

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 512**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/US2013/041728**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13173811**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13726362 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2858989**

54 Título: **Forma amorfa de un compuesto de pirimidinil-ciclopentano inhibidor de la AKT, composiciones y métodos de la misma**

30 Prioridad:

17.05.2012 US 201261648536 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.12.2020

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990, US**

72 Inventor/es:

**CHAKRAVARTY, PAROMA;
KOTHARI, SANJEEV;
GOSSELIN, FRANCIS;
SAVAGE, SCOTT J. y
STULTS, JEFFREY**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 799 512 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma amorfa de un compuesto de pirimidinil-ciclopentano inhibidor de la AKT, composiciones y métodos de la misma

5

Campo de la invención

En el presente documento se divulgan formas y formulaciones de un compuesto de pirimidinil-ciclopentano con actividad terapéutica contra enfermedades tales como el cáncer y procedimientos para la preparación de las mismas.

10

Antecedentes de la invención

Las enzimas proteína cinasa B/Akt son un grupo de serina/treonina cinasas que se sobreexpresan en determinados tumores humanos. La publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2008/006040 y la patente en Estados Unidos con n.º 8 063 050 discuten un número de inhibidores de la Akt, que incluyen el compuesto (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (GDC-0068), que se está empezando a investigar en ensayos clínicos para el tratamiento de varios cánceres. La base libre y la forma de sal dihidrocloruro de la GDC-0068 aisladas en el ejemplo 14 de la patente en Estados Unidos con n.º 8 063 050 son higroscópicas y difíciles de desarrollar para obtener una forma farmacéutica sólida. Siguen siendo necesarias formas y formulaciones de la GDC-0068 y sales de la misma que tengan propiedades farmacéuticas mejoradas.

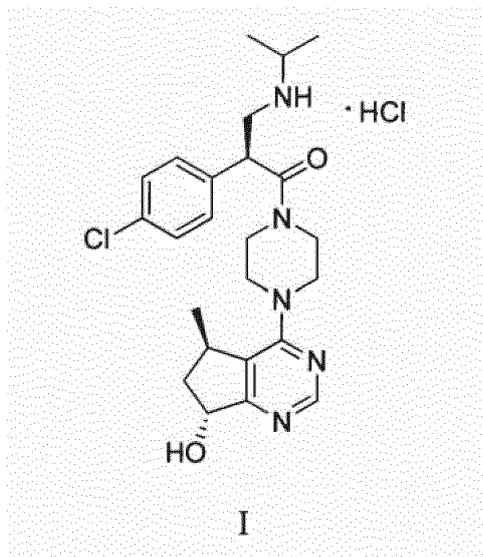
15

20

Sumario de la invención

25

Un aspecto incluye el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo (el compuesto de fórmula I), composiciones farmacéuticas, formulaciones y un procedimiento de fabricación de los mismos.



30

Otro aspecto incluye un procedimiento para producir el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo, que comprende secar por pulverización una mezcla que comprende el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona o un solvato del mismo y un disolvente.

35

Otro aspecto incluye un procedimiento para producir el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo, que comprende poner en contacto una mezcla que comprende el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona o un solvato del mismo con un gas, por ejemplo, nitrógeno y agua.

40

Otro aspecto incluye un comprimido para administración oral que comprende el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo.

45

Descripción de las figuras

- 5 Las figuras 1A-B muestran la caracterización física de la forma amorfa del compuesto de fórmula I. La figura 1A muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con un halo difuso, típico del material amorfo. La figura 1B muestra una imagen de microscopía polarizada. No se observó birrefringencia.
- 10 La figura 2 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto de fórmula I amorfo que muestra una pérdida de peso (debido a la presencia de disolvente: agua y etanol) hasta 150 °C.
- 15 La figura 3 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto de fórmula I amorfo en el que la transición vítrea es evidente en el segundo ciclo de calentamiento después de la eliminación del disolvente en el primer ciclo de calentamiento. La temperatura de inicio de la transición vítrea para la muestra es de 114 °C.
- 20 La figura 4 muestra un espectro de FT-Raman del compuesto de fórmula I amorfo.
- La figura 5 muestra un patrón XRPD del producto del ejemplo 1, que muestra picos difractados y el halo amorfo que se demuestran por XRPD.
- La figura 6 muestra la imagen de microscopía de luz polarizada del producto del ejemplo 1, en la que no se observa birrefringencia.
- 25 La figura 7 muestra el análisis de sorción de agua del producto del ejemplo 1, con un perfil de sorción de agua continuo a 25 °C de 0-90 % HR (punto de deliquesencia a ~75 % HR).
- La figura 8 muestra un espectro de FT-Raman del producto del ejemplo 1, superpuesto con la forma amorfa del compuesto de fórmula I.
- 30 La figura 9 muestra un perfil de DSC del producto del ejemplo 1. La primera endotermita significa la pérdida del disolvente (agua y etanol). La segunda endotermita, aguda, se superpone con un evento de "cambio de etapa" (cambio de la línea de base). Para resolver estos dos eventos se usó una temperatura de modulación ($\pm 0,5$ °C durante 80 s) y se encontró que la endotermita (con un cambio de entalpía asociado de 7-11 J/g) se superponía a la temperatura de transición vítrea (inicio ~ 130 °C).
- 35 La figura 10 muestra un perfil de DSC modulada de la segunda endotermita de la figura 9.
- La figura 11 muestra varios patrones de XRPD como una función de la temperatura. El calentamiento del producto del ejemplo 1 lleva a una pérdida de la estructura (empiezan a desaparecer picos difractados en el intervalo de 100-160 °C) y la forma en estado sólido se convierte en amorfa.
- 40 La figura 12 muestra varios patrones de XRPD como una función de la exposición al vapor de agua (humedad relativa o HR) del producto del ejemplo 1. Debido a la exposición al vapor de agua a temperatura ambiente (diferentes condiciones de humedad relativa (HR) generadas por el uso de diferentes soluciones de sales) durante 5-7 días, el material de partida pierde su cristalinidad tal como sugiere la pérdida de intensidad de los picos difractados como una función de la HR creciente. Tras el secado de la muestra expuesta a un 60 % de HR durante 4 horas a presión reducida (patrón de XRPD superior), la cristalinidad no reaparece.
- 45 La figura 13 muestra patrones de XRPD representativos del producto del ejemplo 1 (parte inferior) en comparación con los gránulos de la forma amorfa del compuesto de fórmula I (preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento) almacenados según las normas ICH (*International Conference on Harmonisation* o Conferencia Internacional de Armonización) durante 12 semanas. Los picos difractados de las regiones cristalinas no están presentes en los patrones XRPD de los gránulos de la forma amorfa del compuesto de fórmula I en las formulaciones descritas en el presente documento.
- 50 La figura 14 muestra los perfiles de DSC de formulaciones que comprenden el compuesto de fórmula I amorfo preparado tal como se describe en el presente documento. Los perfiles muestran una T_g consistente de 124-130 °C (inicio) durante las 12 semanas de almacenamiento de la formulación. El contenido de agua de los gránulos permanece en un 3,5-4,5 % (contenido de agua T₀ = 3,5-4 %).
- 55 La figura 15 muestra los perfiles de XRPD de dos solvatos del compuesto de fórmula I (caprilato de glicerilo arriba, laurato de glicerilo abajo).
- 60 La figura 16 muestra patrones de XRPD a temperatura variable del caprilato de glicerilo (solvato Capryol 90®) del compuesto de fórmula I.
- 65 La figura 17 muestra patrones de XRPD a temperatura variable del laurato de glicerilo (solvato Laurylglycol 90®) del compuesto de fórmula I.

- La figura 18 muestra un análisis de sorción de agua del caprilato de glicerilo del compuesto de fórmula I a 25 °C.
- 5 La figura 19 muestra un análisis de sorción de agua del laurato de glicerilo del compuesto de fórmula I a 25 °C.
La figura 20 muestra el perfil de XRPD para un solvato de metil *tert*-butil éter (MTBE) del compuesto de fórmula I formado por precipitación del solvato en MTBE o una mezcla de MTBE con un disolvente, por ejemplo, cloroformo.
- 10 La figura 21 muestra el perfil de XRPD para un solvato de metil etil cetona (MEK) del compuesto de fórmula I formado por precipitación del solvato en MEK o una mezcla de MEK con un disolvente.
- La figura 22 muestra el perfil de XRPD para un solvato de metil isobutil cetona (MIBK) del compuesto de fórmula I formado por precipitación del solvato en MIBK o una mezcla de MIBK con un disolvente.
- 15 La figura 23 muestra el perfil de XRPD para un solvato de tolueno del compuesto de fórmula I formado por precipitación del solvato en tolueno con un disolvente.
- La figura 24 muestra el perfil de XRPD de lotes previos y posteriores al molido del compuesto de fórmula I preparado mediante granulación húmeda directa de una composición que comprende el compuesto de fórmula I parcialmente cristalino. La conversión de la forma parcialmente cristalina a la forma amorfa con una carga de fármaco del 33 %, así como con una carga de fármaco del 43 %, se produce sin precipitación mediada por una solución.
- 20 La figura 25 muestra la isoterma de sorción de humedad para un lote posterior al molido del compuesto de fórmula I preparado mediante granulación húmeda directa de una composición que comprende el compuesto de fórmula I parcialmente cristalino con una carga de fármaco del 43 %, que muestra que la higroscopicidad del compuesto se minimiza mediante el uso de sílice amorfa/pirógena como desecante interno y que el comportamiento de sorción de humedad es comparable al de los gránulos preparados por precipitación mediada por una solución del compuesto de fórmula I.
- 25 La figura 26 muestra el programa de DVS para el producto del ejemplo 10.
- La figura 27 muestra el perfil de XRPD para el producto del ejemplo 10.
- 30 La figura 28 muestra el perfil de DSC para el producto del ejemplo 10.
- La figura 29 muestra la estructura de red de un monocristal para el producto del ejemplo 11.
- 40 Las figuras 30A-B muestran los perfiles de XRPD para los productos del ejemplo 11.
- Las figuras 31A-C muestran los perfiles de XRPD para los productos del ejemplo 12 (compuesto de fórmula I amorfo secado por pulverización).
- 45 La figura 32 muestra el perfil de XRPD del solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula I.
- La figura 33 muestra los perfiles de XRPD del solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula I en diversas condiciones de secado. El perfil 1 muestra el solvato analizado en un soporte de muestra "semisellado"; el perfil 2 muestra el solvato analizado en un soporte abierto al aire; el perfil 3 muestra el solvato analizado tras calentamiento a 75 °C en un horno de vacío durante 1 hora; y el perfil 4 muestra el solvato calentado a 75 °C en un horno de vacío durante 5 horas.
- 50 La figura 34A muestra la estructura de un monocristal para el solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula I, y la figura 34B muestra el patrón de difracción de rayos X calculado del monocristal.
- 55 La figura 35 muestra el perfil de XRPD del solvato de etilbenceno del compuesto de fórmula I.
- La figura 36 muestra el perfil de XRPD del solvato de *orto*-xileno del compuesto de fórmula I.
- 60 La figura 37 muestra el perfil de XRPD del solvato de *meta*-xileno del compuesto de fórmula I.
- La figura 38 muestra el perfil de XRPD del solvato de *para*-xileno del compuesto de fórmula I.
- La figura 39 muestra el perfil de XRPD del solvato de cumeno del compuesto de fórmula I.
- 65 La figura 40 muestra el perfil de XRPD del solvato de tetralina del compuesto de fórmula I.

La figura 41 muestra el perfil de XRPD del solvato de MEK del compuesto de fórmula I.

La figura 42 muestra el perfil de XRPD del solvato de MIBK del compuesto de fórmula I.

5 La figura 43 muestra el perfil de XRPD del solvato de MBK del compuesto de fórmula I.

La figura 44 muestra el perfil de XRPD del solvato de diisobutilcetona del compuesto de fórmula I.

10 La figura 45 muestra el perfil de XRPD del solvato de acetato de metilo del compuesto de fórmula I.

La figura 46 muestra el perfil de XRPD del solvato de acetato de propilo del compuesto de fórmula I.

La figura 47 muestra el perfil de XRPD del solvato de acetato de isopropilo del compuesto de fórmula I.

15 La figura 48 muestra el perfil de XRPD del solvato de acetato de isobutilo del compuesto de fórmula I.

La figura 49 muestra el perfil de XRPD del solvato de acetato de *t*-butilo del compuesto de fórmula I.

20 La figura 50 muestra el perfil de XRPD del solvato de éter etílico del compuesto de fórmula I.

La figura 51 muestra el perfil de XRPD del solvato de acetato de amilo del compuesto de fórmula I.

La figura 52 muestra el perfil de XRPD del solvato de triacetato de glicerol del compuesto de fórmula I.

25 La figura 53 muestra el perfil de XRPD del solvato hidrato de éter dietílico-etanol del compuesto de fórmula I.

La figura 54 muestra el perfil de XRPD del solvato de *t*-butil metil éter del compuesto de fórmula I.

30 La figura 55 muestra el perfil de XRPD del solvato de dimetoxietano del compuesto de fórmula I.

La figura 56 muestra el perfil de XRPD del solvato de dietoxietano del compuesto de fórmula I.

La figura 57 muestra el perfil de XRPD del solvato de dimetoxipropano del compuesto de fórmula I.

35 La figura 58 muestra el perfil de XRPD del solvato de 2-metil-tetrahidrofurano del compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

40 El término "un" o "una" usado en el presente documento significa uno/una o más.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro *per se* y en una realización más o menos el 20 % del valor dado. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales de adición de ácidos y las sales de adición de bases. Sales ilustrativas incluyen, si bien no se limitan a las mismas, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser un resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga del compuesto precursor.

55 La expresión "sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son deseables biológicamente o de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos que se pueden seleccionar entre las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

65 La expresión "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" incluye las derivadas de bases inorgánicas tales como las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y

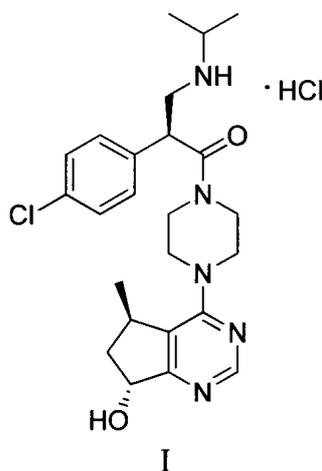
similares. En particular, las bases de adición de bases son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. En particular, las bases orgánicas no tóxicas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

- 10 Los compuestos de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos que se diferencian solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos de la presente invención en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono están sustituidos por un átomo de carbono ^{13}C o ^{14}C , o uno o más átomos de nitrógeno están sustituidos por un átomo de nitrógeno ^{15}N , o uno o más átomos de azufre están sustituidos por un átomo de azufre ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S , o uno o más átomos de oxígeno están sustituidos por un átomo de oxígeno ^{17}O o ^{18}O , se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

20 Recientemente se ha descubierto de forma inesperada que el aislamiento del monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (el compuesto de fórmula I) en disolventes particulares produce diferentes formas físicas del compuesto y que estas formas diferentes tienen propiedades farmacéuticas distintas. Se ha descubierto que determinadas formas tienen propiedades mejoradas útiles para la formulación del compuesto en formas farmacéuticas estables para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer.

25 Otro aspecto incluye una forma amorfa del compuesto de fórmula I que resulta del aislamiento en un disolvente. La forma amorfa presenta determinadas propiedades farmacéuticas mejoradas y se puede formular en formas farmacéuticas estables para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer.

30 Por tanto, un aspecto incluye el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo (el compuesto de fórmula I).



35 Se divulga también en el presente documento una formulación de cápsula de relleno líquido del compuesto de fórmula I, que comprende del compuesto de fórmula I y un disolvente para relleno líquido. Los disolventes para relleno líquido para su uso en las formulaciones de relleno líquido incluyen disolventes que comprenden un grupo lipídico (por ejemplo, alquilo C_{3-20}) y un grupo hidroxilo. En un ejemplo, los disolventes para relleno líquido son monoésteres, diésteres y triésteres de ácidos grasos (alquilo C_{3-20} o alquilo C_{8-18}) y glicerol, etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Ejemplos de estos incluyen lípidos, tales como estearatos de glicerilo, por ejemplo ésteres de ácidos grasos, esteáricos y palmíticos naturales con glicerina y caprilatos de alquilglicol y similares. Otros ejemplos incluyen monocaprilato de propilenglicol de tipo II (Capryol 90®), laurato de glicerilo PEG-32 (Gelucire® 44/14), monocaprilato de propilenglicol de tipo I (Imwitor 792), oleato de glicerilo PEG-6 (Labrafil® M 1944CS), linoleato de glicerilo PEG-6 (Labrafil® M 2125 CS), monolaureato de propilenglicol tipo II (Lauroglycol 90), poloxámero 188 (Lutrol F68NF), poloxámero 407 (Lutrol F127 NF), polietilenglicol (PEG)-1500, propilenglicol, glicerol (glicerina), succinato de d-alfa-tocoferilo PEG-100 (Vitamina E-TPGS), glicéridos de PEG-8 y caprílico/cáprico (Labrasol®), y ésteres de ácidos grasos caprílicos o cápricos con glicerina o propilenglicol (por ejemplo, Miglyol 810N o Miglyol 812N).

50 En otro ejemplo, los disolventes para relleno líquido son aquellos disolventes con valores de concentración micelar crítica (CMC) superiores a aproximadamente 0,9 g/g con el compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones,

el disolvente para relleno líquido es caprilato de propilenglicol (en un ejemplo, el producto comercializado en el mercado como Capryol 90®, Gattefosse). El disolvente para relleno líquido puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 36,5 % p/p a aproximadamente un 60 % p/p, dependiendo de la dosis, es decir, la cantidad de compuesto de fórmula I. En otro ejemplo, el disolvente para relleno líquido es un disolvente en el que el compuesto de fórmula I se puede disolver en concentraciones de entre aproximadamente 0,7 y 1 g/g, incluyendo monocaprilatos de propilenglicol (por ejemplo, de tipos I y II), glicéridos de PEG-8 y caprílico/cáprico, laureato de glicerilo (por ejemplo Lauroglycol®), glicerol, propilenglicol y glicéridos de PEG-8 y caprílico/cáprico.

En un ejemplo adicional, el disolvente para relleno líquido se selecciona entre los disolventes para relleno líquido descritos en el presente documento que son compatibles adicionalmente con cápsulas de gelatina dura y de hidroxipropilmetil celulosa tales como el monocaprilato de propilenglicol de tipo II (Capryol 90®) y el Lauroglycol® 90.

En un ejemplo adicional, la formulación de relleno líquido comprende además un antioxidante. Los antioxidantes incluyen ácido ascórbico, metionina, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). En un ejemplo, el antioxidante comprende BHA. En un ejemplo, el antioxidante comprende BHT. En determinadas realizaciones, la formulación de relleno líquido comprende aproximadamente un 0,1 % p/p de antioxidante.

En un ejemplo adicional, la formulación de relleno líquido comprende además aditivos anticristalizantes. En un ejemplo, el aditivo es el polímero PVP.

La formulación de relleno líquido permite, de una forma inesperada, altas concentraciones del compuesto de fórmula I, lo que permite la producción de una sola unidad de dosificación elevada con dosis de entre 100 mg y 400 mg. Tales dosis elevadas no se pueden conseguir por lo general con ingredientes farmacéuticamente activos en los sistemas de disolventes para relleno líquido de tipo lipídico. Por ejemplo, se descubrió inesperadamente que el compuesto de fórmula I es tensioactivo en presencia del caprilato de propilenglicol lo que proporciona la capacidad de conseguir formulaciones de relleno líquido de concentración elevada. La concentración micelar crítica para la GDC-0068 en caprilato de propilenglicol (por ejemplo, Capryol 90®) se determinó en 0,945 g/g.

Adicionalmente, se ensayaron varios compuestos con elevada solubilidad en agua así como con baja solubilidad en agua conocidos, para determinar las cantidades máximas que se podían disolver en Capryol 90®. Los compuestos con elevada solubilidad en agua ensayados eran el ácido ascórbico, la metformina, el ácido acetilsalicílico y el acetaminofenol. Los compuestos con baja solubilidad en agua ensayados eran la griseofulvina, la indometacina y el naproxeno. Ninguno de los compuestos modelo se pudo disolver en una concentración superior al 10 % p/p en Capryol 90®.

Así pues, en el presente documento se divulga también una formulación de relleno líquido del compuesto de fórmula I, que comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg del compuesto de fórmula I (medido como base libre), de aproximadamente un 36,5 % p/p a aproximadamente un 60 % p/p de caprilato de propilenglicol y aproximadamente un 0,1 % p/p de antioxidante. En un ejemplo, el antioxidante es BHA. En un ejemplo, una formulación de relleno líquido comprende 100 mg del compuesto de fórmula I. En un ejemplo, una formulación de relleno líquido comprende 400 mg del compuesto de fórmula I. En un ejemplo, la formulación comprende además una cápsula.

Otro aspecto incluye una formulación de comprimidos, que comprende el compuesto de fórmula I amorfo y una carga. En un ejemplo, la formulación comprende el compuesto de fórmula I amorfo y sílice. En otro ejemplo, la formulación comprende adicionalmente inhibidores de la cristalización, tales como PVP o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y, opcionalmente, comprende además un antioxidante tal como BHT o BHA.

En determinadas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente un 33 % p/p del compuesto de fórmula I amorfo, aproximadamente un 15 % p/p de sílice (en un ejemplo, el producto comercializado en el mercado como Cab-o-sil, Cabot, Corp.), aproximadamente un 43 % p/p de celulosa microcristalina, aproximadamente un 5 % p/p de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 2,5 % p/p de PVP, aproximadamente un 0,1 % p/p de BHA y aproximadamente un 1 % p/p de ácido esteárico.

Otro aspecto incluye un procedimiento para producir el compuesto de fórmula I amorfo, que comprende eliminar el disolvente de un solvato del compuesto de fórmula I, tal como mediante secado o puesta en contacto del solvato con nitrógeno húmedo u otro gas inerte.

De forma alternativa, el procedimiento para producir el compuesto de fórmula I amorfo comprende el secado por pulverización de una solución del compuesto de fórmula I para formar el material amorfo. En un ejemplo de secado por pulverización, el material (por ejemplo el material cristalino o mesomorfo) se disuelve en un disolvente y se seca por pulverización para producir el compuesto de fórmula I amorfo. Disolventes a modo de ejemplo para usar en el procedimiento de secado por pulverización incluyen agua y etanol. El material de partida puede ser cualquier forma del compuesto de fórmula I, por ejemplo, un solvato del compuesto de fórmula I, tal como el solvato de acetato de etilo, o material preparado de acuerdo con el ejemplo 1. En un ejemplo, el producto amorfo secado por pulverización comprende de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 2,5 % de disolvente residual. En un ejemplo, el

producto amorfo secado por pulverización comprende de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 1,0 % de disolvente residual. En un ejemplo, el solvato de acetato de etilo se pone en contacto con agua y se seca por pulverización para dar el compuesto de fórmula I amorfo que comprende menos de aproximadamente un 1,0 % p/p de agua y aproximadamente un 0,25 % p/p o menos de acetato de etilo. En otro ejemplo, el solvato de acetato de etilo se pone en contacto con etanol y se seca por pulverización para dar el compuesto de fórmula I amorfo que comprende menos de aproximadamente un 1,0 % p/p de agua, aproximadamente un 2,5 % p/p o menos de etanol y aproximadamente un 0,25 % p/p o menos de acetato de etilo. En determinadas realizaciones, el procedimiento comprende además secar el material amorfo secado por pulverización para reducir adicionalmente la cantidad de agua y disolvente. En un ejemplo, el compuesto de fórmula I amorfo secado por pulverización y secado adicionalmente comprende menos de aproximadamente un 0,5 % de disolvente.

En determinadas realizaciones, la puesta en contacto del compuesto de fórmula I con un disolvente comprende además disolver el compuesto de fórmula I en el disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende etanol. En un ejemplo, el disolvente comprende agua. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende etanol:agua, por ejemplo en una mezcla 1:1. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende también aditivos, por ejemplo, inhibidores de la cristalización tales como polímeros, por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), y otros aditivos tales como antioxidantes o conservantes, por ejemplo BHA o BHT.

Otro aspecto incluye una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I amorfo.

Otro aspecto incluye un procedimiento para producir una formulación de comprimidos que comprende el compuesto de fórmula I amorfo, que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula I con un disolvente que comprende etanol para formar una mezcla; poner en contacto la mezcla con una carga que comprende celulosa cristalina; y eliminar el disolvente para formar la formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I amorfo. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende además un estabilizante, por ejemplo, el polímero PVP, y un antioxidante, por ejemplo BHA o BHT.

En determinadas realizaciones, el procedimiento de fabricación de los comprimidos incluye (a) disolver el antioxidante y el estabilizante en una mezcla 50:50 de disolvente que comprende etanol y, opcionalmente, que comprende además agua para formar una mezcla; (b) disolver el compuesto de fórmula I en la mezcla para formar una solución; (c) granular la solución con la carga para formar gránulos; (d) secar los gránulos; y (e) comprimir los gránulos para producir los comprimidos. En un ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente antes de la etapa (e): mezclar ingredientes adicionales para formar una combinación.

En determinadas realizaciones, el procedimiento de granulación comprende además una granulación de alto cizallamiento de la solución con la carga que comprende celulosa cristalina. En determinadas realizaciones, la carga comprende celulosa microcristalina. En determinadas realizaciones, la carga comprende además sílice amorfa, pirógena y, opcionalmente, comprende además croscarmelosa de sodio. En un ejemplo, la carga comprende celulosa microcristalina altamente porosa y sílice pirógena.

En determinadas realizaciones, el secado de los gránulos comprende además un secado a alta temperatura. En determinadas realizaciones, la temperatura de secado de los gránulos está en el intervalo de aproximadamente 50 °C a 60 °C.

Es importante predecir y controlar la cantidad de cristalinidad en una forma farmacéutica de un fármaco por diversas razones que incluyen la obtención de una biodisponibilidad predecible y un control de calidad en la fabricación. También es importante tener formas farmacéuticas estables de sustancias farmacológicas higroscópicas a fin de prevenir el cambio de naturaleza cristalina de las formas farmacéuticas. Las formas mesomorfas del compuesto de fórmula I, por ejemplo, una forma cristalina *condis* (*configuration disorder* o desorden de configuración) del compuesto de fórmula I, pueden tener niveles analíticamente variables de cristalinidad y son higroscópicas. El procedimiento de fabricación de los comprimidos descrito en el presente documento puede transformar una muestra del compuesto de fórmula I desde una fase mesomorfa y, en una realización, desde una forma cristalina *condis*, a un producto farmacológico que comprende el compuesto de fórmula I amorfo, y reduce los problemas de higroscopicidad (es decir, de delicuescencia) al adsorber el compuesto de fórmula I en la estructura altamente porosa de la carga (por ejemplo, sílice pirógena) y proteger así al compuesto de fórmula I de la captación de humedad.

Otro aspecto proporciona una forma farmacéutica unitaria sólida para administración oral que comprende el compuesto de fórmula I amorfo en una cantidad de 100 mg a 400 mg, calculada como la forma de base libre, y un vehículo, diluyente, estabilizante o excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria sólida para administración oral comprende el compuesto de fórmula I amorfo en una cantidad de 100 mg. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria sólida para administración oral comprende el compuesto de fórmula I amorfo en una cantidad de 400 mg. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica oral es un comprimido.

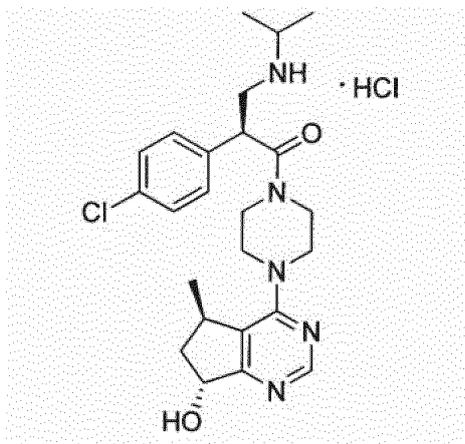
Los antidisolventes para el compuesto de fórmula I incluyen líquidos en los que el compuesto de fórmula I tiene una

solubilidad inferior a aproximadamente 20 mg/ml. En un ejemplo, los antisolventes incluyen pentano, hexano, ciclohexano, heptano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil *tert*-butil éter (MTBE) y metil isobutil cetona.

5 Los disolventes para el compuesto de fórmula I incluyen líquidos en los que el compuesto de fórmula I tiene una solubilidad superior a aproximadamente 20 mg/ml. En un ejemplo, los disolventes incluyen agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol, *t*-butanol y 2-metoxietanol, éteres polares tales como tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y acetona.

10 En los ejemplos ilustrativos siguientes, los ejemplos que incluyen el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo son ilustrativos de la presente invención y los ejemplos que incluyen formas no amorfas se proporcionan como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1



15

Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

20 A un reactor de 500 ml se añadió ((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)(isopropil)carbamato de *tert*-butilo (49 g) e IPA (196 ml) y el reactor se calentó a 50 °C. Se añadió una solución de HCl en 2-propanol (3 M, 90 ml) para mantener la temperatura en 50-70 °C. La solución se mantuvo a 60 °C durante 19 horas y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se lavó una resina Amberlyst A-21 (60,5 g) con agua (50 ml) y se purgó con N₂ durante 5 min para eliminar el exceso de agua. La resina se lavó después con 2-propanol (50 ml) y se purgó con N₂ durante 5 min para eliminar el exceso de 2-propanol. La mezcla de reacción se recirculó a través del lecho empaquetado de resina durante al menos 2 horas hasta que se alcanzó un pH de 3,55-7,0. El lecho de resina se purgó con N₂ durante 5 min, recogiendo todos los filtrados. La resina se lavó con 2-propanol (294 ml) y la resina se purgó con nitrógeno durante 5 min, combinando todos los filtrados. A la solución combinada se añadió carbón activo (20 g) y la mezcla se agitó a 15-25 °C durante 1-2 horas. El carbón se filtró después a través de tierra de diatomeas y la solución se destiló al vacío a 25-35 °C. Se cargó acetato de etilo (333,0 ml) para obtener una proporción ~ 87,5:12,5 de EtOAc:IPA. Se añadió una suspensión de siembra (1 g) de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en EtOAc:IPA (~ 6 ml, 87,5:12,5) al reactor y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. Se cambió el disolvente de la suspensión a volumen constante a EtOAc a 20-30 °C hasta que se consiguió una proporción de EtOAc:IPA ≥ 97:3. El reactor se enfrió hasta 0-10 °C y la suspensión se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc (115 ml). Se secó al vacío a 85 °C durante 16 horas para dar el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en forma de un sólido blanquecino: 41,9 g (94 % de rendimiento).

40

La tabla 1 siguiente y la figura 5 muestran los picos y patrones de XRPD característicos para el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona aislado.

45 Por tanto, otro aspecto incluye una forma de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona que tiene un patrón de difracción de rayos X que incluye un pico característico, en 2-theta (± 0,2), que aparece a 7,1. En una realización, la forma incluye también uno o más picos característicos a 8,4, 8,8, 10,5, 12,7, 13,7, 13,9, 17,4, 21,1 y 22,3.

Tabla 1							
2-theta	d (Å)	Fondo	Altura	% Alt	Área	% A	Anchura a media altura
7,113	12,4168	30	104	100,0	1093	100,0	0,150
8,387	10,5334	29	24	23,5	389	35,6	0,227
8,835	10,0007	29	23	22,6	331	30,3	0,201
10,492	8,4248	25	28	27,0	212	19,4	0,108
12,693	6,9682	28	13	12,4	72	6,6	0,080
13,679	6,4684	31	26	25,3	322	29,4	0,174
13,875	6,3772	31	14	13,8	392	35,8	0,390
17,435	5,0824	37	21	20,1	279	25,5	0,190
21,095	4,2081	35	23	21,9	248	22,7	0,155
22,279	3,9870	35	15	14,9	144	13,2	0,133

Ejemplo 2

5 Cápsula de relleno líquido

Se prepararon formulaciones de relleno líquido que contenían un 47,5 % p/p de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en Capryol 90 y en Lauroglycol 90 para dar una dosis de cápsula de 300 mg.

10

Capryol 90

Usando un vaso de precipitados encamisado se calentó el Capryol 90 (55,06 g) a aproximadamente 60 °C, mientras se mezclaba con una mezcladora de arriba hacia abajo a 300 r.p.m. Se añadió BHA (149,9 mg) al Capryol 90. Se añadió lentamente el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (49,96 g) a la solución durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. La velocidad del impulsor se aumentó a 1000 r.p.m. y la solución se mezcló durante aproximadamente 80 minutos hasta que se disolvieron todos los sólidos. Seguidamente, la solución se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 5 min para desgasificarla y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de rellenar las cápsulas. El líquido elaborado (700 mg) se introdujo en cápsulas de gelatina blancas de tamaño 0 usando una pipeta de desplazamiento positivo. Todas las cápsulas se mantuvieron en posición vertical en bandejas de llenado hasta la aplicación de las bandas. Usando una solución para aplicar bandas de gelatina de aproximadamente un 22 % de gelatina y un 1 % de polisorbato 80 en agua (% p/p), se aplicaron bandas a todas las cápsulas usando un aplicador de bandas automatizado (Laboratory Scale Bander, Schaefer Technologies). Se preparó suficiente solución para producir 150 cápsulas. Después de elaborar y rellenar las cápsulas, se produjo un total de 140 cápsulas. No se descartaron cápsulas tras el llenado o la aplicación de las bandas. El rendimiento total fue del 93 %.

