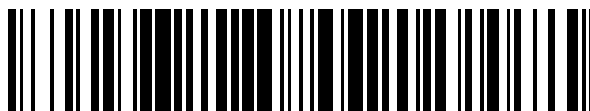


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 812**

51 Int. Cl.:
C07D 213/81 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05797740 .7**
96 Fecha de presentación: **20.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1797038**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Forma termodinámicamente estable del tosilato BAY 43-9006**

30 Prioridad:
29.09.2004 EP 04023130

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.10.2012

73 Titular/es:
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
MÜLLERSTRASSE 178
13353 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:
**GRUNENBERG, Alfons y
LENZ, Jana**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 387 812 T3

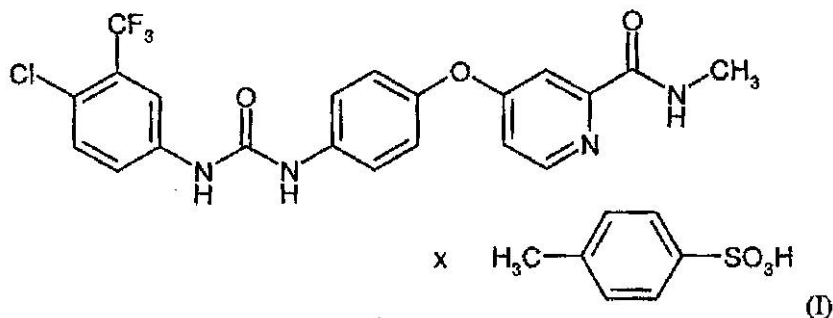
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Forma termodinámicamente estable del tosilato BAY 43-9006

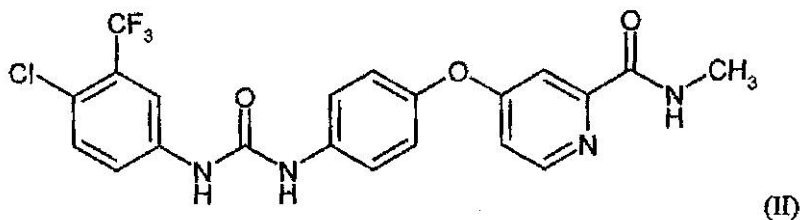
5 La presente invención se refiere a una nueva forma, termodinámicamente estable a temperatura ambiente, de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que la comprenden y a su uso en el control de trastornos.

La sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida se menciona en los documentos WO 03/068228 y WO 03/047579 y corresponde al compuesto de fórmula (I):



10 El documento WO 03/068228 se refiere, entre otros, al uso del compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de trastornos en los que la angiogénesis juega un papel importante, por ejemplo en el crecimiento de tumores. El documento WO 03/047579 se refiere a arilureas en combinación con compuestos citotóxicos o citoestáticos para el tratamiento del cáncer.

15 El compuesto 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida se describe en el documento WO 00/42012 y corresponde al compuesto de la fórmula (II):



Los compuestos y sus sales, descritos en el documento WO 00/42012, por ejemplo tosilatos, se describen allí como inhibidores de la enzima Raf quinasa y pueden usarse para el tratamiento de trastornos, por ejemplo cáncer.

20 El compuesto de fórmula (II) se prepara de la manera descrita en el documento WO 00/42012. El compuesto de fórmula (I) se prepara de acuerdo con un procedimiento convencional general para la preparación de sales tosilato, como se describe en el ejemplo 1 de los ejemplos de trabajo. En este procedimiento, el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma de un cristal polimorfo que se denomina en lo sucesivo en este documento como polimorfo II. El polimorfo II tiene un punto de transición de 194°C y un difractograma de rayos X, espectro IR, espectro Raman, espectro FIR y espectro NIR característicos, (Tab. 1-6, Fig. 1-6). Se ha descubierto que el polimorfo II es metaestable.

25 Sorprendentemente, se han descubierto dos polimorfos más y dos solvatos del compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) en el polimorfo I funde a descomposición a 223-231°C, el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo III funde a 187-190°C. El solvato de monometanol del compuesto de fórmula (I) contiene un 4,8% de metanol y el solvato de monoetanol del compuesto de fórmula (I) contiene un 6,7% de etanol. El polimorfo I de la invención del compuesto de fórmula (I) es termodinámicamente estable a temperatura ambiente y es estable durante el almacenamiento incluso después de procesarlo vía suspensiones y, por lo tanto, es particularmente adecuado para usar en formulaciones farmacéuticas, por ejemplo suspensiones o cremas, aunque también en otras preparaciones que se preparan mediante el ingrediente activo suspendido, por ejemplo en granulación acuosa o molienda en húmedo.

35 La presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo I. El uso de la invención del compuesto de fórmula (I) en el polimorfo I estable asegura que se evitan una conversión no deseada a otro polimorfo y un cambio asociado en las propiedades del compuesto de fórmula (I), por ejemplo solubilidad o biodisponibilidad. Esto aumenta la seguridad y la calidad de las preparaciones que comprenden el compuesto de la fórmula (I) y se reduce el riesgo para el paciente.

