

Prezenta invenție se referă la noi polimorfe ale unui inhibitor de kalikreină plasmatică, o compoziție farmaceutică care le conține și utilizarea lor în terapie.

Fundalul invenției

Inhibitorii kalikreinei plasmatice au un număr de aplicații terapeutice, în special în tratamentul permeabilității vasculare retinale asociat cu retinopatia diabetică, edemul macular diabetic și angioedemul ereditar.

Kalikreina plasmatică este o protează de serină asemănătoare tripsinei care poate elibera chinine din chininogeni (vezi K. D. Bhoola și colab., „Kallikrein-Kinin Cascade”, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p483-493; J. W. Bryant și colab., „Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters” *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola și colab., *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1; și D. J. Campbell, „Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from measurement of kinin peptides”, *Brazilian Journal of Medical și Biological Research* 2000, 33, 665-677). Este un element esențial al cascadei intrinseci de coagulare a sângelui deși rolul său în această cascadă nu implică eliberarea de bradichinină sau clivarea enzimatică. Prekalikreina plasmatică este codificată de o singură genă și sintetizată în ficat. Este secretată prin hepatocite ca o prekalikreină plasmatică inactivă care circulă în plasmă ca complex heterodimer legat la chininogenul cu masă moleculară mare care este activat pentru a da kalikreina plasmatică activă. Chininele sunt mediatori potenți ai inflamației care acționează prin receptorii cuplați cu proteina G și antagoniștii chininelor (cum ar fi antagoniștii bradichinină), au fost investigați anterior ca potențiali agenți terapeutici pentru tratamentul unui număr de tulburări (F. Marceau și D. Regoli, *Nature Rev., Medicament Discovery*, 2004, 3, 845-852).

Se crede că kalikreina plasmatică joacă un rol într-un număr de tulburări inflamatorii. Inhibitorul major al kalikreinei plasmatice este inhibitorul esterazei C1 serpine. Pacienți care prezintă o deficiență genetică a inhibitorului esterază C1, suferă de angioedem ereditar (HAE) care conduce la umflarea intermitentă a feței, mâinilor, gâtului, tractului gastro-intestinal și organelor genitale. Blisterele formate în timpul episoadelor acute conțin niveluri ridicate de kalikreină plasmatică care clivează chininogenul cu masă moleculară mare eliberând bradichinină care conduce la permeabilitatea vasculară crescută. S-a arătat că tratamentul cu un inhibitor de kalikreină plasmatică proteică mare tratează eficient HAE prin prevenirea eliberării de bradichinină care cauzează permeabilitatea vasculară crescută (A. Lehmann „Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery” *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

Sistemul kalikreină-chinină plasmatică este abundent anormal la pacienții cu edem macular diabetic avansat. S-a publicat recent că, kalikreina plasmatică contribuie la disfuncțiile vasculare retinale la șobolanii diabetici (A. Clermont și colab. „Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats” *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). Mai mult, administrarea inhibitorului de kalikreină plasmatică ASP-440 a ameliorat atât permeabilitatea vasculară retinală cât și anormalitatea curgerii sângelui retinal la șobolanii diabetici. Prin urmare un inhibitor de kalikreină plasmatică trebuie să aibă utilitate ca tratament pentru a reduce permeabilitatea vasculară retinală asociată cu retinopatia diabetică și edemul macular diabetic.

Kalikreina plasmatică joacă de asemenea un rol în coagularea sângelui. Cascada de coagulare intrinsecă poate fi activată prin factorul XII (FXII). Odată ce FXII este activat (la FXIIa), FXIIa declanșează formarea fibrinei prin activarea factorului XI (FXI) conducând astfel la coagularea sângelui. Kalikreina plasmatică este o componentă cheie în cascada de coagulare intrinsecă deoarece ea activează FXII la FXIIa, conducând astfel la activarea căii de coagulare intrinsecă. Mai mult, FXIIa activează de asemenea mai departe prekalikreina plasmatică

conducând la kalikreina plasmatică. Aceasta conduce la o amplificare cu feedback pozitiv a sistemului de kalikreină plasmatică și a căii de coagulare intrinsecă (Tanaka și colab. (Thrombosis Research 2004, 113, 333-339); Bird și colab. (Thrombosis and Haemostasis, 2012, 107, 1141-50).

Contactul lui FXII în sânge cu suprafețele încărcate negativ (cum ar fi suprafețele vaselor externe sau membrana oxigenatorului prin care trece sângele în timpul intervenției chirurgicale de bypass cardiopulmonar), induce o modificare conformațională în zimogenul FXII conducând la o cantitate mică de FXII activ (FXIIa). Formarea FXIIa declanșează formarea de kalikreină plasmatică conducând la coagularea sângelui, cum s-a descris mai sus. Activarea FXII la FXIIa poate apare de asemenea în corp prin contact cu suprafețele încărcate negativ pe diferite surse (de exemplu bacteriile în timpul septicemiilor, ARN-ul din celulele degradate), conducând astfel la coagularea intravasculară diseminată (Tanaka și colab. (Thrombosis Research 2004, 113, 333-339)).

Prin urmare, inhibarea kalikreinei plasmatice ar inhiba cascada de coagulare a sângelui descrisă mai sus, și astfel ar fi utilă în tratamentul coagulării intravasculare diseminate și coagularea sângelui în timpul intervențiilor chirurgicale de bypass cardiopulmonar unde coagularea sângelui nu este dorită. De exemplu, Katsuura și colab. (Thrombosis Research, 1996, 82, 361-368) au arătat că administrarea unui inhibitor de kalikreină plasmatică, PKSI-527, pentru coagularea intravasculară diseminată indusă de LPS a suprimat semnificativ scăderea numărului de trombocite și nivelul de fibrinogen precum și creșterea nivelului FDP care apare uzual în coagularea intravasculară diseminată. Bird și colab. (Thrombosis și Haemostasis, 2012, 107, 1141-50) au arătat că timpul de coagulare a crescut, și trombozele au fost semnificativ reduse la șoarecii cu deficiență de kalikreină plasmatică. Revenko și colab. (Blood, 2011, 118, 5302-5311) au arătat că reducerea nivelurilor de kalikreină plasmatică la șoareci utilizând tratamentul cu oligonucleotide antisens a condus la efecte antitrombotice. Tanaka și colab. (Thrombosis Research 2004, 113, 333-339) au arătat că punerea în contact a sângelui cu DX-88 (un inhibitor de kalikreină plasmatică) a condus la o creștere a timpului de coagulare activat (ACT). Lehmann și colab. (Expert Opin. Biol. Ther. 2008, 1187-99) au arătat că ecalantida (un inhibitor de kalikreină plasmatică) s-a dovedit că întârzie coagularea indusă activată de contact. Lehmann și colab. au concluzionat că ecalantida „a avut efecte anticoagulante *in vitro* deoarece ea a inhibat calea intrinsecă de coagulare prin inhibarea kalikreinei plasmatice”.

Kalikreina plasmatică joacă de asemenea un rol în inhibarea activării trombocitelor, și prin urmare în încetarea sângerării. Activarea trombocitelor este una dintre cele mai timpurii etape în hemostază, care conduce la formarea dopului de trombocite și încetarea rapidă a sângerării după deteriorarea vaselor de sânge. La locul leziunii vasculare, interacțiunea între colagenul expus și trombocite este critică pentru retenția și activarea trombocitelor, și încetarea ulterioară a sângerării.

Odată activată, kalikreina plasmatică se leagă la colagen și interferează prin urmare cu activarea mediată de colagen a trombocitelor mediate de receptorii GPVI (Liu și colab. (Nat Med., 2011, 17, 206-210)). Cum s-a discutat mai sus, inhibitorii de kalikreină plasmatică reduc activarea kalikreinei plasmatice prin inhibarea activării mediate de kalikreina plasmatică a factorului XII și reducând prin urmare amplificarea cu feedback pozitiv a sistemului de kalikreină prin sistemul de activare de contact.

Prin urmare, inhibarea kalikreinei plasmatice reduce legarea kalikreinei plasmatice la colagen, reducând astfel interferența kalikreinei plasmatice în încetarea sângerării. Prin urmare inhibitorii kalikreinei plasmatice ar fi utili în tratamentul hemoragiei cerebrale și sângerării din intervenția chirurgicală post operativă. De exemplu, Liu și colab. (Nat Med., 2011, 17, 206-210) au demonstrat că administrarea sistemică a unui inhibitor PK micromolecular, ASP-440, a redus

expansiunea hematomului la șobolani. Hematomul cerebral poate avea loc după hemoragia intracerebrală și este cauzat de sângerarea vaselor de sânge din țesutul cerebral înconjurător ca rezultat al leziunii vasculare. Sângerarea în modelul de hemoragie cerebrală raportată de Liu și colab. a fost indusă de intervenția chirurgicală care implică o incizie în parenchimul cerebral care a deteriorat vasele de sânge. Aceste date demonstrează că inhibarea kalikreinei plasmatice a redus sângerarea și volumul hematomului din intervenția chirurgicală post operativă. Björkqvist și colab. (Thrombosis and Haemostasis, 2013, 110, 399- 407) au demonstrat că aprotinina (o proteină care inhibă proteazele serine inclusiv kalikreina plasmatică) poate fi utilizată pentru a scădea sângerarea postoperativă.

Alte complicații ale diabetului cum ar fi hemoragia cerebrală, nefropatia, cardiomiopatia și neuropatia, din care toate au asocieri cu kalikreina plasmatică, pot fi de asemenea considerate ca ținte pentru un inhibitor al kalikreinei plasmatice.

Inhibitorii de kalikreină plasmatică sintetici și micromoleculari au fost descriși anterior, de exemplu de către Garrett și colab. („Peptide aldehyde....” J. Peptid Res. 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher și colab. („Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats” British Journal of Pharmacology 137, p692-700 (2002)), Evans („Selective dipeptide inhibitors of kallikrein” WO03/076458), Szelke și colab. („Kininogenase inhibitors” WO92/04371), D. M. Evans și colab. (Immunopharmacology, 32, p115-116 (1996)), Szelke și colab. („Kininogen inhibitors” WO95/07921), Antonsson și colab. („New peptides derivatives” WO94/29335), J. Corte și colab. („Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors” WO2005/123680), J. Stürzbecher și colab. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34 (1994)), Kettner și colab. (US 5.187.157), N. Teno și colab. (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young și colab. („Small molecule inhibitors of plasma kallikrein” Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (2006)), Okada și colab. („Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship” Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer și colab. („Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use” WO08/049595), Zhang și colab. („Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors” Medicinal Chemistry 2, p545-553 (2006)), Sinha și colab. („Inhibitors of plasma kallikrein” WO08/016883), Shigenaga și colab. („Plasma Kallikrein Inhibitors” WO2011/118672), și Kolte și colab. („Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor”, British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). De asemenea, Steinmetzer și colab. („Serine protease inhibitors” WO2012/004678) descriu analogi peptidici ciclizați care sunt inhibitori de plasmină umană și kalikreină plasmatică

Până în prezent, nici un inhibitor de kalikreină plasmatică micromolecular nu a fost aprobat pentru uz medical. Multe dintre moleculele descrise în domeniul cunoscut suferă de limitări cum ar fi slaba selectivitate față de enzimele înrudite cum ar fi KLK1, trombina și alte proteaze serine, și slaba disponibilitate orală. Inhibitorii de kalikreină plasmatică cu proteine mari prezintă riscuri de reacții anafilactice, cum s-a raportat pentru ecalantidă. Rămâne astfel o necesitate pentru compuși care să inhibe selectiv kalikreina plasmatică, dar care să nu inducă anafilaxie și care să fie disponibili oral. Mai mult, marea majoritate a moleculelor din domeniul cunoscut sunt caracterizate printr-o funcționalitate guanidină sau amidină puternic polară și ionizabilă. Este bine cunoscut că astfel de funcționalități pot fi limitative la permeabilitatea intestinală și prin urmare la disponibilitatea orală. De exemplu, s-a raportat de către Tamie J. Chilcote și Sukanto Sinha („ASP-634: An An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema”, ARVO 6 mai 2012 – 9 mai 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240) că ASP-440, o benzamidină, suferă de o slabă disponibilitate orală. S-a raportat în plus că absorbția poate fi îmbunătățită prin crearea unui promedicament cum ar fi ASP-634. Totuși, este bine cunoscut că promedicamentele pot suferi de câteva dezavantaje, de exemplu, slaba stabilitate chimică și potențiala toxicitate de la

purtătorul inert sau de la metaboliți neașteptați. Într-un alt raport, amidele indol sunt revendicate ca compuși care ar putea depăși problemele asociate cu medicamentele care posedă proprietăți slabe sau inadecvate de ADME-tox și fizico-chimice deși nu este prezentată sau revendicată nici o inhibare împotriva kalikreinei plasmatice (Griffioen și colab, „Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases”, WO2010/142801).

BioCryst Pharmaceuticals Inc. au raportat descoperirea inhibitorului de kalikreină plasmatică disponibil oral, BCX4161 („BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers”, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement, februarie 2014, pagina AB39 și „A Simple, Sensible and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma”, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement februarie 2014, pagina AB40). Totuși, dozele umane sunt relativ mari, fiind testate în prezent în studii de dovadă a conceptului la doze de 400 mg de trei ori zilnic.

Există numai câteva rapoarte de inhibitori ai kalikreinei plasmatice care nu sunt caracterizați de funcționalități guanidină sau amidină. Un exemplu este Brandl și colab. („N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein” WO2012/017020), care descrie compuși care sunt caracterizați de funcționalitatea aminopiridină. Eficacitatea orală într-un model pe șobolan este demonstrată la doze relativ ridicate de 30 mg/kg și 100 mg/kg dar profilul farmacocinetic nu este raportat. Astfel, nu se cunoaște încă dacă astfel de compuși vor furniza suficientă disponibilitate orală sau eficacitate pentru progresul clinic. Alte exemple sunt Brandl și colab. („Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors” WO2013/111107) și Flohr și colab. („5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors” WO2013/111108). Totuși, nici unul din aceste documente nu raportează nici un fel de date *in vivo* și prin urmare nu se cunoaște încă dacă astfel de compuși vor furniza suficientă disponibilitate orală sau eficacitate pentru progresul clinic. Un alt exemplu este Allan și colab. „Benzylamine derivatives” WO2014/108679.

