

INHIBIDORES DE ROR GAMMA

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/CN2017/094043, presentada el 24 de julio de 2017, cuyo contenido se incorpora por completo en la presente a modo de referencia.

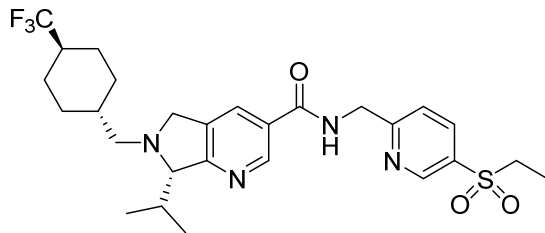
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los receptores huérfanos relacionados con el ácido retinoico (ROR) son una subfamilia de factores de transcripción en la superfamilia de receptores nucleares 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 uno codificado por un gen separado (en humanos: *RORA*, *RORB* y *RORC*, respectivamente; en ratón: *rora*, *rorb* y *rorc*, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio N-terminal, un dominio de unión a ADN (DBD) altamente conservado 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 conocido como ROR γ t). ROR γ 1 es expresado en una variedad de tejidos que incluyen timo, músculos, riñón e hígado, en tanto ROR γ t es expresado exclusivamente en las células del sistema inmunológico. ROR γ t cumple un rol crítico en la timopoyesis y en el desarrollo de varios tejidos linfoides secundarios, y es un regulador clave en la diferenciación de células Th17 (Jetten, 2009, *Nucl. Recept. Signal.*, 7: e003, doi: 10.1621/nrs.07003, Publicación electrónica del 3 de abril de 2009).

[0003] Las células Th17 son un subconjunto de células T auxiliares que producen preferencialmente las citoquinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Las células Th17 y sus moléculas efectoras, tales como IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF y CCL20, están asociados con la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de intestino inflamatorio, alergia y asma (Maddur *et al.*, 2012, *Am. J. Pathol.*, 181: 8-18). También son importantes en la patogénesis del acné (Thiboutot *et al.*, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2): 307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak *et al.*, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2): 366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Publicación electrónica del 7 de agosto de 2013), inflamación asociada con endometriosis (Hirata *et al.*, 2010, *Endocrinol.*, 151: 5468-5476; Hirata *et al.*, 2011,

Fertil Steril., julio; 96(1): 113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Publicación electrónica del 20 de mayo de 2011), y muchas otras condiciones tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, cáncer, síndrome metabólico, obesidad con esteatosis hepática, resistencia a insulina y diabetes (Meissburger *et al.*, 2011, *EMBO Mol. Med.*, 3: 637-651; Tosolini *et al.*, 2011, *Cancer Res.*, 71: 1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Publicación electrónica del 8 de febrero de 2011; Su *et al.*, 2014, *Immunol. Res.*, 58: 118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Publicación electrónica del 9 de enero de 2014; Carmi *et al.*, 2011, *J. Immunol.*, 186: 3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901, Publicación electrónica del 7 de febrero de 2011; Chen *et al.*, 2013, *Histopathology*, 63: 225-233, doi: 10.1111/his.12156, Publicación electrónica del 6 de junio de 2013).

[0004] El Compuesto 1 es un inhibidor de ROR γ y tiene propiedades terapéuticas contra numerosas enfermedades mediadas por ROR γ . El Compuesto 1 se describe en la Patente de los EEUU N°: 9.266.886 y tiene la siguiente fórmula:



[0005] A pesar de su potencial para la comercialización, el Compuesto 1 es susceptible a oxidación, en particular en solución. Esto dificulta la formulación de sales y polimorfos farmacéuticamente aceptables que son susceptibles de elaboración y formulación a gran escala. Por lo tanto, persiste la necesidad de generar formas alternativas de este potente inhibidor.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0006] En un aspecto, en la presente se proveen formas de sales de bromuro de hidrógeno estables del Compuesto 1. A diferencia de otras formas de sales, las sales de HBr divulgadas se pueden preparar con una preocupación mínima acerca de la degradación o con una necesidad mínima de tomar precauciones especiales, tal como trabajar en una atmósfera libre de oxígeno. Véase, por ejemplo, la sección de Ejemplos más adelante.

[0007] En otro aspecto, se divulgan sales cristalinas específicas de mono y bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1, así como métodos para su preparación.

Entre las cinco formas de sales cristalinas caracterizadas, se encontró que la Forma D tiene una actualización de humedad significativamente menor que las demás formas sólidas y que es más reproducible en las síntesis a gran escala, lo cual convierte a esta forma en una opción atractiva para su procesamiento comercial.

[0008] Durante la producción de la sal de bis(bromuro de hidrógeno), en un primer intento se empleó un proceso de dos pasos que empieza con el Compuesto 1. Este proceso involucró la formación y el aislamiento de una sal de mono(bromuro de hidrógeno) mediante tratamiento con ácido bromhídrico seguido por un segundo paso de tratamiento independiente con ácido bromhídrico para formar una sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1. Se utilizó este método de dos pasos porque los intentos iniciales para producir directamente una versión purificada de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) (es decir, sin aislar primero la sal mono(bromuro) no permitieron obtener el nivel de pureza deseado que se requiere para un procesamiento de lotes grandes. El método de dos pasos divulgado requería el uso de HBr y MeOH durante los pasos finales de la síntesis. Esta transformación condujo a la contaminación del producto debido a la producción de MeBr. Este problema se resolvió luego mediante la suspensión del producto en una mezcla de acetato de isopropilo y agua. Por lo tanto, además del método de dos pasos y la formación de la sal de mono y bis(bromuro de hidrógeno), en la presente se divulgan métodos para eliminar el bromuro de metilo de una composición que comprende bromuro de metilo y la Forma cristalina D de una sal con bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1.

[0009] También se encontró un proceso de un paso para formar la sal de bis(bromuro de hidrógeno) divulgada directamente a partir del Compuesto 1. En este aspecto, una neutralización de la aminación reductora de la mezcla de reacción, que da como resultado una precipitación, proporcionó al Compuesto 1 como una base libre con gran pureza y buen rendimiento, en particular a una escala mayor. Por ejemplo, las reacciones fueron eficaces a una escala de >3 kg con un 98% de rendimiento y una pureza >99% del área. Véase, por ejemplo, la sección de Ejemplos. De esto surge que el tratamiento con una cantidad suficiente de ácido bromhídrico permitió obtener la sal de bis(bromuro de hidrógeno) deseada sin necesidad de usar MeOH. Aunque no se observó una contaminación detectable con MeBr, este proceso condujo a la formación de una mezcla de las formas cristalinas: Forma E, Forma F y Forma G. Sin embargo, este problema se resolvió mediante suspensión del producto en una mezcla de acetato de

isopropilo y agua para dar una sola forma cristalina con bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1, es decir, la Forma D. Por lo tanto, además del proceso de un paso, en la presente se proveen métodos para convertir las Formas cristalinas E, F y G de una sal con bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 en la Forma cristalina D de una sal con bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1.

[0010] En la presente también se proveen métodos para usar las formas divulgadas para así tratar una enfermedad o trastorno mediado por ROR γ .

DESCRIPCIÓN BREVE DE LA FIGURAS

[0011] En la Figura 1 se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma A del Compuesto 1.

[0012] En la Figura 2 se muestra un espectro de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma A del Compuesto 1.

[0013] En la Figura 3 se muestra un patrón de un análisis gravimétrico térmico (TGA) para la Forma A del Compuesto 1.

[0014] En la Figura 4 se muestra un trazado de una isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS) para la Forma A del Compuesto 1.

[0015] En la Figura 5 se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma B del Compuesto 1.

[0016] En la Figura 6 se muestra un espectro de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma B del Compuesto 1.

[0017] En la Figura 7 se muestra un patrón de un análisis gravimétrico térmico (TGA) para la Forma B del Compuesto 1.

[0018] En la Figura 8 se muestra un trazado de una isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS) para la Forma B del Compuesto 1.

[0019] En la Figura 9 se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma C del Compuesto 1.

[0020] En la Figura 10 se muestra un espectro de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma C del Compuesto 1.

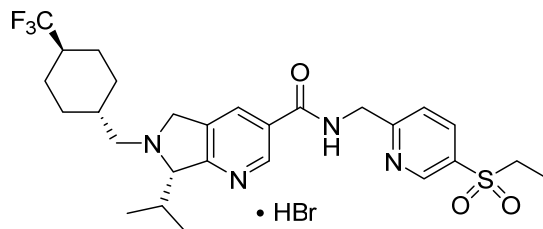
[0021] En la Figura 11 se muestra un patrón de un análisis gravimétrico térmico (TGA) para la Forma C del Compuesto 1.

[0022] En la Figura 12 se muestra un trazado de una isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS) para la Forma C del Compuesto 1.

- [0023] En la Figura 13 se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma D del Compuesto 1.
- [0024] En la Figura 14 se muestra un espectro de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma D del Compuesto 1.
- [0025] En la Figura 15 se muestra un patrón de un análisis gravimétrico térmico (TGA) para la Forma D del Compuesto 1.
- [0026] En la Figura 16 se muestra un trazado de una isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS) para la Forma D del Compuesto 1.
- [0027] En la Figura 17 se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma E del Compuesto 1.
- [0028] En la Figura 18 se muestra un espectro de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma E del Compuesto 1.
- [0029] En la Figura 19 se muestra un patrón de un análisis gravimétrico térmico (TGA) para la Forma E del Compuesto 1.
- [0030] En la Figura 20 se muestra una superposición de los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D y la Forma E del Compuesto 1.
- [0031] En la Figura 21 se muestra una superposición de espectros de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D y la Forma E del Compuesto 1.
- [0032] En la Figura 22 se muestra una superposición de patrones de un análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D y la Forma E del Compuesto 1.
- [0033] En la Figura 23 se muestra un espectro de ¹H-RMN para Compuesto 1 obtenido en las condiciones que se describen en la presente.
- [0034] En la Figura 24 se muestra un espectro de ¹H-RMN para una Forma B de la sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 obtenido en las condiciones que se describen en la presente.
- [0035] En la Figura 25 se muestra un espectro de XRPD para una Forma B de la sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 obtenido en las condiciones que se describen en la presente.

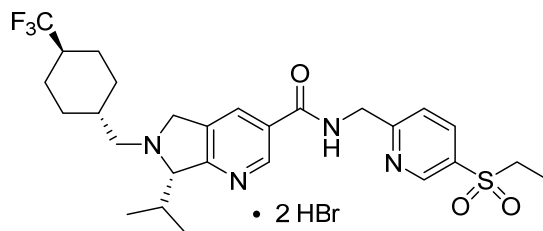
DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0036] En un aspecto, en la presente se provee una sal de mono(bromuro de hidrógeno) de la siguiente fórmula:



en donde la sal de mono(bromuro de hidrógeno) tiene una pureza de >95% tal como, por ejemplo, >96%, >97%, >98% o >99% o 99,5% o mayor.

[0037] En otro aspecto, en la presente se provee una sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la siguiente fórmula:



en donde la sal de bis(bromuro de hidrógeno) tiene una pureza de >95% tal como, por ejemplo, >96%, >97%, >98% o >99% o 99,5% o mayor.

[0038] En otros aspectos, en la presente se proveen las Formas cristalinas A, B, C, D y E del Compuesto 1.

[0039] En aún otros aspectos, en la presente se proveen métodos de elaboración de una o más de las sales y formas cristalinas que se describen en la presente.

1. Definiciones

[0040] Cuando se usa solo, el término “Forma A” se refiere a la Forma cristalina polimórfica A del Compuesto 1. Los términos “Forma A”, “Forma A del Compuesto 1” y “Forma cristalina A del Compuesto 1” se usan indistintamente. De manera similar, cuando se usa solo, el término “Forma B” se refiere a la Forma cristalina polimórfica B del Compuesto 1. Los términos “Forma B”, “Forma B del Compuesto 1” y “Forma cristalina B del Compuesto 1” se usan indistintamente. De manera similar, cuando se usa solo, el término “Forma C” se refiere a la Forma cristalina polimórfica C del Compuesto 1. Los términos “Forma C”, “Forma C del Compuesto 1” y “Forma cristalina C del Compuesto 1” se usan indistintamente. De manera similar, cuando se usa solo, el término “Forma D” se refiere a la Forma cristalina polimórfica D del Compuesto 1. Los términos “Forma D”, “Forma D del Compuesto 1” y “Forma

cristalina D del Compuesto 1” se usan indistintamente. De manera similar, cuando se usa solo, el término “Forma E” se refiere a la Forma cristalina polimórfica E del Compuesto 1. Los términos “Forma E”, “Forma E del Compuesto 1” y “Forma cristalina E del Compuesto 1” se usan indistintamente.

[0041] El término “amorfo” se refiere a un sólido que está presente en un estado o una forma no cristalina. Los sólidos amorfos son ordenamientos desordenados de moléculas y por ende no tienen una red cristalina o celda unitaria distinguible y en consecuencia no tienen un orden de gran rango definible. El ordenamiento en estado sólido de los sólidos se puede determinar mediante técnicas estándar conocidas en el arte, por ejemplo, mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) o calorimetría de barrido diferencial (DSC). Los sólidos amorfos también se pueden diferenciar de los sólidos cristalinos por ejemplo, mediante birrefringencia usando microscopía de luz polarizada.

[0042] Cuando se usa con referencia a las formas de sales de mono y bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1, así como las formas polimórficas que se describen en la presente, pero sin incluir las formas solvatadas de estos compuestos, la “pureza” se expresa en términos de un porcentaje y se puede calcular dividiendo la masa de las formas de sales de mono y bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 por la masa total de la muestra, y luego multiplicando este número por 100. Por lo tanto, un 90% puro o tiene una pureza del 90% se refiere a que la forma de la sal de mono o bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 designada, o la forma polimórfica designada conforma un 90% en peso de la muestra. En un aspecto, la pureza de las sales y formas cristalinas que se describen 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 las sales y formas cristalinas que se describen 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 están libres de otras formas salinas o polimórficas.

[0043] Cuando la pureza se define en términos del área tal como >99% del área, se comprenderá que se refiere a la pureza del compuesto identificado determinada mediante el porcentaje del área del pico de HPLC.

[0044] El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un transportador, adyuvante o vehículo no tóxico que no afecta de manera adversa la

actividad farmacológica del compuesto con el cual se formula, y que también sea seguro para uso humano. Los transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta divulgación incluyen, pero en un sentido no taxativo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, estearato de magnesio, lecitina, proteínas séricas, tal como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato, laurilsulfato de sodio y crosscarmellosa sódica), polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[0045] Los términos “tratamiento”, “tratar” y “tratando” se refieren a revertir, aliviar, retardar el comienzo o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de la misma, como se describe en la presente. En una forma de realización, el tratamiento se puede administrar después que se desarrolló uno o más síntomas, es decir, un tratamiento terapéutico. En otras formas de realización, el tratamiento se puede administrar en la ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del comienzo de los síntomas (por ejemplo, en vista de antecedentes de síntomas y/o en vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad), es decir, un tratamiento profiláctico. El tratamiento también puede continuar después de haber resuelto los síntomas, por ejemplo para reducir la probabilidad de lograr o demorar su recurrencia.

[0046] Los valores 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas que se describen en la presente pueden variar de un instrumento a otro y también dependiendo de las variaciones en la preparación de la muestra y de una variación entre lotes. Por ende, no se debe considerar los patrones/asignaciones de XRPD indicados en la presente como absolutos y pueden variar $\pm 0,2$ grados.

[0047] El término "sustancialmente el mismo patrón de XRPD" se refiere a que a efectos comparativos está presente por lo menos un 90% de los picos indicados. Se comprenderá además que a efectos comparativos se permite una cierta variabilidad en las intensidades de los picos con respecto a los que se muestran, tal como $\pm 0,2$ grados.

2. **Compuestos**

[0048] En un aspecto, la presente divulgación provee la Forma cristalina A, la Forma cristalina B, la Forma cristalina C, la Forma cristalina D y la Forma cristalina E del Compuesto 1.

[0049] En un aspecto, la Forma cristalina A del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre $14,90^\circ$, $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $22,00^\circ$, $23,34^\circ$ y $26,46^\circ$.

Como alternativa, la Forma cristalina A del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de $14,90^\circ$, $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $22,00^\circ$, $23,34^\circ$ y $26,46^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina A del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, por lo menos once, por lo menos doce, por lo menos trece, por lo menos catorce, por lo menos quince, por lo menos dieciséis, por lo menos diecisiete, por lo menos dieciocho, por lo menos diecinueve, por lo menos veinte, por lo menos veintiuno, por lo menos veintidós, por lo menos veintitrés, por lo menos veinticuatro, por lo menos veinticinco, por lo menos veintiséis, por lo menos veintisiete, por lo menos veintiocho, por lo menos veintinueve, por lo menos treinta, por lo menos treinta y uno, por lo menos treinta y dos, por lo menos treinta y tres, por lo menos treinta y cuatro, por lo menos treinta y cinco, por lo menos treinta y seis, por lo menos treinta y siete o por lo menos treinta y ocho picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados de la Tabla 4. En otra alternativa, la Forma cristalina A del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo a $7,54^\circ$, $8,04^\circ$, $14,24^\circ$, $14,90^\circ$, $16,32^\circ$, $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $22,00^\circ$, $23,34^\circ$ y $26,46^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina A del Compuesto 1 está caracterizada por los picos de difracción de rayos X en polvo de la Tabla 4. En otro aspecto, la Forma cristalina A 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 cristalina A 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 cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de TGA que es sustancialmente el mismo patrón de TGA que se muestra en la Figura 3. En un aspecto, la Forma cristalina A del Compuesto 1 es una sal de bis(bromuro de hidrógeno) que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente.

[0050] En un aspecto, la Forma cristalina B del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre $5,24^\circ$, $7,98^\circ$, $12,12^\circ$, $19,42^\circ$, $21,18^\circ$ y $21,52^\circ$. Como alternativa, la Forma cristalina B del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos de 2θ $5,24^\circ$, $7,98^\circ$, $12,12^\circ$, $19,42^\circ$, $21,18^\circ$ y $21,52^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina B del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, por lo menos once, por lo menos doce, por lo menos trece, por lo menos catorce, por lo menos quince, por lo menos dieciséis, por lo menos diecisiete, por lo menos dieciocho, por lo menos diecinueve, por lo menos veinte, por lo menos veintiuno, por lo menos veintidós, por lo menos veintitrés, por lo menos veinticuatro, por lo menos veinticinco, por lo menos veintiséis, por lo menos veintisiete, por lo menos veintiocho, por lo menos veintinueve, por lo menos treinta, por lo menos treinta y uno, por lo menos treinta y dos, por lo menos treinta y tres, por lo menos treinta y cuatro, por lo menos treinta y cinco, por lo menos treinta y seis, por lo menos treinta y siete, por lo menos treinta y ocho, por lo menos treinta y nueve, por lo menos cuarenta o por lo menos cuarenta y un picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados de la Tabla 5. En otra alternativa, la Forma cristalina B del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo a $3,94^\circ$, $5,24^\circ$, $7,98^\circ$, $12,12^\circ$, $16,64^\circ$, $19,42^\circ$, $21,18^\circ$ y $21,52^\circ$, $26,18^\circ$ y $27,80^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina B del Compuesto 1 está caracterizada por los picos de difracción de rayos X en polvo de la Tabla 5. En otro aspecto, la Forma cristalina B 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 cristalina B 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 cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de TGA que es sustancialmente el mismo patrón de TGA que se muestra en la Figura 7. En un aspecto, la Forma cristalina B del Compuesto 1 es una sal de mono(bromuro de hidrógeno) que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente. En un aspecto, la Forma cristalina B del Compuesto 1 es un solvato que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente. En otro aspecto, la Forma cristalina B del Compuesto 1 es un solvato con isopropanol que tiene uno o más de los picos de

XRPD que se definieron precedentemente. En aún otro aspecto, la Forma cristalina B del Compuesto 1 es un solvato con isopropanol de la sal de mono(bromuro de hidrógeno) que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente.

[0051] En un aspecto, la Forma cristalina C del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $23,18^\circ$, $23,34^\circ$, $25,24^\circ$ y $26,46^\circ$.

Como alternativa, la Forma cristalina C del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $23,18^\circ$, $23,34^\circ$, $25,24^\circ$ y $26,46^\circ$. En otro aspecto, la Forma cristalina C del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD que es sustancialmente el mismo patrón de XRPD que se muestra en la Figura 9. En otro aspecto, la Forma cristalina C del Compuesto 1 tiene un patrón de DSC que es sustancialmente el mismo patrón de DSC que se muestra en la Figura 10. En otro aspecto, la Forma cristalina C del Compuesto 1 tiene un patrón de TGA que es sustancialmente el mismo patrón de TGA que se muestra en la Figura 11. En un aspecto, la Forma cristalina C del Compuesto 1 es una sal de bis(bromuro de hidrógeno) que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente.

[0052] En un aspecto, la Forma cristalina D del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ y $22,46^\circ$.

Como alternativa, la Forma cristalina D del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos de 2θ $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ y $22,46^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina D del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, por lo menos once, por lo menos doce, por lo menos trece, por lo menos catorce, por lo menos quince, por lo menos dieciséis, por lo menos diecisiete, por lo menos dieciocho, por lo menos diecinueve, por lo menos veinte, por lo menos veintiuno, por lo menos veintidós, por lo menos veintitrés, por lo menos veinticuatro, por lo menos veinticinco, por lo menos veintiséis, por lo menos veintisiete, por lo menos veintiocho, por lo menos veintinueve, por lo menos treinta, por lo menos treinta y uno, por lo menos treinta y dos, por lo menos treinta y tres, por lo menos treinta y cuatro, por lo menos treinta y cinco o por lo menos treinta y seis picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ

seleccionados de la Tabla 12. En otra alternativa, la Forma cristalina D del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo a $7,58^\circ$, $9,02^\circ$, $14,56^\circ$, $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $17,16^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$, $20,14^\circ$ y $22,46^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina D del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo a $7,58^\circ$, $9,02^\circ$, $14,56^\circ$, $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $17,16^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$, $20,14^\circ$, $22,46^\circ$, $20,70^\circ$, $21,02^\circ$, $21,70^\circ$, $24,36^\circ$ y $24,58^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina D del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo a $7,58^\circ$, $9,02^\circ$, $14,56^\circ$, $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $17,16^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$, $20,14^\circ$, $22,46^\circ$, $20,70^\circ$, $21,02^\circ$, $21,70^\circ$, $24,36^\circ$, $24,58^\circ$, $25,66^\circ$, $25,82^\circ$, $26,51^\circ$, $26,82^\circ$, $29,68^\circ$ y $33,70^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina D del Compuesto 1 está caracterizada por los picos de difracción de rayos X en polvo de la Tabla 12. En otro aspecto, la Forma cristalina D del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD que es sustancialmente el mismo patrón de XRPD que se muestra en la Figura 13. En otro aspecto, la Forma cristalina D del Compuesto 1 tiene un patrón de DSC que es sustancialmente el mismo patrón de DSC que se muestra en la Figura 14. En otro aspecto, la Forma cristalina D del Compuesto 1 tiene un patrón de TGA que es sustancialmente el mismo patrón de TGA que se muestra en la Figura 15. En un aspecto, la Forma cristalina D del Compuesto 1 es una sal de bis(bromuro de hidrógeno) que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente. En un aspecto, la Forma D del Compuesto 1 es un hidrato (por ejemplo, un dihidrato) que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente. En otro aspecto, la Forma D 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 que se definieron precedentemente.