40 El polimorfo I del compuesto de fórmula (I), en comparación con el polimorfo II, el polimorfo III, el solvato de etanol y metanol, tiene un difractograma de rayos X, un espectro NIR, un espectro FIR y un espectro Raman claramente diferenciables (Fig. 2-6). El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I funde a descomposición a 223-231°C y, por

lo tanto, es claramente diferenciable del polimorfo II (temperatura de conversión a 194°C) y del polimorfo III (punto de fusión 187-190°C). A diferencia de las formas sin disolvente, el solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I) y el solvato de metanol del compuesto de la fórmula (I) tienen pérdidas de masa en el análisis termogravimétrico (TGA) del 6,7% y del 4,8%, respectivamente (Fig. 1).

5 El compuesto de la fórmula (I) de la invención en el polimorfo I se usa con alta pureza en formulaciones farmacéuticas. Por razones de estabilidad, una formulación farmacéutica comprende el compuesto de la fórmula (I) fundamentalmente en el polimorfo I y sin fracciones significativas de otra forma, por ejemplo de otro polimorfo o de un solvato del compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica preferiblemente contiene más del 90 por ciento en peso, más preferiblemente más del 95 por ciento en peso, del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I respecto a la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) presente en la composición.

Procedimiento de tratamiento:

15 La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I para el tratamiento de trastornos. Se da preferencia al uso para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, por ejemplo leucemia, o para el tratamiento de carcinoma, por ejemplo carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroideas, de riñón o del intestino, o para el tratamiento del crecimiento de células carcinogénicas.

20 La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos. Se da preferencia al uso para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, por ejemplo leucemia, o para el tratamiento de carcinoma, por ejemplo carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroideas, de riñón o del intestino, o para el tratamiento del crecimiento de células carcinogénicas.

25 El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención puede usarse para tratar, modular y/o prevenir cualquier enfermedad o afección mediada por una o más rutas de transducción de señales celulares que implican quinasas raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o flt-3.

El término "mediada" indica, por ejemplo, que la molécula de señalización es parte de la ruta que es aberrante o está alterada en la enfermedad y/o afección.

30 Aunque no se desea ceñirse a ninguna teoría o mecanismo de acción, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención poseen la capacidad para modular la actividad de las quinasas raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o flt-3. Los procedimientos de la presente invención, sin embargo, no se limitan a ningún mecanismo particular o a cómo los compuestos consiguen su efecto terapéutico.

35 Mediante el término "modular" se entiende que la actividad funcional de la ruta (o un componente de la misma) se cambia en comparación con su actividad normal en ausencia del compuesto. Este efecto incluye cualquier calidad o grado de modulación, incluyendo incremento, agonización, aumento, potenciación, facilitación, estimulación, disminución, bloqueo, inhibición, reducción, disminución, antagonización, etc.

40 Mediante la expresión "actividad de quinasa" se entiende una actividad catalítica en la que un fosfato de adenosina trifosfato (ATP) se transfiere a un resto aminoácido (por ejemplo, serina, treonina o tirosina) en un sustrato proteico. Un compuesto puede modular la actividad quinasa, por ejemplo inhibiéndola compitiendo directamente con ATP para la cavidad de la quinasa de unión a ATP, produciendo un cambio conformacional en la estructura de la enzima que afecta a su actividad (por ejemplo, alterando la estructura tridimensional biológicamente activa), etc. La actividad quinasa puede determinarse de manera rutinaria usando procedimientos de ensayo convencionales. Los ensayos de quinasa comprenden típicamente la enzima quinasa, sustratos, tampones, y componentes de un sistema de detección.

45 Una enfermedad o afección "mediada" por raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o flt-3 indica que uno de estos receptores es una parte de una ruta de transducción de señales que está implicada en cualquier aspecto del fenotipo de la enfermedad (por ejemplo, cuando un defecto en el propio receptor está implicado en "causar" la enfermedad; cuando la estimulación del receptor por su ligando induce la motilidad, migración y/o proliferación celular que produce un fenotipo de enfermedad; cuando la estimulación o fosforilación del receptor da como resultado restenosis; cualquier actividad funcional de raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o flt-3 que, cuando se expresa de una manera no apropiada, da como resultado un síntoma y/o fenotipo de enfermedad).

