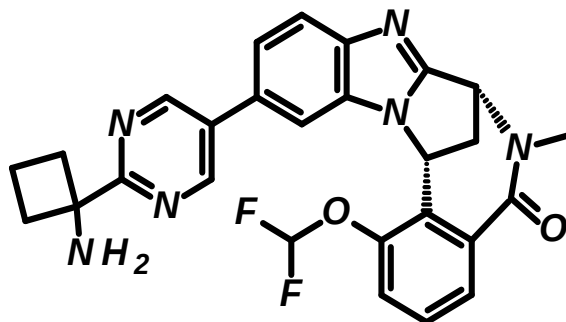


FORMAS CRISTALINAS

En la presente se proporcionan formas cristalinas de un compuesto de Fórmula (I):



es decir, (7R,14R)-11-[2-(1-aminociclobutil)pirimidin-5-il]-1-(difluorometoxi)-6-metil-6,7-dihidro-7,14-metanobencimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazocin-5(14H)-ona. También se describe una composición farmacéutica que comprende esta forma cristalina, y los usos médicos de la forma cristalina y la composición farmacéutica.

Antecedentes de la invención

(7R,14R)-11-[2-(1-aminociclobutil)pirimidin-5-il]-1-(difluorometoxi)-6-metil-6,7-dihidro-7,14-metanobencimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazocin-5 (14H)-ona (el compuesto de la Fórmula (I)) es un derivado de bencimidazol pentacíclico fusionado sustituido farmacológicamente activo que muestra actividad farmacológica en la señalización de TNF α .

TNF α es el miembro prototípico de la superfamilia de proteínas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) que comparten una función principal de regular la supervivencia celular y la muerte celular. Una característica estructural común a todos los miembros conocidos de la superfamilia de TNF es la formación de complejos triméricos que se unen y activan los receptores específicos de la superfamilia de TNF. A manera de ejemplo, TNF α existe en formas y señales solubles y transmembrana a través de dos receptores, conocidos como TNFR1 y TNFR2, con distintos puntos finales funcionales.

Varios productos capaces de modular la actividad de TNF α ya están disponibles comercialmente. Todos están aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios tal como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados actualmente son macromoleculares y actúan inhibiendo la unión de TNF α humano a su receptor. Los inhibidores macromoleculares típicos de TNF α incluyen anticuerpos anti-TNF α y proteínas de fusión del receptor de TNF α soluble. Ejemplos de anticuerpos anti-TNF α disponibles comercialmente incluyen anticuerpos completamente humanos tal como adalimumab (Humira®) y golimumab (Simponi®), anticuerpos quiméricos tal como infliximab (Remicade®) y fragmentos Fab' pegilados tal como certolizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión del receptor de TNF α soluble disponible comercialmente es etanercept (Enbrel®).

El compuesto de la Fórmula (I) es un potente modulador de la actividad de TNF α humano y, por lo tanto, es beneficioso en el tratamiento y/o prevención de diversas dolencias humanas. Estos incluyen

trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, dolor y trastornos nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

El compuesto de la Fórmula (I) se conoce en la técnica en su forma amorfa (ver Ejemplo 6 de WO 2018/197503). Sin embargo, no se conocen en la técnica formas cristalinas o polimórficas del compuesto de la Fórmula (I).

En general, existe un deseo de producir formas sólidas de sustancias farmacológicamente activas con propiedades físicas ventajosas, por ejemplo, en términos de estabilidad química y física óptima, solubilidad aceptable, mejores propiedades de manejo, etc. Desde un punto de vista químico, la generación de una forma cristalina de un ingrediente activo permite el acceso a procesos de purificación, lo que permite un control más fácil del perfil de impurezas final del compuesto. Típicamente, las formas amorfas (tal como se conoce en la técnica para la Fórmula (I)) no son deseables, por ejemplo, debido a que tienen perfiles de estabilidad y/o propiedades de manejo subóptimos. Los compuestos amorfos a menudo exhiben una alta propensión a absorber agua.

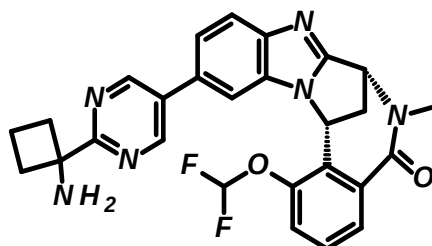
Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar formas sólidas del compuesto de la Fórmula (I) con propiedades ventajosas.

El polimorfismo se refiere a la existencia de múltiples formas cristalinas de la misma sustancia. Las formas polimórficas o cristalinas particulares de un fármaco pueden tener características ventajosas en comparación con otras formas polimórficas, cristalinas o amorfas, que incluyen, por ejemplo, mayor estabilidad, mayor solubilidad, mejores propiedades de manejo, falta de disolventes tóxicos asociados y mayor pureza. Por lo tanto, el comportamiento polimórfico de los fármacos puede ser de crucial importancia en farmacia y farmacología. Sin embargo, la existencia de formas polimórficas o cristalinas diferentes, y las propiedades asociadas con cada forma particular, es altamente impredecible.