[0053] En un aspecto, la Forma cristalina E del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre $4,1^\circ$, $8,3^\circ$, $12,70^\circ$, $16,64^\circ$, $16,98^\circ$ y $21,32^\circ$. Como alternativa, la Forma cristalina E del Compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos de 2θ $4,1^\circ$, $8,3^\circ$, $12,70^\circ$, $16,64^\circ$, $16,98^\circ$ y $21,32^\circ$. En otra alternativa, la Forma cristalina E del Compuesto 1 está caracterizada por al menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, por lo menos once, por lo menos doce, por lo menos trece, por lo menos catorce, por lo menos quince, por lo menos dieciséis, por lo menos diecisiete, por lo menos dieciocho, por lo menos

diecinueve, por lo menos veinte, por lo menos veintiuno, por lo menos veintidós, por lo menos veintitrés, por lo menos veinticuatro, por lo menos veinticinco, por lo menos veintiséis, por lo menos veintisiete, por lo menos veintiocho, por lo menos veintinueve, por lo menos treinta, por lo menos treinta y uno, por lo menos treinta y dos, por lo menos treinta y tres, por lo menos treinta y cuatro, por lo menos treinta y cinco o por lo menos treinta y seis picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados de la Tabla 10. En otra alternativa, la Forma cristalina E del Compuesto 1 está caracterizada por los picos de difracción de rayos X en polvo de la Tabla 10. En otro aspecto, la Forma cristalina E del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD que es sustancialmente el mismo patrón de XRPD que se muestra en la Figura 17. En otro aspecto, la Forma cristalina E del Compuesto 1 tiene un patrón de DSC que es sustancialmente el mismo patrón de DSC que se muestra en la Figura 18. En otro aspecto, la Forma cristalina E del Compuesto 1 tiene un patrón de TGA que es sustancialmente el mismo patrón de TGA que se muestra en la Figura 19. En un aspecto, la Forma cristalina E del Compuesto 1 es una sal de bis(bromuro de hidrógeno) que tiene uno o más de los picos de XRPD que se definieron precedentemente.

[0054] A efectos comparativos, en las Figuras 20-22 se muestran superposiciones de XRPD, DSC y TGA de las formas polimórficas.

[0055] En un aspecto, cada una de las Formas cristalinas A, C, D o E puede ser de manera independiente un solvato tal como por ejemplo, solvatada con agua (es decir, un hidrato).

3. *Usos, formulación y administración*

[0056] En un aspecto, se proveen métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) con una enfermedad o un trastorno mediado por RORy usando una o más de las formas divulgadas del Compuesto 1; o una composición que comprende una o más de las formas divulgadas del Compuesto 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la cantidad de una forma divulgada es aquella que será eficaz como un agonista o antagonista inverso de RORy en una muestra biológica o en un sujeto. En determinados aspectos, la composición provista se formula para su administración a un sujeto que necesita dicha composición. En algunos aspectos, la composición provista se formula para su administración por vía oral a un sujeto.

[0057] Las composiciones que se describen en la presente se pueden administrar por vía oral, parenteral, como un rocío por inhalación, por una ruta tópica, rectal, nasal,

bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. Según se usa en la presente, el término “parenteral” incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión.

[0058] Una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el índice de excreción, la combinación de fármacos, el buen juicio del médico a cargo y la severidad de la enfermedad particular bajo tratamiento. La cantidad de un compuesto provisto en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

[0059] Las enfermedades y los trastornos que pueden ser tratados usando una o más de las formas divulgadas del Compuesto 1 incluyen, pero en un sentido no taxativo, condiciones inflamatorias, metabólicas y autoinmunes mediadas por ROR γ . Estas condiciones incluyen, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, fibrosis quística, rechazo a aloinjertos, esclerosis múltiple, escleroderma, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmune, diabetes tipo I, enfermedad ocular autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad de intestino inflamatorio (IBD), síndrome de intestino inflamatorio (IBS), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, esteatosis hepática, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a insulina, diabetes tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis, artritis psoriática (PsA), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSAS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiocitis, enfermedad de injerto versus huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de tiroides autoinmune, síndrome poliendócrino autoinmune tipo I, síndrome poliendócrino autoinmune tipo II, enfermedad celíaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, osteoartritis, leishmaniasis cutánea, poliposis

sinonasal y cáncer, incluido pero en un sentido no taxativo cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon.

[0060] También están incluidas las condiciones que están implicadas en la regulación del ritmo circadiano de los individuos e incluyen, por ejemplo, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno bipolar, autismo, epilepsia, mal de Alzheimer y otros trastornos del sistema nervioso central (SNC) asociados con ritmos de sueño y/o circadianos alterados.

[0061] En un aspecto, las enfermedades y los trastornos tratados con una forma divulgada del Compuesto 1 incluyen, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), escleroderma, psoriasis, artritis psoriática (PsA), asma resistente a esteroides y artritis reumatoide en el paciente.

[0062] En un aspecto, el sujeto humano es tratado con una forma divulgada del Compuesto 1, en donde dicha forma está presente en una cantidad que permite tratar una o más de las enfermedades y los trastornos indicados precedentemente.

[0063] En un aspecto, el sujeto humano es tratado con una composición que comprende una forma divulgada del Compuesto 1, en donde dicha forma está presente en una cantidad que permite tratar una o más de las enfermedades y los trastornos indicados precedentemente.

[0064] En un aspecto, se provee el uso de una forma divulgada del Compuesto 1 en la elaboración de un medicamento para tratar uno o más de las enfermedades y los trastornos indicados precedentemente.

[0065] En un aspecto, una forma divulgada del Compuesto 1 para usar en el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos indicados precedentemente se provee.

[0066] La cantidad de la forma del Compuesto 1 provista que se puede combinar con vehículos para producir una forma de dosificación variará dependiendo del paciente a tratar y el modo de administración particular. Las composiciones provistas se pueden formular de manera tal que se administrará una dosificación de entre 0,001-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

[0067] Una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso

corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el índice de excreción, la combinación de fármacos, el buen juicio del médico a cargo y la severidad de la enfermedad particular bajo tratamiento.

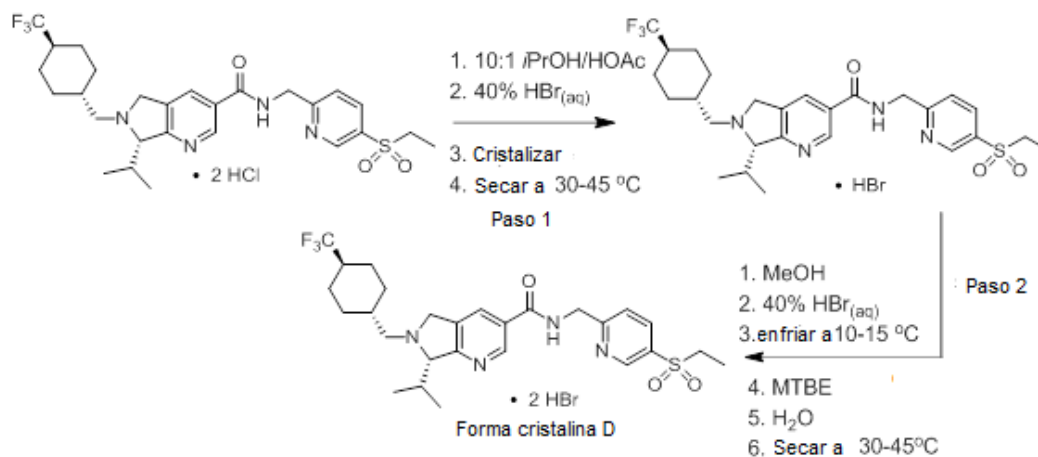
4. Métodos de preparación generales

[0068] En la presente se proveen 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 consultar, por ejemplo, en el Procedimiento General B de la Patente de los EEUU N°: 9.266.886, cuyos contenidos se incorporan en la presente a modo de referencia.

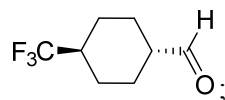
A. Método de dos pasos

[0069] Inicialmente se desarrolló un proceso de dos pasos para formar la sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1. Véase por ejemplo, el Esquema 5 en la sección de Ejemplos, una porción del cual se muestra aquí como el Esquema 1. Este proceso comprendía formar y aislar primero una sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 seguido por conversión de la sal de mono(bromuro de hidrógeno) a la sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1.

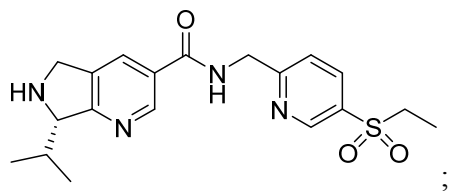
Esquema 1



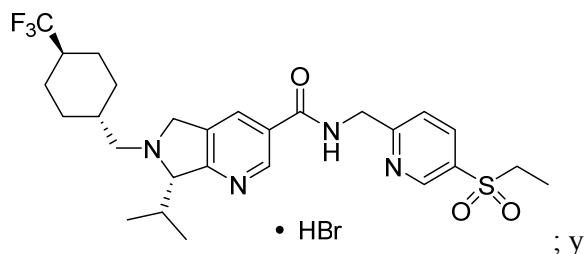
[0070] Por lo tanto, en la presente se proveen métodos para formar una sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1, que comprende los pasos de i) realizar una aminación reductora de un compuesto aldehído representado por la siguiente fórmula estructural:



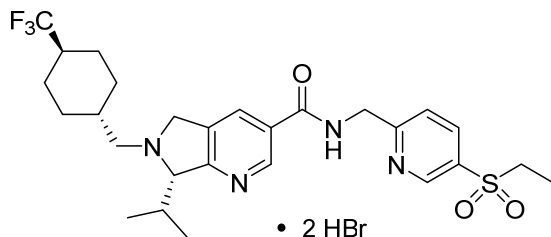
con un compuesto de amina representado por la siguiente fórmula estructural:



en donde la aminación reductora se lleva a cabo en la presencia de un agente reductor de iminas para formar el Compuesto 1; ii) después la formación del Compuesto 1 agregar suficiente ácido bromhídrico como para formar la sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 de la siguiente fórmula:



iii) aislar la sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1. En algunos casos, la sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 es amorfa. En un aspecto, en el paso ii) el Compuesto 1 se disuelve en una mezcla de isopropanol y ácido acético antes de agregar el ácido bromhídrico. En otro aspecto, en el paso ii) la sal de mono(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 se precipita por medio de la adición de ácido bromhídrico. En un aspecto, el compuesto amina se forma *in situ* a partir del tratamiento de una forma de sal ácida (por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico tal como una sal con dos moléculas de ácido clorhídrico (di-HCl)) de la amina con una base de amina terciaria (por ejemplo, trimetilamina o diisopropiletilamina). En un aspecto, el método precedente además comprende el paso de iv) disolver la sal de mono(bromuro de hidrógeno) aislada del Compuesto 1 en un solvente (por ejemplo, en MeOH) y agregar MTBE a la solución y una cantidad suficiente de ácido bromhídrico para formar la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 de la siguiente fórmula:



[0071] En un aspecto, se siembra la solución del paso iv). En un aspecto, la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 precipita de la solución en el paso iv) tras enfriarla (por ejemplo, a 5 °C por 30 min/5 a 6 hs) y se filtra.

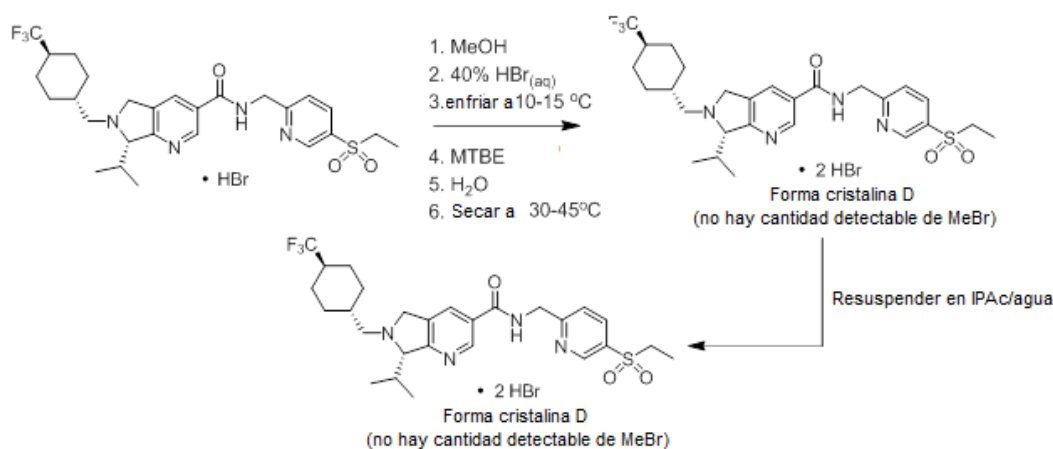
[0072] Los agentes reductores para realizar las aminaciones reductoras son conocidos e incluyen, pero en un sentido no taxativo, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), borohidruro de sodio (NaBH_4), paladio sobre carbón con H_2 y platino sobre carbón con H_2 . Véase por ejemplo, *March's Advanced Organic Chemistry*, quinta edición, John Wiley & Sons 2001. En un caso, el agente reductor es $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

[0073] La cantidad y la concentración de ácido bromhídrico suficiente para formar la sal de mono o bis(bromuro de hidrógeno) puede variar. Por ejemplo, se puede usar entre 35% y 55% de ácido bromhídrico, entre 37% y 53% de ácido bromhídrico o se puede usar entre 40% y 48% de ácido bromhídrico. En un aspecto, se usa 40% o 48% de ácido bromhídrico. Las cantidades de ácido bromhídrico pueden variar en un rango entre 0,8 equivalentes y 1,4 equivalentes. Por ejemplo, se pueden usar entre 0,9 y 1,3 equivalentes, entre 1,0 y 1,3 equivalentes o entre 1,0 y 1,2 equivalentes. En un aspecto, se usa 1,0 o 1,2 equivalentes de ácido bromhídrico. En un aspecto, se usan 1,2 equivalentes de 40% de ácido bromhídrico. En otro aspecto, se usan 1,0 equivalentes de 48% de ácido bromhídrico. Estas cantidades y concentraciones se aplican de manera independiente en ambos pasos de formación de la sal de mono y bis(bromuro de hidrógeno). En un aspecto, la concentración y la cantidad de ácido bromhídrico suficiente para formar ambas sales de mono y bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 son iguales e incluyen por ejemplo, 1,2 equivalentes de 40% de ácido bromhídrico o 1,0 equivalentes de 48% de ácido bromhídrico para ambos pasos. En un aspecto, el ácido bromhídrico es una mezcla de bromuro de hidrógeno en ácido acético o en ácido bromhídrico acuoso.

[0074] Si bien se encontró que inicialmente este proceso era de utilidad para formar el producto deseado, la combinación de HBr y MeOH dio como resultado contaminación del producto, es decir, había un exceso de bromuro de metilo en el producto aislado inicialmente. No fue sino después de esfuerzos significativos que se encontró que la suspensión o formación de una lechada del producto en una mezcla de acetato de isopropilo y agua era eficaz para eliminar el exceso de bromuro de metilo. Aunque también se encontró que una mezcla de heptano y agua era eficaz, donde la solubilidad de la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) era mayor

en la mezcla de acetato de isopropilo/agua, y por consiguiente se eligió esta mezcla a los efectos de aumentar la escala. A continuación se muestra una representación esquemática de este proceso como el Esquema 2.

Esquema 2



[0075] En la presente se provee entonces un método para eliminar el bromuro de metilo de una composición que comprende bromuro de metilo y una sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma cristalina D 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 en 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 de la mezcla de heptano/agua.

[0076] 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 entre 0,25% y 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 entre 0,5% y 2,0% v/v de agua, entre 0,7% y 1,7% v/v de agua, entre 0,8% y 1,5% v/v de agua, entre 0,9% y 1,3% v/v de agua, entre 0,9% y 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%.

[0077] En algunos aspectos, antes de formar la lechada con 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 comprender entre 50 ppm y 1000 ppm. Las

cantidades de bromuro de metilo presente en la composición antes de formar la lechada se refieren a la cantidad presente en una composición seca, por ejemplo, antes de suspender la composición se seca (por ejemplo, entre aproximadamente 15 y 50 °C tal como entre 20 y 25 °C) en un vacío de aproximadamente -0,096 MPa 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 entre 50 ppm y 1000 ppm; y la mezcla comprende acetato de isopropilo que comprende entre 0,5% y 2,0% v/v de agua, entre 0,7% y 1,7% v/v de agua, entre 0,8% y 1,5% v/v de agua, entre 0,9% y 1,3% v/v de agua, entre 0,9% y 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% .

[0078] En algunos aspectos, la separación de la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la mezcla da como resultado una sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la Forma cristalina D que contiene menos de 45 ppm de bromuro de metilo. Por ejemplo, en algunos casos, la separación de la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la mezcla da como resultado una sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la Forma cristalina D que comprende menos de 40 ppm, menos de 30 ppm, menos de 20 ppm, menos de 10 ppm, menos de 5 ppm o menos de 1 ppm de bromuro de metilo. En un aspecto, la separación de la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la mezcla da como resultado una sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la Forma cristalina D que contiene una cantidad de bromuro de metilo por debajo del nivel de detección.

[0079] En algunos aspectos, la separación de la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la mezcla da como resultado una sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la Forma cristalina D que comprende menos de 45 ppm, menos de 40 ppm, menos de 30 ppm, menos de 20 ppm, menos de 10 ppm, menos de 5 ppm o menos de 1 ppm de bromuro de metilo, o una cantidad de bromuro de metilo que se encuentra por debajo del nivel de detección; y en donde antes de formar la lechada con la composición, el bromuro de metilo presente en la composición comprende más de 45 ppm, más de 50 ppm, más de 55 ppm, más de 60 ppm o entre 50 ppm y 1000 ppm. En algunos aspectos, la separación de la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la mezcla da como resultado una sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la Forma cristalina D que comprende menos de 45 ppm, menos de 40 ppm, menos de 30 ppm, menos de 20 ppm, menos de 10 ppm, menos de 5 ppm o menos de 1 ppm de

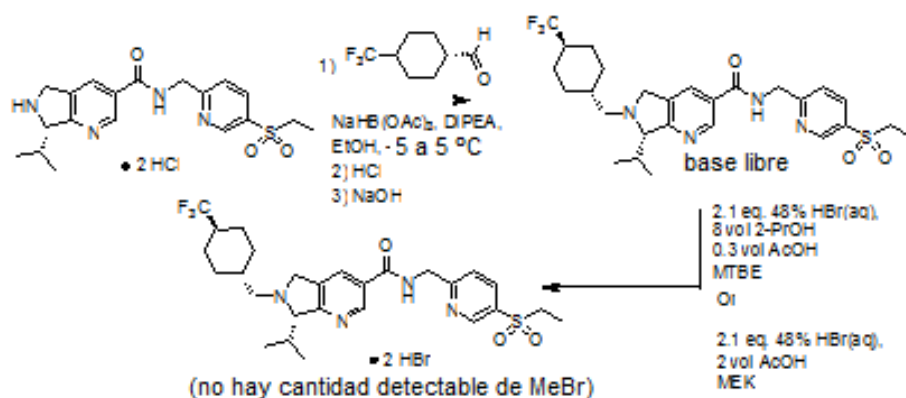
bromuro de metilo, o una cantidad de bromuro de metilo que se encuentra por debajo del nivel de detección; en donde antes de suspender la composición, el bromuro de metilo presente en la composición comprende más de 45 ppm, más de 50 ppm, más de 55 ppm, más de 60 ppm o entre 50 ppm y 1000 ppm; y en donde la mezcla comprende acetato de isopropilo que comprende entre 0,5% y 2,0% v/v de agua, entre 0,7% y 1,7% v/v de agua, entre 0,8% y 1,5% v/v de agua, entre 0,9% y 1,3% v/v de agua, entre 0,9% y 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% .

[0080] Más adelante en la sección de Ejemplos se proveen procedimientos más detallados para este método de dos pasos.

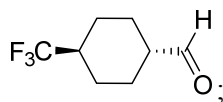
B. Método de un paso

[0081] También se identificó un método de un paso para preparar la sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1. En este caso, se encontró que el cambio de solvente de CH_2Cl_2 por EtOH en la reacción de aminación reductora seguido por neutralización de la mezcla de aminación reductora, y la precipitación de la base libre resultante permitió obtener un producto de base libre altamente purificado, o por lo menos en una forma suficientemente pura como para poder convertirlo directamente en la sal de bis(bromuro de hidrógeno) sin el paso separado de aislar la sal de mono(bromuro de hidrógeno). Este método se muestra más adelante en el Esquema 6, una porción del cual se representa aquí como el Esquema 3.

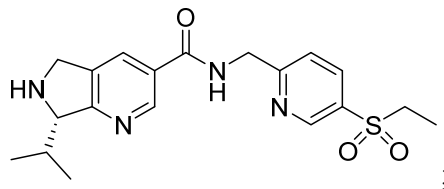
Esquema 3



[0082] Por consiguiente, en un aspecto, en la presente se proveen métodos alternativos para preparar una forma de base libre del Compuesto 1, donde dicho método comprende i) realizar una aminación reductora de un compuesto aldehído representado por la siguiente fórmula estructural:



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



en donde la aminación reductora se lleva a cabo en la presencia de etanol, y en la presencia de un agente reductor de iminas; ii) detener la mezcla de aminación reductora con ácido; iii) neutralizar la solución resultante con una base, precipitando de esa manera la forma de la base libre del compuesto; y iv) aislar la forma de la base libre precipitada del compuesto de la solución. En un aspecto, se agrega una solución del compuesto aldehído en acetato de isopropilo a la lechada del agente reductor de iminas en una solución de trialquilamina y el compuesto amina en etanol. En un aspecto, el ácido usado para detener la reacción 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 el paso iii) a un valor de pH de 5 a 7. En un aspecto, el compuesto amina se forma *in situ* a partir del tratamiento de una forma de sal ácida (por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico tal como una sal con dos moléculas de ácido clorhídrico (di-HCl)) de la amina con una base de amina terciaria.

[0083] Nuevamente, las aminas terciarias para realizar las aminaciones reductoras son conocidas e incluyen, pero en un sentido no taxativo, trialquilaminas tales como diisopropiletilamina (DIPEA o $i\text{Pr}_2\text{NEt}$) y trimetilamina (TEA). Véase por ejemplo, *March's Advanced Organic Chemistry*, quinta edición, John Wiley & Sons 2001. En un caso, la amina usada es DIPEA.