El término "tratar" se usa convencionalmente, por ejemplo la gestión o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, mitigar, reducir, aliviar, mejorar el estado de, etc., de una enfermedad o trastorno.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse incluyen cualquiera de las mencionadas anterior y posteriormente, así como:

55 Las enfermedades asociadas con Raf incluyen, por ejemplo, trastornos de proliferación celular, cáncer, tumores, etc.;

Las enfermedades asociadas con VEGFR-2 incluyen, por ejemplo, cáncer, crecimiento de tumores, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, retinopatía, soriasis, glomerulonefritis, asma, bronquitis crónica, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, afecciones que implican angiogénesis, etc.;

60 Las enfermedades asociadas con VEGFR-3 incluyen, por ejemplo, cáncer, enfermedad corneana, córnea inflamada, trasplante corneano, hiperplasia linfática, afecciones que implican linfangiogénesis, etc.;

- Las enfermedades asociadas con PDGFR-beta incluyen, por ejemplo, enfermedades o afecciones caracterizadas por proliferación celular, producción de matriz celular, movimiento celular, y/o producción de matriz extracelular. Los ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, tumores, tumores malignos, cáncer, metástasis, leucemia mieloide crónica, inflamación, enfermedad renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis proliferativa mesangial, afecciones fibróticas, aterosclerosis, restenosis, arteriosclerosis relacionada con hipertensión, arteriosclerosis por injerto de derivación venosa, esclerodermia, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos sinoviales, artritis, leucemias, linfomas, etc.;
- Las enfermedades asociadas con Flt-3 incluyen, por ejemplo, trastornos inmuno-relacionados, trastornos de las células sanguíneas, afecciones que implican el desarrollo de células hematopoyéticas (por ejemplo, células T, células B, células dendríticas), cáncer, anemia, VIH, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.
- Las enfermedades asociadas con p38 incluyen trastornos inflamatorios, trastornos inmunomoduladores, y otros trastornos que se han relacionado con la producción anormal de citoquinas, especialmente TNF-alfa, o la actividad anormal de MMP. Estos trastornos incluyen, aunque sin limitación, artritis reumatoide, COPD, osteoporosis, enfermedad de Crohn y soriasis.
- La presente invención incluye modular la proliferación de las células tumorales, incluyendo la inhibición de la proliferación celular. Esto último indica que el crecimiento y/o la diferenciación de las células tumorales se reduce, desciende, disminuye, se ralentiza, etc. El término "proliferación" incluye cualquier procedimiento que se refiera al crecimiento y la división celular, e incluye diferenciación y apoptosis. Como se ha analizado anteriormente, las quinasas raf juegan un papel clave en la activación de la cascada de señalización citoplasmática implicada en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Por ejemplo, los estudios han descubierto que inhibiendo c-raf mediante oligonucleótidos anti-sentido se puede bloquear la proliferación celular. Cualquier cantidad de inhibición se considera terapéutica.
- La presente invención incluye también tratar los trastornos hiper-proliferativos de mamíferos. Los trastornos hiper-proliferativos incluyen aunque sin limitación tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis lejanas. Estos trastornos incluyen también linfomas, sarcomas y leucemias.
- Puede tratarse cualquier tumor o cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, cánceres que tienen una o más mutaciones en raf, ras, VEGFR, PDGFR, p38 y/o flt-3, así como cualquier miembro anterior o posterior de las rutas de señalización de las que forman parte. Como se ha analizado anteriormente, un cáncer puede tratarse con un compuesto de la presente invención independientemente del mecanismo responsable del mismo.
- Pueden tratarse cánceres de cualquier órgano, incluyendo cánceres de, aunque sin limitación, por ejemplo colon, páncreas, mama, próstata, hueso, hígado, riñón, pulmón, testículos, piel, páncreas, estómago, cáncer colorectal, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, melanoma, etc.
- Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, aunque sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ.
- Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, aunque sin limitación, carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.
- Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, aunque sin limitación, glioma del tronco cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodermal y pineal.
- Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, aunque sin limitación cáncer de próstata y de testículos. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, aunque sin limitación, cáncer endometrial, del cuello del útero, de ovarios, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.
- Los tumores del tracto digestivo incluyen, aunque sin limitación, cánceres anal, de colon, colorectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.
- Los tumores del tracto urinario incluyen, aunque sin limitación, cánceres de vejiga, del pene, de riñón, de pelvis renal, del uréter y de la uretra.
- Los cánceres del ojo incluyen, aunque sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.
- Los ejemplos de cánceres del hígado incluyen, aunque sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinoma de las células del hígado con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.
- Los cánceres de piel incluyen, aunque sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células de Merkel, y cáncer de piel que no es melanoma.
- Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, aunque sin limitación, cánceres laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, y/o cánceres orofaríngeos, y cáncer de los labios y de la cavidad oral.
- Los linfomas incluyen, aunque sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma que no es de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.
- Los sarcomas incluyen, aunque sin limitación, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, aunque sin limitación, leucemia aguda o crónica, leucemia aguda mieloide, leucemia aguda linfoblástica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células vellosas, AML no diferenciada, leucemia promielocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia monocítica, o eritroleucemia, leucemia megakarioblástica, etc.

5 Además de inhibir la proliferación de las células tumorales, los compuestos de la presente invención pueden provocar también la regresión de los tumores, por ejemplo, una disminución en el tamaño de un tumor, o en la extensión del cáncer en el cuerpo.

