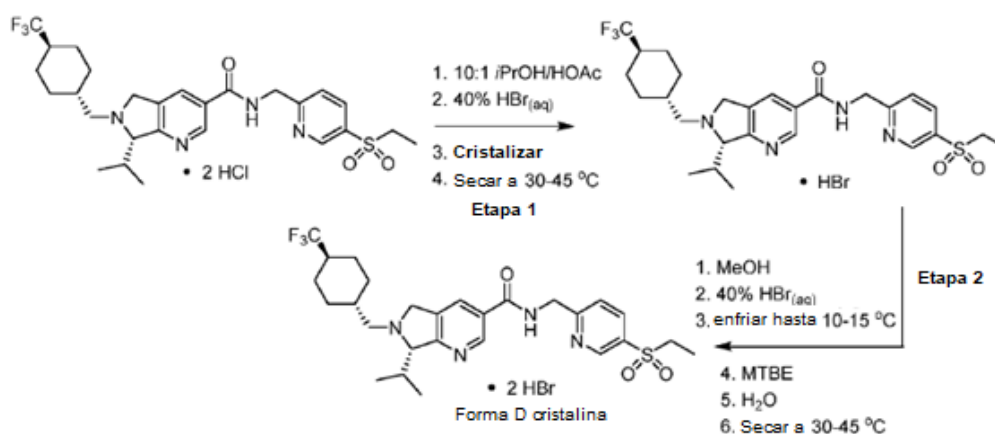
21,9	4,0551	16	8,7
22,487	3,9506	10	5,5
22,914	3,8779	10	5,5
23,685	3,7535	11	6
24,18	3,6777	8	4,4
24,419	3,6422	22	12
24,779	3,5901	31	16,9
24,779	3,5901	31	16,9
25,72	3,4609	20	10,9
26,499	3,3608	10	5,5
27,041	3,2947	14	7,7
27,204	3,2753	17	9,3
28,14	3,1685	6	3,3
28,604	3,1181	13	7,1

2. Métodos generales de preparación

En la presente se proporcionan procesos para preparar sales de mono- y bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1. Los materiales de partida y los métodos de síntesis para preparar el Compuesto 1 y los materiales precursores se pueden encontrar, por ejemplo, en el Procedimiento General B de la patente estadounidense n.º 9,266,886, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante referencia.

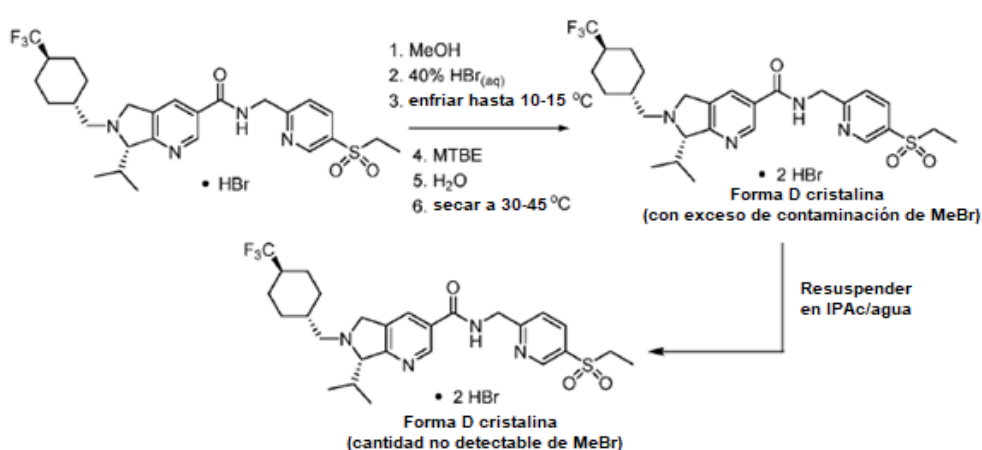
Inicialmente se desarrolló un proceso de dos etapas para formar la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1. Véase, por ejemplo, el **Esquema 5** en la sección de Ejemplificación, una parte del cual se ilustra en la presente como **Esquema 1**. Este proceso comprende, en primer lugar, formar y aislar una sal de mono-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1, seguido por la conversión de la sal de mono-bromuro de hidrógeno en la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1.

Esquema 1



Si bien este proceso inicialmente resultó útil para formar el producto deseado, la combinación de HBr y MeOH provocó la contaminación del producto, es decir, hubo un exceso de bromuro de metilo en el producto aislado inicialmente. Luego de esfuerzos significativos, se descubrió que la suspensión del producto en una mezcla de acetato de isopropilo y agua elimina de manera eficaz el exceso de bromuro de metilo. Si bien se descubrió que una mezcla de heptano y agua también es eficaz, la solubilidad de la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno fue mayor en la mezcla de acetato de isopropilo/agua y, por lo tanto, se eligió esta mezcla a los efectos de aumentar la escala. Una representación esquemática de este proceso se muestra a continuación en el Esquema 2.

Esquema 2



En la presente se proporciona, por lo tanto, un método para eliminar el bromuro de metilo de una composición que comprende bromuro de metilo y sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1), que comprende i) suspender la composición en una mezcla de acetato de isopropilo/agua o una mezcla de heptano/agua; y ii) separar la sal de bis-bromuro de hidrógeno del compuesto de la mezcla de acetato de isopropilo/agua o la mezcla de heptano/agua.

En un aspecto, la eliminación del bromuro de metilo de una composición que comprende bromuro de metilo y una sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 comprende suspender la composición en una mezcla de acetato de isopropilo que comprende 0,25 % a 2,5 % v/v de agua; y ii) separar la sal de bis-bromuro de hidrógeno del compuesto de la mezcla de acetato de isopropilo/agua. En un aspecto, la mezcla comprende acetato de isopropilo que comprende 0,5 % a 2,0 % v/v de agua, 0,7 % a 1,7 % v/v de agua, 0,8 % a 1,5 % v/v de agua, 0,9 % a 1,3 % v/v de agua, 0,9 % a 1,1 % v/v de agua, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % o 1,5 %.

En algunos aspectos, antes de suspender la composición, el bromuro de metilo presente en la composición es mayor que 45 ppm, mayor que 50 ppm, mayor que 55 ppm o mayor que 60 ppm. Por ejemplo, la cantidad de bromuro de metilo presente en la composición puede ser de 50 ppm a 1000 ppm. Las cantidades de bromuro de metilo presente en la composición antes de la suspensión se refieren a la cantidad presente en una composición seca, por ejemplo, antes de la suspensión la composición se seca (por ejemplo, a aproximadamente 15 a 50 °C tal como 20 a 25 °C) a aproximadamente -0,096 MPa de vacío durante 20 horas o más. En un aspecto adicional, antes de suspender la composición, el bromuro de metilo presente en la composición es mayor que 45 ppm, mayor que 50 ppm, mayor que 55 ppm, mayor que 60 ppm o de 50 ppm a 1000 ppm; y la mezcla comprende acetato de isopropilo que comprende 0,5 % a 2,0 % v/v de agua, 0,7 % a 1,7 % v/v de agua, 0,8 % a 1,5 % v/v de agua, 0,9 % a 1,3 % v/v de agua, 0,9 % a 1,1 % v/v de agua, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % o 1,5 %.

