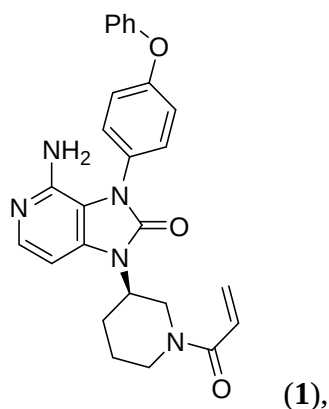


FORMAS CRISTALINAS DE (R)-1-(1-ACRILILPIPERIDIN-3-IL)-4-AMINO-3-(4-FENOXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-C]PIRIDIN-2(3H)-ONA Y DERIVADOS DE LOS MISMOS

DESCRIPCIÓN.

CAMPO.

[0001] Se divulgan en la presente solicitud formas cristalinas de (R)-1-(1-acrililpiperidin-3-il)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona base libre (también referida en este documento como Compuesto (1)), que tiene la estructura:



[0002] así como sus derivados y sus formas. El Compuesto (1) y sus sales y formas en estado sólido del mismo son potentes inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton ("BTK") y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos resultantes de un exceso de señalización de BTK.

ANTECEDENTES.

[0003] Un factor en la evaluación de la idoneidad de un compuesto como agente terapéutico es si el compuesto se puede sintetizar de una manera que se pueda fabricar y aislar a gran escala, con mínimos desechos de producto e impurezas. Este factor se considera con frecuencia al revisar la idoneidad de un proceso a escala de mesada para hacer las cantidades más grandes necesarias

para la producción comercial. Por ejemplo, el Compuesto (1) y un método para su preparación se describen en el Ejemplo 3 de la Patente de EE. UU. Nro. 9.688.676, adjunta:

[0004] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó (R)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.), DCM-CH₃OH (6 mL), TEA (113 mg, 1,12 mmol, 3,00 equiv.). Esto fue seguido de la adición de cloruro de prop-2-enoílo (40,1 mg, 0,44 mmol, 1,20 equiv.), gota a gota, con agitación a 0°C durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (30:1). El producto bruto (100 mg) fue purificado por HPLC (cromatografía de alto rendimiento, conforme a sus siglas en inglés) preparativa, con las siguientes condiciones (Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % TFA y ACN (25,0 % ACN hasta 45,0 % en 8 min). Como se indicó anteriormente, esta síntesis proporciona 100 mg de Compuesto (1) bruto, que debe purificarse mediante cromatografía en columna, a fin de lograr 54,5 mg de Compuesto (1) purificado.

[0005] Otro aspecto deseable por lograr es que el compuesto como agente terapéutico pueda administrarse en una forma que sea fácilmente absorbida por el organismo, y también, que sea estable en condiciones de almacenamiento. La sustancia farmacéuticamente activa utilizada para preparar el tratamiento debe ser lo más pura posible, y debe garantizarse su estabilidad en el almacenamiento a largo plazo en diversas condiciones ambientales. Estas propiedades son útiles para evitar la aparición de productos de degradación no deseados en las composiciones farmacéuticas, cuyos productos de degradación pueden ser potencialmente tóxicos, o simplemente, pueden producir la reducción de la potencia de la composición.

[0006] Una preocupación principal para la fabricación a gran escala de compuestos farmacéuticos es que la sustancia activa debe tener una morfología cristalina estable para garantizar parámetros de procesamiento consistentes y calidad farmacéutica. Si se utiliza una forma cristalina inestable, la morfología de los cristales puede cambiar durante la fabricación y/o el almacenamiento, lo que produce problemas de control de calidad e irregularidades de la formulación. Dicho cambio puede afectar la reproducibilidad del proceso de fabricación y, por lo tanto, dar lugar a formulaciones finales que no cumplan los requisitos estrictos y de alta calidad

impuestos sobre las formulaciones de composiciones farmacéuticas. En este sentido, en general, debe tenerse en cuenta que cualquier cambio en el estado sólido de una composición farmacéutica que pueda mejorar su estabilidad física y química otorga una ventaja significativa sobre formas menos estables del mismo fármaco.

[0007] Cuando un compuesto cristaliza a partir de una solución o suspensión, puede cristalizar con diferentes disposiciones de entramado espacial, una propiedad denominada "polimorfismo". Cada una de las formas de cristal es un "polimorfo". Aunque los polimorfos de una sustancia dada tienen la misma composición química, pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad, disociación, densidad real, disolución, punto de fusión, forma de cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y/o estabilidad en estado sólido.

BREVE SÍNTESIS.

[0008] De acuerdo con la descripción, la presente divulgación se refiere a un compuesto sustancialmente cristalino de Fórmula (1).

[0009] En una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es una base libre.

[0010] En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es un compuesto de Fórmula (1), **•HCl**.

[0011] Los objetos y ventajas adicionales se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte, se entenderán a partir de la descripción, o se pueden aprender con la práctica. Los objetos y las ventajas se realizarán y se alcanzarán mediante los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

[0012] Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo ejemplares y explicativas, y no son restrictivas de las reivindicaciones.

[0013] Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran una (varias) forma de realización (formas de realización) y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios aquí descriptos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

[0014] La Figura 1 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1) Forma 1 base libre cristalino, obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

[0015] La Figura 2 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1) Forma 2 base libre cristalino obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

[0016] La Figura 3A muestra una representación ORTEP de la estructura molecular de Compuesto (1) Forma 1 base libre cristalino.

[0017] La Figura 3B muestra una representación ORTEP de la estructura molecular de Compuesto (1) Forma 1 base libre cristalino en el eje corto: representación del empaquetamiento molecular centrado en la red de enlaces de hidrógeno (líneas de puntos).

[0018] La Figura 4 muestra un patrón de difracción en polvo simulado de la estructura monocristalina de Compuesto (1) Forma 1 base libre cristalino.