25

30 Lauroglycol 90

Usando un vaso de precipitados encamisado se calentó el Lauroglycol 90 (55,07 g) a aproximadamente 60 °C, mientras se mezclaba con una mezcladora de arriba hacia abajo a 400 r.p.m. Se añadió BHA (150,2 mg) al Lauroglycol 90. Se añadió lentamente el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (49,97 g) a la solución durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. La velocidad del impulsor se aumentó a 1000 r.p.m. y la solución se mezcló durante aproximadamente 100 minutos hasta que se disolvieron todos los sólidos. Seguidamente, la solución se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 20 min para desgasificarla y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de rellenar las cápsulas. El líquido elaborado (700 mg) se introdujo en cápsulas de HPMC blancas de tamaño 0 usando una pipeta de desplazamiento positivo. Todas las cápsulas se mantuvieron en posición vertical en bandejas de llenado hasta la aplicación de las bandas. Usando una solución para aplicar bandas de gelatina de aproximadamente un 22 % de gelatina y un 1 % de polisorbato 80 en agua (% p/p), se aplicaron bandas a todas las cápsulas usando un aplicador de bandas automatizado (Laboratory Scale Bander, Schaefer Technologies). Se preparó suficiente solución para producir 150 cápsulas. Después de elaborar y rellenar las cápsulas, se produjo un total de 135 cápsulas, con un rendimiento del 90 %. Durante la aplicación de las bandas, se descartaron 5 cápsulas. Después de dejar enfriar las bandas aplicadas durante la noche e inspeccionar las cápsulas, se descartaron 7 cápsulas más. Se obtuvo un total de 123 cápsulas aceptables con un rendimiento del 82 %.

45

Ejemplo 3

50

Formulación de comprimidos que contienen un grado denso de sílice

Ingrediente	Cantidad (mg)/ comprimido de 300 mg	Cantidad (mg)/ comprimido de 100 mg	Cantidad (g)/ lote de 50 g
Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	330	110	16,5
Polivinilpirrolidona (PVP K30)	25	8,33	1,25
Hidroxianisol butilado	1	0,33	0,05
Croscarmelosa de sodio (fase interna)	30	10	1,5
Croscarmelosa de sodio (fase externa)	20	6,67	1,0
Syloid 244	140	46,67	7,0
Celulosa microcristalina (PH 101)	444	148	22,2
*Etanol/Agua	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido esteárico	10	3,33	0,5
*Se evapora etanol/agua durante el secado			

5 El monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (compuesto de fórmula I) se tamizó a través de un tamiz #30 para
 10 eliminar las partículas grandes. Se disolvieron BHA y PVP en la solución de etanol-agua (mezcla 50:50 hasta un total de 15 ml). El compuesto de fórmula I se añadió lentamente a la solución en condiciones de agitación vigorosa. Se añadieron pequeñas cantidades en porciones graduales de modo que se pudiera completar la disolución. En el
 15 recipiente de un granulador Diosna de 0,5 l, se mezclaron cantidades en lotes de celulosa microcristalina, Syloid 244 y croscarmelosa de sodio durante 2 minutos en el granulador de alto cizallamiento utilizando el impulsor en estado seco a fin de obtener una mezcla uniforme. A esto le siguió la adición gota a gota de la solución que contenía el
 20 compuesto de fórmula I con agitación constante del lecho de polvo en el granulador de alto cizallamiento. Tras añadir toda la solución, el vaso se enjuagó con aproximadamente 2 ml de agua y esto se añadió gota a gota a la granulación con agitación a fin de asegurar la incorporación de toda la cantidad del lote de solución en la granulación. A esto le siguió una etapa de enjuagado final de aproximadamente 1 ml de etanol añadido también con
 25 agitación. Una vez finalizadas las adiciones de enjuagado, la velocidad del impulsor se incrementó y se encendió la cuchilla a fin de efectuar un amasado o concentración en húmedo y facilitar el crecimiento de las partículas. Después de aproximadamente 2 minutos de amasado, se pudo observar un claro aumento visual del tamaño de partícula y se pudo confirmar el punto final de la granulación mediante el ensayo de compresión de gránulos. Los gránulos se secaron en un horno de bandejas durante aproximadamente 4,5 horas para eliminar el etanol y el agua. La pérdida final durante el secado de los gránulos se midió y era inferior a un 3 % p/p sugiriendo una granulación seca. Usando los gránulos secados y calculando de nuevo la cantidad exacta de croscarmelosa de sodio y ácido esteárico requerida para el lote, se añadió al lote de forma gradual ácido esteárico previamente tamizado y se mezcló en un mezclador Turbula. Se comprimó la granulación lubricada final en una prensa hidráulica Carver usando una herramienta de conformado de cápsulas a fin de prensar comprimidos con una concentración de 300 mg con un peso de la prensa de 1000 mg.

Ejemplo 4

30 Procedimiento de aumento a escala para la fabricación de comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg)/ comprimido de 300 mg	Cantidad (mg)/ comprimido de 100 mg	Cantidad (g)/ lote de 1000 g
Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	330	110	330
Polivinilpirrolidona (PVP K30)	25	8,33	25
Hidroxianisol butilado	1	0,33	1
Croscarmelosa de sodio (fase interna)	30	10	30
Croscarmelosa de sodio (fase externa)	20	6,67	20
Sílice pirógena (Cabosil MP-5)	140	46,67	140
Celulosa microcristalina (PH 101)	444	148	444
*Etanol/Agua	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido esteárico	10	3,33	10
*Se evapora etanol/agua durante el secado			

35 La formulación mostrada anteriormente se procesó en el recipiente de un granulador Diosna de 4 l. Se disolvieron PVP-K-30 (25 g) y BHA (1 g) en una mezcla de 75 de etanol (prueba de 200) y 75 ml de agua. El monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (compuesto de fórmula I) se tamizó a través de un tamiz de malla #30 y se añadió

lentamente al recipiente que contenía la solución de BHA y PVP en etanol-agua. El compuesto de fórmula I se disolvió con agitación a alta velocidad a fin de evitar la formación de grumos. La pala de disolución se hizo girar a 1000 r.p.m. hasta obtener una solución transparente. En el recipiente de un granulador Diosna de 4 l, se mezclaron cantidades en lotes de celulosa microcristalina, CaboSil (sílice pirógena) y croscarmelosa de sodio durante 2 minutos en el granulador de alto cizallamiento utilizando el impulsor en estado seco a fin de obtener una mezcla uniforme. Se dispuso una bomba peristáltica para dispensar el compuesto de fórmula I y el fluido de granulación a una velocidad controlada. Una velocidad de 12 gramos/minuto proporcionaba una corriente estable para la solución de granulación que contenía el compuesto de fórmula I que se iba añadiendo al lecho mientras se mantenía la velocidad del impulsor del granulador a 150 r.p.m. Tras la adición del fluido de granulación y constituyendo la solución de enjuagado un total de aproximadamente un 35 % p/p de etanol-agua con respecto al tamaño del lote, se observó un claro crecimiento del tamaño de partícula y se siguió también por el aumento del consumo de energía de la máquina. Esto indicaba el punto final del procedimiento de granulación. Por último, se efectuó una etapa de concentración en húmedo a una velocidad del impulsor de 250 r.p.m. y una velocidad de cuchilla de 500 r.p.m. para producir una granulación uniforme. Los gránulos se secaron en un equipo de secado de lecho fluido a 50 °C el aire de entrada y cambios de aire de 0,99 metros cúbicos por minuto. Los gránulos se secaron hasta un contenido de humedad inferior al 3 % p/p cuando la temperatura del producto se equilibró a 42 °C. Los gránulos secados se clasificaron mediante un molino (Quadro-Comill) para obtener el tamaño de partícula deseado usando un tamiz de malla #16, un tamiz de malla #18 y un tamiz de malla #20 para identificar el tamaño de tamiz óptimo. Estos gránulos molidos se mezclaron con la porción extragranular de croscarmelosa de sodio y después se lubricaron con ácido esteárico. Los comprimidos con concentraciones de 100 mg y 300 mg del compuesto de fórmula I se comprimieron en una prensa de comprimidos Piccola utilizando una herramienta redonda de 10 mm de diámetro para la concentración de 100 mg. Los perfiles de disolución en la figura siguiente sugerían que el tamaño del tamiz de molienda no influía en el comportamiento de disolución y se podía utilizar cualquier tamiz.

25 Ejemplo 5

Aumento a escala de la formulación de comprimidos hasta 3 kg empleando un procedimiento de pulverización atomizada para granulación.

Ingrediente	Cantidad (mg)/ comprimido de 300 mg	Cantidad (mg)/ comprimido de 100 mg	Cantidad (g)/ lote de 3000 g
Monohidrocloreto de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona	330	110	997,2
Polivinilpirrolidona (PVP K30)	25	8,33	75,0
Hidroxianisol butilado	1	0,33	3,0
Croscarmelosa de sodio (fase interna)	25	10	75,0
Croscarmelosa de sodio (fase externa)	25	6,67	75,0
Sílice pirógena (Aerosil 200)	150	50,0	450,0
Celulosa microcristalina (PH 101)	435,8	145,3	1307,3
*Etanol/Agua	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido esteárico	12,5	4,20	37,5
*Se evapora etanol/agua durante el secado			

La formulación mostrada anteriormente se procesó en el recipiente de un granulador Glatt VG de 25 l. Se disolvieron PVP-K-30 (75 g) y BHA (3 g) en una mezcla de 489 ml de etanol (prueba de 200) y 489 ml de agua. El monohidrocloreto de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona (compuesto de fórmula I) se añadió lentamente al recipiente que contenía la solución de BHA y PVP en etanol-agua. El compuesto de fórmula I se disolvió con agitación a alta velocidad con una pala de disolución a fin de evitar la formación de grumos. La pala de disolución se hizo girar a 1000 r.p.m. hasta obtener una solución transparente. En el recipiente de un granulador Glatt VG de 25 l, se mezclaron cantidades en lotes de celulosa microcristalina, Aerosil 200 (sílice pirógena) y croscarmelosa de sodio durante 2 minutos en el granulador de alto cizallamiento utilizando el impulsor en estado seco a fin de obtener una mezcla uniforme. Se dispuso una bomba peristáltica para dispensar el compuesto de fórmula I y el fluido de granulación a una velocidad controlada y la solución se pulverizó sobre el lecho de polvo de celulosa y sílice usando una boquilla de atomización (Spray Systems) con una presión de atomización de 20,68 kPa. Una velocidad de 91 gramos/minuto proporcionaba un buen patrón de pulverización para distribuir la solución de granulación que contenía el compuesto de fórmula I sobre el lecho de polvo mientras se mantenía la velocidad del impulsor del granulador a 100 r.p.m. Tras la adición del fluido de granulación y constituyendo la solución de enjuagado (aproximadamente 207 gramos) un total de aproximadamente un 41 % p/p de etanol-agua con respecto al tamaño del lote, se observó un claro crecimiento del tamaño de partícula y se siguió también por el aumento del consumo de energía de la máquina. Esto indicaba el punto final del procedimiento de granulación. Por último, se efectuó una etapa de concentración en húmedo a una velocidad del impulsor de 140 r.p.m. y una velocidad de cuchilla de 500 r.p.m. para producir una granulación uniforme. Los gránulos se secaron en un equipo de secado de lecho fluido a

50 °C el aire de entrada y cambios de aire de 1,84 metros cúbicos por minuto. Los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido hasta un contenido de humedad inferior al 3 % p/p cuando la temperatura del producto se equilibró a 42 °C. Los gránulos secados se clasificaron mediante un molino (Fitz-mill con cuchillas hacia adelante) para obtener el tamaño de partícula deseado usando un tamiz de malla #16, un tamiz de malla #18 y un tamiz de malla #20 para identificar el tamaño de tamiz óptimo. Estos gránulos molidos se mezclaron con la porción extragranular de croscarmelosa de sodio y después se lubricaron con ácido esteárico. Los comprimidos con concentraciones de 100 mg y 300 mg del compuesto de fórmula I se comprimieron en una prensa de comprimidos Piccola utilizando una herramienta redonda de 10 mm de diámetro para la concentración de 100 mg y una herramienta plana para el conformado de cápsulas que tenía unas dimensiones de cápsula de 0,87 x 1,90 cm para los comprimidos con concentraciones de 300 mg.

La figura 24 muestra que el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona está atrapado en forma amorfa en la formulación.

Ejemplo 6

Formulación de comprimidos usando el método de granulación húmeda directa para producir la forma amorfa del monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona

Ingrediente	Cantidad (mg)/ comprimido de 300 mg	Cantidad (mg)/ comprimido de 100 mg	Cantidad (g)/ lote de 150 g
Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona	325,7	108,6	48,9
Polivinilpirrolidona (PVP K30)	25	8,33	1,25
Hidroxianisol butilado	1	0,33	0,15
Croscarmelosa de sodio (fase interna)	25	8,33	3,75
Croscarmelosa de sodio (fase externa)	25	8,33	3,75
Sílice pirógena (Cabosil M5P)	150	50,0	22,50
Celulosa microcristalina (PH 101)	435,8	145,3	65,4
*Etanol/Agua	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido esteárico	12,5	4,2	1,9

*Se evapora etanol/agua durante el secado

Se disolvieron BHA y PVP en la solución de etanol-agua (mezcla 50:50 hasta un total de 30 gramos). En el recipiente de un granulador Diosna de 1,0 l, se mezclaron cantidades en lotes de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (compuesto de fórmula I), celulosa microcristalina, CaboSil M5P y croscarmelosa de sodio durante 2 minutos en el granulador de alto cizallamiento utilizando el impulsor en estado seco a fin de obtener una mezcla uniforme. A esto le siguió la adición gota a gota de la solución que contenía BHA y PVP disueltos en etanol y agua, con agitación constante del lecho de polvo en el granulador de alto cizallamiento. Tras añadir toda la solución, el vaso se enjuagó con aproximadamente 30 gramos de etanol/agua y esto se añadió gota a gota a la granulación con agitación a fin de asegurar la incorporación de toda la cantidad del lote de solución en la granulación. A esto le siguió una etapa de enjuagado final de aproximadamente 20 gramos de etanol/agua añadidos también con agitación. Una vez finalizadas las adiciones de enjuagado, la velocidad del impulsor se incrementó y se encendió la cuchilla a fin de efectuar un amasado o concentración en húmedo y facilitar el crecimiento de las partículas. Después de aproximadamente 2 minutos de amasado, se pudo observar un claro aumento visual del tamaño de partícula y se pudo confirmar el punto final de la granulación mediante el ensayo de compresión de gránulos. Los gránulos se secaron en un horno de bandejas durante aproximadamente 4,5 horas para eliminar el etanol y el agua. La pérdida final durante el secado de los gránulos se midió y era inferior a un 3 % p/p sugiriendo una granulación seca. Usando los gránulos secados y calculando de nuevo la cantidad exacta de croscarmelosa de sodio y ácido esteárico requerida para el lote, se añadió al lote de forma gradual ácido esteárico previamente tamizado y se mezcló en un mezclador Turbula. Se comprimó la granulación lubricada final en una prensa hidráulica Carver usando una herramienta de conformado de cápsulas a fin de prensar comprimidos con una concentración de 300 mg con un peso de la prensa de 1000 mg. Los difractogramas de rayos X en polvo para la granulación sugieren que el compuesto monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (compuesto de fórmula I) pasa a un estado amorfo con este método de granulación debido a la exposición a un entorno acuoso durante la granulación y la eliminación del etanol/agua, aparentemente y de forma inesperada, elimina cualquier orden cristalino residual presente en el material.

Ejemplo 7

Aumento a escala de la formulación de comprimidos usando el método de granulación húmeda directa para producir la forma amorfa del monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

5

Ingrediente	Cantidad (mg)/ comprimido de 300 mg	Cantidad (mg)/ comprimido de 100 mg	Cantidad (g)/ lote de 600 g
Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona	325,7	108,6	195,4
Polivinilpirrolidona (PVP K30)	25	8,33	15,0
Hidroxianisol butilado	1	0,33	0,60
Croscarmelosa de sodio (fase interna)	25	8,33	15,0
Croscarmelosa de sodio (fase externa)	25	8,33	15,0
Sílice pirógena (Cabosil M5P)	150	50,0	90,0
Celulosa microcristalina (PH 101)	435,8	145,3	261,5
*Etanol/Agua	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido esteárico	12,5	4,2	7,5
*Se evapora etanol/agua durante el secado			

Se disolvieron BHA y PVP en la solución de etanol-agua (mezcla 50:50 hasta un total de 300 gramos). En el recipiente de un granulador Diosna de 4,0 l, se mezclaron cantidades en lotes de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (compuesto de fórmula I), celulosa microcristalina, CaboSil M5P y croscarmelosa de sodio durante 2 minutos en el granulador de alto cizallamiento utilizando el impulsor en estado seco a fin de obtener una mezcla uniforme. A esto le siguió la adición de la solución usando una bomba peristáltica a una velocidad de bombeo de 20 gramos por minuto para obtener una corriente estable del fluido de granulación que contenía BHA y PVP disueltos en etanol y agua, con agitación constante del lecho de polvo en el granulador de alto cizallamiento a 170 r.p.m. Tras añadir toda la solución, el vaso se enjuagó con aproximadamente 30 gramos de etanol/agua y esto se añadió gota a gota a la granulación con agitación a fin de asegurar la incorporación de toda la cantidad del lote de solución en la granulación. Una vez finalizadas las adiciones de enjuagado, la velocidad del impulsor se incrementó a 200 r.p.m. y se encendió la cuchilla a fin de efectuar un amasado o concentración en húmedo y facilitar el crecimiento de las partículas. Después de aproximadamente 2 minutos de amasado, se pudo observar un claro aumento visual del tamaño de partícula y se pudo confirmar el punto final de la granulación mediante el ensayo de compresión de gránulos. Los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido hasta un contenido de humedad inferior al 3 % p/p cuando la temperatura del producto se equilibró a 42 °C. Los gránulos secados se clasificaron mediante un molino (Fitz-mill con cuchillas hacia adelante) para obtener el tamaño de partícula deseado usando un tamiz de malla #16, un tamiz de malla #18 y un tamiz de malla #20 para identificar el tamaño de tamiz óptimo. Estos gránulos molidos se mezclaron con la porción extragranular de croscarmelosa de sodio y después se lubricaron con ácido esteárico. Los comprimidos con concentraciones de 100 mg y 300 mg del compuesto de fórmula I se comprimieron en una prensa de comprimidos Piccola utilizando una herramienta redonda de 10 mm de diámetro para la concentración de 100 mg y una herramienta plana para el conformado de cápsulas que tenía unas dimensiones de cápsula de 0,87 x 1,90 cm para los comprimidos con concentraciones de 300 mg.

La figura 25 muestra que el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona está atrapado en forma amorfa en la formulación incluso después del aumento a escala del procedimiento en una magnitud de 5 veces.

35 Ejemplo 8

Formulación de comprimidos usando el método de granulación húmeda directa para producir la forma amorfa del monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona en un comprimido de 400 mg.

40

Ingrediente	Cantidad (mg)/ comprimido de 400 mg	Cantidad (mg)/ comprimido de 100 mg	Cantidad (g)/ lote de 150 g
Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona	434,3	144,8	65,2
Polivinilpirrolidona (PVP K30)	25	8,33	3,75
Hidroxianisol butilado	1	0,33	0,15

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (mg)/ comprimido de 400 mg	Cantidad (mg)/ de comprimido de 100 mg	Cantidad (g)/ delote de 150 g
Croscarmelosa de sodio (fase interna)	25	8,33	3,75
Croscarmelosa de sodio (fase externa)	25	8,33	3,75
Sílice pirógena (Cabosil M5P)	150	50,0	22,50
Celulosa microcristalina (PH 101)	327,2	109,1	49,1
*Etanol/Agua	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido esteárico	12,5	4,2	1,9
*Se evapora etanol/agua durante el secado			

Se disolvieron BHA y PVP en la solución de etanol-agua (mezcla 50:50 hasta un total de 30 gramos). En el recipiente de un granulador Diosna de 1,0 l, se mezclaron cantidades en lotes de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (compuesto de fórmula I), celulosa microcristalina, CaboSil M5P y croscarmelosa de sodio durante 2 minutos en el granulador de alto cizallamiento utilizando el impulsor en estado seco a fin de obtener una mezcla uniforme. A esto le siguió la adición gota a gota de la solución que contenía BHA y PVP disueltos en etanol y agua, con agitación constante del lecho de polvo en el granulador de alto cizallamiento a 150 r.p.m. Tras añadir toda la solución, el vaso se enjuagó con aproximadamente 30 gramos de etanol/agua y esto se añadió gota a gota a la granulación con agitación a fin de asegurar la incorporación de toda la cantidad del lote de solución en la granulación. A esto le siguió una etapa de enjuagado final de aproximadamente 30 gramos de etanol/agua añadidos también con agitación. Una vez finalizadas las adiciones de enjuagado, la velocidad del impulsor se incrementó y se encendió la cuchilla a fin de efectuar un amasado o concentración en húmedo y facilitar el crecimiento de las partículas. Después de aproximadamente 2 minutos de amasado, se pudo observar un claro aumento visual del tamaño de partícula y se pudo confirmar el punto final de la granulación mediante el ensayo de compresión de gránulos. Los gránulos se secaron en un horno de bandejas durante aproximadamente 4,5 horas para eliminar el etanol y el agua. La pérdida final durante el secado de los gránulos se midió y era inferior a un 3 % p/p sugiriendo una granulación seca. Usando los gránulos secados y calculando de nuevo la cantidad exacta de croscarmelosa de sodio y ácido esteárico requerida para el lote, se añadió al lote de forma gradual ácido esteárico previamente tamizado y se mezcló en un mezclador Turbula. Se comprimó la granulación lubricada final en una prensa hidráulica Carver usando una herramienta de conformado de cápsulas a fin de prensar comprimidos con una concentración de 400 mg con un peso de la prensa de 1000 mg.

25 Ejemplo 9

Solvato de capriolato y lauril glicolato del monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona

30 Se disolvió un 47,5 % p/p de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona en un 52,5 % p/p de Capryol 90 con sonicación repetida (baño de ultrasonidos y sonicador superior), agitación y calentamiento a 60-70 °C. Se obtuvo una solución transparente que produjo un precipitado blanco tras mantenerla 2 meses a temperatura ambiente. El precipitado se caracterizó como el solvato de Capryol.

La tabla 2 siguiente muestra los picos de XRPD característicos del solvato cristalino.

2-theta	d (Å)	Fondo	Altura	% Alt	Área	% A	Anchura a media altura
6,517	13,5521	604	31644	100,0	154231	100,0	0,069
6,934	12,7368	566	15942	50,4	76663	49,7	0,068
10,692	8,2674	531	8042	25,4	42607	27,6	0,075
12,282	7,2005	588	2507	7,9	14932	9,7	0,085
13,839	6,3936	509	2993	9,5	18931	12,3	0,090
15,607	5,6734	622	5271	16,7	30892	20,0	0,083
18,465	4,8012	622	19212	60,7	135634	87,9	0,100
18,918	4,6871	622	5360	16,9	65512	42,5	0,174
19,520	4,5440	957	2727	8,6	17618	11,4	0,092
21,409	4,1472	969	11517	36,4	89885	58,3	0,111

40 Solvato de Laurylglycol

Se disolvió un 47,5 % p/p de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona en un 52,5 % p/p de Laurylglycol con

sonicación repetida (baño de ultrasonidos y sonicador superior), agitación y calentamiento a 60-70 °C. Se obtuvo una solución transparente que produjo un precipitado blanco obtenido tras almacenamiento durante 4 semanas a 25 °C/60 % HR. El precipitado se caracterizó como el solvato de lauril glicolato.

5 La tabla 3 siguiente muestra los picos de XRPD característicos del solvato cristalino.

Tabla 3							
2-theta	d (Å)	Fondo	Altura	% Alt	Área	% A	Anchura a media altura
6,515	13,5569	598	36382	100,0	259720	100,0	0,101
6,947	12,7146	596	20068	55,2	97362	37,5	0,069
10,677	8,2793	567	4232	11,6	25836	9,9	0,087
13,840	6,3936	547	4033	11,1	31256	12,0	0,110
15,592	5,6785	595	6471	17,8	45117	17,4	0,099
18,465	4,8011	662	10757	29,6	109728	42,2	0,145
18,918	4,6873	662	9863	27,1	103366	39,8	0,149
19,521	4,5438	1090	3760	10,3	31463	12,1	0,119
21,058	4,2155	974	3663	10,1	55103	21,2	0,214
21,376	4,1534	996	6914	19,0	79912	30,8	0,164
23,598	3,7672	963	2793	7,7	58900	22,7	0,300

10 La XRD a temperaturas variables mostraba que ambos solvatos eran estables hasta 80 °C. A temperaturas \geq 80 °C, había una pérdida sustancial de cristalinidad. En ambas muestras, parecían ser amorfos por rayos X a una temperatura de 90 °C y superior (debido a la fusión del disolvente de la red y a la disolución de la fase sólida en él tal como se confirmó mediante microscopía de platina caliente). En conjunto, el análisis de los solvatos muestra que estos son altamente cristalinos, estables, no higroscópicos, que tienen aproximadamente un 18-22 % de disolvente absorbido en la red cristalina y a temperatura ambiente, que exhiben una solubilidad casi dos veces menor en los
15 disolventes respectivos que el material del ejemplo 1.

Ejemplo 10

20 Monohidrocloreto de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona amorfo

25 El material del ejemplo 1 se disolvió en 10 volúmenes de etanol. Se añadió una barra de agitación al matraz del rotavapor y el disolvente se evaporó a presión reducida en un evaporador rotativo para obtener una espuma. La espuma se descartó para reducirla y el secado se continuó hasta obtener un sólido de flujo libre. Se coloca una muestra del producto (4,70 mg), en una bandeja de aluminio previamente pesada y se coloca en el horno de un
30 analizador de sorción de vapor Q5000SA de TA Instruments. La muestra se calentó a 50 °C en una corriente de nitrógeno seco y se equilibró. La humedad relativa aumentó hasta el 50 % a 50 °C y se mantuvo en ese valor durante 2 horas. La humedad se redujo después hasta el 0 % de HR mientras la temperatura se mantenía a 50 °C y en ese valor durante 2 horas. La muestra se analizó después mediante XRPD (figura 27) y DSC modulada (figura 28). El programa de DVS se muestra gráficamente en la figura 26. El método de DSC se llevó a cabo usando la DSC modulada a una velocidad de 2 °C/minuto con una modulación de \pm 1 °C cada 60 segundos usando una bandeja ligeramente ondulada que permite salir al disolvente durante la operación.

Ejemplo 11

35 Solvato de tolueno del monohidrocloreto de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona

40 Se añadieron 5 ml de tolueno al material del ejemplo 1 (20 mg). La suspensión se calentó hasta 50 °C en un bloque de agitación durante 1 día. La mayor parte del sólido se disolvió y después precipitó una pequeña cantidad en la solución a 50 °C. La mayor parte del líquido se eliminó y se dejó que la suspensión se enfriara a temperatura ambiente. Se obtuvieron cristales adecuados para la determinación de la estructura. Los cristales obtenidos contenían 0,64 moles de tolueno/mol del compuesto de fórmula I.

45 Se obtuvo un monocristal con los datos siguientes: fórmula, $C_{55}H_{74}Cl_4N_{10}O_4$; peso de la fórmula, 1081,04; grupo espacial P 21 21 21 (n.º 19), a, 14,074 Å (2), b, 16,621 Å (2), c, 24,363 Å (3), α , 90 grados, β , 90 grados, γ , 90 grados, V, Å³ 5699,0 (14) 6, Z 4, d_{calc} , 1,260 g cm⁻³, temperatura, 100 K, radiación (longitud de onda, Å) Cu K α (1,54184), difractorómetro Bruker APEX-II CCD, intervalos de l, h, k, -16 a 16, -19 a 20, -29 a 29, intervalo de θ , 3,29-68,397 grados, programas usados SHELXTL 2013, datos recogidos 10425, datos únicos 9646, R(F_o) 0,076, R_w(F_o²)
50 0,2010, bondad de ajuste 1,41, y se muestra en la figura 29.

El compuesto de fórmula I amorfo se disolvió en una mezcla de tolueno, 1 ml, y tetrahidrofurano, 600 μ l. La solución se dispuso en un desecador para que se evaporara lentamente. Periódicamente se abría la tapa del desecador para permitir que salieran los vapores de disolvente. Al cabo de 7 días, se aislaron cristales de la solución que quedaba

(figura 30A). El producto se secó a 50 °C y 6,67 kPa durante 1 hora para dar un solvato de tolueno parcialmente desolvatado. La XRPD del solvato y del solvato parcialmente desolvatado se muestra en las figuras 30A y 30B, respectivamente.

5 Ejemplos 12 A-C

Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona amorfo preparado mediante secado por pulverización.

- 10 El monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona amorfo se preparó mediante secado por pulverización de soluciones de varias formas del monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona. Las condiciones y los resultados de varios experimentos se muestran a continuación en la tabla 4 (véase la figura 31A para el ejemplo 12A, la 31B para el 12B y la 31C para el 12C).

Tabla 4

Número del ejemplo		12A	12B	12C
Bucle		Abierto	Abierto	Abierto
Composición de la alimentación				
Material de partida		Solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula I	Compuesto de fórmula I (Ejemplo 1)	Solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula I
Disolvente del procedimiento		Etanol	Etanol	Agua
Propiedades de la alimentación				
Material de partida total ^{a)}	g	50,0	50,0	25,0
Disolvente del procedimiento total ^{a)}	g	250,0	250,0	100,0
Solución de alimentación	g	300,0	300,0	125,0
C_aliment.	% p/p	16,7	16,7	20,0
Parámetros del secado por pulverización				
T_ent	°C	120 ± 1	119 ± 1	154 ± 1
T_sal	°C	69 ± 1	69 ± 1	90 ± 1
Caudal_aliment	ml/min	15	15	5
Nivel del rotámetro	mm	40	40	40
Tiempo de secado	min	23	23	23
Rendimiento del procedimiento				
Rendimiento	g	28,8	48,4	15,0
Rendimiento	%	58	97	60
Resultados analíticos				
Contenido de agua	% p/p	0,89	0,43	1,02
Etanol	% p/p	2,19	2,78	0,01
Acetato de etilo	% p/p	0,25	0,01	0,23
^{a)} No se efectuaron correcciones para considerar la cantidad de disolvente en el cristal				

20 Ejemplo 11

Solvato de acetato de etilo del monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(iso-propilamino)propan-1-ona

- 25 En un recipiente cilíndrico encamisado de 10 l transparente en una atmósfera de nitrógeno se cargaron GDC-0068.HCl (500 g) y acetato de etilo (5 l). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 72 horas y se extrajeron alícuotas para controlar la conversión al solvato de EtOAc mediante análisis de XRPD. La suspensión se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente durante 5 min.

30 Procedimiento alternativo

- 35 Se preparó una solución saturada del material del ejemplo 1 poniendo en suspensión el material del ejemplo 1 en acetato de etilo a 50 °C durante la noche y filtrando después a través de un filtro de jeringa caliente, a 50 °C, equipado con un filtro de 0,45 µm mientras la suspensión seguía caliente. La solución resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente en un vial sellado y se mantuvo en reposo durante 2 semanas. Se formaron cristales de calidad adecuada para la determinación de la estructura (véase la figura 34) y los datos se muestran en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Fórmula	C ₂₈ H ₄₁ Cl ₂ N ₅ O ₄
Peso de la fórmula	582,58
grupo espacial	P 21 21 21 (n.º 19)
a, Å	16,5805 (3)
b, Å	17,6134 (3)
c, Å	20,7419 (15)
V, Å ³	6057,4 (5)
Z	8
dcalc, g.cm ⁻³	1,278
temperatura, K	150
radiación (longitud de onda, Å)	Cu K α (1,54184)
difractómetro	Rigaku RAPID-II
intervalo de h, k, l	-17 a 19, -11 a 20, -17 a 24
intervalo de θ , grados	4,26-133,19
programas usados	SHELXTL 2008
datos recogidos	10507
R(F _o)	0,053
R _w (F _o ²)	0,108
bondad de ajuste	1,115
determinación de la estructura absoluta	Parámetro Flack (0,00(2))

- 5 Solvatos adicionales: Solvato de clorobenceno: Se añadieron aproximadamente 2 ml de clorobenceno al material del ejemplo 1, 66 mg. La suspensión se calentó hasta 50 °C en un bloque de agitación durante 1 día. El sólido se disolvió. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se dispuso en un refrigerador a aproximadamente -18 °C y se dejó en reposo durante 24 días. Apareció un sólido. La solución se decantó mientras estaba fría a fin de eliminar la mayor parte del disolvente para dar cristales del solvato de clorobenceno.
- 10 Solvato de etilbenceno: Se añadieron 5 ml de etilbenceno al material del ejemplo 1, 29 mg. La suspensión se calentó hasta 50 °C en un bloque de agitación durante 2 días. Se dejó que la suspensión se enfriara a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 1 semana para dar el solvato de etilbenceno del compuesto de fórmula I. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mientras estaban húmedos de disolvente.
- 15 Solvato de *orto*-xileno: Se añadieron 4 ml de *orto*-xileno al material del ejemplo 1, 66 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 6 días a temperatura ambiente. El sólido se extrajo de la suspensión y se analizó sin secar. La suspensión se dejó en reposo durante aproximadamente 1 mes. Se recogió una segunda muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido aún húmedo de disolvente para dar el solvato de *orto*-xileno del compuesto de fórmula I.
- 20 Solvato de *meta*-xileno: Se añadieron 3 ml de *meta*-xileno al material del ejemplo 1, 64 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 12 días a temperatura ambiente. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido aún húmedo de disolvente para dar el solvato de *meta*-xileno del compuesto de fórmula I. Se añadieron 5 ml de *meta*-xileno al material del ejemplo 1, 24 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 15 días a temperatura ambiente. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido aún húmedo de disolvente para dar el solvato de *meta*-xileno del compuesto de fórmula I.
- 25 Solvato de *para*-xileno: Se añadieron 4 ml de *orto*-xileno al material del ejemplo 1, 81 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 6 días a temperatura ambiente. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido aún húmedo de disolvente para dar el solvato de *para*-xileno del compuesto de fórmula I.
- 30 Solvato de cumeno: Se añadieron 2 ml de cumeno al material del ejemplo 1, 64 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 11 días a temperatura ambiente. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido aún húmedo de disolvente para dar el solvato de cumeno del compuesto de fórmula I.
- 35 Solvato de tetralina: Se añadieron 3 ml de tetralina al material del ejemplo 1, 64 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 12 días a temperatura ambiente. Se recogió una muestra retirando el sólido de la suspensión con una espátula y analizando el sólido aún húmedo de disolvente para dar el solvato de tetralina del compuesto de fórmula I.
- 40 Solvato de metil etil cetona: Se añadió metil etil cetona (1 ml) al material amorfo (222,7 mg). El material se sometió a
- 45

5 ultrasonidos a 28 °C durante 5 minutos. El sólido se disolvió casi por completo al cabo de 2 minutos. La muestra se retiró del baño de ultrasonidos y se volvió turbia antes de convertirse en una masa de sólido sin disolvente visible presente. Se añadió metil etil cetona (100 µl) al material amorfo (22,2 mg). El sólido se disolvió. Se añadió heptano (100 µl) junto con material de siembra de un material amorfo. El material se mantuvo en suspensión durante 4 días y el sólido se aisló mientras estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de MEK.