10 La presente invención se refiere también a procedimientos de modulación de la angiogénesis y/o linfangiogénesis en un sistema que comprende células, que comprende administrar al sistema una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento. Un sistema que comprende células puede ser un sistema *in vivo* tal como un tumor en un paciente, órganos aislados, tejidos, o células, sistemas de ensayo *in vitro* (CAM, BCE, etc.), modelos animales (por ejemplo, modelos de cáncer, *in vivo*, subcutáneos), huéspedes en necesidad de tratamiento (por ejemplo, huéspedes que padecen enfermedades que tienen un componente angiogénico y/o linfangiogénico, tales como cáncer), etc.

15 La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis anormal) puede ser perjudicial para un organismo. Varias afecciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, soriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, etc. Además, el suministro sanguíneo aumentado asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, conduciendo a un rápido aumento del tumor y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, estimulando la metástasis y la consecuente extensión del cáncer.

Los procedimientos de la presente invención se refieren también a tratar y/o prevenir trastornos o afecciones asociados con, o resultantes de, la hiperpermeabilidad vascular.

25 Por ejemplo, VEGF aumenta la permeabilidad de las células endoteliales. En consecuencia, cualquier afección que dé como resultado la liberación de VEGF, especialmente en cantidades mayores de lo normal, puede asociarse con la hiperpermeabilidad vascular y los efectos perjudiciales que la acompañan. La presente invención, sin embargo, proporciona tratamiento o prevención de cualquier afección o trastorno asociado con, o resultante de la hiperpermeabilidad vascular, independientemente del mecanismo de acción.

30 La formación de edemas es una complicación que amenaza a la vida de diversas enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo lesiones en la cabeza, tumores, apoplejía, hipoxia, y mal de altura. La causa subyacente del edema es la hiperpermeabilidad vascular. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir la hiperpermeabilidad vascular, tratando y/o previniendo, por lo tanto, el edema y los efectos perjudiciales relacionados con el mismo.

35 Otras afecciones de hiperpermeabilidad (o afecciones que producen hiperpermeabilidad vascular) incluyen, aunque sin limitación, edema de tejidos (por ejemplo de pulmón, riñón, cerebro, etc.), edema cerebral vasogénico, inflamación crónica, curado de heridas, isquemia, tumores, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, ascites, efusiones, exudados, edema nefrótico, enfermedad glomerular primaria, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, enfermedad retiniana diabética, obstrucción de las vías respiratorias durante el asma y otros trastornos pulmonares, colapso circulatorio en septicemia, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, etc.

Los ensayos para permeabilidad vascular pueden realizarse de manera rutinaria, por ejemplo Heiss et al., J. Clin. Invest., 98: 1400-1408, 1996; Fischer et al., Am. J. Physiol., 276 (4 Pt 1); C812-20, 1999; Fischer et al., Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 279:C935-C944, 2000.

45 El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de esta invención también tiene una amplia actividad terapéutica para tratar o prevenir la progresión de un gran conjunto de enfermedades, tales como afecciones inflamatorias, restenosis coronaria, angiogénesis asociada con tumores, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, inflamación, ciertas enfermedades del riñón asociadas con la proliferación de células glomerulares o mesangiales, y enfermedades oculares asociadas con la proliferación de vasos retinianos, soriasis, cirrosis hepática, diabetes, aterosclerosis, restenosis, restenosis de injerto vascular, estenosis en stent, angiogénesis, enfermedades oculares, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterativa, nefritis glomerular, artritis reumatoide.

50 La presente invención proporciona también tratamiento, prevención, modulación, etc., de una o más de las siguientes afecciones en seres humanos y/o otros mamíferos: retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, retinopatía de premadurez y degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide, soriasis, o trastorno bulloso relacionado con la formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo penfigoide bulloso, eritema multiforme, o dermatitis herpetiformis, fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis postmenopáusicas, septicemia, septicemia gran negativa, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), reacción de Jarisch-Herxheimer, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad fibrótica pulmonar aguda, sarcoidosis pulmonar, enfermedad respiratoria alérgica, silicosis, 55 neumoconiosis de los trabajadores del carbón, lesión alveolar, insuficiencia hepática, enfermedad del hígado durante inflamación aguda, hepatitis alcohólica grave, malaria (malaria por *Plasmodium falciparum* y malaria cerebral), diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), insuficiencia cardiaca congestiva, lesión después de una enfermedad cardiaca, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, lesión cerebral, esclerosis múltiple (desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis múltiple), cáncer avanzado, tumor maligno linfóide, pancreatitis, curado de heridas deterioradas en infección, inflamación y cáncer, síndromes mielodisplásicos, lupus 60 sistémico eritematoso, cirrosis biliar, necrosis intestinal, lesión/toxicidad por radiación después de la administración