[0084] Nuevamente, los agentes reductores para realizar las aminaciones reductoras son conocidos e incluyen, pero en un sentido no taxativo, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), borohidruro de sodio (NaBH_4), paladio sobre carbón con H_2 y platino sobre carbón con H_2 . Véase por ejemplo, *March's Advanced Organic Chemistry*, quinta edición, John Wiley & Sons 2001. En un caso, el agente reductor es $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

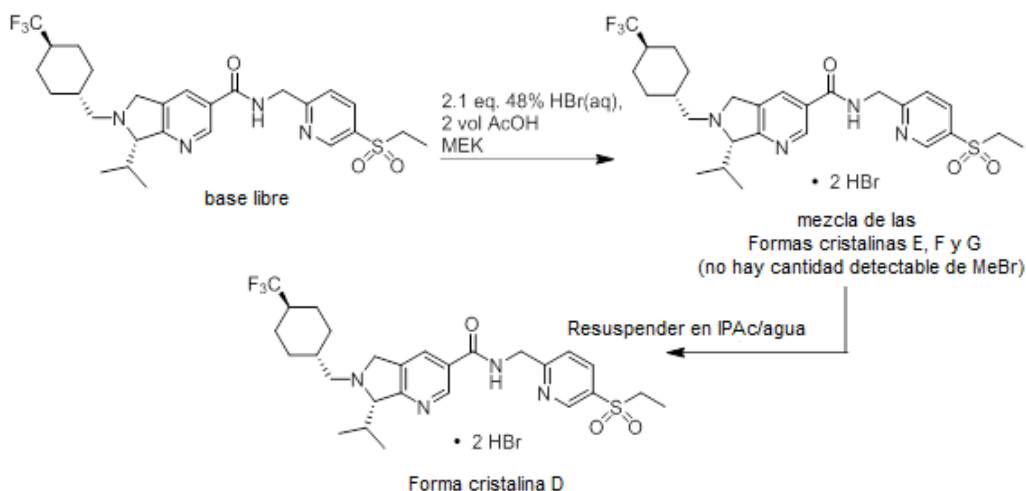
[0085] Luego se puede preparar directamente la sal de bis(bromuro de hidrógeno) a partir de la base libre, (es decir, sin aislar primero la sal de mono(bromuro de hidrógeno)) mediante la adición de suficiente ácido bromhídrico a la base libre para

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 además comprende 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 además comprende la adición de una mezcla de ácido acético y MEK.

[0086] Aquí, la cantidad y concentración de ácido bromhídrico suficiente para formar la sal de bis(bromuro de hidrógeno) puede variar, pero típicamente comprenden entre 2 y 5 equivalentes de, por ejemplo, entre 35% y 55% de ácido bromhídrico, entre 37% y 53% de ácido bromhídrico o entre 40% y 48% de ácido bromhídrico. En un aspecto, se usa 40% o 48% de ácido bromhídrico. En un aspecto, se usan entre 2 y 4 equivalentes, entre 2 y 3 equivalentes, entre 2 y 2,5 equivalentes o 2,1 equivalentes de 40% o 48% de ácido bromhídrico.

[0087] Si bien se eliminó la necesidad de aislar primero la sal de mono(bromuro de hidrógeno) antes de formar la sal de bis(bromuro de hidrógeno) con este método de un paso, y no hubo contaminación del producto con bromuro de metilo al evitar el uso de MeOH, se determinó que la sal inicial de bis(bromuro de hidrógeno) formada existía como una mezcla de las Formas cristalinas E, F y G. Las Formas F y G no se caracterizaron adicionalmente. Para resolver este problema, se encontró que la formación de una lechada con la mezcla de las formas cristalinas en acetato de isopropilo/agua dio como resultado la formación de una sola Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno). Véase, por ejemplo, el siguiente Esquema 4.

Esquema 4



[0088] Por lo tanto, en un aspecto, en la presente se provee un método para convertir las Formas cristalinas E, F y G de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 en la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno), que comprende i) suspender una composición que comprende una o más de las Formas cristalinas E, F y G en una mezcla de acetato de isopropilo/agua que contiene entre 0,25%-2,5% v/v; y ii) separar (por ejemplo, por medio de filtración) la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) del compuesto a partir de la mezcla de acetato de isopropilo/agua.

[0089] En un aspecto, la mezcla comprende acetato de isopropilo que comprende entre 0,5% y 2,0% v/v de agua, entre 0,7% y 1,7% v/v de agua, entre 0,8% y 1,5% v/v de agua, entre 0,9% y 1,3% v/v de agua, entre 0,9% y 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%.

[0090] En un aspecto, la cantidad de las Formas 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% o mayor que 98%, mayor que 99%.

[0091] En un aspecto, en los métodos que se describen en la presente, cuando el producto formado es la Forma cristalina D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno), dicho producto se puede caracterizar adicionalmente mediante los picos y datos de XRPD que se describen en la presente, por ejemplo, mediante por lo menos tres, por lo menos cuatro o por lo menos cinco picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ y $22,46^\circ$; o mediante los picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ y $22,46^\circ$; o mediante por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, por lo menos once, por lo menos doce, por lo menos trece, por lo menos catorce, por lo menos quince, por lo menos dieciséis, por lo menos diecisiete, por lo menos dieciocho, por lo menos diecinueve, por lo menos veinte, por lo menos veintiuno, por lo menos veintidós, por lo menos veintitrés, por lo menos veinticuatro, por lo menos veinticinco, por lo menos veintiséis, por lo menos veintisiete, por lo menos veintiocho, por lo menos veintinueve, por lo menos treinta, por lo menos treinta y uno, por lo menos treinta y dos, por lo menos treinta y tres, por lo menos treinta y cuatro, por lo menos treinta y cinco o por lo menos treinta y seis picos de

difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados de la Tabla 12; o mediante los picos de difracción de rayos X en polvo de la Tabla 12.

[0092] De manera similar, las Formas cristalinas E, F y G a las cuales se hizo referencia en los métodos que se describen en la presente se pueden caracterizar mediante los picos y datos de XRPD que se describen en la presente para cada una de estas formas.

[0093] Más adelante en la sección de Ejemplos se describen otros procesos, compuestos y composiciones y están incluidos en la presente.

EJEMPLOS

[0094] Los siguientes ejemplos no taxativos se proveen para ilustrar la presente divulgación con mayor detalle.

Materiales / Métodos

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

[0095] La DSC se efectuó usando un calorímetro para barrido diferencial TA Instruments 2920. La calibración de la temperatura se realizó usando metal de indio rastreable con NIST. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio Tzero (T0C) crimpeada y el peso se registró con exactitud. Se colocó una bandeja de aluminio ya pesada configurada como la bandeja de muestra sobre el lado de la referencia de la celda. Los parámetros de adquisición de datos y la configuración de la bandeja para cada termograma se muestran en la imagen de la figura. El código del método en el termograma es una abreviatura para la temperatura inicial y final, así como el índice de calentamiento; por ejemplo, (-30)-250-10 se refiere a "entre $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, a $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ ".

Análisis termogravimétrico (TG)

[0096] Los análisis de TG se efectuaron usando un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 IR. La calibración de la temperatura se efectuó usando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de platino. La muestra se selló herméticamente, se efectuaron perforaciones en la tapa, luego se insertó en el horno de TG. El horno se calentó bajo nitrógeno. Los parámetros de adquisición de datos para cada termograma se muestran en la imagen de la figura. El código del método en el termograma es una abreviatura para la temperatura inicial y final, así como el índice de calentamiento; por ejemplo, 00-350-10 se refiere a "entre temperatura ambiente y $350\text{ }^{\circ}\text{C}$, a $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ ".

Difracción de rayos X de polvo

[0097] Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación de Cu producido por una fuente de foco delgado Optix long. Se usó un espejo multicapa elípticamente graduado para enfocar los rayos X $K\alpha$ de Cu a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para verificar si la posición observada del pico Si 111 es consistente con la posición certificada por NIST. Se colocó una porción de la muestra a modo de sándwich entre películas de 3 μm de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Se usaron un cortador de haz, una extensión antidispersión corto y un borde de cuchillo antidispersión para minimizar el fondo generado por el aire. Se usaron rendijas Soller para los haces incidente y difractado para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron usando un detector sensible a posición de barrido (X'Celerator) colocado a 240 mm de la muestra y el programa de computación Data Collector v. 2,2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran por encima de la imagen en la sección de datos de este informe que incluye la rendija de divergencia (DS) antes del espejo.

Formación y análisis de las Formas de sales

[0098] Dado que el Compuesto 1 es altamente susceptible a oxidación, particularmente en solución, fue significativamente difícil producir una forma de sal estable de este compuesto.

[0099] Se condujo un estudio de sales/cocristales en 127 condiciones con 20 coformadores de sales/cocristales y siete sistemas de solventes. Por cada condición, se dispersaron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1 en el solvente seleccionado en un vial de vidrio y luego se agregó el coformador de sales/cocristales. La observación de las lechadas/suspensiones se siguió mediante aislamiento y análisis de los sólidos resultantes. Aunque se aislaron y analizaron algunos sólidos cristalinos mediante XRPD, también se observó decoloración, posiblemente asociada con una descomposición (Tabla 1). Se analizaron los experimentos de estudios de sales que dieron como resultado un patrón de XRPD único mediante HPLC-UV y se determinó que todos estaban compuestos primariamente por productos de degradación. Una nueva preparación y aumento de escala del ácido adípico preparada bajo atmósfera estricta de

nitrógeno aún resultó primariamente en productos de degradación y no se analizó adicionalmente.

Tabla 1

<i>N° Exp</i>		<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>
	Ácidos, relación molar (API/ácido)	EtOH	ACN	Acetona	THF	THF/ag ua, 3:1	THF/ agua, 1:1	EtOH/agua, (9:1)
0	control	YS	WS	OS	YS	OS	YD	WS
1	ácido clorhídrico (1:1)	YS	RD	RS	RG	OS	YE	YD
2	ácido clorhídrico (2:1)	OS	BS	OS	BG	RG	YE	YD
3	ácido sulfúrico (1:1)	YS	YD	RG	OG	OG	YE	YD
4	ácido sulfúrico (2:1)	YD	YG	RG	OG	OG	YE	YD
5	ácido fosfórico (1:1)	YS	YG	RD	BG	BG	YE	WS
6	ácido fosfórico (2:1)	YS	OG	RD	OG	BD	YE	YD
7	CH ₃ SO ₃ H (1:1)	YS	YD	YD	YG	YG	NE	YD
8	ácido toluensulfóni co*H ₂ O (1:1)	YS	YD	YD	YG	YG	NE	DO
9	ácido fumárico (1:1)	YS	YS	OS	YS	BG	NE	DO
10	ácido L- tartárico (1:1)	YS	BD	RD	YS	WS	NE	DO
11	ácido maleico (1:1)	RS	RD	BD	BG	BG	NE	DO
12	ácido adípico (1:1)	YS	YS	YS	OS	DO	NE	DO
13	ácido gentísico (1:1)	YD	RD	BD	BG	RD	NE	DO
14	Ácido glutámico	YS	YS	OS	OS	BS	NE	WS
15	ácido cítrico (1:1)	YS	DO	DO	OG	BD	NE	DO
16	ácido L- málico (1:1)	YS	YD	YS	YS	OS	NE	DO

17	ácido DL-láctico (1:1)	OS	RD	DO	OS	WS	NE	DO
18	ácido succínico (1:1)	YS	YS	WS	YS	OG	NE	DO
19	ácido benzoico (1:1)	YS	YD	DO	OS	OG	NE	DO
20	ácido L-ascórbico (1:1)	YS	DO	BS	OS	BG	NE	DO
Clave	Colores:	(W)hite [Blanco], (Y)ellow [Amarillo], (O)range [Naranja], (R)ed [Rojo], B(rown) [Marrón]						
	Forma física:	(S)olid [Sólido], (G)el, (D)issolved [Disuelto], (E)mulsion [Emulsión]; NT = NE, no evaluado						

[00100] Con la excepción de la sal de HBr, el estudio de las sales no prosperó en cuanto a la identificación de otras opciones para nuevas formas del Compuesto 1 debido a la degradación. Si bien las sales de HCl y sulfato, con menos degradación que otras, inicialmente parecían promisorias, se necesitaron técnicas adicionales para reducir la oxidación durante su producción. Por ejemplo, se eligieron los sistemas de solventes en los cuales el Compuesto 1 tenía una solubilidad limitada para la formación de las sales de HCl y sulfatos para limitar la oxidación, al tiempo que proporcionaron suficiente solubilidad como para promover la conversión en sales cristalinas. Sin embargo, este enfoque consume mucho tiempo y no es favorable para los métodos de elaboración a gran escala. Además, se descubrió que la contraparte sal de HBr no requería dichos enfoques ya que era estable bajo atmósfera de oxígeno y no se degradaba durante la preparación o después del secado al aire.

[00101] Durante el proceso, y como se describirá más adelante con mayor detalle, se preparó una sal de mono y bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1. Si bien ambas formas no se degradaron durante la preparación, la sal de mono(bromuro de hidrógeno) absorbe aproximadamente el doble de la cantidad de agua que la correspondiente forma de bis(bromuro de hidrógeno). Véase, por ejemplo, las Figuras 8 y 16. De hecho, la sal de bis(bromuro de hidrógeno) no presenta más de un 5% de cambio de peso. Esta constituye una ventaja significativa porque una mayor absorción de humedad puede conducir a una menor vida útil y a la conversión no deseada a otras formas y/o a una degradación.

Formación y análisis de las Formas cristalinas

[00102] Se llevaron a cabo experimentos de suspensión comenzando con la sal amorfa de bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 en diversos solventes con diferentes

actividades de agua. Se encontró un total de cinco formas de sales cristalinas de bromuro de hidrógeno (sales mono y bis-HBr) y se clasificaron como Forma A, Forma B, Forma C, Forma D y Forma E. Más adelante, se describirá un resumen de cada una de estas cinco formas. La sal amorfa de bromuro de hidrógeno del Compuesto 1 se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B que se describe para el Compuesto 2 en la Patente de los EEUU N°: 9.266.886, cuyo contenido se incorpora en la presente a modo de referencia.

[00103] Entre estas formas, se demostró que la Forma cristalina D de la sal con bis(H) del Compuesto 1 era la más útil, particularmente en vista de sus ventajas sobre las otras cuatro formas. Primero, la absorción de humedad de la Forma D es significativamente menor que en las otras formas. Compárese, por ejemplo, el trazado de isotermas de DVS de la Forma D (Figura 16) con la Forma A (Figura 4), la Forma B (Figura 8) y la Forma C (Figura 12).

[00104] A continuación, desde la perspectiva de la elaboración, se encontró que la Forma D era reproducible a gran escala. Por ejemplo, durante la preparación de la Forma A, el material inicial producido era un aceite. Si bien esto finalmente se convirtió en un sólido, el paso por una etapa de aceite durante las operaciones en planta podría generar problemas con la formación del producto a gran escala. Además, con respecto a las Formas C y E, estas formas contenían acetona residual lo cual no es aceptable para la producción de API en planta.

[00105] Por último, la forma D tiene un alto punto de fusión. Esto permite una estabilidad adicional durante la elaboración, el transporte y el almacenamiento. A continuación se detallan los detalles más específicos de cada una de las cinco formas de sales de bromuro de hidrógeno.

Forma A y Forma B

[00106] Se suspendió la sal de HBr amorfa del Compuesto 1 en varios solventes. Se suspendieron 50 mg de las sales amorfas de HBr en solventes de acetato de etilo (EA), etanol (EtOH), metil-ter-butil-éter (MtBE o MTBE), acetato de isopropilo (IPAc), metil etil cetona (MEK) y metil isobutil cetona (MIBK) (aproximadamente 10 vol) a 10 ° C durante 20 horas. Se tomaron muestras de las suspensiones bajo protección con nitrógeno y se secaron a 50 ° C durante 10 minutos. Todos los sólidos residuales aún eran amorfos.

[00107] Se examinaron solventes mixtos con diferentes cantidades de agua. Se colocaron 50 mg de sal de HBr amorfa en los sistemas de solvente/agua y las suspensiones se volvieron a suspender a 10 °C durante 2 días. El material se filtró y la XRPD se ejecutó en húmedo. Luego se secó el material en un horno a 50 °C durante 10 minutos y el sólido seco se analizó mediante XRPD. En la siguiente Tabla 1a se muestran los resultados de estos estudios. Isopropanol es IPA.

Tabla 1a

Solvente	Forma antes del secado	Forma después del secado
MtBE/agua = 97/3	Forma A	Forma A
MtBE/agua = 94/6	Forma A	Forma A
MtBE/agua = 90/10	Forma A	Forma A
EA/agua = 97/3	Forma A	Forma A
EA/agua = 94/6	Forma A	Forma A
EA/agua = 90/10	Forma A	Forma A
EtOH/agua = 97/3	Solución cristalina	Solución cristalina
EtOH/agua = 94/6	Solución cristalina	Solución cristalina
EtOH/agua = 90/10	Solución cristalina	Solución cristalina
IPA/agua = 97/3	Forma B	Forma B
IPA/agua = 94/6	Forma B	Forma B
IPA/agua = 90/10	Forma B	Forma B
IPAc/agua = 97/3	Forma A	Forma A
IPAc/agua = 94/6	Forma A	Forma A
IPAc/agua = 90/10	Forma A	Forma A

[00108] La Forma A y la Forma B también se pueden preparar a partir del Compuesto 1 amorfo, es decir, la forma de base libre en lugar de una forma de sal de HBr. En este caso, se determinó que la Forma A era una sal de bis(bromuro de hidrógeno), y se determinó que la Forma B era una sal de mono(bromuro de hidrógeno). Los procedimientos para su formación se detallan a continuación.

[00109] Para la Forma A, identificada como una sal de bis(bromuro de hidrógeno), se disolvió/suspendió 1 g de base libre amorfa (es decir, Compuesto 1) en 10 vol de acetato de etilo a RT. Luego se agregó por gotas, a RT, una solución de 40% de

HBr/agua (0,66 X; 2,00 eq.). Se agregaron semillas de la Forma A y la mezcla se enfrió a 10 °C y se suspendió durante la noche. Luego se filtró la mezcla y se secó a RT durante la noche.

[00110] A fin de confirmar la formación de la Forma A a una escala mayor, se llevó a cabo un experimento de aumento de escala a 5 g. Se cargaron 5 g de la Forma B en el reactor a RT. Se agregaron por gotas 10 vol de EA/agua = 97/3 a RT seguido por una solución de 40% de HBr/agua (0,2X; 0,7 eq.) a RT. Se agregaron semillas de la Forma A y se enfrió a 10 °C. El sistema se protegió con N₂ y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se secó a 40°C con agua en un horno. En la Tabla 2 se muestran los datos analíticos de una muestra típica de la Forma A. El contenido de bromo (Br) es del 21,1%, lo cual es indicativo de una sal de bis(bromuro de hidrógeno). El contenido de IPA y EA confirma que la Forma A no es un solvato de IPA o EA.

Tabla 2

Solvente IPA residual	Solvente EA residual	Br Residual (%) por IC	Pureza
13 ppm	N.D.	21,1%	96,3%

[00111] Cuando la Forma A (sal bis) se obtiene directamente a partir de la base libre amorfa del Compuesto 1 directamente, la purificación no fue satisfactoria. Por lo tanto, la Forma A se produjo primariamente a partir de la sal de mono(bromuro de hidrógeno), la Forma B. El barrido de DVS mostró que la Forma A absorbe alrededor de un 20% de agua a 90% de HR. La Forma A es químicamente estable a RT y 50 °C bajo vacío. Sin embargo, se perdió algo de cristalinidad a 50 °C (el patrón de XRPD cambió ligeramente). Además, durante el procedimiento de formación de sales, el material se transforma en un aceite y luego se convierte en un sólido (Forma A).

[00112] Para la Forma B, identificada como una sal de mono(bromuro de hidrógeno), se disolvió/suspendió 1 g de base libre amorfa (es decir, Compuesto 1) en 10 vol de isopropanol a RT. Se agregó por gotas 35% de HBr/AcOH (0,48X, 1,15 eq) al reactor a RT. Se agregaron semillas de la Forma B y la mezcla se enfrió a 10 °C y se suspendió durante la noche. Luego se filtró la mezcla y se secó a RT durante la noche.

[00113] A fin de confirmar si la sal de mono(bromuro de hidrógeno) de la Forma B se puede generar a partir de la base libre del Compuesto 1, se llevó a cabo un experimento de aumento de escala. Se disolvieron/suspendieron 5 g de la base libre en

10 vol de IPA/3% de agua a RT. Se agregó por gotas 35% de HBr/AcOH (0,48X, 1,15 eq) al reactor a RT. Se agregaron semillas de la Forma B y la mezcla se enfrió a 10 °C. La mezcla se protegió con N₂ y se suspendió durante la noche. La mezcla se filtró y se secó a 50 °C durante 5 hs. En la Tabla 3 se muestran los datos analíticos de una muestra típica de la Forma B. Según se muestra en la Tabla 3, el contenido de IPA es de alrededor de un 4%. Después de secar el sólido a 50 °C, el sólido se convirtió en amorfo y el contenido de IPA se redujo a 3800 pm. Por lo tanto, la Forma B es un potencial solvato de IPA. El contenido de bromo de la Forma B sólida (o amorfa por la conversión) es del 12%. Esto confirma que la Forma B sólida (o amorfa) es una mono sal y no tiene una estructura estable (debido a la conversión). El barrido de DVS mostró que la Forma B absorbe alrededor de un 10% de agua a 90% de HR.

Tabla 3

Solvente IPA residual	Br Residual (%) por IC	Pureza	Forma por XRPD
~4% (como la Forma B) 3800 ppm (como un amorfo)	12,0%	97,6%	Forma B (húmeda) Amorfa (seca)

[00114] En las siguientes Tablas 4 y 5 se proveen los picos de XRPD representativos para la Forma A y la Forma B.