Breve descripción de la invención

La presente divulgación se basa en el hallazgo inesperado de que: a) existen varias formas cristalinas de (7R,14R)-11-[2-(1-aminociclobutil)pirimidin-5-il]-1-(difluorometoxi)-6-metil-6,7-dihidro-7,14-metanobencimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazocin-5(14H)-ona (el compuesto de la Fórmula (I)); y b) que una forma cristalina particular (denominada en la presente Forma A) tiene propiedades significativamente mejoradas en comparación con las otras formas cristalinas que se han identificado.

Por lo tanto, en la presente se proporciona una forma cristalina específica de un compuesto de la Fórmula (I):



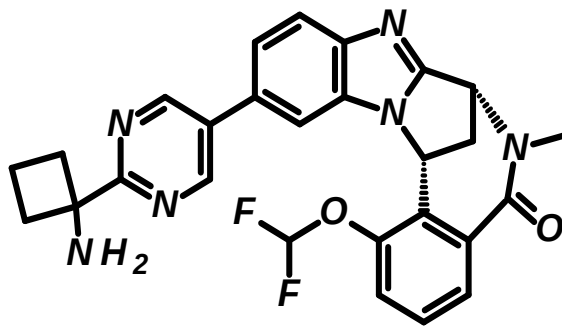
en donde la forma cristalina es la Forma A, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a $4.0^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$, $10.5^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ y $12.0^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$.

En la presente también se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina como se describió anteriormente.

En la presente también se proporciona la Forma A cristalina como se definió anteriormente, o una composición farmacéutica como se definió en la presente, para usarse en terapia, por ejemplo, en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

En la presente también se proporciona un proceso de fabricación de la Forma A cristalina como se definió anteriormente, en donde el proceso comprende:

a) compuesto de combinación de la Fórmula (I):



con un disolvente para formar una mezcla;

b) calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50°C o mayor,

c) enfriar la mezcla a temperatura ambiente o inferior.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una gráfica de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de la Forma A cristalina.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de la Forma A cristalina.

Las Figuras 3A y 3B muestran gráficas de sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) de la Forma A cristalina, obtenida en dos muestras.

La Figura 4 muestra una gráfica de TGA de la Forma A cristalina.

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma B cristalina.

La Figura 6 muestra una comparación de XRPD entre las Formas B cristalinas (gráfica superior) y A (gráfica inferior).

La Figura 7A muestra una comparación de XRPD entre la Forma B cristalina (húmeda, gráfica superior) y la forma seca de solvato de alcohol isopropílico (gráfica inferior).

La Figura 7B muestra la representación molecular de la estructura monocristalina de la Forma B

cristalina.

La Figura 8 muestra una comparación de XRPD entre la Forma C cristalina (húmeda, gráfica superior) y el compuesto de la Fórmula (I) butanol-2 solvato seco (gráfica inferior).

La Figura 9 muestra gráficas de DSC y TGA de la Forma C cristalina.

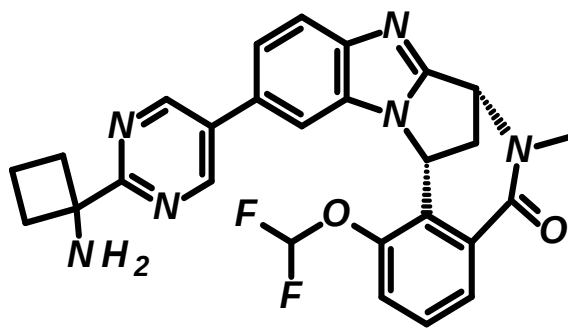
La Figura 10 muestra una comparación de XRPD entre las Formas B cristalinas (gráfica superior) y F (gráfica inferior).

La Figura 11 muestra gráficas de DSC y TGA de la Forma F cristalina.

La Figura 12 muestra una comparación de los patrones de DSC de las Formas F cristalinas (gráfica superior) y la Forma A (gráfica inferior).

Descripción detallada de la invención

En la presente se divulga una forma cristalina específica de un compuesto de la Fórmula (I):



es decir, (7R,14R)-11-[2-(1-aminociclobutil)pirimidin-5-il]-1-(difluorometoxi)-6-metil-6,7-dihidro-7,14-metanobencimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazocin-5(14H)-ona, que se denomina en la presente Forma A.