În fabricarea formulărilor farmaceutice, este important ca compusul activ să fie într-o formă în care el poate fi convenabil gestionat și procesat pentru a obține un proces de fabricare viabil comercial. Corespunzător, stabilitatea chimică și stabilitatea fizică a compusului activ sunt factori importanți. Compusul activ, și formulările care îl conțin, trebuie să fie capabile să fie depozitate eficient pe o perioadă apreciabilă de timp, fără a prezenta nici o modificare semnificativă în caracteristicile fizico-chimice (de exemplu compoziția chimică, densitatea, higroscopicitatea și solubilitatea) ale compusului activ.

Este cunoscut că fabricarea unei anumite forme în stare solidă a unui ingredient farmaceutic poate afecta multe aspecte ale proprietăților stării sale solide și oferă avantaje în aspecte de solubilitate, rată de dizolvare, stabilitate chimică, proprietăți mecanice, fezabilitate tehnică, procesabilitate, farmacocinetici și biodisponibilitate. Unele dintre acestea sunt descrise în „Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use”, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.) (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich). Metodele de fabricare ale formelor în stare solidă sunt de asemenea descrise în „Practical Process Research and Development”, Neal G. Anderson (Academic Press, San Diego) și „Polymorphism: In Pharmaceutical Industry”, Rolf Hilfiker (Ed) (Wiley VCH). Polimorfismul în cristalele farmaceutice este descris în Byrn (Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G., „Solid-State Chemistry of Drugs”, SSCI Inc., West Lafayette, Indiana, 1999), Brittain, H.G., „Polymorphism in Pharmaceutical Solids”, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1999) sau Bernstein (Bernstein, J., „Polymorphism in Molecular Crystals”, Oxford University Press, 2002).

Solicitantul a dezvoltat o nouă serie de compuși care sunt inhibitori ai kalikreinei plasmatice, care sunt divulgați în WO2016/083820 (PCT/GB2015/053615). Acești compuși

demonstrează o bună selectivitate pentru kalikreina plasmatică și sunt potențial utili în tratamentul retinopatiei diabetice, edemului macular și angioedemului ereditar. Un astfel de compus este N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida. Încercările inițiale de a prepara N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida au fost efectuate prin evaporarea solventului 1% amoniac-metanol/DCM utilizat în timpul cromatografiei pentru a da o spumă cu date XRPD (înregistrate utilizând Metoda B) care prezintă conținut în principal amorf, consistent cu forma solidă la care se face referire în acest document ca 'Forma A' (Figura 1a). Solicitantul a dezvoltat acum noi forme cristaline ale acestui compus, care sunt referite aici ca 'Forma 1', 'Forma 2', 'Forma 3' și 'Forma 4'. Noile forme solide au proprietăți fizico-chimice avantajoase care le fac adecvate pentru dezvoltare.

Solicitantul a dezvoltat de asemenea noi forme de sare cristalină de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, specific noi săruri clorhidrat, sulfat, fosfat, mesilat, tosilat, edisilat și besilat cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă. Noile forme solide au proprietăți fizico-chimice avantajoase care le fac adecvate pentru dezvoltare, în particular, ele au o higroscopicitate scăzută și prepararea lor prin cristalizare este simplă și scalabilă.

Descrierea invenției

Cum s-a definit în revendicările anexate, prezenta invenție se referă la Forma 1 polimorfă cristalină a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei și la Forma 8 polimorfă cristalină a sulfatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă. Toate polimorfele care nu se încadrează în domeniul revendicărilor anexate sunt descrise aici în scopuri de referință.

Sunt descrise aici polimorfe cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă. În prezenta cerere de brevet aceste polimorfe pot fi cele la care se face referire ca 'Forma 1', 'Forma 2', 'Forma 3' și 'Forma 4'.

Polimorfele cristaline din prezenta invenție au proprietăți fizico-chimice avantajoase care le fac adecvate pentru dezvoltare. De exemplu, în datele sorbției de vapori gravimetrice (GVS) ale 'Formei 1' de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, Figura 5, în condiții normale (de exemplu, până la 70% umiditate relativă) există numai o creștere graduală relativă a conținutului de apă. Aceasta este consistentă cu absența higroscopicității semnificative. În contrast, materialele amorse sunt de obicei semnificative higroscopice, sau chiar delichescente, adesea redând materialele într-o gumă neprelucrabilă. Mai mult, absența pierderii în greutate înainte de topirea mostrei Formei 1 (vezi datele STA, Figura 3) indică faptul că Forma 1 nu este hidratată sau solvată. Hidrații stabili pot fi neadecvați pentru dezvoltarea farmaceutică deoarece ei pot induce o transformare nedorită a formei anhidre administrate a medicamentului odată ce medicamentul întâlnește mediul apos al corpului uman. Un alt avantaj al polimorfelor cristaline este că ele sunt mai ușor de procesat. Aceasta înseamnă că, prepararea lor prin cristalizare (vezi Exemple) este un proces comun și ușor scalabil pentru a îndepărta impuritățile nedorite.

O dovadă suplimentară de adecvabilitate a formelor cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă pentru dezvoltarea farmaceutică este prevăzută prin datele de stabilitate divulgate aici. Două mostre din Forma 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă au fost depozitate la 25°C/60% RH și

40°C/75% RH ambalate în pungi duble de polietilenă și etanșate într-o sticlă HDPE. La momentul de timp inițial, XRPD a arătat mostra ca fiind cristalină și consistentă cu polimorfa Formei 1. În condiții de depozitare la 25°C/60% RH și 40°C/75% RH, XRPD nu a prezentat nici o modificare după 1 lună și după 3 luni (Figurile 46 și 47).

Solubilitatea bazei libere în apă a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei a fost relativ scăzută (<0,5 mg/mL), și prin urmare au fost investigate sărurile de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă.

Sunt descrise polimorfe cristaline de săruri de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, polimorfe cristaline specifice de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă; sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă; fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă; mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă; tosilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă; edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă; și besilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă.

Sunt descrise polimorfe cristaline specifice de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă care sunt referite aici ca 'Forma 5', 'Forma 6', 'Forma 7', și 'Forma 18'. Mai mult, prezenta invenție furnizează o polimorfă cristalină specifică de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă care este referită aici ca 'Forma 8'.

Sunt descrise polimorfe cristaline specifice de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă care sunt referite aici ca 'Forma 9', 'Forma 10', și 'Forma 11'.

Mai mult, sunt descrise polimorfe cristaline specifice de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă care sunt referite aici ca 'Forma 12', și 'Forma 13'.

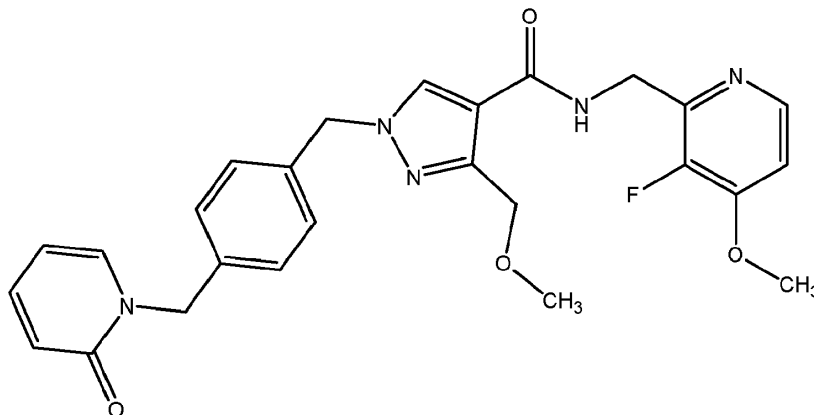
Mai mult, este descrisă o polimorfă cristalină specifică de tosilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă care este referită aici ca 'Forma 14'.

Mai mult, sunt descrise polimorfe cristaline specifice de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă care sunt referite aici ca 'Forma 15', și 'Forma 16'.

Mai mult, este descrisă polimorfa cristalină de besilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă care este referită aici ca 'Forma 17'. Noile săruri cristaline din prezenta invenție au proprietăți fizico-chimice avantajoase care le fac adecvate pentru dezvoltare. De exemplu Forma 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă prezintă o excelentă solubilitate apoasă, și poate fi scalată reproductibil. De exemplu, datele de sorbție a vaporilor gravimetrică (GVS) ale Formei 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, Figura 33, în condiții normale (de exemplu, până la 70% umiditate relativă), arată că există numai o creștere graduală relativă a conținutului de apă și că hidratarea este reversibilă.

Acest lucru este consistent cu absența higroscopicității semnificative. Mai mult, sarea sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă prezintă o tendință scăzută pentru polimorfism, după cum s-a demonstrat prin singura polimorfă care a fost identificată în timpul analizării polimorfelor divulgate aici.

Numele N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă denotă structura reprezentată în Formula A.



Formula A

Patru polimorfe cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă au fost izolate și caracterizate până în prezent, care sunt referite aici ca 'Forma 1', 'Forma 2', 'Forma 3', și 'Forma 4'. Preferabil, forma cristalină este Forma 1.

Patru polimorfe cristaline de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă au fost izolate și caracterizate până în prezent, care sunt referite aici ca 'Forma 5', 'Forma 6', 'Forma 7', și 'Forma 18'.

O polimorfă cristalină de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă a fost izolată și caracterizată până în prezent, care este referită aici ca 'Forma 8'.

Termenul „sulfat” așa cum s-a utilizat în acest document când se referă la o sare de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă este intenționat să cuprindă atât o sare mono-sulfat cât și o sare hemi-sulfat. Într-o realizare, Forma 8 a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei este o sare mono-sulfat. Într-o realizare alternativă, Forma 8 a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei este o sare hemi-sulfat.

Trei polimorfe cristaline de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă au fost izolate și caracterizate până în prezent, care sunt referite aici ca 'Forma 9', 'Forma 10', și 'Forma 11'.

Termenul „fosfat” așa cum s-a utilizat în acest document când se face referire la o sare de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă este intenționat să cuprindă atât o sare mono-fosfat cât și o sare hemi-fosfat. Într-o realizare, Formele 9, 10 și 11 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-

il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă sunt fiecare în mod independent o sare mono-fosfat. Într-o realizare alternativă, Formele 9, 10 și 11 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă sunt fiecare în mod independent o sare hemi-fosfat.

Două polimorfe cristaline de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă au fost izolate și caracterizate până în prezent, care sunt referite aici ca 'Forma 12', și 'Forma 13'.

O polimorfă cristalină de tosilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă a fost izolată și caracterizată până în prezent, care este referită aici ca 'Forma 14'.

Două polimorfe cristaline de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă au fost izolate și caracterizate până în prezent, care sunt referite aici ca 'Forma 15', și 'Forma 16'.

Termenul „edisilat” așa cum s-a utilizat în acest document când se face referire la o sare de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă este intenționat să cuprindă atât o sare mono-edisilat cât și o sare hemi-edisilat. Într-o realizare, Formele 15 și 16 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă sunt fiecare în mod independent o sare mono-edisilat. Într-o realizare alternativă, Formele 15 și 16 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă sunt fiecare în mod independent o sare hemi-edisilat. Preferabil, Formele 15 și 16 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă sunt fiecare în mod independent o sare mono-edisilat.

O polimorfă cristalină de besilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă a fost izolată și caracterizată până în prezent, care este referită aici ca 'Forma 17'.

Sunt descriși solvați (de exemplu hidrați) ai formelor cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă și sunt descrise aici săruri ale acestora. Într-un aspect al invenției, Forma 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă nu este un solvat sau un hidrat.

Forma 18 de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi un solvat sau un hidrat, preferabil un hidrat, mai preferabil un hemi-hidrat, monohidrat sau dihidrat, cel mai preferabil un dihidrat.

Forma 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi un solvat sau un hidrat, preferabil un hidrat, mai preferabil un hemi-hidrat, monohidrat sau dihidrat, cel mai preferabil un hemi-hidrat.

Forma 15 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi un solvat sau un hidrat, preferabil un hidrat, mai preferabil un hemi-hidrat, monohidrat sau dihidrat. Forma 16 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi un solvat sau un hidrat, preferabil un hidrat, mai preferabil un hemi-hidrat, monohidrat sau dihidrat. În prezenta descriere, maximele de difracție cu raze X pe pulbere (exprimate în grade 2θ) sunt măsurate utilizând radiația Cu Kα.

Prezenta invenție furnizează o formă cristalină (Forma 1) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care

prezintă cel puțin următoarele caracteristici ale maximelor de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimate în grade 2 θ) la aproximativ:

- (1) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 și 16,3; sau
- (2) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4 și 17,9; sau
- (3) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4, 17,9, 21,2 și 22,0.

Termenul „aproximativ” înseamnă în acest context că există o incertitudine în măsurătorile de grade 2 θ de $\pm 0,3$ (exprimată în grade 2 θ), preferabil $\pm 0,2$ (exprimată în grade 2 θ).

Prezenta invenție furnizează de asemenea o formă cristalină (Forma 1) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere care cuprinde maxime caracteristice (exprimate în grade 2 θ) la aproximativ 4,4, 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4, 17,9, 21,2, 22,0 și 22,6.

Prezenta invenție furnizează de asemenea o formă cristalină (Forma 1) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 2a.