[0019] La Figura 5 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1) Forma 1 cristalino HCl obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

[0020] La Figura 6A muestra una representación ORTEP de la estructura molecular de Compuesto (1) Forma 1 cristalino HCl.

[0021] La Figura 6B muestra una representación ORTEP de la estructura molecular de Compuesto (1) Forma 1 cristalino HCl a lo largo del eje b: representación del empaquetamiento molecular.

[0022] La Figura 7 muestra un patrón de difracción en polvo simulado de la estructura monocristalina de Compuesto (1) Forma 1 cristalino HCl.

[0023] La Figura 8 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1) Forma 2 cristalino HCl obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

[0024] La Figura 9A muestra una representación ORTEP de la estructura molecular de Compuesto (1) Forma 2 cristalino HCl.

[0025] La Figura 9B muestra una representación ORTEP de la estructura molecular de Compuesto (1) Forma 2 cristalino HCl: representación del empaquetamiento molecular.

[0026] La Figura 10 muestra un patrón de difracción en polvo simulado de la estructura monocristalina de Compuesto (1) Forma 2 cristalino HCl.

DESCRIPCIÓN DETALLADA.

[0027] Ahora se hará referencia en detalle a ciertas formas de realización, cuyos ejemplos se ilustran en los dibujos adjuntos. Si bien la divulgación proporciona formas de realización ilustradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro de la descripción tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

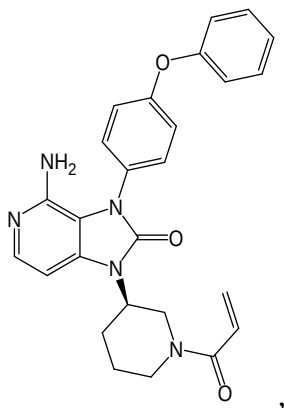
[0028] Los encabezados de las secciones que se utilizan en este documento tienen fines organizativos únicamente, y no deben interpretarse como una limitación del objeto del asunto deseado de ninguna manera. En el caso de que cualquier literatura incorporada por referencia contradiga cualquier término definido en esta memoria descriptiva, prevalecerá esta memoria descriptiva. Si bien las presentes enseñanzas se describen junto con diversas formas de realización, no se pretende que las presentes enseñanzas se limiten a tales formas de realización. Por el contrario, las presentes enseñanzas abarcan diversas alternativas, modificaciones y equivalentes, como apreciarán los expertos en la técnica.

I. Definiciones.

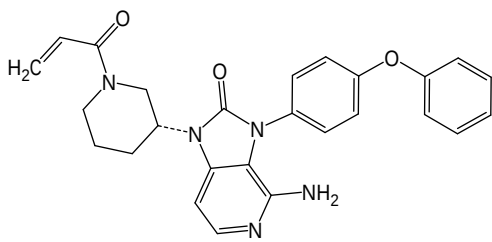
[0029] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se definen para los fines de esta divulgación, y tienen los siguientes significados.

[0030] Como se usan en el presente documento, "el inhibidor de BTK", "el compuesto inhibidor de BTK", "el compuesto de Fórmula (1)", "Compuesto (1)" y "el compuesto" se refieren a (R)–

1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona, que tiene la siguiente estructura:



que también se conoce como “tolebrutinib,” y 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoil)piperidin-3-il]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona, que tiene la siguiente estructura:



y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0031] La presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino.

[0032] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es por lo menos 50 % cristalino, tal como por lo menos 60 %, por lo menos 70 %, por lo menos 80 %, por lo menos 90 %, por lo menos 95 %, por lo menos 96 %, por lo menos 97 %, por lo menos 98 %, por lo menos 99 %, o 100 % cristalino.

[0033] Como se usa en este documento, el término "cristalino" o "forma sólida cristalina" se refiere a una forma sólida que está sustancialmente libre de cualquier forma amorfa en estado sólido.

[0034] En algunas formas de realización, “sustancialmente libre” significa menos de alrededor de 10 % p/p, menos de alrededor de 9 % p/p, menos de alrededor de 8 % p/p, menos de alrededor de 7 % p/p, menos de alrededor de 6 % p/p, menos de alrededor de 5 % p/p, menos de alrededor de 4 % p/p, menos de alrededor de 3 % p/p, menos de alrededor de 2,5 % p/p, menos de alrededor de 2 % p/p, menos de alrededor de 1,5 % p/p, menos de alrededor de 1 % p/p, menos de alrededor de 0,75 % p/p, menos de alrededor de 0,50 % p/p, menos de alrededor de 0,25 % p/p, menos de alrededor de 0,10 % p/p, o menos de alrededor de 0,05 % p/p de otras formas cristalinas del compuesto y el compuesto amorfo. En algunas formas de realización, “sustancialmente libre” significa una cantidad no detectable de otras formas cristalinas del compuesto y el compuesto amorfo.

[0035] Como se usa en este documento, el término “sustancialmente puro” o “sustancialmente cristalino” significa que la forma cristalina contiene por lo menos 90 por ciento, por ejemplo, por lo menos 95 por ciento, tal como por lo menos 97 por ciento, y aún por lo menos 99 por ciento en peso de la forma cristalina indicada, en comparación con el peso total del compuesto de todas las formas.

[0036] Alternativamente, se entenderá que “sustancialmente puro” o “sustancialmente cristalino” significa que la forma cristalina contiene menos de 10 por ciento, por ejemplo, menos de 5 por ciento, tal como menos de 3 por ciento, y aún menos de 1 por ciento en peso de impurezas, que incluyen otras formas polimórficas, solvatadas o amorfas en comparación con el peso total del compuesto de todas las formas.

[0037] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es la Forma 1. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual a la Figura 1. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de picos a alrededor de $7,66^{\circ}2\theta$, $7,86^{\circ}2\theta$, $10,03^{\circ}2\theta$, $10,51^{\circ}2\theta$, $10,97^{\circ}2\theta$, $11,99^{\circ}2\theta$, $13,19^{\circ}2\theta$, $13,59^{\circ}2\theta$ y $13,96^{\circ}2\theta$.