Tabla 4: Forma A

2-Theta	d(A)	Altura	% de I
7,541	11,714	26	25,2
8,04	10,9878	27	26,2
10,495	8,4226	20	19,4
13,061	6,773	22	21,4
14,242	6,2136	26	25,2
14,899	5,9413	55	53,4
16,317	5,428	32	31,1
17,72	5,001	11	10,7
17,94	4,9403	15	14,6
18,648	4,7543	9	8,7
19,405	4,5705	13	12,6
19,542	4,5387	13	12,6

2-Theta	d(A)	Altura	% de I
20,28	4,3752	103	100
20,699	4,2876	61	59,2
22	4,037	69	67
22,8	3,897	7	6,8
23,182	3,8337	46	44,7
23,341	3,808	73	70,9
23,745	3,744	13	12,6
25,084	3,5472	21	20,4
25,242	3,5253	26	25,2
26,02	3,4216	9	8,7
26,459	3,3658	55	53,4
27,121	3,2852	26	25,2
27,5	3,2407	2	1,9
28,981	3,0785	27	26,2
29,161	3,0599	27	26,2
29,381	3,0374	29	28,2
30,52	2,9266	6	5,8
30,82	2,8988	8	7,8
31,444	2,8427	12	11,7
32,322	2,7675	16	15,5
32,501	2,7526	17	16,5
32,784	2,7295	16	15,5
33,823	2,648	14	13,6
34,203	2,6194	13	12,6
34,799	2,5759	17	16,5
35,23	2,5454	8	7,8
35,457	2,5296	12	11,7

Tabla 5: Forma B

2-Theta	d(A)	Altura	% de I
3,94	22,4078	151	74
5,24	16,8507	117	57,4
6,897	12,8053	20	9,8
7,98	11,0698	204	100
10,622	8,3222	46	22,5
11,182	7,9062	15	7,4
12,119	7,2968	130	63,7
13,462	6,5718	11	5,4
14,02	6,3114	52	25,5
14,42	6,1374	8	3,9
14,861	5,9564	41	20,1
15,24	5,8089	5	2,5
15,58	5,6831	47	23
16,1	5,5004	79	38,7

2-Theta	d(A)	Altura	% de I
16,641	5,3229	132	64,7
17,62	5,0294	65	31,9
18,56	4,7767	9	4,4
19,04	4,6573	51	25
19,42	4,567	143	70,1
20,48	4,333	75	36,8
21,18	4,1914	111	54,4
21,518	4,1262	113	55,4
22,681	3,9172	46	22,5
23,159	3,8374	80	39,2
23,74	3,7448	8	3,9
24,101	3,6896	65	31,9
24,58	3,6187	68	33,3
24,938	3,5676	68	33,3
25,34	3,5119	21	10,3
25,641	3,4713	58	28,4
26,181	3,401	87	42,6
26,9	3,3117	46	22,5
27,8	3,2065	88	43,1
28,36	3,1444	28	13,7
28,782	3,0993	75	36,8
29,678	3,0077	50	24,5
30,602	2,919	27	13,2
30,824	2,8984	32	15,7
31,138	2,8699	36	17,6
32,295	2,7697	29	14,2
33,118	2,7027	52	25,5
34,122	2,6254	15	7,4

Forma C y Forma E

[00115] Como se explicó precedentemente, durante los experimentos de cristalización para la Forma A, el material se convirtió inicialmente en un aceite. Después de suspender el aceite durante varias horas, el aceite se convirtió gradualmente en un sólido. Aunque aquí no se determinó que fuera problema, el paso por una etapa oleosa para operaciones en planta podría generar problemas en la formación del producto a gran escala. Para superar este problema potencial, se investigaron otros sistemas de solventes que finalmente condujeron al hallazgo de una nueva forma, la Forma C.

[00116] En estos experimentos, se cargaron 100 mg de la sal de mono(bromuro de hidrógeno) de la Forma B en un reactor a RT. Se agregaron 10 vol de acetona/agua = 97/3; DCM/agua = 97/3; EtOH/agua = 97/3; o ACN/agua = 97/3 al reactor a RT. Se

agregó por gotas una solución de 40% de HBr/agua a RT (para obtener la cantidad total de HBr como 2,0 eq. molares). Se agregaron semillas de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) de la Forma A y la mezcla se enfrió a 5 °C y se suspendió durante la noche. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

Sistema de solventes	Forma
Acetona/agua	Forma C
DCM/agua	Forma A
EtOH/agua	Solución cristalina
Acetonitrilo/agua	Solución cristalina

[00117] Como se mostró precedentemente, no se generó ningún sólido a partir de un sistema de EtOH/agua o de acetonitrilo/agua. El sistema DCM/agua produjo la sal bis (Forma A), sin embargo, este experimento también pasó por un aceite. El sistema de acetona/agua cristalizó sin problema sin pasar por un aceite en tanto produjo una nueva forma (denominada Forma C). Una vez identificada, se optimizó la formación de la Forma C de la siguiente manera.

[00118] Para la Forma C, se carga 1 g de la sal amorfa de mono(bromuro de hidrógeno) de la Forma B en un reactor a RT. Se agregaron por gotas 10 vol de acetona/agua = 97/3 seguido por una solución de 40% de HBr/agua (para obtener la cantidad total de HBr como 2,0 eq. mol) a RT. Se agregan semillas de la Forma C, la mezcla se enfría a 5 °C y se suspende durante 2-3 horas. La mezcla se secó a 50 °C durante la noche.

[00119] Para la Forma E, se carga 1 g de la sal amorfa de mono(bromuro de hidrógeno) de la Forma B en un reactor. Se agregan por gotas 10 vol de acetona al reactor a temperatura ambiente seguido por una solución de 40% de HBr/agua (para que la cantidad total de HBr sea 2,0 eq. mol) a RT. Se agregan semillas de la Forma E, la mezcla se enfría a 5 °C, permanece en suspensión durante la noche y luego se seca a 50 °C durante la noche.

[00120] El barrido de DVS de la Forma C mostró que el sólido absorbe 9% de agua a 90% de RH. Después de secar la torta húmeda de las Formas C y E a 50 °C, se encontraron algunas partículas marrones/negras sobre la superficie de la torta seca. Aunque se pueden evitar las partículas de color marrón/negro mediante una optimización del procedimiento de secado (temperatura de secado más baja y protección con N₂), este procedimiento de secado no eliminó por completo la acetona residual (acetona residual en el sólido > 2,4%). Véase, por ejemplo, la siguiente Tabla 7. Debido

a las partículas marrones/negras y al problema de acetona residual, no se seleccionaron las formas C o E (sistema de acetona/agua) como la forma final para la producción de API.

Tabla 7

Observación de la torta seca	Contenido de Br-	Solvente residual
Sólido blanco	20,8%	Acetona: 2,4%
Sólido blanco	22,4%	Acetona: 2,7%

[00121] En la Tabla 8 se muestran los datos analíticos de una típica Forma C. El contenido de bromo del sólido generalmente es de 17,8%-22,4%. La Forma C tiene una amplia endoterminia entre 50-100 °C en el barrido de DSC, y en el barrido de TGA se muestra un 2,3% de pérdida de peso en este rango de temperatura. El barrido de DVS también mostró que el sólido absorbe un 9% de agua a 90% de RH.

Tabla 8

Solvente residual	Forma	Contenido de Br-	Pureza
Acetona: 1000 ppm IPA: N.D. KF: 2,8%	Forma C	17,8%	99,2%

[00122] En la Tabla 9 se muestran los datos analíticos de una típica Forma E.

Tabla 9

Solvente residual	Forma	Contenido de Br-	Recuperación (por ML)	Pureza
Acetona: 5800 ppm IPA: N.D. KF: 2,5%	Forma E	n/d	97%	98,4%

[00123] En la siguiente Tabla 10 se proveen los picos de XRPD representativos para la Forma E.

Tabla 10: Forma E

2-Theta	d(A)	Altura	% de I
4,1	21,5348	75	41
5,662	15,596	17	9,3

2-Theta	d(A)	Altura	% de I
	9		
5,801	15,223 5	16	8,7
8,3	10,643 4	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

Forma D

[00124] Para preparar la Forma D, se carga 1 g de la sal amorfa de mono(bromuro de hidrógeno) de la Forma B en un reactor. Se agregan 5 vol de MeOH a RT hasta que el sólido se había disuelto por completo. Se agregó una solución de 40% HBr/Agua (1,2 eq.) a RT seguido por 8-9 vol de MtBE, y se sembró. La mezcla se mantiene así durante

30 minutos a 1 hora, se enfría a 5 ° C durante 30 minutos/5 a 6 horas (dos experimentos separados; velocidad de enfriamiento rápida/lenta) y se deja en suspensión durante la noche. Se agregan 14-15 vol de MtBE por 2 a 3 hs, la mezcla se deja en suspensión durante 2 a 3 horas, se filtra y luego se seca a 45 °C.

[00125] El aumento de escala de la Forma D se realizó de la siguiente manera. Se cargan 2 g de la mono sal amorfa de la Forma B en un reactor a RT. Se agregaron 5 vol de MeOH y se aseguró que el sólido se hubiera disuelto por completo. Se agregó por gotas una solución de 40% de HBr/agua (1.2 eq.) a RT seguido por 13 vol de MtBE con siembra (primero se agregan 4 vol y se siembra, seguido por 2 vol y siembra, seguido por 2 vol y siembra, y así sucesivamente). La mezcla se suspendió durante media hora, se enfrió a 5 °C durante 2 hs, se dejó en suspensión durante la noche, se agregaron 10 vol de MtBE sobre un período de 2 a 3 hs y la mezcla se dejó como una lechada durante el fin de semana. A continuación, la mezcla se filtró y se secó a 60 °C y RT durante 5 hs. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Lote	Forma	pureza
1	Forma D	99,5%
2	Forma D	99,5%

[00126] La Forma D también se puede aislar de la forma de sal de bis(bromuro de hidrógeno) amorfo del Compuesto 1 en un experimento de suspensión que comprende acetona/agua (1:1 v/v). Por ejemplo, una solución saturada de la forma de sal amorfa de bis(bromuro de hidrógeno) en acetona/agua (1:1 v/v) se suspende durante una semana a temperatura ambiente y el sólido se cosechó para obtener la Forma D. La actividad de agua (a_w) de un volumen igual de una mezcla de acetona y agua es de 0,91. Véase el informe interno de SSCI, *Water Activity Calculations using UNIFAC Calculator*, SR-20150515,01, del 23 de julio de 2015. Cuando se consideran los polimorfos libres de solvente, se determina la estabilidad termodinámica relativa de dos polimorfos mediante la diferencia de energía libre de Gibbs a una temperatura y presión dadas. Sin embargo, cuando se consideran formas de hidratos, la actividad del agua en el solvente contribuye en la estabilidad física relativa y, por ende, en la forma resultante. Véase Qu H, Louhi-Kultanen M, Kallas J., *Solubility and stability of anhydrate/hydrate in solvent mixtures*; *Int J Pharm.*, 2006; 321: 101-107 y Zhu H, Grant DJW, *Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase*.

2.Ampicillin, *Int J Pharm.*, 1996; 139: 33-43. Este resultado es coherente con la Forma D como un hidrato e indica que el hidrato es estable a una $a_w = 0,91$.

[00127] En la siguiente Tabla 12 se proveen los picos de XRPD representativos para la Forma D.

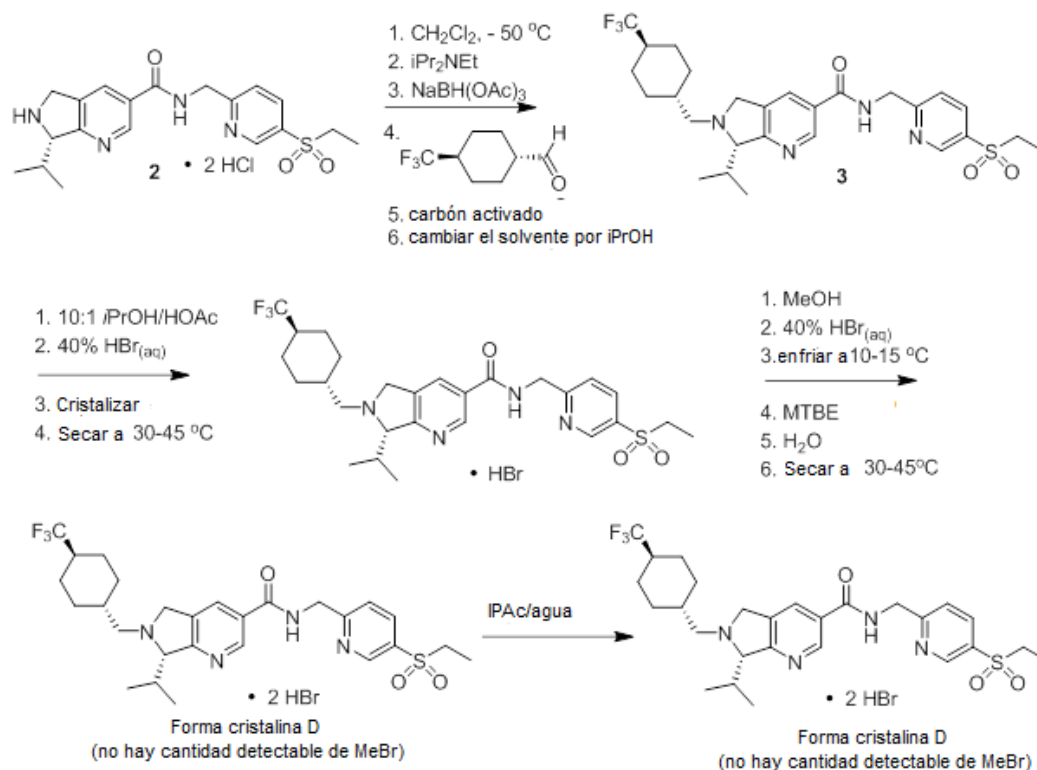
Tabla 12: Forma D

2-Theta	d(A)	Altura	% de 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

Formación en dos pasos

[00128] La formación en dos pasos para obtener la Forma D, se muestra a continuación en el Esquema 5. El intermediario 2 se preparó de acuerdo con el procedimiento general B descrito en la Patente de los EE. UU. N°: 9.266.886, cuyo contenido se incorpora en la presente a modo de referencia.

Esquema 5



[00129] El intermediario 2 se suspende en diclorometano y la amina es liberada mediante tratamiento con diisopropiletilamina. La solución se enfría a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ y posteriormente se trata con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y el aldehído. Una vez completada la reacción de aminación reductora, el bis(bromuro de hidrógeno) se aísla mediante la siguiente secuencia de operaciones. La solución de diclorometano de 3 se acidifica con ácido acético, se trata con carbón activo y se filtra. El solvente se cambia por isopropanol. La adición de 40% de HBr acuoso (1,4 equivalentes), enfriamiento a $10-15\text{ }^\circ\text{C}$, siembra y envejecimiento continuo permitió obtener la sal mono- HBr . Este material se aisló mediante centrifugación y se secó a $30-45\text{ }^\circ\text{C}$ bajo vacío. La sal mono- HBr es convertida luego en la sal bis- HBr mediante disolución de la sal mono en metanol, agregado de 1,1 equivalentes de 40% de HBr acuoso, luego siembra, seguido por

adiciones de MTBE y agua. La sal bis-HBr se aísla mediante filtración y secado a 30-45 °C en vacío. El producto final se aísla como la Forma D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) con contaminación por MeBr (aproximadamente 40 ppm o más a escala de laboratorio y aproximadamente 227 ppm o más en la producción en planta de 100 gramos o más).

[00130] Después de numerosos intentos y varias condiciones, se descubrió que la suspensión de la Forma D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) a partir de acetato de isopropilo que contenía 1% de agua a RT produjo eficazmente la Forma D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) libre de cantidades detectables de bromuro de metilo. Una combinación de heptano y agua también permitió eliminar el bromuro de metilo, pero esta combinación no se investigó adicionalmente. Más adelante se provee un resumen de los experimentos que conducen a estas conclusiones.

[00131] De acuerdo con investigaciones previas, el MeBr residual se podía eliminar mediante recrystalización a partir de MeOH/MTBE/H₂O = 1,75 V/12 V/0,15 V. Sin embargo, considerando el riesgo potencial de que el MeOH puede reaccionar con el HBr contenido en el Compuesto 1, el MTBE solamente se evaluó como un solvente de resuspensión. Se llevaron a cabo dos reacciones bajo diferentes atmósferas de N₂: agitación a aproximadamente 30 a 35 °C durante 96 h, con lo cual se observó MeBr residual de 65 ppm y 40 ppm, respectivamente. Véase la Tabla 13. Después de una resuspensión con 20 V de MTBE a aproximadamente 30 a 35 °C durante 116 h, el MeBr residual en ambas reacciones disminuyó a menos de 50 ppm.

Tabla 13

Escala	Condiciones	MeBr residual (ppm)	Contenido de Br	Rendimiento	Nota
40 g	Resuspensión con 20 V de MTBE a 30~35 °C y agitación a 180 rpm. Ajustar a 20~25 °C. Filtrar y secar Siempre con balón de N ₂	164 (48 h)	21,1% (Corregido por KF)	94,1%	MeOH residual: 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 a 180	180 (48 h)	21,4% (Corregido por KF)	93,8%	MeOH residual: 0,12% MTBE:
		40 (96 h)			
		20 (116 h)			

	rpm. Ajustar en 20-25 °C. Filtrar y secar Flujo de N ₂ después de 48 h	N.D (140 h)			0,11%
--	---	-------------	--	--	-------

[00132] El proceso de purificación desarrollado se empleó luego en un estudio de planta piloto pero fracasó ya que el MeBr residual era de 227 ppm (limitación: MeBr residual $\leq$ 40 ppm). Debido a ello, se evaluaron otros solventes (DCM, IPAc y *n*-heptano). Después de la investigación, se encontró que DCM no era una buena elección porque cambió la Forma cristalina, en tanto la Forma cristalina permaneció consistente con la Forma D después de agitar a aproximadamente 20 a 30 °C durante 3 días con IPAc o *n*-heptano. Por ende se llevaron a cabo estudios acerca de cómo eliminar el MeBr residual con IPAc y *n*-heptano. Véase la Tabla 14. El efecto de eliminar el MeBr no era diferente después de agitar 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) era ligeramente mayor que en *n*-heptano, se eligió IPAc como solvente de resuspensión. Los datos de RMN para la Forma cristalina D con bis(bromuro de hidrógeno) del Compuesto 1 se indican a continuación: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 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 14

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

[00133] Para estudiar la influencia sobre la cantidad de agua para la mezcla de IPAc/agua, se llevaron a cabo reacciones con diferentes contenidos de agua en IPAc (0,25%, 0,5%, 1,0%, 2,0%). Se encontró que el agua podía mejorar la eficacia de eliminar el MeBr y que los mejores resultados se obtenían cuando se usaba 1,0% de agua (Tabla 15, Ingreso 3; el MeBr residual es menor que 40 ppm después de agitar durante 6 h). El valor de XRPD era consistente.

Tabla 15

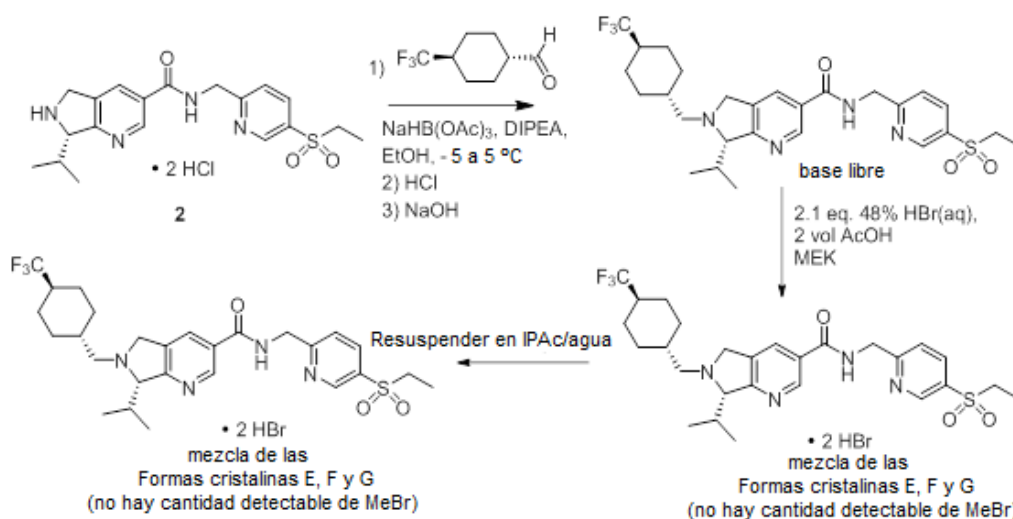
Ingreso	Escala	Condiciones	Tiempo	MeBr residual (ppm)		Contenido de Br corregido por KF	Nota
				Torta húmeda	Torta seca		
1	10 g	Resuspensión de 10 g con 5 V de IPAc que contiene 0,25% de agua a 20~25 °C y a 150 rpm	3 h	102	91	20,95% KF: 5,5%	MeOH residual: N.D. IPAc: 0,025%
			6 h	44	66		
			23 h	<40	<40		
2	10 g	Resuspensión de 10 g de S con 5V de IPAc que contiene 0,5% de agua a 20~25 °C y a 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 que contiene 1% de agua a 20~25 °C y a 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 que contiene 2% de agua a 20~25 °C y a 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		

[00134] La resolución del problema del exceso de bromuro de metilo permitió resolver otra desventaja del proceso de dos pasos. Es decir, el proceso de dos pasos también empleó cloruro de metileno como solvente para el procedimiento de aminación reductora. A nivel de elaboración a gran escala, esto requiere de controles estrictos debido a las regulaciones sobre la calidad de aire y agua. Para superar estos obstáculos, se abordó un enfoque de un paso para obtener la Forma D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) directamente a partir de la base libre del Compuesto 1.

Formación en un paso

[00135] El enfoque de un paso se muestra a continuación en el Esquema 6. Nuevamente se preparó el Intermediario 2 de acuerdo con el procedimiento general B descrito en la Patente de los EE. UU. N°: 9.266.886.

Esquema 6



[00136] A continuación se describe una reacción típica. Se agregó 2 (5,12 kg, 9,2 mol, 1,0 equiv) a un reactor de 30 gal. A una bombona se cargó etanol (27,3 l, 7 vol con relación a triacetoxiborohidruro de sodio (STAB)) y DIPEA (3,57 kg, 27,6 mol, 3 equiv con relación a 2). La solución de DIPEA/EtOH se agregó al reactor con 2 sin agitación. Una nube de clorhidrato de amina formada en el reactor dificultó visualizar la lechada, de modo que el lote se dejó asentar sin agitación hasta que se disipó esta nube. Después de 35 min, se había disipado la nube y la mezcla se agitó suavemente. En una hora se habían disuelto los sólidos. El lote se agitó suavemente durante la noche a 10 °C y luego se drenó a 2 del reactor hacia la bombona.

[00137] En el reactor se cargó STAB (3,91 kg, 18,4 mol, 2 equiv) y una solución elaborada previamente de DIPEA (2,383 kg, 18,4 mol, 2 equiv) y etanol (27,2 l, 7 vol

con relación a STAB) con el encamisado a -5 °C. Se dejó que la mezcla se enfriara a 0 °C sobre un período de 20 min. Se agregó la solución de 2 en DIPEA/EtOH sobre 27 min seguido por la solución de aldehído libre en IPAc durante 45 min. La temperatura máxima durante la adición del aldehído era de 3,7 °C. La mezcla se agitó durante 1 h y se tomaron muestras para verificar si se había completado la reacción.

[00138] La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1 N (31,2 l, 8 vol con relación a STAB) sobre un período de 33 min. La temperatura aumentó a 11 °C durante esta adición. Los sólidos se disolvieron con la adición y la solución se agitó por 1 h. La reacción detenida se transigió a un reactor Pfaudler, revestido con vidrio, de 100 gal, con el encamisado definido en 10 °C. En el reactor de 100 gal se cargó una solución de NaOH 1 N (31,2 l, 8 vol con relación a STAB). Después de esta adición, el pH aumento a un valor entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 y los sólidos precipitaron. La lechada de la base libre se dejó con agitación durante la noche a aproximadamente 10 °C por mayor conveniencia. El lote se transfirió luego a un filtro prensa equipado con un paño de punto fino. La filtración inicial se efectuó con agitación esporádica y el lote se separa del licor sobre un período de aproximadamente 4 h. El reactor y la torta de filtrado se lavaron con agua DI (2 × 16 l) y etanol/agua DI 1:1 (16 l). Los lavados fueron de aproximadamente 30 min cada uno. La torta húmeda se acondicionó durante 2 h bajo 8 psig de nitrógeno y luego se secó con una temperatura de encamisado 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 contenía 5,4% de agua. El rendimiento era de 4,97 kg (98%). El análisis por HPLC del producto era de 99,7% área. El ensayo de peso RMN era del 90,8% en peso (Figura 23) y según el análisis final de KF contenía 4,7% de agua. El análisis de residuos por ignición (ROI) de la base libre indicó que contenía un 0,2% de material inorgánico residual.