Modelul de difracție cu raze X pe pulbere al unei forme polimorfe poate fi descris aici ca „substanțial” același cu cel reprezentat într-o Figură. Se va aprecia că maximele tiparelor de difracție cu raze X pe pulbere pot fi puțin deplasate în pozițiile și intensitățile lor relative din cauza diferiților factori cunoscuți unei persoane calificate. De exemplu, deplasările în pozițiile vârfurilor sau intensităților relative ale maximelor unui tipar pot avea loc datorită echipamentului utilizat, metodei de preparare a mostrei, împachetării și orientării preferate, sursei de radiații, și metodei și lungimii colecției de date. Totuși, o persoană calificată va fi capabilă să compare tiparele de difracție cu raze X pe pulbere prezentate în figurile de aici cu cele ale unei polimorfe necunoscute pentru a confirma identitatea polimorfe.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 2) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 7.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 3) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 8.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 4) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 9.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 5) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 10.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 6) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 11.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 7) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-

carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 12.

Prezenta invenție furnizează de asemenea o formă cristalină (Forma 8) de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimată în grade 2 θ) la aproximativ:

- (1) 5,1, 7,5, 12,0, 15,2, și 17,9; sau
- (2) 5,1, 7,5, 12,0, 15,2, 17,9, 20,1 și 22,8; sau
- (3) 5,1, 7,5, 12,0, 15,2, 17,9, 20,1, 22,8, 24,4 și 25,8.

Prezenta invenție furnizează de asemenea o formă cristalină (Forma 8) de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere care cuprinde maxime caracteristice (exprimate în grade 2 θ) la aproximativ 5,1, 7,5, 12,0, 13,2, 15,2, 17,9, 18,2, 19,3, 20,1, 22,3, 22,8, 24,4 și 25,8.

Prezenta invenție furnizează de asemenea o formă cristalină (Forma 8) de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 13 sau Figura 30 (sus).

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 9) de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimată în grade 2 θ) la aproximativ:

- (1) 4,5, 13,4, 16,3, 17,3 și 18,9; sau
- (2) 4,5, 13,4, 16,3, 17,3, 17,8, 18,9 și 19,3; sau
- (3) 4,5, 13,4, 16,3, 17,3, 17,8, 18,9, 19,3, 20,5 și 23,0.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 9) de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere care cuprinde maxime caracteristice (exprimate în grade 2 θ) la aproximativ 4,5, 7,2, 10,1, 13,4, 16,3, 17,3, 17,8, 18,9, 19,3, 20,5, 21,2, 23,0, 25,4 și 27,2.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 9) de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 14.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 10) de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 15.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 11) de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 16.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 12) de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimată în grade 2 θ) la aproximativ:

- (1) 5,0, 10,0, 14,8, 16,4 și 23,3; sau
- (2) 5,0, 10,0, 14,8, 16,4, 19,2, 20,3 și 23,3; sau
- (3) 5,0, 10,0, 14,8, 16,4, 19,2, 20,3, 21,5, 23,3, și 26,2.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 12) de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere care cuprinde maxime caracteristice (exprimate în grade 2 θ) la aproximativ 5,0, 10,0, 13,8, 14,8, 16,4, 19,2, 20,3, 21,5, 23,3, 24,0, 26,2 și 27,6.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 12) de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 17.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 13) de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 18.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 14) de tosilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimate în grade 2 θ) la aproximativ:

- (1) 5,0, 9,6, 13,7, 17,8 și 23,3; sau
- (2) 5,0, 9,6, 13,7, 17,8, 20,1, 23,3 și 23,6; sau
- (3) 5,0, 9,6, 13,7, 14,9, 17,8, 18,8, 20,1, 23,3 și 23,6.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 14) de tosilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând maxime caracteristice (exprimate în grade 2 θ) la aproximativ 5,0, 9,6, 13,7, 14,9, 17,8, 18,8, 19,0, 20,1, 23,3, 23,6 și 24,2.

Prezenta invenție furnizează de asemenea o formă cristalină (Forma 14) de tosilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 19.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 15) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimate în grade 2 θ) la aproximativ:

- (1) 7,7, 10,3, 18,3, 19,4 și 20,7; sau
- (2) 7,7, 10,3, 15,7, 18,3, 19,4, 20,7 și 25,7; sau
- (3) 7,7, 10,3, 15,7, 18,3, 19,4, 20,7, 24,1, 25,1 și 25,7.;

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 15) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând maxime caracteristice (exprimate în grade 2θ) la aproximativ 7,7, 10,3, 15,7, 18,3, 19,4, 20,7, 24,1, 25,1, 25,7, 28,2 și 30,7.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 15) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție de raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 20 sau în Figura 37 (sus).

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 16) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimate în grade 2θ) la aproximativ:

- (1) 10,4, 18,5, 19,5, 22,4 și 25,2; sau
- (2) 10,4, 18,5, 19,5, 20,8, 22,4, 24,2 și 25,2; sau
- (3) 5,2, 10,4, 16,5, 18,5, 19,5, 20,8, 22,4, 24,2 și 25,2.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 16) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând maxime caracteristice (exprimate în grade 2θ) la aproximativ 5,2, 10,4, 16,1, 16,5, 18,5, 19,5, 20,8, 22,4, 23,3, 24,2 și 25,2.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 16) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 21 sau Figura 42 (sus).

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 17) de besilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimate în grade 2θ) la aproximativ:

- (1) 5,3, 9,8, 14,9, 19,9, și 23,1; sau
- (2) 5,3, 9,8, 14,9, 19,2, 19,9, 23,1 și 24,6; sau
- (3) 5,3, 9,8, 14,9, 16,4, 17,4, 19,2, 19,9, 23,1 și 24,6.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 17) de besilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând maxime caracteristice (exprimate în grade 2θ) la aproximativ 5,3, 9,8, 14,9, 16,4, 17,4, 19,2, 19,9, 21,0, 22,3, 23,1, 24,6 și 25,8.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 17) de besilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 22.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 18) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă cel puțin următoarele maxime caracteristice de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimate în grade 2 θ) la aproximativ:

- (1) 5,5, 8,5, 11,6, 17,0 și 19,0; sau
- (2) 5,5, 8,5, 11,6, 17,0, 19,0, 22,8 și 26,1; sau
- (3) 5,5, 8,5, 11,6, 13,2 17,0, 19,0, 22,8, 23,8 și 26,2.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 18) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un tipar de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând maxime caracteristice (exprimate în grade 2 θ) la aproximativ 5,5, 7,3, 8,5, 11,6, 13,2 17,0, 19,0, 20,6, 22,8, 23,8 și 26,2.

Prezenta specificație descrie de asemenea o formă cristalină (Forma 18) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același cu cel prezentat în Figura 24 (sus).

Persoana calificată este familiară cu tehnicile pentru măsurarea tiparelor XRPD. În particular, modelul de difracție cu raze X pe pulbere al mostrei compusului poate fi înregistrat utilizând un difractometru Philips X-Pert MPD cu următoarele condiții experimentale:

Tub anodic: Cu;

Generator de tensiune: 40 kV;

Tub de curent: 40 mA;

Lungime de undă alfa1: 1,5406 Å;

Lungime de undă alfa2: 1,5444 Å;

Mostră: 2 mg de mostră sub analiză comprimată ușor pe suportul de mostră de siliciu tăiată oblic cu fond invers zero XRPD.

Prezenta invenție furnizează o formă cristalină (Forma 1) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă un vârf endotermic în termograful său DSC la $151 \pm 3^\circ\text{C}$, preferabil la $151 \pm 2^\circ\text{C}$, mai preferabil la $151 \pm 1^\circ\text{C}$.

Prezenta invenție furnizează o formă cristalină (Forma 1) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un termograf DSC substanțial același cu cel prezentat în Figura 4.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 18) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă un vârf endotermic în termograful său DSC la $149 \pm 3^\circ\text{C}$, preferabil la $149 \pm 2^\circ\text{C}$, mai preferabil la $149 \pm 1^\circ\text{C}$.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 18) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, având un termograf DSC substanțial același cu cel prezentat în Figura 26.

Prezenta invenție furnizează o formă cristalină (Forma 8) de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-

carboxamidă, care prezintă un vârf endotermic în termograful său DSC la $110 \pm 3^\circ\text{C}$, preferabil la $110 \pm 2^\circ\text{C}$, mai preferabil la $110 \pm 1^\circ\text{C}$.

Prezenta invenție furnizează o formă cristalină (Forma 8) de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, având un termograf DSC substanțial același cu cel prezentat în Figura 32.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 16) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, care prezintă un vârf endotermic în termograful său DSC la $110 \pm 3^\circ\text{C}$, preferabil la $110 \pm 2^\circ\text{C}$, mai preferabil la $110 \pm 1^\circ\text{C}$.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 16) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă, având un termograf DSC substanțial același cu cel prezentat în Figura 44.

Persoana calificată este familiară cu tehnicile pentru măsurarea termografelor DSC. În particular, termograful DSC al mostrei compusului poate fi înregistrat prin:

- (a) cântărirea a 5 mg de mostră într-o tavă DSC de aluminiu și etanșând neermetic cu un capac de aluminiu;
- (b) încărcarea mostrei într-un DSC Perkin-Elmer Jade și menținând mostra la 30°C până când se obține un răspuns stabil la fluxul termic în timp ce se utilizează o epurare cu heliu de $20 \text{ cm}^3/\text{min}$;
- (c) încălzirea mostrei până la o temperatură între 200 și 300°C la o rată de scanare de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ și monitorizând răspunsul fluxului termic rezultat în timp ce se utilizează o epurare cu heliu de $20 \text{ cm}^3/\text{min}$.

Prezenta invenție furnizează o formă cristalină (Forma 1) de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere cum s-a descris mai sus, și un termograf DSC cum s-a descris mai sus.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 18) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere cum s-a descris mai sus, și un termograf DSC cum s-a descris mai sus.

Prezenta invenție furnizează o formă cristalină (Forma 8) de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere cum s-a descris mai sus, și un termograf DSC cum s-a descris mai sus.

Prezenta specificație descrie o formă cristalină (Forma 16) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă având un model de difracție cu raze X pe pulbere cum s-a descris mai sus, și un termograf DSC cum s-a descris mai sus.

Forma cristalină din prezenta invenție poate exista în ambele forme nesolvată și solvată. Termenul 'solvat' este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular care cuprinde compusul invenției și o cantitate din unul sau mai mulți solvenți acceptabili farmaceutic, de exemplu, metanol. Termenul 'hidrat' este utilizat când solventul este apă.

O referință la un anumit compus include de asemenea toate variantele izotopice.

Prezenta invenție cuprinde de asemenea un procedeu pentru prepararea Formei 1 din prezenta invenție, procedeul menționat cuprinzând cristalizarea respectivei forme cristaline dintr-o soluție de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau un amestec de solvenți. Preferabil solventul este selectat dintre acetonitril și izopropanol (IPA). Mai preferabil solventul este izopropanol. După adăugarea N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei la un solvent sau la un amestec de solvenți (de exemplu acetonitril sau izopropanol), amestecul combinat (compus plus solvenți) poate fi încălzit la o temperatură de aproximativ 60-85°C. Alternativ, amestecul combinat poate fi încălzit la o temperatură de aproximativ 70-85°C. Alternativ, amestecul combinat poate fi încălzit la o temperatură de aproximativ 80-85°C. Alternativ, amestecul combinat poate fi încălzit la o temperatură de aproximativ 80, 81, 82, 83, 84 sau 85°C. Alternativ, amestecul combinat poate fi încălzit la o temperatură de aproximativ 82°C. Alternativ, amestecul combinat poate fi încălzit la reflux. După încălzire, amestecul combinat poate fi răcit. Alternativ, amestecul combinat poate fi răcit la o temperatură de aproximativ 0-40°C. Alternativ, amestecul combinat poate fi răcit la o temperatură de aproximativ 10-30°C. Alternativ, amestecul combinat poate fi răcit la temperatura camerei. Alternativ, amestecul combinat poate fi răcit la aproximativ 0°C.

Prezenta specificație descrie un procedeu pentru prepararea Formei 18 din prezenta invenție, respectivul procedeu cuprinzând cristalizarea respectivei forme cristaline dintr-o soluție de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți. Opțional, respectiva soluție de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi formată prin adăugarea acidului clorhidric la o soluție de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți. Preferabil, soluția de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți poate fi încălzită astfel încât solidul este dizolvat înainte de adăugarea acidului clorhidric. Preferabil, solventul este acetat de etil sau acetonitril. Mai preferabil, solventul este acetonitril. Cristalizarea poate fi efectuată prin ultrasonicare și/sau ciclarea temperaturii amestecului. Preferabil cristalizarea este efectuată prin ultrasonicare urmată de ciclarea temperaturii amestecului. Ciclarea temperaturii poate cuprinde ciclarea temperaturii amestecului între aproximativ 30-50°C și temperatura ambiantă, opțional între aproximativ 40°C și temperatura ambiantă. Preferabil, ciclarea temperaturii este efectuată între aproximativ 18 până la aproximativ 24 ore.

Prezenta invenție cuprinde de asemenea un procedeu pentru prepararea Formei 8 din prezenta invenție, respectivul procedeu cuprinzând cristalizarea respectivei forme cristaline dintr-o soluție de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți. Opțional, respectiva soluție de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi formată prin adăugarea acidului sulfuric la o soluție de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți. Preferabil, soluția de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți poate fi încălzită astfel încât solidul să fie dizolvat înainte de adăugarea acidului sulfuric. Preferabil, solventul este acetonitril sau acetonă. Mai preferabil, solventul este acetonitril. Cristalizarea poate fi efectuată prin ultrasonicare și/sau ciclarea temperaturii amestecului. Preferabil cristalizarea este efectuată prin ultrasonicare urmată de ciclarea temperaturii amestecului. Ciclarea temperaturii poate cuprinde ciclarea temperaturii amestecului între aproximativ 30-50°C și

temperatura ambiantă, opțional între aproximativ 40°C și temperatura ambiantă. Preferabil, ciclarea temperaturii este efectuată între aproximativ 18 până la aproximativ 24 ore.