de anticuerpos monoclonales, reacción de huésped frente a injerto (lesión de reperfusión por isquemia y rechazos de aloinjertos de riñón, hígado, corazón, y piel), rechazo de aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterativa), o complicaciones debidas a sustitución total de la cadera, y una enfermedad infecciosa seleccionada entre tuberculosis, infección por *Helicobacter pylori* durante la enfermedad de úlcera péptica, enfermedad de Chaga resultante de infección por *Trypanosoma cruzi*, efectos de la toxina de tipo Shiga resultantes de infección por *E. coli*, efectos de la enterotoxina A resultante de infección por *Staphylococcus*, infección meningocócica, e infecciones de *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, citomegalovirus, virus de la gripe, virus de encefalomiелitis de Theiler, y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer de tiroides, cáncer pancreático, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Burkitt, artritis, artritis reumatoide, retinopatía diabética, angiogénesis, restenosis, restenosis en stent, restenosis de injerto vascular, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes, soriasis, diabetes, curado de heridas, inflamación, y enfermedades neurodegenerativas, trastornos hiperinmunes, hemangioma, angiogénesis de miocardio, vascularización colateral coronaria y cerebral, isquemia, enfermedad corneana, rubeosis, glaucoma neovascular, degeneración macular, retinopatía de premadurez, curado de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera *Helicobacter*, fracturas, endometriosis, una afección diabética, fiebre debida a arañazos de gato, hiperplasia de tiroides, asma o edema después de quemaduras, traumatismo, enfermedad pulmonar crónica, apoplejía, pólipos, queloide, fibrosis, cirrosis, síndrome del túnel carpiano, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, ascites, una afección ocular, una afección cardiovascular, enfermedad de Crow-Fukase (POEMS), enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, rechazo de injertos, enfermedad de Lyme, septicemia, enfermedad de von Hippel Lindau, pénfigo, enfermedad de Paget, enfermedad de riñón poliquístico, sarcoidosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, radiación, hipoxia, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, infección por Herpes simplex, retinopatía isquémica, angiogénesis corneana, Herpes Zoster, virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoos, toxoplasmosis, y efusiones y edema asociados con tumores.

La presente invención proporciona también un procedimiento para la prevención o tratamiento de enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I.

Combinación con otros agentes farmacéuticos:

El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de esta invención puede administrarse como agente farmacéutico único o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos distintos donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. Esto puede ser de particular relevancia para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En este caso, el compuesto de esta invención puede combinarse con agentes citotóxicos conocidos, inhibidores de la transducción de señales, con otros agentes anti-cancerosos, o con antieméticos, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención puede combinarse con agentes anti-cancerosos citotóxicos. Los ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en la 11ª Edición de Merck Index (1996). Estos agentes incluyen, aunque sin limitación de ningún tipo, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluoruracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorin, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para usar con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, los compuestos reconocidos para usar en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, aunque sin limitación, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfan, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, fosfato de fludarabina, flouximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención puede combinarse con antieméticos. Los antieméticos adecuados para usar con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, antihistaminas, bloqueadores del receptor H₁, antagonistas de 5-HT₃, neurolépticos, anticolinérgicos, antagonistas de dopamina, antagonistas de serotonina, glucocorticoides o cannabinoides. Estos agentes incluyen, aunque sin limitación, meclozin, dimenhidrinato, derivados de fenotiazin (por ejemplo tietilperazin, triflupromazin), benzamida o derivados de bencimidazolón (por ejemplo metoclopramid, bromoprid, domperidon), butirofenonas, escopolamin, piridoxina, clorfenoxamin, granisetron, ondansetron, tropisetron, y dexametason. Se da preferencia a los antieméticos: granisetron, ondansetron, tropisetron, o dexametason.

"Combinación" significa para los propósitos de la invención no solo una forma de dosificación que contiene todos los componentes (las denominadas combinaciones fijas), y paquetes de combinación que contienen los componentes separados entre sí, sino también componentes que se administran simultánea o secuencialmente, siempre y cuando se empleen para la profilaxis o tratamiento de la misma enfermedad.

Los ingredientes activos de la combinación de acuerdo con la invención pueden convertirse de una manera conocida

en las formulaciones usuales, que pueden ser formulaciones líquidas o sólidas. Los ejemplos son comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, cápsulas, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones.

Como la combinación de acuerdo con la invención se tolera bien y en algunos casos es eficaz incluso a dosificaciones bajas, es posible un amplio intervalo de variantes de formulación. Por lo tanto, una posibilidad es formular los ingredientes activos individuales de la combinación de acuerdo con la invención por separado. En este caso, no es absolutamente necesario tomar los ingredientes activos individuales al mismo tiempo; por el contrario, la ingesta secuencial puede ser ventajosa para conseguir los efectos óptimos. Es apropiado para dicha administración separada combinar las formulaciones de los ingredientes activos individuales, por ejemplo comprimidos o cápsulas, simultáneamente juntos en un envase primario adecuado. Los ingredientes activos están presentes en el envase primario en cada caso en recipientes diferentes que pueden ser, por ejemplo, tubos, botellas o envases tipo blíster. Dicho envasado por separado de los componentes en el envase primario conjunto también se denomina kit.