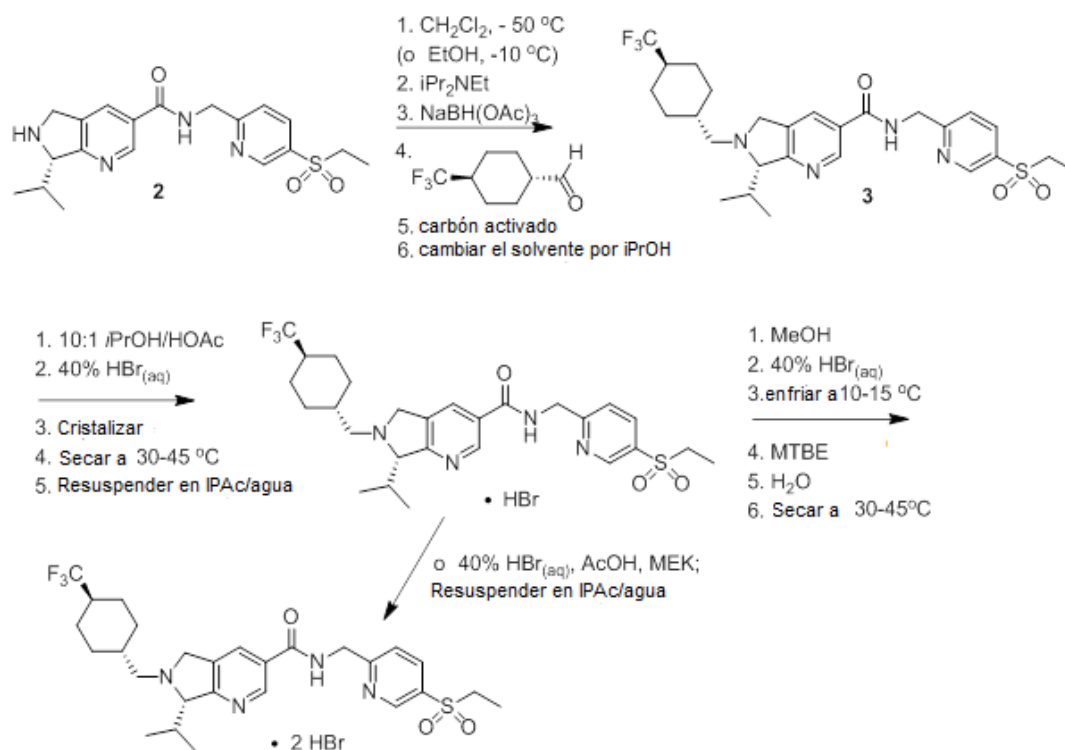
[00139] El material se puede convertir luego en la sal de bis(bromuro de hidrógeno), por ejemplo, mediante contacto de la base libre (0,8026 g) con ácido acético (2 vol, 1,6052 ml) y agitación de la mezcla a 250 RPM, calentada a 30 °C. Luego se agrega por gotas una solución de 48% de HBr (0,3438 ml, 2,1 equiv) durante 9 min. A continuación, se agregó MEK (4,816 ml, 6 vol) sobre un período de 50 minutos y la reacción se sembró con la Forma D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno). Se agrega MEK (8,000 ml, 10 vol) a razón de una adición lenta de 2 ml cada 5 min. La mezcla se enfría luego a 5 °C por 1 hora, se filtra, se lava c/MEK (2 x 3,21 ml) y se seca en un

horno de vacío a 40 °C/21 hs para dar una mezcla de las formas cristalinas E, D y F de las sales de bis(bromuro de hidrógeno). Este procedimiento también se completó a una escala de 2,5 kg. Estas formas no se caracterizaron adicionalmente. Se deberá notar que una mezcla de ácido acético/MEK (o ácido acético/acetona) impide la separación del producto como un aceite, así como la producción de MeBr. Para obtener una sola forma cristalina, la mezcla de las formas se suspendió en acetato de isopropilo con 1% de agua que dio la Forma D de la sal de bis(bromuro de hidrógeno) con un 98% de rendimiento y una pureza >99% del área.

Formación alternativa

[00140] Como alternativa, también se pueden combinar partes del método de un paso y de dos pasos. Por ejemplo, se puede usar el procedimiento de resuspensión de IPA c/agua para eliminar el bromuro de metilo residual en la formación del producto de ambas formas de sales de mono y bis(bromuro de hidrógeno) del proceso de dos pasos. El solvente para la aminación reductora también puede ser EtOH en lugar de cloruro de metileno y la base puede ser *i*Pr₂Net. Una estrategia representativa se muestra a continuación en el Esquema 3:

Esquema 3



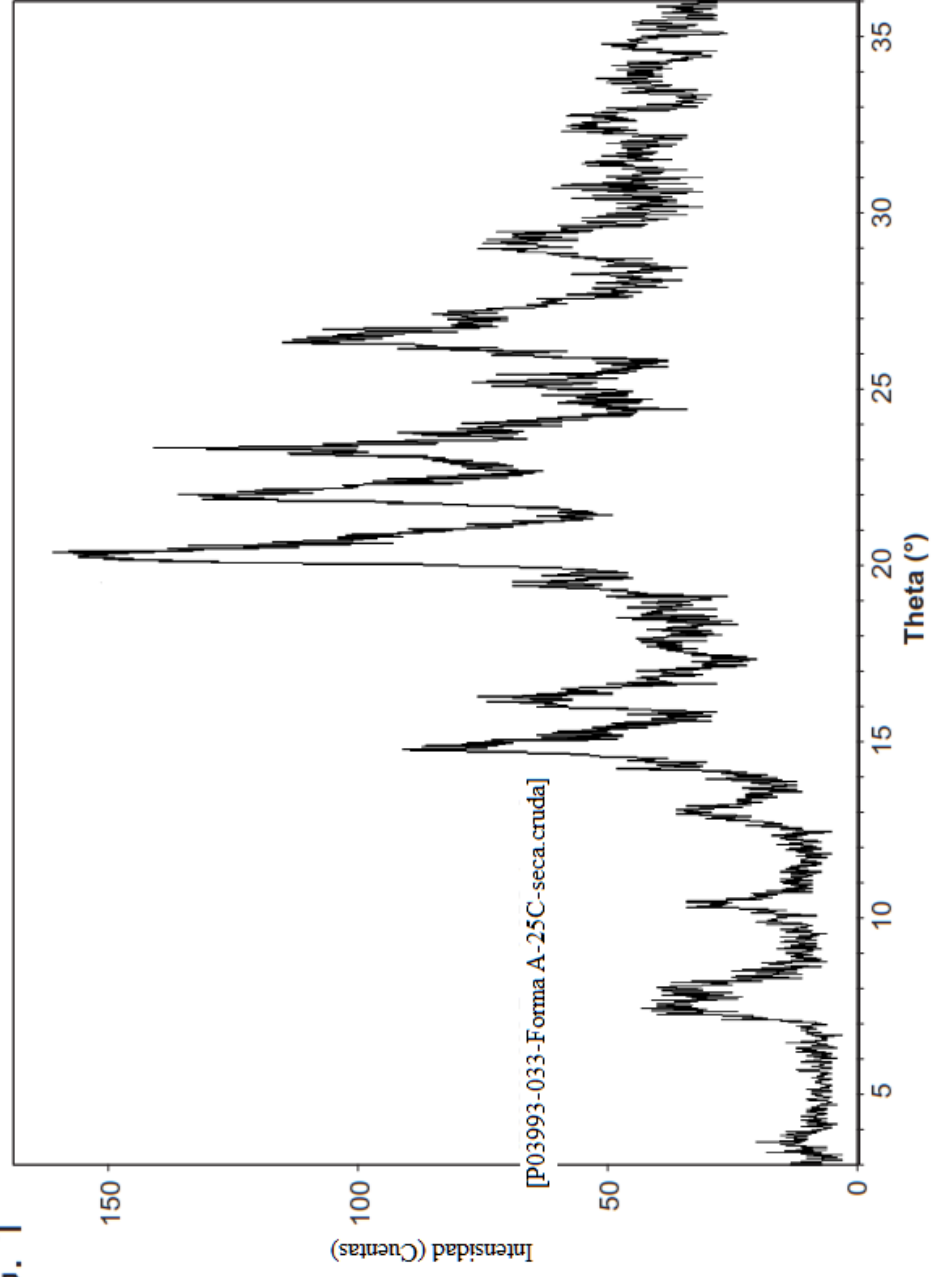
[00141] Por ejemplo, un proceso a gran escala para formar el producto de mono(bromuro de hidrógeno) usando las condiciones de EtOH/DIPEA se realizó como sigue. El compuesto 3 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito precedentemente. A continuación, en un reactor Pfaudler, revestido con vidrio, de 30 gal, se cargó la base libre 3 (4,959 kg, 8,97 mol, 1,0 equiv) e isopropanol (49,5 l, 10 vol). Se cargó ácido acético (1,49 l, 0,3 vol) en la mezcla agitada. Se agregó ácido bromhídrico acuoso (48%, 1,664 kg, 9,87 mol, 1,1 equiv) a la mezcla sobre un período de 16 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 32 min. Después, el lote se calentó a 40 °C durante 48 min. No se observaron sólidos en este punto. El lote se enfrió a 6,7 °C durante 5 h. Se notó cristalización después de 1,5 h de enfriamiento (10,6 °C). El lote se agitó durante la noche a 5 °C para mayor conveniencia. La lechada espesa se transfirió a un filtro prensa equipado con un paño tejido común. El lote se separó del licor en 1 h. El reactor y la torta de filtrado se lavaron con IPA (2 × 17,5 l). La agitación de la torta húmeda hizo que se aglomerara, de modo que se acondicionó bajo presión de nitrógeno durante la noche con el encamisado a 30 °C. Durante la noche parte del lote se fundió y atravesó el paño. El filtro se abrió y el residuo se raspó del filtro con cierta dificultad. El residuo se secó sobre una bandeja en un horno de vacío a 35 °C. El lote se secó por completo en 22 h, pero fue necesario triturar el material con un mortero. El rendimiento era de 4,556 kg (80%). El análisis de KF mostró que el material contenía 2,97% de agua. La titulación del material mostró que el contenido de HBr era de 11,4%. El análisis por HPLC mostró un 99,8% de área y el ensayo de peso RMN era de 91,7% en peso (Figura 24). El análisis de XRPD era consistente con la Forma B observada en lotes anteriores. Véase la Figura 25. Luego puede tener lugar la conversión en la sal de bis(bromuro de hidrógeno) según los procedimientos que se describieron precedentemente.

[00142] Si bien se han descrito numerosas formas de realización acerca de ello, resultará evidente que es posible alterar estos ejemplos básicos para proveer otras formas de realización que utilicen los compuestos y los métodos de esta divulgación. Por consiguiente, se podrá apreciar que el alcance de esta divulgación se define en las reivindicaciones adjuntas en vez de las realizaciones específicas, que han sido presentadas a modo de ejemplo.

[00143] El contenido de todas las referencias (que incluyen las referencias en la literatura, patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente

copendientes) citadas en toda esta solicitud se incorporan por completo y expresamente en la presente a modo de referencia. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente comprendido por el especialista en la técnica.

FIG. 1



Materials Data, Inc.

[HPCNG 1254WXXK|lab] <D:\XRD\Dongdandan\Vtae > Monday, Dec 29, 2014 04:52p (MDI/JADES)

FIG. 2

Muestra: P03993-033-25C-seca
Tamaño: 5.6000 mg

DSC

Archivo: E:\...\V\tae\P03993-033-25C-dry.001

Fecha de ejecución: 22-Sep-2014 11:20

Instrumento: DSC Q2000 V24.10 Build 122

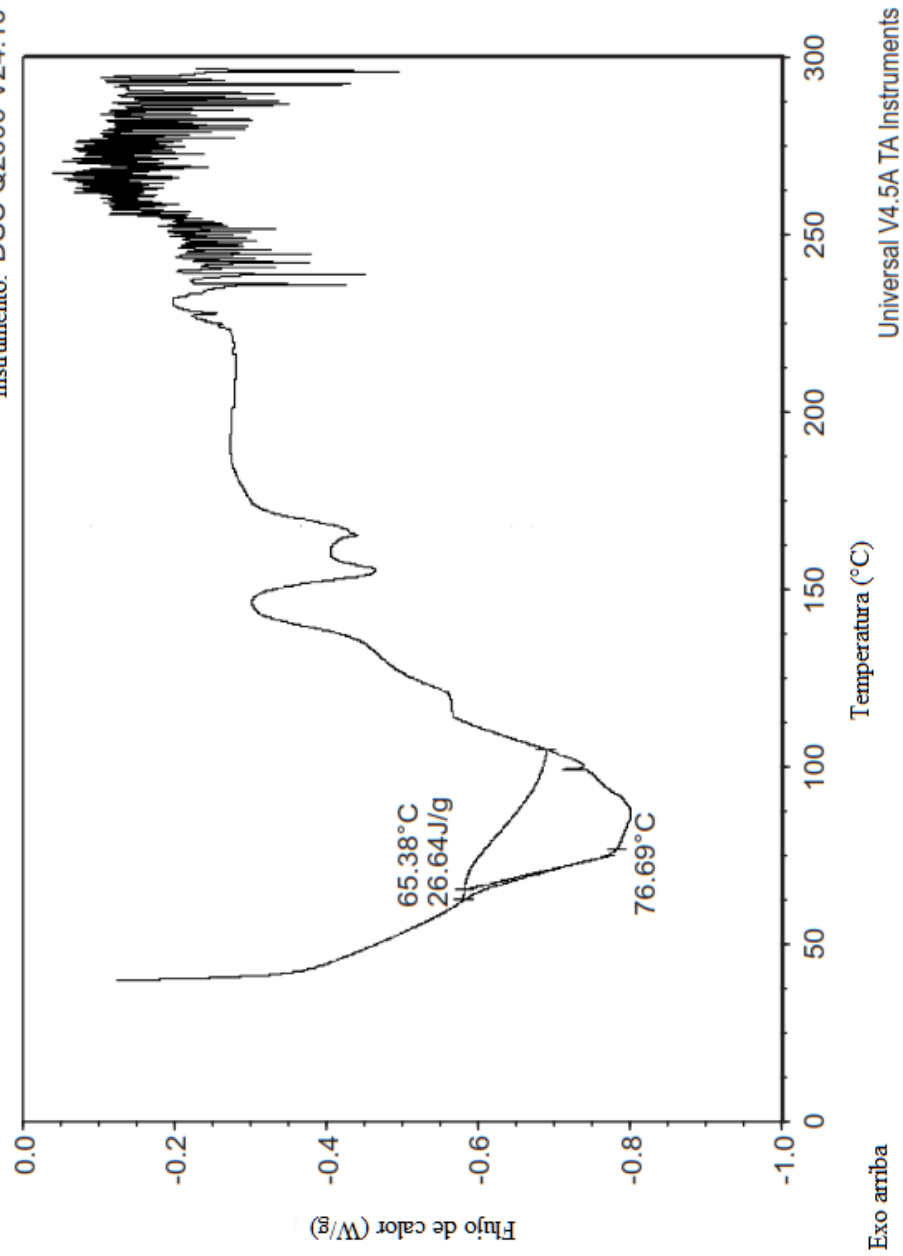


FIG. 3

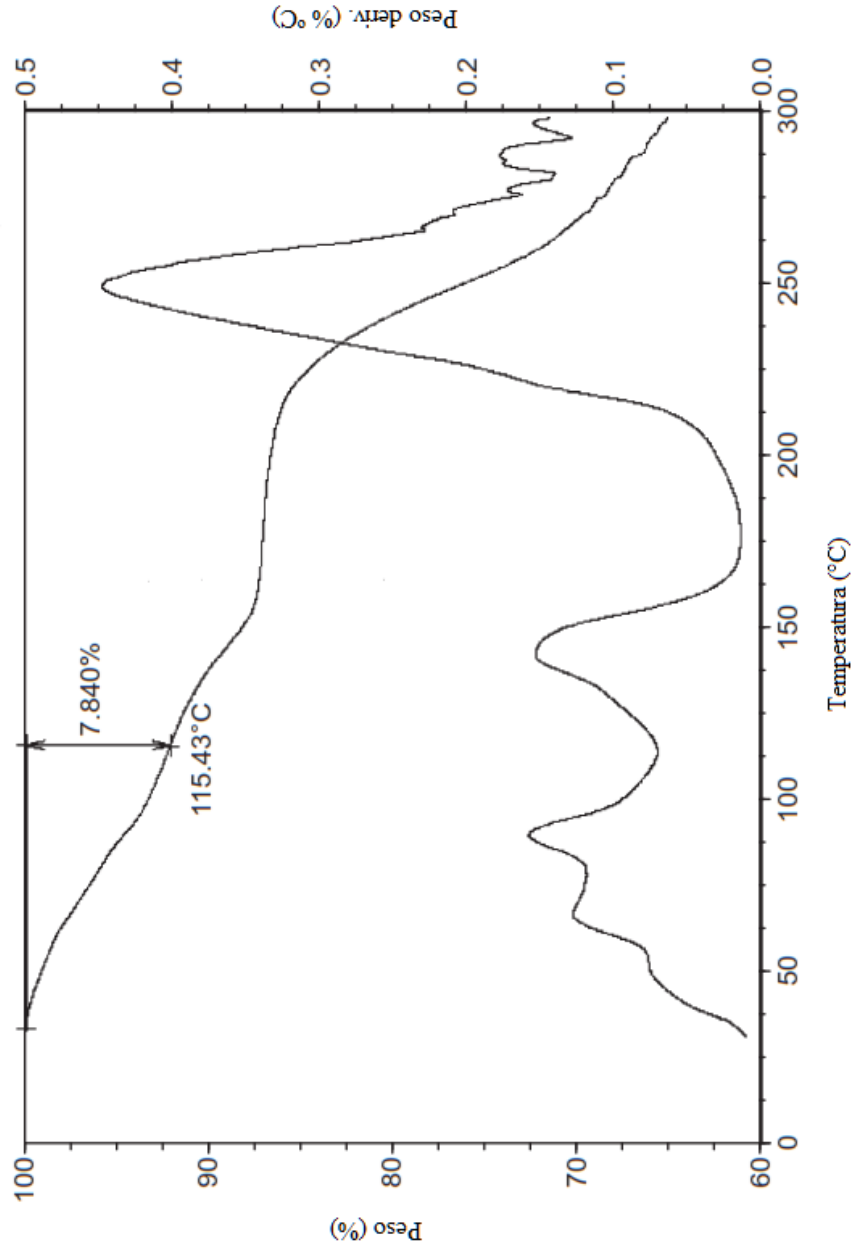
Muestra: P03993-033-Forma A-25C-seca
Tamaño: 10.3940 mg
Método: Rampa

Archivo: E:\... \P03993-033-Form A-25C-dry.001

Fecha de ejecución: 24-Sep-2014 10:24

Instrumento: TGA Q5000 V3.15 Build 263

TGA



Universal V4.5A TA Instruments

FIG. 4

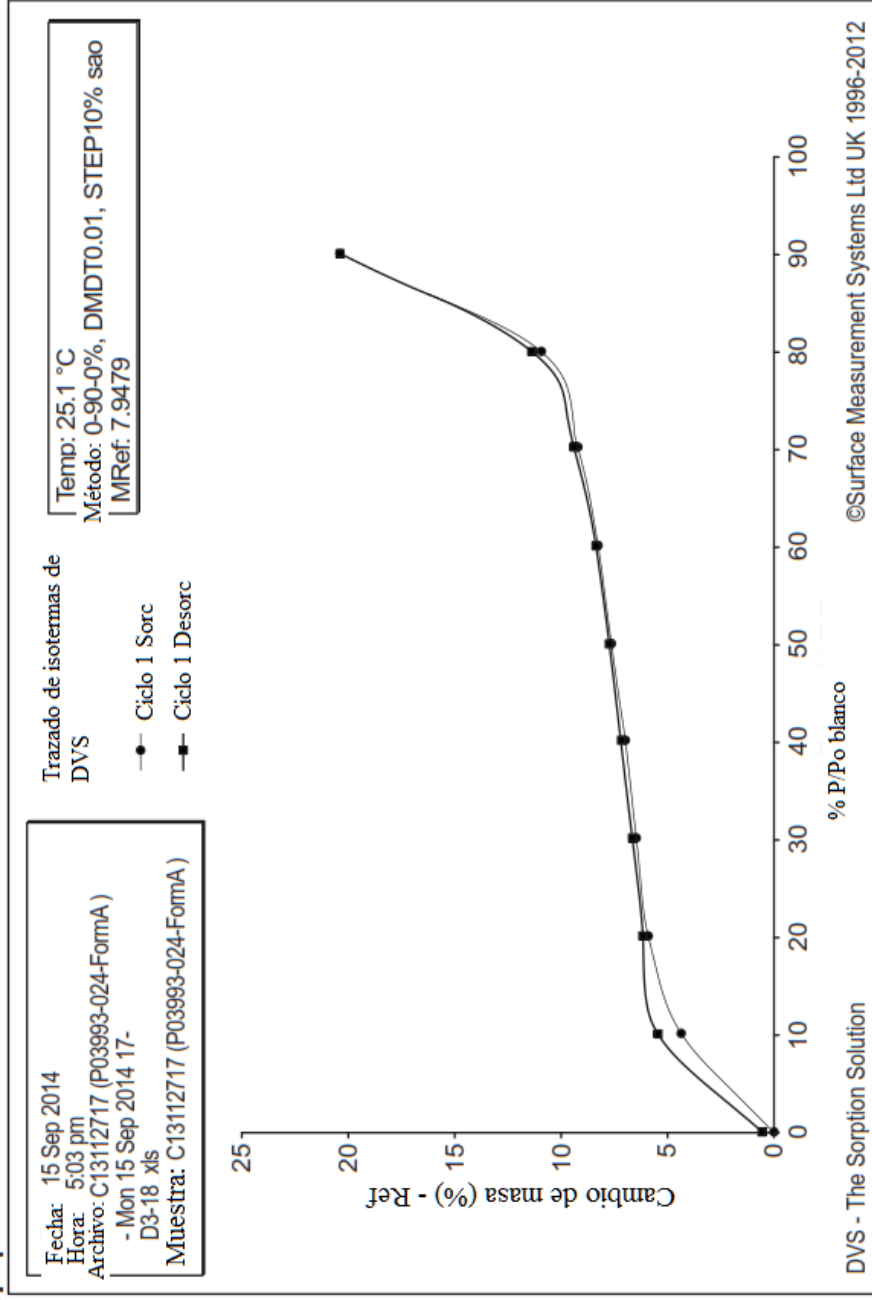
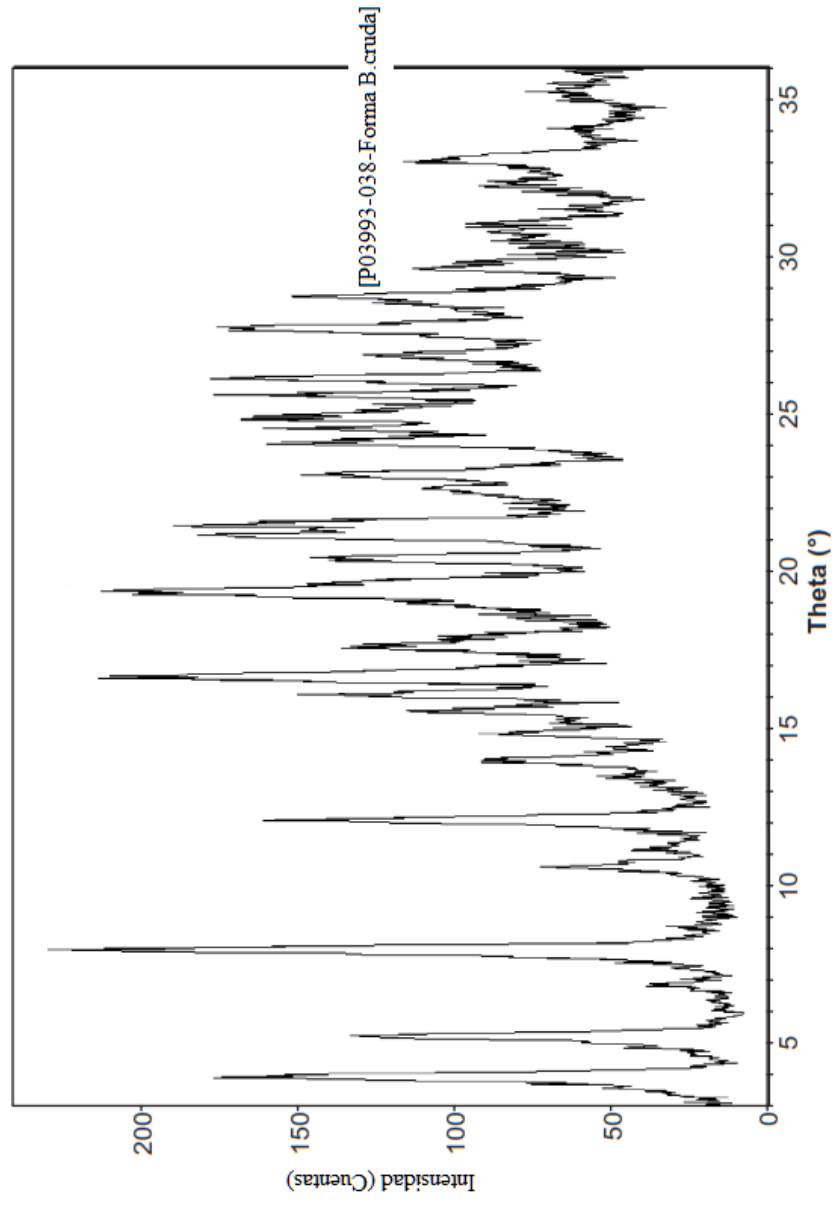


FIG. 5



Materials Data, Inc.