Prezenta descriere descrie un procedeu pentru prepararea Formei 15 din prezenta invenție, respectivul procedeu cuprinzând cristalizarea respectivei forme cristaline dintr-o suspensie de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți. Opțional, respectiva suspensie de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi formată prin adăugarea unui solvent sau a unui amestec de solvenți la un amestec de acid etan disulfonic (de exemplu acid etan disulfonic hidrat) și N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă. Preferabil, solventul este acetonă sau acetat de etil. Mai preferabil, solventul este acetonă. Cristalizarea poate fi efectuată prin ultrasonicare și/sau ciclarea temperaturii suspensiei. Preferabil cristalizarea este efectuată prin ultrasonicare urmată de ciclarea temperaturii suspensiei. Ciclarea temperaturii poate cuprinde ciclarea temperaturii suspensiei între aproximativ 30-50°C și temperatura ambiantă, opțional între aproximativ 40°C și temperatura ambiantă. Preferabil, ciclarea temperaturii este efectuată între aproximativ 18 până la aproximativ 24 ore.

Prezenta specificație descrie de asemenea un procedeu pentru prepararea Formei 16 din prezenta invenție, respectivul procedeu cuprinzând cristalizarea respectivei forme cristaline dintr-o soluție de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă într-un solvent sau într-un amestec de solvenți. Opțional, respectiva soluție de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă poate fi formată prin adăugarea unui solvent sau unui amestec de solvenți la un amestec de acid etan disulfonic (de exemplu acid etan disulfonic hidrat) și N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă. Opțional, acidul etan disulfonic și amestecul de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă este încălzit până la dizolvarea solidului. Preferabil, solventul este tetrahidrofuran sau acetonitril. Mai preferabil, solventul este acetonitril. Cristalizarea poate fi efectuată prin ultrasonicare și/sau ciclarea temperaturii amestecului. Preferabil cristalizarea este efectuată prin ultrasonicare urmată de ciclarea temperaturii amestecului. Ciclarea temperaturii poate cuprinde ciclarea temperaturii suspensiei între aproximativ 30-50°C și temperatura ambiantă, opțional între aproximativ 40°C și temperatura ambiantă. Preferabil, ciclarea temperaturii este efectuată între aproximativ 18 până la aproximativ 24 ore.

Procedeele din prezenta invenție pot cuprinde de asemenea adăugarea de semințe cristaline ale formei cristaline a invenției.

Într-un aspect, prezenta invenție furnizează forma cristalină invenției când este fabricată printr-un procedeu conform invenției.

Cum s-a menționat anterior, forma cristalină din prezenta invenție are un număr de aplicații terapeutice, în special în tratamentul bolilor sau afecțiunilor mediate de kalikreina plasmatică. Corespunzător, prezenta invenție furnizează o formă cristalină de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă și săruri ale acesteia, definite ca mai sus în acest document, pentru utilizare în terapie. Într-o realizare preferată, forma cristalină este Forma 1. Într-o altă realizare preferată, forma cristalină este Forma 8.

Prezenta invenție prevede de asemenea utilizarea unei forme cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-

carboxamidă și săruri ale acesteia, definite ca mai sus în acest document, în fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli sau afecțiuni mediate de kalikreina plasmatică. Într-o realizare preferată, forma cristalină este Forma 1. Într-o altă realizare preferată, forma cristalină este Forma 8.

Prezenta invenție furnizează de asemenea o formă cristalină de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă și săruri ale acesteia, definite ca mai sus în acest document, pentru utilizare într-o metodă de tratament a unei boli sau afecțiuni mediate de kalikreina plasmatică. Într-o realizare preferată, forma cristalină este Forma 1. Într-o altă realizare preferată, forma cristalină este Forma 8.

Prezenta invenție furnizează de asemenea o Formă 1 sau o Formă 8 cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă pentru utilizare în tratamentul unei boli sau afecțiuni mediate de kalikreina.

Într-un aspect, boala sau afecțiunea mediată de kalikreina plasmatică este selectată dintre acuitatea vizuală alterată, retinopatia diabetică, permeabilitatea vasculară retinală asociată cu retinopatia diabetică, edemul macular diabetic, angioedemul ereditar, diabet, pancreatită, hemoragie cerebrală, nefropatie, cardiomiopatie, neuropatie, boală inflamatorie intestinală, artrită, inflamație, șoc septic, hipotensiune, cancer, sindrom de detresă respiratorie la adult, coagulare intravasculară diseminată, coagularea sângelui în timpul intervenției chirurgicale de bypass cardiopulmonar, și sângerării de la intervenția chirurgicală post operativă. Într-o realizare preferată, boala sau afecțiune mediată de kalikreina plasmatică este edemul macular diabetic. Într-o altă realizare preferată, boala sau afecțiunea mediată de kalikreina plasmatică este angioedemul ereditar.

Într-un alt aspect, boala sau afecțiunea în care activitatea kalikreinei plasmatice este implicată este ocluzia venei retinale.

Alternativ, boala sau afecțiunea mediate de kalikreina plasmatică poate fi selectată dintre permeabilitatea vasculară retinală asociată cu retinopatia diabetică, edemul macular diabetic și angioedemul ereditar. Alternativ, boala sau afecțiunea mediată de kalikreina plasmatică poate fi permeabilitate vasculară retinală asociată cu retinopatia diabetică sau edemul macular diabetic. Formele cristaline de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă și sărurile acestora pot fi administrate într-o formă adecvată pentru injecție în regiunea oculară a unui pacient, în particular, într-o formă adecvată pentru injecție intra-vitreală.

În contextul prezentei invenții, referirile de aici la „tratament” includ referiri la tratament curativ, paliativ și profilactic, în afară de cazul când se specifică indicații contrare. Termenii „terapie”, „terapeutic” și „în mod terapeutic” ar trebui să fie interpretați în același mod.

Forma cristalină din prezenta invenție poate fi administrată singură sau în combinație cu unul sau mai multe alte medicamente. În general, va fi administrată ca o formulare în asociere cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Termenul „excipient” este utilizat aici pentru a descrie orice ingredient altul decât compusul invenției care poate conferi o caracteristică fie funcțională (adică, controlarea ratei de eliberare a medicamentului) și/sau fie nefuncțională (adică, ajutor de procesare sau diluant) formulărilor. Alegerea excipientului va depinde într-o mare măsură de factori cum ar fi modul de administrare particular, efectul excipientului asupra solubilității și stabilității, și natura formei de dozare.

Într-un alt aspect, compușii prezentei invenții pot fi administrați în combinație cu tratamentul cu laser al retinei. Combinația de terapie cu laser cu injecție intravitreală a unui inhibitor al VEGF pentru tratamentul edemului macular diabetic este cunoscută (Elman M, Aiello

L, Beck R, și colab. „Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema”. *Ophthalmology*. 27 aprilie 2010).

Compozițiile farmaceutice adecvate pentru livrarea formei cristaline din prezenta invenție și metodele pentru prepararea lor vor fi cu ușurință evidente celor calificați în domeniu. Astfel de compoziții și metode pentru prepararea lor pot fi găsite, de exemplu, în Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 19-a (Mack Publishing Company, 1995).

Pentru administrare la pacienții umani, doza zilnică totală de formă cristalină a invenției este de obicei în intervalul 0,1 mg și 10.000 mg, sau între 1 mg și 5000 mg, sau între 10 mg și 1000 mg depinzând, desigur, de modul de administrare. Dacă este administrată prin injecție intra-vitreală este avută în vedere o doză mai scăzută între 0,0001 mg (0,1 μg) și 0,2 mg (200 μg) pe ochi, sau între 0,0005 mg (0,5 μg) și 0,05 mg (50 μg) pe ochi.

Doza zilnică totală poate fi administrată în doze singure sau divizate și poate, la decizia medicului, să se încadreze în afara intervalului tipic dat aici. Aceste dozaje sunt pe baza unui subiect uman mediu având o greutate de aproximativ 60kg până la 70kg. Medicul va fi capabil cu ușurință să determine dozele pentru subiecții a căror greutate se încadrează în afara acestui interval, cum ar fi nou născuții și vârstnicii.

Corespunzător, prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând o formă cristalină solidă de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă, cum s-a definit mai sus în acest document, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant sau excipient. Într-o realizare preferată, forma cristalină solidă este Forma 1. Într-o altă realizare preferată, forma cristalină este Forma 8. Se va aprecia că referința la forma cristalină solidă de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă cum s-a definit mai sus în acest document include atât baza liberă cât și sărurile acesteia care au fost descrise mai sus în acest document.

Compozițiile farmaceutice pot fi administrate topic (de exemplu în ochi, pe piele sau la plămân și/sau căile respiratorii) în formă, de exemplu, de picături oftalmice, creme, soluții, suspensii, aerosoli de heptafluoroalcan (HFA) și formulări de pulbere uscată; sau sistemic, de exemplu prin administrare orală în formă de tablete, capsule, siropuri, pulberi sau granule; sau prin administrare parenterală în formă de soluții sau suspensii; sau prin administrare subcutanată; sau prin administrare rectală în formă de supozitoare; sau transdermal. Într-o realizare suplimentară, compoziția farmaceutică este în forma unei suspensii, tablete, capsule, pulberi, granule sau supozitoare.

Într-o realizare a invenției, ingredientul activ este administrat oral. Administrarea orală poate implica înghițirea, astfel încât compusul intră în tractul gastrointestinal, și/sau administrarea bucală, linguală, sau sublinguală prin care compusul intră direct în fluxul sanguin din gură. Formulările adecvate pentru administrare orală includ dopuri solide, microparticule solide, semi-solide și lichide (incluzând faze multiple sau sisteme dispersate) cum ar fi tabletele; capsule moi sau tari care conțin multi- sau nano-particule, lichide, emulsii sau pulberi; pastile (inclusiv umplute cu lichid); elemente de mestecat; geluri; forme de dozare cu dispersare rapidă; filme; ovule; pulverizatoare; și plasturi bucali/mucoadezivi.

Formulările adecvate pentru administrare orală pot fi de asemenea concepute pentru a livra forma cristalină într-o manieră cu eliberare imediată sau într-o manieră cu rată susținută, în care profilul de eliberare poate fi întârziat, pulsatoriu, controlat, susținut, sau întârziat și susținut sau modificat într-o astfel de manieră care optimizează eficacitatea terapeutică a respectivei forme cristaline. Mijloacele de a livra compuși într-o manieră cu rată susținută sunt cunoscute în

domeniu și includ polimeri cu eliberare lentă care pot fi formulați cu respectivii compuși pentru a controla eliberarea acestora.

Formulările lichide (incluzând faze multiple și sisteme dispersate) includ emulsii, suspensii, soluții, siropuri și elixire. Astfel de formulări pot fi prezentate ca umpluturi în capsule moi sau tari. Formulările lichide pot fi de asemenea preparate prin reconstituirea unui solid, de exemplu, dintr-un pliculeț. Forma cristalină a invenției poate fi de asemenea utilizată în formele de dozare cu dizolvare rapidă, dezintegrare rapidă, cum ar fi cele descrise în Liang și Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

Formularea tabletelor este discutată în Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman și L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Invenția va fi acum ilustrată prin următoarele exemple. Toate exemplele care nu se încadrează în domeniul setului curent de revendicări sunt furnizate ca exemple de referință. În exemple, sunt prezentate următoarele figuri:

Figura 1a:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei A de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă (Exemplul 41 din WO2016/083820 (PCT/GB2015/053615)).

Figura 1b:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei A de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 1**).

Figura 2a:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 2**).

Figura 2b:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 3**).

Figura 2c:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 4**).

Figura 3:

STA a Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 2**).

Figura 4:

Termograful DSC al Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 2**).

Figura 5:

Izotermele sorbției de vapori gravimetrice (adsorbție și desorbție) ale Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 2)**.

Figura 6:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere (sus) al N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei după suspensia Formei 1 cu 90:10 IPA:apă. Modelul de difracție cu raze X pe pulbere de jos este al Formei 1 ca o referință **(Exemplul 2)**.

Figura 7:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 2 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 5)**.

Figura 8:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 3 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 6)**.

Figura 9:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 4 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 7)**.

Figura 10:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 5 de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 8)**.

Figura 11:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 6 de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 9)**.

Figura 12:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 7 de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 10)**.

Figura 13:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 11)**.

Figura 14:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 9 de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 12)**.

Figura 15:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 10 de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 13)**.

Figura 16:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 11 de fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 14)**.

Figura 17:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 12 de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 15)**.

Figura 18:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 13 de mesilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 16)**.

Figura 19:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 14 de tosilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 17)**.

Figura 20:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 15 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 18)**.

Figura 21:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 16 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 19)**.

Figura 22:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 17 de besilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 20)**.

Figura 23:

Spectrul RMN al clorhidratului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 21)**.

Figura 24:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 18 **(Exemplul 21)** (sus) suprapus cu Forma 5 **(Exemplul 8)** (jos) de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă.

Figura 25:

STA a Formei 18 de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă

(Exemplul 21).

Figura 26:

Termograful DSC al Formei 18 de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 21).**

Figura 27:

Izotermele sorbției de vapori gravimetrice (adsorbție și desorbție) ale Formei 18 de clorhidrat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 21).**

Figura 28:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere (sus) al clorhidratului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă după suspensia Formei 18 cu 90:10 IPA:apă. Modelul de difracție cu raze X pe pulbere de jos este al Formei 18 ca o referință **(Exemplul 21).**

Figura 29:

Spectrul RMN al sulfatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 22).**

Figura 30:

Tiparul de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 8 scalate **(Exemplul 22)** (sus) suprapus cu mostra analizată a Formei 8 **(Exemplul 11)** (jos) de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă.