La Forma A cristalina se puede caracterizar por difracción de rayos X en polvo. La Forma A cristalina puede tener un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a $4.0^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$, $10.5^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ y $12.0^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$. El patrón de difracción de rayos X en polvo puede comprender además un pico a $12.6^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$. El patrón de difracción de rayos X en polvo puede comprender además un pico a $16.1^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$. El patrón de difracción de rayos X en polvo puede comprender además un pico a $18.0^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$. Por lo tanto, el patrón de difracción de rayos X en polvo puede comprender 3, 4, 5, 6 o más picos característicos.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A cristalina puede comprender picos a 4.0, 10.5, 12.0, 12.6, 15.5, 16.1 y 18.0, con cada pico medido a $\pm 0.2^\circ 2\theta$.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A cristalina puede comprender las posiciones de los picos correspondientes a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o todas las posiciones de los picos enumeradas en la Tabla 1 a continuación, que se genera a partir de los datos experimentales de difracción en polvo:

Ángulo (2 Theta °) (± 0.2)	Intensidad relativa (%)
3.9868	98.06
10.4515	37.66
12.0165	33.51
12.5481	18.11
15.5144	7
16.1037	5.66
17.0345	4.25
17.9941	100
18.8573	12.02
19.3668	28.55
20.5324	14.62
21.5995	10.23
22.8452	13.32
24.1724	15.64
24.6379	13.86
24.9435	18.49
25.9258	11.16
27.4774	7.41
31.9646	3.77

Tabla 1

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A cristalina puede ser sustancialmente como se ilustra en la Figura 2.

La Forma A cristalina se puede caracterizar por DSC o por TGA. Un termograma de DSC de la Forma A cristalina puede tener un único pico endotérmico a aproximadamente $222\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. El cambio de entalpía del pico endotérmico puede ser de aproximadamente -50 J/g.

La Forma A cristalina es solo ligeramente higroscópica (definida como la que presenta un aumento de masa de menos de 2 % de acuerdo con la Farmacopea Europea Ed. 11.0, sección 5-11). En particular, la Forma A cristalina es solo ligeramente higroscópica (definida como la presentación de un aumento de masa de menos de 2 % entre el 0 y el 80 % de humedad relativa (RH, por sus siglas en) a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, de acuerdo con la Farmacopea Europea Ed. 11.0, sección 5-11). Específicamente, la Forma A cristalina demuestra un aumento de masa de como máximo 0.5 % entre 0 y 90 % RH (humedad relativa). En particular, la Forma A cristalina demuestra un aumento de masa de como máximo 0.5 % entre 0 y 90 % de RH (humedad relativa) a 25°C . Esta baja higroscopicidad proporciona ventajas significativas en términos

de almacenamiento (estabilidad en almacenamiento) y comportamiento de estabilidad física. La Forma A cristalina también es térmicamente estable: esto es evidente a partir de la DSC de la Figura 1, que muestra que la Forma A cristalina tiene solo un único pico de fusión/descomposición limpio a aproximadamente 222 °C (± 2 °C). El análisis de TGA también muestra que la Forma A cristalina es químicamente estable hasta cerca de su temperatura de fusión, como se muestra en la Figura 4.

En la presente también se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina como se definió anteriormente. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender la Forma A cristalina y uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En diversas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 20 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 30 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 40 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 50 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 60 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 70 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 80 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 90 % en peso de la Forma A cristalina, opcionalmente aproximadamente 95 % en peso de la Forma A cristalina.

Al menos aproximadamente 50 % en mol del compuesto de la Fórmula (I) en la composición puede estar en forma de Forma A cristalina. Por ejemplo, al menos aproximadamente 60 % en mol, o 70 % en mol, o 80 % en mol, o 90 % en mol, o 95 % en mol del compuesto de la Fórmula (I) en la composición puede estar en forma de Forma A cristalina. Sustancialmente todo el compuesto de la Fórmula (I) en la composición puede estar en forma de Forma A cristalina.

La forma cristalina y la composición farmacéutica descritas en la presente son beneficiosas en el tratamiento y/o prevención de diversas indicaciones, incluidas las que se presentan en humanos. Estos incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, dolor y trastornos nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

Por lo tanto, en la presente se proporciona una forma cristalina o una composición farmacéutica como se definió anteriormente para usarse en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

En la presente también se proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento una cantidad efectiva de una forma cristalina o una composición farmacéutica como se define en la presente.

En la presente también se proporciona el uso de una forma cristalina o una composición farmacéutica como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo,

dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órganos. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, miopatía inflamatoria (que incluye polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión), esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (que incluye formas oligoarticulares y poliarticulares de la misma), anemia de enfermedad crónica (ACD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Still (inicio juvenil y/o adulto), enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunitarios específicos de un órgano incluyen la enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión renal aguda ((AKI, por sus siglas en inglés); que incluye AKI inducida por cisplatino), nefropatía diabética (DN, por sus siglas en inglés), uropatía obstructiva (incluyendo uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (incluyendo el síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por el complejo inmunitario,

y glomerulonefritis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés)), nefritis lúpica (LN, por sus siglas en inglés), enfermedad de cambios mínimos, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada y pouchitis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia gravis, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción del cartílago, trastornos fibrosantes (incluidas varias formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, por sus siglas en inglés), síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, fiebre, distrofia muscular (incluida distrofia muscular de Duchenne), rechazo de trasplante de órganos (incluido rechazo de aloinjerto de riñón), escleritis (incluida escleritis arteritis de células gigantes), arteritis de Takayasu, hidradenitis supurativa, pioderma gangrenoso, sarcoidosis, polimialgia reumática y espondiloartritis axial.

Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, convulsiones y epilepsia.

Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante la insuficiencia cardíaca) y trastornos sexuales (que incluyen disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). Los moduladores de la función de TNF α también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención del infarto de miocardio.

Los trastornos metabólicos incluyen diabetes (incluida la diabetes mellitus dependiente de insulina y la diabetes juvenil), dislipidemia y síndrome metabólico.

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (que incluye retinopatía diabética, retinopatía

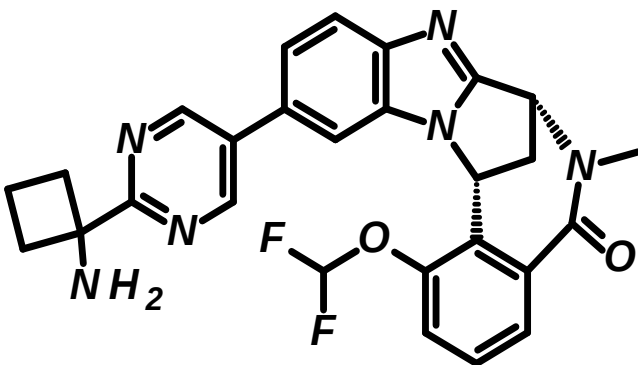
proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (que incluye edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (ARMD, por sus siglas en inglés), vascularización (que incluye vascularización corneal y neovascularización), oclusión de la vena retiniana y diversas formas de uveítis (que incluye iritis) y queratitis.

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer, y complicaciones asociadas al cáncer (incluidas complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Categorías particulares de cáncer incluyen malignidad hematológica (incluyendo leucemia y linfoma) y malignidad no hematológica (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica/linfoide crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés leucemia mielógena aguda), (AML, por sus siglas en inglés), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de la zona marginal. Variedades de malignidad no hematológica incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello uterino, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También se pueden usar moduladores de la función de TNF α para aumentar la seguridad del potente efecto anticancerígeno de TNF.

En la presente también se proporciona un proceso para fabricar la Forma A cristalina como se definió anteriormente.

En una modalidad, el proceso comprende:

a) compuesto de combinación de la Fórmula (I):



con un disolvente para formar una mezcla;

b) calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50 °C o mayor,

c) enfriar la mezcla a temperatura ambiente o inferior.

Como se usa en la presente, el término “temperatura ambiente” se refiere a la temperatura de la habitación en la que se enfría la mezcla. Típicamente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C.

En el paso a), el disolvente se puede seleccionar de acetonitrilo, acetato de etilo y acetato de propilo, y se selecciona opcionalmente de acetonitrilo.

La mezcla se puede agitar durante el paso a).

El compuesto de la Fórmula (I) se puede proporcionar en cualquier forma. Por ejemplo, el compuesto sólido de la Fórmula (I) se puede agregar al disolvente para formar una mezcla. De manera alternativa, se puede agregar una disolución del compuesto de la Fórmula (I) a otro disolvente para formar una mezcla en el paso a). Por ejemplo, se puede agregar una disolución del compuesto de la Fórmula (I) disuelto en 2-metiltetrahidrofurano a otro disolvente para formar una mezcla en el paso a).

La mezcla se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 50 °C o más en el paso b), opcionalmente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 90 °C.

Después del paso b), se puede agregar un cristal semilla de la Forma A cristalina a la mezcla para promover la nucleación. Por ejemplo, se puede agregar un cristal semilla de la Forma A cristalina cuando la temperatura de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 °C. Después de la siembra, la mezcla se puede enfriar a 0 a 10 °C, por ejemplo, aplicando una velocidad de rampa de enfriamiento lineal de aproximadamente -10 °C/h.

En el paso c), la mezcla se puede enfriar a una rampa de enfriamiento lineal, por ejemplo, a una velocidad de aproximadamente -10 °C/h. La mezcla se puede enfriar durante aproximadamente 4 h o más.

En una modalidad, la mezcla se puede enfriar en una, dos o más fases. Por ejemplo, la mezcla se puede enfriar en una fase de enfriamiento inicial de 75 °C-85 °C a aproximadamente 65 °C, después de lo cual la mezcla se enfría a aproximadamente 0 °C. La mezcla también se puede enfriar en una fase de enfriamiento inicial de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 56 °C, seguido de un enfriamiento a aproximadamente 50 °C, después de lo cual la mezcla se enfría a aproximadamente 10 °C.