10 Solvato de metil isobutil cetona: Se añadió 1 ml de metil isobutil cetona al sólido del ejemplo 1, 32,3 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 días. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de metil isobutil cetona del compuesto de fórmula I.

15 Solvato de metil butil cetona: Se añadieron 3 ml de metil butil cetona al sólido del ejemplo 1, 63 mg. El sólido se disolvió. La solución se dispuso en un refrigerador a aproximadamente -18 °C y se dejó en reposo durante 25 días. Apareció un sólido. La solución se decantó mientras estaba fría a fin de eliminar la mayor parte del disolvente para dar cristales del solvato de metil butil cetona. El sólido se analizó inicialmente retirando con una espátula una alícuota de sólido de la suspensión. El sólido se analizó de nuevo recogiendo el sólido mediante filtración y analizando el sólido mientras estaba aún húmedo de disolvente.

20 Diisobutil cetona: Se añadió una solución de diisobutil cetona e isopropanol (proporción de 90:10 v/v) a la sal de HCl a una concentración de 50 mg de sal de HCl respecto al disolvente. Los sólidos se disolvieron y se añadió más sal de HCl para dar una suspensión. Se aisló un sólido pastoso después de agitar a temperatura ambiente. El material se secó a 50 °C al vacío (6,67-13,34 kPa) para dar el solvato de diisobutil cetona.

25 Hidrato de solvato de cloroformo: La sal de HCl (2,63 mg) se trató con una mezcla de heptano (2 ml) y cloroformo (0,5 ml). La suspensión se calentó a 60 °C. Se observó un grupo de sólidos, agujas, en el vial. El vial se dejó en reposo durante 23 días, periodo en el que la mayor parte del disolvente se había evaporado. Se observó una gran placa en el vial que era adecuada para la determinación de la estructura de un monocristal. Se encontró que el hidrato del solvato de cloroformo estaba parcialmente desolvatado y contenía aproximadamente 1 mol de cloroformo y 0,25 moles de agua por molécula de IFA.

30 Solvato de acetato de metilo: Se añadieron 4 ml de acetato de metilo al material del ejemplo 1, 24 mg. El sólido se disolvió. La solución se filtró en un vial de 4 ml y se retiró el tapón. El vial se dispuso dentro de un vial de centelleo de 20 ml que contenía heptano y se puso la tapa al vial de 20 ml. Se dejaron en reposo los viales. Los disolventes se dejaron difundir uno en el otro. Se obtuvieron cristales adecuados para la determinación de la estructura. Los cristales obtenidos contenían 0,71 moles de acetato de metilo/mol del compuesto de fórmula I y el disolvente se descartó. Solvato de acetato de metilo: Se añadieron 2,5 ml de acetato de metilo al sólido del ejemplo 1, 111 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante la noche en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 semana. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de acetato de metilo del compuesto de fórmula I.

45 Solvato de acetato de propilo: Se añadieron 6 ml de acetato de propilo al material del ejemplo 1, 31 mg. La suspensión se calentó a 50 °C en un bloque de agitación y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se obtuvieron cristales adecuados para la determinación de la estructura. Se añadieron 2 ml de acetato de propilo al material del ejemplo 1. La suspensión se calentó a 50 °C durante la noche y se dejó en reposo durante 1 semana. El sólido se recogió mediante filtración al vacío y el sólido se recogió mientras estaba aún húmedo de líquido para dar el solvato de acetato de propilo.

50 Solvato de acetato de isopropilo: Se añadió 1 ml de acetato de isopropilo al material del ejemplo 1, 55 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 15 días a temperatura ambiente. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido aún húmedo de disolvente para dar el solvato de acetato de isopropilo del compuesto de fórmula I.

55 Solvato de acetato de isobutilo: Se añadieron 2 ml de acetato de isobutilo al sólido del ejemplo 1, 68 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 semanas. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de metil isobutil cetona del compuesto de fórmula I.

60 Solvato de acetato de *tert*-butilo: Se añadieron 2 ml de acetato de *tert*-butilo al sólido del ejemplo 1, 63 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 semanas. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de metil isobutil cetona del compuesto de fórmula I.

65 Solvato de éter etílico: (69659-50) El material del ejemplo 1 se disolvió en etanol y el disolvente se eliminó a presión

reducida en un evaporador rotativo para dar un material amorfo. El sólido se mantuvo en suspensión durante 22 días a temperatura ambiente. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de éter etílico del compuesto de fórmula I.

5 Solvato de acetato de amilo: Se añadió una solución de acetato de amilo e isopropanol (proporción de 95:5 v/v) a la sal de HCl contenida en un vial de 1 ml a una concentración de 60 mg de sal de HCl respecto al disolvente. El material se calentó a 100 °C a una velocidad de 0,3 °C/minuto y después se enfrió hasta temperatura ambiente a la misma velocidad. Se agitó el contenido de los viales a temperatura ambiente durante el fin de semana. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a 50 °C al vacío (6,67-13,34 kPa).

10 Solvato de triacetato de glicerol: Se añadieron 0,2 ml de triacetilglicerol al sólido del ejemplo 1, 19,5 mg. La suspensión se mezcló en un bloque de agitación a 25 °C durante 2 meses. El sólido se aisló mediante centrifugación en una ultracentrífuga a 1400 r.p.m. usando un filtro con poros de 0,45 µm para dar un sólido blanco que se identificó como el solvato de triacetato de glicerol.

15 Hidrato de éter etílico-etanol: El material del ejemplo 1 se disolvió en etanol y el disolvente se eliminó a presión reducida en un evaporador rotativo para dar un material amorfo. El sólido se disolvió en diclorometano usando un vial de 4 ml y se colocó dentro de un vial más grande, 20 ml, que contenía éter dietílico. Se retiró el tapón del vial pequeño y se puso el tapón al vial más grande. Los disolventes se dejaron difundir uno en el otro mediante difusión de vapor. Se obtuvieron cristales grandes que eran adecuados para la determinación de la estructura. La estructura se resolvió y se encontró que era el hidrato de éter dietílico-etanol del compuesto de fórmula I.

20 Solvato de *t*-butil metil éter: Se añadieron 5 ml de acetato de *tert*-butilo al sólido del ejemplo 1, 26 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 días. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de *t*-butil metil éter del compuesto de fórmula I.

25 Solvato de 1,2-dimetoxietano: Se añadieron 0,5 ml de 1,2-dimetoxietano al sólido del ejemplo 1, 27 mg. El sólido se disolvió. La solución se filtró en un vial de 4ml y se retiró el tapón. El vial se dispuso dentro de un vial de centelleo de 20 ml que contenía octano y se puso la tapa al vial de 20 ml. Se dejaron en reposo los viales. Los disolventes se dejaron difundir uno en el otro. Se obtuvieron cristales adecuados para la determinación de la estructura. El cristal obtenido contenía 0,32 moles de 1,2-dimetoxietano/mol del compuesto de fórmula I.

30 Solvato de 1,2-dietoxietano: Se añadieron 5 ml de 1,2-dietoxietano al sólido del ejemplo 1, 21,9 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 8 días. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de 1,2-dietoxietano del compuesto de fórmula I.

35 Solvato de 2,2-dimetoxipropano: Se añadieron 5 ml de 2,2-dimetoxipropano al sólido del ejemplo 1, 30,5 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 8 días. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de 2,2-dimetoxipropano del compuesto de fórmula I.

40 Solvato de 2-metil-tetrahidrofurano: Se añadieron 3 ml de 2-metil-tetrahidrofurano al sólido del ejemplo 1, 92,2 mg. La suspensión se calentó a 50 °C durante 2 días en un bloque de agitación y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 días. Se recogió una muestra mediante filtración de la suspensión y análisis del sólido mientras este estaba aún húmedo de disolvente para dar el solvato de 2-metil-tetrahidrofurano del compuesto de fórmula I.

45 Se analizaron las cantidades de disolvente presentes en los solvatos del compuesto de fórmula I y se dan en la tabla 6 siguiente.

Tabla 6

Disolvente	1 equiv molar de disolvente % de disolvente	Cantidad en moles de disolvente del monocristal	Peso calculado del monocristal %	Moles reales de disolvente experimentales	Porcentaje en peso experimental
Tolueno	15,7	0,64	10,7	0,24	4,3
Clorobenceno	18,5	-	-		
Etilbenceno	17,7	-	-	0,47	9,2 %
<i>o</i> -xileno	17,7			-	-
<i>m</i> -xileno	17,7			0,32	6,4

ES 2 799 512 T3

(continuación)

Disolvente	1 equiv molar de disolvente % de disolvente	Cantidad en moles de disolvente del monocristal	Peso calculado del monocristal %	Moles reales de disolvente experimentales	Porcentaje en peso experimental
p-xileno	17,7			0,42	8,3
Cumeno	19,5			0,34	7,6
Tetralina	21,1				
MEK	12,7				
MIBK	16,8 ½ molar 9,2 %	0,14	2,8	0,35	6,6
MBK	16,8 ½ molar 9,2 %			0,54	9,9
DIBK	22,3 ½ equiv molar 12,6			0,38	9,9
Cloroformo	1,5 equivalentes molares	1 + ¼ agua			
MeOAc	13,0	0,71	9,6	0,5	7,0
PrOAc	17,1	0,33	6,4		
iBuOAc	19,0			0,36	7,8
tBuOAc	19,0			0,39	8,4
AmilOAc	20,8			0,41	9,7-9,8
triacetato de glicerol	30,6 0,5 equiv molares 18,08			0,26	10,3
TBME	15,1				
DME	15,4	0,32	5,5		
DEE	19,3			0,37	7,3
DMP	17,4			0,37	7,3
MeTHF	14,8			0,43	6,9

REIVINDICACIONES

1. Monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo.
2. Una formulación farmacéutica que comprende monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo.
3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además sílice precipitada, sílice pirógena o sílice amorfa.
4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además celulosa microcristalina.
5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además un antioxidante seleccionado entre BHA, BHT o galato de propilo.
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además polivinilpirrolidona.
7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende de 100 a 400 mg de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona.
8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, siendo la formulación un comprimido para administración oral.
9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además polivinilpirrolidona, hidroxianisol butilado, croscarmelosa de sodio, sílice pirógena, celulosa microcristalina y ácido esteárico.
10. Un procedimiento para producir monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo, que comprende secar por pulverización una mezcla que comprende el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona o un solvato del mismo y un disolvente.
11. Un procedimiento para producir el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo, que comprende poner en contacto con un gas una mezcla que comprende el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona o un solvato del mismo.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el gas comprende nitrógeno y agua.
13. Un comprimido para administración oral que comprende monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo.
14. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende 100 mg de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona.
15. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende 400 mg de monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona.
16. El monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo de acuerdo con la reivindicación 1, que muestra una transición vítrea en un espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC), en el que la transición vítrea es evidente en un segundo ciclo de calentamiento después de la eliminación del disolvente en el primer ciclo de calentamiento.
17. El monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la temperatura de inicio de la transición vítrea es de 114 °C.
18. Una composición que consiste en monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo.
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho disolvente es agua o etanol.

20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicho monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo secado por pulverización comprende de un 0,01 a un 2,5 % de disolvente residual.
- 5 21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho solvato es un solvato de acetato de etilo, dicho disolvente es agua y dicho monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo secado por pulverización comprende menos de un 1,0 % p/p de agua y un 0,25 % p/p o menos de acetato de etilo.
- 10 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además secar el monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo secado por pulverización.
- 15 23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicho monohidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona amorfo secado por pulverización comprende menos de un 0,5 % de disolvente después de dicho secado.