Figura 31:

STA a Formei 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 22).**

Figura 32:

Termograful DSC al Formei 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 22).**

Figura 33:

Izotermele sorbției de vapori gravimetrice (adsorbție și desorbție) ale Formei 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă **(Exemplul 22).**

Figura 34:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere (sus) al sulfatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă după suspensia Formei 8 cu 90:10 IPA:apă. Modelul de difracție cu raze X pe pulbere de jos este al Formei 8 ca o referință **(Exemplul 22).**

Figura 35:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 8 de sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă în **Exemplul 23**.

Figura 36:

Spectrul RMN al edisilatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 24**).

Figura 37:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 15 scalate (**Exemplul 24**) (sus) suprapus cu mostra analizată a Formei 15 (**Exemplul 18**) (jos) de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă.

Figura 38:

STA a Formei 15 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 24**).

Figura 39:

Termograful DSC al Formei 15 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 24**).

Figura 40:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere (sus) al edisilatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă după suspensia Formei 15 cu 90:10 IPA:apă. Modelul de difracție cu raze X pe pulbere de jos este al Formei 15 ca o referință (**Exemplul 24**).

Figura 41:

Spectrul RMN al edisilatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 25**).

Figura 42:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 16 scalate (**Exemplul 25**) (sus) suprapus cu mostra analizată a Formei 16 (**Exemplul 19**) (jos) a edisilatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă.

Figura 43:

STA a Formei 16 a edisilatului de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 25**).

Figura 44:

Termograful DSC al Formei 16 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 25**).

Figura 45:

Izotermele sorbției de vapori gravimetrice (adsorbție și desorbție) ale Formei 16 de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (**Exemplul 25**).

Figura 46:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă în timpul unui studiu de stabilitate la 25°C/60%RH la 0 zile (sus), 1 lună (mijloc) și 3 luni (jos).

Figura 47:

Tipar de difracție cu raze X pe pulbere al Formei 1 de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil) pirazol-4-carboxamidă în timpul unui studiu de stabilitate la 40°C/75%RH la 0 zile (sus), 1 lună (mijloc) și 3 luni (jos).

Detalii experimentale generale

În următoarele exemple, sunt utilizate următoarele abrevieri și definiții:

aq	Soluție apoasă
DCM	Diclorometan
DMF	N,N-Dimetilformamidă
DMSO	Dimetil sulfoxid
DSC	Calorimetrie cu scanare diferențială
EtOAc	Acetat de etil
HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouroniu hexafluorofosfat(V)
hrs	Ore
HOBt	Hidroxibenzotriazol
IPA	2-Propanol / Propan-2-ol / Izo-propanol
LCMS	Spectrometrie de masă cu cromatografie de lichide
Me	Metil
MeCN	Acetonitril
MeOH	Metanol
min	Minute
MS	Spectru de masă
RMN	Spectru de rezonanță magnetică nucleară – spectrele RMN au fost înregistrate la o frecvență de 400MHz dacă nu se indică altfel
Pet. Eter	Fracțiune de eter de petrol care fierbe la 60-80°C
Ph	Fenil
STA	Analiză Termică Simultană
SWFI	Apă sterilă pentru injecție
rt	Temperatura camerei
THF	Tetrahidrofur

TFA	Acid trifluoroacetic
XRPD	Difracție cu raze X pe pulbere

Toate reacțiile au fost efectuate sub o atmosferă de azot în afară de cazul când s-a specificat altfel.

Spectrele ^1H RMN au fost înregistrate pe un spectrometru Bruker (400MHz) sau JEOL (400MHz) cu referire la solventul deuteriu și la rt.

Ionii moleculari au fost obținuți utilizând LCMS care a fost efectuată utilizând o coloană Chromolith Speedrod RP-18e, $50 \times 4,6$ mm, cu un gradient liniar de 10% până la 90% 0,1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$ în 0,1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ timp de 13 min, debit 1,5 mL/min, sau utilizând Agilent, X-Select, acidic, 5-95% $\text{MeCN}/\text{apă}$ timp de 4 min. Datele au fost colectate utilizând un spectrometru de masă Thermofinnigan Surveyor MSQ cu ionizare prin pulverizare în conjuncție cu un sistem Thermofinnigan Surveyor LC.

Alternativ, ionii moleculari au fost obținuți utilizând LCMS care a fost efectuată utilizând o coloană Agilent Poroshell 120 EC-C18 ($2,7\mu\text{m}$, $3,0 \times 50\text{mm}$) cu 0,1% v/v acid formic în apă [eluent A]; MeCN [eluent B]; debit 0,8mL/min și 1,5 minute timp de echilibrare între mostre, gradient prezentat mai jos. Detecția masei a fost făcută cu spectrometrul de masă API 2000 (electropulverizare).

Gradient:

Timp (min)	Eluent A (%)	Eluent B (%)
0,00	95	5
0,20	95	5
2,00	5	95
3,00	5	95
3,25	95	5
3,50	95	5

Unde produsele au fost purificate prin cromatografie rapidă, 'siliciu' se referă la gel de siliciu pentru cromatografie, 0,035 până la 0,070 mm (220 până la 440 mesh) (de exemplu gel de siliciu Merck 60), și o presiune aplicată de azot de până la 10 p.s.i eluare accelerată pe coloană. Purificările HPLC preparative cu fază inversă au fost efectuate utilizând un sistem de pompare cu gradient binar Waters 2525 la debite de, de obicei 20 mL/min, utilizând un detector de matrice fotiodică Waters 2996.

Toți solvenții și reactivii comerciali au fost utilizați așa cum au fost primiți.

Denumirile chimice au fost generate utilizând un software automat cum ar fi software-ul Autonom furnizat ca o parte din pachetul ISIS Draw de la MDL Information Systems sau software-ul Chemaxon furnizat ca componentă a MarvinSketch sau ca componentă a IDBS E-WorkBook.

Tiparele de difracție cu raze X pe pulbere au fost colectate pe un difractometru Philips X-Pert MPD și analizate utilizând următoarele condiții experimentale (Metoda A), în afară de cazul când s-a specificat altfel:

Tub anodic: Cu

Generator de tensiune: 40 kV

Tub de curent: 40 mA

Lungime de undă alfa1: 1,5406 Å

Lungime de undă alfa2: 1,5444 Å

Unghi de start [2 θ]: 4

Unghi de stop [2 θ]: 40

Scanare continuă

Aproximativ 2 mg de mostră sub analiză au fost comprimate ușor pe suportul de siliciu pentru mostră tăiată oblic cu un singur fond invers zero XRPD. Mostra a fost apoi încărcată în difractometru pentru analiză.

Unde s-a specificat, tiparele de difracție cu raze X pe pulbere au fost colectate utilizând următoarea metodă (Metoda B):

Studiile de difracție cu raze X pe pulbere au fost efectuate utilizând un Bruker AXS D2 PHASER (D2-205355) în configurație Bragg-Brentano, echipament #2353. A fost utilizat un anod de Cu la 30kV, 10 mA, etaj de mostră standard rotativ (5/min) cu oprirea fasciculului și monocromatizare cu un filtru K β (0,59% Ni). Fantele care sunt utilizate sunt fante cu divergență fixată 1,0mm (=0,61°), fantă Soller axială primară de 2,5° și fantă Soller axială secundară de 2,5°. Detectorul este un detector liniar LYNXEYE cu deschiderea detectorului cu fantă de primire de 5°. Suportul standard al mostrei (0,1mm cavitate în (510) cașetă de siliciu) are o contribuție minimă la semnalul de fundal. Condițiile de măsurare: interval de scanare 5 -45° 2 θ , rotație mostră 5 rpm,

0,5s/etapă, 0,010°/etapă, detector cu fantă de 3,0mm; și toate condițiile de măsurare sunt înregistrate în fișierul de control al instrumentului. Software-ul utilizat pentru colectarea datelor este Diffac.Comander v4.0. Analiza datelor este efectuată utilizând software-ul de evaluare Diffac.Eva V4.1. Nici o corecție de fundal sau de netezire nu este aplicată tiparelor.

Datele DSC au fost colectate utilizând următoarea metodă: aproximativ 5 mg din fiecare mostră au fost cântărite într-o tavă DSC de aluminiu și etanșate neermetic cu un capac de aluminiu. Mostra a fost apoi încărcată într-un DSC Perkin-Elmer Jade și menținută la 30°C. Odată ce s-a obținut un răspuns stabil al fluxului termic, mostra a fost apoi încălzită la o temperatură între 200 și 300°C la o rată de scanare de 10°C/min și răspunsul fluxului termic rezultat a fost monitorizat. A fost utilizată o epurare cu heliu de 20 cm³/min. Înainte de analiză, instrumentul a fost verificat în ceea ce privește fluxul termic utilizând un standard de indiu.

Datele referitoare la sorbția de vapori gravimetrică (GVS) au fost colectate utilizând următoarea metodă: aproximativ 10 mg de mostră au fost plasate într-o tavă de echilibru al sorbției de vapori cu plasă de sârmă și încărcate într-o balanță de sorbție a vaporilor 'IgaSorp' (Hiden Analytical Instruments). Mostra a fost apoi uscată prin menținerea unui mediu cu umiditate 0% până când nu s-a mai înregistrat nici o altă modificare a greutateii. Ulterior, mostra a fost apoi supusă la un profil de creștere de la 0 - 90 % RH cu incremente de 10 % RH, menținând mostra în fiecare etapă până când a fost atinsă echilibrarea (finalizarea etapei 99%). După atingerea echilibrării, % RH din aparat a fost crescut la etapa următoare și procedura de echilibrare repetată. După terminarea ciclului de sorbție, mostra a fost apoi uscată utilizând aceeași procedură. A fost apoi monitorizată modificarea greutateii în timpul ciclurilor de sorbție/desorbție, permițând să fie determinată natura higroscopică a mostrei.

Datele referitoare la Analiza Termică Simultană (STA) au fost colectate utilizând următoarea metodă: aproximativ 5 mg de mostră au fost cântărite cu precizie într-un creuzet ceramic și au fost plasate în camera analizorului Perkin-Elmer STA 600 TGA/DTA la temperatura ambiantă. Moștra a fost apoi încălzită la o rată de 10°C/min, de obicei de la 25°C până la 300°C, timp în care a fost monitorizată modificarea greutății precum și semnalul DTA. Gazul de purjare utilizat a fost azot la un debit de 20 cm³/min.

Exemple sintetice

Exemplul 1

A. 1-(4-Hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă

4-(Clorometil)benzilalcool (5,0 g, 31,93 mmol) a fost dizolvat în acetonă (150 mL). S-au adăugat 2-hidroxipiridină (3,64 g, 38,3 mmol) și carbonat de potasiu (13,24 g, 95,78 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 3 ore timp după care solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul preluat în cloroform (100 mL). Această soluție a fost spălată cu apă (30 mL), saramură (30 mL), uscată (Na₂SO₄) și evaporată *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (siliciu), eluent 3% MeOH / 97% CHCl₃, pentru a da un solid alb identificat ca 1-(4-hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă (5,30g, 24,62mmol, randament 77%).

$$[M+Na]^+ = 238$$

B. 1-(4-Clorometil-benzil)-1H-piridin-2-onă

1-(4-Hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-ona (8,45 g, 39,3 mmol), DCM uscat (80 mL) și trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmol) au fost răcite într-o baie de gheață. S-a adăugat clorură de metansulfonil (3,95 ml, 51,0 mmol) și s-a agitat în baie cu gheață timp de 15 min. Baia cu gheață a fost îndepărtată și agitarea a continuat la rt peste noapte. Amestecul de reacție a fost partiționat între DCM (100 mL) și soluție apoasă saturată de NH₄Cl (100 mL). Stratul apos a fost extras cu DCM suplimentar (2 × 50 mL) și organicele combinate spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a da 1-(4-clorometil-benzil)-1H-piridin-2-onă (8,65 g, 36,6 mmol, randament 93%) ca solid galben pal.

$$[MH]^+ = 234,1$$

C. 3-(Metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil

S-a adăugat carbonat de potasiu (519 mg, 3,76 mmol) la o soluție de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil (320 mg, 1,88 mmol; CAS nr. 318496-66-1 (sintetizat în conformitate cu metoda descrisă în WO 2012/009009)) și 1-(4-(clorometil)benzil)piridin-2(1H)-onă (527 mg, 2,26 mmol) în DMF (5 mL) și s-a încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (50 mL) și spălat cu saramură (2 × 100 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și redus *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (40 g coloană, 0-100% EtOAc în izohexani) pentru a da doi regioizomeri. Al doilea izomer de pe coloană a fost colectat pentru a da 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil (378 mg, 1,01 mmol, randament 53,7%) ca gumă incoloră.

$$[MH]^+ = 368,2$$

D. Acid 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic

La 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilatul de metil (3,77 g, 10,26 mmol) în THF (5 mL) și MeOH (5 mL) s-au adăugat 2M soluție de NaOH (15,39 ml, 30,8 mmol) și s-a agitat la rt peste noapte. S-a adăugat 1M HCl (50 mL) și a fost extras cu EtOAc (50 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (50 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și redus *in vid* pentru a da acidul 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (1,22 g, 3,45 mmol, 33,6 % randament) ca pulbere albă.

$[MH]^+ = 354,2$

E. 3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitril

La o fiolă mare la microunde, s-a adăugat cianură de cupru (I) (1,304 g, 14,56 mmol) la o soluție de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxipiridină (1 g, 4,85 mmol) în DMF (5 mL). Eprubeta de reacție a fost etanșată și încălzită la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și EtOAc (20 mL). Suspensia groasă a fost sonicată și a necesitat apă suplimentară (40 mL) și EtOAc (2 × 50 mL) cu sonicare pentru a rupe solidul precipitat. Straturile combinate au fost filtrate printr-un dop de celite și stratul organic izolat, spălat cu saramură (50 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și solventul îndepărtat sub presiune redusă pentru a da un solid verde pal identificat ca compusul dorit 3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitril (100 mg, 0,578 mmol, randament 12%).