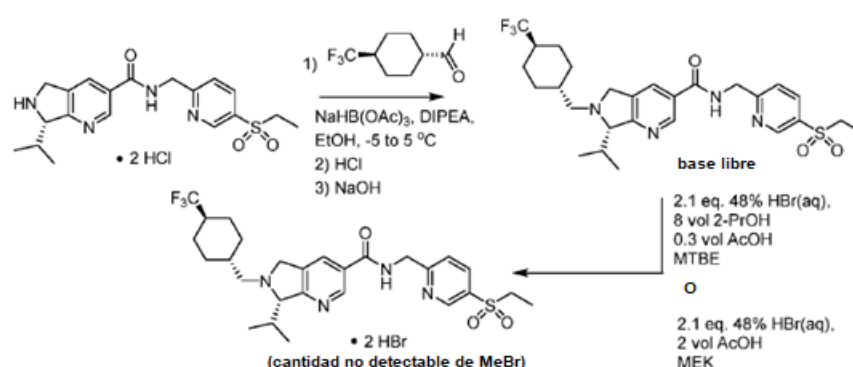
En algunos aspectos, separar la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno de la mezcla produce una Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con una presencia de bromuro de metilo menor que 45 ppm. Por ejemplo, en determinados casos, separar la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno de la mezcla produce una Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con una presencia de bromuro de metilo menor que 40 ppm, menor que 30 ppm, menor que 20 ppm, menor que 10 ppm, menor que 5 ppm o menor que 1 ppm. En un aspecto, separar la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno de la mezcla produce una Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con una cantidad de bromuro de metilo presente menor que está por debajo del nivel de detección.

En algunos aspectos, separar la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno de la mezcla produce una Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con una presencia de bromuro de metilo menor que 45 ppm, menor que 40 ppm, menor que 30 ppm, menor que 20 ppm, menor que 10 ppm, menor que 5 ppm o menor que 1 ppm, o una cantidad de bromuro de metilo presente menor que está por debajo del nivel de detección; y donde, antes de suspender la composición, la presencia de bromuro de metilo en la composición es mayor que 45 ppm, mayor que 50 ppm, mayor que 55 ppm, mayor que 60 ppm, o de 50 ppm a 1000 ppm. En algunos aspectos, separar la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno de la mezcla produce una Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con una presencia de bromuro de metilo menor que 45 ppm, menor que 40 ppm, menor que 30 ppm, menor que 20 ppm, menor que 10 ppm, menor que 5 ppm o menor que 1 ppm, o una cantidad de bromuro de metilo presente menor que está por debajo del nivel de detección; donde, antes de suspender la composición, la presencia de bromuro de metilo en la composición es mayor que 45 ppm, mayor que 50 ppm, mayor que 55 ppm, mayor que 60 ppm, o de 50 ppm a 1000 ppm; y donde la mezcla comprende acetato de isopropilo que comprende 0,5 % a 2,0 % v/v de agua, 0,7 % a 1,7 % v/v

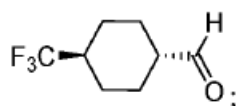
de agua, 0,8 % a 1,5 % v/v de agua, 0,9 % a 1,3 % v/v de agua, 0,9 % a 1,1 % v/v de agua, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % o 1,5 %.

También se proporciona un método de una sola etapa identificado para preparar una sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1. En este caso, se halló que al cambiar el solvente de CH_2Cl_2 a EtOH en la reacción de aminación reductora, y luego al neutralizar la mezcla de aminación reductora y precipitar la base libre resultante, se obtiene un producto de base libre altamente purificado o al menos una forma suficientemente pura de modo que se pueda convertir directamente en la sal de bis-bromuro de hidrógeno sin la etapa separada de aislar la sal de mono-bromuro de hidrógeno. Este método se ilustra en el **Esquema 6** a continuación, una parte del cual se representa en la presente como el **Esquema 3**.

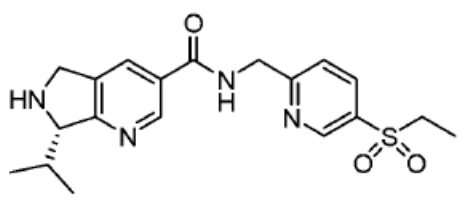
Esquema 3



Por lo tanto, en un aspecto, en la presente se proporcionan métodos alternativos para preparar una forma de base libre del Compuesto 1, donde el método comprende i) aminor de forma reductora un compuesto de aldehído representado por la siguiente fórmula estructural:



con un compuesto de amina representado por la siguiente fórmula estructural:



donde la aminación reductora se lleva a cabo en presencia de etanol, y en presencia de un agente reductor de imina; ii) inactivar la mezcla de aminación reductora con ácido; iii) neutralizar la solución resultante con una base, precipitando de ese modo la forma de base libre del compuesto; y iv) aislar la forma de base libre precipitada del compuesto de la solución. En un

aspecto, una solución del compuesto de aldehído en acetato de isopropilo se agrega a una suspensión del agente reductor de imina en una solución de trietilamina y el compuesto de amina en etanol. En un aspecto, el ácido usado para la inactivación es ácido clorhídrico. En un aspecto, la base usada es una base acuosa tal como una solución de hidróxido de sodio acuoso. En un aspecto, la solución se neutraliza en la etapa iii) hasta un pH de 5 a 7. En un aspecto, el compuesto de amina se forma in situ a partir del tratamiento de una forma de sal de ácido (por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico tal como una sal de ácido diclorhídrico) de la amina con una base de amina terciaria.

Nuevamente, las aminas terciarias para llevar a cabo las aminaciones reductoras son conocidas e incluyen, de modo no taxativo, trietilaminas tales como diisopropiletilamina (DIPEA o iPr_2NEt) y trietilamina (TEA). Véase, por ejemplo, March's Advanced Organic Chemistry, quinta edición, John Wiley & Sons 2001. En un caso, la amina usada es DIPEA.

Nuevamente, los agentes reductores para llevar a cabo las aminaciones reductoras son conocidos e incluyen, de modo no taxativo triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$), borohidruro de sodio ($NaBH_4$), paladio en carbono con H_2 , y paladio en carbono con H_2 . Véase, por ejemplo, March's Advanced Organic Chemistry, quinta edición, John Wiley & Sons 2001. En un caso, el agente reductor es $NaBH(OAc)_3$.