[HPCNG1254WXX\lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae> Monday, Dec 29, 2014 05:02p (MDI/JADE5)

FIG. 6

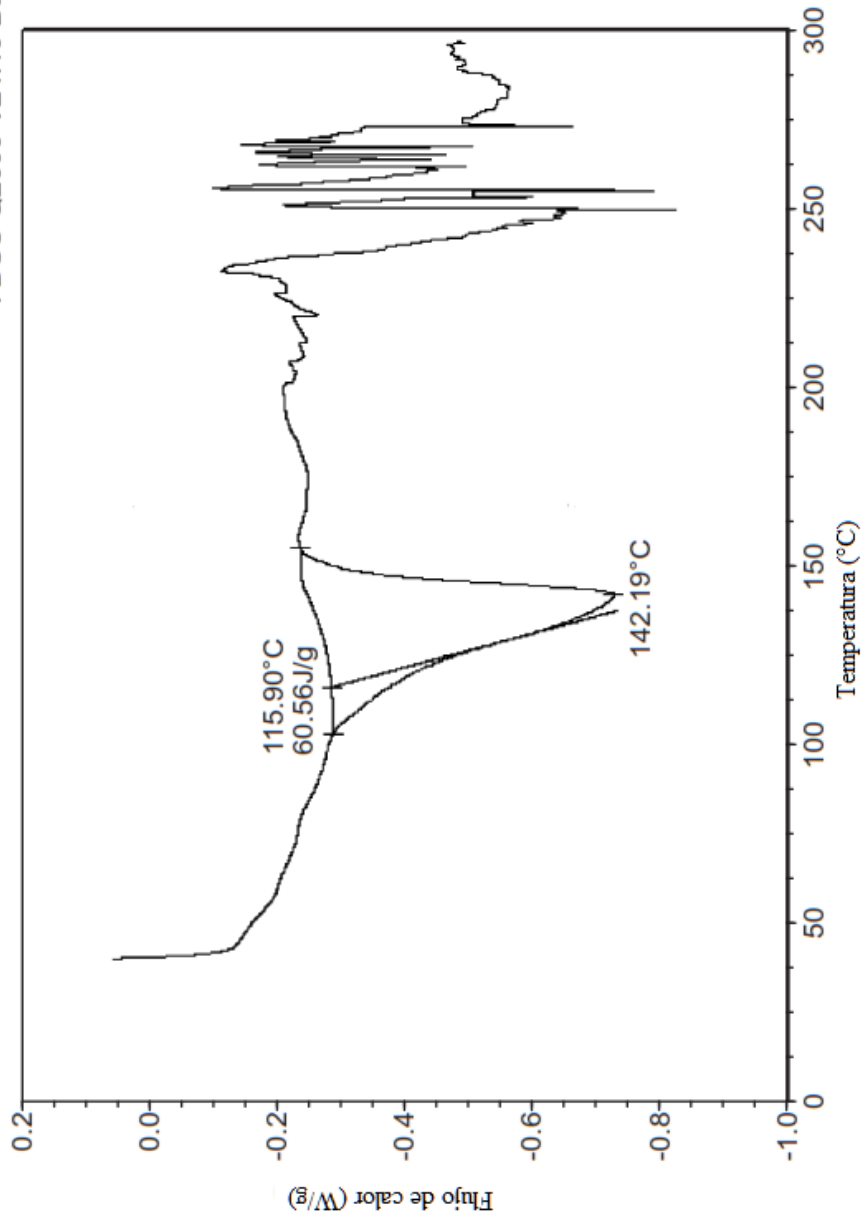
Muestra: PT-C13112717-S14002
Tamaño: 4.8800 mg
Método: Rampa

DSC

Archivo: E:\PT-C13112717-S14002.001

Fecha de ejecución: 30-Dic-2014 15:43

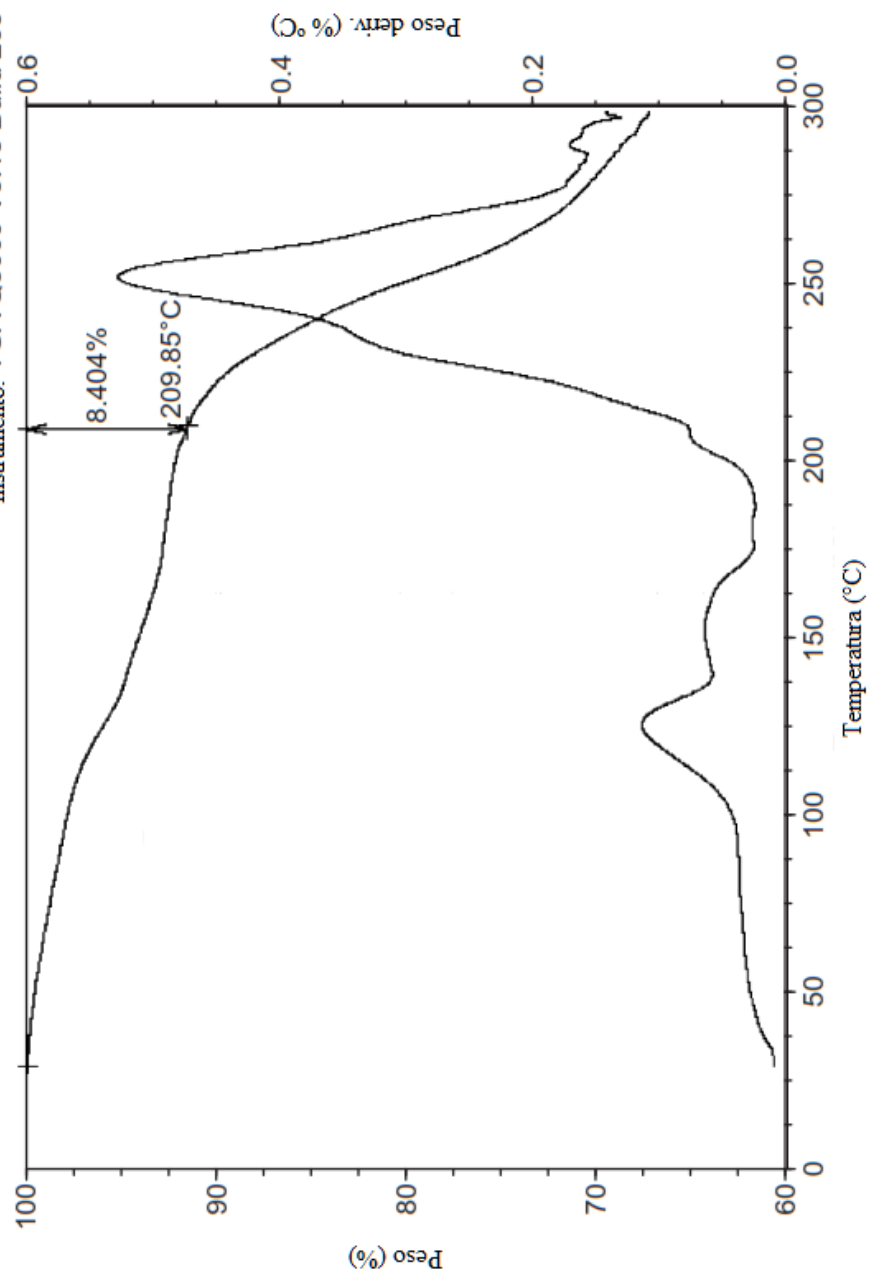
Instrumento: DSC Q2000 V24.10 Build 122



Exo arriba

Universal V4.5A TA Instruments

FIG. 7 Muestra: PT-C13112717-S14002 Archivo: E:\...\PT-C13112717-S14002.001
 Tamaño: 20.79000 mg Fecha de ejecución: 08-Dic -2014 16:38
 Método: Rampa) Instrumento: TGA Q5000 V3.15 Build 263



Universal V4.5A TA Instruments

FIG. 8

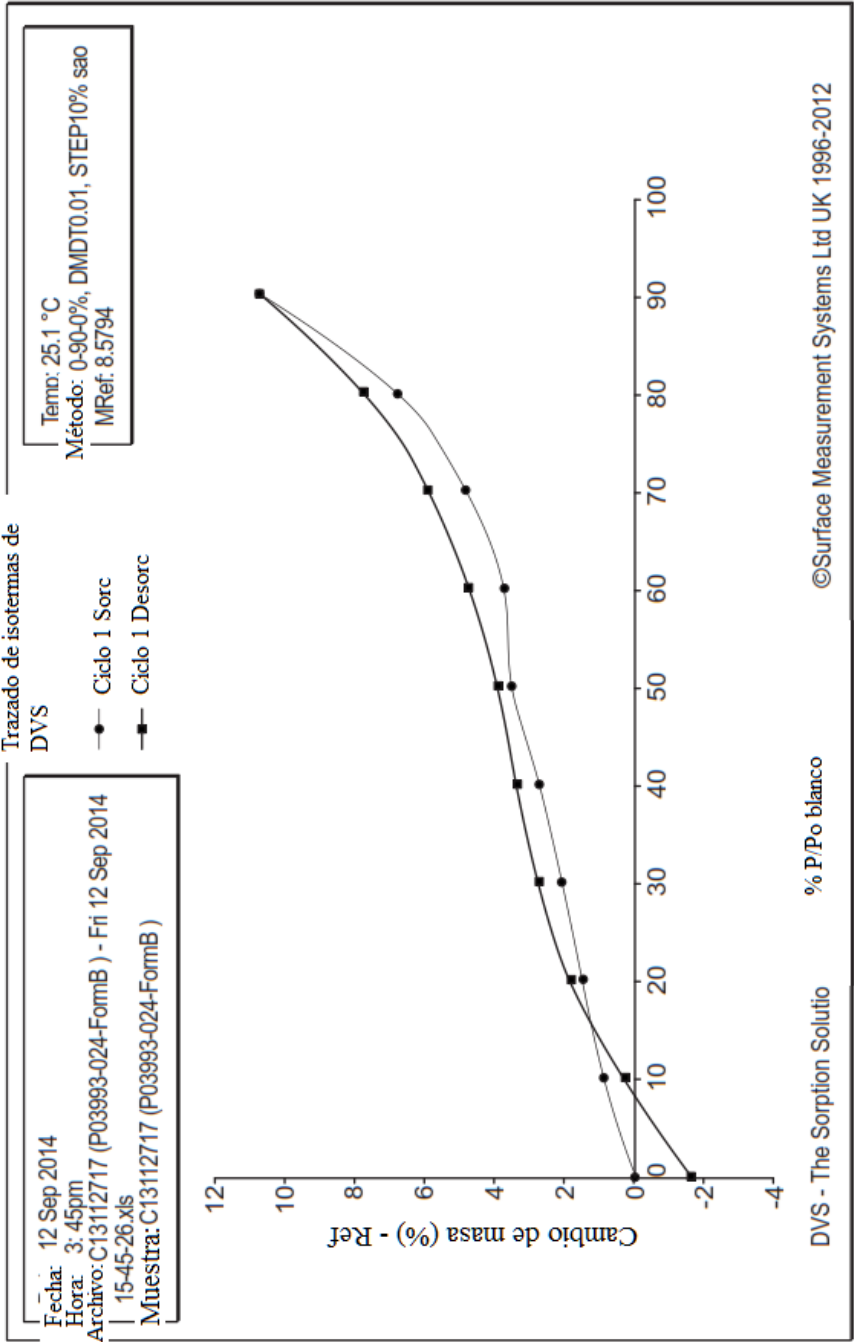
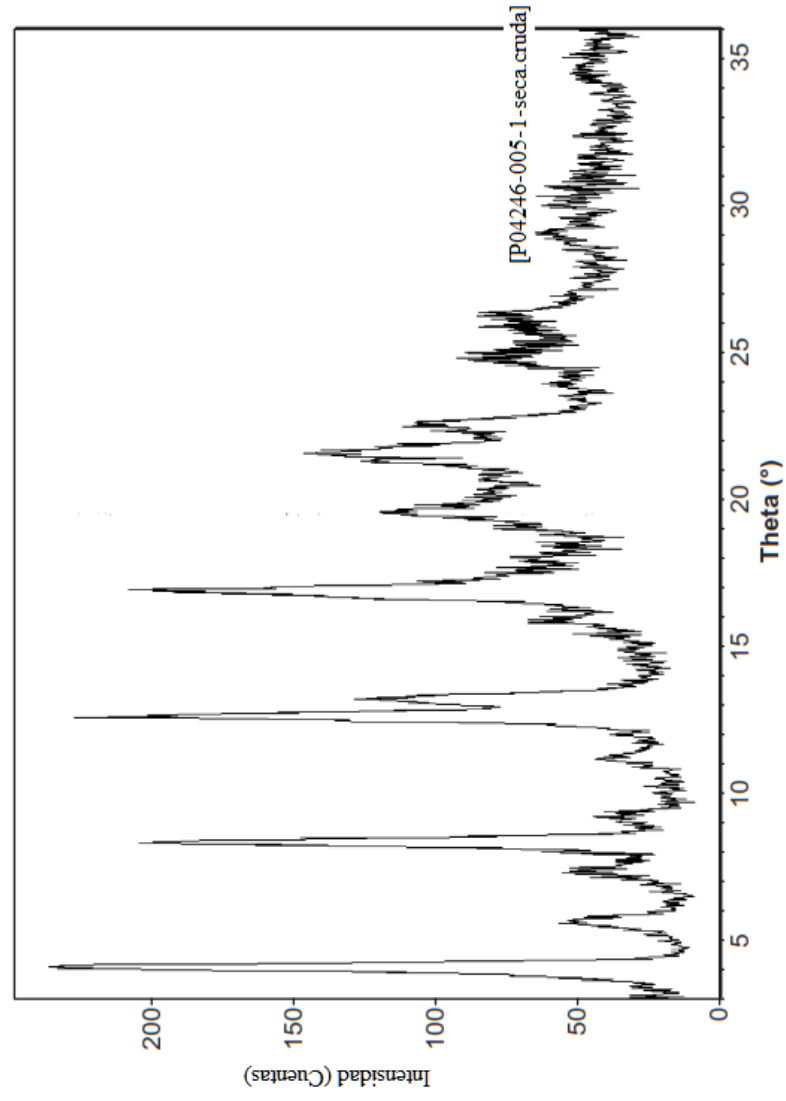


FIG. 9



Materials Data, Inc.

[HPCNG1254WXXI|lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae\NEW> Monday, Dec 29, 2014 04:57p (MDI/JADE5)