F. Ester terț-butil al acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic

3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilul (100 mg, 0,578 mmol) a fost dizolvat în metanol anhidru (10 mL, 247 mmol) și s-a adăugat hexahidrat de clorură de nichel (14 mg, 0,058 mmol) urmat de dicarbonat de di-terț-butil (255 mg, 1,157 mmol). Soluția verde pal rezultată a fost răcită într-o baie de sare cu gheață la -5°C și apoi s-a adăugat în porții borohidru de sodiu (153 mg, 4,05 mmol) menținând temperatura reacției la -0°C. Soluția maro închis a fost lăsată să se agite la 0°C și lăsată să se încălzească încet la rt și apoi lăsată să se agite la rt timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost evaporat la sec la 40°C pentru a da un reziduu negru care a fost diluat cu DCM (10 mL) și spălat cu carbonat acid de sodiu (10 mL). S-a format o emulsie astfel încât organicele au fost separate *printr-un* cartuș de separare al fazelor și concentrate. Lichidul brut a fost purificat prin cromatografie eluând cu EtOAc/izo-hexan pentru a da compusul din titlu, esterul terț-butil al acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic ca ulei galben clar (108 mg, randament 62%).

$[MH]^+ = 257$

G. Sare clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină

Esterul terț-butil al acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic (108mg, 0,358mmol) a fost preluat în izo-propil alcool (1 mL) și apoi s-a adăugat HCl (6N în izo-propil alcool) (1 mL, 0,578 mmol) la rt și a fost lăsat să se agite la 40°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și apoi triturat cu eter, sonicat și apoi decantat pentru a da o cremă solidă colorată (75 mg, randament 55%) identificată ca sare clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină.

$[MH]^+ = 157$

H. N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma A)

Acidul 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (825 mg, 2,34 mmol) și sarea clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină (450 mg, 2,34 mmol) au fost dizolvate în DCM în timp ce au fost răcite la 0°C. S-au adăugat clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (627,0 mg, 3,27 mmol), HOBt (378,8 mg, 2,80 mmol) și trietilamină (1,63 mL, 1182 mmol) în timp ce au fost agitate, amestecul a fost lăsat să se încălzească la rt și agitarea a continuat timp de 20 ore. S-a adăugat cloroform (50 mL), amestecul a fost spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată și redus *in vid*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie eluând cu metanol/DCM. Solidul rezultat a fost dizolvat în MeCN fierbinte, lăsat să se răcească și precipitat, și solidul rezultat a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost redus *in vid* apoi congelat uscat din MeCN/apă pentru a da compusul din titlu ca solid alb (720 mg, randament 62%).

$[MH]^+ = 492,0$

RMN (CD_3OD) δ : 3,41 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,65 (2H, s), 4,72 (2H, d, $J=2,3Hz$), 5,24 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,44 (1H, td, $J = 1,4, 6,8Hz$), 6,62 (1H, d, $J = 9,0Hz$), 7,18-7,22 (1H, m), 7,31-7,38 (4H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,75 (1H, dd, $J = 1,9, 7,1Hz$), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 5,6Hz$) ppm.

O difractogramă XRPD a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei (Forma A) este prezentată în Figura 1b. Forma A a fost găsită ca fiind în cea mai mare parte amorfă.

Exemplul 2 - N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 1)

Acidul 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (825 mg, 2,34 mmol) și sarea clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină (450 mg, 2,34 mmol) au fost dizolvate în DCM în timp ce au fost răcite la 0°C. S-au adăugat clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (627,0 mg, 3,27 mmol), HOBt (378,8 mg, 2,80 mmol) și trietilamină (1,63 mL, 1182 mmol) în timp ce s-au agitat, amestecul a fost lăsat să se încălzească la rt și agitarea a continuat timp de 20 ore. S-a adăugat cloroform (50 mL), amestecul a fost spălat cu $aHCO_3$ (apoasă) saturată și redus *in vid*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie eluând cu metanol/DCM. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și solidul rezultat triturat cu dietil eter. Solidele rezultate au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu.

O difractogramă XRPD a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei (Forma 1) este prezentată în Figura 2a.

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [$^{\circ}2\theta$.]	Rel. Int. [%]
1	4,436	32,36
2	5,0471	58,74
3	10,2255	43,07
4	11,2061	48,44
5	12,0101	16,4
6	12,5494	37,17
7	13,165	67,26
8	14,4984	38,94
9	15,8919	23,54
10	16,2983	34,56
11	17,4492	36,63
12	17,8564	71,49
13	18,6888	21,9
14	20,285	26,12

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
15	21,1598	100
16	22,04	87,76
17	22,5857	36,38
18	23,4408	14,33
19	24,3045	31,11
20	25,1655	78,97
21	25,3728	93,91
22	26,4946	56,79
23	27,991	76,91
24	28,7495	22,99
25	30,7611	13,4
26	32,413	17,2
27	37,2144	14,13
28	38,1171	14,14

Analiză Termică Simultană (STA)

Datele STA pentru Forma 1 sunt prezentate în Figura 3.

Calorimetrie cu scanare diferențială (DSC)

Datele DSC pentru Forma 1 sunt prezentate în Figura 4.

Sorbție de vapori gravimetrică (GVS)

Datele GVS pentru Forma 1 sunt listate în tabelul de mai jos și prezentate în Figura 5.

%-RH	%-g (bază uscată)
0,0335	0,047222
9,9791	0,229954
20,0169	0,354118
30,0091	0,712554
39,9998	0,825004
49,991	1,206867
59,9808	1,698837
70,0195	1,912025
80,0136	2,186122
90,0039	3,226288

%-RH	%-g (bază uscată)
85,0063	2,546901
75,0151	2,115841
64,9759	1,86517
54,9837	1,684781
44,9954	1,525476
35,0052	1,017107
25,0135	0,70084
15,0203	0,501709
4,9801	0,126875
0,0335	0,000368

Studii de suspensie

Forma 1 (20 mg) a fost suspendată în 90/10 IPA/apă (200µL sau 300µL) și agitată la temperatura ambiantă timp de 72 ore. Supernatantul a fost evaporat mai degrabă decât filtrat din cauza volumului mic și solidul rezultat a fost examinat prin XRPD (Figura 6). XRPD rezultat (Figura 6) a fost diferit de cel din Figura 2a care a indicat că baza liberă probabil are o tendință de a forma hidrați.

Solubilitate apoasă vizuală

Forma 1 (10mg) a fost cântărită într-o fiolă de sticlă și a fost adăugată apă în porții de 100µL până la 3mL apoi în porții de 1mL. Solubilitatea a fost evaluată vizual după o scurtă perioadă de echilibrare.

Forma 1 nu a dat nici o indicație că se dizolvă deloc în 20mL apă (<< 0,5mg/mL).

Exemplul 3 - N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 1)

Acidul 3-(metoximetil)-1-4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4- carboxilic (825 mg, 2,34 mmol) și sarea clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină (450 mg, 2,34 mmol) au fost dizolvate în DCM în timp ce au fost răcite la 0°C. S-au adăugat clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (627,0 mg, 3,27 mmol), HOBt (378,8 mg, 2,80 mmol) și trietilamină (1,63 mL, 1182 mmol) în timp ce au fost agitate, amestecul a fost lăsat să se încălzească la rt și agitarea a continuat timp de 20 ore. S-a adăugat cloroform (50 mL), amestecul a fost spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată și redus *in vid*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie eluând cu metanol/DCM. Solidul rezultat a fost dizolvat în MeCN fierbinte, lăsat să se răcească și precipitat, și solidele rezultate au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu ca solid alb (130 mg, randament 11%).

O difractogramă XRPD (înregistrată utilizând Metoda B) a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei (Forma 1) este prezentată în Figura 2b. Difractograma XRPD (Figura 2b) a solidelor izolate a confirmat că acestea au fost de aceeași formă polimorfică ca Forma 1 (**Exemplul 2**) (Figura 2a).

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	4,3928	34,22
2	11,108	43,43
3	12,4938	29,35
4	13,1205	36,63
5	13,3366	100
6	14,4197	49,36
7	15,5175	14,68
8	15,8379	17,4
9	16,2139	51,86
10	17,3752	44,76
11	17,7813	72,85
12	18,6993	39,41
13	20,2369	23,49
14	21,126	95,26
15	22,012	39,31
16	22,5384	38,64
17	23,3774	25,27
18	24,2866	80,45
19	24,7288	52,68
20	25,0623	70,87
21	25,9156	37,33
22	26,5143	48,56
23	27,9517	49,02
24	28,7252	17,67
25	30,7541	34,12
26	34,8799	20,8
27	37,1548	15,95
28	38,1305	28

Exemplul 4 - N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 1)

Acidul 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (61 g, 0,173 mol) a fost dizolvat în DMF (400 mL) și s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (27,99 g, 0,173 mol) în porții. Odată ce adăugarea a fost completă, reacția a fost încălzită până la 50°C timp de 2 ore. S-a adăugat C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină (26,95 g, 0,173 mol) la amestecul de reacție în porții. Reacția a fost încălzită până la 50°C peste noapte. Reacția a fost

răcită la rt și adăugată în picătură la un amestec 3:1 de apă și NaHCO_3 (apoasă) saturată (4000 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 30 min înainte de izolarea solidelor prin filtrare. Solidele au fost spălate cu apă (2×500 mL) înainte de uscarea într-un cuptor cu vid pentru a da 119 g de produs brut. Produsul brut a fost combinat cu două alte loturi separate (începând cu 0,173 mol și respectiv 0,0874 moli de materie primă acid) și suspendat împreună în IPA (1400 mL) și încălzit la reflux. S-au adăugat porții suplimentare de IPA până când tot materialul s-a dizolvat la reflux (un total de 2000 mL IPA adăugați). Soluția a fost menținută la reflux timp de 30 min înainte de a fi răcită la rt. Amestecul a fost răcit în continuare cu o baie de apă/gheață timp de 30 min înainte ca produsul să fie colectat prin filtrare. Solidele au fost spălate cu IPA și uscate pentru a da 167,2 g de produs din titlu (randament 78,5%).

$[\text{MH}]^+ = 491,9$

Spectrul RMN (CD_3OD) conform cu spectrul RMN din **Exemplul 1**.

O difractogramă XRPD (înregistrată utilizând Metoda B) a solidelor izolate (Figura 2c) a confirmat că acestea au fost de aceeași formă polimorfică ca Forma 1 (**Exemplul 2** și **Exemplul 3**) (Figurile 2a și 2b).

Date de stabilitate

O mostră a Formei 1 a fost ambalată în pungi duble de polietilenă și etanșată într-o sticlă HDPE și depozitată în condiții de 25°C/60%RH. Mostra a fost reanalizată după 1 lună și 3 luni prin XRPD (utilizând Metoda B). Datele sunt prezentate în Figura 46. Nu s-a observat nici o modificare în difractograma XRPD când mostra a fost depozitată la 25°C/60%RH fie după 1 lună sau fie după 3 luni.

Teste suplimentare pe mostra Formei 1 depozitată la 25°C/60%RH au fost efectuate cum s-a descris în tabelul mai jos:

		Intervale de testare		
Test		Inițială	1 lună	3 luni
Aspect		Solid alburii	Solid alburii	Solid alburii
Identitate prin raport de retenție		1,00	1,00	1,00
Puritate prin HPLC (% arie)		99,70	99,62	99,70
Total impurități (% arie)		0,30	0,38	0,30
Test prin HPLC (pe o bază anhidră și fără solvent) (% g/g)		101,0	99,5	99,6
Test HPLC (pe o bază „așa cum este”) (% g/g)		100,9	99,4	99,5
Apă prin analiză Karl Fischer (% g/g)		< 0,1	< 0,1	< 0,1
Polimorfă prin XRPD	Conform cu standardul de referință (Forma 1)	Conform cu standardul de referință (Forma 1)	Conform cu standardul de referință (Forma 1)	Conform cu standardul de referință (Forma 1)
Tvârf DSC (°C)	152,9	152,4	152,2	
Tdebut DSC (°C)	151,3	151,1	150,8	

O a doua mostră a Formei 1 a fost ambalată în pungi duble de polietilenă și etanșată într-o sticlă HDPE și depozitată sub condiții accelerate de stabilitate de 40°C/75%RH. Mostra a fost reanalizată după 1 lună și 3 luni prin XRPD (utilizând Metoda B). Datele sunt prezentate în Figura

47. Nu s-a observat nici o modificare în difractograma XRPD când mostra a fost depozitată la 40°C/75%RH fie după 1 lună sau fie după 3 luni.

Teste suplimentare pe mostra Formei 1 depozitată la 40°C/75%RH au fost efectuate cum s-a descris în tabelul mai jos:

		Intervale de testare		
Test		Inițială	1 lună	3 luni
Aspect		Solid alburui	Solid alburui	Solid alburui
Identitate prin raport de retenție		1,00	1,00	1,00
Puritate prin HPLC (% arie)		99,70	99,57	99,71
Total impurități (% arie)		0,30	0,43	0,29
Test prin HPLC (pe o bază anhidră și fără solvent) (% g/g)		101,0	99,5	100,0
Test HPLC (pe o bază „așa cum este”) (% g/g)		100,9	99,4	99,9
Apă prin analiză Karl Fischer (% g/g)		< 0,1	< 0,1	0,1
Polimorfă prin XRPD	Conform cu standardul de referință (Forma 1)	Conform cu standardul de referință (Forma 1)	Conform cu standardul de referință (Forma 1)	Conform cu standardul de referință (Forma 1)
Tvârf DSC (°C)	152,9	152,3	152,5	
Tdebut DSC (°C)	151,3	151,1	150,6	

Exemplul 5 N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 2)

N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida (19,5 mg) în 90/10 IPA/apă (100 µL) a fost încălzită pentru a dizolva solidul, filtrând dacă este necesar. Soluția rezultată a fost răcită prin scufundarea soluției calde într-o baie cu azot lichid. Mostra a fost apoi transferată într-un congelator. Solidele rezultate au fost izolate pentru a da N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida (Forma 2).