Las variantes de formulación adicionales que son adecuadas y preferidas para la combinación de acuerdo con la invención también son combinaciones fijas. "Combinación fija" pretende significar en este documento formas farmacéuticas en las que los componentes están presentes juntos en una proporción fija de cantidades. Dichas combinaciones fijas pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones orales, aunque preferiblemente son preparaciones farmacéuticas orales sólidas, por ejemplo cápsulas o comprimidos.

Composiciones farmacéuticas:

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención y procedimientos de administración a un paciente que lo necesite de una composición farmacéutica de esta invención.

Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención están comprendidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con una actividad eficaz del ingrediente activo de manera que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afecte negativamente a los efectos beneficiosos del ingrediente activo.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es la cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre la afección particular que se está tratando.

El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I puede administrarse de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o en forma de un implante o stent.

Para estas vías de aplicación, los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, las formas de administración adecuadas son las que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y suministran el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de una manera rápida y/o modificada, por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que tienen disolución retardada o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, píldoras, polvos, suspensiones o aerosoles.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo de una manera intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de absorción (por ejemplo de una manera intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la aplicación parenteral incluyen preparaciones de inyección e infusión en forma de suspensiones, líofilizados o polvos estériles.

Son adecuadas para las otras vías de administración, por ejemplo, formas medicinales para inhalación (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores), comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para el oído o el ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), pastas, polvos finos, implantes o stents.

El compuesto de la invención puede convertirse en las formas de aplicación mencionadas. Esto puede tener lugar de una manera conocida mezclándolo con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen vehículos, (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes de humectación (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, polioxisorbitán oleato), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) y sustancias para enmascarar sabores y/o olores.

La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que comprenden al menos el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, típicamente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, por ejemplo aglutinantes, cargas, etc., y al uso de los mismos para los propósitos mencionados

anteriormente.

Dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención:

5 Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente, mediante ensayos de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y comparando estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, puede determinarse fácilmente la dosis eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada una de las indicaciones deseadas. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleados, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

10 La cantidad total de ingrediente activo a administrar puede variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Una dosificación unitaria puede contener preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 4000 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día. La dosificación diaria para administración oral preferiblemente será de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal total. La dosificación diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión preferiblemente será de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario será preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario será preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica preferiblemente será la necesaria para mantener una dosis diaria de 0,1 a 10 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario será preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal total. Otras dosificaciones y cantidades pueden seleccionarse de manera rutinaria.

15 No obstante, en algunos casos puede ser ventajoso desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual hacia el ingrediente activo, del tipo de preparación y del tiempo o intervalo durante el que se efectúa la administración. Por ejemplo, menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente puede ser suficiente en algunos casos, mientras que el límite superior especificado tiene que sobrepasarse en otros casos. En el caso de administración de cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable dividir estas en varias dosis individuales durante el día.

Procedimiento de preparación:

20 La invención proporciona adicionalmente un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte a una temperatura de, por ejemplo, de 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 80°C, en ausencia de cristales de un solvato del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo en ausencia de cristales del solvato de metanol o del solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I), durante hasta un día. La mezcla se enfría de -30°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente de -25°C a 10°C, y los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, de esta forma, en el polimorfo I.

25 La invención proporciona igualmente un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte a una temperatura de, por ejemplo, desde 10°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante hasta un día. Posteriormente, la mezcla se siembra con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) y se agita o remueve, por ejemplo a temperatura ambiente, durante de 1 hora a 14 días, preferiblemente de 2 horas a 7 días. Los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, de esta forma, en el polimorfo I.

30 La invención proporciona igualmente un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte hasta que se obtiene el grado deseado de conversión, preferiblemente hasta la conversión cuantitativa al polimorfo I. Si fuera apropiado, se añaden cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I. Los cristales resultantes se aíslan y, para retirar el disolvente presente, se secan hasta peso constante a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo de 40 a 80°C. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, de esta forma, en el polimorfo I.

35 Procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte, significa que por ejemplo el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II se disuelve completamente (solución) o sólo en parte (suspensión). La mezcla puede, por ejemplo, agitarse o removerse.

40 Los disolventes inertes adecuados son alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, o cetonas tales como acetona, o alcanos tales como n-pentano, ciclopentano, n-hexano, ciclohexano, o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o tolueno, o acetato de etilo, o mezclas de los disolventes mencionados, o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se da preferencia a metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, mezclas de los disolventes mencionados o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos se usan de la forma más preferible como disolventes inertes.

45 Se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en metanol, etanol, una mezcla de ambos

5 disolventes o una mezcla de ambos disolventes con agua, preferiblemente una mezcla 1:1 con agua, y agitando o removiendo a una temperatura de desde 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 80°C, en ausencia de cristales de un solvato del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo en ausencia de cristales del solvato de metanol o del solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I), durante hasta un día. Los cristales se enfrían desde -30°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente de -25°C a 10°C, se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo I. Más preferiblemente se usa isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como disolvente.