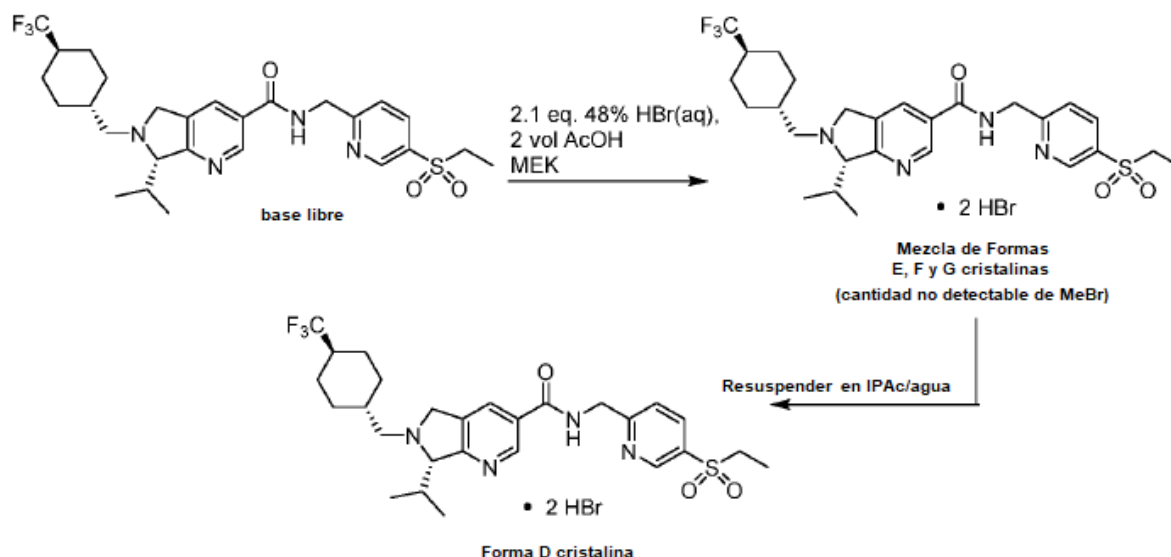
A partir de la base libre, luego se puede preparar directamente la sal de bis-bromuro de hidrógeno (es decir, sin aislar primero la sal de mono-bromuro de hidrógeno) mediante la adición de suficiente ácido bromhídrico a la base libre para formar la sal de bis-bromuro de hidrógeno. En un aspecto, la formación de la sal de bis-bromuro de hidrógeno a partir de la base libre comprende además la adición de una mezcla de isopropanol, MTBE y ácido acético. En otro aspecto, la formación de la sal de bis-bromuro de hidrógeno a partir de la base libre comprende además la adición de una mezcla de ácido acético y MEK.

Aquí, la cantidad y la concentración de ácido bromhídrico suficiente para formar la sal de bis-bromuro de hidrógeno puede variar, pero es típicamente de 2 a 5 equivalentes de, por ejemplo, ácido bromhídrico al 35 % a 55 %, ácido bromhídrico al 37 % a 53 %, o ácido bromhídrico al 40 % a 48 %. En un aspecto, se usa ácido bromhídrico al 40 % a 48 %. En un aspecto, se usan 2 a 4 equivalentes, 2 a 3 equivalentes, 2 a 2,5 equivalentes o 2,1 equivalentes de ácido bromhídrico al 40 % a 48 %.

Si bien se eliminó la necesidad de aislar la sal de mono-bromuro de hidrógeno en primer lugar, antes de formar la sal de bis-bromuro de hidrógeno, con este método de una etapa, y la contaminación del producto con bromuro de metilo estuvo ausente debido a que se evitó el MeOH, se determinó que la sal de bis-bromuro de hidrógeno inicial existía como una mezcla de las Formas E, F y G cristalinas. Las Formas F y G no se caracterizaron más. Para solucionar este problema, se halló que la suspensión de la mezcla de formas cristalinas en acetato de isopropilo/agua produce la formación de la Forma D cristalina simple de la sal de bis-bromuro de

hidrógeno. Véase, por ejemplo, el **Esquema 4** a continuación.

Esquema 4



Por lo tanto, en un aspecto, en la presente se proporciona un método para convertir las Formas E, F y G cristalinas de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 en la Forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno, que comprende i) suspender una composición que comprende una o más de las formas E, F y G cristalinas en una mezcla de acetato de isopropilo/ agua que contiene entre 0,25 %-2,5 % v/v; y ii) separar (por ejemplo, mediante filtración) la forma D cristalina de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del compuesto de la mezcla de acetato de isopropilo/agua.

En un aspecto, la mezcla comprende acetato de isopropilo que comprende 0,5 % a 2,0 % v/v de agua, 0,7 % a 1,7 % v/v de agua, 0,8 % a 1,5 % v/v de agua, 0,9 % a 1,3 % v/v de agua, 0,9 % a 1,1 % v/v de agua, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % o 1,5 %.

En un aspecto, la cantidad de la Forma E, F y G presente en la composición es mayor que 90 % en peso, tal como mayor que 91 %, mayor que 92 %, mayor que 93 %, mayor que 94 %, mayor que 95 %, mayor que 96 %, mayor que 97 %, mayor que 98 % o mayor que 99 %.

EJEMPLOS

Los ejemplos no taxativos que siguen a continuación son proporcionados para ilustrar más detalladamente la presente divulgación.

Materiales / Métodos

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La DSC realizó mediante el uso de un calorímetro de barrido diferencial de TA Instruments 2920.

La calibración de la temperatura se realiza mediante el uso de un metal de indio rastreable con NIST.

La muestra se colocó en una bandeja de aluminio corrugada Tzero (TOC) y se registró el peso exacto. Una bandeja de aluminio ponderada configurada como la bandeja de la muestra se colocó en el lado de referencia de la celda. Los parámetros de adquisición de datos y la configuración de la bandeja para cada termograma se muestran en la imagen en la imagen de la figura. El código del método en el termograma es una abreviatura para la temperatura inicial y final, así como la velocidad de calentamiento; por ejemplo, (-30)-250-10 significa “de -30 °C a 250 °C, a 10 °C/min”.

Análisis termogravimétrico (TG)

Los análisis termogravimétricos se realizaron mediante el uso de un analizador termogravimétrico de TA Instruments Q5000 IR. La calibración de la temperatura se realizó mediante el uso de níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de platino. La muestra se selló herméticamente, se perforó la tapa y luego se insertó en el horno TG. El horno se calentó bajo nitrógeno. Los parámetros de adquisición de datos para cada termograma se muestran en la imagen en la figura. El código del método en el termograma es una abreviatura para la temperatura inicial y final, así como la velocidad de calentamiento; por ejemplo, 00-350-10 significa “de °C ambiente a 350 °C, a 10 °C/min”.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