Después del paso de enfriamiento c), la mezcla se puede agitar durante entre 5 y 25 h, opcionalmente a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 0- a 0 °C. La mezcla se puede lavar con uno o más disolventes en los que la Forma A cristalina no es soluble, por ejemplo, con terc-butilmetiléter. La torta húmeda resultante se puede secar al vacío para producir la Forma A seca y cristalina.

Ejemplos

Habiéndose descrito generalmente en la presente, los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la divulgación.

A menos que se especifique lo contrario, los parámetros divulgados en la presente se miden como se establece en los ejemplos más adelante.

Síntesis de (7R,14R)-11-[2-(1-aminociclobutil)pirimidin-5-il]-1-(difluorometoxi)-6-metil-6,7-dihidro-

7,14-metanobencimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazocin-5(14H)-ona amorfa

(7R,14R)-11-[2-(1-aminociclobutil)pirimidin-5-il]-1-(difluorometoxi)-6-metil-6,7-dihidro-7,14-metanobencimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazocin-5(14H)-ona amorfa (el compuesto de la Fórmula (I)) se sintetizó como se divulga en WO 2018/197503.

5 Métodos Analíticos

I. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los análisis de DSC se llevaron a cabo en un DSC821 o en un sistema DSC 2 Star (Mettler Toledo Instruments). Las muestras se preparan en crisoles de aluminio de 40 µL con tapas perforadas engarzadas no firmemente y se analizan bajo un barrido de nitrógeno de 50 mL/min. Se llevaron a cabo análisis, con una velocidad de escaneo de 2 °C/min hasta 250 °C.

II. Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis de TG se llevaron a cabo en un sistema TGA 1 Star (Mettler Toledo Instruments). Las masas de muestra de pocos mg se depositaron en crisoles de aluminio de 100 µL sin pasador y se analizaron bajo un barrido de nitrógeno de 20 mL/min. Se llevaron a cabo análisis, con una velocidad de escaneo de 2 °C/min (Figura 9 y 11) o 10 °C/min (Figura 4) hasta 250 °C.

III. Difracción de rayos-X en polvo (XRPD)

Los análisis se llevaron a cabo a temperatura ambiente en un difractómetro Panalytical controlado por el software X'Pert Pro, en el montaje de Bragg-Brentano con un tubo de rayos X de ánodo de cobre sellado (λ CuK α promedio = 1.54178 Å) (45kV y 40mA). Se utilizó un tiempo de conteo de pocos segundos por paso en un intervalo angular de pocos grados 2-Theta a 40° con un tamaño de paso de 0.016° en 2 θ para cada análisis de muestra. Para cada experimento, el polvo (o la suspensión) se depositó sobre la superficie de un soporte de muestra de silicio monocristalino.

IV. Adsorción dinámica de vapor (DVS)

Se colocaron aproximadamente 10 mg de muestra en la bandeja y se cargaron en un sistema de medición de vapor intrínseco DVS o TA Instrument Q2000. La muestra se equilibró primero a 40 % de RH y 25 °C, luego se sometió a un perfil de rampa de 40 % de RH a 90 % de RH, luego de 90 % de RH a 0 % de RH, y finalmente de 0 % de RH a 40 % de RH o 90 % de RH, a incrementos de 10 %. En cada paso, la muestra se mantuvo hasta que se logró un peso estable o durante una duración máxima de paso de 360 minutos. Se graficaron los cambios de peso durante los ciclos de sorción/desorción, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.

Ejemplo 1 – Forma A cristalina del compuesto de la Fórmula (I) (anhidrato)

Obtención de cristales semilla de la Forma A en acetonitrilo:

Se preparó una disolución a 300 g/L de forma amorfa del compuesto de la Fórmula (I) en acetonitrilo a 50 °C. El enfriamiento natural a temperatura ambiente condujo a la obtención de la Forma A cristalina por nucleación espontánea.

Obtención de cristales de la Forma A en Et₂O/hexano:

Se preparó una disolución de 17.987 g (29.85 mmol) de (1-{5-[(7R,14R)-1-(difluorometoxi)-6-metil-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobencimidazo [1,2-b][2,5]benzodiazocin-11-il]pirimidin-2-il}ciclobutil)-

carbamato de terc-butilo (producto intermedio 17 en la solicitud de patente WO 2018/197503, que es el producto intermedio N-1 para el compuesto de la Fórmula (I)) en 25 mL de 1,4-dioxano (25 mL). Se agregaron 40 mL de HCl 4M en dioxano, en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse al vacío. El residuo se absorbió en agua (500 mL) y se lavó con EtOAc (2x300 mL). La capa acuosa se basificó luego a pH 9 con NaOH 2 N, lo que dio como resultado una precipitación del producto lista y visible. Se añadió EtOAc (500 mL) y la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron antes de repartirse. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se secaron durante la noche bajo alto vacío. El producto espumoso se suspendió luego en una mezcla 1:1 de Et₂O y hexano, se agitó y se agitó vigorosamente, y se concentró al vacío para proporcionar 11.76 g del compuesto de la Fórmula (I) como un sólido blanco, posteriormente analizado como correspondiente a la Forma A cristalina.