O difractogramă XRPD a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei (Forma 2) este prezentată în Figura 7.

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	4,15	44,3
2	4,7421	100
3	9,463	55,02
4	10,8936	56,48
5	11,4363	21,16

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
6	14,2897	27,16
7	15,28	27,17
8	15,7912	20,99
9	18,6355	15,82
10	19,8599	41,02
11	21,389	20,04
12	21,9376	60,77
13	22,9962	20,48
14	23,6679	39
15	25,0948	29,42
16	26,465	33,13
17	29,2936	14,19

Exemplul 6 - N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 3)

O suspensie de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (30 mg) în 50/50 metanol/apă (100 µL) a fost maturată prin ciclarea temperaturii timp de 2 zile. Solidele rezultate au fost izolate pentru a da N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 3).

O difractogramă XRPD a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei (Forma 3) este prezentată în Figura 8.

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5,0236	100
2	10,0456	33,5
3	10,1526	38,94
4	12,6705	6,8
5	14,8188	2,96
6	15,2588	2,89
7	16,3621	5,53
8	17,5026	3,79
9	19,792	2,31
10	20,0456	3,56

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
11	20,6393	2,71
12	24,1662	2,7
13	25,6434	1,49
14	26,8451	8,57
15	27,6821	1,13
16	35,3459	3,38

Exemplul 7 - N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 4)

O suspensie de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (20 mg) în 50/50 metanol/apă (100 µL) a fost încălzită. Nu întregul solid s-a dizolvat și prin urmare amestecul a fost filtrat. Filtratul a fost lăsat să se evapore sub azot pentru a da N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 4).

O difractogramă XRPD a N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei (Forma 4) este prezentată în Figura 9.

Exemplul 8 până la Exemplul 20 – DATE DE ANALIZĂ ALE SĂRII

A fost efectuată o analiză a sării de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă și s-au înregistrat difractogramele XRPD ale produselor.

Dacă contraionul a fost un solid (acid p-toluensulfonic, acid etandisulfonic și acid benzen sulfonic), N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida (~ 15mg) a fost cântărită într-o fiolă cu ~ 1,1 echivalenți de contraioni ca amestec fizic solid. S-au adăugat 150 µL de solvent adecvat. Dacă contraionul a fost un lichid (5M acid clorhidric, 6M acid sulfuric, 85% acid ortofosforic, acid metan sulfonic) volumul adecvat corespunzător la ~ 1,1 echivalenți a fost adăugat la N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (~ 15mg) în solventul ales (150µL) (majoritatea suspensie).

Amestecul a fost agitat bine cu mâna. Toate suspensiile sau soluțiile au fost apoi ciclitate termic între temperatura ambientală și 40°C timp de ~ 18-24 ore.

Dacă a fost prezent suficient solid, supernatantul a fost decantat, dacă a fost posibil, și solidul uscat prin evaporare. Dacă s-a observat o soluție, solventul a fost lăsat să se evapore sub azot apoi uscat. Orice solide au fost examinate prin XRPD.

Exemplul 8 Clorhidrat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 5)

Obținut utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este EtOAc sau MeCN. Acidul este 5M acid clorhidric.

O difractogramă XRPD a Formei 5 este prezentată în Figura 10.

Exemplul 9 Clorhidrat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 6)

Obținut utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este acetonă. Acidul este 5M acid clorhidric.

O difractogramă XRPD a Formei 6 este prezentată în Figura 11.

Exemplul 10 Clorhidrat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 7)

Obținut utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este THF. Acidul este 5M acid clorhidric.

O difractogramă XRPD a Formei 7 este prezentată în Figura 12.

Exemplul 11 – Sare sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 8)

Obținută utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este acetonă sau MeCN. Acidul este 6M acid sulfuric.

O difractogramă XRPD a Formei 8 este prezentată în Figura 13.

Exemplul 12 - Sare fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 9)

Obținută utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este acetonă. Acidul este 85% acid ortofosforic.

O difractogramă XRPD a Formei 9 este prezentată în Figura 14.

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	4,4532	29,03
2	6,8089	6,4
3	7,2372	15,96
4	9,5928	22,07
5	10,0927	22,55
6	13,4475	31,38
7	14,4842	31,22
8	16,2685	77,62
9	17,2526	75,29
10	17,767	44,33
11	18,9329	76,89
12	19,2954	47,63
13	19,7409	29,56
14	20,4598	100
15	21,1934	38,24

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
16	22,9919	68,51
17	23,6995	54,45
18	25,4212	55,32
19	27,1889	44,13

Exemplul 13 - Sare fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 10)

Obținută utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este EtOAc. Acidul este 85% acid ortofosforic.

O difractogramă XRPD a Formei 10 este prezentată în Figura 15.

Exemplul 14 Sare fosfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 11)

Obținută utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este THF. Acidul este 85% acid ortofosforic.

O difractogramă XRPD a Formei 11 este prezentată în Figura 16.

Exemplul 15 Mesilat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 12)

Obținut utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este THF. Acidul este acid metan sulfonic.

O difractogramă XRPD a Formei 12 este prezentată în Figura 17.

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	4,9941	51,33
2	6,7123	7,1
3	10,0046	14,02
4	13,7899	14,91
5	14,7949	30,6
6	15,464	5,41
7	16,426	10,73
8	19,1813	31,02
9	20,3174	56,5
10	21,4928	32,46
11	23,2555	100
12	23,9691	26,22

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
13	25,0137	12,94
14	26,1511	33,19
15	27,6423	14,16
16	28,8844	14,26
17	29,6868	4,92
18	30,6702	9,54
19	32,9271	4,06

Exemplul 16 Mesilat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-((4-[(2-oxopiridin-1 il)metil]fenil)metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 13)

Obținut utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este acetonă. Acidul este acid metan sulfonic.

O difractogramă XRPD a Formei 13 este prezentată în Figura 18.

Exemplul 17 Tosilat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-((4-[(2-oxopiridin-1 il)metil]fenil)metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 14)

Obținut utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este acetonă, EtOAc, THF sau MeCN. Acidul este acid p-toluensulfonic.

O difractogramă XRPD a Formei 14 este prezentată în Figura 19.

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	4,9848	100
2	9,6143	25,67
3	12,7816	8,72
4	13,746	27,51
5	14,9399	14,77
6	16,3881	12,36
7	17,7628	37,11
8	18,7538	21,38
9	19,0483	19,01
10	20,058	29,04
11	21,0667	15,21
12	21,8804	11,45
13	23,2525	43,04
14	23,5975	35,45

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
15	24,2188	30,99
16	25,1144	13,88
17	28,6941	19,47
18	29,7918	7,64

Exemplul 18 Sare de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 15)

Obținută utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este acetonă sau EtOAc. Acidul este acid etandisulfonic.

O difractogramă XRPD a Formei 15 este prezentată în Figura 20.

Exemplul 19 Sare de edisilat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 16)

Obținută utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este THF sau MeCN. Acidul este acid etandisulfonic.

O difractogramă XRPD a Formei 16 este prezentată în Figura 21.

Exemplul 20 Besilat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1 il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 17)

Obținut utilizând metoda de analiză a sării descrisă mai sus când solventul este acetonă, EtOAc, THF sau MeCN. Acidul este acid benzensulfonic.

O difractogramă XRPD a Formei 17 este prezentată în Figura 22.

Tabelul poziției de vârf:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5,3346	100
2	9,7624	59,63
3	10,6521	9,96
4	12,7094	6,69
5	14,2147	7,84
6	14,9024	31,52
7	15,5992	5,61
8	16,3806	26,39
9	17,4003	20,58
10	19,2425	50,9
11	19,9071	58,63
12	20,9547	19,07

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
13	21,7211	13,78
14	22,261	24,2
15	23,1455	44,91
16	23,5866	19,8
17	24,5696	86,07
18	25,101	10,78
19	25,8617	22,03
20	26,6751	5,56
21	28,6473	10,33
22	29,1826	10,1
23	30,105	12,42
24	31,4456	4,01
25	38,5373	4,52

Exemplul 21 până la Exemplul 25 – EXPERIMENTE DE SCALARE

Exemplul 21 Clorhidrat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 18)

N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida (200mg) a fost încălzită în MeCN (2mL) astfel încât solidul s-a dizolvat. Câteva cristale din mostra primară analizată (Forma 5) au fost adăugate la soluția caldă urmate de 5M acid clorhidric (90μL), au fost adăugate și amestecate bine. S-a separat un solid uleios și amestecul a fost ultrasonicat timp de ~ 1 min și produsul a fost răzuit cu o spatulă. Suspensia rezultată a fost ciclată termic între 40°C și temperatura ambiantă peste noapte (18 - 24 ore). Produsul a fost acumulat și s-a adăugat MeCN (1mL) pentru a se mobiliza înainte ca produsul să fie filtrat, spălat cu MeCN (2 x 1mL) și uscat într-un cuptor cu vid la 50°C timp de ~ 24 ore la greutate constantă. (Randament 122mg)

Un spectru RMN al produsului izolat în d6-DMSO este prezentat în Figura 23.

O difractogramă XRPD a produsului izolat (sus) suprapusă cu Forma 5 (**Exemplul 8**) (jos) este prezentată în Figura 24. Difractogramele XRPD au arătat că produsul izolat (Forma 18) a fost o formă polimorfică diferită de cea a Formei 5.

Tabelul poziției de vârf pentru Forma 18:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5,5212	100
2	7,2946	31,59
3	8,5234	46,13
4	11,6264	77,11

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
5	13,2243	35,95
6	14,6627	13,33
7	15,9994	10,62
8	17,0327	53,91
9	18,9939	47,87
10	20,6054	24,18
11	21,7408	18,27
12	22,8017	71,36
13	23,7665	40,19
14	26,1807	46,6
15	28,1871	19,34
16	29,3436	16,04
17	30,6655	11,07

Analiză Termică Simultană (STA)

Datele STA pentru Forma 18 sunt prezentate în Figura 25.

Calorimetrie cu scanare diferențială (DSC)

Datele DSC pentru Forma 18 sunt prezentate în Figura 26.

Sorbția vaporilor gravimetrică (GVS)

Datele GVS pentru Forma 18 sunt listate în tabelul de mai jos și prezentate în Figura 27.

%-RH	%-g (bază uscată)
0,034	0,000338
9,9796	0,236408
20,0179	0,372259
30,0076	0,503656
39,9983	0,661778
49,99	0,924572
59,9827	9,109051
70,02	9,603459
80,0151	13,9262
90,0014	66,83245
85,0058	40,15885

%-RH	%-g (bază uscată)
75,0166	24,50478
64,9759	17,33807
54,9871	12,7659
44,9765	9,623504
35,0013	7,124732
25,013	4,993427
15,0213	3,447841
4,9816	2,227407
0,0335	0,349988

Studii de suspensie

Forma 18 (20 mg) a fost suspendată în 90/10 IPA/apă (200µL sau 300µL) și agitată la temperatura ambiantă timp de 72 ore. Supernatantul a fost evaporat mai degrabă decât filtrat din cauza volumului mic și solidul rezultat a fost examinat prin XRPD (Figura 28). XRPD rezultate (Figura 28) au arătat că forma rezultată după suspensia cu 90/10 IPA/apă a fost diferită de cea a Formei 18.

Solubilitate apoasă vizuală

Forma 18 (10mg) a fost cântărită într-o fiolă de sticlă și a fost adăugată apă în porții de 100µL până la 3mL apoi în porții de 1mL. Solubilitatea a fost evaluată vizual după o scurtă perioadă de echilibrare.

Forma 18 a părut că se dizolvă inițial în 0,1mL de apă, dar apoi a reprecipitat. Solidul nu s-a mai dizolvat apoi din nou până la 20mL.

Exemplul 22 – Sare sulfat de N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 8)

N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida (200mg) a fost încălzită în acetonitril (2mL) astfel încât solidul s-a dizolvat. S-a adăugat 6M acid sulfuric (75µL) la soluția caldă, s-a amestecat bine și ultrasonicat imediat după amestecare. S-a observat o soluție puțin tulbure cu o cantitate mică de ulei dar nu a precipitat nici un cristal. Câteva cristale din mostra primară analizată au fost adăugate la temperatura ambiantă și solidul a fost acumulat rapid cu ultrasonicare suplimentară. Suspensia rezultată a fost ciclată termic între 40°C și temperatura ambiantă peste noapte (18 - 24 ore). Produsul a fost filtrat, spălat cu MeCN (2 x 1mL) și uscat într-un cuptor cu vid la 50°C timp de ~ 24 ore la greutate constantă. (Randament 133mg).

Un spectru RMN al produsului izolat în d₆-DMSO este prezentat în Figura 29.

O difractogramă XRPD a produsului izolat (sus) suprapusă cu mostra analizată a Formei 8 (**Exemplul 11**) (jos) este prezentată în Figura 30. Difractogramele XRPD au arătat că forma polimorfică a produsului izolat a fost aceeași cu forma polimorfică a mostrei analizate a Formei 8. (**Exemplul 11**).

Tabelul poziției de vârf pentru Forma 8:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5,095	31,62
2	7,4926	14,43
3	11,3026	10,33
4	12,0297	35,43
5	12,6152	14,36
6	13,2265	22,14
7	14,7487	13,8
8	15,1698	33,09
9	16,6928	11,02
10	17,8991	21,59
11	18,2272	22,27
12	19,2643	26,73
13	19,8687	38,21
14	20,1287	100
15	22,2453	32,59
16	22,7734	30,97
17	24,391	86,73
18	25,7855	29,06
19	27,3382	16,22
20	28,9485	9,94
21	30,1898	18,8
22	32,6891	11,46
23	33,9683	4,92

Analiză Termică Simultană (STA)

Datele STA pentru Forma 8 sunt prezentate în Figura 31.

Calorimetrie cu scanare diferențială (DSC)

Datele DSC pentru Forma 8 sunt prezentate în Figura 32.

