

SÍNTESIS DE NIROGACESTAT

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

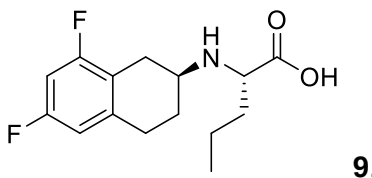
[0001] La presente descripción se relaciona con procesos de síntesis de (S)-2-(((S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida ("nirogacestat" o "Compuesto 1").

ANTECEDENTES

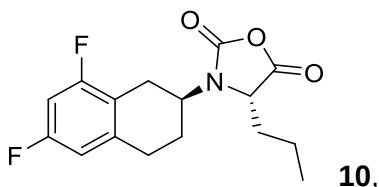
[0002] (S)-2-(((S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida ("nirogacestat" o "Compuesto 1") presenta una actividad prometedora para el tratamiento de tumores o cáncer, tales como tumores desmoides, mieloma múltiple, un cáncer que tiene una mutación en un gen de la vía Notch, carcinoma adenoide quístico y leucemia linfoblástica aguda de células T (patente estadounidense núm. 10.590.087). Una ruta conocida de síntesis de nirogacestat ofrece pocos puntos para el control de impurezas aparte del aislamiento final (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21:2637-2640 (2011)). Si el control de impurezas no es óptimo en los productos intermedios del último paso, es probable que haya impurezas presentes en el producto a niveles que pueden informarse. Esta ruta también muestra un bajo rendimiento cuando se acoplan un resto de norvalina y fragmentos de tetralona (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21:2637-2640 (2011)). Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una nueva ruta para introducir puntos de control adicionales para purgar las impurezas y minimizar cualquier pérdida de la integridad estereoquímica.

BREVE COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

[0003] En este documento se proporcionan procesos que comprenden hacer reaccionar un resto de novalina con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) para formar un anhídrido activado. Por ejemplo, procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto 9

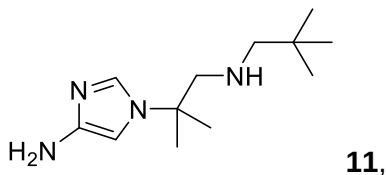


con 1,1'-carbonildiimidazol en condiciones adecuadas para formar el Compuesto 10

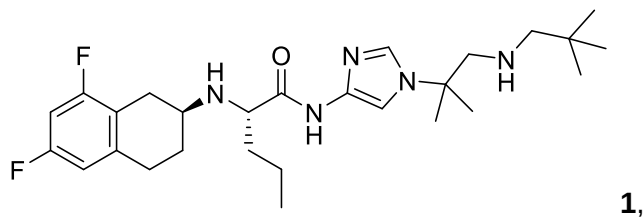


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en este documento. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de uno o más aditivos. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden bromhidrato de piridina. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden trietilamina. En algunos aspectos, el Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se usa en un proceso posterior sin aislamiento ni purificación.

[0004] Procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11**



en condiciones adecuadas para formar el Compuesto **1**



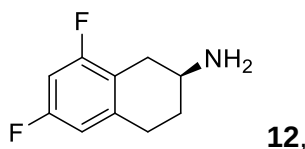
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como también se describe en este documento. En algunos aspectos, el proceso de hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el Compuesto **11** se prepara sin aislamiento ni purificación, y se hace reaccionar con el Compuesto **10**. En algunos aspectos, el Compuesto **1** no está purificado ni aislado.

[0005] En algunos aspectos, el Compuesto **1** es la base libre. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es la sal dibromhidrato. En algunos aspectos, la sal dibromhidrato del Compuesto **1** es un sólido cristalino.

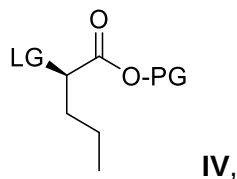
[0006] En algunos aspectos, el proceso comprende además hacer reaccionar la base libre del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso en condiciones adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el pH se ajusta de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5. En algunos aspectos, el ácido inorgánico es ácido bromhídrico.

[0007] En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal dibromhidrato.

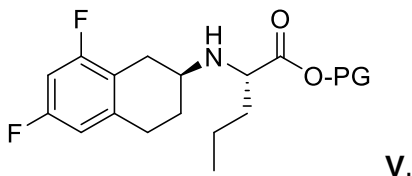
[0008] Procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto **12**



con un compuesto de Fórmula **IV**



en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula **V**

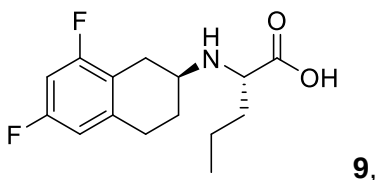


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también se describen en este documento, en donde LG es un grupo saliente y PG es un grupo protector. En algunos aspectos, LG es $-OR^2$, R^2 es $-S(=O)_2R^3$; y R^3 es alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas aspectos, R^2 es $-S(=O)_2CF_3$. En algunos aspectos, PG es un alquilo C_1-C_6 . En algunos aspectos, PG es t-butilo. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos.

[0009] En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de una base. En algunos aspectos, la base es N,N-diisopropiletilamina. En algunos aspectos, el disolvente se elimina *al vacío*.

[0010] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **V** se disuelve en un disolvente aprótico polar y un ácido inorgánico acuoso. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, se aísla una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula **V**. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula **V** mediante filtración. En algunos aspectos, el ácido inorgánico es ácido clorhídrico. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula **V** es la sal clorhidrato.

[0011] Procesos que comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un ácido inorgánico acuoso en un disolvente prótico polar, en condiciones adecuadas para formar el Compuesto **9**.



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como también se describe en este documento. En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el disolvente prótico polar es un alcohol. En algunos aspectos, el alcohol es isopropanol.

[0012] En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula **V**, o farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el pH se ajusta de aproximadamente 2,6 a aproximadamente 3,0.

[0013] En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula **V**, o farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, se aísla el Compuesto **9** o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, se aísla el Compuesto **9**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante filtración.

[0014] En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula **V**, o farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el ácido inorgánico es ácido clorhídrico.

[0015] La descripción se relaciona además con procesos para preparar el Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, haciendo reaccionar el Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con el Compuesto **11**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el proceso para preparar el Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En

algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo, o una combinación de estos.

5 **[0016]** En este documento se proporcionan procesos que comprenden hacer reaccionar la base libre del Compuesto **1**, preparada mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente, con un ácido inorgánico acuoso en condiciones adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el pH del proceso de la base libre del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5. En algunos aspectos, el ácido inorgánico es ácido bromhídrico. En algunos aspectos, se aísla la sal
10 farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal dibromhidrato.