FIG. 10

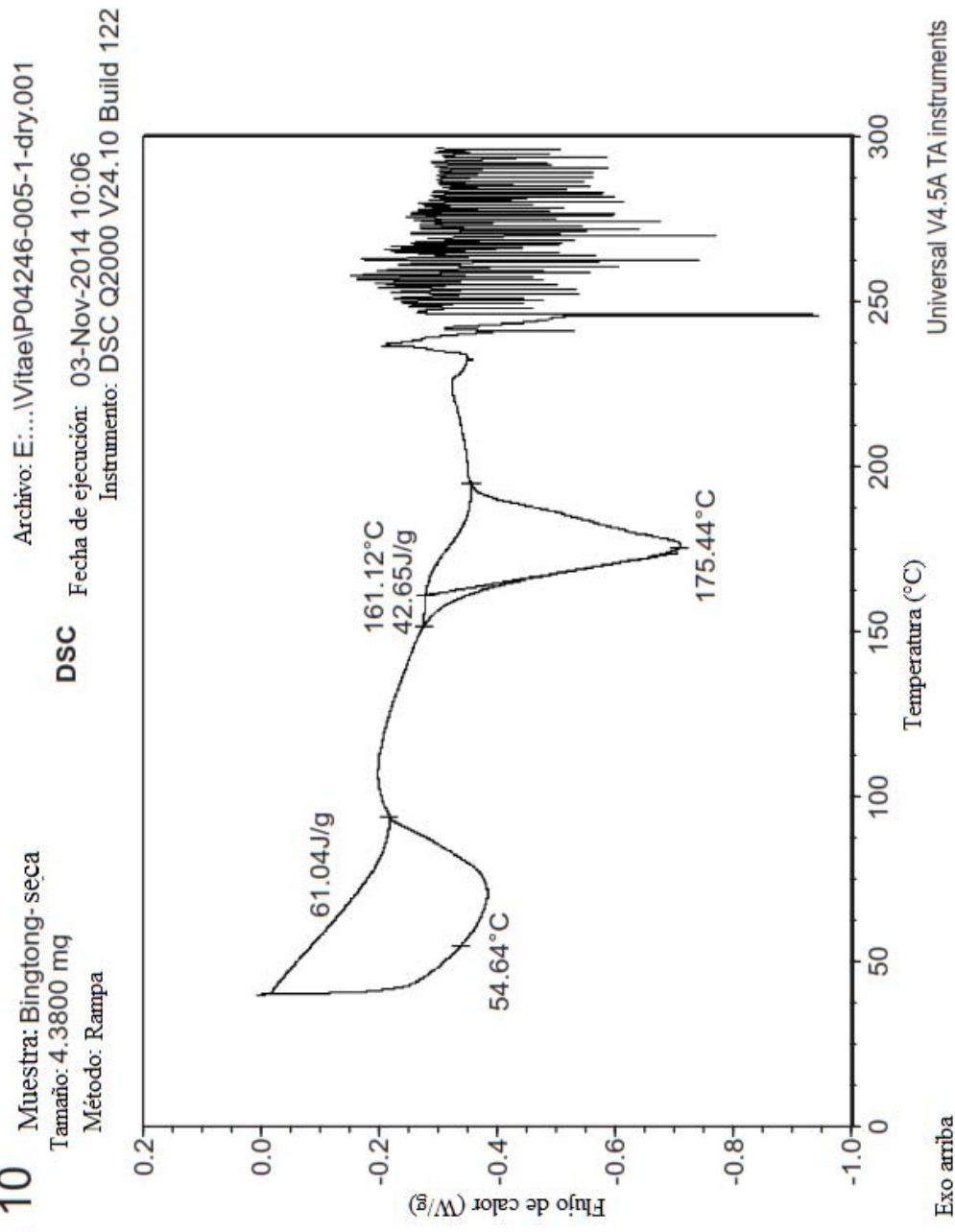


FIG. 11

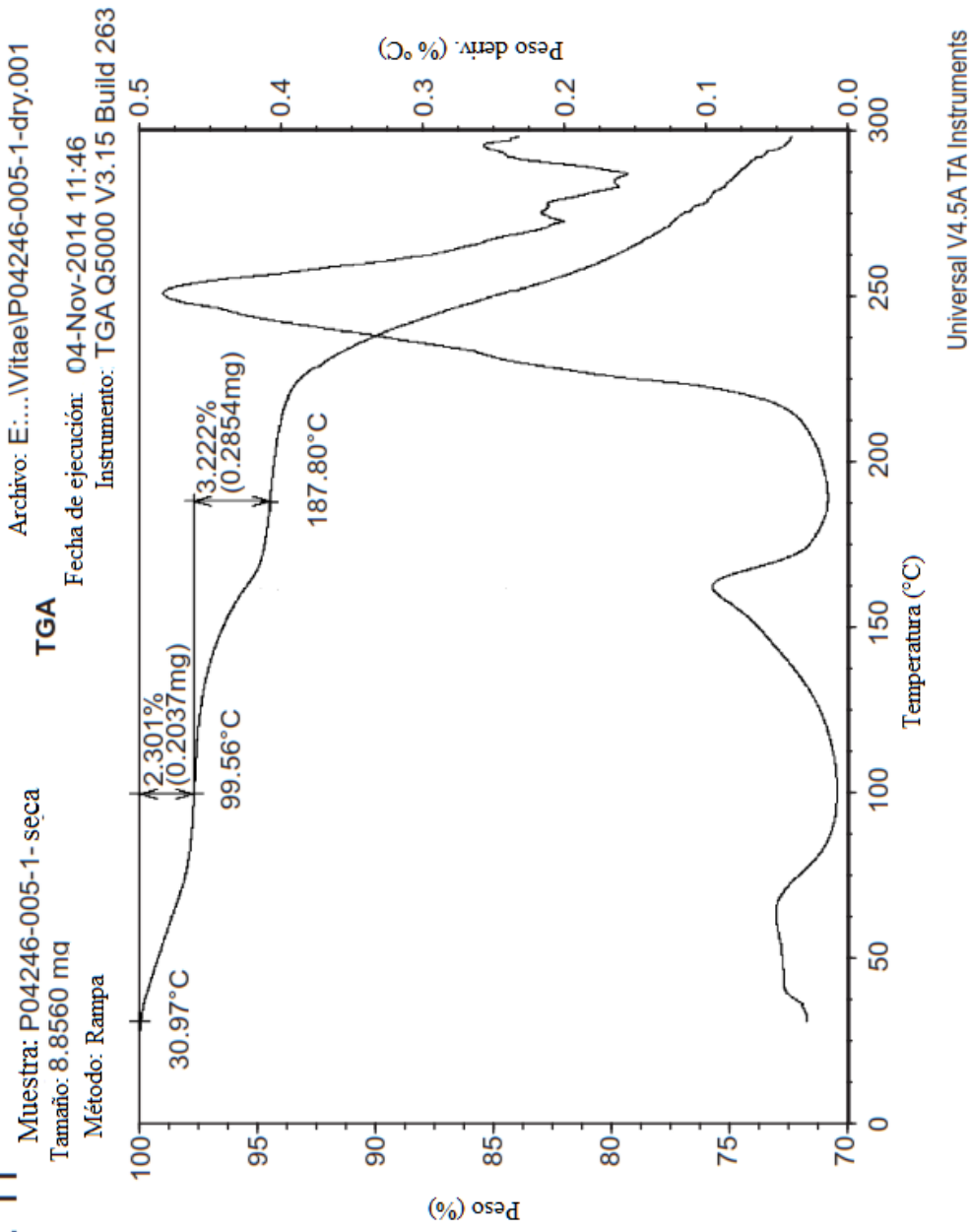


FIG. 12

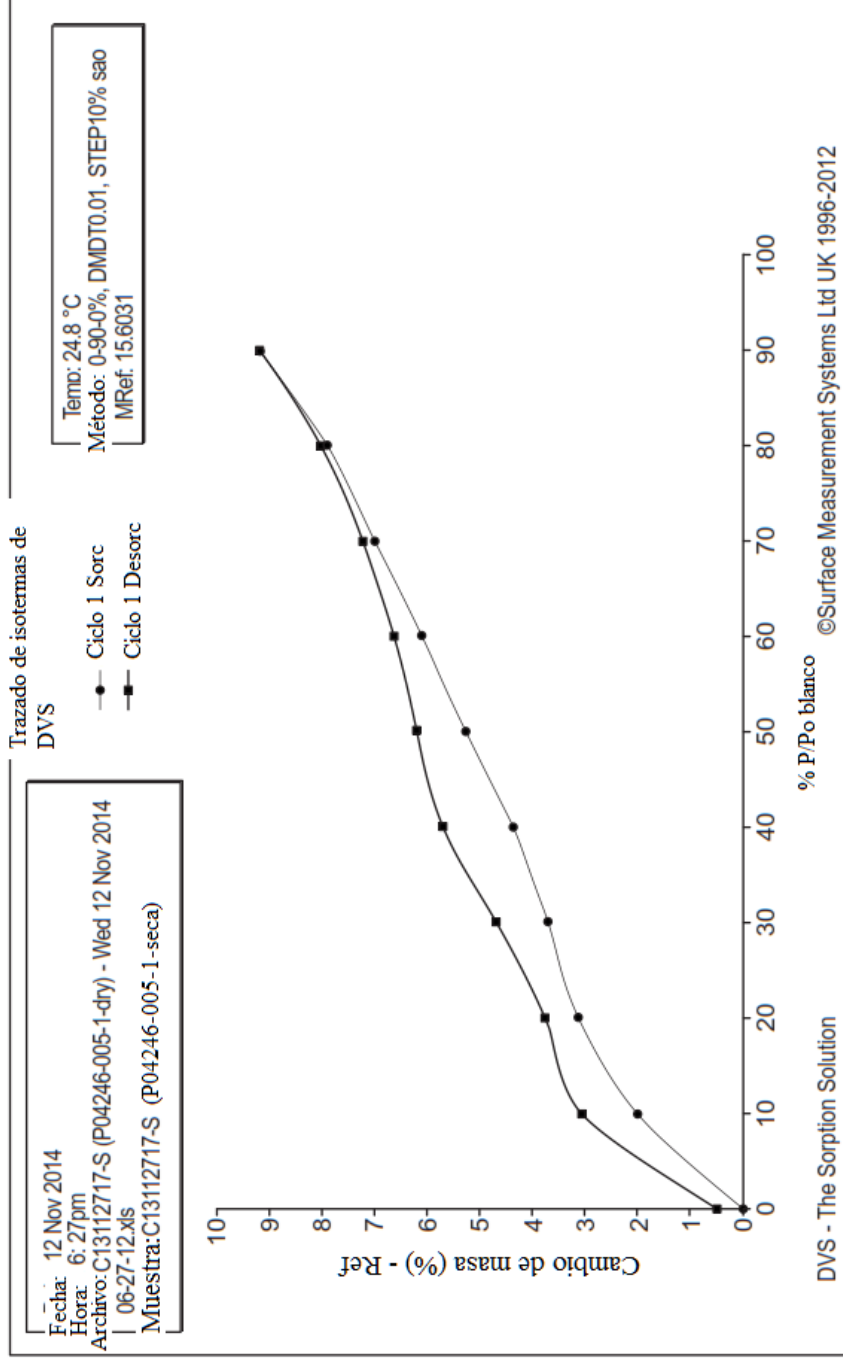


FIG. 13

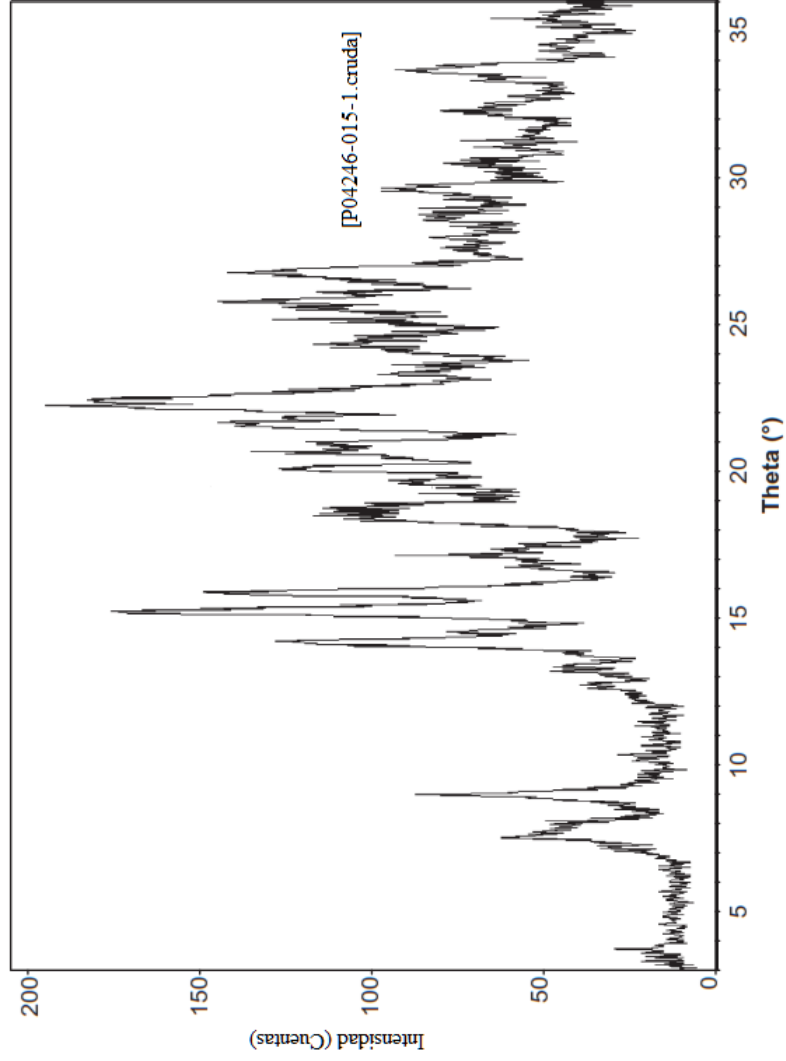


FIG. 14

Muestra: P04246-016-1-lenta-seca
Tamaño: 3.2900 mg
Método: Rampa

Archivo: E:\...\P04246-016-1-slow-dry.001
Fecha de ejecución: 30-Dic -2014 16:16
Instrumento: DSC Q2000 V24.10 Build 122

DSC

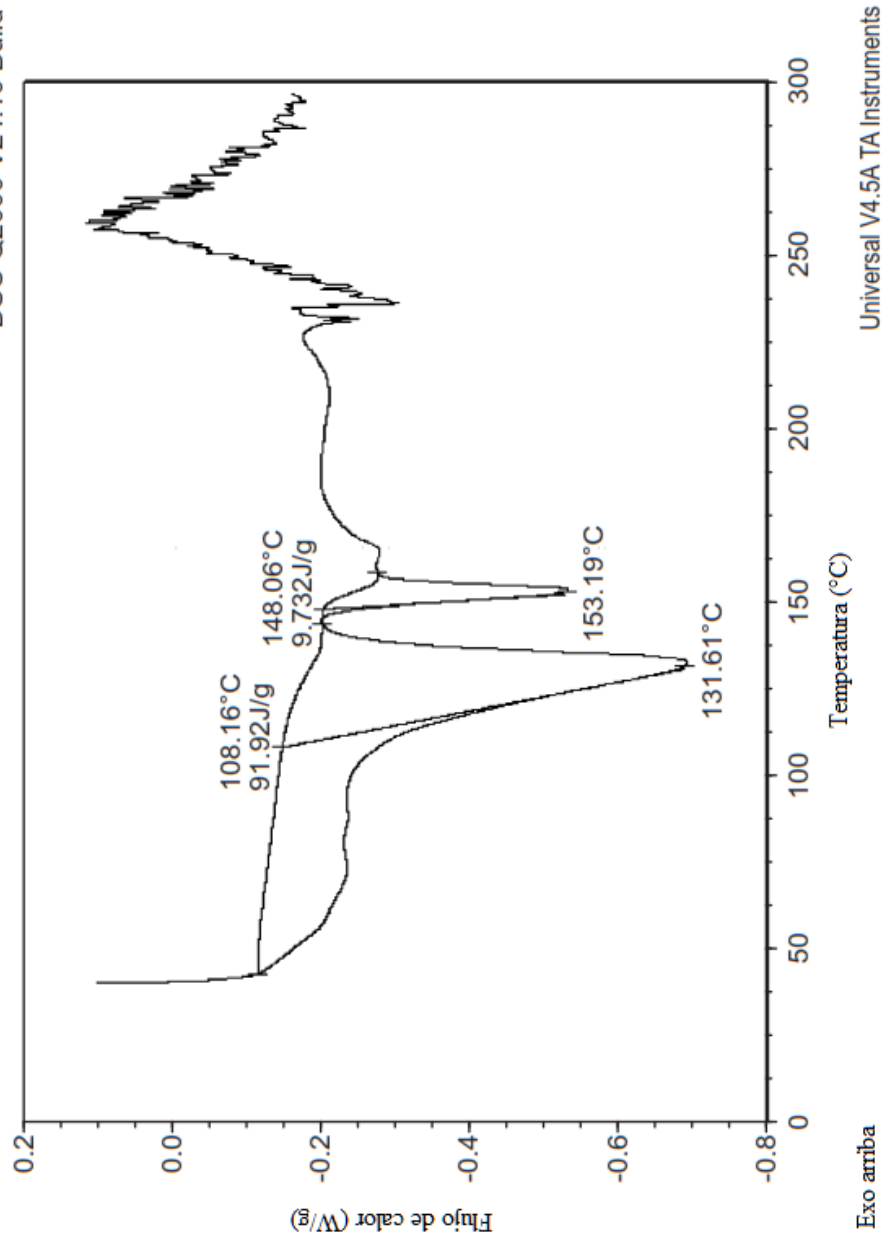


FIG. 15

Muestra: P04246-016-1-lenta-seca
Tamaño: 12.0790 mg
Método: Rampa

TGA

Archivo: E:\...\P04246-016-1-slow-dry.001
Fecha de ejecución: 30-Dic -2014 18:24
Instrumento: TGA Q5000 V3.15 Build 263

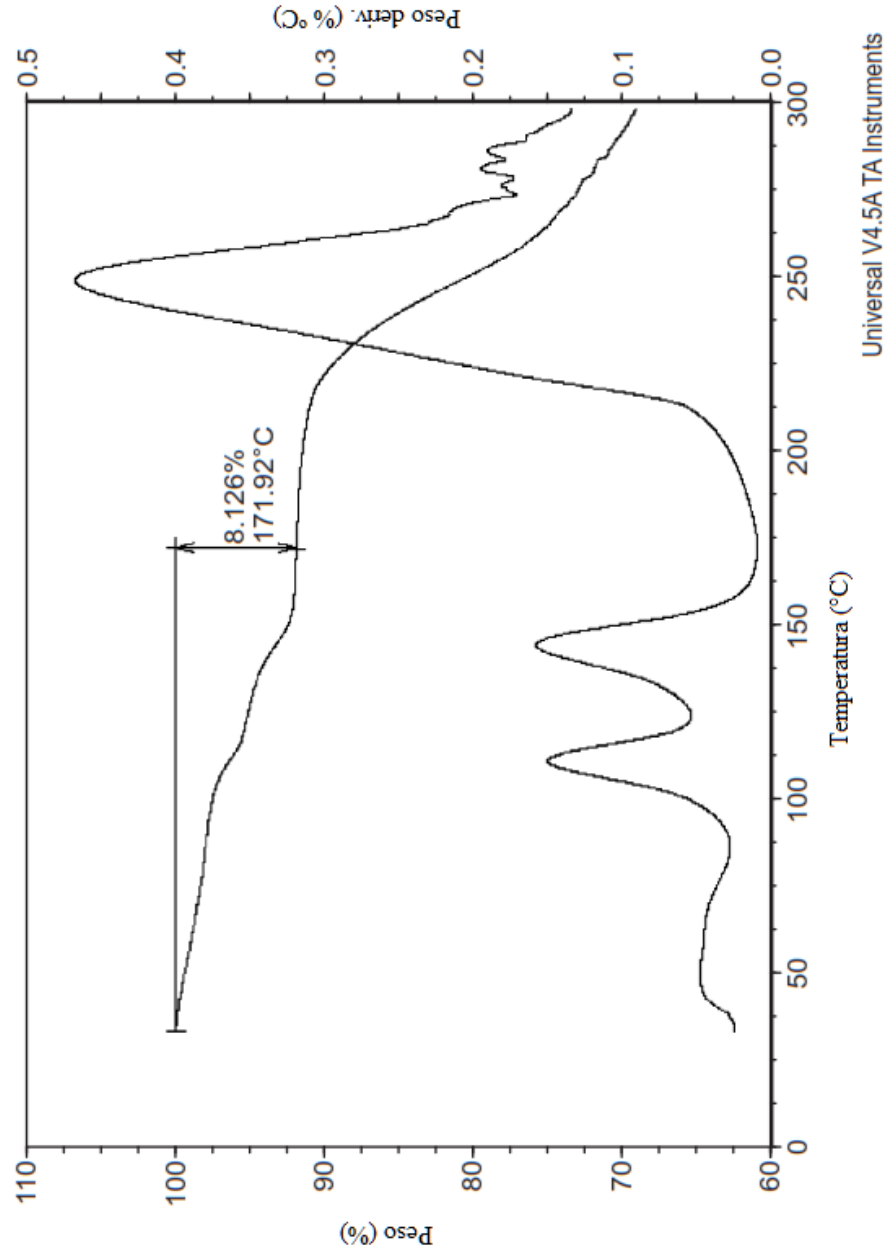


FIG. 16

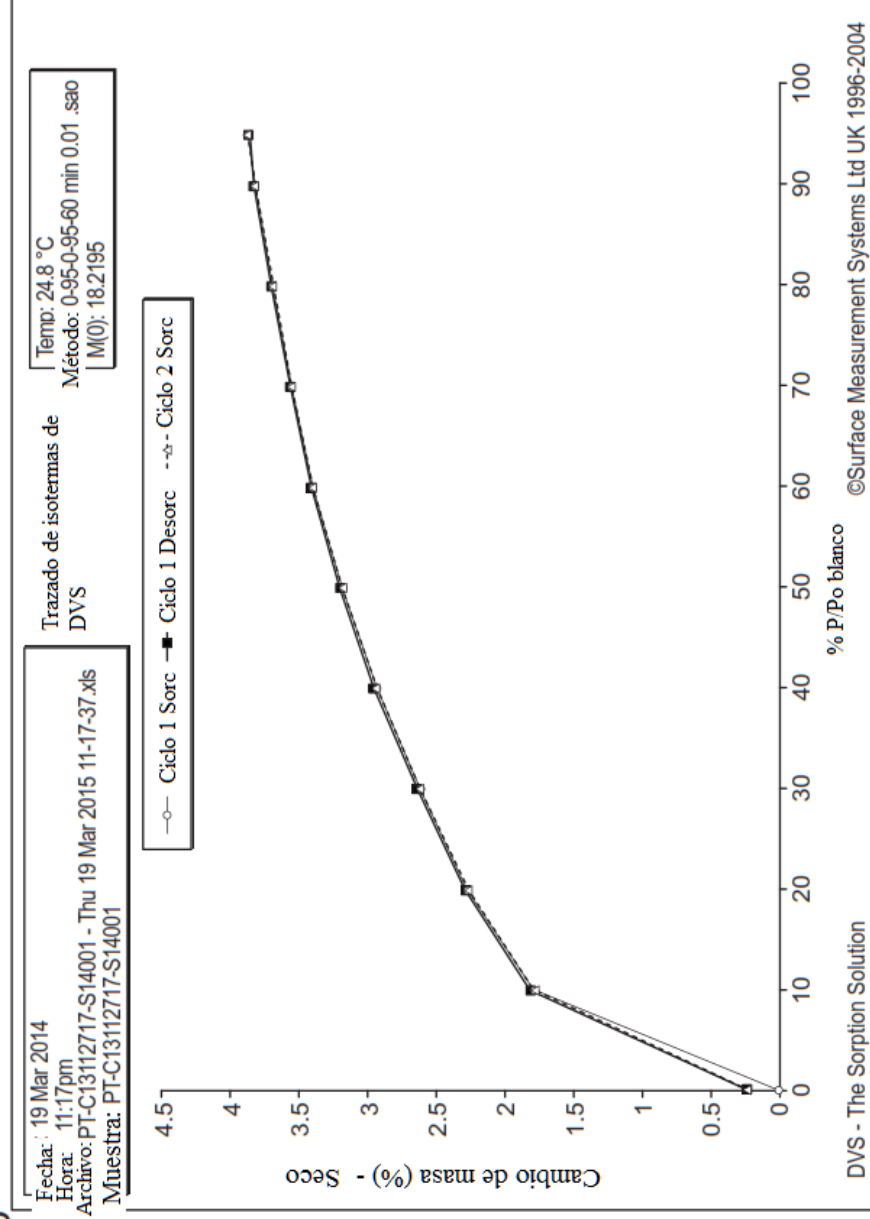
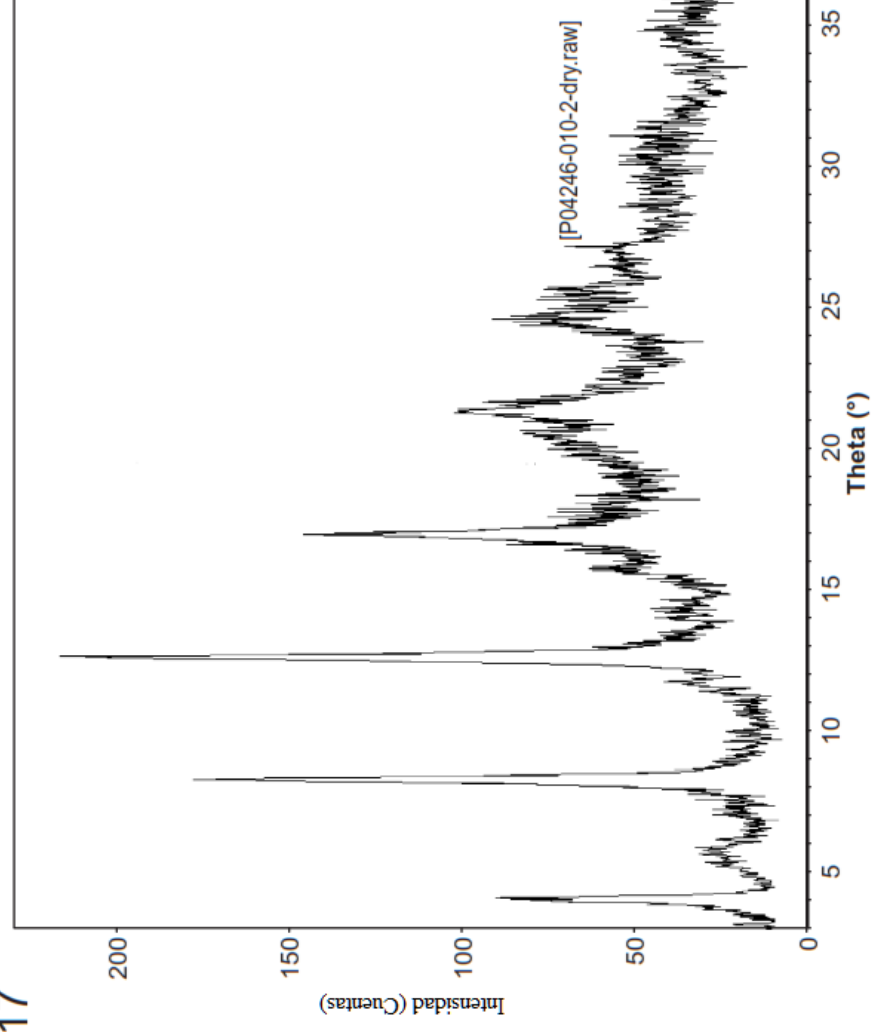


FIG. 17



Materials Data, Inc

[HPCNG1254WXX\lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae\NEW> Monday, Dec 29, 2014 04:51p (MDI/JADE5)

FIG. 18

Muestra: P04246-010-2- seca
Tamaño: 4.0400 mg
Método: Rampa

DSC

Archivo: E:\Vital\P04246-010-2-dry.001
Fecha de ejecución: 10-Nov-2014 17:00
Instrumento: DSC Q2000 V24.10 Build 122