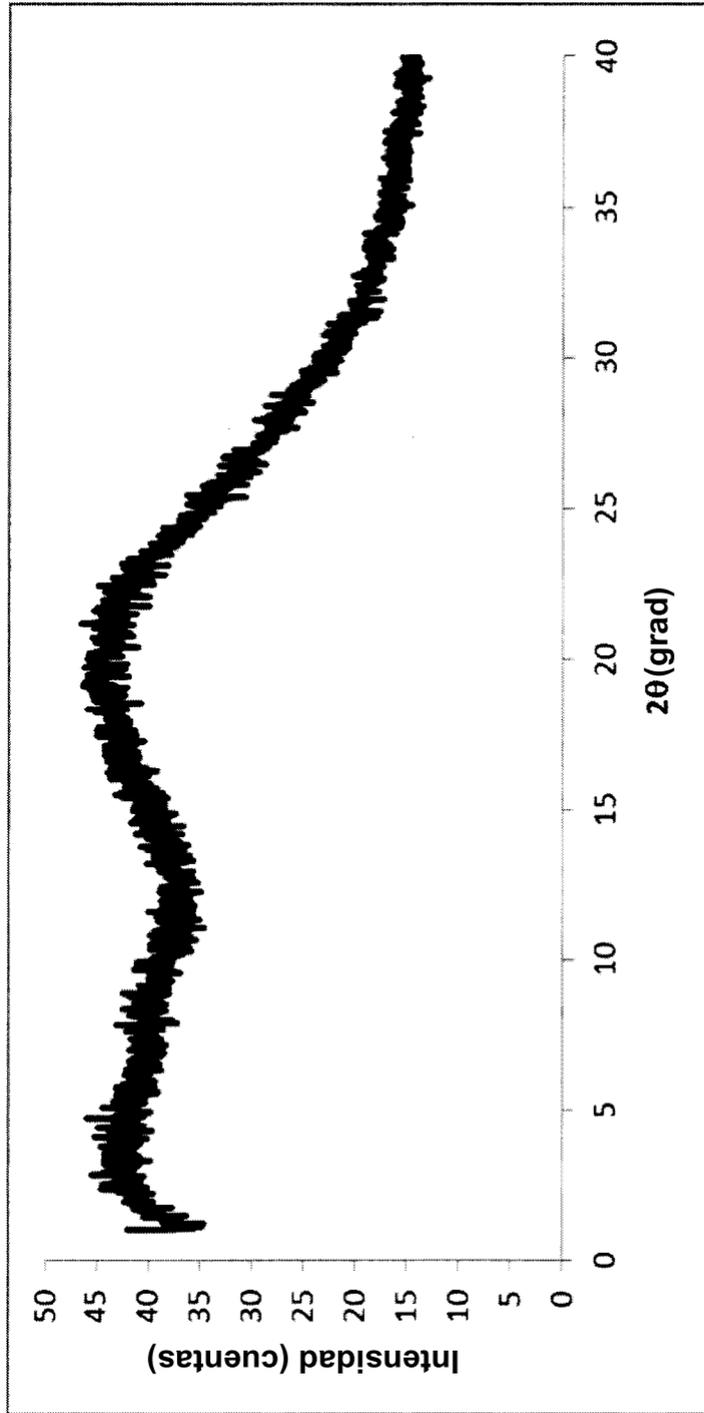


FIG 1A

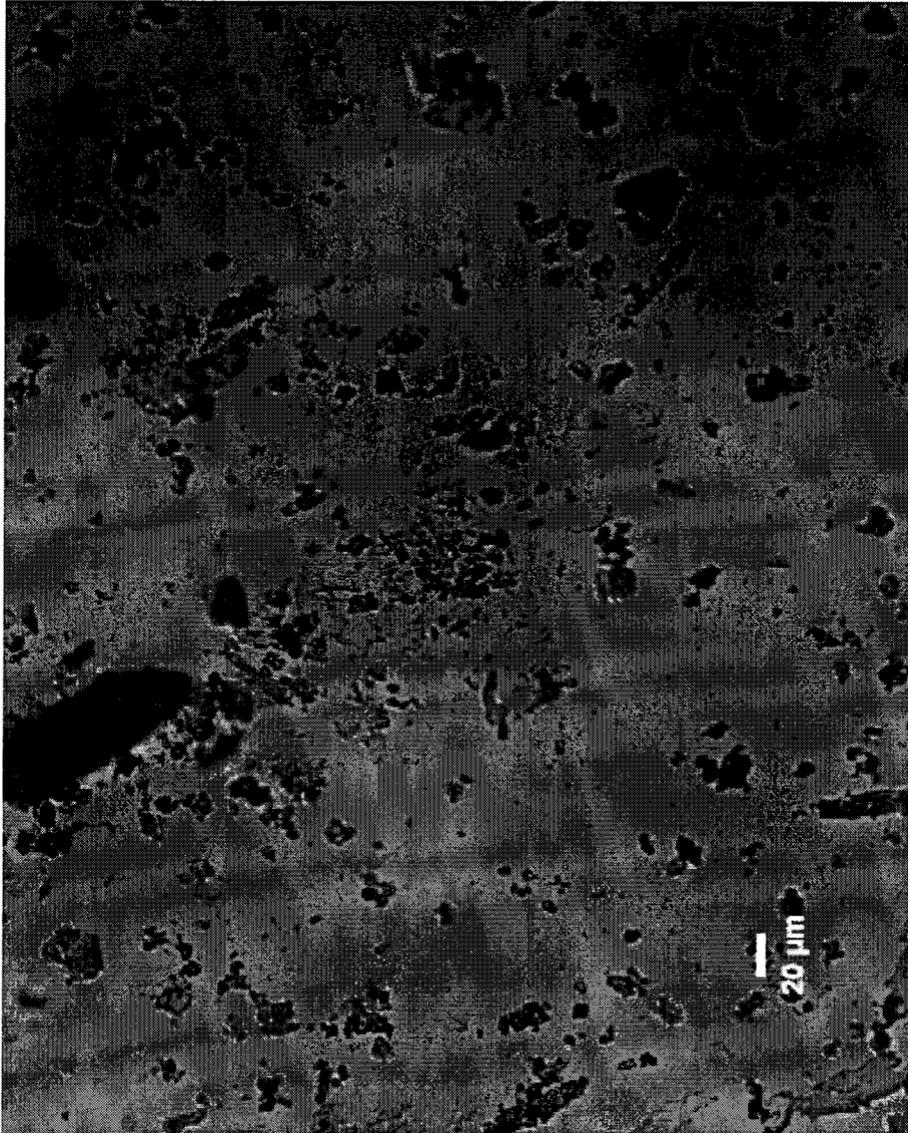


FIG. 1B

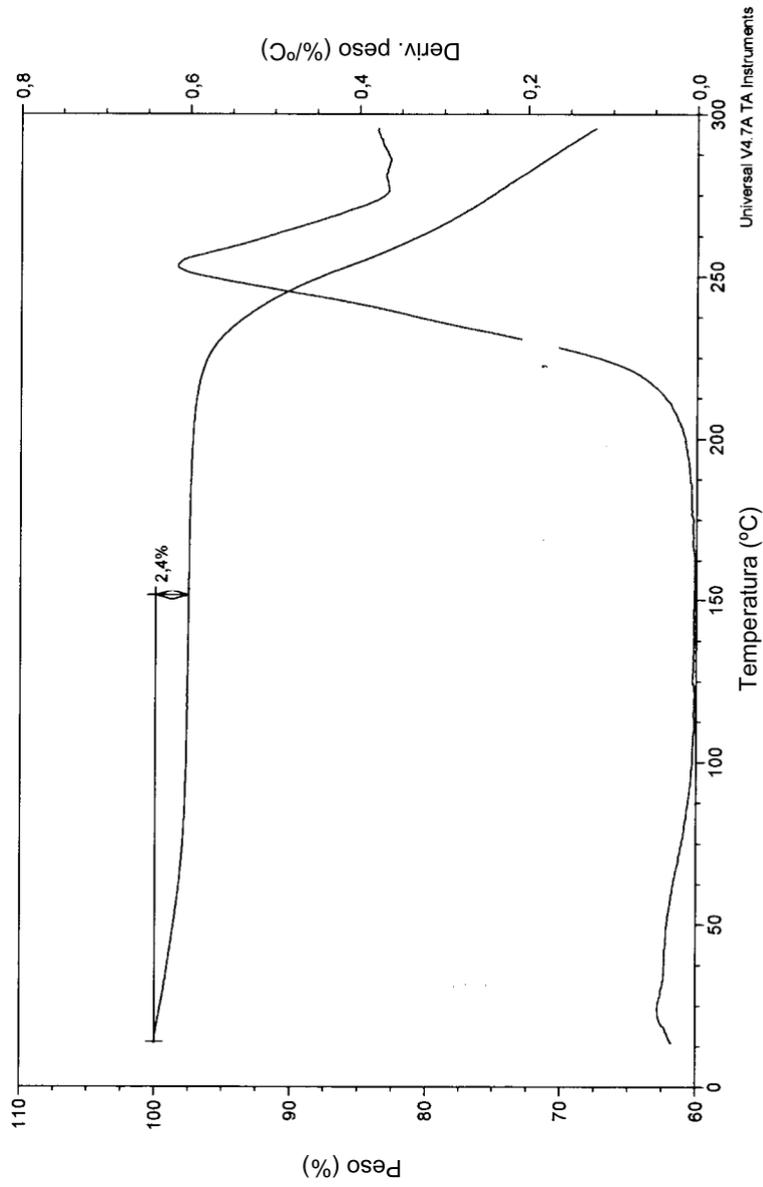


FIG 2

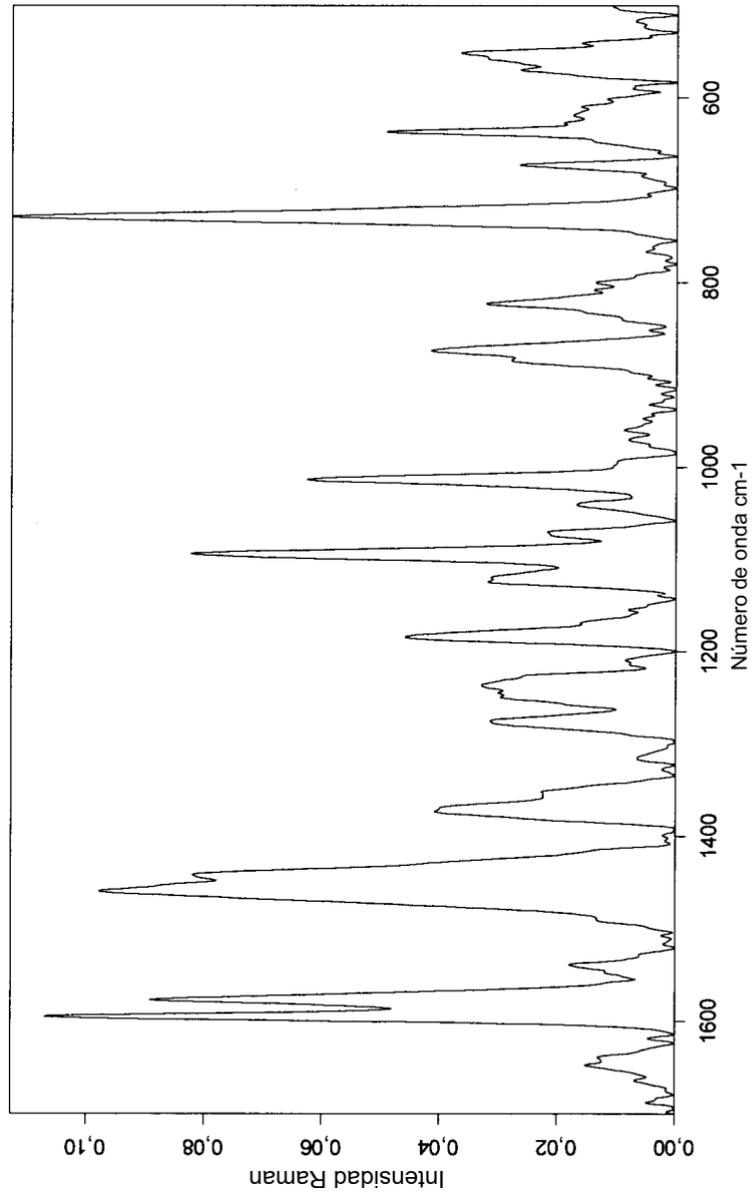


FIG 4

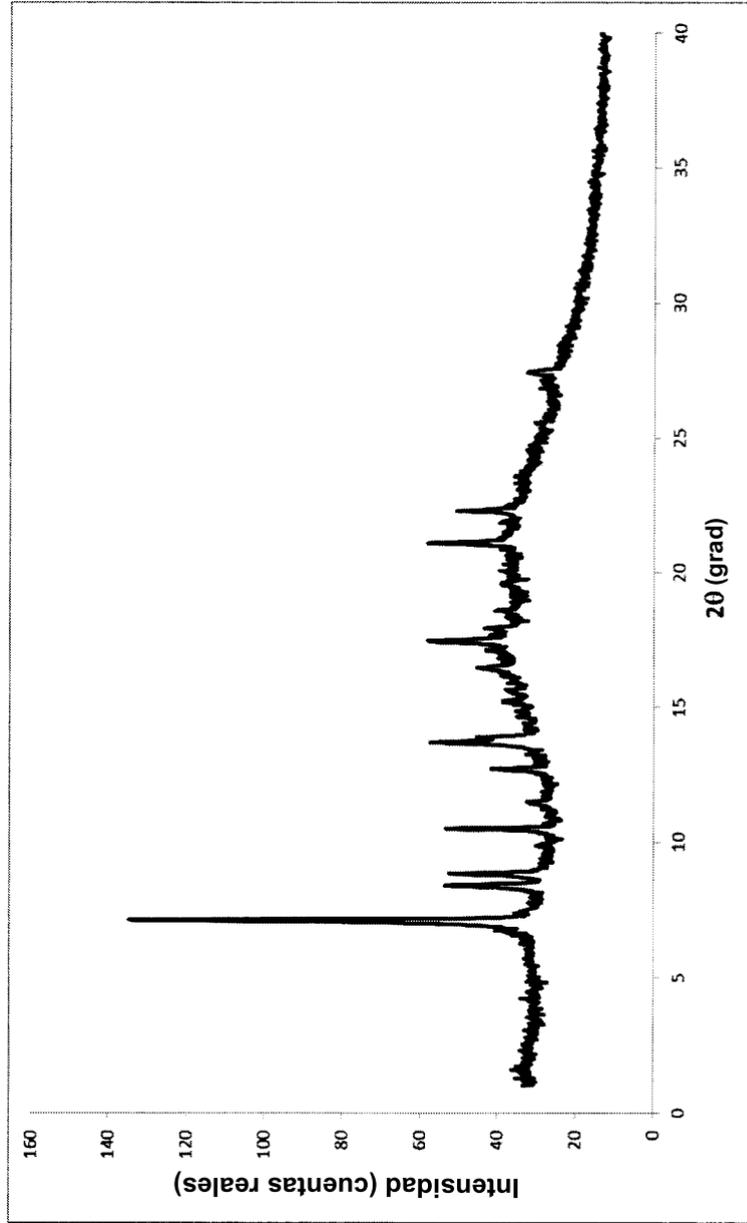


FIG 5



FIG 6

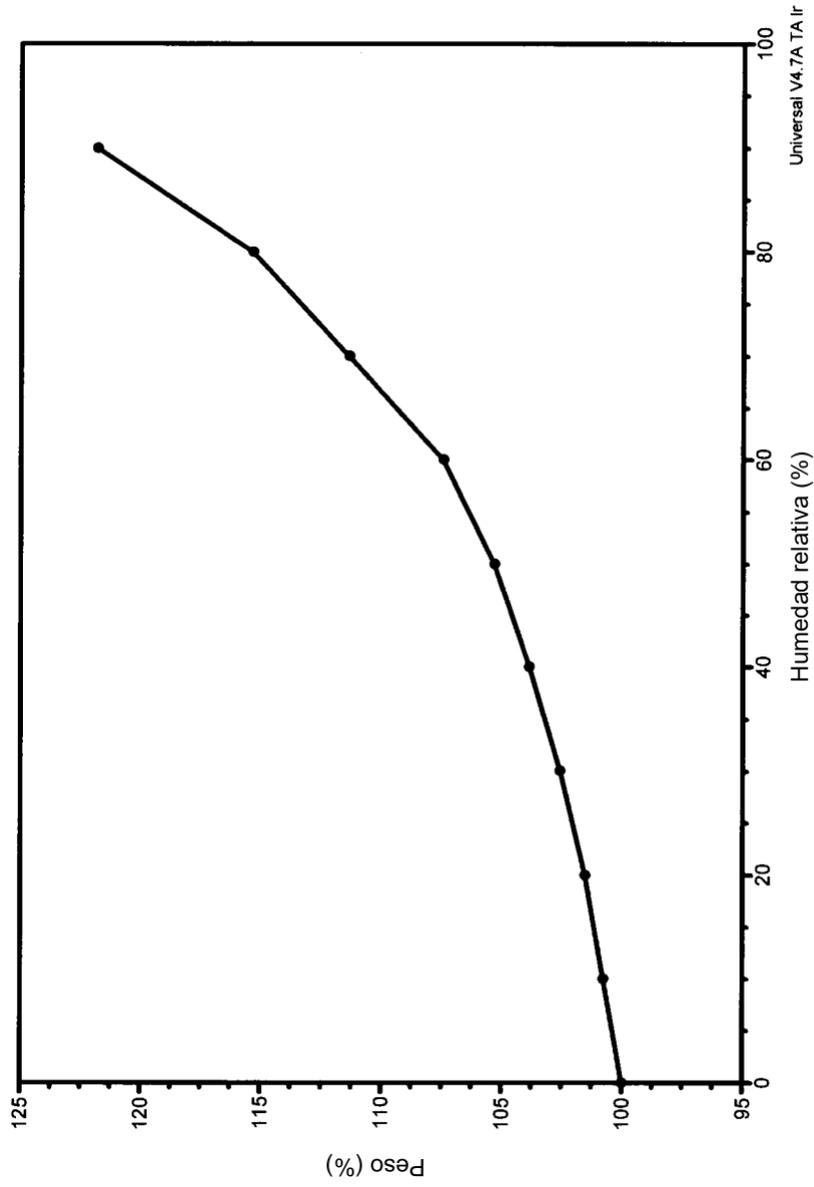


FIG 7

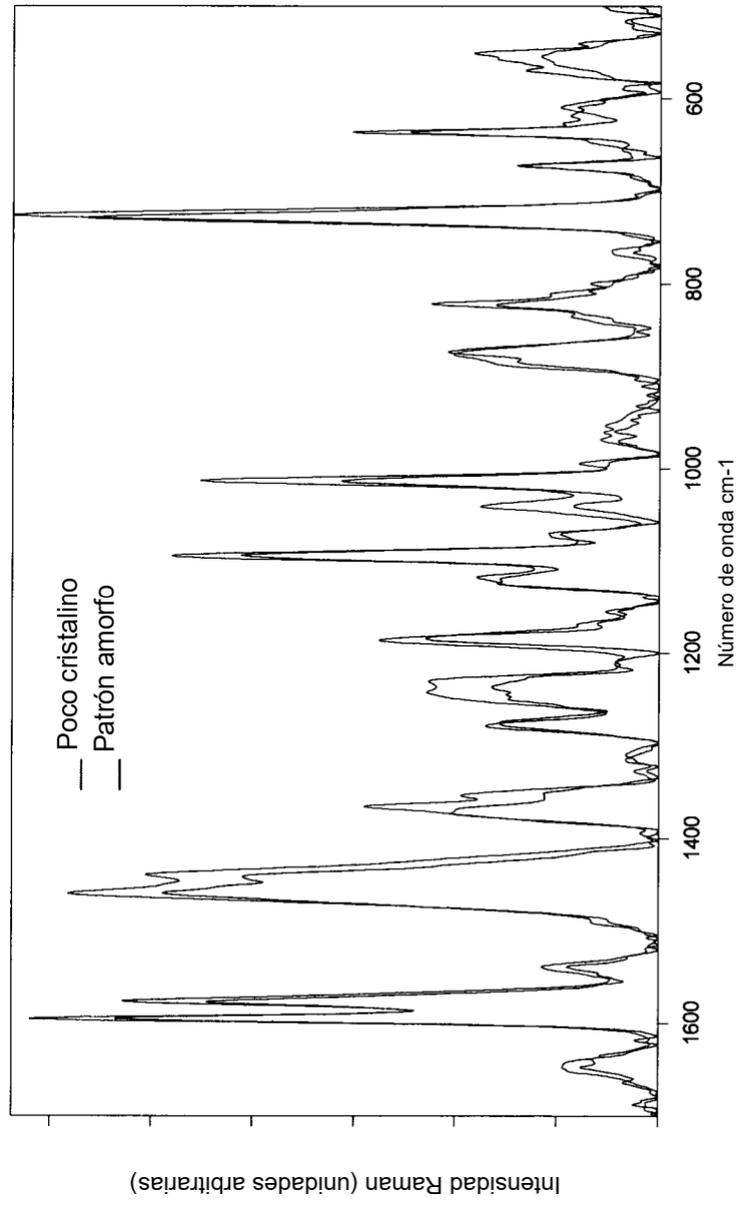


FIG 8

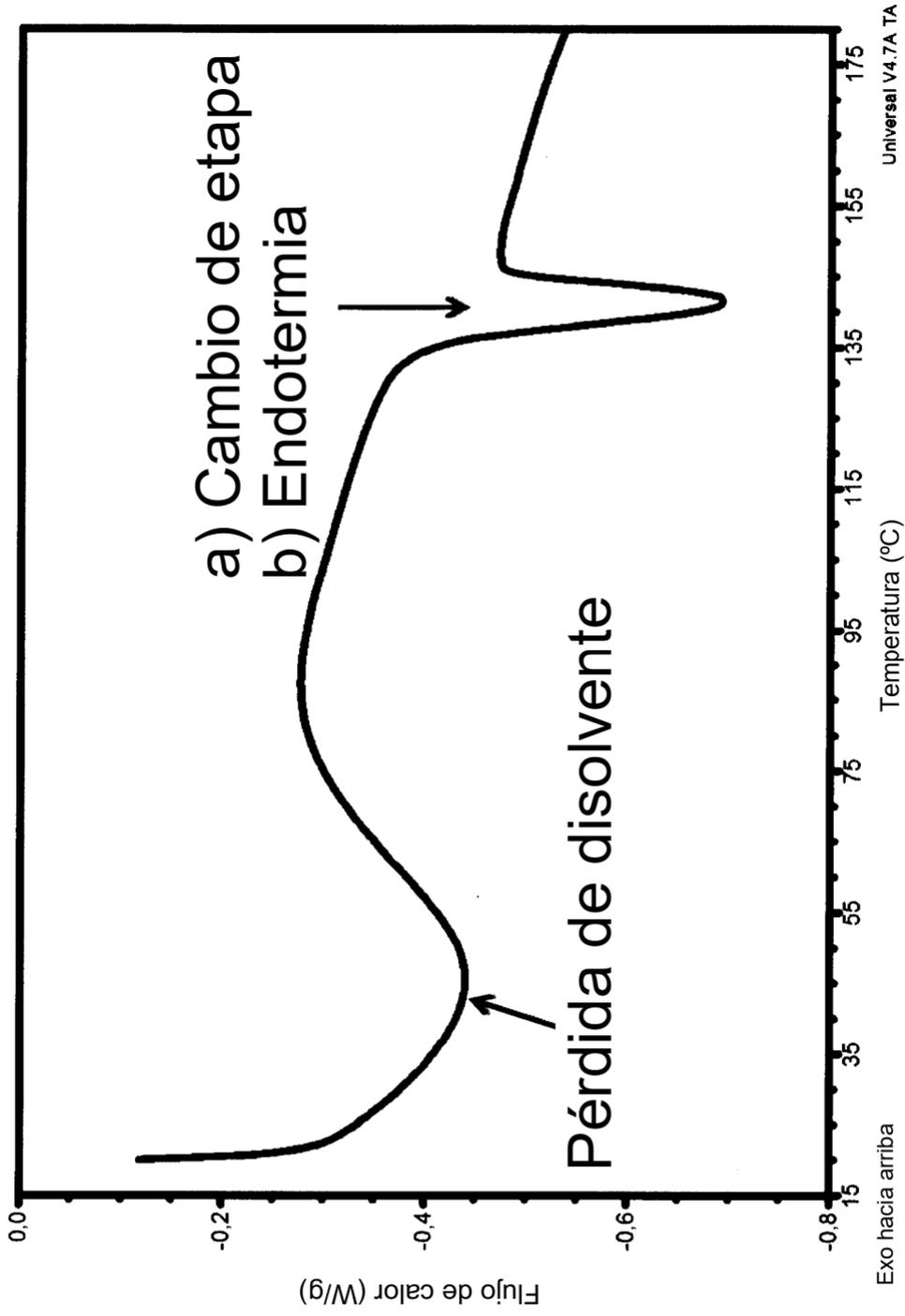


FIG 9

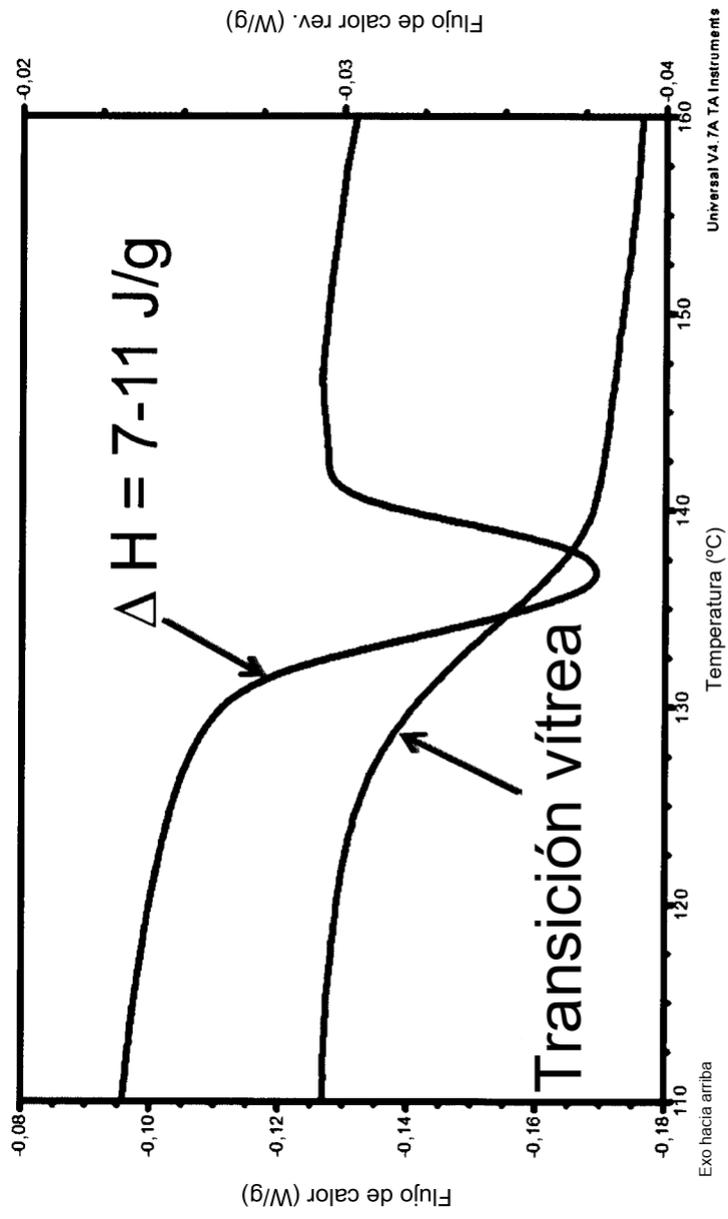


FIG 10

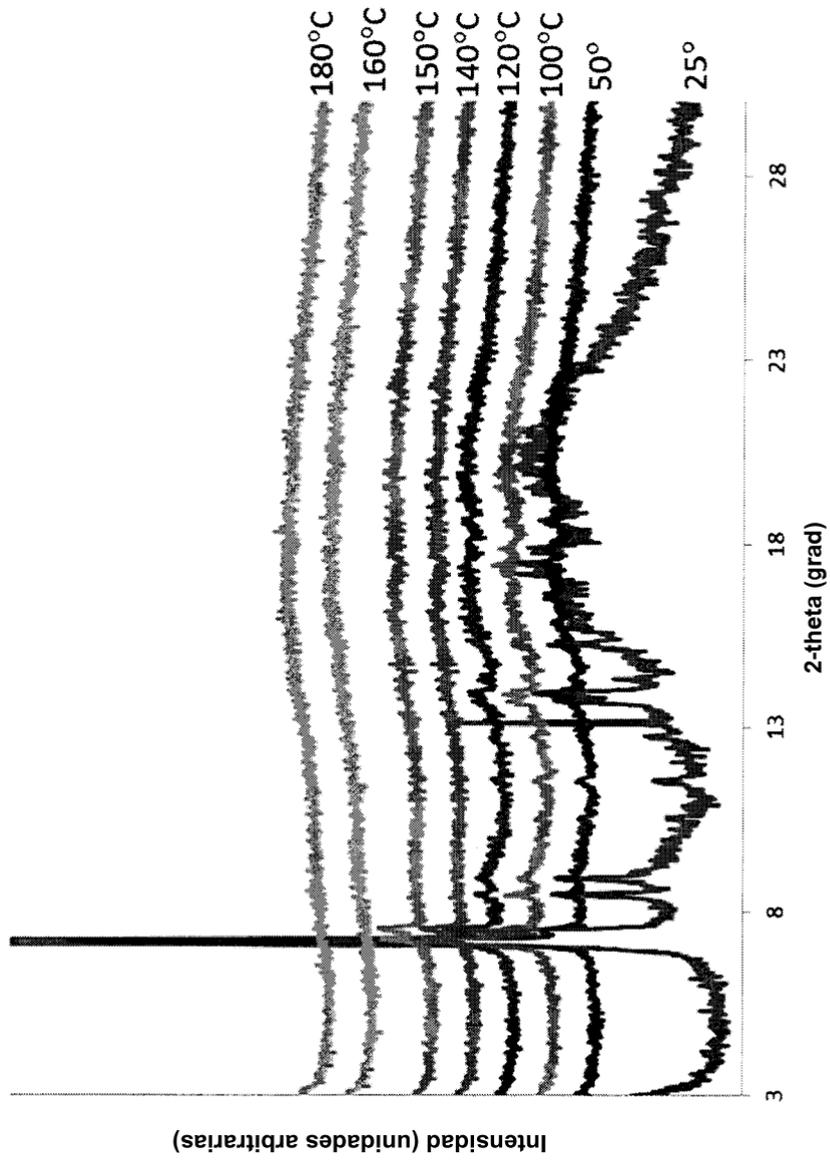


FIG 11

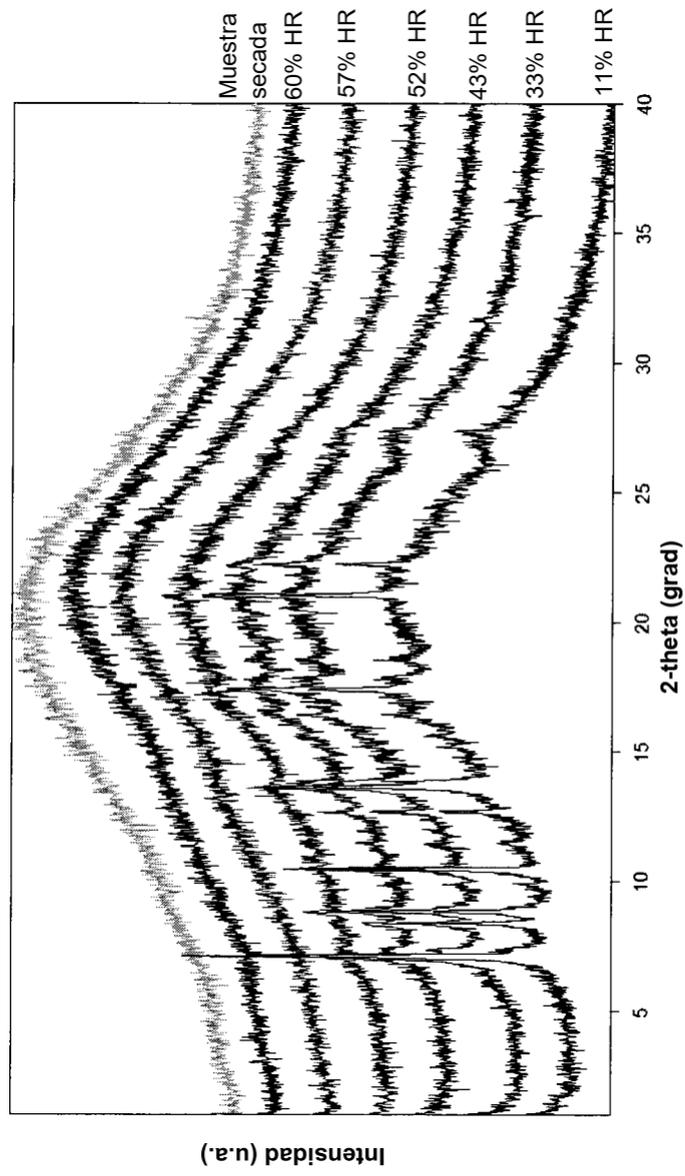


FIG 12

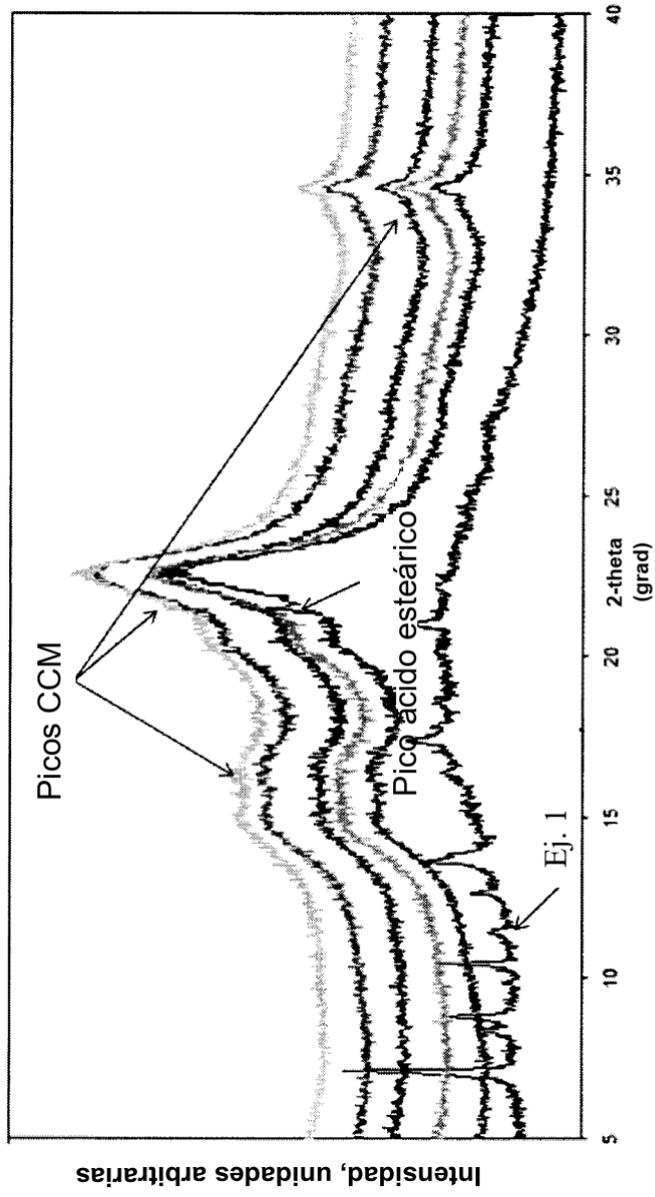


FIG 13