Preparación de la Forma A cristalina utilizando cristales semilla:

Las disoluciones de forma amorfa del compuesto de la Fórmula (I) se prepararon a 50 °C usando acetato de etilo o acetato de propilo. Las disoluciones se sembraron usando cristales semilla obtenidos como se describió anteriormente. Se obtuvieron cristales de la Forma A del compuesto de la Fórmula (I).

Ampliación de escala 1:

En un recipiente de doble camisa de 5 mL se colocó el compuesto crudo de la Fórmula (I) (1.024 g, 2.03 mmol) y 3.409 mL de acetonitrilo. La suspensión resultante se agitó con un impulsor (8 mm de diámetro) a 1250 rpm durante la rampa de calentamiento hasta la disolución. Se observó disolución total a 90 °C. Se aplicó una rampa de enfriamiento lineal a la disolución a -20 °C/h a 56 °C. Se introdujo una suspensión de semilla a 56 °C, lo que condujo a la nucleación, seguido de un enfriamiento a 50 °C. Se mantuvieron dos horas de isoterma a 50 °C, y la suspensión finalmente se enfrió con una rampa de enfriamiento lineal de -10 °C/h a 10 °C. Después de 25 horas de isoterma a 10 °C, la suspensión se filtró en un filtro de vidrio sinterizado, porosidad 4, seguido de dos horas de expurgación del disolvente al vacío. El polvo se secó luego en un horno estático al vacío a 50 °C. Este proceso condujo a un polvo blanco de 99.6 % de pureza con un rendimiento corregido de pérdida de peso de 74 %. El sólido seco se analizó mediante XRPD, DSC y TGA y se identificó como Forma A.

Ampliación de escala 2:

Se cargó una disolución del compuesto de la Fórmula (I) en 2-metiltetrahidrofurano (4.1 % p/p; 26.2 kg netos, 52.14 mol) a través de un cartucho de 0.22 µm en un recipiente de doble camisa. La disolución transparente se concentró a 2-3 volúmenes a 50 °C al vacío, luego se agregaron 3 volúmenes de acetonitrilo. La operación se repitió 5 veces para alcanzar un contenido residual de 2-metiltetrahidrofurano < 0.10 % y un contenido de agua < 0.50 %. La suspensión se calentó a 75-85 °C durante 0.5 a 2h. La disolución transparente obtenida se enfrió a 65 °C y se agregó la semilla del compuesto de la Fórmula (I). Se aplicó una rampa de enfriamiento lineal hasta 0 °C. La suspensión se agitó durante 5 a 24 h a 0 °C y luego se filtró. Después de lavar con 4 volúmenes de terc-butilmetiléter, la torta se secó al vacío a 60 °C. Se obtuvieron 20.8 kg de un polvo blanquecino con 80 % de rendimiento. La Forma A cristalina se confirmó

mediante XRPD.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

La calorimetría de barrido diferencial se realizó en la Forma A cristalina como se describe en la presente. Los resultados se muestran en la Figura 1. La Forma A exhibe un pico de fusión/descomposición
5 limpio a aproximadamente 222 °C (± 2 °C) con una entalpía de -50 J/g.

Difracción de rayos X de polvos

La difracción de rayos X en polvo se realizó en la Forma A cristalina como se describe en la presente. Los resultados se muestran en la Figura 2 y se resumen en la tabla 2:

Ángulo (2 Theta °) (± 0.2)	Intensidad relativa (%)
3.9868	98.06
10.4515	37.66
12.0165	33.51
12.5481	18.11
15.5144	7
16.1037	5.66
17.0345	4.25
17.9941	100
18.8573	12.02
19.3668	28.55
20.5324	14.62
21.5995	10.23
22.8452	13.32
24.1724	15.64
24.6379	13.86
24.9435	18.49
25.9258	11.16
27.4774	7.41
31.9646	3.77

Tabla 2

DVS (sorci3n dinámica de vapor) y TGA (análisis termogravimétrico)

La DVS de la Forma A cristalina se realizó como se describe en la presente. Los resultados se muestran en las Figuras 3a y 3b, que muestran gráficas de DVS realizadas en dos muestras de la Forma A. La Forma A cristalina demostró un aumento de masa de 0.5 % (Figura 3a) o aproximadamente 0.3 %
35 (Figura 3b) entre 0 y 90 % RH (humedad relativa). Por lo tanto, se considera que la Forma A es solo ligeramente higroscópica.