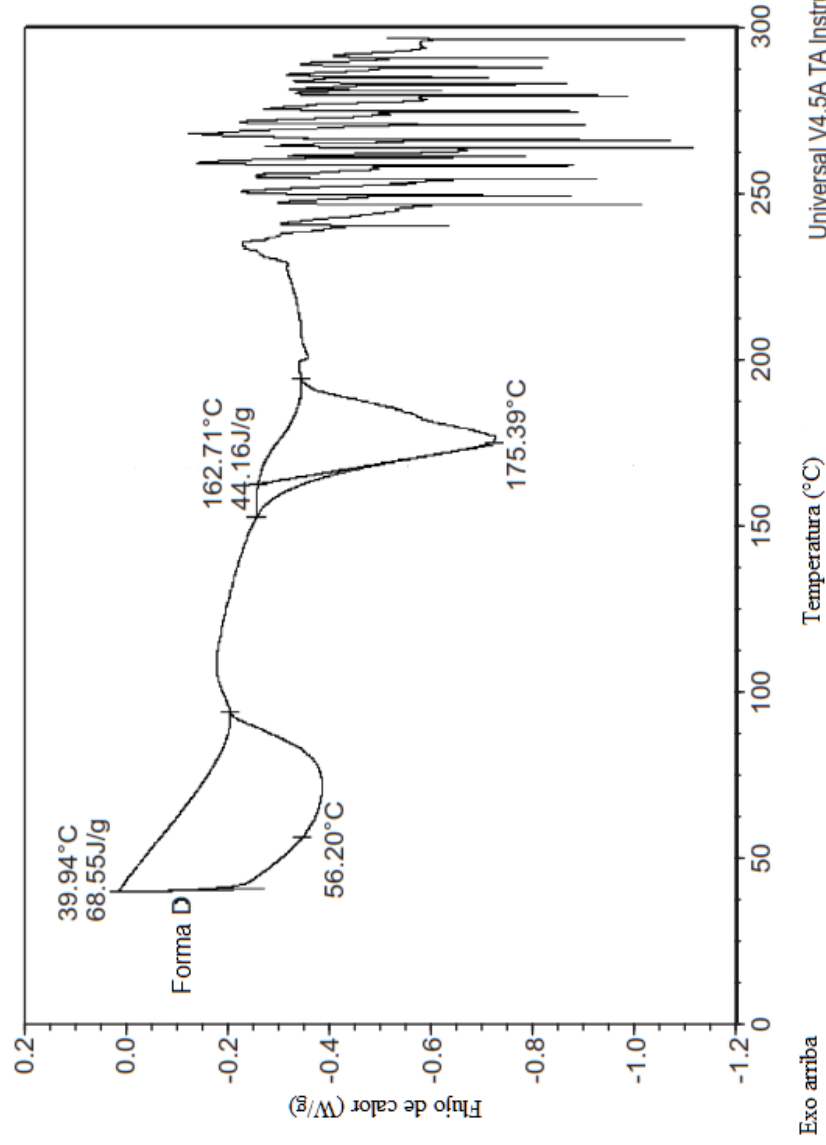
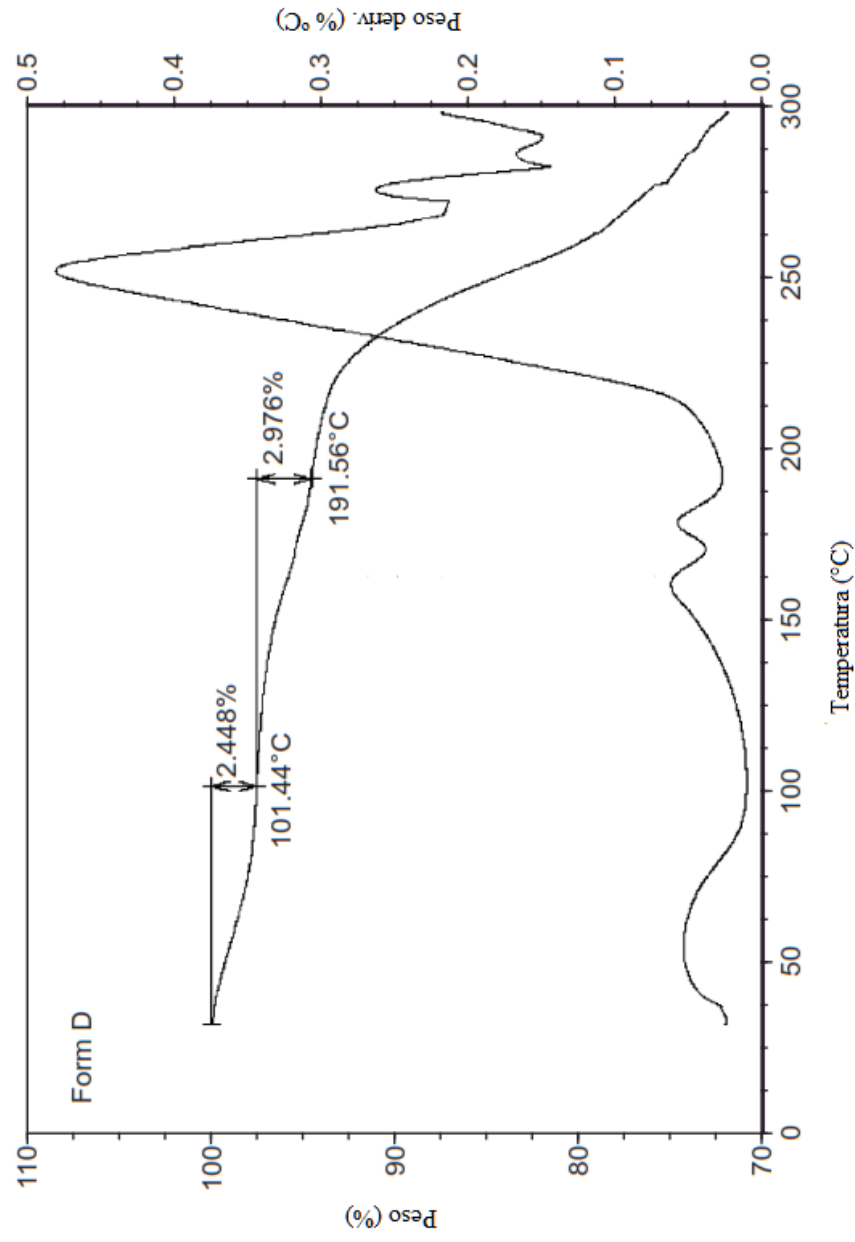


FIG. 19

Muestra: P04246-010-2-seca
Tamaño: 16.5810 mg
Método: Rampa

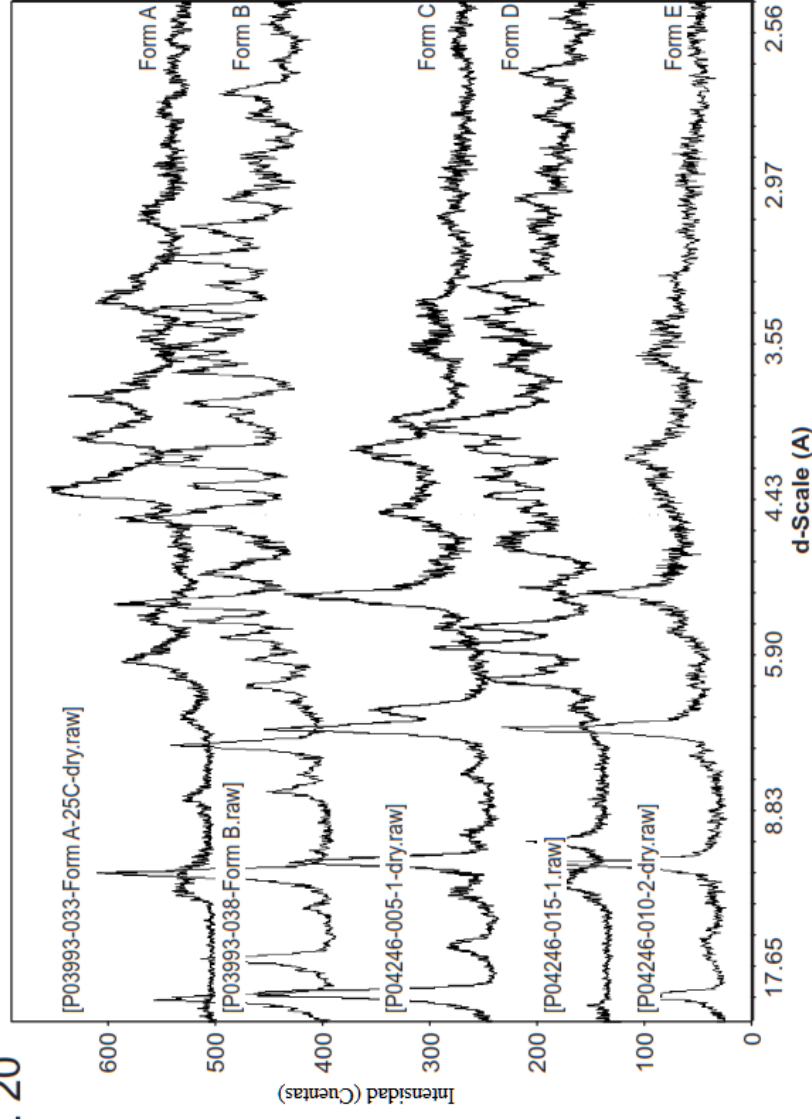
TGA

Archivo: E:\...\Vital\P04246-010-2-dry.001
Fecha de ejecución: 10-Nov-2014 17:03
Instrumento: TGA Q5000 V3.15 Build 263



Universal V4.5A TA Instruments

FIG. 20



Materials Data Inc.

[HPCNG1254WXX\lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae> Wednesday, Dec 31, 2014 01:52p (MDI/JADE5)

FIG. 21

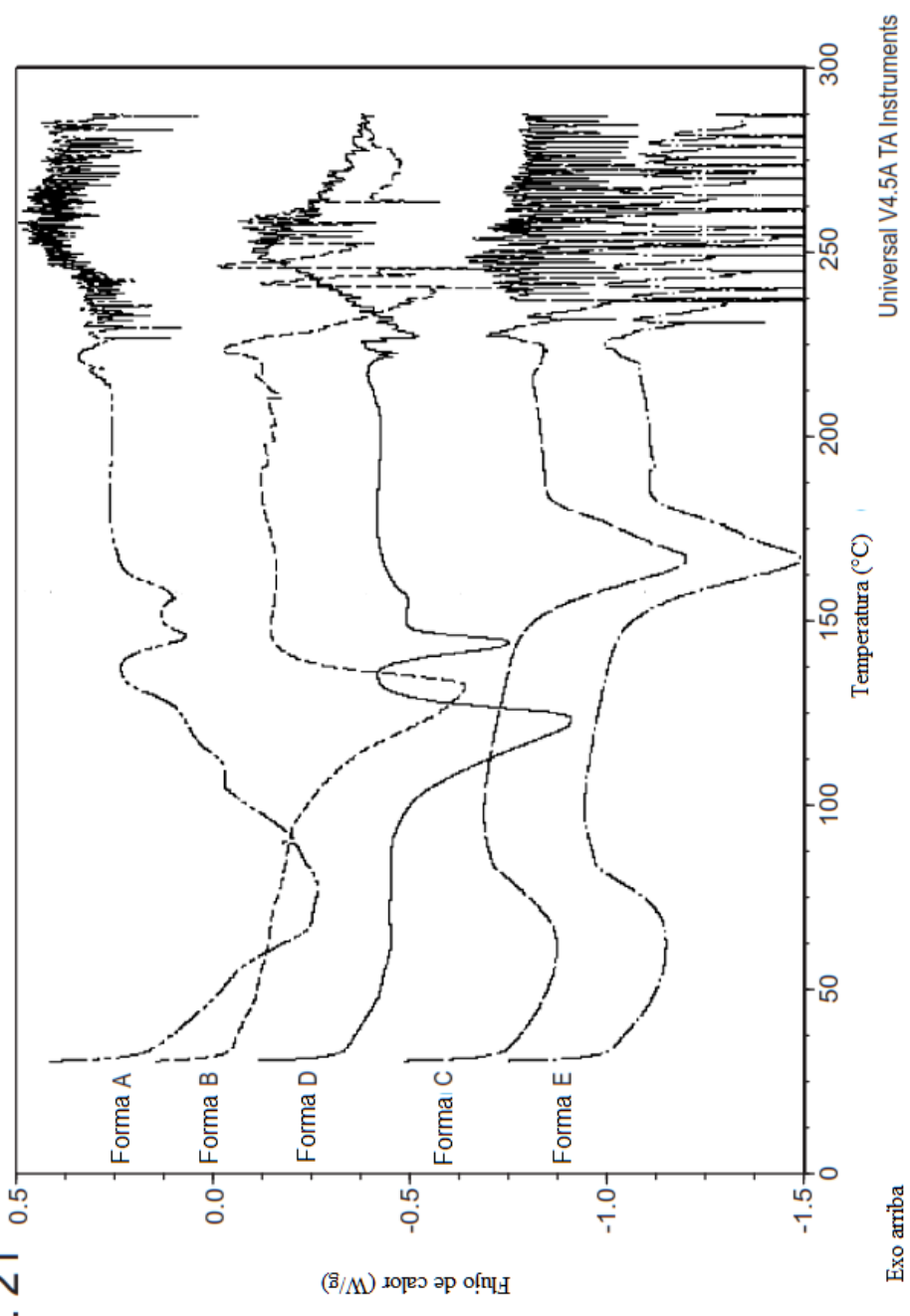
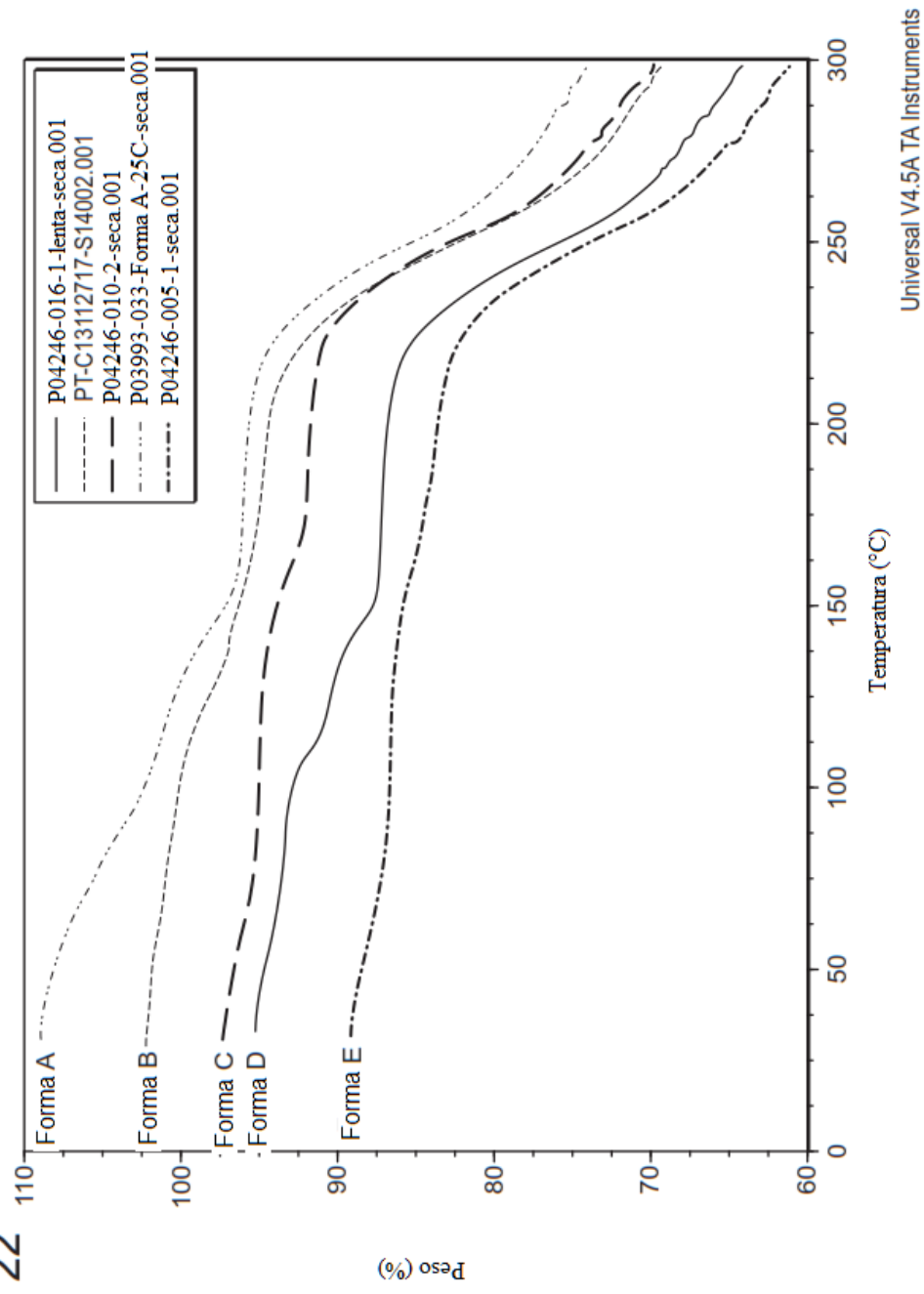


FIG. 22



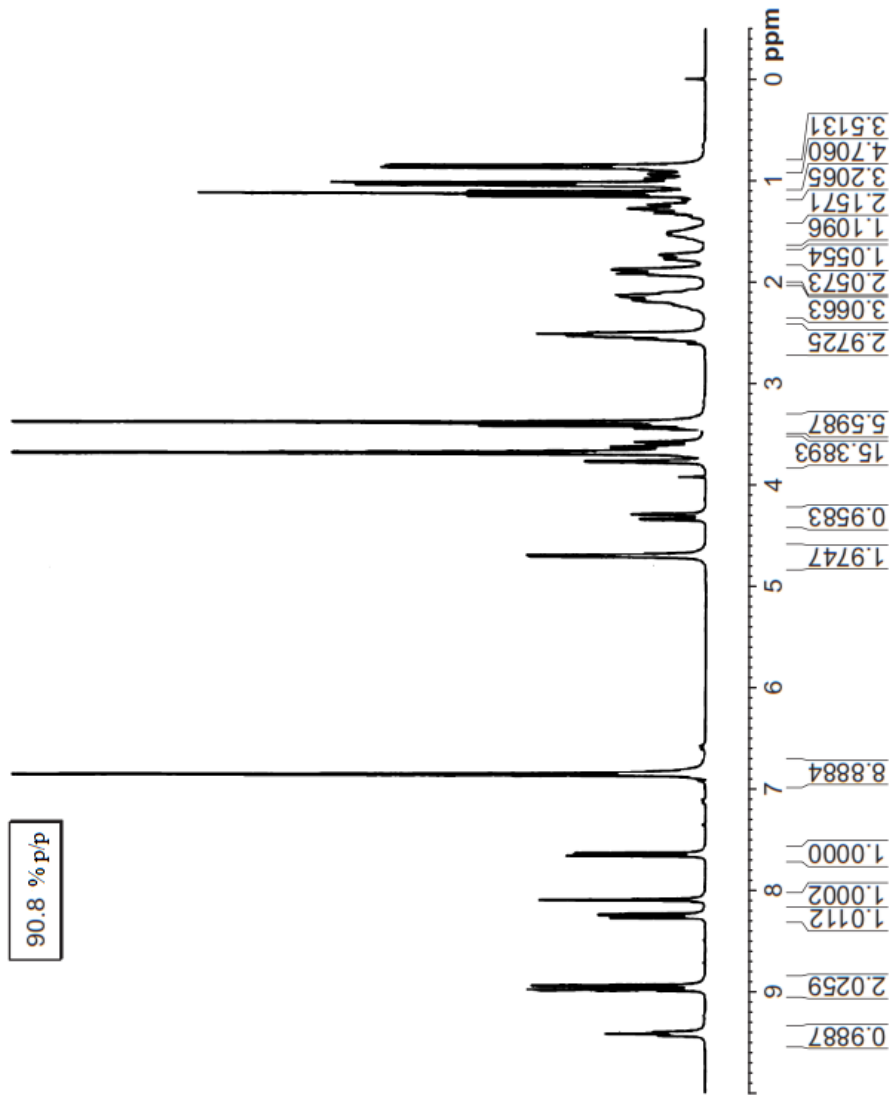


FIG. 23

FIG. 24

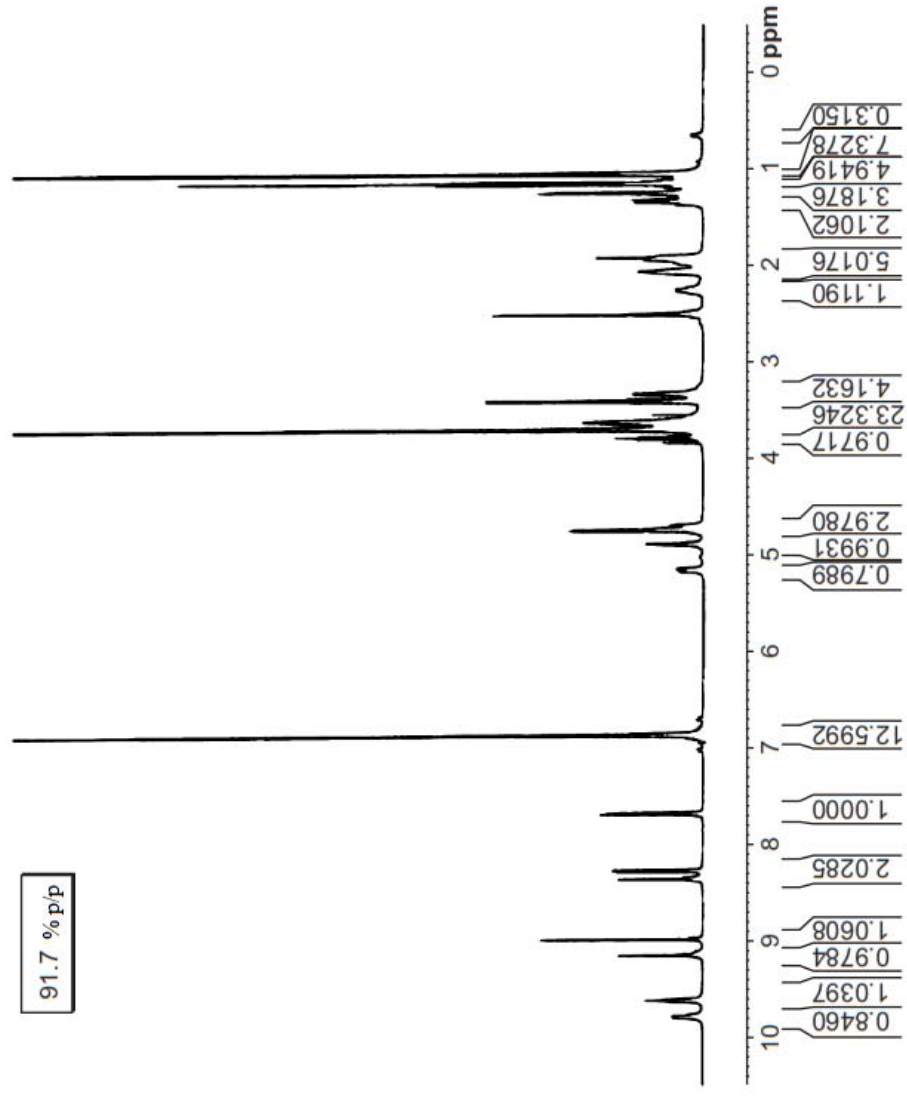


FIG. 25