Sorbție de vapori gravimetrică (GVS)

Datele GVS pentru Forma 8 sunt listate în tabelul de mai jos și prezentate în Figura 33.

%-RH	%-g (bază uscată)
0,034	0,039462

%-RH	%-g (bază uscată)
9,9777	0,440403
20,0179	0,616343
30,0076	0,777058
39,9993	0,638336
49,9891	0,873486
59,9817	1,213525
70,0229	2,0577
80,0122	3,989659
90,0029	14,16036
85,0092	6,295491
75,017	3,436462
64,9744	1,643225
54,9837	0,949614
44,9949	0,563899
35,0037	0,245853
25,011	0,394726
15,0203	0,228936
4,9806	0,078372
0,0335	0,000552

Studii de suspensie

Forma 8 (20 mg) a fost suspendată în 90/10 IPA/apă (200µL sau 300µL) și agitată la temperatura ambiantă timp de 72 ore. Supernatantul a fost evaporat mai degrabă decât filtrat din cauza volumului mic și solidul rezultat a fost examinat prin XRPD (Figura 34). Nu a existat nici o modificare în tiparul cu raze X după suspensia în 90/10 IPA/apă.

Solubilitate apoasă vizuală

Forma 8 (10mg) a fost cântărită într-o fiolă de sticlă și a fost adăugată apă în porții de 100µL până la 3mL apoi în porții de 1mL. Solubilitatea a fost evaluată vizual după o scurtă perioadă de echilibrare.

Forma 8 s-a dizolvat complet în 0,1mL of apă (~ >> 100mg/mL).

Exemplul 23 – Sulfat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1 il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 8)

N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida (2,00 g, 4,07 mmol) a fost agitată în MeCN (25 mL). Amestecul a fost încălzit la 65°C și menținut la această temperatură până când toată materia primă s-a dizolvat. La soluția caldă, s-a adăugat 6M acid sulfuric apos (0,75 mL, 4,5 mmol). Amestecul a fost agitat viguros și s-a format un solid alb. Amestecul a fost răcit la rt și solidele au

fost izolate prin filtrare, spălate cu porții mici de MeCN. Solidele au fost uscate timp de 24 ore la 45°C pentru a da compusul din titlu (2,6 g).

$$[\text{MH}]^+ = 491,5$$

RMN (CD_3OD) δ : 3,40 (3H, s), 4,26 (3H, s), 4,67 (2H, s), 4,82 (2H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,42-6,48 (1H, m), 6,61 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 7,30 și 7,34 (fiecare 2H, fiecare d, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,54-7,62 (1H, m), 7,72-7,80 (2H, m), 8,18 (1H, d, $J = 1,5\text{ Hz}$), 8,54 (1H, d, $J = 6,9\text{Hz}$) ppm.

O difractogramă XRPD (înregistrată utilizând Metodă B) a produsului izolat este prezentată în figura 35. Difractograma XRPD a arătat că forma polimorfică a produsului izolat a fost aceeași cu forma polimorfică a mostrei scalate a Formei 8 în **Exemplul 22**.

Exemplul 24 – Edisilat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Forma 15)

Acidul etan disulfonic hidrat (85mg) și N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida (200mg) au fost cântărite într-o fiolă de sticlă și s-a adăugat acetonă (2mL) la amestecul fizic solid. Suspensia rezultată a fost încălzită dar nu s-a observat nici o dizolvare. După ultrasonicare, amestecul a fost triturat cu o spatulă pentru a disloca forma solidă puțin uleioasă de pe fundul fiolei. Suspensia rezultată a fost ciclată termic între 40°C și temperatura ambiantă peste noapte (18 - 24 ore). Produsul a fost filtrat, spălat cu acetonă (2 x 1mL) și uscat într-un cuptor cu vid la 50°C timp de ~ 24 ore la greutate constantă. (Randament 158mg).

Un spectru RMN al produsului izolat în $\text{d}_6\text{-DMSO}$ este prezentat în Figura 36.

O difractogramă XRPD a produsului izolat (sus) suprapusă cu mostra analizată a Formei 15 (**Exemplul 18**) (jos) este prezentată în Figura 37. Difractogramele XRPD au indicat că produsul izolat nu a fost la fel de cristalin ca mostra primară analizată (Forma 15, **Exemplul 18**) cum s-a dezvoltat prin intensitatea maximelor, dar tiparul a fost consistent cu cel obținut în analiza primară (**Exemplul 18**).

Tabelul poziției de vârf pentru Forma 15:

Nr.	Poz. [$^{\circ}2\theta$.]	Rel. Int. [%]
1	5,1425	9,55
2	7,711	30,18
3	9,8944	8,48
4	10,2988	37,76
5	12,0881	11,57
6	13,4235	25,73
7	14,4371	27,45
8	15,6664	26,3
9	18,3462	100
10	19,4459	84,42
11	20,6911	65,05

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
12	21,9894	18,54
13	23,2278	23,94
14	24,1041	62,77
15	25,0706	64,44
16	25,6886	68,88
17	26,2107	27,72
18	28,2107	41,92
19	30,7149	38,27
20	32,0375	20,74
21	37,3892	11,25
22	32,9803	16,23
23	34,1795	26,32

Analiză Termică Simultană (STA)

Datele STA pentru Forma 15 sunt prezentate în Figura 38.

Calorimetrie cu scanare diferențială (DSC)

Datele DSC pentru Forma 15 sunt prezentate în Figura 39.

Studii de suspensie

O încercare de a prepara o suspensie apoasă prin amestecarea Formei 15 (20mg) și apei deionizate (200μL) timp de 72 ore a condus la dizolvarea completă a mostrei.

Forma 15 (20 mg) a fost suspendată în 90/10 IPA/apă (200μL sau 300μL) și agitată la temperatura ambiantă timp de 72 ore. Supernatantul a fost evaporat mai degrabă decât filtrat din cauza volumului mic și solidul rezultat a fost examinat prin XRPD (Figura 40). Nu au fost diferențe în tiparul cu raze X după suspensia în 90/10 IPA/apă.

Solubilitate apoasă vizuală

Forma 15 (10mg) a fost cântărită într-o fiolă de sticlă și a fost adăugată apă în porții de 100μL până la 3mL apoi în porții de 1mL. Solubilitatea a fost evaluată vizual după o scurtă perioadă de echilibrare.

Forma 15 s-a dizolvat complet în 0,1mL de apă ($\sim >> 100\text{mg/mL}$) și apoi s-a repetat utilizând chiar mai puțină apă în 0,05mL ($> 200\text{mg/mL}$).

Exemplul 25 – Edisilat de N-[(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-[(4-[(2-oxopiridin-1 il)metil]fenil)metil]pirazol-4-carboxamidă (Forma 16)

Acidul etan disulfonic hidrat (85mg) și N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-[(4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil)metil]pirazol-4-carboxamida (200mg) au fost cântărite într-o fiolă de sticlă și s-a adăugat acetoneitril (2mL) la amestecul fizic solid. Suspensia rezultată a fost încălzită și majoritatea solidului s-a dizolvat cu excepția unui singur aglomerat de acid. Cristalele au precipitat la temperatură mai ridicată înainte de a se obține o soluție complet clară. Produsul puțin uleios a fost ultrasonicat și triturat cu o spatulă și uleiul rămas s-a solidificat și dispersat. Suspensia rezultată a fost ciclată termic între 40°C și temperatura ambiantă peste

noapte (18 - 24 ore). Produsul a fost filtrat, spălat cu acetonitril (2 x 1mL) și uscat într-un cuptor cu vid la 50°C timp de ~ 24 ore la greutate constantă. (Randament 162mg).

Un spectru RMN al produsului izolat în d6-DMSO este prezentat în Figura 41.

O difractogramă XRPD a produsului izolat (sus) suprapusă cu mostra analizată a Formei 16 (**Exemplul 19**) (jos) este prezentată în Figura 42. Difractogramele XRPD au indicat că produsul izolat nu a fost la fel de cristalin ca mostra primară analizată (Forma 16, **Exemplul 19**) cum s-a dezvăluit prin intensitatea maximelor, dar tiparul a fost consistent cu cel obținut în analiza primară (**Exemplul 19**).

Tabelul poziției de vârf pentru Forma 16:

Nr.	Poz. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5,1694	14,42
2	6,0845	9,76
3	7,7237	13,84
4	10,4192	35,13
5	13,4025	19,6
6	14,5581	18,11
7	16,0635	32,97
8	16,4918	31,4
9	18,4628	59,18
10	19,5103	65,78
11	20,8042	71,86
12	21,4525	52,29
13	22,4337	100
14	22,9305	39,42
15	23,2622	40,85
16	24,1582	82,29
17	25,2037	66,66
18	26,2617	35,09
19	28,2948	19,45
20	29,4186	15,75
21	32,1152	13,58
22	32,9803	16,23
23	34,1795	26,32

Analiză Termică Simultană (STA)

Datele STA pentru Forma 16 sunt prezentate în Figura 43.

Calorimetrie cu scanare diferențială (DSC)

Datele DSC pentru Forma 16 sunt prezentate în Figura 44.

Sorbție de vapori gravimetrică (GVS)

Datele GVS pentru Forma 16 sunt listate în tabelul de mai jos și prezentate în Figura 45.

%-RH	%-g (bază uscată)
0,0335	1,611676
9,9772	2,367329
20,0183	2,626044
30,0066	2,833529
40,0022	3,044856
49,9895	3,350959
59,9808	7,516016
70,0195	9,935387
80,0122	15,98189
89,9044	94,25731
85,0073	57,40449
75,02	33,15955
64,9773	23,21695
54,9876	17,20631
44,9876	12,93879
35,0032	9,563965
25,012	6,541352
15,0203	4,494685
4,9811	2,865548
0,0335	0,00047

Solubilitate apoasă vizuală

Forma 16 (10mg) a fost cântărită într-o fiolă de sticlă și a fost adăugată apă în porții de 100μL până la 3mL apoi în porții de 1mL. Solubilitatea a fost evaluată vizual după o scurtă perioadă de echilibrare.

Forma 16 s-a dizolvat complet în 0,1mL de apă ($\sim >> 100\text{mg/mL}$) și apoi s-a repetat utilizând chiar mai puțină apă în 0,05mL ($> 200\text{mg/mL}$).

Exemplul 26 – Metode biologice

Abilitatea N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei de a inhiba kalikreina plasmatică poate fi determinată utilizând următoarele teste biologice:

Determinarea IC₅₀ pentru kalikreina plasmatică

Activitatea inhibitoare a kalikreinei plasmatice *in vitro* a fost determinată utilizând metode standard publicate (vezi de exemplu Johansen și colab., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori și colab., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher și colab., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Kalikreina plasmatică umană (Protogen) a fost incubată la 25°C cu substrat fluorogenic H-DPro-Phe-Arg-AFC și diferite concentrații ale compusului de testat. Activitatea enzimei reziduale (rata inițială de reacție) a fost determinată prin măsurarea modificării în absorbanta optică la 410nm și a fost determinată valoarea IC₅₀ pentru compusul de testat.

Când a fost testată în acest test, N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida a prezentat o IC₅₀ (Pkal uman) de 3,3 nM.

N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida a fost de asemenea analizată pentru activitate inhibitoare împotriva enzimei înrudite KLK1 utilizând următorul test biologic:

Determinarea IC₅₀ pentru KLK1

Activitatea inhibitoare a KLK1 *in vitro* a fost determinată utilizând metode standard publicate (vezi de exemplu Johansen și colab., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori și colab., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher și colab., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). KLK1 umană (Callbiochem) a fost incubată la 25°C cu substrat fluorogenic H-DVal-Leu-Arg-AFC și diferite concentrații ale compusului de testat. Activitatea enzimei reziduale (rata inițială de reacție) a fost determinată prin măsurarea modificării în absorbanta optică la 410nm și a fost determinată valoarea IC₅₀ pentru compusul de testat.

Când a fost testată în acest test, N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida a prezentat o IC₅₀ (KLK1 umană) de >40000 nM.

N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida a fost de asemenea analizată pentru activitate inhibitoare împotriva enzimei înrudite FXIa utilizând următorul test biologic:

Determinarea % inhibare pentru FXIa

Activitate inhibitoare a FXIa *in vitro* a fost determinată utilizând metode standard publicate (vezi de exemplu Johansen și colab., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori și colab., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher și colab., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). FXIa umană (Enzyme Research Laboratories) a fost incubată la 25°C cu substrat fluorogenic Z-Gly-Pro-Arg-AFC și 40 μM de compus de testat. Activitatea enzimei reziduale (rata inițială de reacție) a fost determinată prin măsurarea modificării în absorbanta optică la 410nm.

Când a fost testată în acest test, N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida a prezentat o % inhibare @ 40 μM (FXIa umană) de 0%.

Exemplul 27 - Farmacocinetici

A fost efectuat un studiu farmacocinetic al N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il) metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidei pentru a evalua farmacocineticele după o singură doză orală la șobolanii Sprague-Dawley masculi. La doi șobolani

le-a fost dată o singură doză po de 5 mL/kg a unei compoziții nominale de 2 mg/mL (10 mg/kg) de compus de testat în vehicul. După dozare, probele de sânge au fost colectate într-o perioadă de 24 ore. Momentele de prelevare au fost 5, 15 și 30 minute apoi 1, 2, 4, 6, 8 și 12 ore. După colectare, probele de sânge au fost centrifugate și fracțiunile de plasmă analizate pentru concentrația de compus de testat prin LCMS.

Datele de expunere orală dobândite din acest studiu pentru N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă sunt prezentate mai jos:

Vehicul	Doză (mg/kg)	po	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)
10% DMSO / 10% cremofor / 80% SWFI	10,5		1534	180
Soluție de D- α -Tocoferol polietilen glicol 1000 succinat (TPGS) (20% apoasă m/v)	10,1		1942	70