[0017] La descripción se relaciona además con procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto **9** en un disolvente con 1,1'-carbonildiimidazol en condiciones adecuadas para formar
15 el Compuesto **10**, en donde el proceso comprende además hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** en condiciones adecuadas para formar el Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-
20 dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de uno o más aditivos. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden bromhidrato de piridina. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden trietilamina.

25 **[0018]** En algunos aspectos, el proceso comprende además hacer reaccionar la base libre del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso en condiciones adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el pH se ajusta de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5. En algunos aspectos, el ácido inorgánico acuoso es ácido bromhídrico.

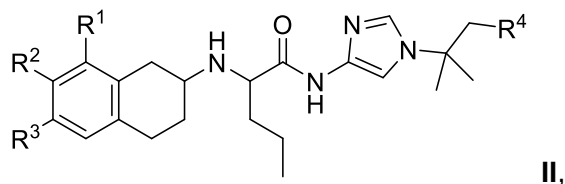
30 **[0019]** La descripción se relaciona además con procesos que comprenden hacer reaccionar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso en un alcohol. En algunos aspectos, el alcohol es isopropanol. En algunos aspectos, el pH se ajusta de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5. En algunos aspectos, se aísla una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, se aísla la sal

farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** mediante filtración. En algunos aspectos, el ácido inorgánico acuoso es ácido bromhídrico.

[0020] En algunos aspectos, el Compuesto **1** se sintetiza mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** de los procesos descritos en este documento. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal dibromhidrato.

[0021] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % de un Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más de los siguientes:

(1) 0,7 % a 0,01 % de un compuesto de Fórmula **II**:



en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor o cloro;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o cloro;

R³ se selecciona del grupo que consiste en flúor o cloro; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -OH y -N(H)CH₂C(CH₃)₃,

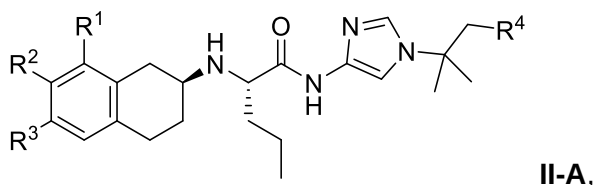
o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

(2) 0,05 % a 0,005 % de imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o

(3) 0,7 % a 0,01 % de un compuesto de Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y 0,05 % a 0,005 % de imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

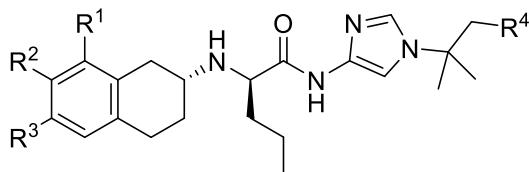
en donde el compuesto de Fórmula **II** no es el Compuesto **1**, y los porcentajes del Compuesto **1**, el compuesto de Fórmula **II** y/o imidazol se determinan mediante cromatografía líquida de alta resolución. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0022] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-A**



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-A** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-A** es una sal dibromhidrato.

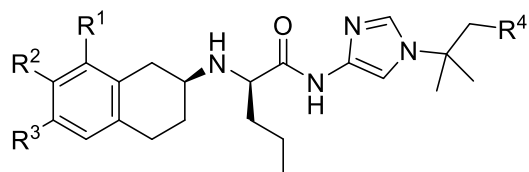
[0023] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-B**



II-B,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-B** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-B** es una sal dibromhidrato.

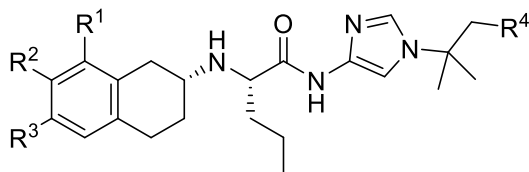
[0024] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-C**:



II-C,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-C** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-C** es una sal dibromhidrato.

[0025] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-D**



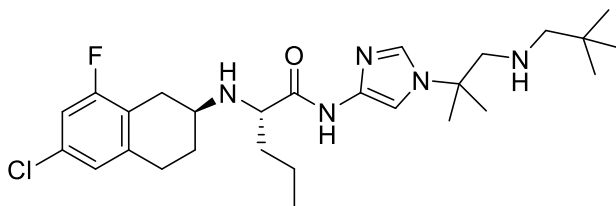
II-D,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-D** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-D** es una sal dibromhidrato.

[0026] En algunos aspectos, R^4 es $-N(H)CH_2C(CH_3)_3$. En algunos aspectos, R^4 es $-OH$. En algunos aspectos, R^1 es flúor, R^2 es hidrógeno, y R^3 es cloro. En algunos aspectos, R^1 es cloro, R^2 es hidrógeno, y R^3 es flúor. En algunos aspectos, R^1 es hidrógeno, R^2 es cloro, y R^3 es flúor. En algunos aspectos, R^1 es flúor, R^2 es hidrógeno, y R^3 es flúor.

[0027] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,6 % a 0,01 % del

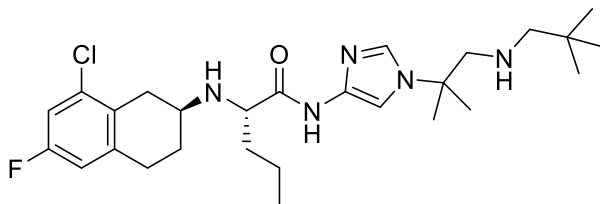
Compuesto **2**



2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **2** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **2** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

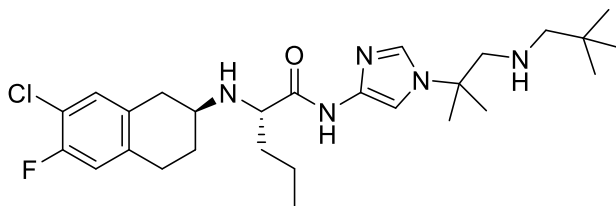
[0028] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,3 % a 0,01 % del Compuesto **3**



3,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **3** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **3** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

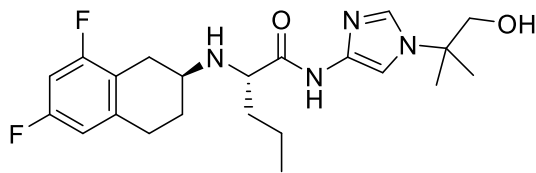
[0029] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **4**



4,

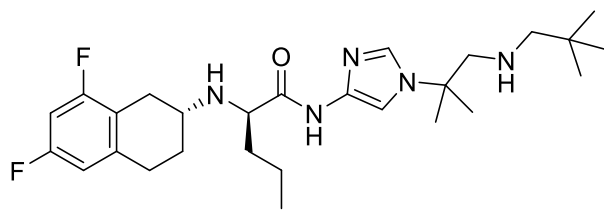
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **4** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **4** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0030] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **5**