[0038] En algunas formas de realización, la forma sólida cristalina caracterizada como Forma 1 cristalina es por lo menos 50 % forma cristalina, tal como por lo menos 60 %, por lo menos 70

%, por lo menos 80 %, por lo menos 90 %, por lo menos 95 %, por lo menos 96 %, por lo menos 97 %, por lo menos 98 %, por lo menos 99 %, o 100 % cristalina.

[0039] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es la Forma 2. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual a la Figura 2. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de picos a alrededor de $4,15^{\circ}2\theta$, $10,22^{\circ}2\theta$, $10,41^{\circ}2\theta$, $11,03^{\circ}2\theta$, $14,41^{\circ}2\theta$, $14,85^{\circ}2\theta$, $15,63^{\circ}2\theta$, $16,55^{\circ}2\theta$ y $17,73^{\circ}2\theta$.

[0040] En algunas formas de realización, la forma sólida cristalina caracterizada como Forma 2 cristalina es por lo menos 50 % forma cristalina, tal como por lo menos 60 %, por lo menos 70 %, por lo menos 80 %, por lo menos 90 %, por lo menos 95 %, por lo menos 96 %, por lo menos 97 %, por lo menos 98 %, por lo menos 99 %, o 100 % cristalina.

[0041] La presente divulgación además se refiere a una forma sustancialmente cristalina de un compuesto de Fórmula (1)•HCl.

[0042] En algunas formas de realización, el compuesto sustancialmente cristalino del compuesto de Fórmula (1)•HCl es la Forma 1. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino•HCl Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual a la Figura 5. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino•HCl Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de picos a alrededor de $6,309^{\circ}2\theta$, $9,480^{\circ}2\theta$, $10,933^{\circ}2\theta$, $12,261^{\circ}2\theta$, $12,647^{\circ}2\theta$, $14,482^{\circ}2\theta$, $14,918^{\circ}2\theta$, $16,253^{\circ}2\theta$ y $16,425^{\circ}2\theta$.

[0043] En algunas formas de realización, la forma sólida cristalina caracterizada como Forma 1 de Fórmula (1)•HCl cristalina es por lo menos 50 % forma cristalina, tal como por lo menos 60 %, por lo menos 70 %, por lo menos 80 %, por lo menos 90 %, por lo menos 95 %, por lo menos 96 %, por lo menos 97 %, por lo menos 98 %, por lo menos 99 %, o 100 % cristalina.

[0044] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino•HCl es la Forma 2. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de

Fórmula (1) sustancialmente cristalino•HCl Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente igual a la Figura 8. En por lo menos una forma de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino•HCl Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de picos a alrededor de $8,00^{\circ}2\theta$, $10,11^{\circ}2\theta$, $11,98^{\circ}2\theta$, $13,33^{\circ}2\theta$, $14,40^{\circ}2\theta$, $14,92^{\circ}2\theta$, $15,66^{\circ}2\theta$, $16,05^{\circ}2\theta$, $16,72^{\circ}2\theta$, y $17,28^{\circ}2\theta$.

[0045] En algunas formas de realización, la forma sólida cristalina caracterizada como Forma 2 de Fórmula (1)•HCl cristalina es por lo menos 50 % forma cristalina, tal como por lo menos 60 %, por lo menos 70 %, por lo menos 80 %, por lo menos 90 %, por lo menos 95 %, por lo menos 96 %, por lo menos 97 %, por lo menos 98 %, por lo menos 99 %, o 100 % cristalina.

[0046] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es por lo menos 85 % cristalino. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es por lo menos 90 % cristalino. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es por lo menos 95 % cristalino. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es por lo menos 97 % cristalino. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (1) sustancialmente cristalino es por lo menos 99 % cristalino.

[0047] Las siguientes abreviaturas pueden ser pertinentes para esta solicitud.

Abreviaturas.

ACN	acetonitrilo
AcOEt	etil acetato
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF/DMA	dimetilformamida/dimetilacetamida
DSC	Calorimetría de barrido diferencial
EtOH	etanol

hr	hora(s)
iPrOAc	isopropilacetato
min	minuto(s)
MTBE	metil <i>ter</i> -butil éter
T3P	anhídrido propilfosfónico
TG	termogravimetría
vol.	volumen

II. EJEMPLOS.

[0048] Ejemplo 1. Caracterización de Compuesto (1).

[0049] Compuesto (1), preparado de acuerdo con el método divulgado en la arriba mencionada Patente de los Estados Unidos Nro. 9.688.676, se sometió a intentos de cristalización, para obtener dos formas según lo determinado por análisis XRPD.

[0050] 1.1 Compuesto (1) Forma 1 cristalina.

[0051] Se añadió acetato de etilo (AcOEt) al Compuesto (1) y se calentó a 50°C. Se apagó el dispositivo de calentamiento, y se dejó enfriar la muestra hasta temperatura ambiente. Los sólidos del fondo del vial se rasparon y se suspendieron con AcOEt a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió AcOEt adicional, y la suspensión se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió AcOEt adicional, y luego la solución se filtró al vacío.

[0052] El Compuesto **1 Forma 1** se sometió a un análisis XRPD realizado en un difractómetro Bruker D2–Phaser siguiendo estos parámetros:

- Fuente CuK α 1, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.
- Generador: 30 kV – 10 mA.
- Detector: Lynxeye SSD160 (modo 1D)
- Contenedor de muestras en polvo
- Contenedor de muestra giratorio: 30 rpm

- Rango de ángulo: 2° a 40° en 2-theta Bragg
- Tamaño de paso: 0,03°
- Tiempo de paso: 0,5 s por paso
- Abertura PSD: 4,8°
- Ranura de detector: 8 mm
- Ranura de generador de rayos X: 0,6 mm
- Preparación de la muestra: molienda moderada
- Grupo de espacio : P21
- Los parámetros de celda unitaria se proporcionan a continuación:

a (Å) = 8,9182 b (Å) = 11,7707 c (Å) = 11,9324 α (°) = 97,197 β (°) = 107,211 γ (°) = 96,440

[0053] La Figura 1 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1) Forma 1 obtenido usando radiación Cu K α (longitud de onda: $\lambda(\text{Cu}) = 1,54178$ Å).