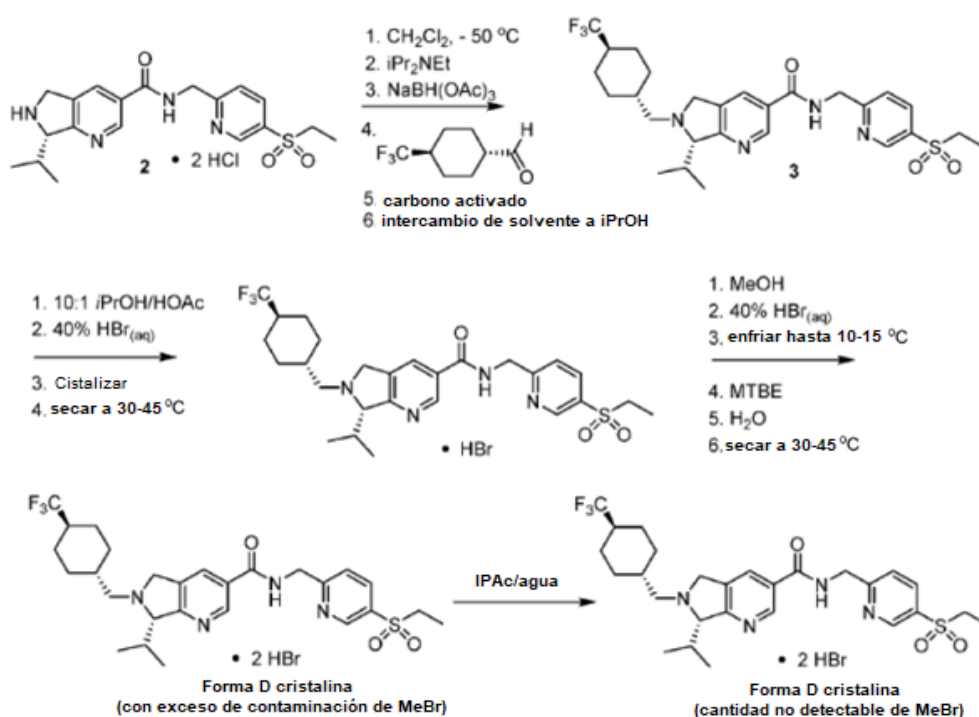
Los patrones de XRPD se recopilaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación de Cu producido mediante el uso de una fuente de foco agudo larga Optix. Se utilizó un espejo multicapa elípticamente graduado para enfocar los rayos X de Cu Ka en la muestra y hacia el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para comprobar que la posición observada del pico de Si 111 fuera coherente con la posición certificada por el NIST. Se colocó un espécimen de la muestra entre películas de 3 µm de espesor y se analizó la geometría de transmisión. Se utilizaron una extensión antidispersión corta de detención de haces y un filo antidispersión para minimizar el fondo generado por aire. Se emplearon ranuras de Soller para los haces incidentes y refractados con el objetivo de minimizar la ampliación de divergencia axial. Los patrones de difracción se recopilaron mediante el uso de un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran encima de la imagen en la sección de Datos de este informe que incluye la hendidura de divergencia (DS) antes del espejo.

Formación y análisis de las formas de sal

Formación en dos etapas

La formación de dos etapas para llegar a la **Forma D** se muestra a continuación en el **Esquema 5**. El intermedio **2** se preparó de acuerdo con el procedimiento general B en la patente estadounidense n.º 9,266,886, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante referencia.

Esquema 5



El intermedio **2** se suspende en diclorometano y la amina liberada por el tratamiento con diisopropiletilamina. La solución se enfría hasta -50°C y, posteriormente, se trata con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y el aldehído. Después de que se completa la reacción de aminación reductora, se aísla el bis-bromuro de hidrógeno mediante la siguiente secuencia de operaciones. La solución de diclorometano **3** se acidifica con ácido acético, se trata con carbono activo y se filtra. El solvente se cambia por isopropanol. La adición de HBr acuoso al 40 % (1,4 equivalentes), el enfriamiento hasta $10-15^\circ\text{C}$, la siembra y el envejecimiento continuo proporcionan la sal de mono- HBr . El material se aisló mediante centrifugación y se secó a $30-45^\circ\text{C}$ al vacío. Luego, la sal de mono- HBr se convierte en la sal de bis- HBr al disolver la sal mono en metanol, al agregar 1,1 equiv de HBr acuoso al 40 %, al sembrar luego, seguido de adiciones de MTBE y agua. La sal de bis- HBr se aísla mediante filtración y secado a $30-45^\circ\text{C}$ al vacío. El producto final se aísla como la Forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con contaminación de MeBr .

(aproximadamente 40 ppm o más a escala de laboratorio y aproximadamente 227 ppm o más en producción en planta de 100 gramos o mayor).

Después de numerosos intentos y diversas condiciones, se halló que la suspensión de la Forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno del acetato de isopropilo con un contenido de 1 % de agua a temperatura ambiente producía la Forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con gran pureza. Una combinación de heptano y agua también elimina el bromuro de metilo, pero esta combinación no prosperó. A continuación, se proporciona un resumen de los experimentos que condujeron a estas conclusiones.

En función de las investigaciones previas, el MeBr residual podría eliminarse de manera eficaz mediante la recrystalización de MeOH/MTBE/H₂O = 1,75 V /12 V / 0,15 V. Sin embargo, considerando el riesgo potencial de que MeOH puede reaccionar con el HBr contenido en el Compuesto 1, se estudió MTBE como el único solvente de resuspensión. Se llevaron a cabo dos reacciones en atmósferas de N₂ diferentes: Agitación a aproximadamente 30 a 35 °C durante 96 h, el MeBr residual fue de 65 ppm y 40 ppm, respectivamente. Véase la **Tabla 3**. Después de la resuspensión con 20 V de MTBE a aproximadamente 30 a 35 °C durante 116 h, el MeBr residual en ambas reacciones se disminuyó hasta menos de 50 ppm.

Tabla 3

Escala	Condiciones	MeBr residual (ppm)	Contenido de Br	Rendimiento	Nota
40 g	Resuspensión con 20 V de MTBE a 30-35 °C y agitación con 180 rpm. Ajuste hasta 20-25 °C. Filtro y globo de N ₂ seco siempre	164 (48 h)	21,1% (Corregido mediante KF)	94,1%	Residual MeOH: 0,07% MTBE: 0,23%
		65 (96 h)			
		34 (114 h)			
		17(140 h)			
40 g	Resuspensión con 20 V de MTBE a 30-35 °C y agitación con 180 rpm. Ajuste hasta 20-25 °C. Filtro y flujo de N ₂ seco después de 48 h	180 (48 h)	21,4% (Corregido mediante KF)	93,8%	Residual MeOH: 0,12% MTBE: 0,11%
		40 (96 h)			
		20 (116 h)			
		N.D (140 h)			

El proceso de purificación desarrollado se llevó a cabo luego en un estudio piloto en planta, pero fracasó dado que el MeBr residual fue de 227 ppm (limitación: MeBr residual ≤ 40 ppm). Debido a esto, se intentó con otros solventes (DCM, IPAc, y *n*-heptano). Después de la investigación, se

halló que DCM no era una buena elección dado que la forma del cristal cambió, mientras que la forma del cristal permaneció coherente con la Forma D después de agitar a aproximadamente 20 a 30 °C durante 3 días en IPAc o *n*-heptano. Por lo tanto, los estudios acerca de cómo eliminar el MeBr residual se llevaron a cabo en IPAc o *n*-heptano. Véase la **Tabla 4**. El efecto de la eliminación del MeBr no fue diferente después de la agitación durante 23 h (*n*-heptano: 148 ppm; IPAc: 153 ppm). Sin embargo, dado que la solubilidad de la Forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno fue apenas mayor en *n*-heptano, se seleccionó IPAc como el solvente de resuspensión. Los datos de NMR para la Forma D cristalina de bis-bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 es la siguiente: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,77 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,37 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Tabla 4

Escala	Condiciones	Tiempo	MeBr residual	
			Torta húmeda	Torta seca
7 g	Resuspensión de 7 g con 10 V de IPAc a 20-25 °C en globo de nitrógeno	3 h	117	201
		6 h	140	216
		23 h	121	153
7g	Resuspensión de 7 g con 10 V de <i>n</i> -heptano a 20-25 °C en globo de nitrógeno	3 h	120	201
		6 h	115	227
		23 h	110	148

Para estudiar la influencia de la cantidad de agua para la mezcla de IPAc/agua, se llevaron a cabo reacciones con distintos contenidos de agua en IPAc (0,25 %, 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %). Se halló que el agua podía mejorar la eficacia de la eliminación de MeBr y que los mejores resultados se obtuvieron cuando se usó agua al 1,0 % (**Tabla 5**, Entrada 3; el MeBr residual fue menor que 40 ppm después de la agitación durante 6 h). La XRPD fue coherente.