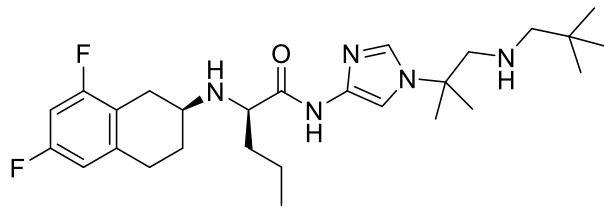
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **5** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **5** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0031] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **6**



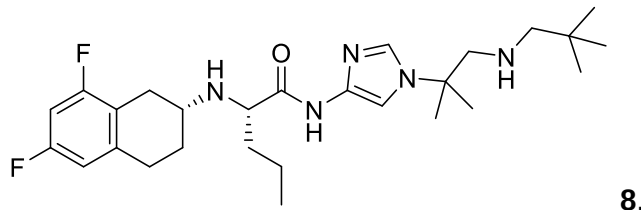
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **6** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **6** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0032] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **7**



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **7** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **7** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0033] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **8**

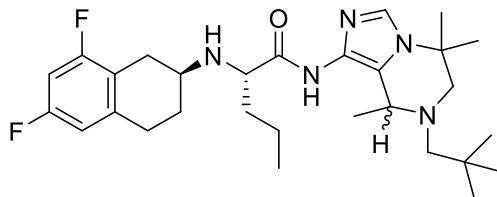


8,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **8** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **8** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0034] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 %
10 a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,05 % a 0,005 % de imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el imidazol es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0035] La descripción se relaciona además con procesos para preparar una composición
15 con un agente activo susceptible a la oxidación que está sustancialmente libre del Compuesto **13**.



13,

que comprende los pasos de disolver el Compuesto **11** en un disolvente y combinar la solución del Compuesto **11** con el Compuesto **9** para formar una mezcla que se trata con ácido bromhídrico. En algunos aspectos, el agente activo susceptible a la oxidación es una sal bromhidrato del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el agente activo susceptible a la oxidación es una sal dibromhidrato del Compuesto **1**.

[0036] En algunos aspectos, el disolvente usado para disolver el Compuesto **11** es un alcohol de la fórmula R-OH, en donde R es un alquilo, con la condición de que R no sea etilo. En algunos aspectos, el disolvente es un alcohol primario distinto del etanol. En algunos aspectos, el
25 disolvente es un alcohol secundario. En algunos aspectos, el disolvente es un alcohol terciario. En algunos aspectos, el disolvente es 2-metilpropan-1-ol. En algunos aspectos, el disolvente es

propanol. En algunos aspectos, el disolvente es isopropanol. En algunos aspectos, la mezcla se calienta a 0-5 °C durante el tratamiento con ácido bromhídrico.

[0037] En algunos aspectos, la mezcla se mantiene a un pH inferior a 6. En algunos aspectos, la mezcla se mantiene a un pH inferior a 3.

5 **[0038]** La descripción se relaciona además con procesos para preparar una composición del Compuesto **1**, que está esencialmente libre del Compuesto **13**, que comprende los pasos de combinar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** para formar una mezcla que se trata con ácido bromhídrico en un disolvente. En algunos aspectos, la composición del Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, la composición del Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

10 **[0039]** En algunos aspectos, el Compuesto **1** se sintetiza mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones y abreviaturas

15 **[0040]** Como se usó anteriormente, y se usará a lo largo de la descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

[0041] A menos que se indique otra cosa, los términos "un" y "una" y "el" y "la" y referencias similares utilizadas en el contexto de la descripción de un aspecto particular de la solicitud (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) pueden interpretarse en el sentido de que
20 abarcan tanto el singular como el plural. La enumeración de los rangos de valores en este documento tiene simplemente por objeto servir como un proceso abreviado de referencia individual a cada uno de los valores distintos comprendidos en el rango. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en este documento.

25 **[0042]** El término "alquilo" significa cualquier grupo de hidrocarburos monovalente, saturado, recto, ramificado o cíclico. Ejemplos de grupos "alquilo" incluyen metilo, etilo, isopropilo y similares.

[0043] El término "haloalquilo", tal como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

[0044] El término "sustituido" se refiere a la sustitución independiente de uno o más átomos
30 de hidrógeno en el resto sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes como se especifica para un grupo particular. En general, un sustituyente distinto de hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda unirse a un átomo del resto dado que se especifica para ser sustituido.

[0045] El término "grupo saliente", tal como se usa en este documento, se refiere al grupo que sale con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico. Los grupos salientes comunes son haluros, tales como Cl^- , Br^- e I^- , y ésteres de sulfonato, tales como el tosilato (TsO^-).

[0046] El término "grupo protector", tal como se usa en este documento, se refiere al grupo que bloquea, es decir, protege, la funcionalidad de amina mientras que las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales o partes de la molécula. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con la selección, unión y escisión de grupos protectores y apreciarán que se conocen diferentes grupos protectores en la técnica, la idoneidad de un grupo protector u otro depende del esquema sintético particular planificado. Los tratados sobre el tema están disponibles para su consulta, tales como Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5.º Ed., J. Wiley & Sons, Inc., NY, 2014. Los grupos protectores adecuados incluyen grupos carbobenciloxi (Cbz), *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn).

[0047] El término "base", tal como se usa en este documento, se refiere a un aceptor de protones orgánico. Las bases ilustrativas incluyen aminas terciarias no nucleofílicas, por ejemplo, NEt_3 , N,N-Diisopropiletilamina y grupos heteroaromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina, y derivados de piridina, por ejemplo, 2,4,6-trimetilpiridina.

[0048] Los términos "aislado", "aislamiento" y "que aísla", tal como se usan en este documento, significan que una sustancia permanece sola o separada de una solución.

[0049] Los términos "purificar", "purificación" y "que purifica", tal como se usan en este documento, significan la eliminación de contaminantes en una sustancia de interés, *por ejemplo*, Compuesto **1**.

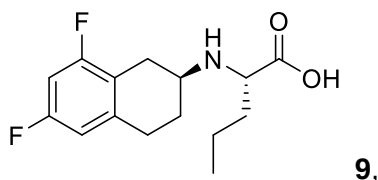
Síntesis de Nirogacestat

[0050] En este documento se describen procesos que comprenden hacer reaccionar un resto de novalina con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) para formar un anhídrido activado. Luego, el proceso puede seguirse acoplando el anhídrido activado con una imidazolamina para producir nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este (*por ejemplo*, dibromhidrato). Esta reacción de acoplamiento minimiza cualquier pérdida de la integridad estereoquímica del resto de norvalina mediante el la amortiguación de CDI con bromhidrato de piridina. Todos los pasos evitan tratamientos y destilaciones acuosas al tiempo que permiten cristalizaciones fáciles. El aislamiento de nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este (*por ejemplo*, dibromhidrato) está bien diseñado y proporciona material cristalino con alto rendimiento y pureza.