[0054] Los picos identificados en la Figura 1 incluyen aquellos que se exponen en la Tabla 1:

Tabla 1

Pos. [°2 θ]	espaciamento d [Å]	Altura [cm]
7,66	11,532	554,5
7,86	11,238	173,7
10,03	8,818	119,1
10,51	8,413	139,2
10,97	8,059	543,0
11,99	7,372	736,8
13,19	6,705	211,8
13,59	6,511	397,8

13,96	6,338	248,6
-------	-------	-------

[0055] Ejemplo 1.2 Compuesto (1) Forma 2 cristalina.

[0056] Se agregó isopropil acetato (iPrOAc) a Compuesto 1 a fin de formar una suspensión, que se mantuvo a t. a. durante 3 días; luego, como una suspensión fría durante 4 días. Se agregó más iPrOAc, seguido de suspensión a t. a. durante 1 día. Se agregó iPrOAc adicional, y luego la solución se sometió a filtración al vacío.

[0057] Compuesto **1·Forma 2** se sometió a análisis XRPD realizado en un difractómetro Bruker D2–Phaser siguiendo estos parámetros:

- Fuente CuK α 1, $\lambda = 1,5406\text{\AA}$.
- Generador: 30kV – 10 mA.
- Detector: Lynxeye SSD160 (modo 1D)
- Contenedor de muestras en polvo
- Contenedor de muestra giratorio: 30 rpm
- Rango de ángulo: 2° a 40° en 2–theta Bragg.
- Tamaño de paso: 0,03°
- Tiempo de paso: 0,5 s por paso
- Abertura PSD: 4,8°
- Ranura de detector: 8 mm
- Ranura de generador de rayos X: 0,6 mm
- Preparación de la muestra: molienda moderada
- Grupo de espacio: P21
- Los parámetros de celda unitaria se proporcionan a continuación:

$a (\text{\AA}) = 8,6381$ $b (\text{\AA}) = 42,2015$ $c (\text{\AA}) = 6,1873$ $\alpha (^{\circ}) = 90,000$ $\beta (^{\circ}) = 90,433$ $\gamma (^{\circ}) = 90,000$

[0058] La Figura 2 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1)·Forma 2 obtenido usando radiación Cu K α (longitud de onda: $\lambda(\text{Cu}) = 1,54178 \text{\AA}$). Los picos identificados en la Figura 2 incluyen aquellos que se exponen en la Tabla 2:

Tabla 2

Pos. [°2 θ]	espaciamento d [Å]	Altura [cm]
4,15	21,298	384,5
10,22	8,648	158,3
10,41	8,488	144,7
11,03	8,015	292,4
14,41	6,143	260,9
14,85	5,960	192,3
15,63	5,666	325,4
16,55	5,353	300,4
17,73	5,000	1174,9

Ejemplo 2. Datos de cristal único para Compuesto (1) Forma 1.

[0059] Se seleccionó un solo cristal de un lote hecho como se describe en el Ejemplo 1.1, por observación bajo un microscopio binocular, y se montó sobre la cabeza goniométrica de un difractómetro Bruker APEX2 Instrument (Bruker AXS (2011).APEX2 suite V2011.2–0 Madison, Wisconsin, EE. UU.). Las intensidades se recolectaron a baja temperatura (T=112 K), con el uso de un microfoco de radiación ImuS Cu K α de longitud de onda de (λ =1,54178 Å). La investigación sistemática de los nodos de difracción indica que el cristal pertenece al sistema triclinico, con una red de Bravais primitiva. Los parámetros de la celda unitaria se dan a continuación:

$$a \text{ (Å)} = 8,81 \text{ } b \text{ (Å)} = 11,58 \text{ } c \text{ (Å)} = 11,77 \text{ } \alpha \text{ (}^\circ\text{)} = 97,75 \text{ } \beta \text{ (}^\circ\text{)} = 107,23 \text{ } \gamma \text{ (}^\circ\text{)} = 94,97$$

[0060] En vista del número de átomos en la molécula del Compuesto (1) Forma 1 y del volumen de la celda unitaria, se concluyó que esta celda unitaria debía contener dos moléculas que tienen

la fórmula $C_{26}H_{25}N_5O_3$ que es equivalente a una densidad calculada de 1,342. El número de reflexiones recogidas fue de 27267, de las cuales 7140 fueron únicas.

[0061] Sobre la base de la distribución estadística de las intensidades, se deduce una estructura no centrosimétrica.

[0062] La estructura se resolvió por métodos directos usando el módulo de doble espacio XT de SHELX; y se refinó en F^2 mediante métodos de mínimos cuadrados completos con SHELXTL, como se establece en Sheldrick, G. M. "A short history of SHELX", *Acta Crystallogr. Sect. A* (2008) A64, 112–122. Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico; se utilizó un modelo de conducción para los átomos de hidrógeno. Los valores de concordancia final son $R1 = 0,0267$ (reflexiones observadas) y $wR2 = 0,0722$ (todos los datos) para 7140 reflexiones y 625 parámetros, con una bondad de ajuste de 1,242.

[0063] El Compuesto (1) cristaliza en el grupo espacial P 1, la unidad asimétrica del cristal está compuesta por 2 moléculas del Compuesto (1) Forma 1, por lo tanto, 2 fórmulas están presentes en la celda unitaria. Ver las Figuras 3A y 3B. No se encontró ninguna molécula adicional como solvente orgánico o agua. El examen de la estructura molecular confirmó que todas las longitudes y ángulos de enlace se encuentran en los valores del rango estándar. Ningún desorden parecía estar presente en el cristal.