10 Igualmente se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en metanol, etanol, una mezcla de ambos disolventes o una mezcla de ambos disolventes con agua, y agitando o removiendo a una temperatura de desde 10°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante hasta 1 día. La mezcla se siembra posteriormente con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I y se agita o remueve, por ejemplo a temperatura ambiente, durante de 1 hora a 14 días, preferiblemente de 2 horas a 7 días. Los cristales se aíslan y secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo I. Más preferiblemente se usa isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como disolvente.

15 Igualmente se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte distinto de metanol y/o etanol, preferiblemente isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, o una mezcla de los mismos y agitando o removiendo a una temperatura de desde 10°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente desde temperatura ambiente a 90°C, durante hasta 2 semanas, preferiblemente de 1 día hasta una semana. Si fuera apropiado, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo I. Más preferiblemente se usa isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como disolvente.

20 El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse igualmente en el polimorfo I calentando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II hasta de 195 a 222°C, preferiblemente de 195 a 215°C, por ejemplo a una velocidad de calentamiento de 10°C a 30°C por minuto, preferiblemente de 15°C a 25°C por minuto, y enfriando posteriormente hasta de 10°C a 30°C, preferiblemente a temperatura ambiente, por ejemplo a una velocidad de enfriamiento de 1°C a 4°C por minuto, preferiblemente de 1°C a 3°C por minuto.

25 El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo III puede prepararse procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte, por ejemplo metanol. La filtración se realiza después de 1 día a 1 semana, y el producto se seca y se trata térmicamente a de 145 a 160°C durante de 15 minutos a 1 hora. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo III.

30 El solvato de metanol del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en metanol. Después de 1 semana, se realiza la filtración, y el producto se seca y se almacena en una atmósfera de metanol durante de 5 horas a 1 semana. El solvato de metanol del compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, con un contenido de metanol del 4,8% en peso.

35 El solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en etanol. Después de 1 semana, se realiza la filtración y el producto se seca. El solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, con un factor de etanol del 6,7 por ciento en peso.

40 Los procedimientos se realizan generalmente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible trabajar a una presión elevada o a una presión reducida (por ejemplo en un intervalo de 0,5 a 5 bar (50 a 500 kPa)).

Los datos de peso en los ensayos y en los ejemplos que siguen son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y los datos de concentración de las soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen.

45 **Ejemplos de trabajo**

Los termogramas se obtuvieron usando un calorímetro de exploración diferencial DSC 7 o Pyris-1 y analizador termogravimétrico TGA 7 de Perkin-Elmer. Los difractogramas de rayos X se registraron en un difractómetro de transmisión Stoe. Los espectros IR, FIR, NIR y Raman se registraron usando espectrómetros de Fourier IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) y RFS 100 (Raman) de Bruker.

50 **Ejemplo 1: tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II**

55 Se cargan inicialmente 903 g de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, preparada como se describe en el documento WO 00/42012, en 2700 ml de etanol. Se disuelven 451,7 g de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato en 1340 g de etanol y se añaden gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retira por filtración con succión, y el residuo se lava tres veces con 830 ml cada vez de etanol. El secado se realiza a 50°C a presión reducida con suministro de aire. Se obtienen 1129,6 g del compuesto del título en el polimorfo II.

Ejemplo 2: Preparación de tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo I

60 **Ejemplo 2.1**

Se calientan 5 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II a 200°C a una velocidad de calentamiento de 20°C/min y posteriormente

se enfría a temperatura ambiente a una velocidad de enfriamiento de 2°C/min. La muestra se ensaya termoanalíticamente (DSC) y corresponde al compuesto del título en el polimorfo I.

Ejemplo 2.2

5 Se disuelven 75 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 10 ml de etanol/agua (1:1) a aproximadamente 80°C y se filtran. La mezcla se divide en dos muestras y la muestra A se cristaliza en un refrigerador a +8°C y la muestra B en un congelador a -20°C. Después de la vaporización de las mezclas de disolvente, se ensayan termoanalíticamente (DSC) los dos cristales de las muestras A y B. Ambas muestras corresponden al compuesto del título en el polimorfo I.

10 Ejemplo 2.3

En cada caso se suspenden 400 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en a) 8 ml de metanol y b) en 8 ml de etanol y cada uno se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada una de las suspensiones se siembra con 2 mg del compuesto del título en el polimorfo I y posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la filtración, los residuos sólidos de las dos muestras se secan a temperatura ambiente. Cada uno de los residuos se ensaya termoanalíticamente (DSC) y corresponden al compuesto del título en el polimorfo I.

Ejemplo 2.4

20 Se suspenden 200 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 5 ml de etanol/agua (1:1 v/v) y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la filtración, el residuo sólido se seca a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la filtración, el residuo sólido se seca a temperatura ambiente. El residuo se ensaya termoanalíticamente (DSC) y corresponde al compuesto del título en el polimorfo I.