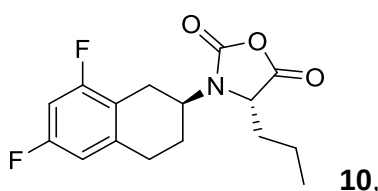
[0051] La descripción también se relaciona con procesos para preparar el Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este (*por ejemplo*, dibromhidrato), que comprende hacer

reaccionar un resto de novalina directamente con una imidazolamina en presencia de un alcohol distinto del etanol para producir nirogacestat. Este proceso limita las impurezas en el producto final de nirogacestat.

[0052] Procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto **9**



con 1,1'-carbonildiimidazol en condiciones adecuadas para formar el Compuesto **10**



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en este documento. En algunos aspectos, el 1,1'-carbonildiimidazol está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del Compuesto **9**. En algunos aspectos, el 1,1'-carbonildiimidazol está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 1,1 equivalentes del Compuesto **9**.

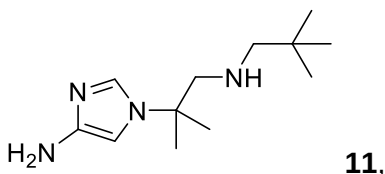
[0053] En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es acetonitrilo.

[0054] En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de uno o más aditivos. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprende bromhidrato de piridina. En algunos aspectos, el bromhidrato de piridina está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes del Compuesto **9**. En algunos aspectos, el bromhidrato de piridina está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 2,1 equivalentes del Compuesto **9**. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprende trietilamina. En algunos aspectos, la trietilamina está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1 equivalente del Compuesto **9**. En algunos aspectos, la trietilamina está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 0,7 equivalentes del Compuesto **9**.

[0055] En algunos aspectos, el proceso para preparar el Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En algunos aspectos, el proceso para preparar el Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, demora aproximadamente cuatro horas.

5 **[0056]** En algunos aspectos, se toma una muestra del proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para análisis por HPLC. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se detiene cuando el % de área en HPLC del Compuesto **9** es inferior a 10,0 % de área. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se detiene cuando el % de área en HPLC del Compuesto **9** es inferior a 2,0 % de área. En algunos aspectos, la diferencia entre dos análisis de HPLC consecutivos del Compuesto **9** es inferior a 0,5 % de área. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se enfría a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente -5 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se enfría a una temperatura de aproximadamente -7 °C. En algunos aspectos, el Compuesto **10** se usa en un proceso posterior sin aislamiento ni purificación.

15 **[0057]** La descripción se relaciona con procesos que comprenden hacer reaccionar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **11**



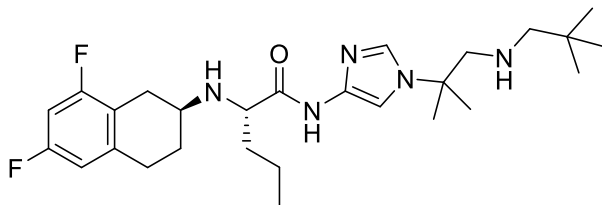
20 con una base en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **11** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **11** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **11** es una base libre. En algunos aspectos, la base se selecciona del grupo que consiste en trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina. En algunos aspectos, la base es trietilamina. En algunos aspectos, la trietilamina está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes del Compuesto **11**. En algunos aspectos, la trietilamina está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 3,1 equivalentes del Compuesto **11**. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es acetonitrilo. En algunos aspectos, el proceso para preparar el Compuesto **11**, o

25

30

una base libre de este, se produce a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente -5 °C. En algunos aspectos, el proceso para preparar el Compuesto **11**, o una base libre de este, se produce a una temperatura de aproximadamente -7 °C. En algunos aspectos, el Compuesto **11** se usa en un proceso posterior sin aislamiento ni purificación.

- 5 **[0058]** Procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** en condiciones adecuadas para formar el Compuesto **1**

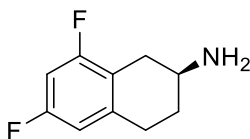


- o una sal farmacéuticamente aceptable de este también se describen en este documento. En algunos aspectos, el Compuesto **11** es una base libre. En algunos aspectos, el Compuesto **11** está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del Compuesto **10**. En algunos aspectos, el Compuesto **11** está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes del Compuesto **10**. En algunos aspectos, el proceso de hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es acetonitrilo. En algunos aspectos, el proceso de hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** se produce a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 0 °C. En algunos aspectos, el proceso de hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** se produce a una temperatura de aproximadamente -7 °C. En algunos aspectos, el proceso de hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** demora aproximadamente seis horas. En algunos aspectos, se toma una muestra del proceso de hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** para análisis por HPLC. En algunos aspectos, el proceso para hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** se detiene cuando el % de área en HPLC del Compuesto **10** es inferior a 5,0 % de área. En algunos aspectos, el proceso para hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** se detiene cuando el % de área en HPLC del Compuesto **10** es inferior a 1,0 % de área. En algunos aspectos, la diferencia entre dos análisis de HPLC consecutivos del Compuesto **10** es inferior a 0,5 % de área. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una base libre. En algunos aspectos, el Compuesto **1** no está purificado ni aislado.

[0059] El proceso comprende además hacer reaccionar la base libre del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso en condiciones adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el ácido inorgánico es ácido bromhídrico. En algunos aspectos, el ácido bromhídrico está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes del Compuesto **10**. En algunos aspectos, el ácido bromhídrico está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 7,5 equivalentes del Compuesto **10**.