[0064] Los datos de cristal, los parámetros experimentales de rayos X y los refinamientos de estructura se dan en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos de cristal y refinamientos de estructura del Compuesto (1) Forma 1 por difracción de rayos X de cristal único.

Identificación	Compuesto 1 Forma 1
Fórmula química	$C_{26}H_{25}N_5O_3$
Peso molecular	455,51
Temperatura	112(2)
Longitud de onda	1,54178

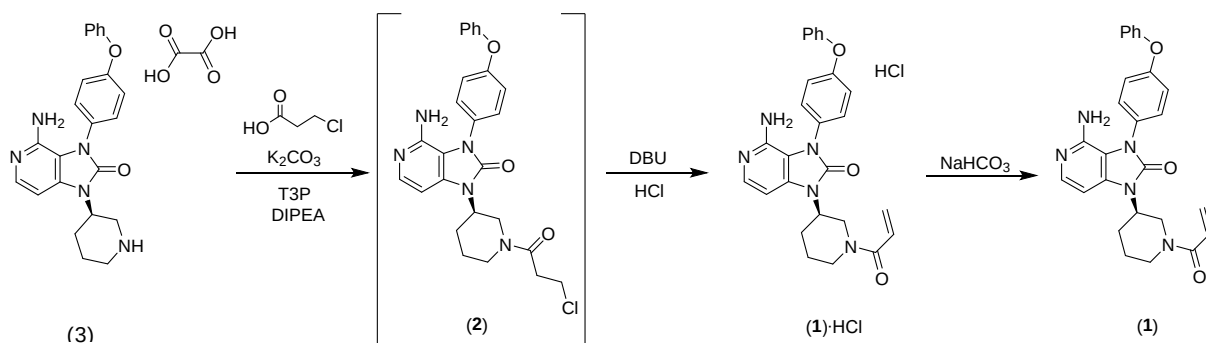
Sistema de cristal; grupo de espacio	triclínico; P 1
	$a = 8,81320(10) \text{ \AA} ; \alpha = 97,7520(10)^\circ$
Dimensiones de celda unitaria	$b = 11,5833(2) \text{ \AA} ; \beta = 107,2300(10)^\circ$
	$c = 11,7701(2) \text{ \AA} ; \gamma = 94,9650(10)^\circ$
Volumen	$1126,95(3) \text{ \AA}^3$
Z, Densidad calculada	2, 1,342 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0,733 1/mm
F(000)	480
Rango theta para la recolección de datos	3,886° a 63,740°
Índices limitantes	$-10 \leq h \leq 10 ; -13 \leq k \leq 13 ; -13 \leq l \leq 13$
Reflexión recogida / única	27267 / 7140 [R(int) = 0,0327]
Compleitud a theta max	99,1 %
Método de refinamiento	Matriz completa cuadrados mínimos sobre F ²
Datos / restricciones / parámetros	7140 / 463 / 625
Bondad de ajuste F ²	1,242
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0267 ; wR2 = 0,0711
Índices R finales [todos los datos]	R1 = 0,0288 ; wR2 = 0,0722
Parámetro de estructura absoluta	0,05(7)
Mayor dif. pico y agujero	0,134 y -0,144 e/ $\text{\AA}^3$

[0065] Se produjo un patrón de difracción simulado (Figura 4) a partir de la estructura cristalina determinada experimentalmente. Se puede comparar un patrón de difracción de polvo experimental con este patrón teórico para demostrar la naturaleza de la estructura cristalina. Las

diferencias menores (si las hay) pueden explicarse por la morfología asimétrica del cristal, el tamaño de las partículas o las orientaciones preferenciales en el polvo.

Ejemplo 3. Síntesis y caracterización de Compuesto (1) HCl

[0066] *Reseña.* El compuesto (1) HCl se preparó como se muestra en el siguiente esquema. El tamaño del lote de estas reacciones era típicamente de 14 a 60 kg, y se puede llevar a cabo a una escala de hasta alrededor de 100 kg.



Síntesis detallada.

[0067] 2.1 Preparación de Compuesto (1)·HCl.

[0068] Se añadieron agua purificada (7,5 vol.) y K_2CO_3 (por lo menos 3,0 eq.) al Compuesto (3) oxalato (hidrato; corresponde a 1 eq. de Compuesto (3)) en DCM (12 vol.) a 20°C, y la mezcla de reacción se agitó durante por lo menos 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó sedimentar y separar. Las capas orgánicas se recogieron y se lavaron 1–2 veces con agua (7,5 vol.) para proporcionar el Compuesto (3) en solución de DCM. La solución se concentró hasta 12 vol., y se mezcló con DIPEA (4 eq.) a 20°C. A continuación, se añadió una solución de ácido 3-cloropropánico (1,05 eq.) en DCM (2,3 vol.) y T3P (solución de DCM al 50 %, 1 eq.) a 20°C. El compuesto 2 se formó *in situ*. A continuación, se añadió DBU (4 eq.) a la mezcla de reacción a 30°C durante por lo menos 30 min, y la mezcla resultante se mantuvo a 30°C durante por lo menos 2 h. La capa orgánica se lavó 3–5 veces con HCl (1 N, 10 vol.) a 20°C. A continuación, la capa orgánica se concentró a 2,73 vol., y la temperatura se ajustó a 35°C. Se añadieron semillas del Compuesto 1 HCl (0,1 kg/kg) a la capa orgánica a 35°C, y se mantuvo la temperatura durante por lo menos 1 h. Luego se añadió acetato de etilo (2 vol.) y se mantuvo una temperatura de 35°C

durante por lo menos 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C, y se añadió ACN (1,07 vol.). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se cargó un filtro secador con la suspensión resultante y se volvió a suspender con DCM (0,72 vol.)/AcOEt (0,63 vol.)/ACN (0,45 vol.) a 0°C. El sólido se filtró, se lavó dos veces con AcOEt (1,8 vol.), y dos veces con ACN (1,8 vol.). El Compuesto **1** HCl resultante se secó a una temperatura máxima de 50°C. El siguiente análisis elemental fue realizado por Galbraith Laboratories: Determinación de carbono, hidrógeno y nitrógeno usando el analizador PerkinElmer2400 Serie II CHNS/O y determinación de halógenos totales o haluros totales por titulación potenciométrica.