La TGA de la Forma A cristalina se realizó como se describe en la presente, a 10 °C/min. Los resultados se muestran en la Figura 4. Los resultados muestran la naturaleza anhidra de la forma cristalina,

casi sin pérdida de peso hasta la temperatura de descomposición.

Ejemplo 2 – Forma B cristalina del compuesto de la Fórmula (I) (solvato de alcohol isopropílico)

Obtención de cristales:

Se obtuvieron cristales de la Forma B del compuesto de la Fórmula (I) (solvato de alcohol isopropílico, también llamado solvato de IPA) al agregar, a 0.035 g del compuesto crudo amorfo de la Fórmula (I), 350 µL de alcohol isopropílico (10 vol) a temperatura ambiente. La cristalización fue evidente a partir de la transformación de la suspensión (observación visual).

Ampliación de escala:

El compuesto de la Fórmula (I) (6.947 g, 13.8 mmol) se colocó en un recipiente de doble camisa de 100 mL, con 10 V de isopropanol (correspondiente a 70 mL). La suspensión resultante se agitó con un impulsor (120 W/m³) a 468 rpm durante la rampa de calentamiento hasta la disolución. Se observó disolución total a 69 °C. Se aplicó una rampa de enfriamiento rápido a la disolución a 25 °C, seguido de un paso isotérmica de 16 horas. La suspensión luego se filtró, se lavó y se analizó en húmedo mostrando un patrón de XRPD correspondiente a la forma solvatada de isopropanol. Después de secarse en un horno a 50° C al vacío, el patrón de XRPD cambió a otro patrón.

Difracción de rayos X de polvos

La difracción de rayos X en polvo se realizó en la Forma B cristalina como se describe en la presente. Los resultados se muestran en la Figura 5 y se resumen en la tabla 3:

Ángulo (2 Theta °) (± 0.2)	Intensidad relativa (%)
5.92	100
10.27	0.99
10.78	1.04
11.84	1.02
12.92	0.71
13.66	0.8
15.84	1.66
16.66	1.41
17.95	0.61
18.53	0.97
20.63	4.13
21.44	1.63
22.30	0.49

Tabla 3

La Figura 6 muestra una comparación de XRPD entre la Forma B cristalina (gráfica superior) y la

Forma A anhidra (gráfica inferior).

Comparación de la forma húmeda (Forma B cristalina del solvato de alcohol isopropílico del compuesto de la Fórmula (I)) y la forma seca:

La Figura 7A muestra una comparación de XRPD entre la Forma B cristalina (húmeda, gráfica superior) y la forma seca de solvato de alcohol isopropílico (gráfica inferior). Muestra que el secado tiene un impacto en el patrón de XRPD, lo que indica una falta de estabilidad de esta forma de solvato al secar. Por lo tanto, la Forma B cristalina no es una forma industrialmente desarrollable.

Estructura de cristal único:

Se realizó una determinación de la estructura cristalina única para evaluar el aspecto solvatado de la Forma B. El examen de la estructura mostró que la unidad asimétrica en el cristal contiene un compuesto de la Fórmula (I) cristalizado con una molécula de IPA, por lo tanto, la proporción de estequiometría en la Forma B es 1:1, como se muestra en la Figura 7b, que muestra una representación ORTEP de la estructura del compuesto de la Fórmula (I) cristalizado con IPA en el cristal (Forma B).

Ejemplo 3 – Forma C cristalina del compuesto de la Fórmula (I) (solvato de butanol-2)

Obtención de cristales:

Los cristales de la Forma C se obtuvieron recrystalizando la Forma A del compuesto de la Fórmula (I) en butan-2-ol con 100 g/L de disolvente.

Los cristales de la Forma C también se obtuvieron agregando 100 g/L de butan-2-ol al compuesto amorfo de la Fórmula (I), calentando a 50 °C y luego enfriando.

Difracción de rayos X de polvos

Los resultados de la difracción de rayos X en polvo realizada en la Forma C cristalina se resumen en la tabla 4:

Ángulo (2 Theta °) (± 0.2)	Intensidad relativa (%)
5.888	100
10.1543	0.55
10.4876	1.36
11.7595	3.17
12.8079	0.51
13.3794	1.18
15.3931	1.77
16.2101	1.65
16.6421	0.29
17.516	0.58
18.144	1.25
18.3755	2.85
18.8303	0.64

Ángulo (2 Theta °) (± 0.2)	Intensidad relativa (%)
19.7031	0.25
20.3617	6.11
21.2531	4
22.1505	1.11
22.7504	0.45
23.6146	1.02
24.1597	0.52
25.7672	0.66
26.4165	0.45
27.1373	0.24
28.5435	0.48
29.6415	1.23
30.1096	0.24
30.7797	0.28
37.2348	0.14

Tabla 4

Comparación de la forma húmeda (Forma C cristalina del solvato de butanol-2 del compuesto de la Fórmula (I)) y la forma seca:

La Figura 8 muestra una comparación de XRPD entre la Forma C cristalina (húmeda, gráfica superior) y el compuesto de la Fórmula (I) butanol-2 solvato seco (gráfica inferior). Las gráficas demuestran que el secado tiene un impacto en el patrón de XRPD, lo que indica una falta de estabilidad de esta forma de solvato al secar. Por lo tanto, la Forma C cristalina no es una forma industrialmente desarrollable.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC) /análisis termogravimétrico (TGA):

DSC y TGA se realizaron en la Forma C cristalina. Los resultados se muestran en la Figura 9.