Tabla 5

Entrada	Escala	Condiciones	Tiempo	MeBr residual (ppm)		Contenido de Br corregido mediante KF	Nota
				húmeda Torta	seca Torta		
1	10 g	Resuspensión de 10 g con 5 V de IPAc con un contenido de 0,25 % de agua a 20-25 °C con 150 rpm	3 h	102	91	20,95% KF: 5,5%	Residual MeOH: N.D. IPAc: 0,025%
			6 h	44	66		
			23 h	<40	<40		
2	10 g	Resuspensión de 10 g de S con 5V de IPAc con un contenido de 0,5 % de agua a 20~25 °C con 150 rpm	3 h	87	66	21,88% KF: 5,85%	MeOH residual: N.D IPAc: 0,029%
			6 h	<40	51		
			23 h	ND	ND		
3	10 g	Resuspensión de 10 g de S con 5V de IPAc con un contenido de 1 % de agua a 20~25 °C con 150 rpm	3 h	<40	42	21,88% KF: 5,86%	MeOH residual: N.D IPAc: 0,045%
			6 h	<40	<40		
			23 h	ND	ND		
4	10 g	Resuspensión de 10 g de S con 5V de IPAc con un contenido de 2% de agua a 20~25 °C con 150 rpm	3 h	42	64	22,34% KF: 5,99%	MeOH residual: N.D IPAc: 0,016%
			6 h	<40	<40		
			23 h	67	ND		

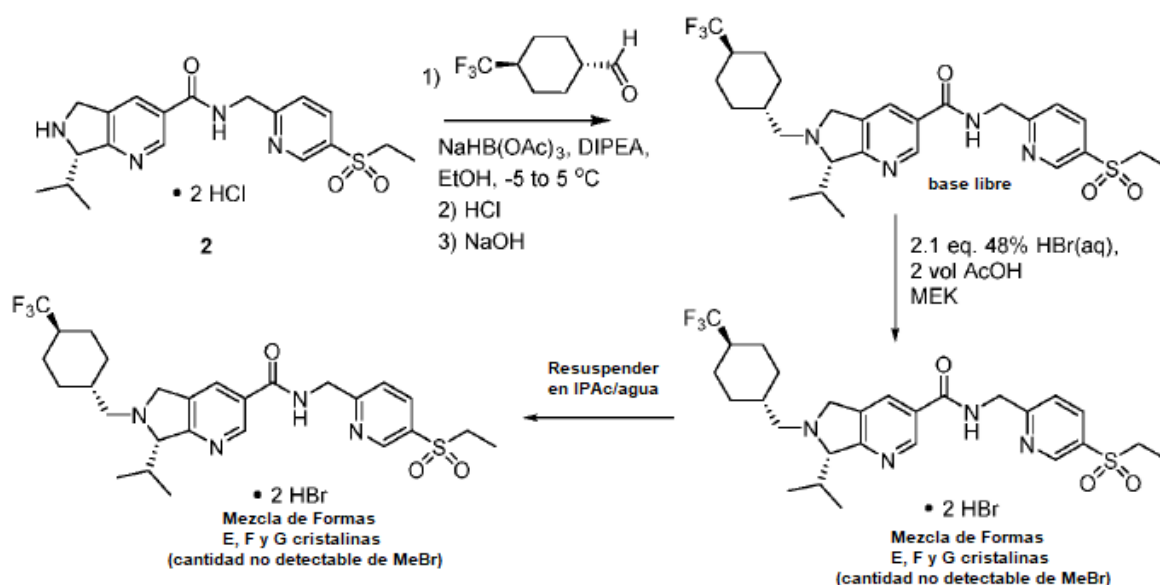
Luego de resolver el problema del exceso de bromuro de metilo, se resolvió otro inconveniente del proceso de dos etapas. Es decir, el proceso de dos etapas también empleó cloruro de metileno como el solvente para el procedimiento de aminación reductora. Para la fabricación a gran escala, esto puede necesitar controles estrictos debido a la normativa sobre calidad del aire y del agua. Para superar estos obstáculos, se realizó un método de una etapa para obtener la

Forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno directamente de la base libre del Compuesto 1.

Formación en una etapa

El método de una etapa se muestra a continuación en el **Esquema 6**. El intermedio **2** se preparó nuevamente de acuerdo con el procedimiento general B en la patente estadounidense n.º 9,266,886.

Esquema 6



Una reacción típica puede proceder de la siguiente manera. Al reactor de 30 gal se le agregó **2** (5,12 kg, 9,2 mol, 1,0 equiv). En un frasco se cargó etanol (27,3 L, 7 vol con respecto a triacetoxiborohidruro de sodio (STAB)) y DIPEA (3,57 kg, 27,6 mol, 3 equiv con respecto a **2**). La solución de DIPEA/EtOH se agregó al reactor con **2** sin agitación. Se formó una nube de clorhidrato de amina en el reactor, lo que hizo difícil ver la suspensión, por lo tanto, se permitió que el lote se asentara sin agitación hasta que se disipó la nube. Después de 35 min, la nube se disipó y la mezcla se agitó suavemente. En una hora, los sólidos se habían disueltos. El lote se agitó suavemente durante la noche a 10°C y luego el **2** se drenó del reactor hacia un frasco.

El reactor se cargó con STAB (3,91 kg, 18,4 mol, 2 equiv) y una solución preelaborada de DIPEA (2,383 kg, 18,4 mol, 2 equiv) y etanol (27,2 L, 7 vol con respecto a STAB) con la cubierta a -5°C . Se permitió que la mezcla se enfriara hasta 0°C durante 20 min. La solución de **2** en DIPEA/EtOH se agregó durante 27 min seguida por la solución de aldehído libreen IPAc durante 45 min. La temperatura máxima durante la adición del aldehído fue $3,7^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó durante 1 h y se tomaron muestras para completar la reacción.