EA	Elemento	Peso relativo	Calculado
	C	62,94 %	63,48 %
	H	5,48 %	5,33 %
	N	13,92 %	14,24 %
	C1	6,49 %	7,21 %

[0069] 3.2 Datos de cristal para Compuesto (1)·HCl Forma 1.

[0070] Se añadió acetato de etilo (AcOEt) al Compuesto (1) HCl y se calentó hasta 50°C. Se apagó el dispositivo de calentamiento, y se dejó enfriar la muestra hasta temperatura ambiente. Los sólidos del fondo del vial se rasparon y se suspendieron con AcOEt a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió AcOEt adicional, y la suspensión se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió AcOEt adicional, y luego la solución se filtró al vacío.

[0071] Compuesto **1·HCl** se sometió a análisis XRPD realizado en un difractómetro Bruker D2–Phaser siguiendo estos parámetros:

- Fuente CuK α 1, $\lambda = 1,5406\text{\AA}$.
- Generador: 30kV – 10 mA.
- Detector: Lynxeye SSD160 (modo 1D)
- Contenedor de muestras en polvo

- Contenedor de muestra giratorio: 30 rpm
- Rango de ángulo: 2° a 40° en 2-theta Bragg.
- Tamaño de paso: 0,03°
- Tiempo de paso: 0,5 s por paso
- Abertura PSD: 4,8°
- Ranura de detector: 8 mm
- Ranura de generador de rayos X: 0,6 mm
- Preparación de la muestra: molienda moderada
- Grupo de espacio : P21
- Los parámetros de celda unitaria se proporcionan a continuación:

a (Å) = 14,1097 b (Å) = 12,2212 c (Å) = 14,5523 α (°) = 90,00 β (°) = 97,653 γ (°) = 90,00

[0072] La Figura 5 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1)·HCl Forma 1 obtenido usando radiación Cu K α (longitud de onda: $\lambda(\text{Cu}) = 1,54178$ Å).

[0073] Los picos identificados en la Figura 4 incluyen aquellos que se exponen en la Tabla 4:

Tabla 4.

Pos. [°2 θ]	espaciamento d [Å]	Altura [cm]
6,31	13,984	261,3
9,48	9,324	228,7
10,93	8,085	158,3
12,26	7,211	131,4
12,65	6,992	1056,0
14,48	6,110	124,1
14,92	5,934	291,0
16,25	5,449	155,6

16,43	5,391	231,0
-------	-------	-------

[0074] 3.3 Datos de cristal único y refinamientos de estructura de Compuesto (1)·HCl

Forma 1.

[0075] Se seleccionó un solo cristal de Compuesto 1 HCl Forma 1 (cultivado en una mezcla de ACN y DCM) por observación bajo un microscopio binocular, y se montó en la cabeza goniométrica de un instrumento Bruker APEX DUO Instrument equipado con una fuente de rayos X microfocalizada (Bruker AXS(2015).APEX3 suite V2014.2–0 Madison, Wisconsin, EE. UU.). Las intensidades se recogieron con el difractómetro a baja temperatura ($T=100$ K), con el uso de una longitud de onda de radiación Cu $K\alpha$ monocromada con grafito ($\lambda = 1,54178$ Å). La investigación sistemática de los nodos de difracción indica que el cristal pertenece al sistema monoclinico, con una red de Bravais primitiva. Los parámetros de la celda unitaria se dan a continuación:

$$a (\text{\AA}) = 13,62 \quad b (\text{\AA}) = 12,06 \quad c (\text{\AA}) = 14,74 \quad \alpha (^{\circ}) = 90,00 \quad \beta (^{\circ}) = 97,06 \quad \gamma (^{\circ}) = 90,00$$

[0076] En vista del número de átomos en la molécula del Compuesto (1) HCl Forma 1 y del volumen de la celda unitaria, se concluyó que esta celda unitaria debe contener cuatro moléculas que tienen la fórmula $C_{26}H_{26}ClN_5O_3$, que es equivalente a una densidad calculada de 1,359. El número de reflexiones recogidas fue de 35059, de las cuales 8540 fueron únicas.

[0077] La determinación del grupo espacial se logró inequívocamente debido a la presencia de una extinción sistemática única a lo largo del eje monoclinico.

[0078] La estructura se resolvió por métodos directos utilizando el módulo de doble espacio XT de SHELX; y se refinó en F^2 mediante métodos de mínimos cuadrados completos con SHELXTL, como se establece en Sheldrick, G. M. "A short history of SHELX", *Acta Crystallogr. Sect. A* (2008) A64, 112–122. Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico; se utilizó un modelo de conducción para los átomos de hidrógeno. Los valores finales de concordancia son $R1 = 0,0352$ (reflexiones

observadas) y $wR2 = 0,1131$ (todos los datos) para 8540 reflexiones y 631 parámetros, con una bondad de ajuste de 0,917.

[0079] El compuesto cristaliza en el grupo espacial P 21, la unidad asimétrica del cristal está formada por dos moléculas del Compuesto 1 asociadas a su respectivo contraión, y así cuatro fórmulas están presentes en la celda unitaria. Ver las Figuras 6A y 6B. Por lo tanto, la celda asimétrica contiene: $2[C_{26}H_{26}N_5O_3, Cl]$. No se encuentra ninguna molécula adicional como solvente orgánico o agua. El examen de la estructura molecular confirma que todos los ángulos de enlace y longitudes se encuentran en los valores del rango estándar. No hay desorden atómico en el cristal. El puente salino lo establece el átomo de cloro con el átomo de nitrógeno aminoimidazolopiridina. Otras interacciones no covalentes también están presentes en la estructura.