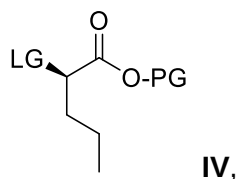
[0060] En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se produce a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se produce a una temperatura de aproximadamente 40 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se produce en presencia de uno o más aditivos. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden trietilamina. En algunos aspectos, el pH del proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se ajusta de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5. En algunos aspectos, se añaden los núcleos de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, la cantidad de los núcleos es aproximadamente 0,1 % en peso. En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se enfría a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 0 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se enfría a una temperatura de aproximadamente -5 °C. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** como un sólido cristalino. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

[0061] Procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto **12**

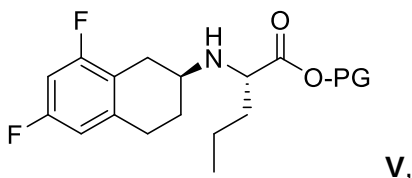


12,

con un compuesto de Fórmula **IV**



en condiciones para formar un compuesto de Fórmula **V**



o una sal farmacéuticamente aceptable de este también se describen en este documento, en donde

5 LG es un grupo saliente; y PG es un grupo protector. En algunos aspectos, LG es $-OR^2$; R^2 es $-S(=O)_2R^3$; y R^3 es alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas aspectos, R^2 es $-S(=O)_2CF_3$. En algunos aspectos, PG es un alquilo C_1-C_6 . En algunos aspectos, PG es t-butilo. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En

10 algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es diclorometano, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es diclorometano. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce a una temperatura de

15 aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce a una temperatura de aproximadamente 30 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, demora aproximadamente diez horas. En algunos aspectos, se toman muestras del proceso de formación

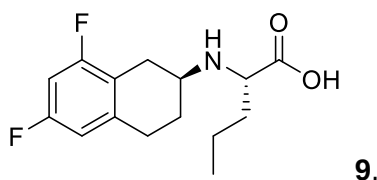
20 de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para análisis por HPLC. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se detiene cuando el % de área en HPLC del Compuesto **12** es inferior a 2,0 % de área. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se detiene cuando el % de área en

25 HPLC del Compuesto **12** es inferior a 1,0 % de área. En algunos aspectos, la diferencia entre dos análisis de HPLC consecutivos del Compuesto **12** es inferior a 0,5 % de área.

[0062] En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de una base. En algunos aspectos, la base es N,N-diisopropiletilamina. En algunos aspectos, el disolvente se elimina *al vacío*.

[0063] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula V se disuelve en un disolvente aprótico polar y un ácido inorgánico acuoso. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es 1,4-dioxano. En algunos aspectos, el ácido inorgánico es ácido clorhídrico. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación de un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, demora de aproximadamente 1 a 2 horas. En algunos aspectos, se aísla una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula V. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula V mediante filtración. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula V es una sal clorhidrato.

[0064] Procesos que comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un ácido inorgánico acuoso en un disolvente prótico polar, en condiciones adecuadas para formar el Compuesto 9.



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como también se describe en este documento. En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el disolvente prótico polar es un alcohol. En algunos aspectos, el alcohol es isopropanol. En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el ácido inorgánico es ácido clorhídrico. En algunos aspectos, el ácido clorhídrico está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes de la Fórmula V. En algunos aspectos, el ácido clorhídrico está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 4,1 equivalentes de la Fórmula V.

[0065] En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto 9 se produce a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C. En algunos aspectos, el proceso

de formación del Compuesto **9** se produce a una temperatura de aproximadamente 58 °C a aproximadamente 62 °C. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **9** se produce a una temperatura de aproximadamente 63 °C a aproximadamente 67 °C. En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el pH se ajusta de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,6. En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el pH se ajusta de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,5. En algunos aspectos, en el proceso en el que un compuesto de Fórmula **V**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se hace reaccionar con un ácido inorgánico acuoso, el pH se ajusta de aproximadamente 2,6 a aproximadamente 3,0. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **9** se produce en presencia de uno o más aditivos. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden hidróxido de sodio. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **9** se enfría a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C. En algunos aspectos, se aísla el Compuesto **9**, o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, se aísla el Compuesto **9**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante filtración.

[0066] La descripción se relaciona además con procesos para preparar el Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, haciendo reaccionar el Compuesto **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con el Compuesto **11**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el proceso para preparar el Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es acetonitrilo.

[0067] En este documento se proporcionan procesos que comprenden hacer reaccionar la base libre del Compuesto **1**, preparada mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente, con un ácido inorgánico acuoso en condiciones adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el pH del proceso de la base libre del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5. En algunos aspectos, el ácido inorgánico es ácido bromhídrico. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal dibromhidrato.

[0068] La descripción se relaciona además con procesos que comprenden hacer reaccionar el Compuesto **9** en un disolvente con 1,1'-carbonildiimidazol en condiciones adecuadas para formar el Compuesto **10**, en donde el proceso comprende además hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** en condiciones adecuadas para formar el Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el proceso de formación del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de un disolvente aprótico polar. En algunos aspectos, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, o una combinación de estos. En algunos aspectos, el proceso del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se produce en presencia de uno o más aditivos. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden bromhidrato de piridina. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden trietilamina. En algunos aspectos, el proceso comprende además hacer reaccionar la base libre del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso en condiciones adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el pH se ajusta de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5. En algunos aspectos, el ácido inorgánico acuoso es ácido bromhídrico.

[0069] La descripción se relaciona además con procesos que comprenden hacer reaccionar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** con un ácido inorgánico acuoso en un alcohol. En algunos aspectos, el alcohol es isopropanol. En algunos aspectos, el ácido inorgánico acuoso es ácido bromhídrico. En algunos aspectos, el ácido bromhídrico está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el ácido bromhídrico está presente en el proceso en una cantidad de aproximadamente 2 equivalentes de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**.

[0070] En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se produce en presencia de uno o más aditivos. En algunos aspectos, el uno o más aditivos comprenden trietilamina. En algunos aspectos, el pH del proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5.

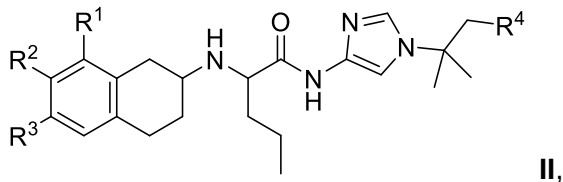
[0071] En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** se produce a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C. En algunos aspectos, se añaden los núcleos de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, la cantidad de los núcleos es aproximadamente 0,5 % en peso. En algunos aspectos, el proceso de formación de una sal farmacéuticamente

aceptable del Compuesto **1** se enfría de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C. En algunos aspectos, se aísla una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** como un sólido cristalino. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** mediante filtración.

5 **[0072]** En algunos aspectos, el Compuesto **1** se sintetiza mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente. En algunos aspectos, se aísla la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** de los procesos descritos en este documento. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1** es la sal dibromhidrato.