La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (31,2 L, 8 vol con respecto a STAB)

durante 33 min. La temperatura aumentó hasta 11 °C durante esta adición. Los sólidos se disolvieron durante esta inactivación y la solución se agitó 1 h. La reacción inactivada se transfirió a un reactor recubierto con vidrio Pfaudler de 100 gal con la cubierta configurada a 10 °C. El reactor de 100 gal se cargó con una solución de NaOH 1 N (31,2 L, 8 vol con respecto a STAB). Después de esta adición, el pH aumentó de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 y los sólidos se precipitaron. Se permitió que la suspensión de base libre se agitara durante la noche a aproximadamente 10 °C para mayor comodidad. Luego, el lote se transfirió a un filtro de presión equipado con un paño de tejido ajustado. La filtración inicial se llevó a cabo con agitación ocasional y el lote se deshidrató en alrededor de 4 h. El reactor y la torta de filtración se lavaron con agua DI (2 x 16 L) y 1:1 etanol/agua DI (16 L). Cada lavado llevó aproximadamente 30 min. La torta húmeda se acondicionó durante 2 h en 8 psig de nitrógeno y luego se secó a la temperatura de cubierta de 35 °C. El secado se monitoreó mediante análisis de KF. La torta húmeda contenía 21 % de agua y la torta seca antes de la descarga tenía 5,4 % de agua. El rendimiento fue de 4,97 kg (98%). El análisis de HPLC del producto fue 99,7 % del área. El ensayo de peso de NMR fue de 90,8 % en peso (**Figura 8**) y el análisis de KF final fue de 4,7 % de agua. El análisis de residuos de ignición (ROI) de la base libre indicó que tenía 0,2 % de material inorgánico residual.

Luego, el material se puede convertir en la sal de bis-bromuro de hidrógeno, por ejemplo, al poner en contacto la base libre (0,8026 g) con ácido acético (2 vol, 1,6052 ml) y agitar la mezcla a 250 RPM, calentada a 30 °C. Luego, se agrega una solución de HBr al 48 % (0,3438 ml, 2,1 equiv) por goteo durante 9 min. Luego, se agrega MEK (4,816 ml, 6 vol) durante 50 minutos y la reacción se siembra con la Forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno. Se agrega MEK (8,000 ml, 10 vol) lentamente a 2 ml cada 5 min. Luego, la mezcla se enfría hasta 5 °C durante 1 hora, se filtra, se enjuaga c/ MEK (2x3,21 ml), y se seca en horno al vacío a 40 °C/21 hs para proporcionar una mezcla de las Formas E, F y G cristalinas de la sal de bis-bromuro de hidrógeno. Este procedimiento también se completó para una escala de 2,5 kg. Estas formas no se caracterizaron mucho más. Cabe destacar que una mezcla de ácido acético/MEK (o ácido acético/acetona) impide que el producto pierda lubricación, así como la producción de MeBr. Para obtener una única forma cristalina, la mezcla de formas se suspendió en acetato de isopropilo con agua al 1 %, lo que proporcionó la Forma D de la sal de bis-bromuro de hidrógeno con 98 % de rendimiento y un área de pureza >99 %.

Si bien hemos descrito una cantidad de modalidades de la presente descripción, es evidente que se pueden alterar nuestros ejemplos básicos para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos y los métodos de la presente descripción. Por lo tanto, se entenderá que el alcance de la presente descripción estará definido por las reivindicaciones adjuntas y no por las modalidades específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

Los contenidos de todas las referencias (incluidas las referencias de bibliografía, patentes

emitidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente copendientes) citadas a lo largo de la presente solicitud se incorporan expresamente a la presente en su totalidad mediante referencia. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente tienen el significado habitualmente conocido por un experto en la técnica.

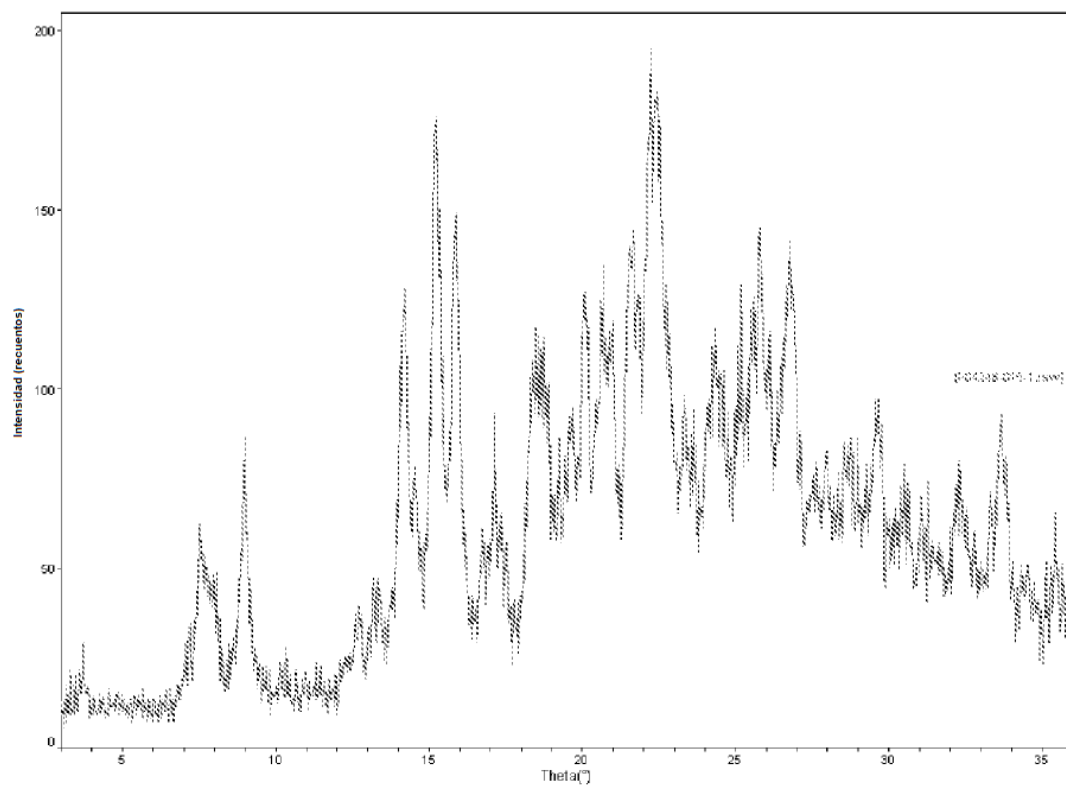
FIG. 1

FIG. 2

Muestra: P04245-016-1-slow-dry
Tamaño: 3.2963 mg
Método: Ramp

DSC

Archivo: E:\P04245-016-1-slow-dry-001
Fecha de ejec: 30 dic 2014 16:16
Instrumento: DSC Q2000 V24.10 Build 122