[0080] Los datos de cristal, los parámetros experimentales de rayos X y los refinamientos de estructura se dan en la Tabla 5.

Tabla 5: Datos de cristal y refinamientos de estructura de Compuesto 1·HCl Forma 1 por difracción de rayos X de cristal único.

Identificación	Compuesto 1·HCl Forma 1
Fórmula química	$C_{26} H_{25} N_5 O_3$
Peso molecular	491,97
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	1,54178
Sistema de cristal ; grupo de espacio	monoclínico; P 21
	$a = 13,6222(5) \text{ \AA} ; \alpha = 90^\circ$
Dimensiones de celda unitaria	$b = 12,0623(5) \text{ \AA} ; \beta = 97,059(2)^\circ$
	$c = 14,7427(6) \text{ \AA} ; \gamma = 90^\circ$
Volumen	$2404,09(17) \text{ \AA}^3$
Z, Densidad calculada	4, 1,359 Mg/m ³

Coeficiente de absorción	1,726 1/mm
F(000)	1032
Rango theta para la recolección de datos	3,020° a 67,647°
Índices limitantes	-16 <= h <= 15 ; -14 <= k <= 14 ; -17 <= l <= 17
Reflexión recogida / única	35059 / 8540 [R(int) = 0,0565]
Compleitud a theta max	99,1 %
Método de refinamiento	Matriz completa cuadrados mínimos sobre F ²
Datos / restricciones / parámetros	8540 / 1 / 631
Bondad de ajuste F ²	0,917
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0352 ; wR2 = 0,1058
Índices R finales [todos los datos]	R1 = 0,0399 ; wR2 = 0,1131
Parámetro de estructura absoluta	0,014(6)
Mayor dif. pico y agujero	0,234 y -0,290 e/Å ³

[0081] Se produjo un patrón de difracción simulado (Figura 7) a partir de la estructura cristalina determinada experimentalmente. Se puede comparar un patrón de difracción de polvo experimental con este patrón teórico para demostrar la naturaleza de la estructura cristalina. Las diferencias menores (si las hay) pueden explicarse por la morfología asimétrica del cristal, el tamaño de las partículas o las orientaciones preferenciales en el polvo.

[0082] 3.4 Datos de cristal para el Compuesto (1) HCl Forma 2.

[0083] Se añadieron acetato de etilo (AcOEt) y acetonitrilo (ACN) en una relación de 5/0,1 vol/vol al Compuesto **1** HCl Forma 2 para formar una suspensión, que se mantuvo a temperatura

ambiente durante 3 días, luego como una suspensión fría, durante 4 días. Se añadió más mezcla AcOEt/ACN, seguida de suspensión a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió mezcla adicional de AcOEt/ACN, y luego la solución se filtró al vacío.

[0084] El Compuesto (1)·HCl Forma 2 se sometió a análisis XRPD realizado en un difractómetro Bruker D2–Phaser siguiendo estos parámetros:

- Fuente CuK α 1, $\lambda = 1,5406\text{\AA}$.
- Generador: 30kV – 10 mA.
- Detector: Lynxeye SSD160 (modo 1D)
- Contenedor de muestras en polvo
- Contenedor de muestra giratorio: 30 rpm
- Rango de ángulo: 2° a 40° en 2–theta Bragg.
- Tamaño de paso: $0,03^\circ$
- Tiempo de paso: 0,5 s por paso
- Abertura PSD: $4,8^\circ$
- Ranura de detector: 8 mm
- Ranura de generador de rayos X: 0,6 mm
- Preparación de la muestra: molienda moderada
- Grupo de espacio : P1
- Los parámetros de celda unitaria se proporcionan a continuación:

$a (\text{\AA}) = 9,3589$ $b (\text{\AA}) = 12,3992$ $c (\text{\AA}) = 12,6660$ $\alpha (^\circ) = 64,095$ $\beta (^\circ) = 70,641$ $\gamma (^\circ) = 74,644$;

[0085] La Figura 8 muestra un patrón de XRPD de Compuesto (1)·HCl Forma 2 obtenido usando radiación Cu K α (longitud de onda: $\lambda(\text{Cu}) = 1,54178 \text{\AA}$).

[0086] Los picos identificados en la Figura 8 incluyen aquellos que se exponen en la Tabla 6:

Tabla 6.

Pos. [2θ]	espaciamento d [$\text{\AA}$]	Altura [cm]
8,00	11,041	330,2

10,11	8,741	1439,0
11,98	7,380	327,1
13,33	6,635	260,4
14,40	6,148	325,4
14,92	5,931	856,5
15,66	5,653	311,6
16,05	5,517	398,0
16,72	5,298	213,3
17,28	5,128	356,3

[0087] 3.5 Datos de cristal único y refinamientos de estructura de Compuesto (1)·HCl Forma 2.

[0088] Se seleccionó un solo cristal de Compuesto (1) HCl Forma 2 (a partir de cristales cultivados en una mezcla de acetato de etilo (AcOEt)/acetonitrilo (ACN)) mediante observación bajo un microscopio binocular, y se montó sobre la cabeza goniométrica de un instrumento Bruker APEX DUO Instrument equipado con una fuente de rayos X microfocalizada (Bruker AXS(2015).APEX3 suite V2014.2–0 Madison, Wisconsin, EE. UU.). Las intensidades se recogieron con el difractómetro a baja temperatura ($T = 112\text{ K}$), con el uso de una longitud de onda de radiación Cu $K\alpha$ monocromada con grafito ($\lambda = 1,54178\text{ \AA}$). La investigación sistemática de los nodos de difracción indica que el cristal pertenece al sistema triclinico, con una red de Bravais primitiva. Los parámetros de la celda unitaria se dan a continuación:

$a\text{ (\AA)} = 9,39$ $b\text{ (\AA)} = 12,31$ $c\text{ (\AA)} = 12,40$ $\alpha\text{ (}^\circ\text{)} = 63,98$ $\beta\text{ (}^\circ\text{)} = 73,90$ $\gamma\text{ (}^\circ\text{)} = 69,66$

[0089] En vista del número de átomos en la molécula del Compuesto **1** HCl Forma 2 y del volumen de la celda unitaria, se concluyó que esta celda unitaria debe contener dos moléculas

que tienen la fórmula $C_{26}H_{26}ClN_5O_3$, que es equivalente a una densidad calculada de 1,368. El número de reflexiones recogidas fue de 16793, de las cuales 6829 fueron únicas.