10 **[0073]** La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % de un Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más de los siguientes:

(1) 0,7 % a 0,01 % de un compuesto de Fórmula II



15 en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor o cloro;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o cloro;

R³ se selecciona del grupo que consiste en flúor o cloro; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -OH y -N(H)CH₂C(CH₃)₃,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

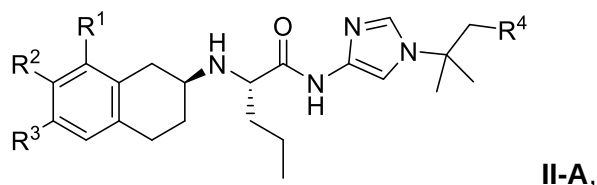
(2) 0,05 % a 0,005 % de imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o

(3) 0,7 % a 0,01 % de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y 0,05 % a 0,005 % de imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde el compuesto de Fórmula II no es el Compuesto **1**, y los porcentajes del Compuesto **1**, el

25 compuesto de Fórmula II y/o imidazol se determinan mediante cromatografía líquida de alta resolución. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula II es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

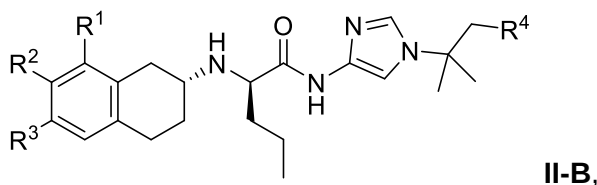
[0074] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-A



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-A** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-A** es una sal dibromhidrato.

5

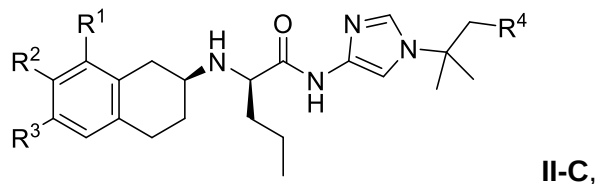
[0075] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-B**



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-B** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-B** es una sal dibromhidrato.

10

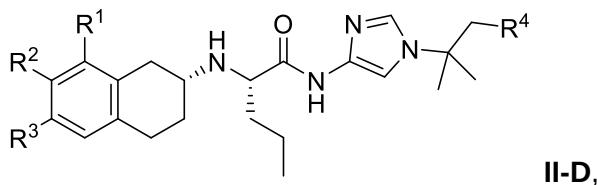
[0076] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-C**



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-C** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-C** es una sal dibromhidrato.

15

[0077] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-D**



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-D** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula **II-D** es una sal dibromhidrato.

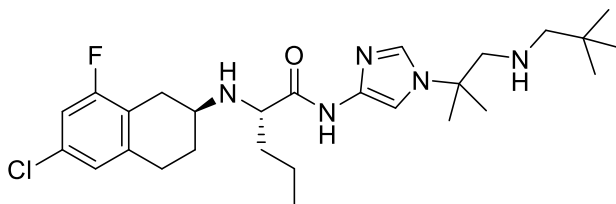
20

[0078] En algunos aspectos, R^4 es $-N(H)CH_2C(CH_3)_3$. En algunos aspectos, R^4 es $-OH$. En algunos aspectos, R^1 es flúor, R^2 es hidrógeno, y R^3 es cloro. En algunos aspectos, R^1 es cloro, R^2

es hidrógeno, y R^3 es flúor. En algunos aspectos, R^1 es hidrógeno, R^2 es cloro, y R^3 es flúor. En algunos aspectos, R^1 es flúor, R^2 es hidrógeno, y R^3 es flúor.

[0079] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,6 % a 0,01 % del

5 Compuesto **2**

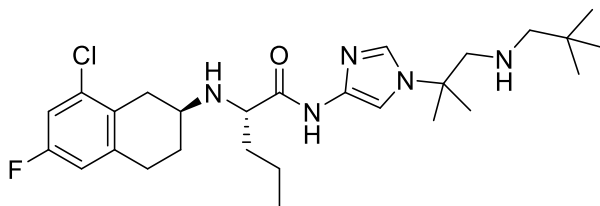


2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **2** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **2** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

10

[0080] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,3 % a 0,01 % del Compuesto **3**



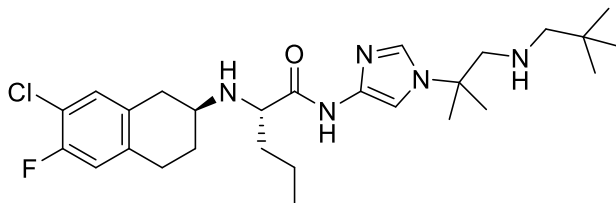
3,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **3** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **3** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

15

[0081] La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **4**

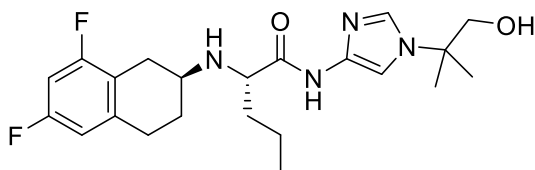
20



4,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **4** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **4** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

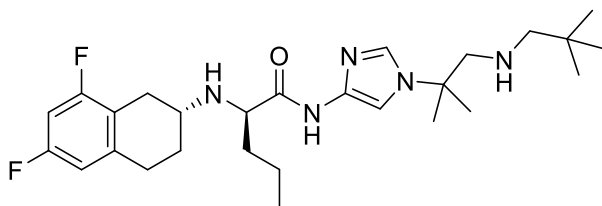
- 5 **[0082]** La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **5**



5,

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **5** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **5** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

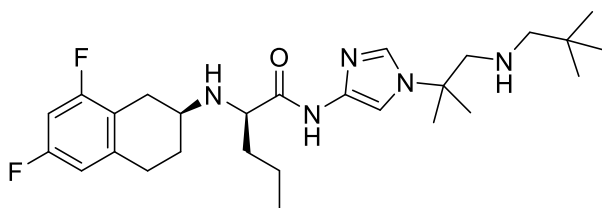
- 15 **[0083]** La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **6**



6,

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **6** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **6** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

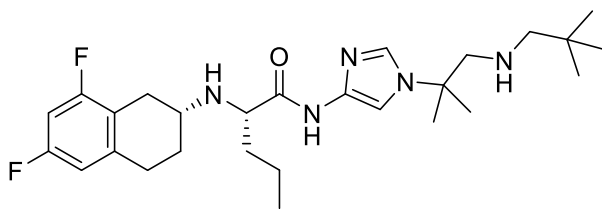
- [0084]** La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **7**



7,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **7** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **7** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

- 5 **[0085]** La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,5 % a 0,01 % del Compuesto **8**

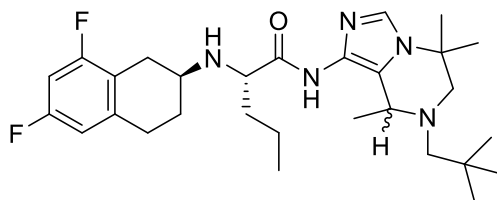


8,

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el Compuesto **8** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **8** es una sal dibromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

- 15 **[0086]** La descripción se relaciona además con composiciones que comprenden de 98,0 % a 99,9 % del Compuesto **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de 0,05 % a 0,005 % de imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el imidazol es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal bromhidrato. En algunos aspectos, el Compuesto **1** es una sal dibromhidrato.