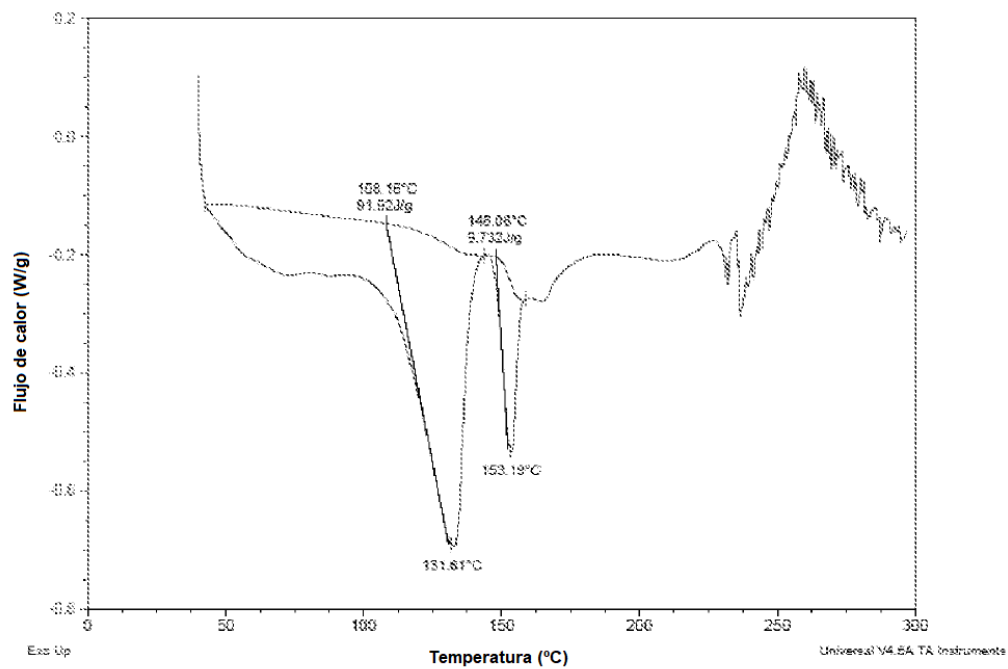


FIG. 3

Muestra: P04248-018-1-slow-dry
Tamaño: 12.6790 mg
Método: Ramp

TGA

Archivo: E:\P04248-018-1-slow-dry 001
Fecha de ejec: 30 dic 2014 18:24
Instrumento: TGA Q5000 v3.15 Build 263