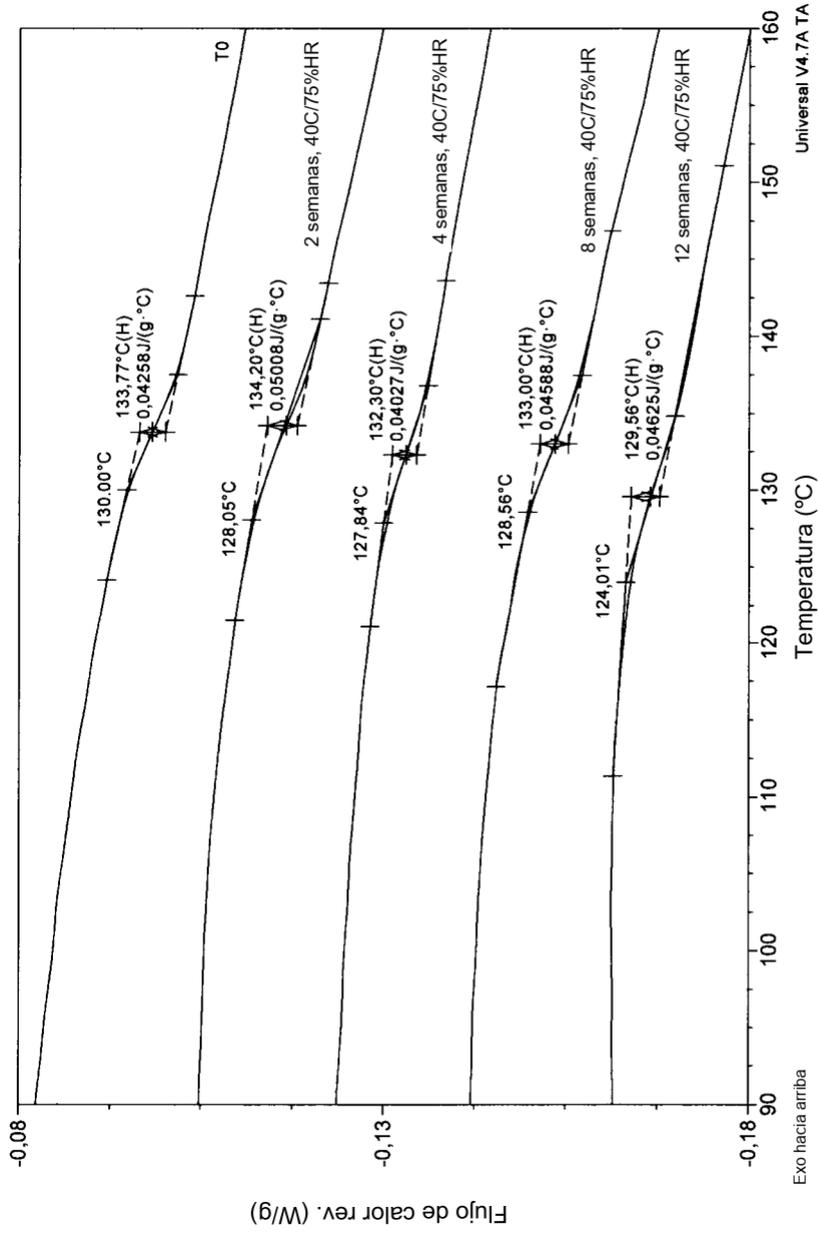


FIG 14

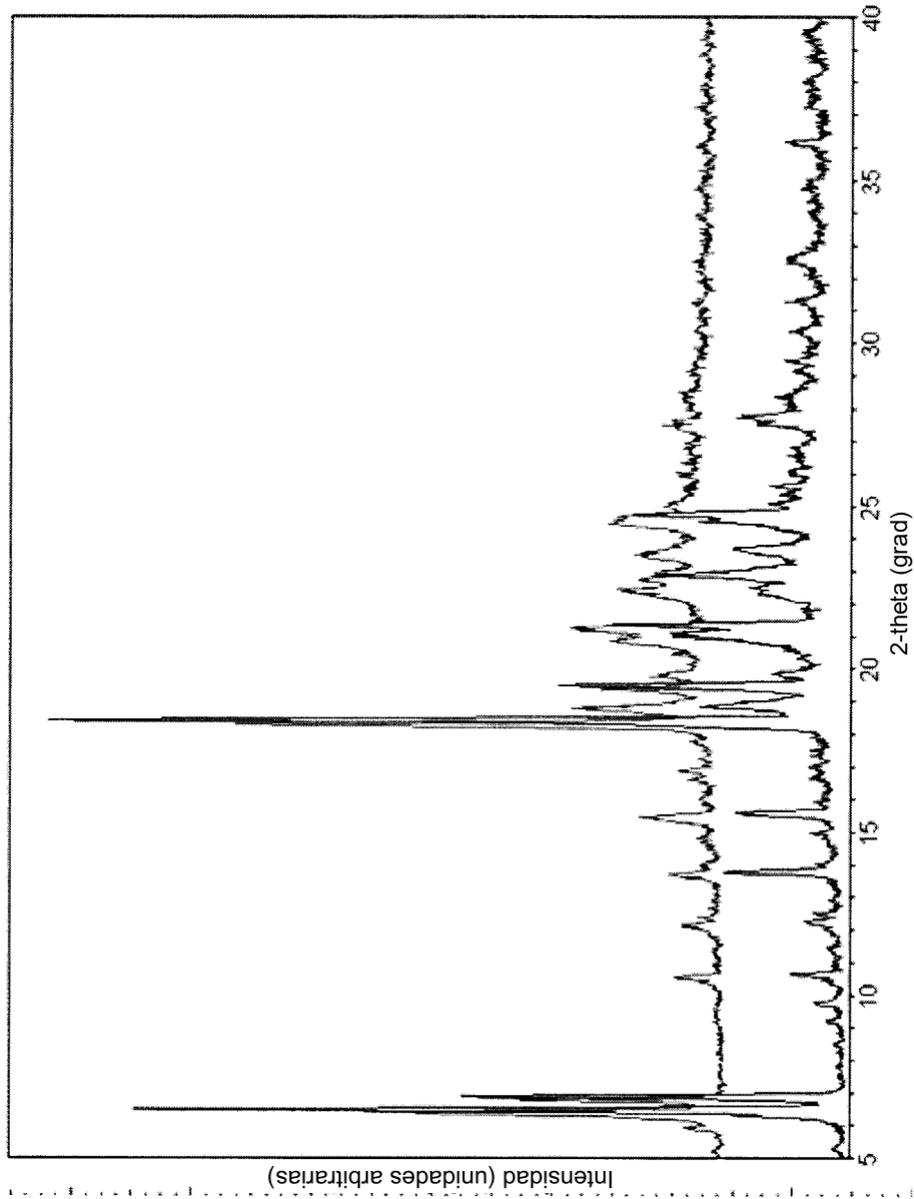


FIG 15

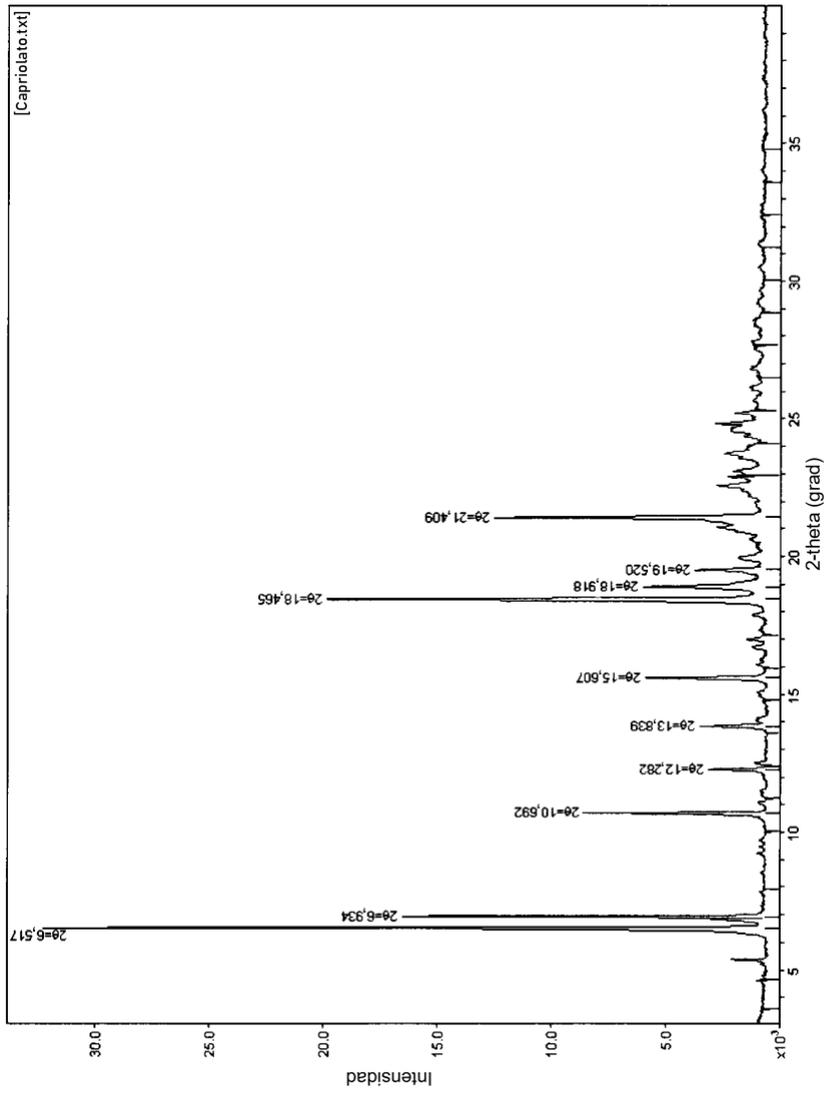


FIG 16

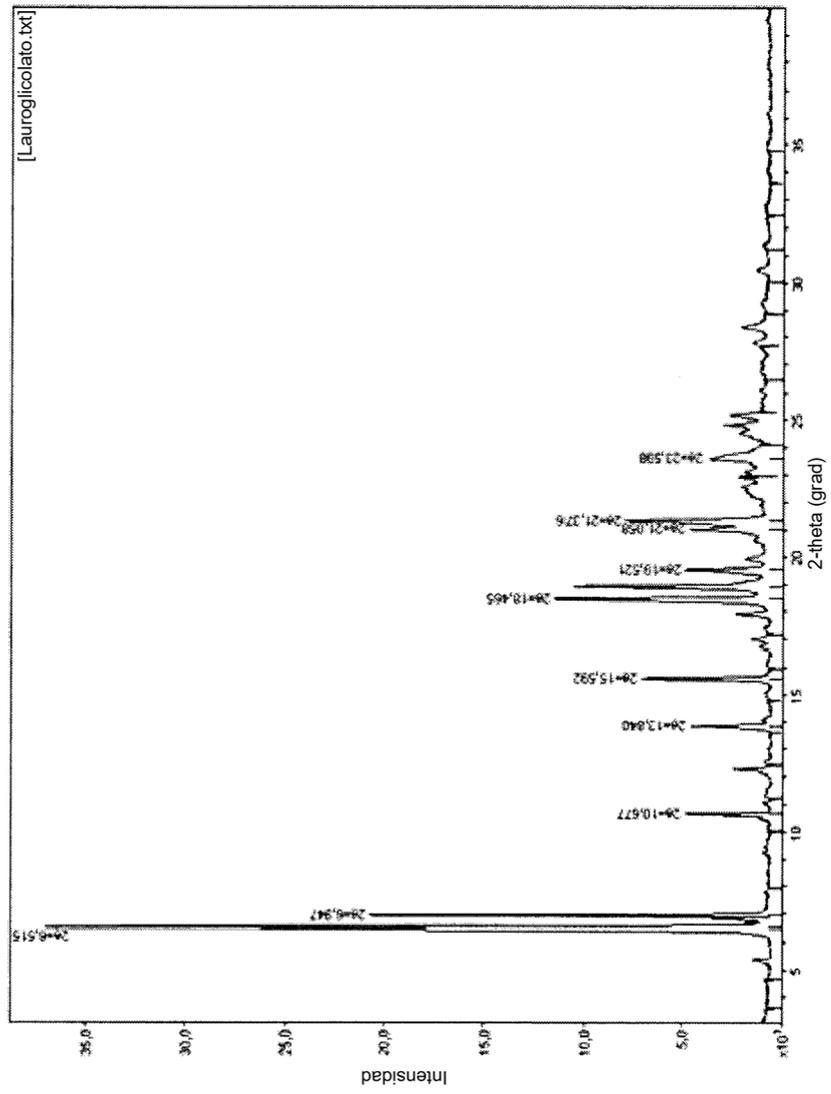


FIG 17

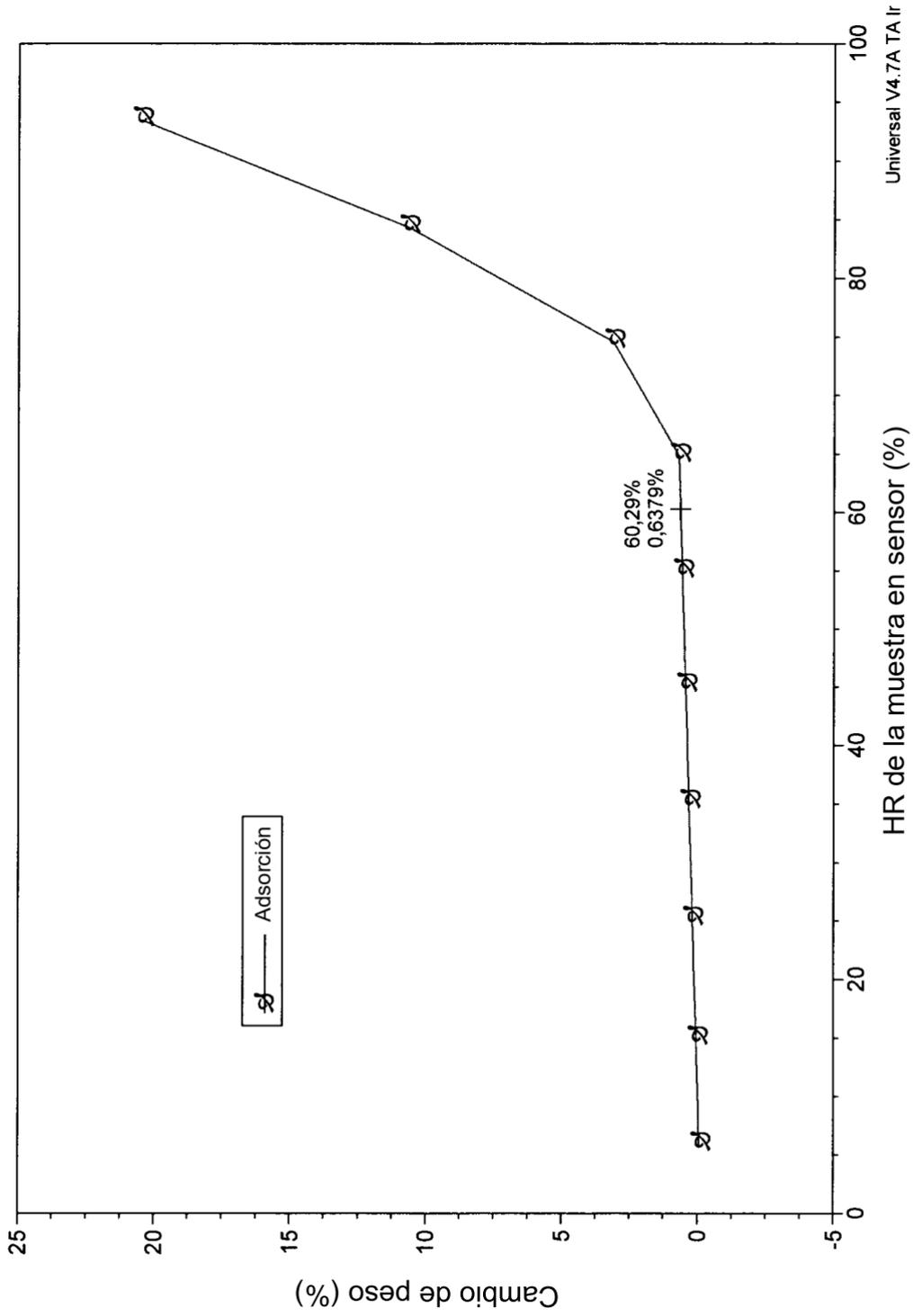


FIG 18

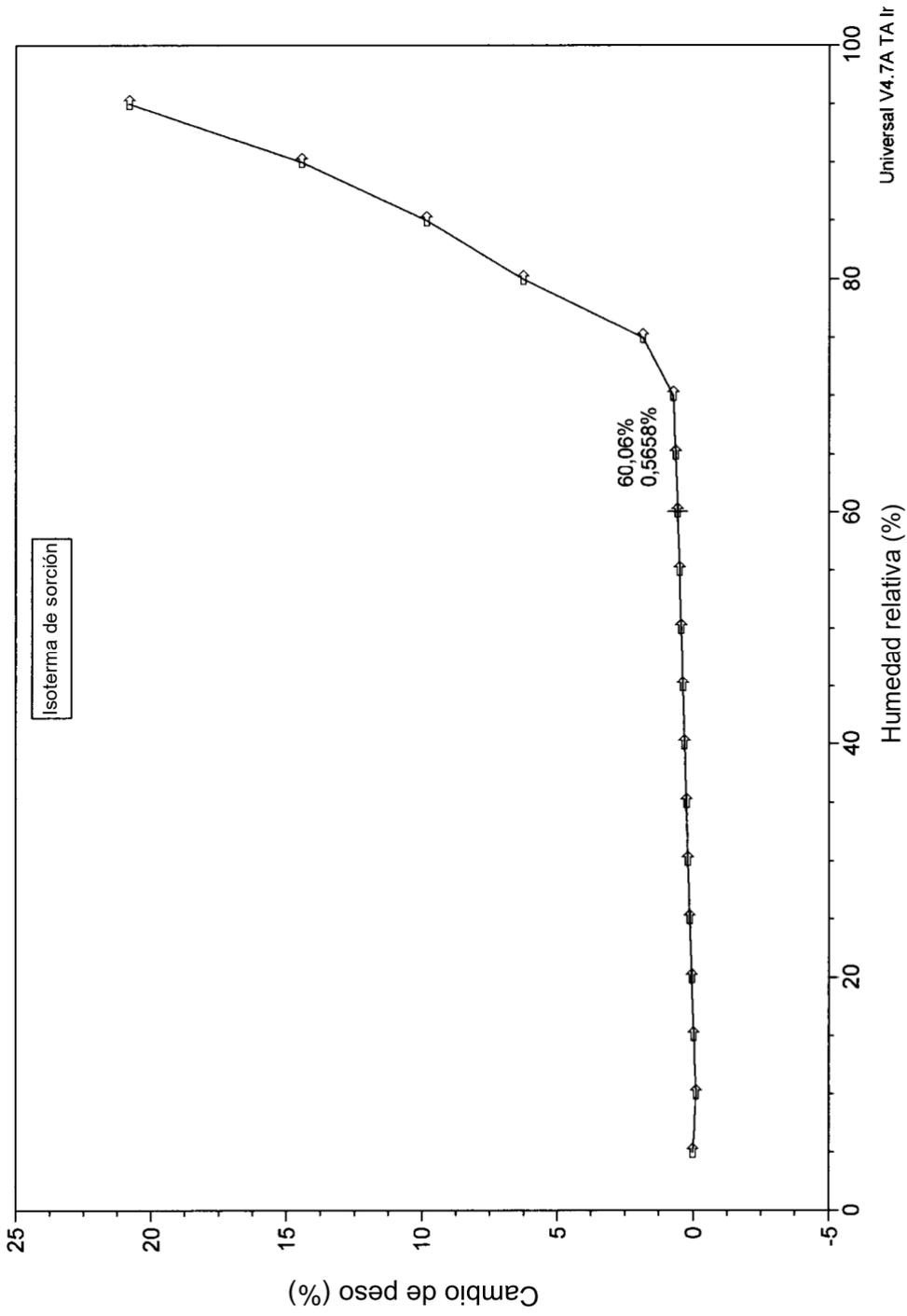


FIG 19

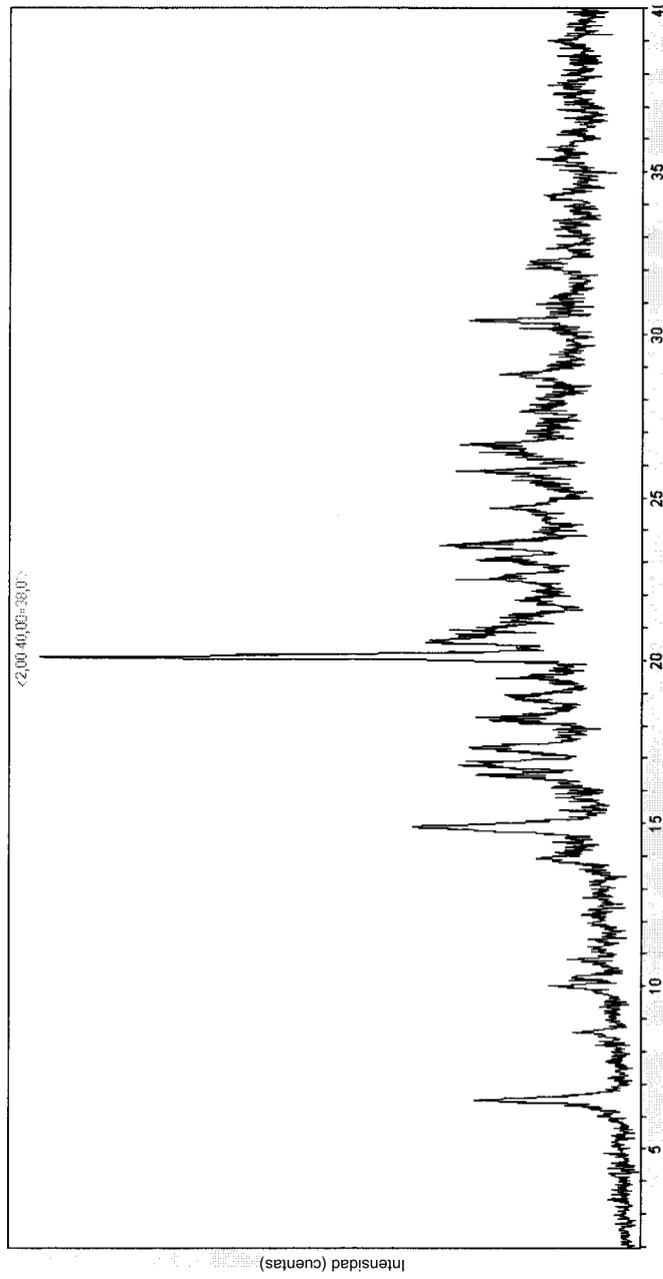


FIG 20

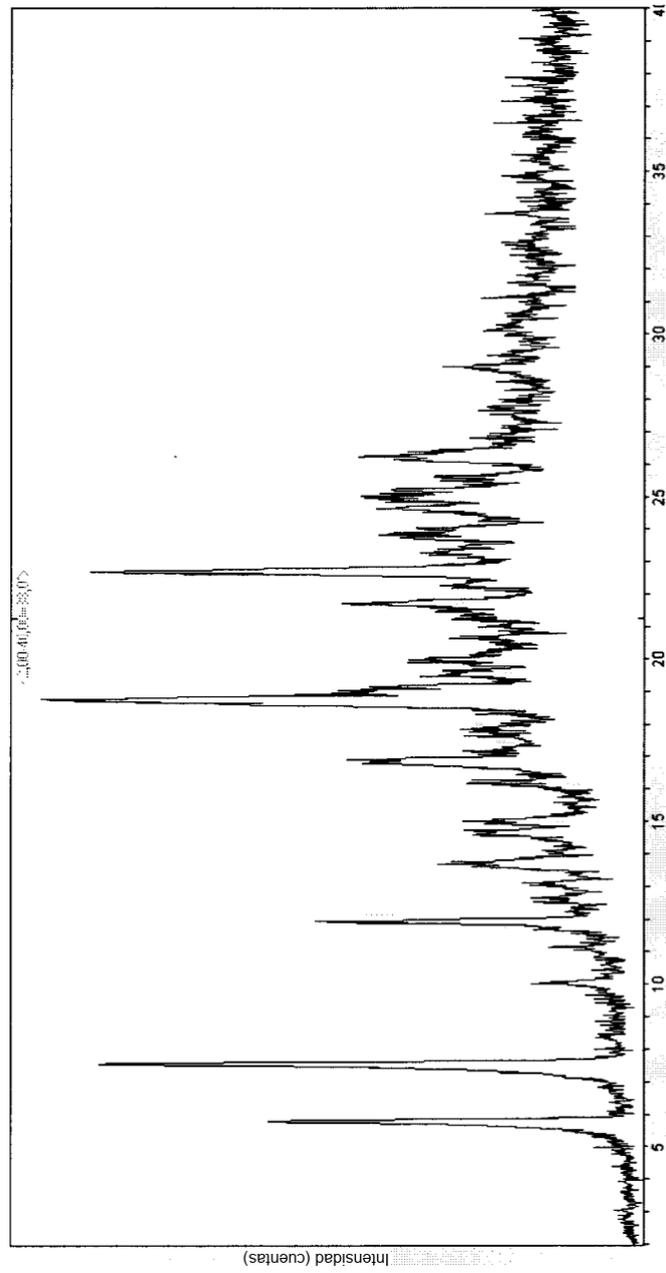


FIG 21

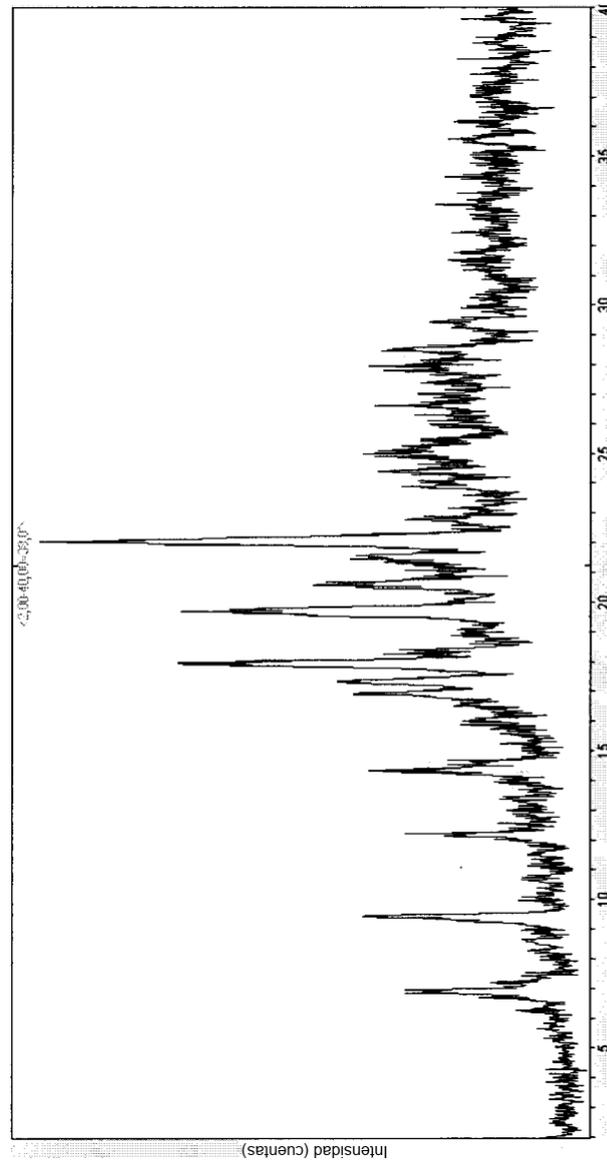


FIG 22

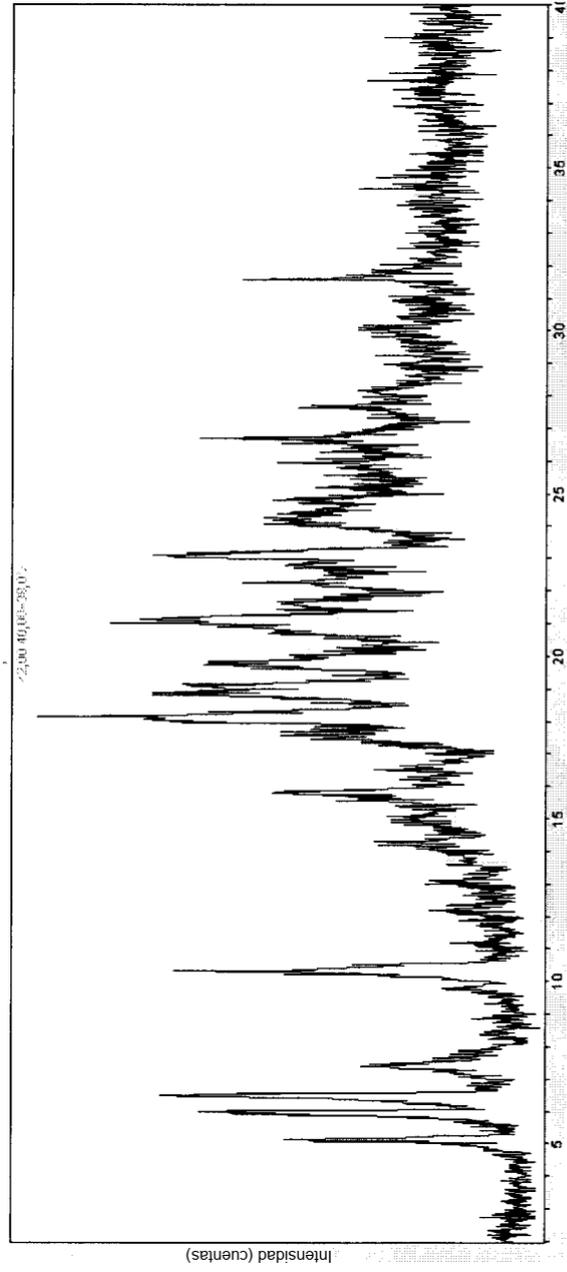


FIG 23

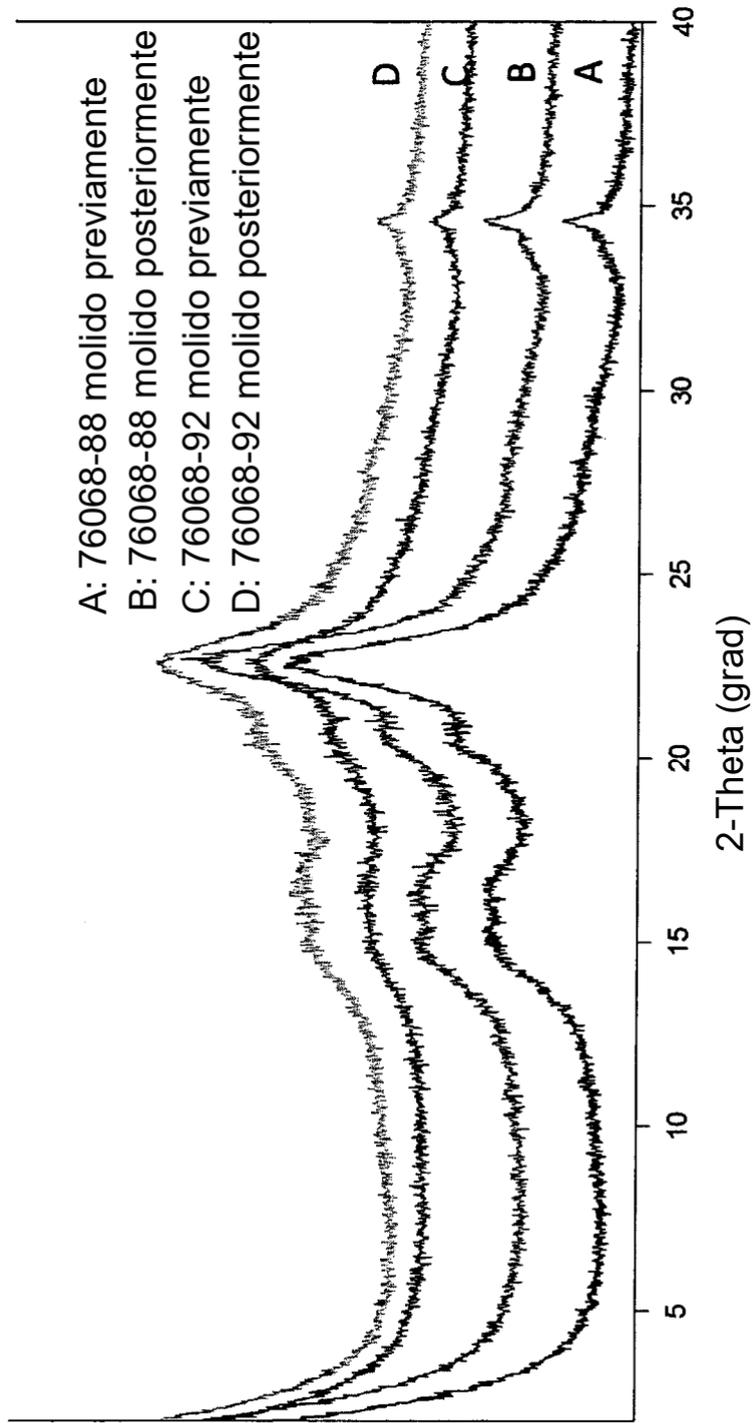


FIG. 24

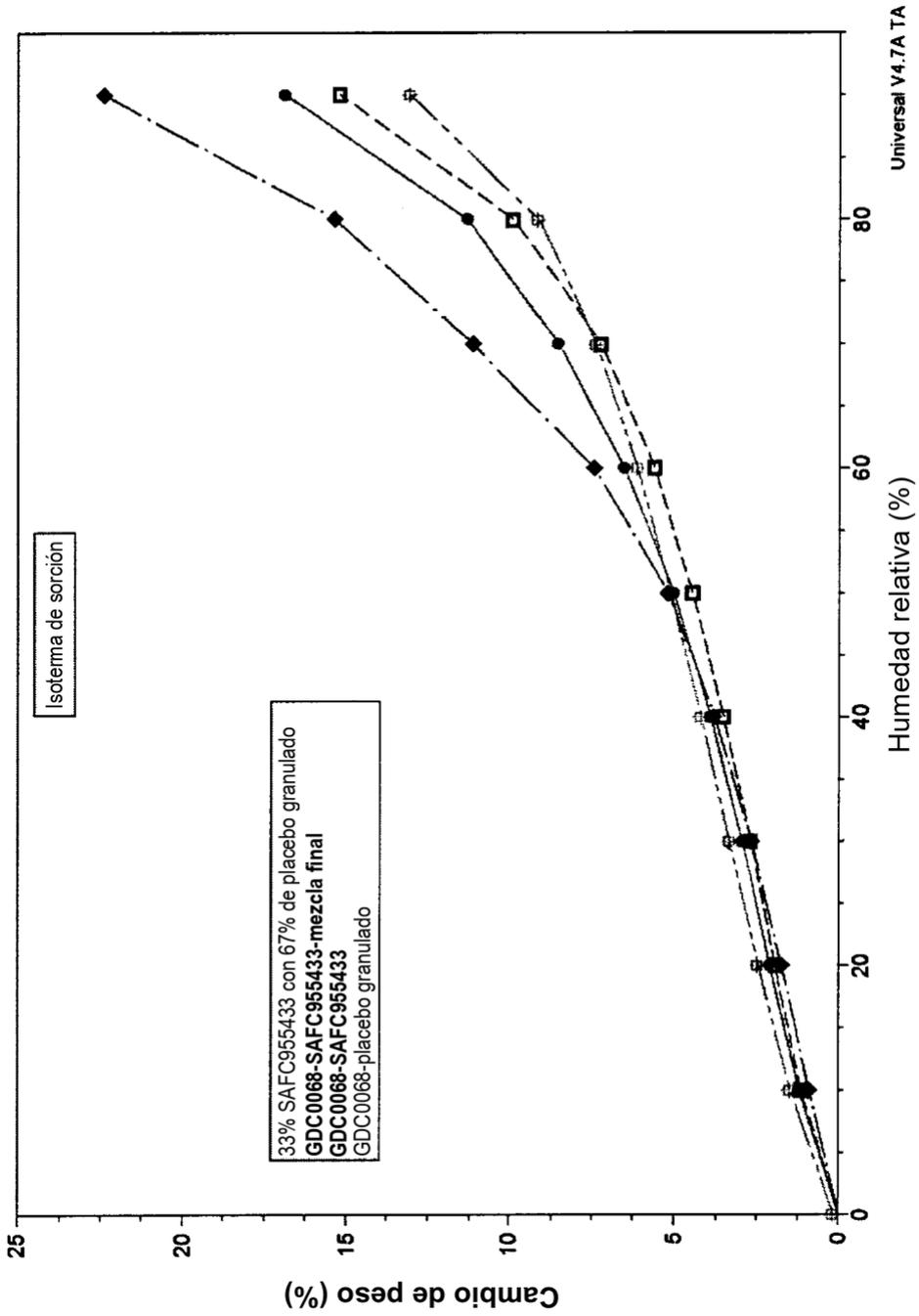


FIG. 25