- [0087]** La descripción se relaciona además con procesos para preparar una composición con un agente activo susceptible a la oxidación que está sustancialmente libre del Compuesto **13**.



13,

- 20 que comprende los pasos de disolver el Compuesto **11** en un disolvente y combinar la solución del Compuesto **11** con el Compuesto **9** para formar una mezcla que se trata con ácido bromhídrico. En algunos aspectos, el agente activo susceptible a la oxidación es una sal bromhidrato del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el agente activo susceptible a la oxidación es una sal dibromhidrato del Compuesto **1**.
- 25

- [0088]** En algunos aspectos, el disolvente usado para disolver el Compuesto **11** es un alcohol de la fórmula R-OH, en donde R es un alquilo, con la condición de que R no sea etilo. En

algunos aspectos, el disolvente es un alcohol primario, distinto del etanol. En algunos aspectos, el disolvente es un alcohol secundario. En algunos aspectos, el disolvente es un alcohol terciario. En algunos aspectos, el disolvente es 2-metilpropan-1-ol. En algunos aspectos, el disolvente es propanol. En algunos aspectos, el disolvente es isopropanol. En algunos aspectos, la mezcla se calienta a 0-5 °C durante el tratamiento con ácido bromhídrico.

[0089] En algunos aspectos, la mezcla se mantiene a un pH inferior a 6. En algunos aspectos, la mezcla se mantiene a un pH inferior a 3.

[0090] La descripción se relaciona además con procesos para preparar una composición del Compuesto **1**, que está esencialmente libre del Compuesto **13**, que comprende los pasos de combinar el Compuesto **10** con el Compuesto **11** para formar una mezcla que se trata con ácido bromhídrico en un disolvente. En algunos aspectos, el agente activo susceptible a la oxidación es una sal bromhidrato del Compuesto **1**. En algunos aspectos, el agente activo susceptible a la oxidación es una sal dibromhidrato del Compuesto **1**.

[0091] En algunos aspectos, el Compuesto **1** se sintetiza mediante uno cualquiera de los procesos descritos anteriormente.

EJEMPLOS

[0092] Los siguientes ejemplos sintéticos son ilustrativos, pero no limitantes, de los métodos descritos en este documento. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que normalmente se encuentran en el campo, y que son obvias para los expertos en la técnica, están dentro del espíritu y alcance de la invención.

EJEMPLO SINTÉTICO 1

[0093] Se añade la Fórmula V con grupo protector *terc*-butilo (1,0 equivalente) a isopropanol y agua y se hace reaccionar con ácido clorhídrico acuoso (~4,1 equivalentes) a aproximadamente 58-62 °C para producir el Compuesto 9. El pH de la solución se ajusta (~0,2-0,6) con hidróxido de sodio, se calienta a aproximadamente 65 °C y se ajusta el pH nuevamente a aproximadamente 1,2-2,5. La solución se enfría (~15-20 °C) y se ajusta a un pH final de aproximadamente 2,6-3,0 para cristalizar el producto. El Compuesto 9 se filtra, se lava con agua e isopropanol y se seca (<75 °C).

EJEMPLO SINTÉTICO 2

[0094] Se añade el Compuesto 9 a acetonitrilo y bromhidrato de piridina (~2,1 equivalentes). Se añade 1,1'-carbonildiimidazol (~1,1 equivalentes) y la mezcla se calienta (~20-30 °C) para

proporcionar el Compuesto 10. Se añade trietilamina (~0,7 equivalentes) y acetonitrilo, y la mezcla se enfría (~ -7 °C) y se lleva al siguiente paso.

EJEMPLO SINTÉTICO 3

- 5 **[0095]** Se añade una sal dibromhidrato del Compuesto 11 (~1 equivalente) a acetonitrilo y se convierte en la base libre del Compuesto 11 con la adición de trietilamina (~3,1 equivalentes) a aproximadamente -7 °C. Esta solución se lleva al siguiente paso.

EJEMPLO SINTÉTICO 4

- 10 **[0096]** La solución del Compuesto 11 (~1,20 equivalentes) se combina con la solución del Compuesto 10 (~1 equivalente) a aproximadamente -7 °C para producir una sal dibromhidrato del Compuesto 1. La mezcla de reacción se trata con ácido bromhídrico acuoso (~7,5 equivalentes) y se calienta a aproximadamente 40 °C. Se añade trietilamina para obtener un pH de la mezcla final de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5. Se añaden los núcleos de una sal dibromhidrato del
- 15 Compuesto 1 (~0,1 % en peso) y la mezcla se enfría (~-5 °C) para cristalizar el producto. Los sólidos brutos de una sal dibromhidrato del Compuesto 1 se filtran, se lavan con agua y acetonitrilo y se secan (~40-50 °C).

EJEMPLO SINTÉTICO 5

- 20 **[0097]** El compuesto bruto de una sal dibromhidrato del Compuesto 1 (~1 equivalente) se disuelve en isopropanol y agua con ácido bromhídrico acuoso (~2 equivalentes). Esta solución se calienta (de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 °C), se neutraliza con trietilamina (~1 equivalente) y se añaden los núcleos de una sal dibromhidrato del Compuesto 1 (~0,5 % en peso). Se añade trietilamina diluida en isopropanol en porciones hasta alcanzar el pH objetivo (~3-3,5). La
- 25 solución se enfría (~-5-15 °C) para cristalizar el producto. Los sólidos del bromhidrato de nirogacestat (*por ejemplo*, dibromhidrato de nirogacestat) se filtran, se lavan con isopropanol preenfriado (~-8-12 °C) y se secan (≤65 °C).

EJEMPLO SINTÉTICO 6

- 30 **[0098]** Se evacuó un reactor seco y limpio y luego se llenó con nitrógeno. Se cargaron en el reactor éter metil *terc*-butílico (MTBE) y agua purificada a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C. La mezcla se burbujeó con nitrógeno bajo la superficie para desgasificarla. A 15~25 °C, se añadió a la mezcla la sal hidrogenofosfato del Compuesto 12 (~1 equivalente) a través de un embudo de adición de sólidos y se agitó durante aproximadamente 0,5

a aproximadamente 1 hora. A una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C, se añadió a la mezcla una solución de hidróxido de sodio (~2 equivalentes). Se tomaron muestras de la mezcla para determinar el pH hasta que el pH fue ≥ 11 . La mezcla se filtró. Los residuos de filtración se lavaron con MTBE. El filtrado se dejó reposar durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas, luego se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase acuosa se lavó con MTBE dos veces, cada vez se agitó durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 hora y se dejó reposar durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas, luego se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua purificada a una temperatura de aproximadamente 15 y aproximadamente 25 °C. Luego, la fase orgánica se concentró a una temperatura ≤ 40 °C a presión reducida hasta que quedaron de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 L. Se tomaron muestras de la mezcla para el análisis Karl Fischer (KF) ($KF \leq 0,1$ %). Se sintetizó la base libre del Compuesto **12**.