Ejemplo 4 – Forma F cristalina del compuesto de la Fórmula (I) (anhidrato)

Obtención de cristales:

Los cristales de la Forma F del compuesto de la Fórmula (I) se obtuvieron mediante desolvatación de cristales de la Forma B (la forma cristalina de alcohol isopropílico descrita anteriormente), seguido de hidratación y luego deshidratación.

Los cristales de la Forma B (forma de alcohol isopropílico del compuesto de la Fórmula (I)) se obtuvieron primero como se describió anteriormente, luego se secaron 12 h a 60 °C y se desolvataron en el horno. El sólido luego se rehidrató dejándolo a temperatura ambiente, luego se deshidrató para producir la Forma F anhidra.

Difracción de rayos X de polvos

La Figura 10 muestra una comparación de XRPD entre el compuesto de la Fórmula (I) alcohol isopropílico Forma B (gráfica superior) y la Forma F anhidra (gráfica inferior).

Los resultados de la difracción de rayos X en polvo realizada en la Forma F cristalina se resumen en la tabla 5:

Ángulo (2 Theta °) (± 0.2)	Intensidad relativa (%)
6.1058	38.37
7.0284	100
8.6158	14.43
12.2032	74.6
14.0663	31.03
15.3942	19.39
16.5292	33.68
17.0042	15.5
17.6955	49.54
18.3094	48.22
19.0822	18.86
19.4418	19.35
20.2548	27.24
21.1979	12.88
22.1422	65.87
23.288	15.23
25.883	26.72
26.8223	14.05

Tabla 5

Calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y sorción dinámica de vapor (DVS):

DSC/TGA se realizaron en la Forma F cristalina. Los resultados se muestran en la Figura 11.

Comparación de la Forma A cristalina y la Forma F cristalina:

La Figura 12 muestra una comparación de los patrones de DSC de la Forma F cristalina (gráfica superior) y la Forma A cristalina (gráfica inferior).

La DVS se realizó en las Formas A y F cristalinas como se describe en la presente. Los resultados se muestran en las Tablas 6 y 7, que muestran un aumento del 0.3 % en la masa para la Forma A frente a aproximadamente el 11 % para la Forma F. En otros experimentos, el aumento máximo en la masa

observado para la Forma A fue del 0.5 %.

	Cambio de peso en %:		
	Absorción		
Recursos Humanos en %	Forma A	Forma A Valores alineados a 0	Forma F
0	-0.027	0	0
10	-0.01	0.02	0.304
20	0.029	0.06	0.81
30	0.066	0.09	3.37
40	0.11	0.14	4.04
50	0.14	0.17	4.14
60	0.17	0.20	5.8
70	0.21	0.24	7.25
80	0.24	0.27	8.78
90	0.27	0.3	11.55

Tabla 6

	Cambio de peso en %:		
	Desorción		
Recursos Humanos en %	Forma A	Forma A Valores alineados a 0	Forma F
0	-0.027	0	0
10	0.006	0.03	0.99
20	0.05	0.08	1.46
30	0.1	0.13	3.8
40	0.15	0.18	4.28
50	0.19	0.22	5.05
60	0.22	0.25	6.67
70	0.24	0.27	7.83
80	0.26	0.29	9.21
90	0.27	0.3	11.53

Tabla 7

Estos resultados confirman que la Forma A cristalina es significativamente menos higroscópica que la Forma F cristalina.

La tabla 8 proporciona una comparación de las dos Formas cristalinas de anhidrato A y F, y muestra que la forma más estable es la Forma A. Específicamente, la Forma A tiene una temperatura de fusión más

alta y una entalpía de fusión más alta. La pérdida de peso se midió mediante TGA.

	Forma A	Forma F
Temperatura máxima (°C)	222	215
H (J/g)	-50.02 (Figura 1) -50.89 (Figura 12)	-23.28 (Figura 11) -23.38 (Figura 12)
Pérdida de peso	-0.14 % * (entre 30 y 210 °C)	-0.55 % * (entre 170 y 210 °C)

* Cifras bajas (-0.14 %, -0.55 %), lo que confirma que ambas formas son anhidras

Tabla 8