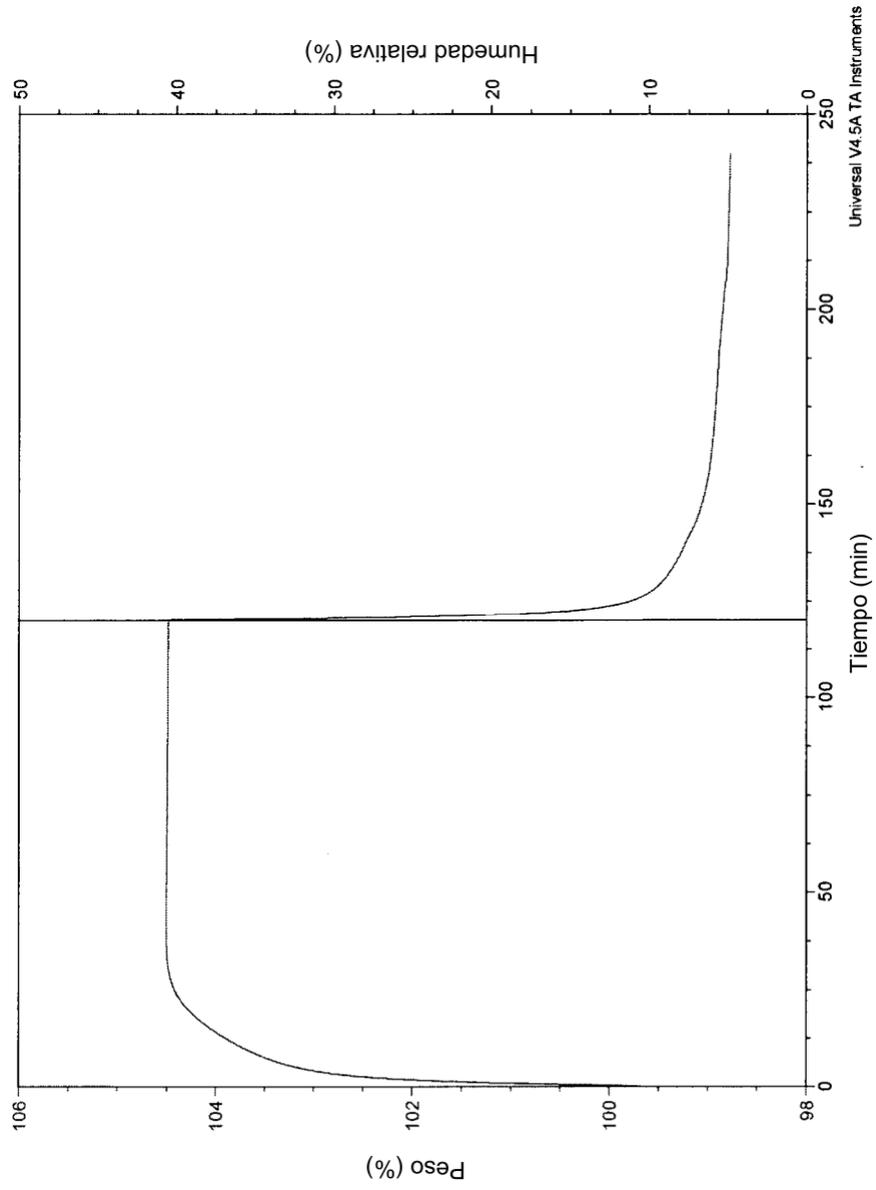


FIG. 26

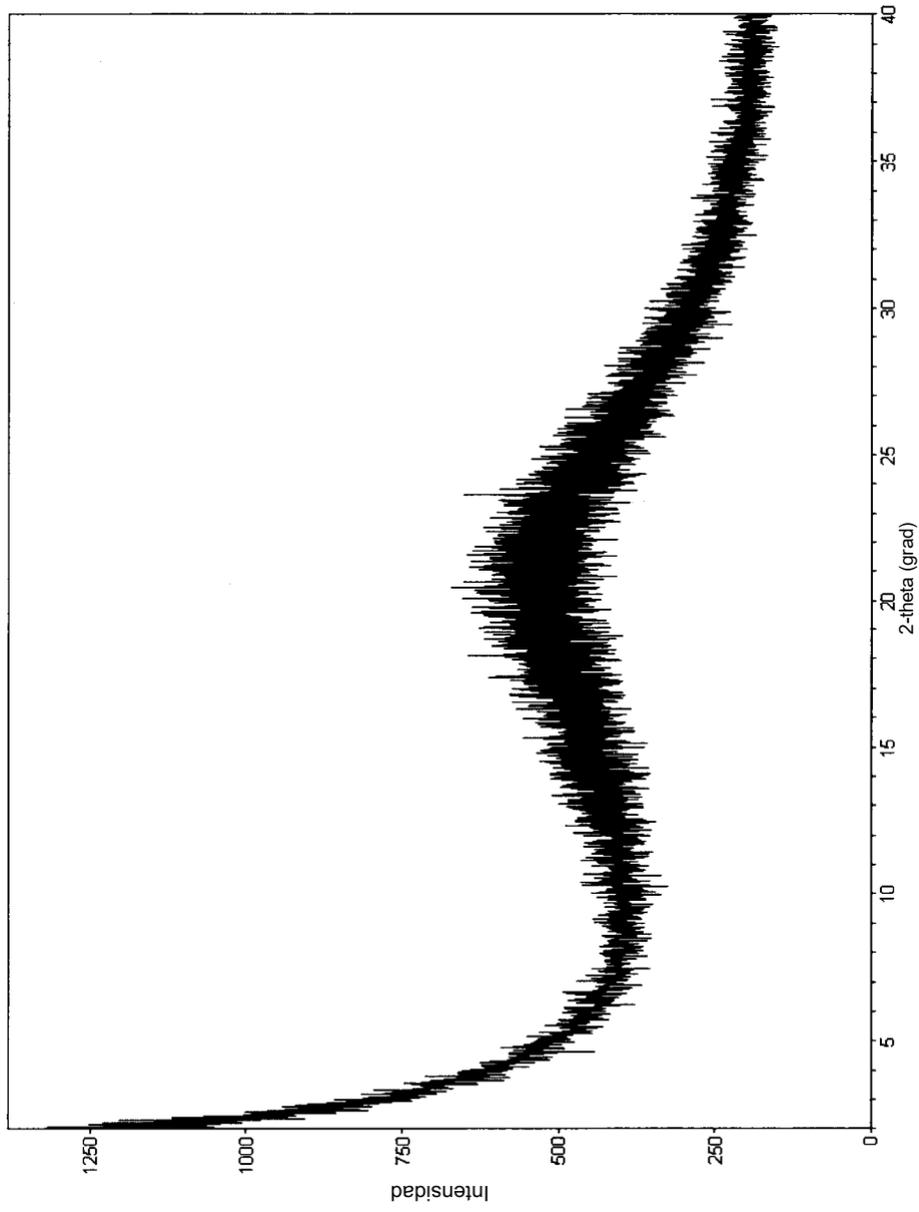


FIG. 27

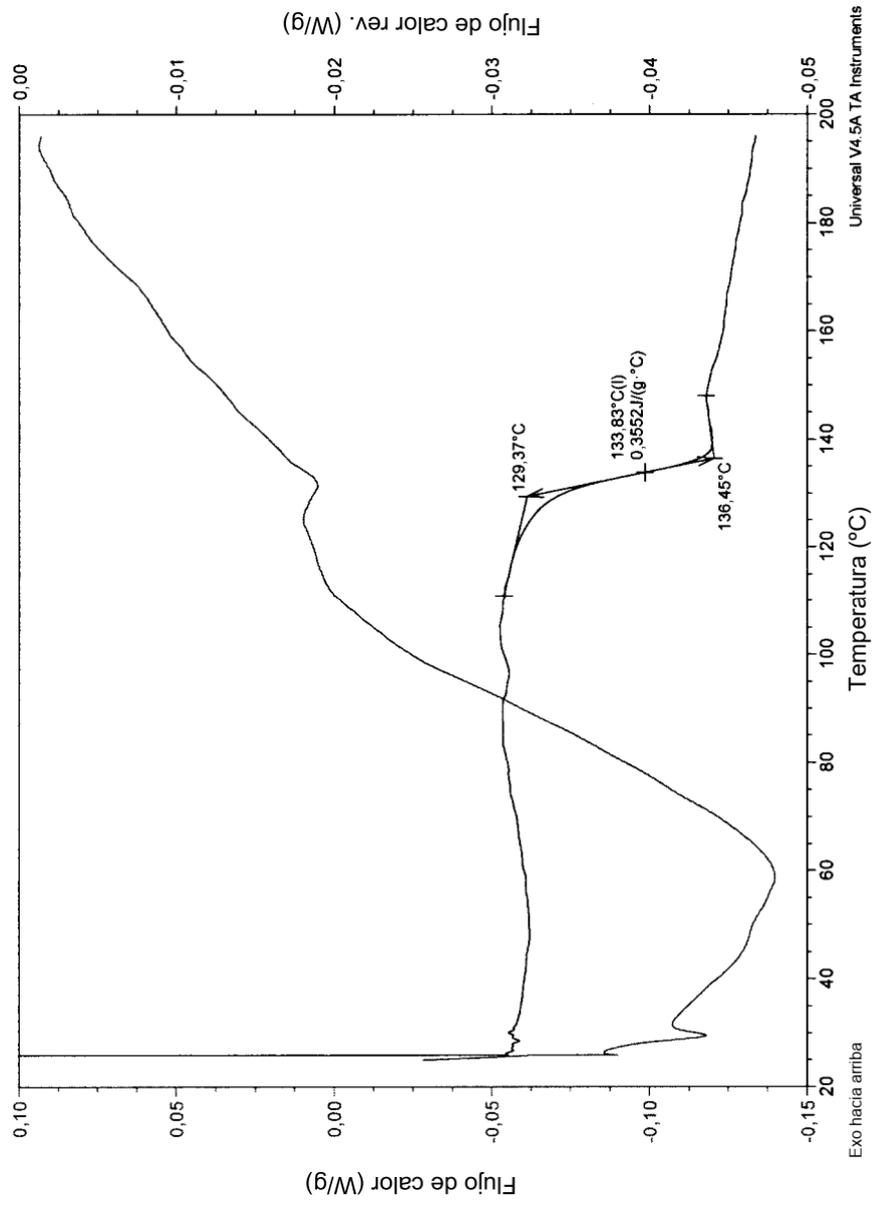


FIG. 28

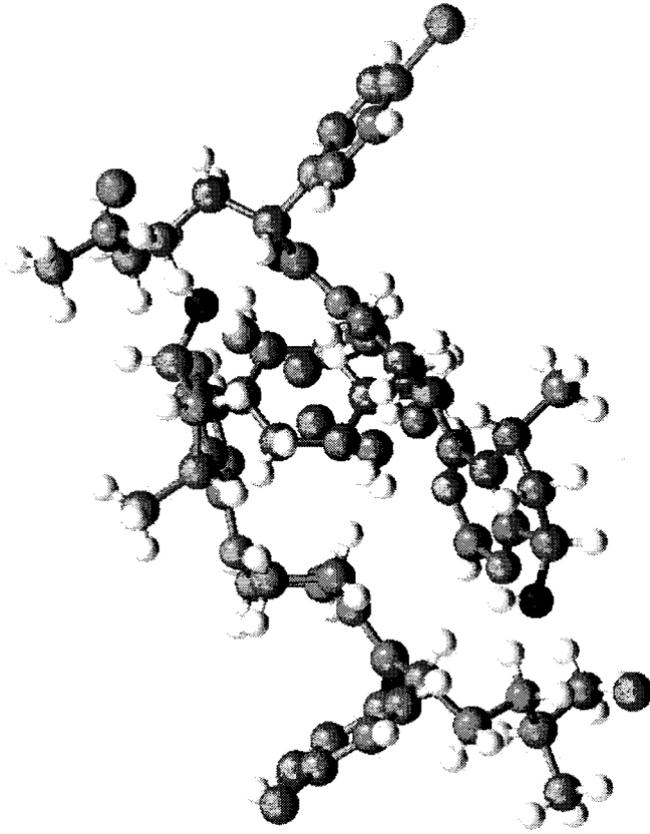


FIG. 29

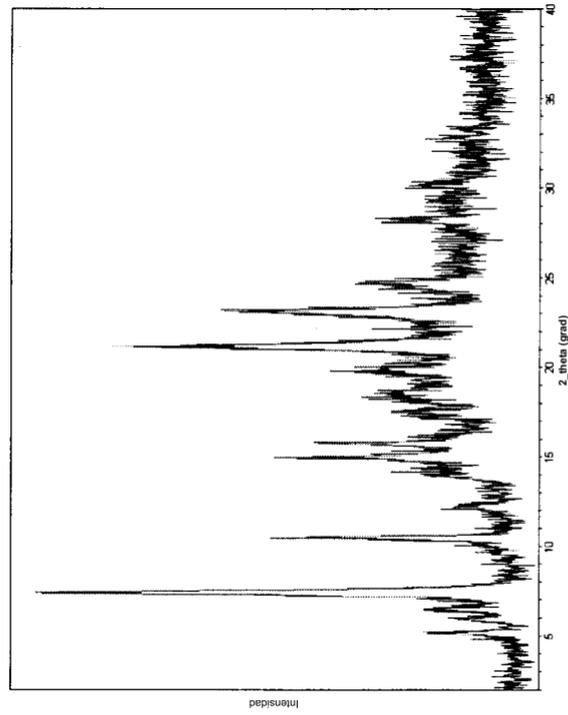


FIG. 30B

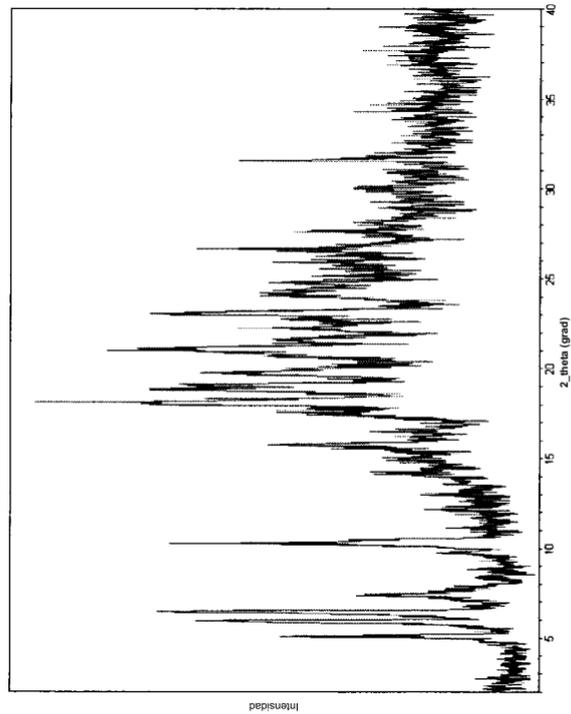


FIG. 30A

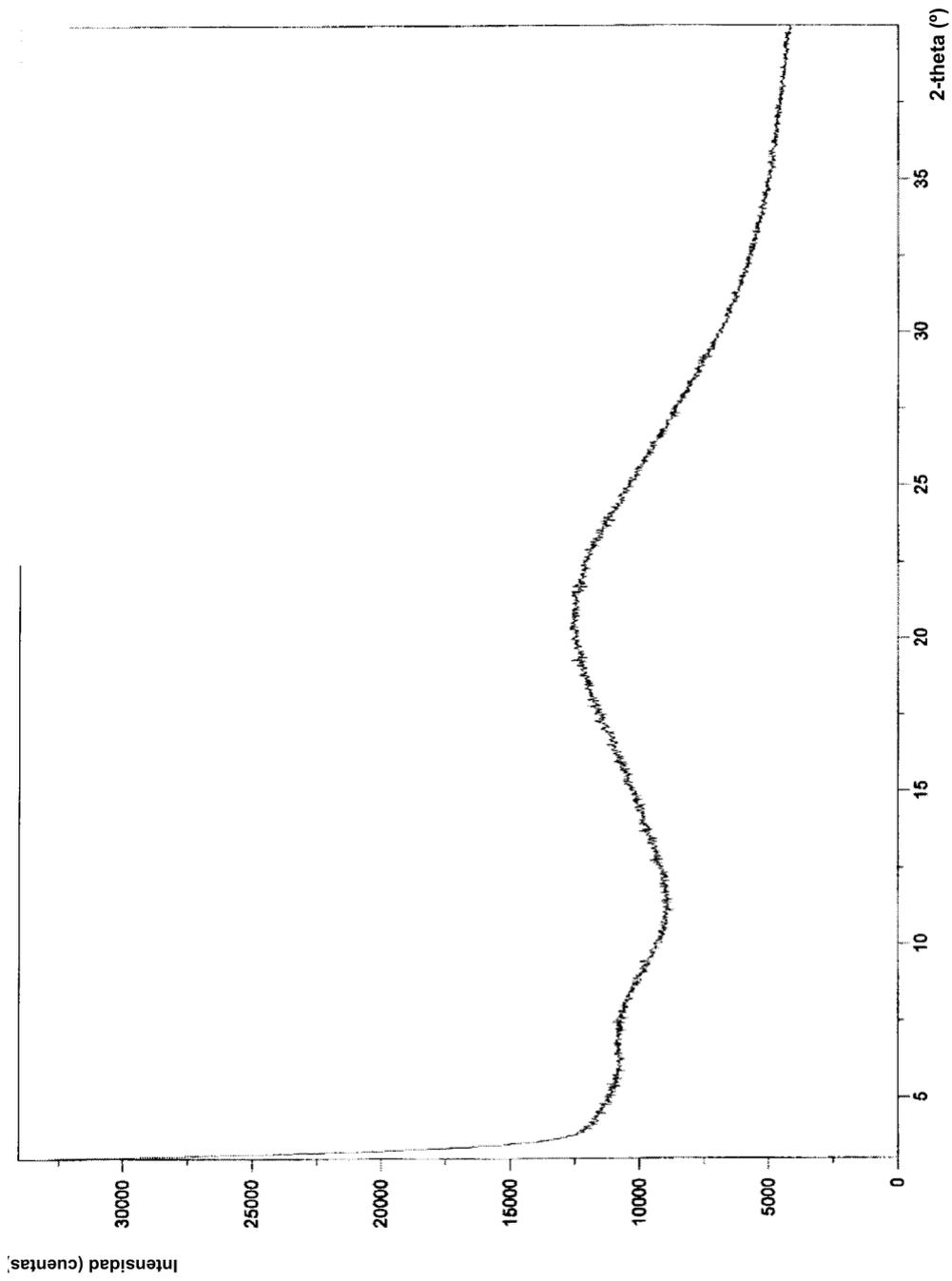


FIG. 31A

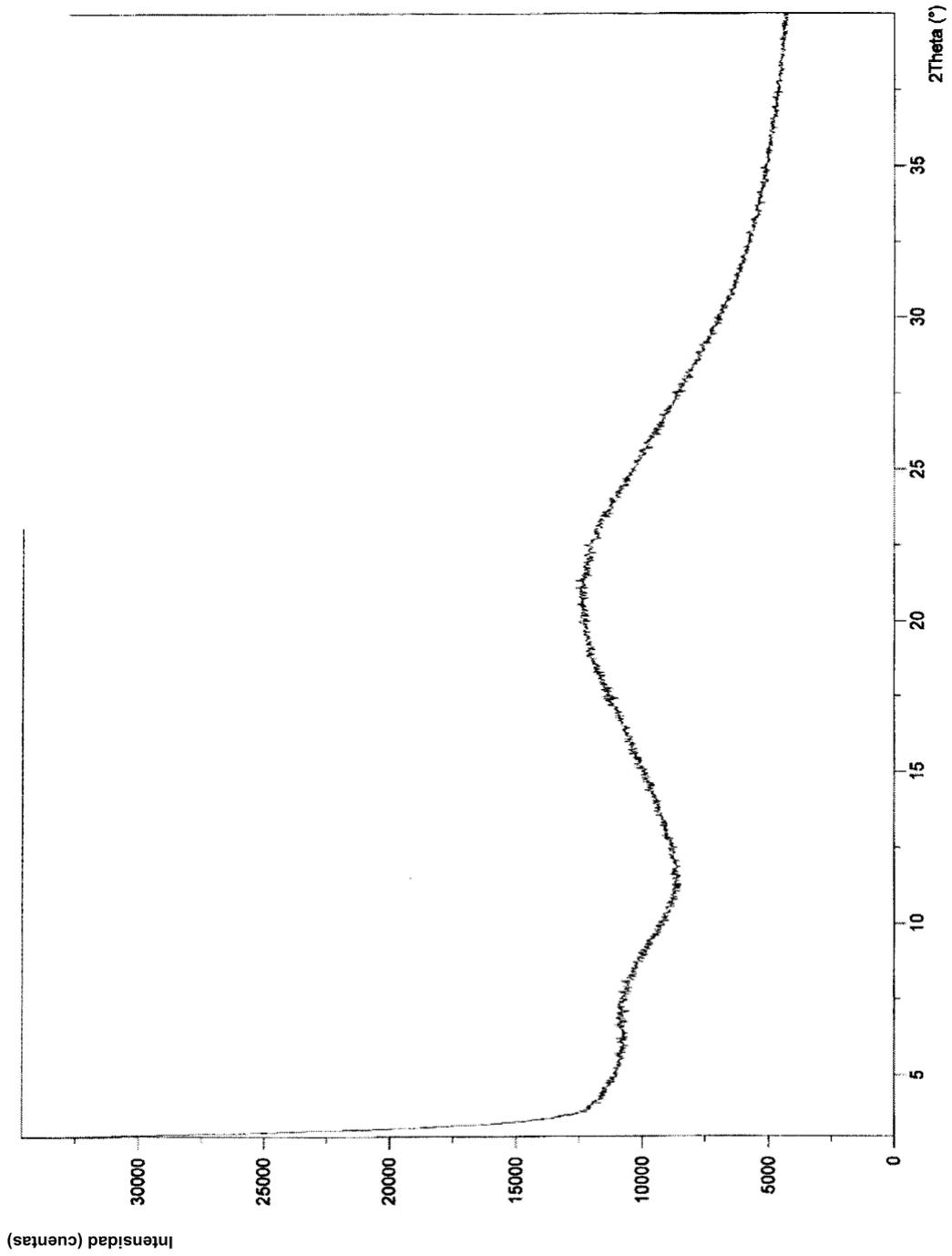


FIG. 31B



FIG. 31C

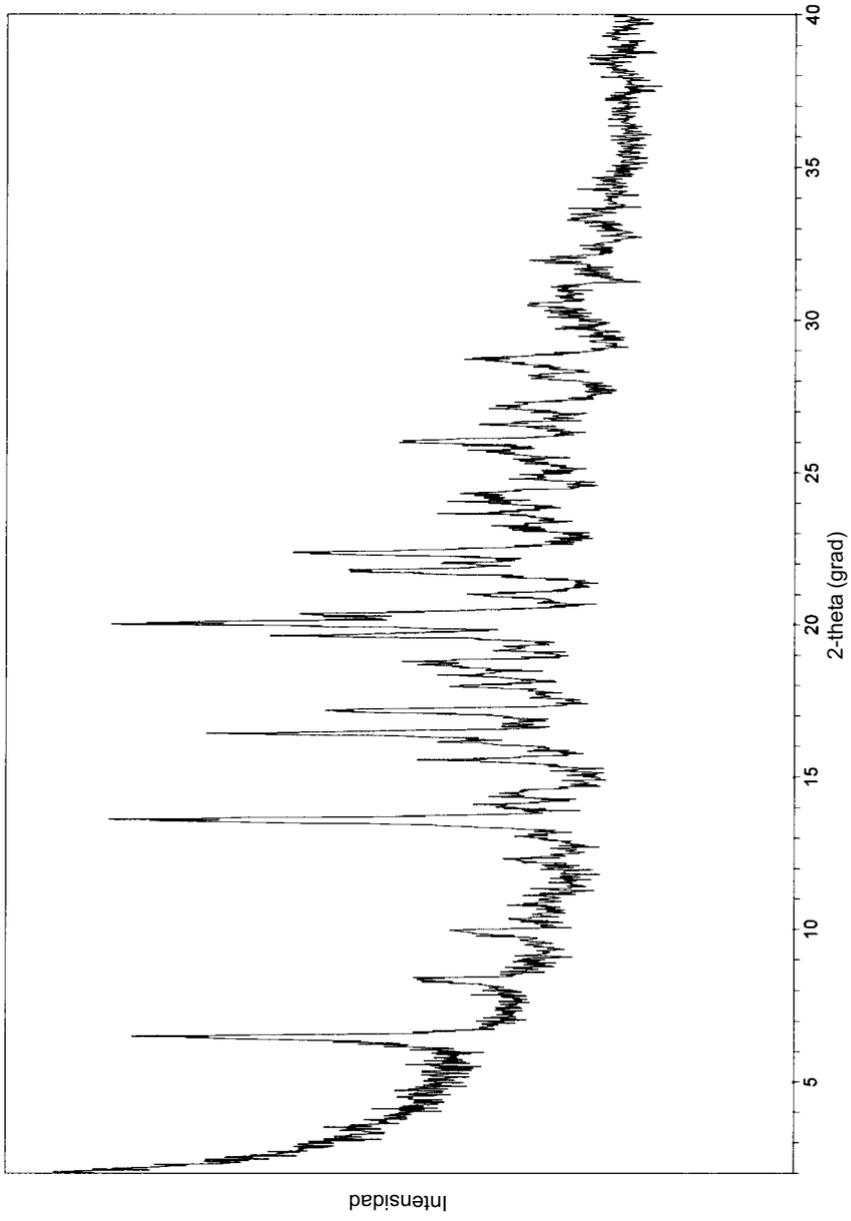


FIG. 32

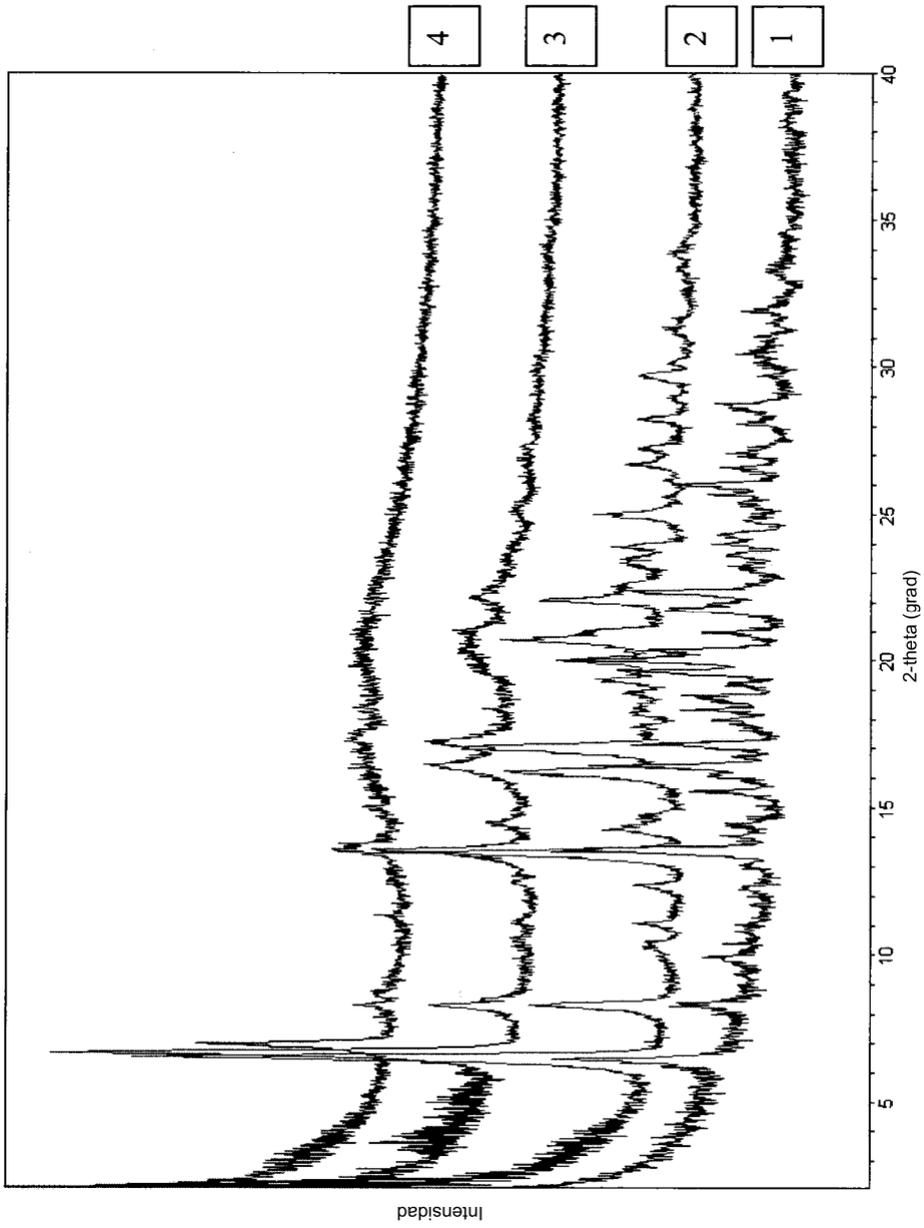


FIG. 33

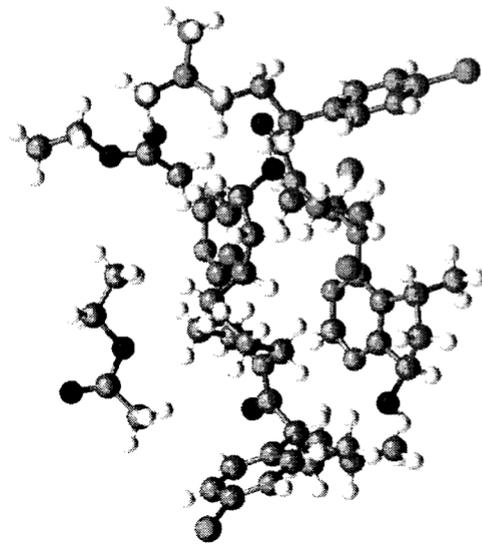


FIG. 34A

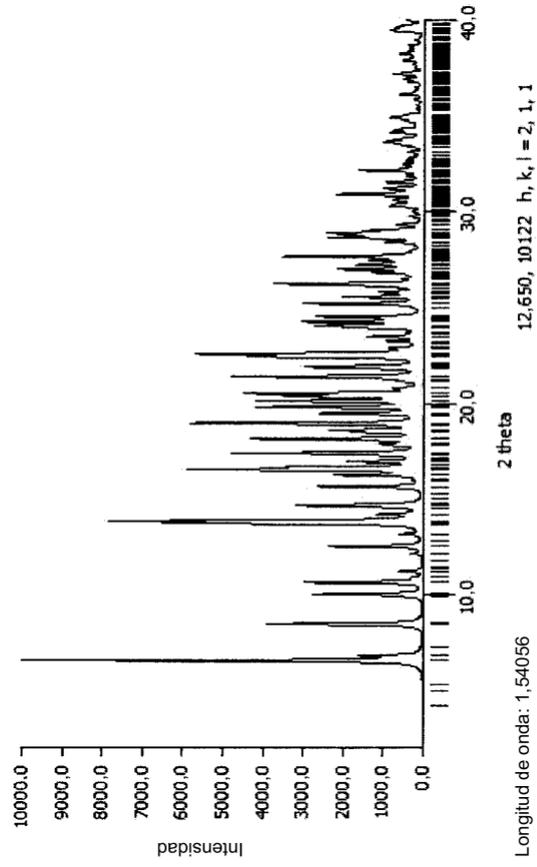


FIG. 34B