[0099] Se añadió diclorometano (DCM) al reactor a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 20 a aproximadamente 30 min.

[0100] Se añadió DCM a un segundo reactor a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C, y se tomaron muestras de la mezcla para análisis KF ($KF \leq 0,1$ %). Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (aproximadamente 3,4 equivalentes) y (R)-2-hidroxipentanoato de *terc*-butilo (aproximadamente 1,7 equivalentes) al segundo reactor a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C, y luego la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 a aproximadamente 20 min. La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente -20 a aproximadamente -30 °C.

[0101] DCM se añadió en un tercer reactor de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C, se tomaron muestras de la mezcla para análisis KF ($KF \leq 0,1$ %). Se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (aproximadamente 2 equivalentes) al tercer reactor a aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C mediante una bomba, y luego la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 a aproximadamente 20 min. Luego, la solución de DCM preparada con anhídrido trifluorometansulfónico (anhídrido trifluorometansulfónico:DCM = 1:6,4 equivalentes) se añadió al segundo reactor a -20~-30 °C con agitación. La mezcla se dejó reaccionar a una temperatura de aproximadamente -20 a aproximadamente -30 °C. Después de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 hora, se tomaron muestras de la mezcla cada aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas para análisis por HPLC, hasta que el % de área de (R)-2-hidroxipentanoato de *terc*-butilo fue $\leq 3,0$ % de área. Se sintetizó un compuesto de Fórmula IV, con grupo saliente como trifluorometanosulfonato y grupo protector como *terc*-butilo.

[0102] La solución de la base libre del Compuesto **12** se añadió a la solución del compuesto de Fórmula IV a una velocidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 kg/h a una temperatura de aproximadamente -20 a aproximadamente -30 °C. La mezcla se calentó a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 °C. Después de aproximadamente 10 horas, se tomaron muestras de la mezcla aproximadamente cada 4 a 6 horas para análisis por HPLC hasta que el % de área de la base libre del Compuesto **12** fue $\leq 2,0$ % de área o la diferencia entre dos muestras consecutivas fue $\leq 0,5$ %. Se añadió a la mezcla una solución de bicarbonato de potasio (aproximadamente 5,0 equivalentes) a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 °C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 hora. La mezcla se transfirió a un reactor de acero inoxidable. La mezcla se agitó durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 hora a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 °C, se dejó reposar durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 hora, después se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se concentró a una temperatura ≤ 40 °C a presión reducida hasta que quedaron de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 L. Se añadió 1,4-dioxano (aproximadamente 10,0 equivalentes) a la fase orgánica a una temperatura ≤ 40 °C. La mezcla se concentró a una temperatura ≤ 40 °C a presión reducida hasta que quedaron de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 L. Se tomaron muestras de la mezcla para el análisis del residuo de DCM hasta que el residuo de DCM fue ≤ 1 %. Se añadió 1,4-dioxano adicional (aproximadamente 10,0 equivalentes) a la mezcla a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C y se agitó durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 hora. Después, la mezcla se filtró. Los residuos de filtración se lavaron con 1,4-dioxano. El filtrado se transfirió a un reactor a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C y luego la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 a aproximadamente 20 min. Se añadió agua purificada (aproximadamente 6,0 equivalentes) a la mezcla a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C. La mezcla se ajustó hasta que KF fue de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % y luego se agitó durante aproximadamente 10 a aproximadamente 20 min. Se añadió a la mezcla una solución de HCl 4 M/dioxano (aproximadamente 2 equivalentes de HCl) a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C. La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C para la cristalización. Después de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, se tomaron muestras de la mezcla para análisis por HPLC hasta que el líquido madre del compuesto de Fórmula V con un grupo protector *terc*-butilo fue $\leq 0,8$ % en peso o la diferencia entre dos muestras consecutivas fue $\leq 0,3$ %. Se filtró la suspensión de la mezcla. Los residuos de filtración se enjuagaron con 1,4-dioxano tres veces y después los residuos de filtración se

enjuagaron dos veces con n-heptano. El sólido se secó a una temperatura de aproximadamente 40~50 °C. 10 horas más tarde, se tomaron muestras del sólido cada 3~6 horas hasta que el residuo de 1,4-dioxano fuera $\leq 0,5$ % y el residuo de n-heptano fuera $\leq 0,5$ %. Después del secado, el sólido se enfrió a 15~25 °C. Se sintetizó la sal clorhidrato de un compuesto de Fórmula V, con un grupo protector *terc*-butilo.

EJEMPLO SINTÉTICO 7

[0103] Para obtener el Compuesto 1, se puede añadir el Compuesto 9 a acetonitrilo y bromhidrato de piridina (~2,1 equivalentes). Después se puede añadir 1,1'-carbonildiimidazol (~1,07 equivalentes) y la mezcla se calienta (~20-30 °C) para proporcionar el Compuesto 10. Después se añade trietilamina (~0,66 equivalentes) y acetonitrilo, y la mezcla se enfría (~ -7°C). Luego, la mezcla se combina con una solución del Compuesto 11 (1,20 equivalentes) a aproximadamente -7 °C para producir el Compuesto 1. Luego, la mezcla de reacción se trata con ácido bromhídrico acuoso (~7,5 equivalentes) y se calienta a aproximadamente 40 °C. Se puede añadir trietilamina para obtener un pH de la mezcla final de aproximadamente 1-1,5. Se pueden añadir núcleos del Compuesto 1 (~0,1 % en peso) y la mezcla se enfría (~5 °C) para cristalizar el producto. Luego se filtra el Compuesto 1 sólido bruto, se lava con agua y acetonitrilo y se seca (~40-50 °C). A continuación, el Compuesto 1 bruto (1,0 equivalente) se puede disolver en isopropanol y agua con ácido bromhídrico acuoso (2,0 equivalentes). Esta solución se puede calentar (~40-50 °C), neutralizar con trietilamina (1,0 equivalente) y agregar nuevamente núcleos del Compuesto 1 (~0,5 % en peso). La trietilamina diluida en isopropanol después se añadió en porciones hasta que se alcanzó el pH objetivo (~3-3,5). La solución se enfría (~5-15 °C) para cristalizar el producto. Luego se filtra el Compuesto 1, se lava con isopropanol preenfriado (~8-12 °C) y se seca (≤ 65 °C).