[0090] Sobre la base de la distribución estadística de las intensidades, se dedujo una estructura no centrosimétrica.

[0091] La estructura se resolvió por métodos directos utilizando el módulo de doble espacio XT de SHELX; y se refinó en F^2 mediante métodos de mínimos cuadrados completos con SHELXTL, como se establece en Sheldrick, G. M. "A short history of SHELX", *Acta Crystallogr. Sect. A* (2008) A64, 112–122. La estructura molecular está bien hallada, y todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico; se utilizó un modelo de conducción para los átomos de hidrógeno. Los valores de concordancia final son $R1 = 0,0273$ (reflexiones observadas) y $wR2 = 0,0776$ (todos los datos), para 6829 reflexiones y 631 parámetros, con una bondad de ajuste de 1,013.

[0092] El compuesto cristaliza en el grupo espacial $P\ 1$ ($N^\circ 1$), la unidad asimétrica del cristal está formada por dos moléculas del Compuesto (**1**) asociadas a su respectivo contraión de cloro, por lo que se presentan dos fórmulas en la celda unitaria (ver Figuras 9A y 9B). Por lo tanto, la celda asimétrica contiene: $[C_{26}H_{26}N_5O_3, Cl]$. No se encuentra ninguna molécula adicional como solvente orgánico o agua. El examen de la estructura molecular confirma que todos los ángulos de enlace y longitudes se encuentran en los valores del rango estándar. No hay desorden atómico en el cristal. El puente salino lo establece el átomo de cloro con el átomo de nitrógeno aminoimidazolopiridina. Otras interacciones no covalentes también están presentes en la estructura.

[0093] Los datos de cristal, los parámetros experimentales de rayos X y los refinamientos de estructura se dan en la Tabla 7.

Tabla 7: Datos de cristal y refinamientos de estructura de Compuesto 1·HCl Forma 2 por difracción de rayos X de cristal único.

Código de identificación	Compuesto 1·HCl Forma 2
Chemical formula	$C_{26}H_{26}ClN_5O_3$
Peso molecular	491,97

Temperatura	112(2)
Longitud de onda	1,54178
Sistema de cristal ; grupo de espacio	triclínico ; P 1
	$a = 9,3921(19) \text{ \AA} ; \alpha = 63,99(3)^\circ$
Dimensiones de celda unitaria	$b = 12,310(3) \text{ \AA} ; \beta = 73,90(3)^\circ$
	$c = 12,398(3) \text{ \AA} ; \gamma = 69,66(3)^\circ$
Volumen	$1194,5(6) \text{ \AA}^3$
Z, Densidad calculada	2, 1,368 mg/m ³
Coeficiente de absorción	1,737 1/mm
F(000)	516
Rango theta para la recolección de datos	4,012° a 65,244°
Índices limitantes	$-11 \leq h \leq 10 ; -14 \leq k \leq 14 ; -14 \leq l \leq 14$
Reflexión recogida / única	16793 / 6829 [R(int) = 0,0227]
Completud a theta max	99,0 %
Método de refinamiento	Matriz completa cuadrados mínimos sobre F ²

Datos / restricciones / parámetros	6829 / 459 / 631
Bondad de ajuste F^2	1,013
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0273$; $wR_2 = 0,0769$
Índices R finales [todos los datos]	$R_1 = 0,0281$; $wR_2 = 0,0776$
Parámetro de estructura absoluta	0,041(5)
Mayor dif. pico y agujero	0,261 y $-0,165 \text{ e/\AA}^3$

[0094] Se produjo un patrón de difracción simulado (Figura 10) a partir de la estructura cristalina determinada experimentalmente del Compuesto **1** HCl Forma 2. Puede compararse un patrón de difracción de polvo experimental con este patrón teórico para demostrar la naturaleza de la estructura cristalina. Las diferencias menores (si las hay) pueden explicarse por la morfología asimétrica del cristal, el tamaño de las partículas o las orientaciones preferenciales en el polvo.

EQUIVALENTES.

[0095] Se considera que la memoria descriptiva escrita anterior es suficiente para permitir que un experto en la técnica ponga en práctica las formas de realización. La descripción y los Ejemplos anteriores detallan ciertas formas de realización y describen el mejor modo contemplado por los inventores. Se apreciará, sin embargo, que no importa cuán detallado pueda aparecer lo anterior en el texto, la forma de realización puede ponerse en práctica de muchas maneras, y debe interpretarse de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas y cualquier equivalente de las mismas.

[0096] Como se usa en el presente documento, el término "alrededor de" se refiere a un valor numérico, que incluye, por ejemplo, números enteros, fracciones y porcentajes, ya sea que se indique explícitamente o no. El término "alrededor de" generalmente se refiere a un rango de valores numéricos (p. ej., $\pm 5-10\%$ del rango indicado) que un experto en la técnica consideraría equivalente al valor indicado (p. ej., que tiene la misma función o resultado). Cuando términos tales como "por lo menos" y "alrededor de" preceden a una lista de valores numéricos o rangos, los términos modifican todos los valores o rangos proporcionados en la lista. En algunos casos, el término "alrededor de" puede incluir valores numéricos que se redondean a la cifra significativa más cercana.