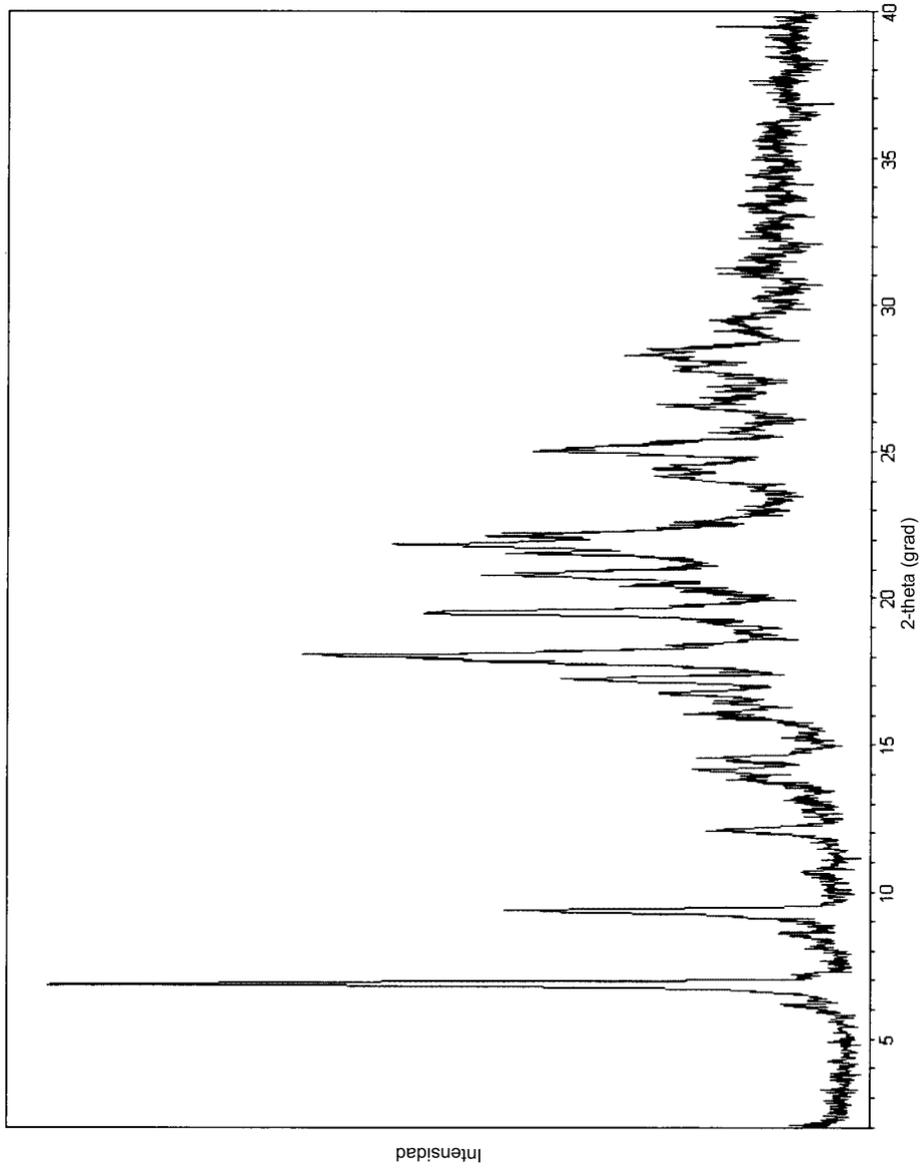


FIG. 35

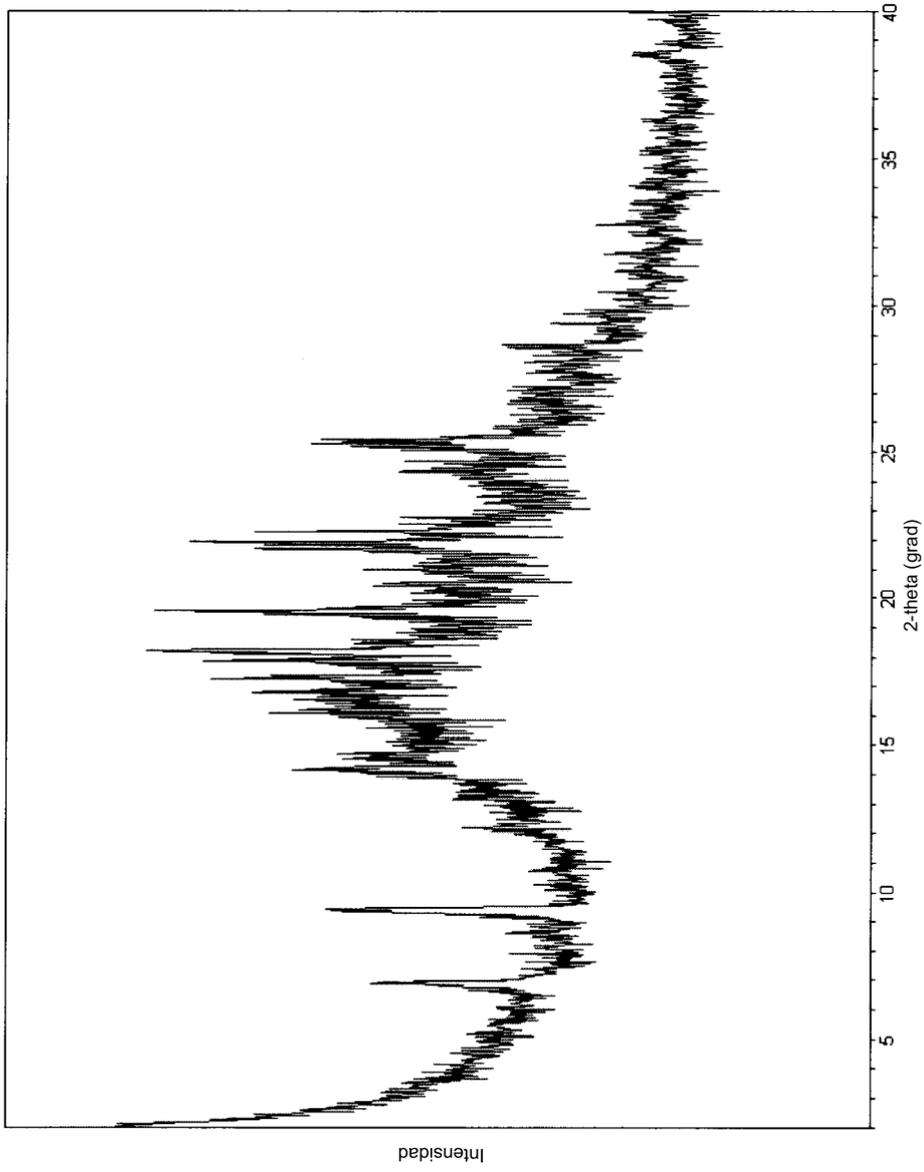


FIG. 36

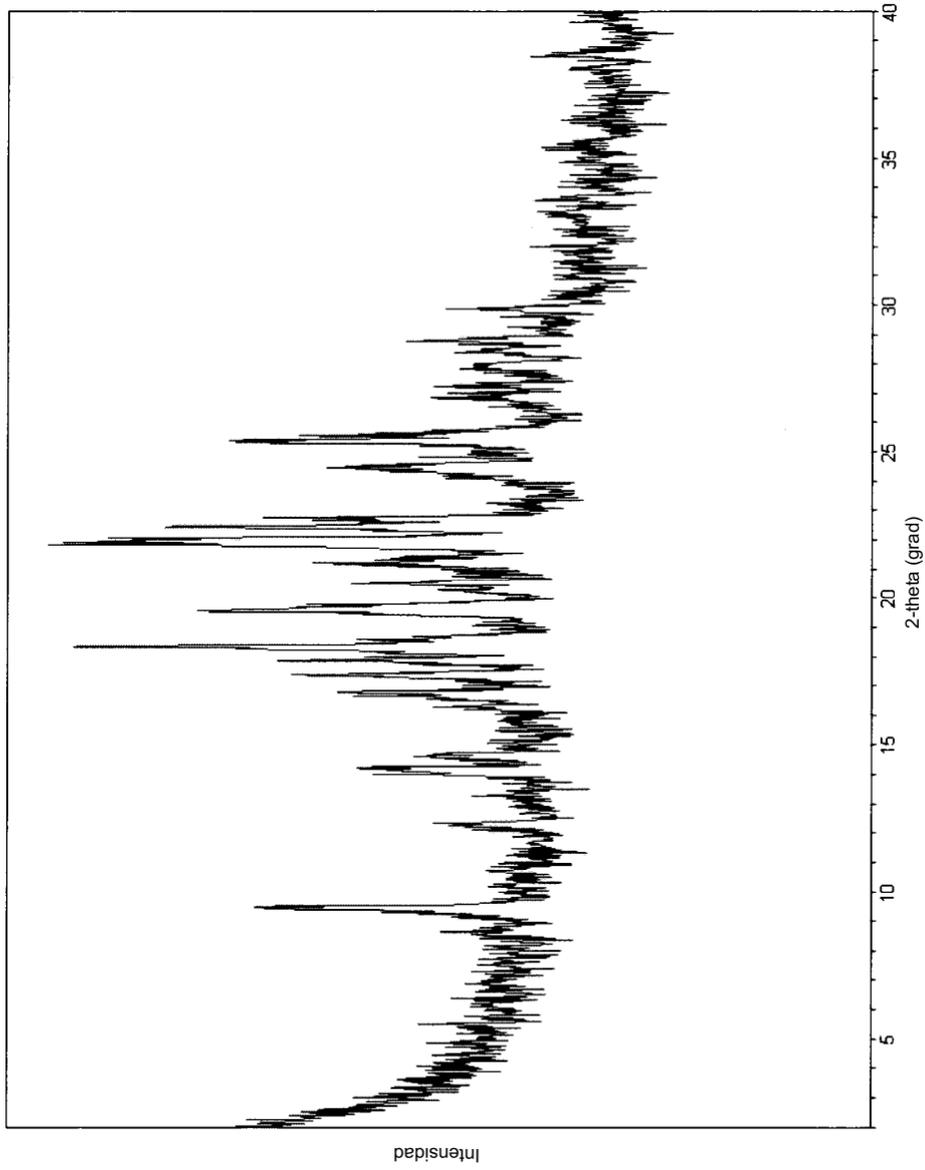


FIG. 37

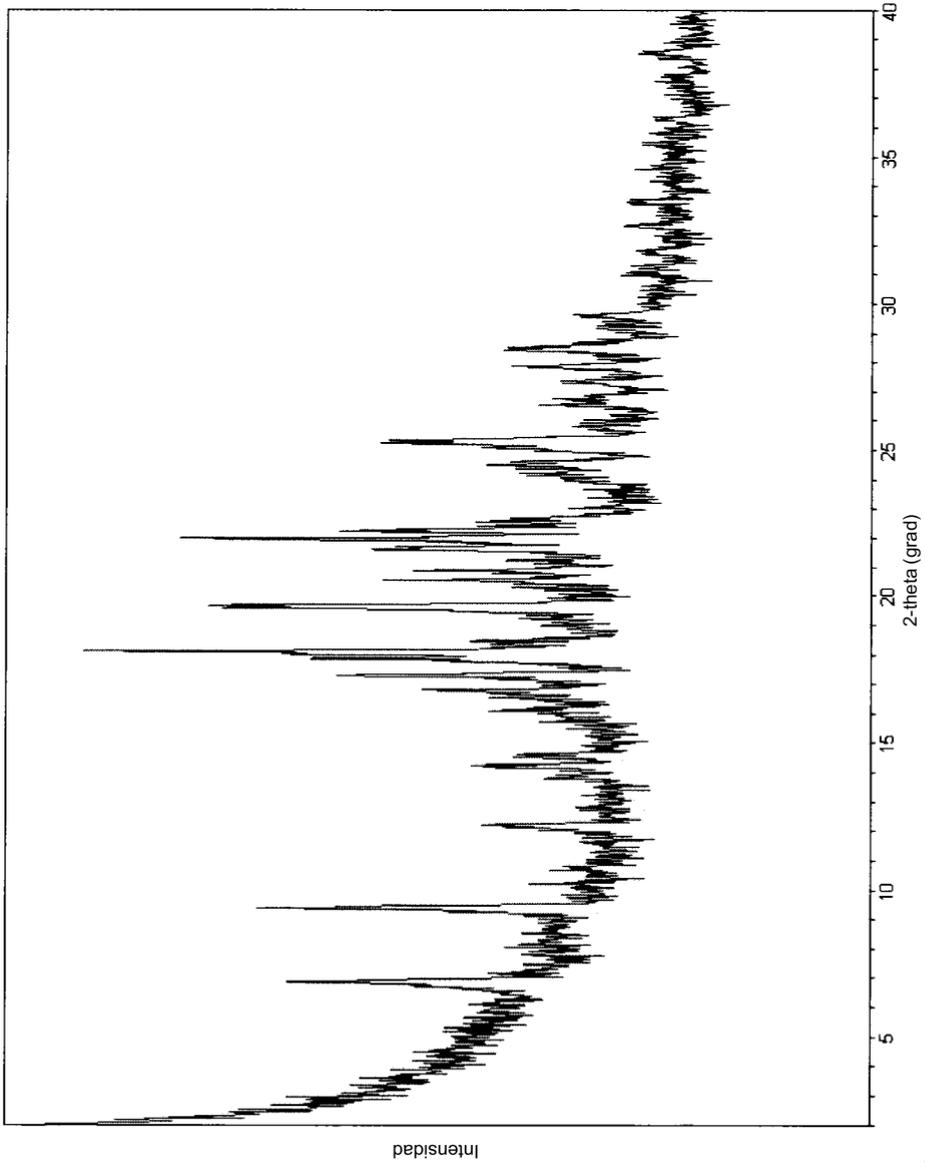


FIG. 38

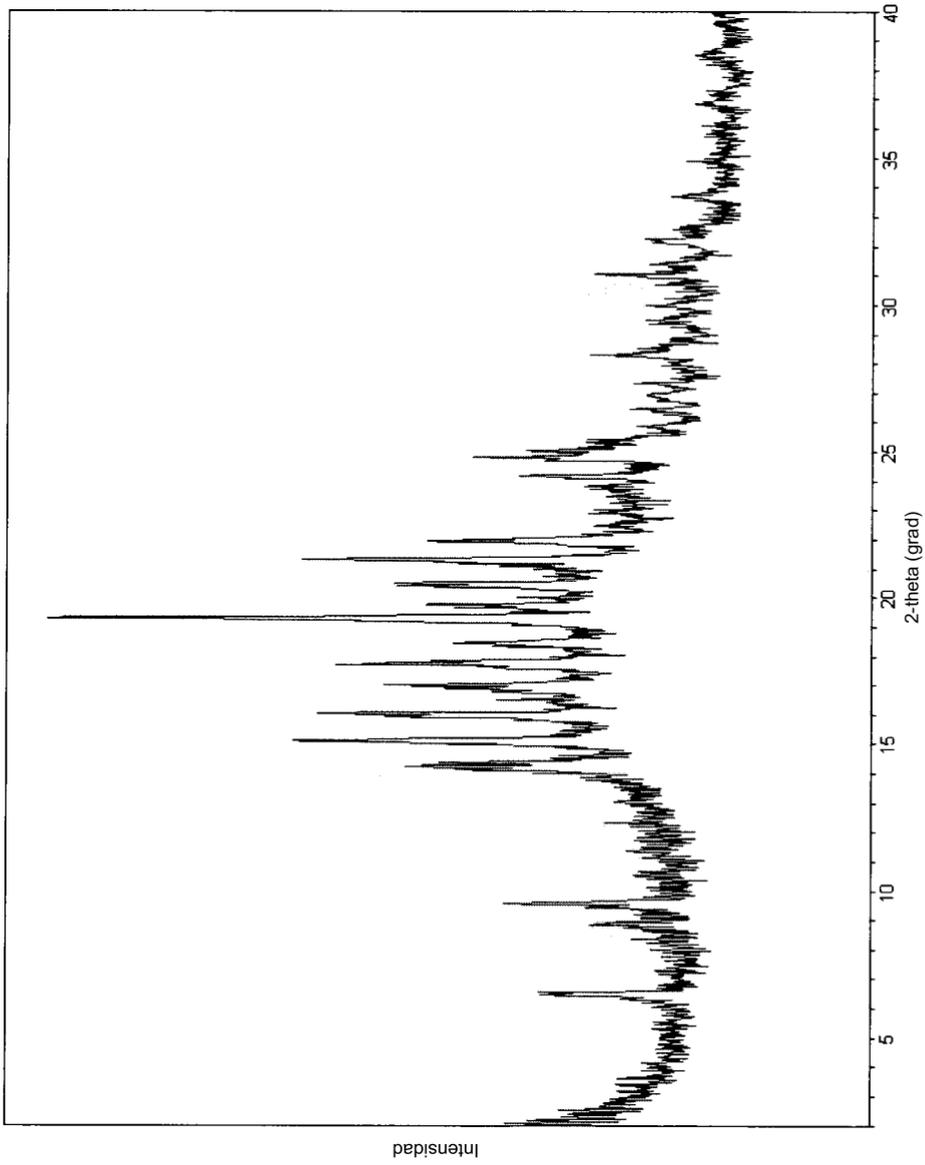


FIG. 39

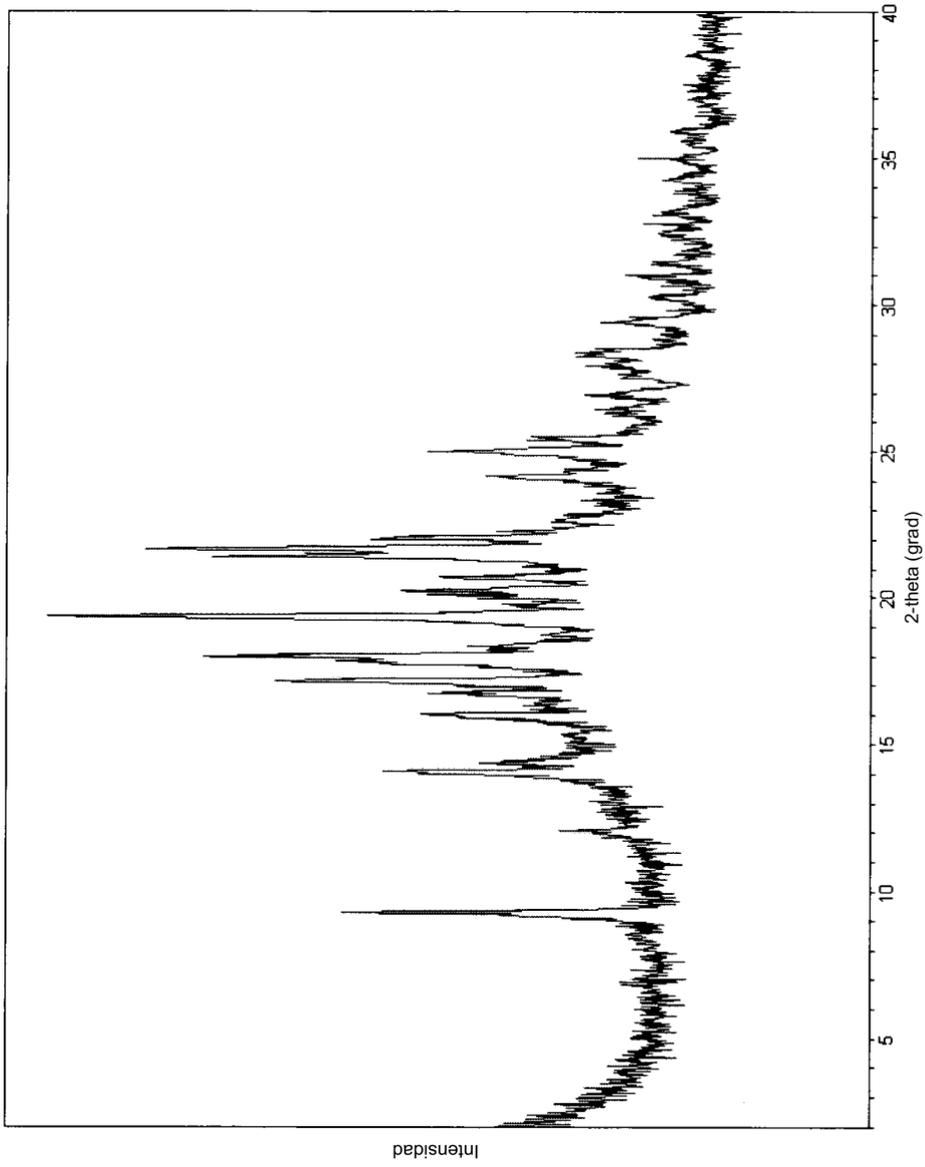


FIG. 40

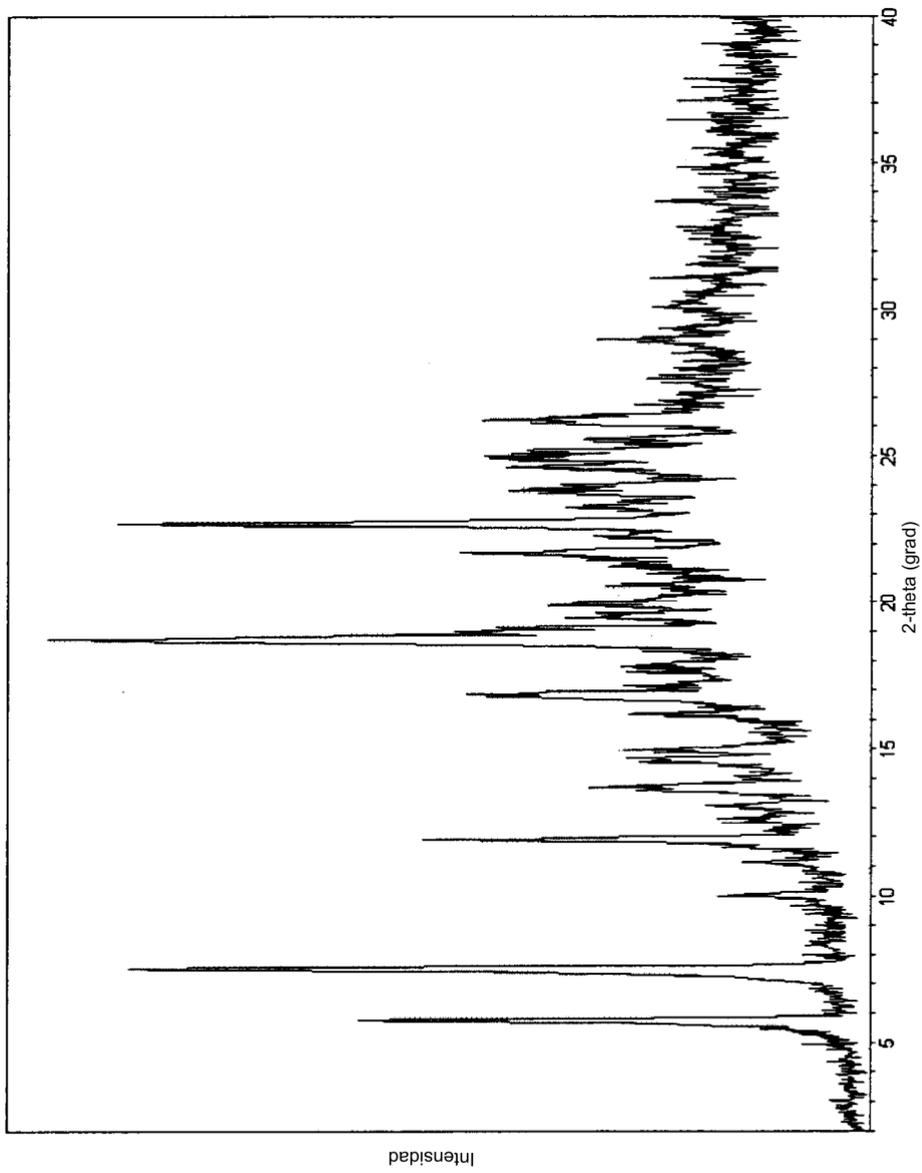


FIG. 41

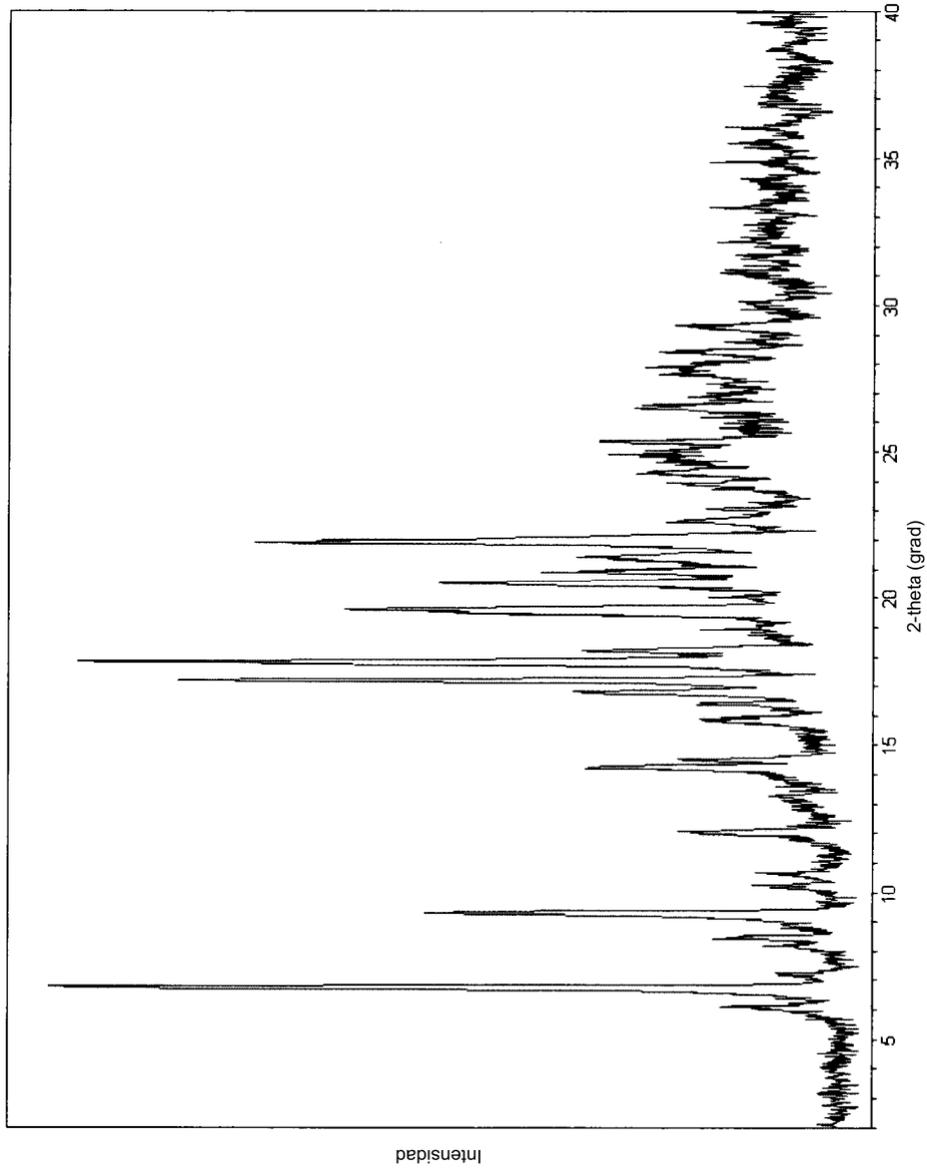


FIG. 42

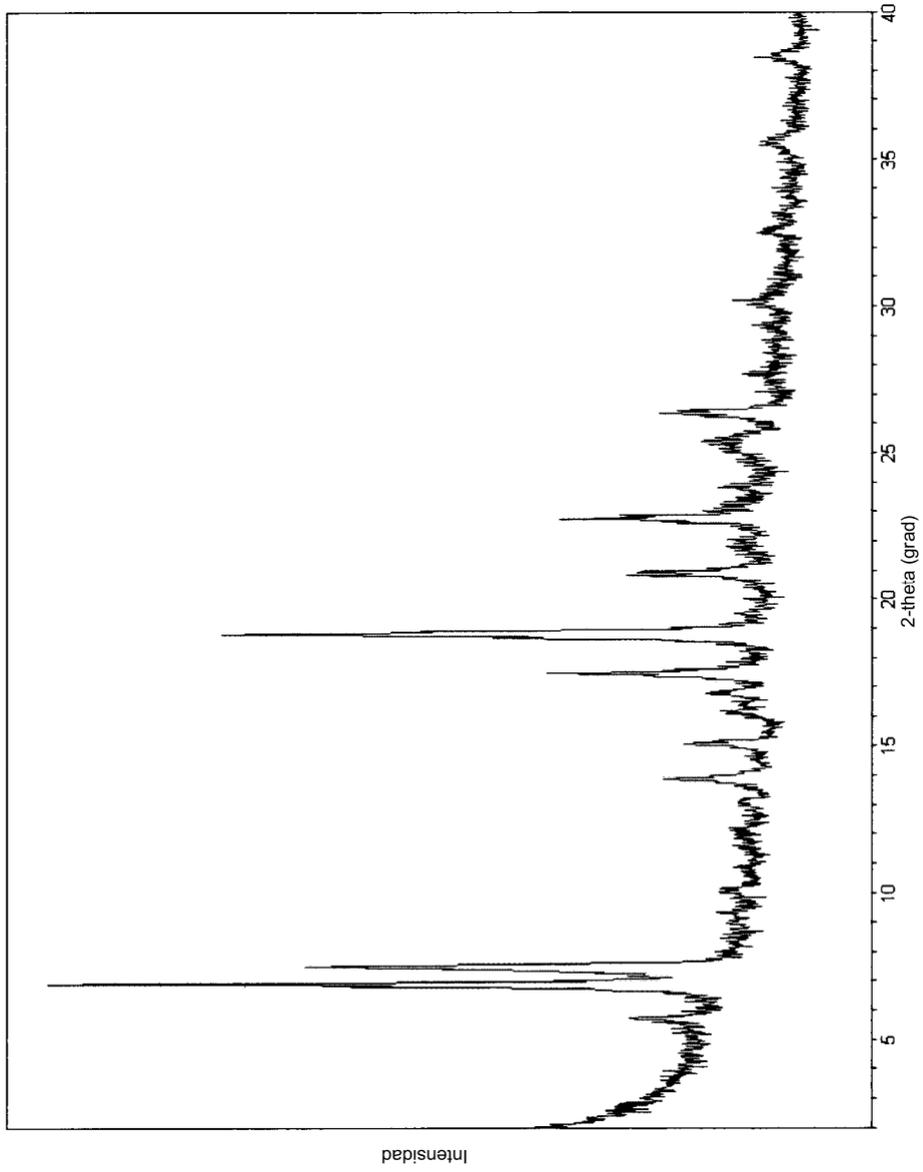


FIG. 43

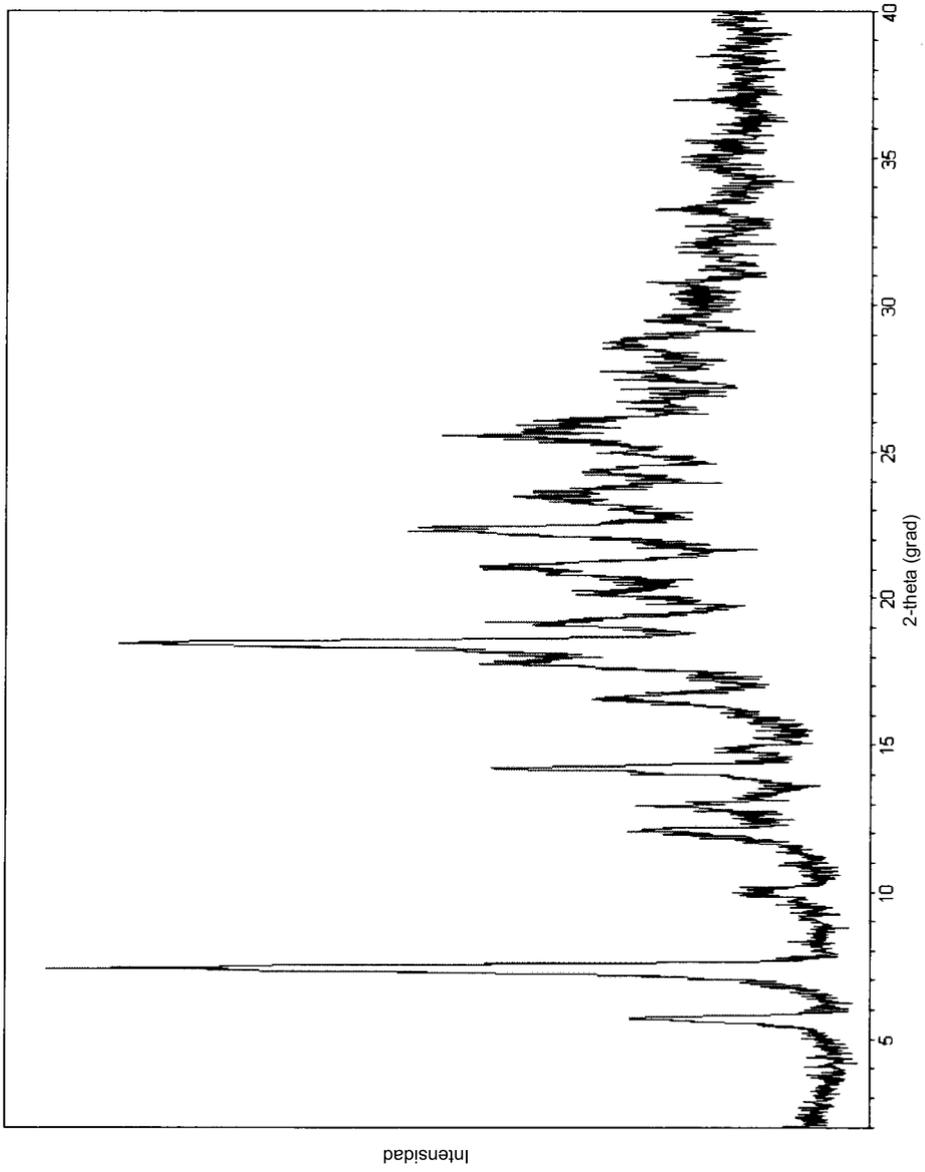


FIG. 44

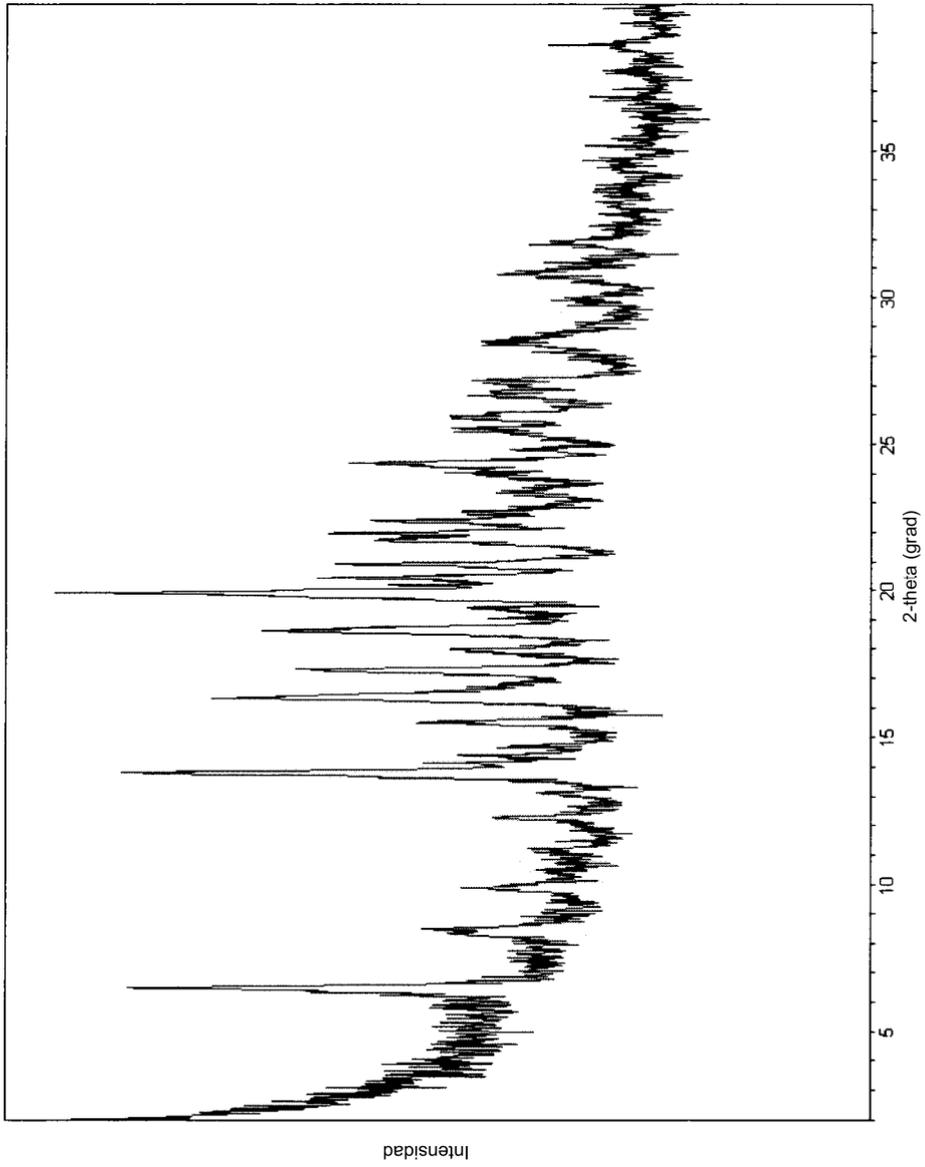


FIG. 45

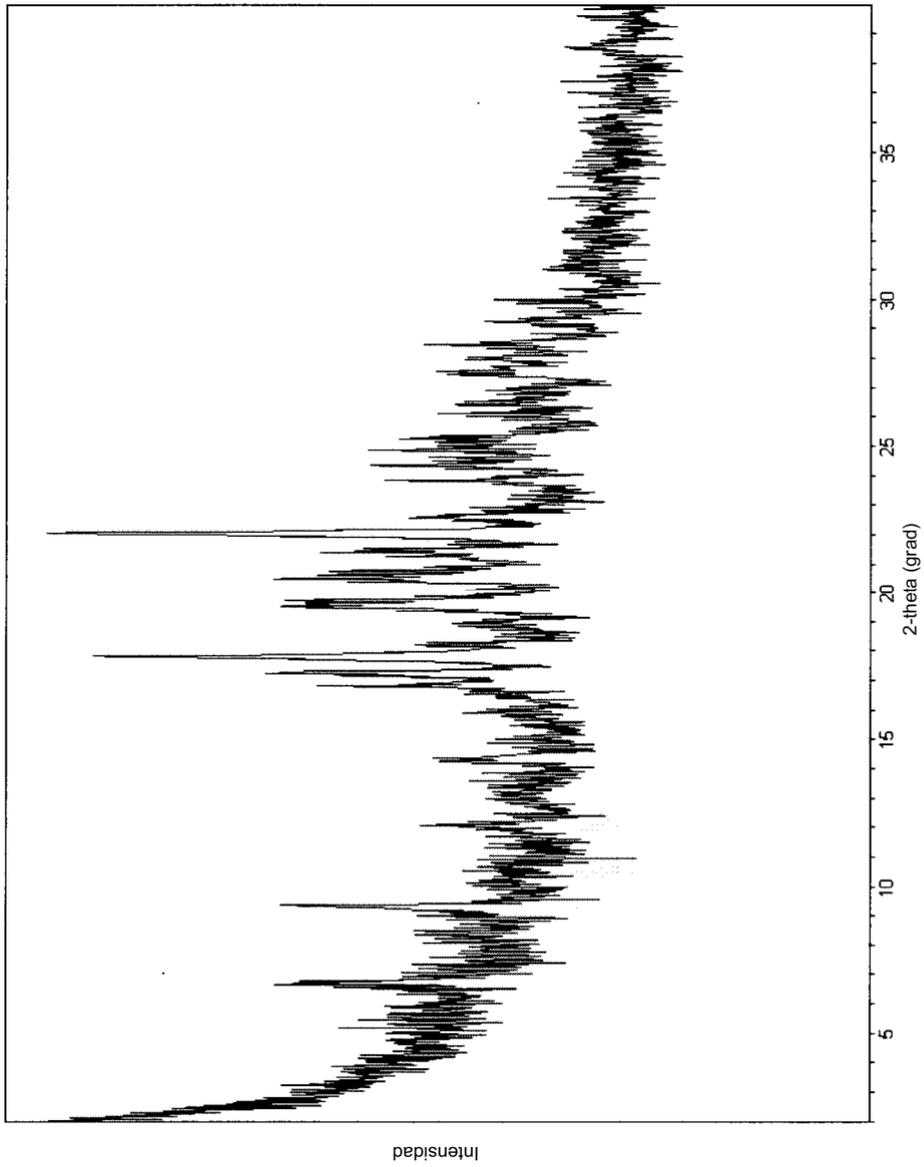


FIG. 46