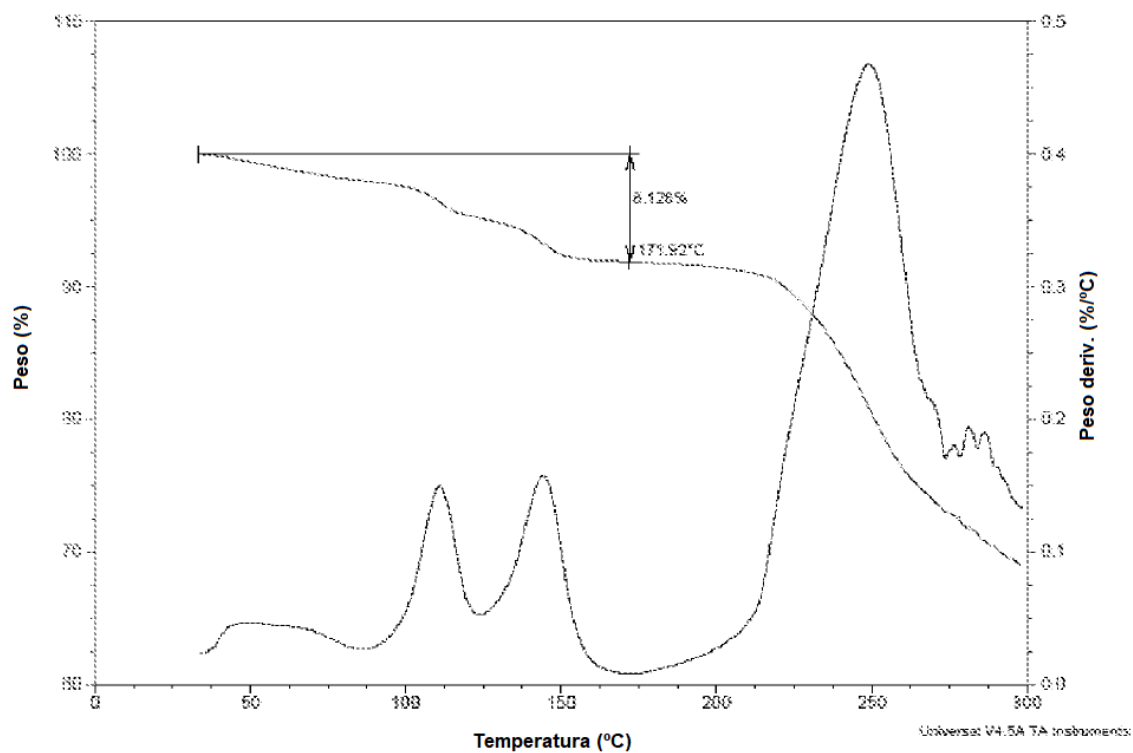


FIG. 4

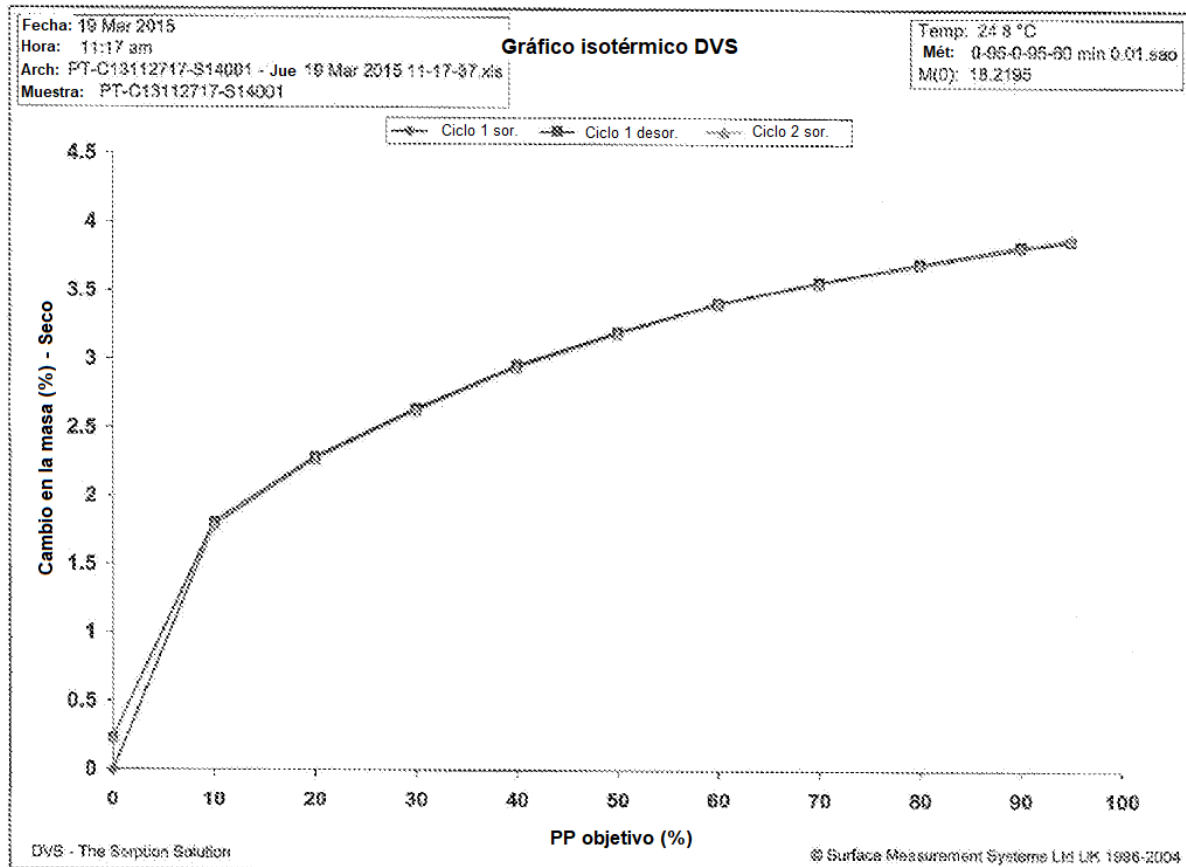


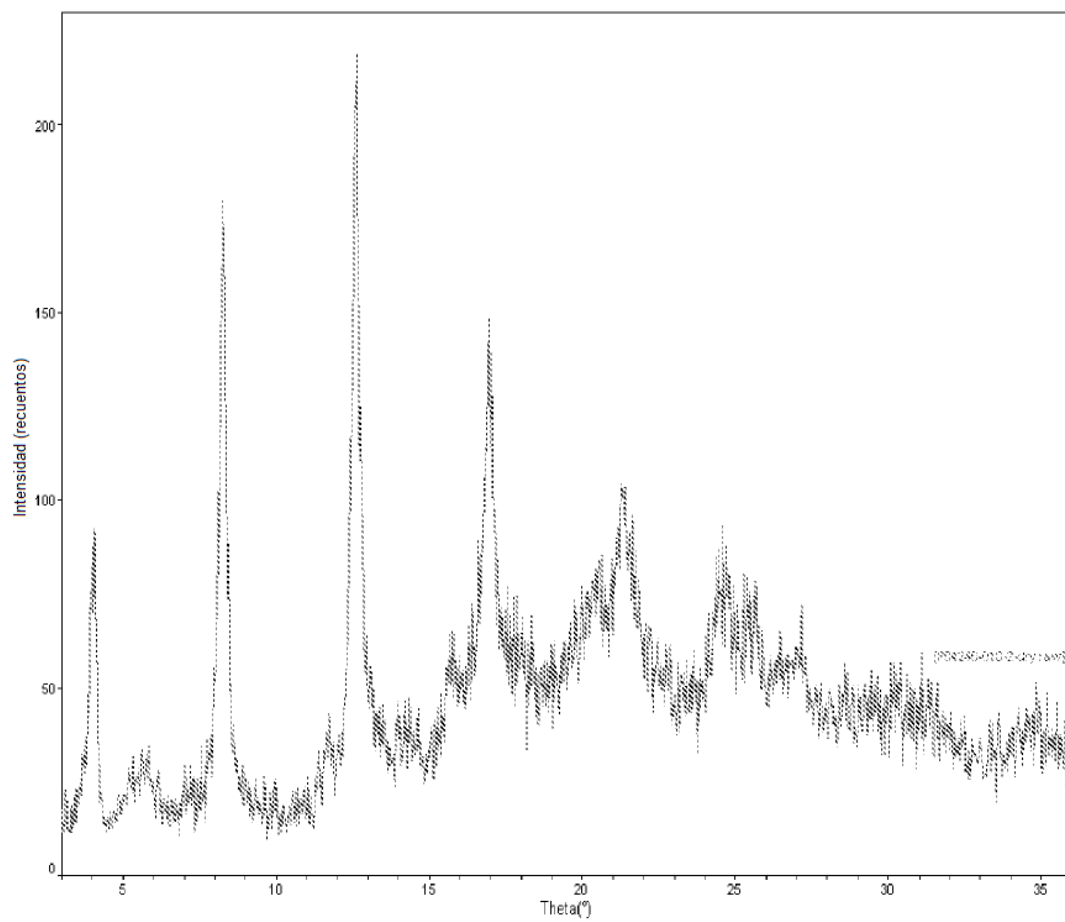
FIG. 5

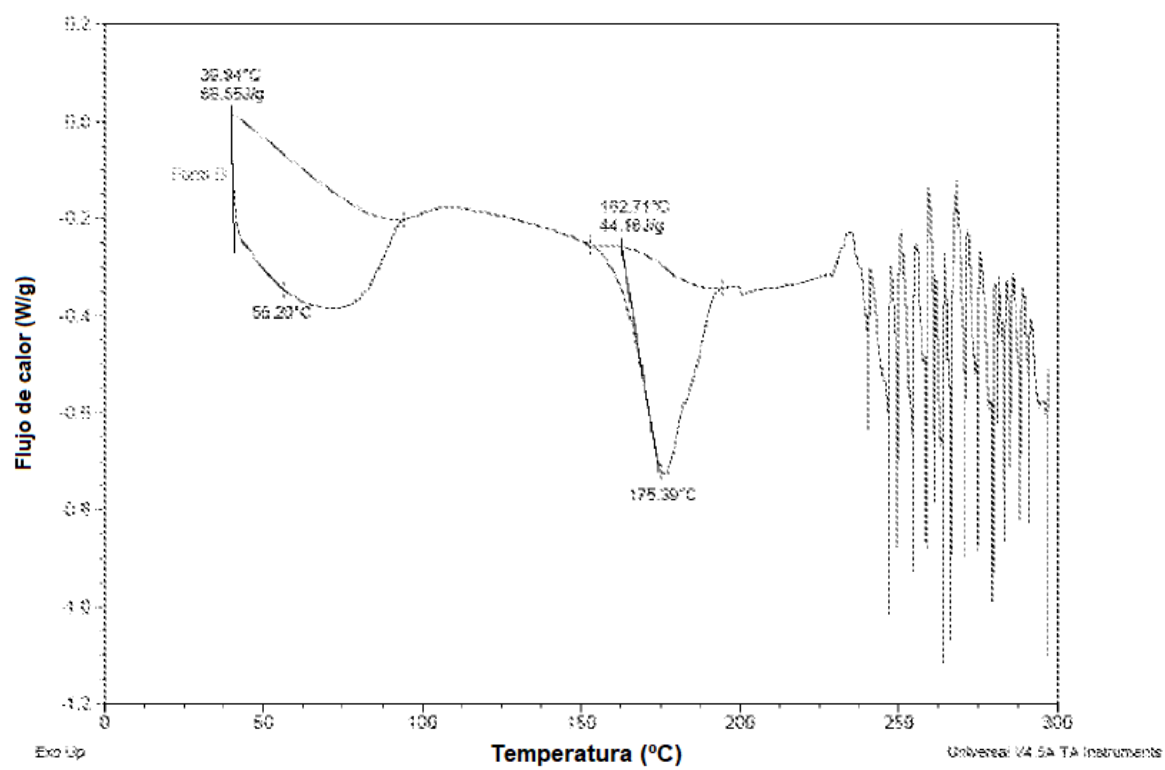
FIG. 6**Muestra:** P04246-018-2-dry**Tamaño:** 4.6405 mg**Método:** Ramp**DSC****Archivo:** E:\Wtase\P04246-018-2-dry.091**Fecha de ejec:** 10-Nov-2014 17:08**Instrumento:** DSC Q2000 V24.10 Build 122

FIG. 7

Muestra: P04246-010-2-dry
Tamaño: 16.5810 mg
Método: Ramp

TGA

Archivo: E:\Vital\P04246-010-2-dry.001
Fecha de ejec: 10-Nov-2014 17:03
Instrumento: TGA Q5000 V3.15 Build 203