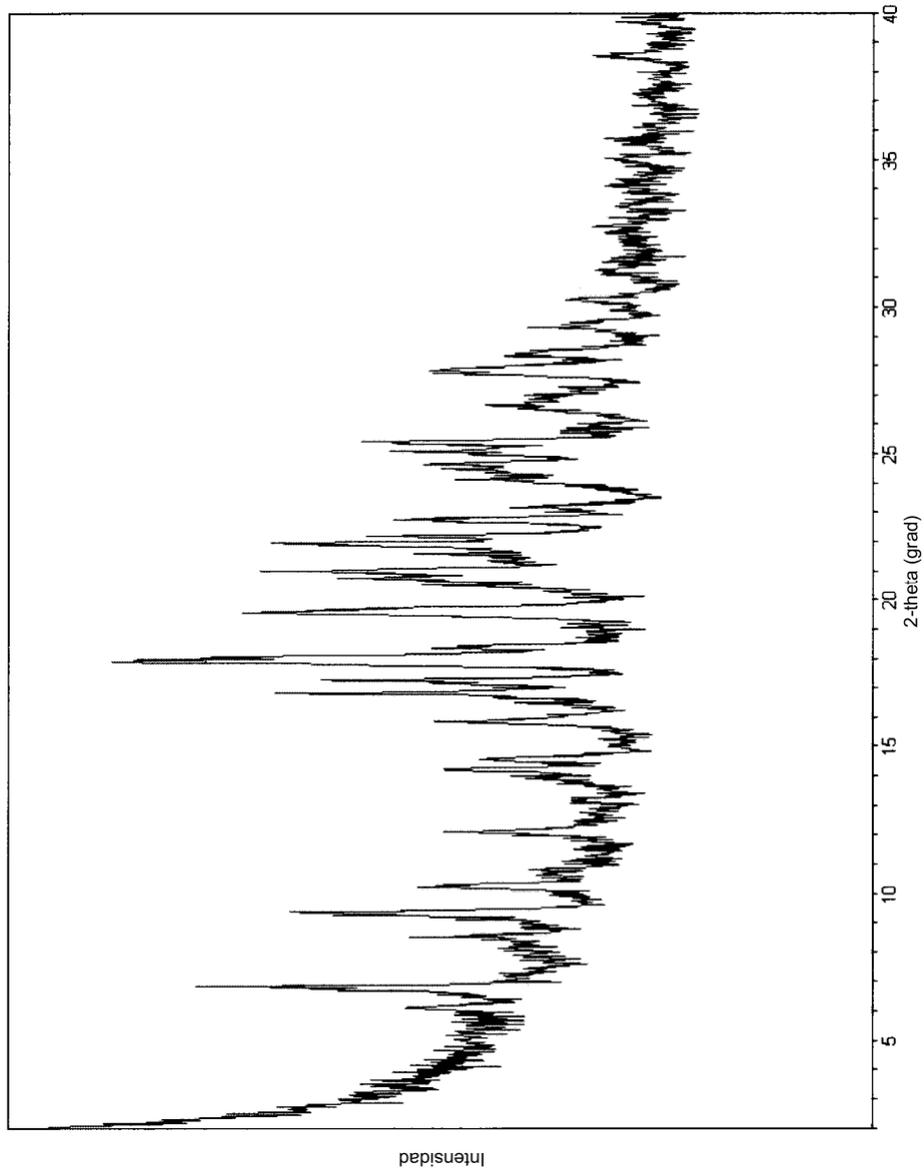


FIG. 47

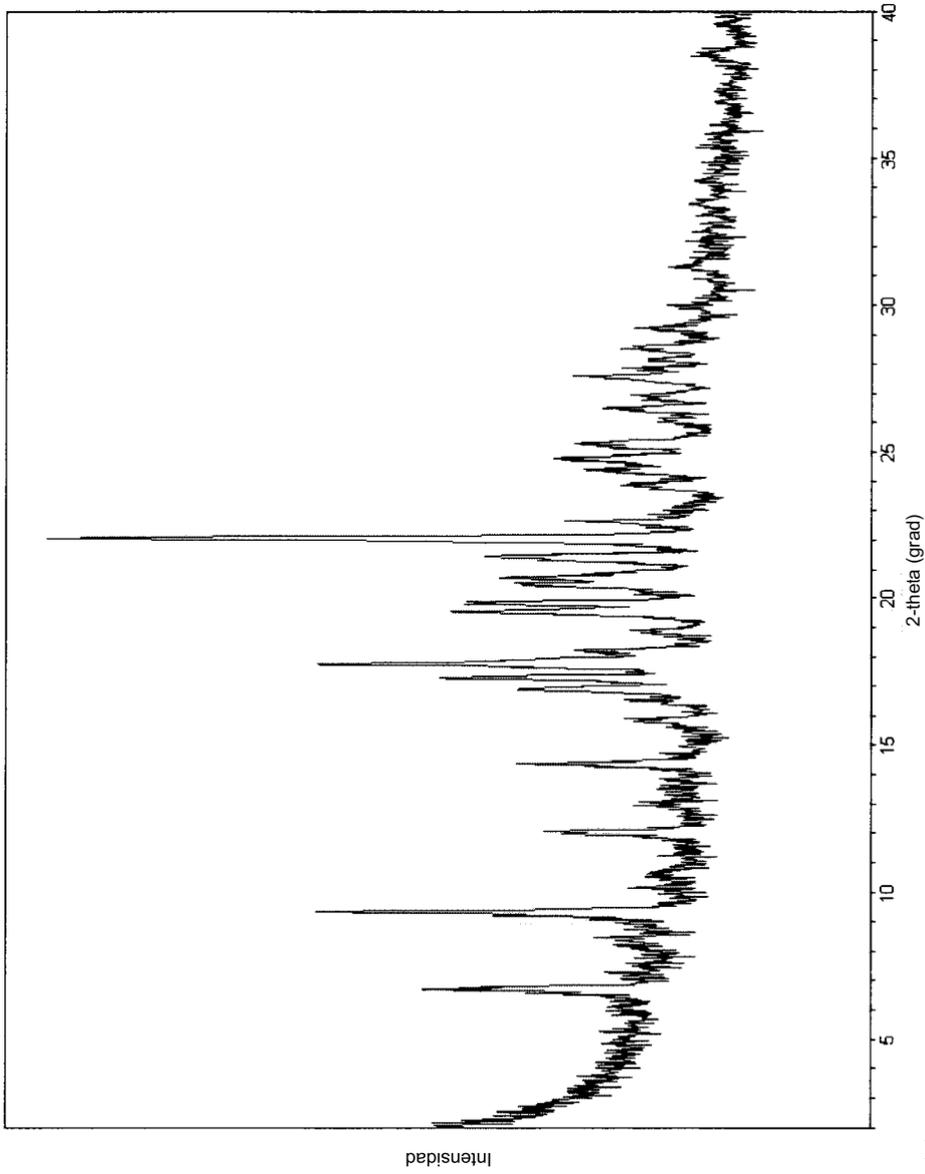


FIG. 48

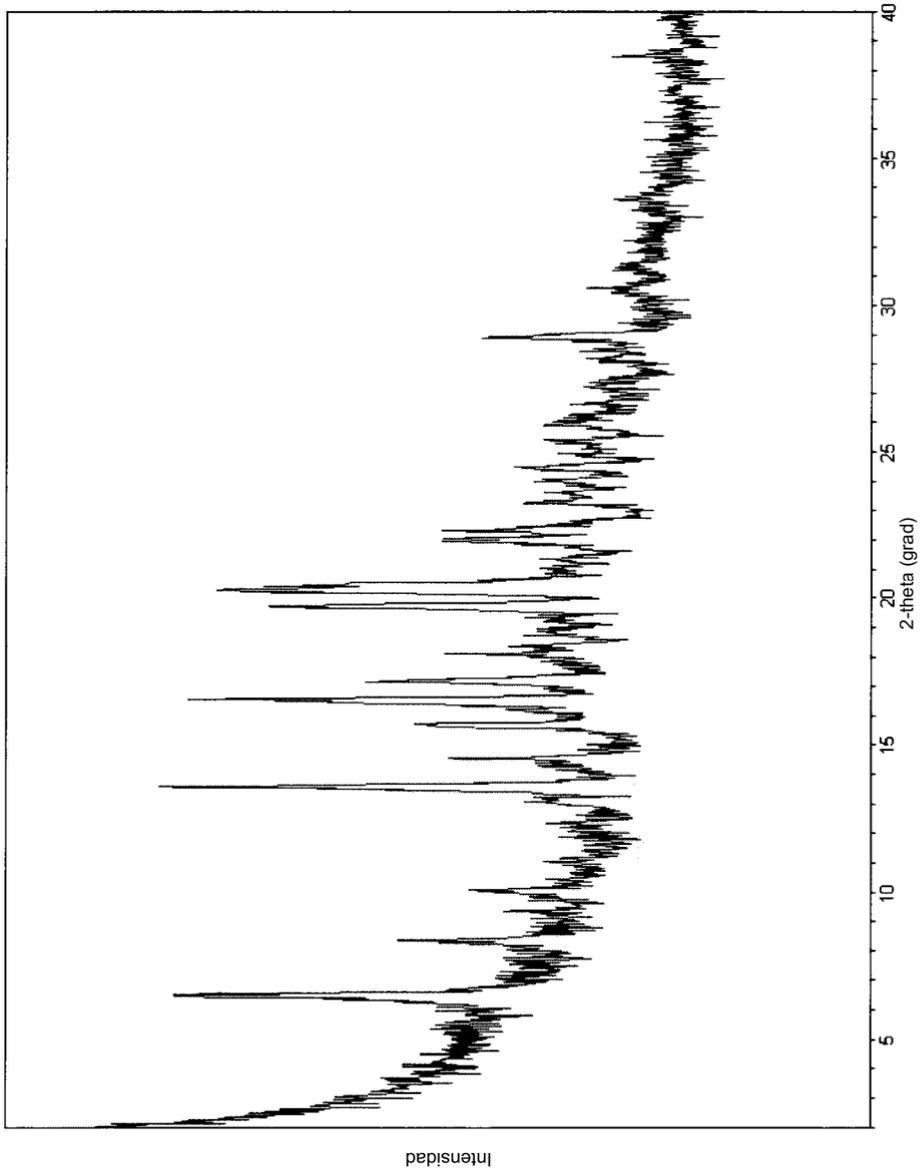


FIG. 49

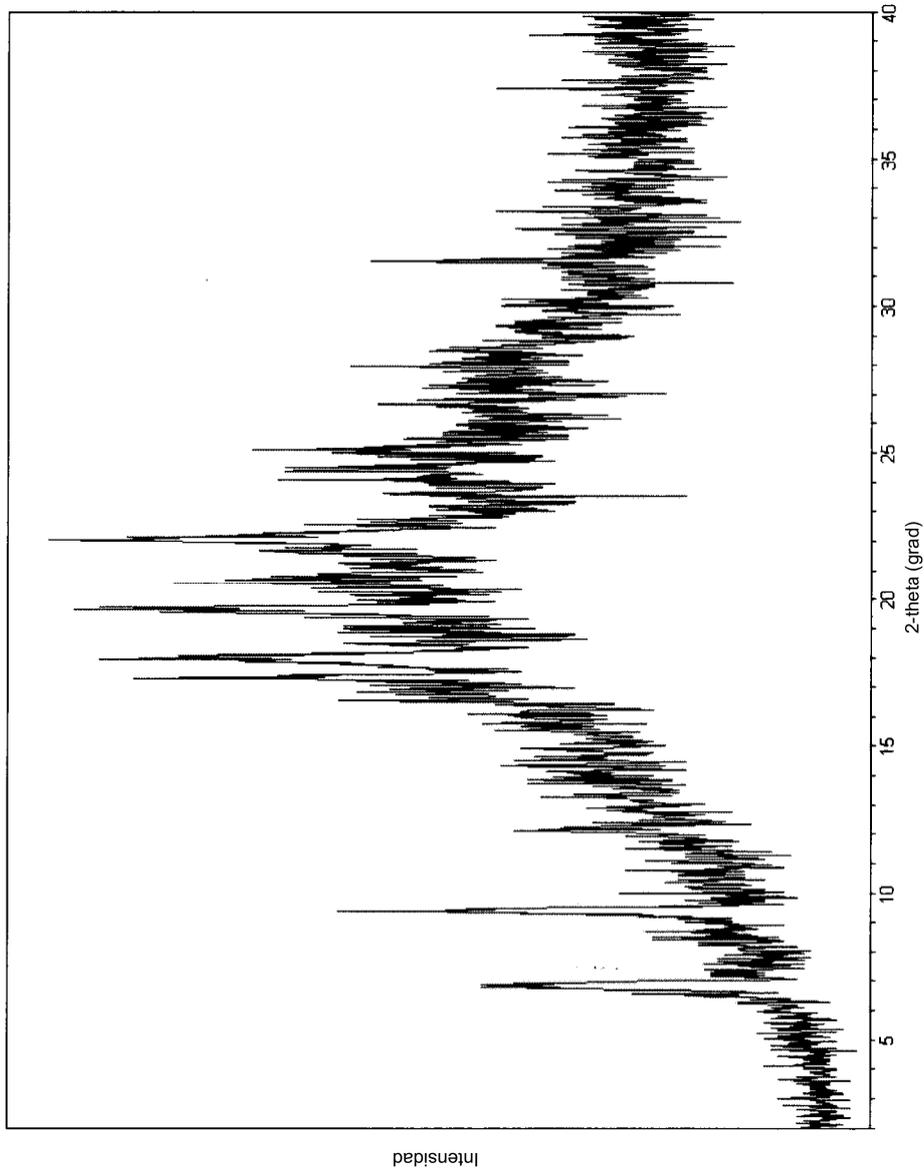


FIG. 50

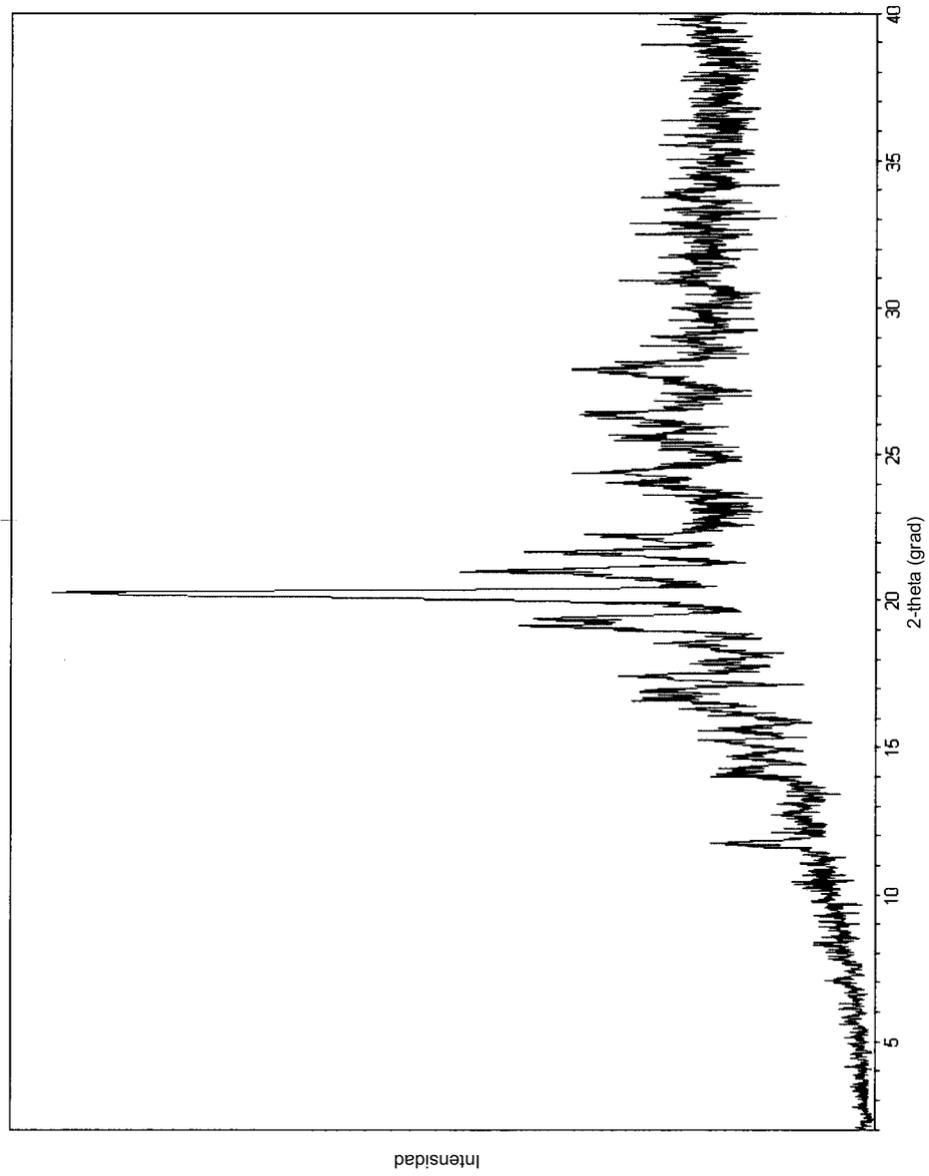


FIG. 51

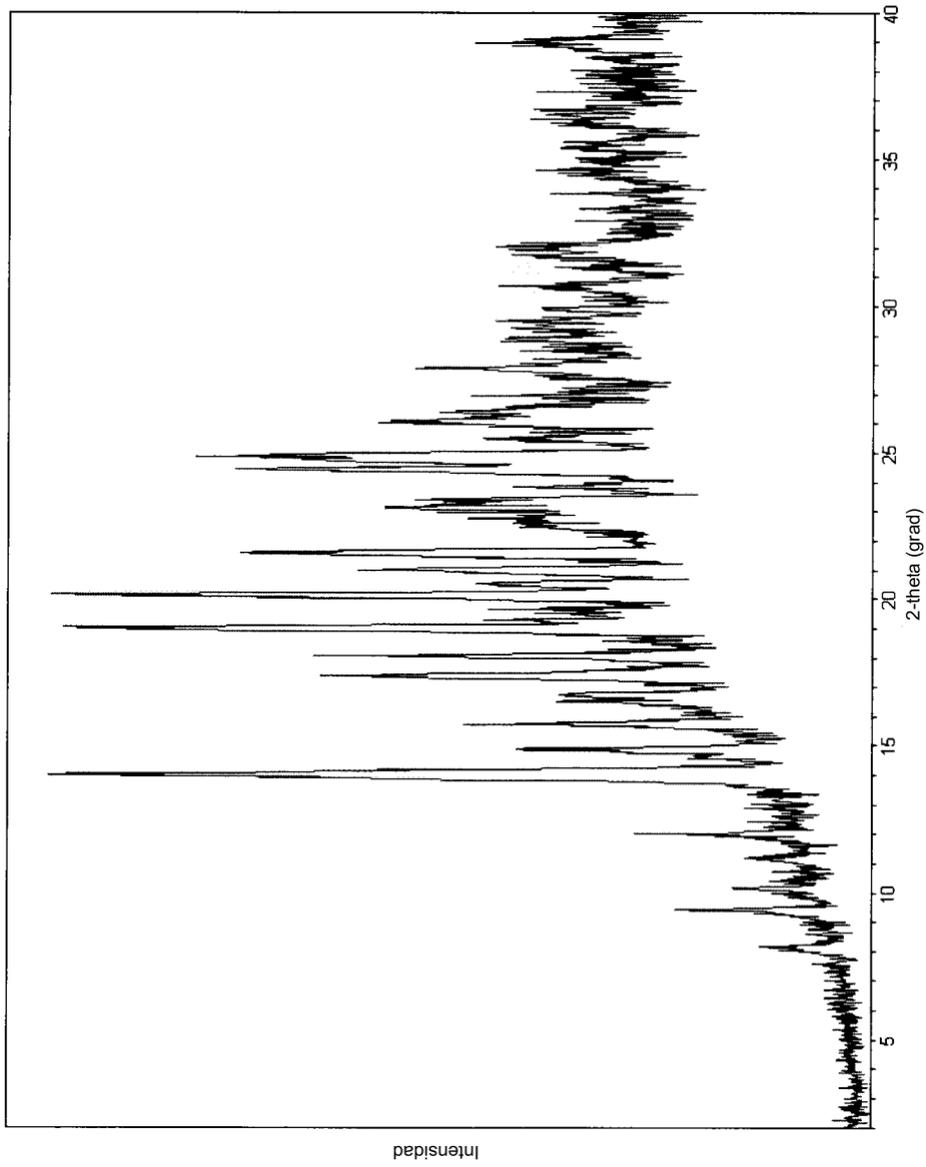


FIG. 52

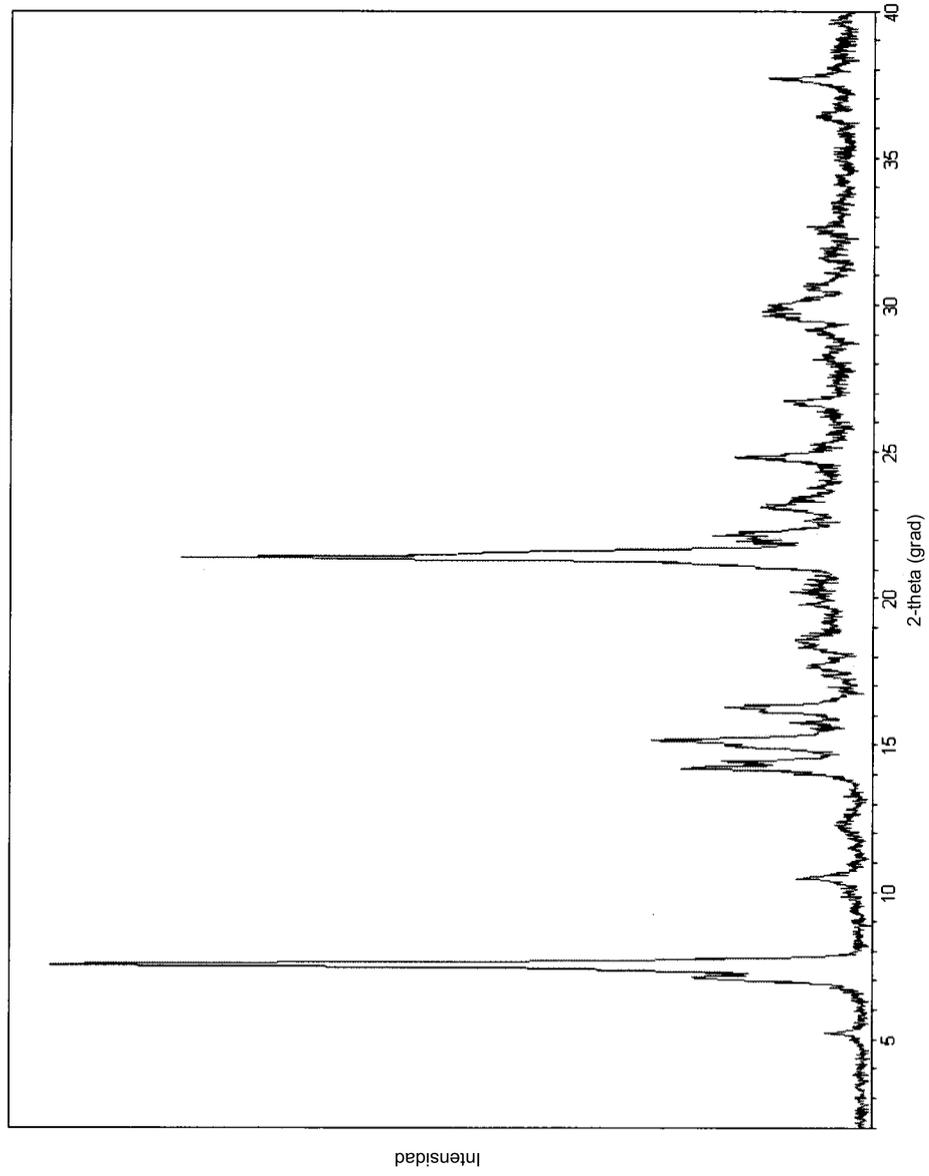


FIG. 53

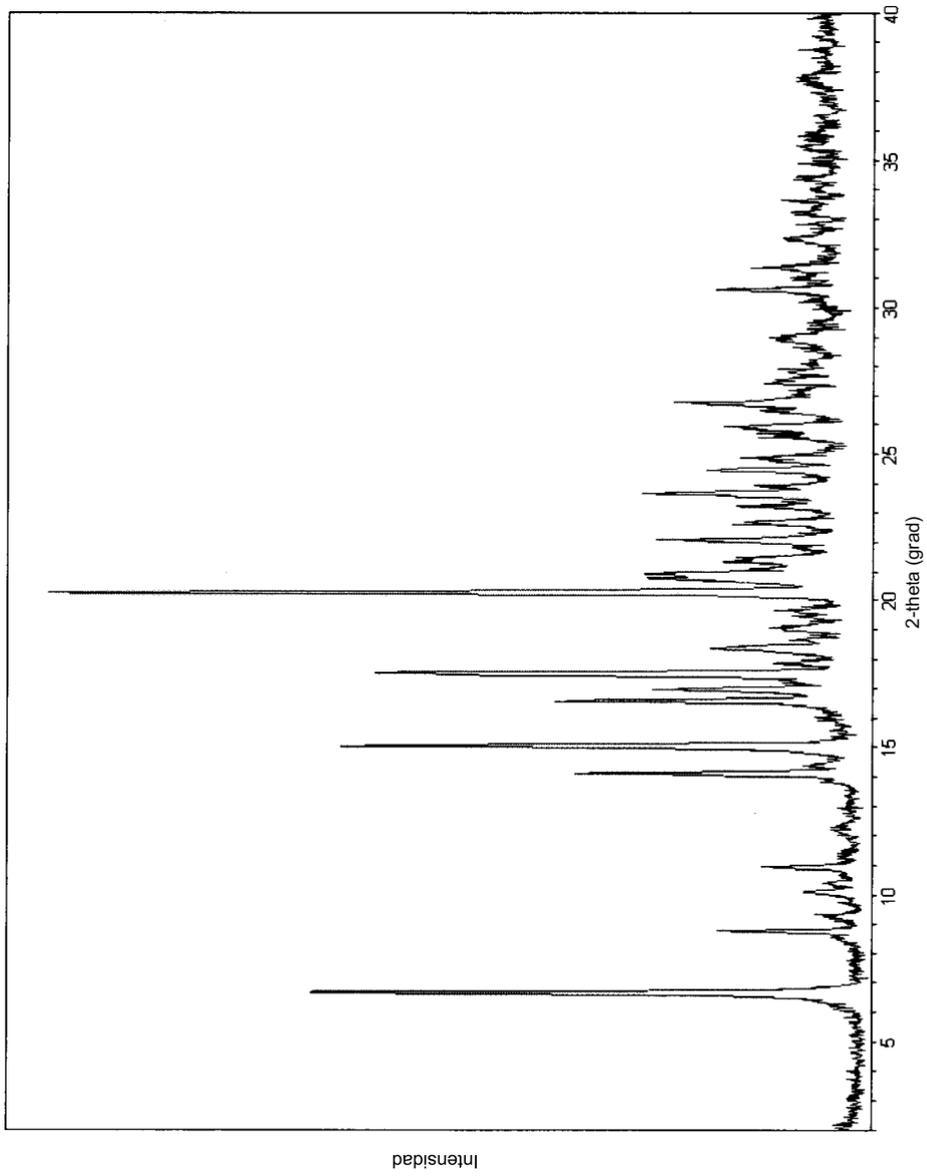


FIG. 54

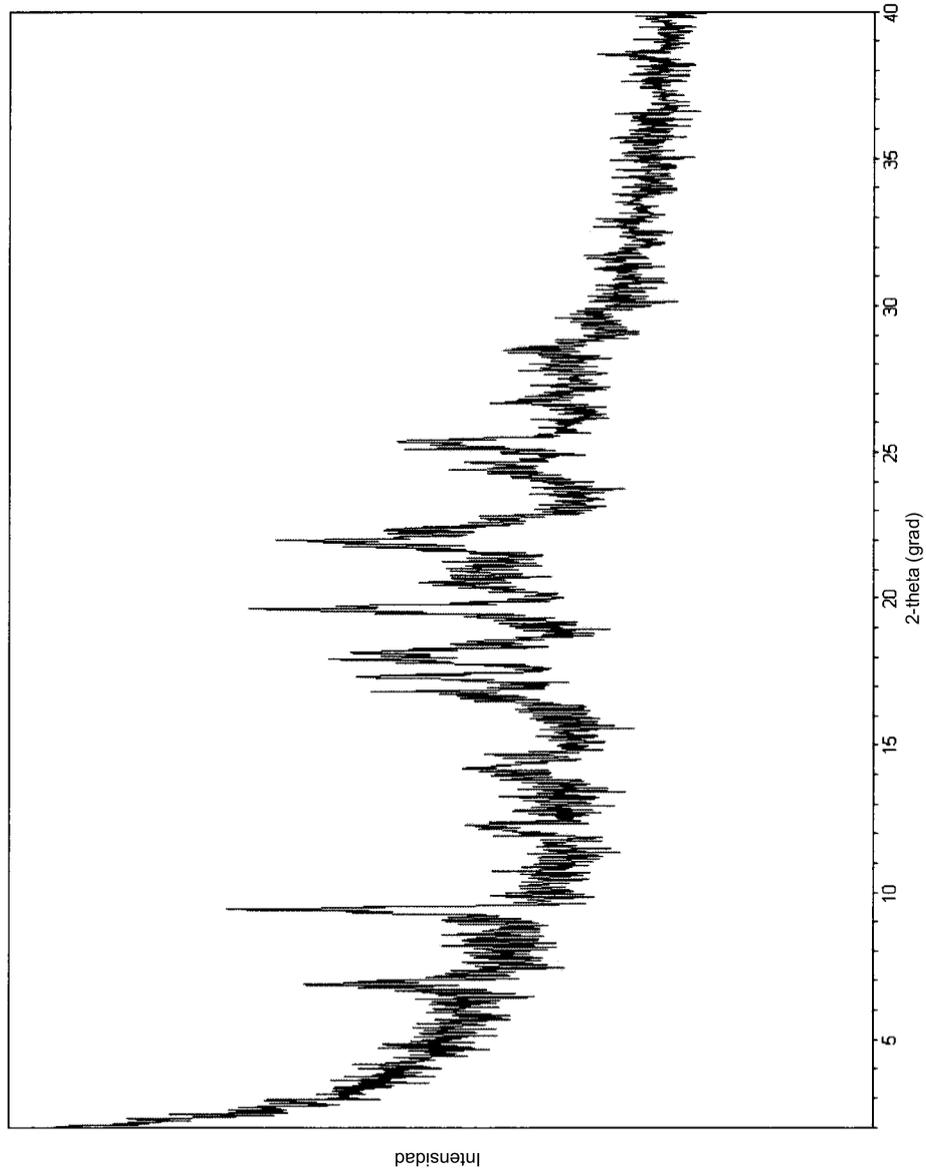


FIG. 55

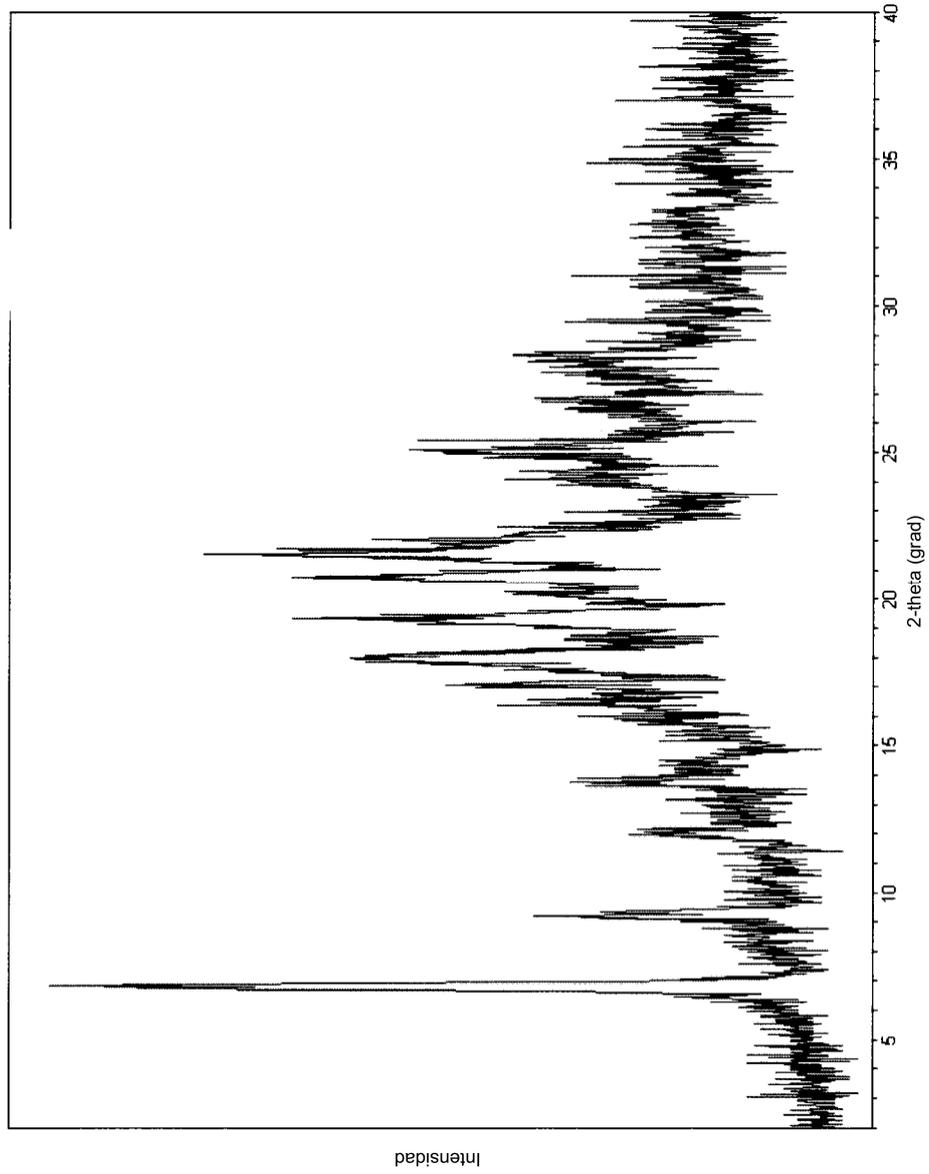


FIG. 56

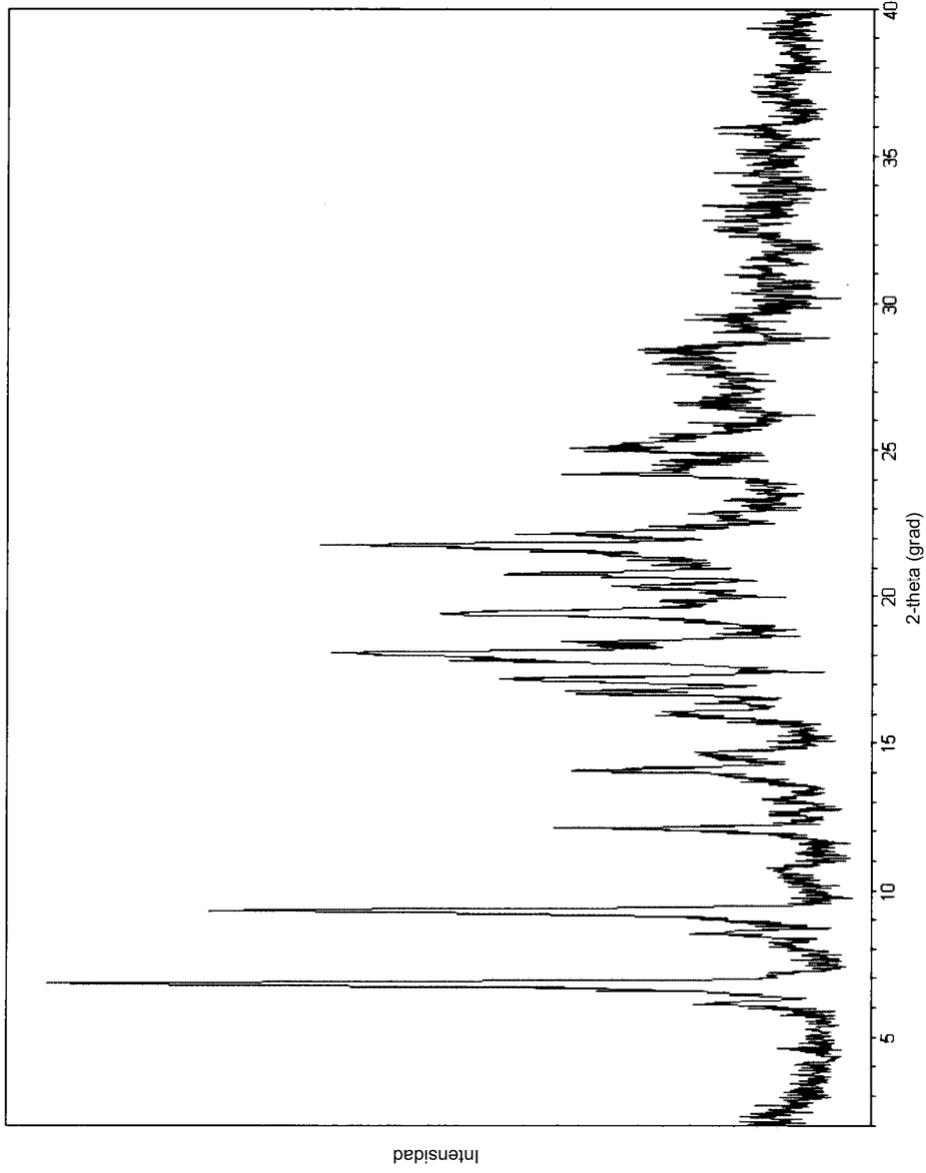


FIG. 57

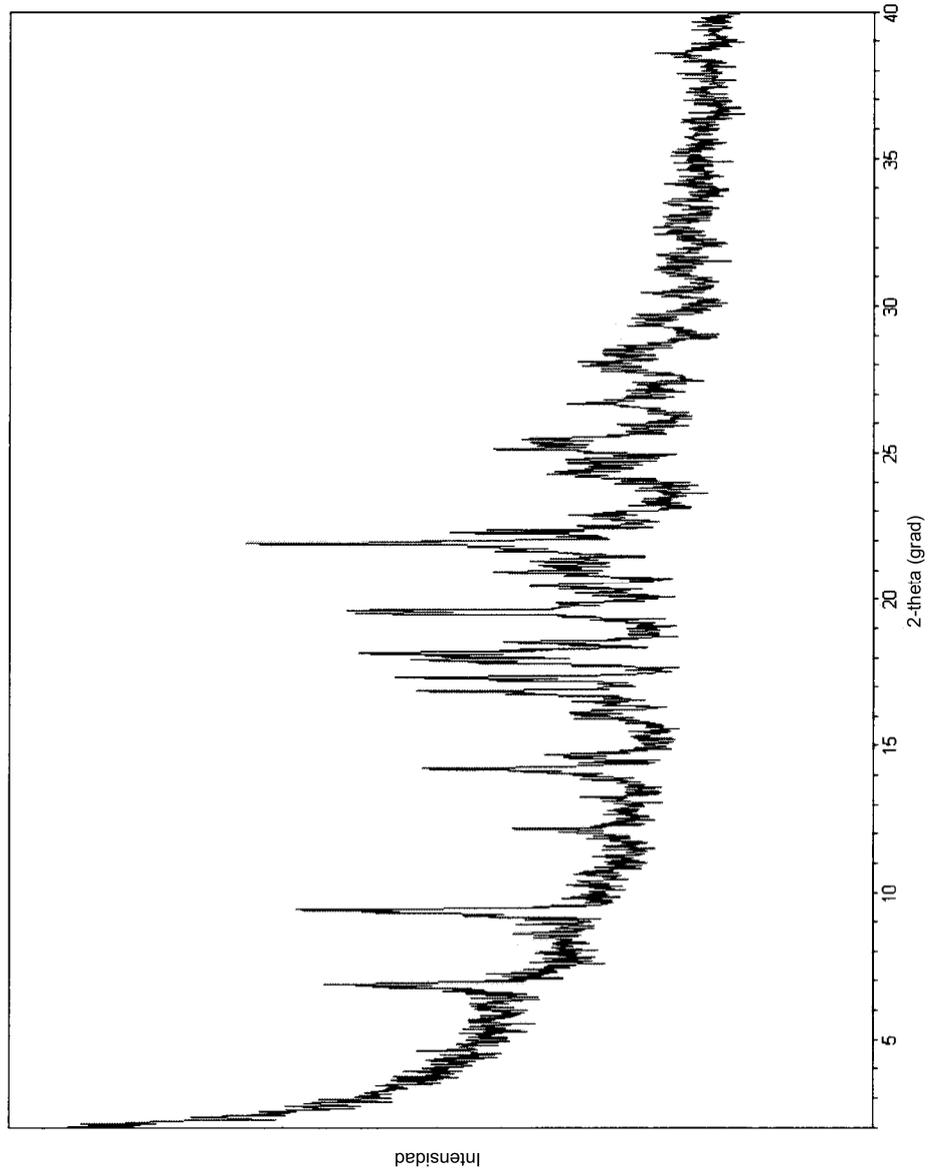


FIG. 58