Ejemplo 2.5

25 En cada caso se mezclan 50 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II con 2 ml en cada caso de a) isopropanol, b) acetona, c) tetrahidrofurano, d) acetonitrilo, e) acetato de etilo y f) tolueno, y en cada caso se agitan a temperatura ambiente durante 6 días. En el caso de c) tetrahidrofurano y f) tolueno se añade 1 ml adicional del disolvente particular. Cada una de las suspensiones se filtra y los residuos particulares se secan a temperatura ambiente. Cada uno de los residuos se ensaya por difracción de rayos X y corresponden al compuesto del título en el polimorfo I.

Ejemplo 2.6

35 Se suspenden 200 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 4 ml de tolueno y la suspensión se agita a 80°C durante una semana. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se filtra, se seca a temperatura ambiente y se ensaya mediante difracción de rayos X. El compuesto del título se obtiene en el polimorfo I.

Ejemplo 3: Preparación de tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo III, compuesto de referencia

40 Se suspenden 3,5 g de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 15 ml de metanol y se agitan a temperatura ambiente. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente. Posteriormente, el producto se trata térmicamente a 150°C durante 30 minutos. El residuo se analiza por difracción de rayos X y corresponde al compuesto del título en el polimorfo III.

45 Ejemplo 4: Preparación del solvato de metanol del tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida, compuesto de referencia

Se suspenden 3,5 g de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 15 ml de metanol y se agitan a temperatura ambiente. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente. Posteriormente, el producto se almacena en un desecador con una atmósfera de metanol durante un día. El residuo se analiza por difracción de rayos X y corresponde al solvato de metanol del compuesto del título con un contenido de metanol del 4,8 por ciento en peso.

Ejemplo 5: Preparación del solvato de etanol del tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida, compuesto de referencia

55 Se suspenden 3 g de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 15 ml de etanol y se agitan a temperatura ambiente. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente. El residuo se analiza por difracción de rayos X y corresponde al solvato de etanol del compuesto del título con un contenido de etanol del 6,7 por ciento en peso.

Tabla 1: Calorimetría de Exploración Diferencial y Termogravimetría

	Polimorfo I	Polimorfo II	Polimorfo III	Solvato de metanol	Solvato de etanol
Punto de fusión [°C]	223 - 231 *	194 **	187-190	-	-
Pérdida de masa [% en peso]	< 0,5	< 0,5	< 0,5	4,8	6,7

* = fusión a descomposición

** = punto de conversión

Tabla 2: Difractometría de rayos X

Polimorfo I [2 theta]	Reflexiones			
	Polimorfo II [2 theta]	Polimorfo III [2 theta]	Solvato de metanol [2 theta]	Solvato de etanol [2 theta]
4,4	7,3	7,7	8,0	7,9
10,7	8,8	8,5	8,4	8,4
11,1	10,5	9,8	9,3	9,3
11,4	12,4	10,6	11,2	9,5
11,6	12,8	12,0	12,2	11,2
12,2	13,1	12,3	13,0	12,0
12,8	13,4	12,9	13,4	12,2
13,2	13,6	13,4	15,8	12,8
14,8	14,0	13,5	16,3	13,4
16,5	14,7	15,4	16,9	15,9
16,7	15,5	16,0	17,7	16,1
17,7	15,7		18,3	16,8
17,9	15,9	16,9	18,7	17,4
18,8	16,4	17,3	19,0	17,7
19,3	17,0	17,8	19,4	18,1
19,6	17,6	18,7	20,2	18,3
20,1	17,9	18,8	20,5	18,6
20,5	18,3	19,3	20,9	18,8
20,8	19,3	19,9	21,4	19,4
21,5	20,2	20,3	21,7	20,0
21,7	20,8	20,8	22,3	20,4
22,3	21,1	21,2	22,4	21,0
22,5	21,9	21,6	23,8	21,2
22,9	22,6	22,5	24,0	21,5
23,4	22,8	23,0	24,4	21,7
23,7	23,2	23,4	24,7	22,3
24,0	24,0	24,2	24,9	22,4

ES 2 387 812 T3

(continuación)

Polimorfo I [2 theta]	Reflexiones			
	Polimorfo II [2 theta]	Polimorfo III [2 theta]	Solvato de metanol [2 theta]	Solvato de etanol [2 theta]
24,5	24,6	24,5	25,2	22,8
25,1	25,4	24,8	25,7	23,3
25,4	25,9	25,2	26,0	23,6
26,0	26,7	25,9	26,1	23,8
26,4	27,1	26,9	26,4	24,3
26,6	28,2	27,5	26,9	24,7
27,0	28,4	27,7	27,0	25,3
27,6	29,7	28,2	27,5	25,8
28,2	30,7	29,2	27,7	25,9
28,6	31,4	29,4	28,1	26,4
28,8	32,5	29,8	28,3	26,9
29,3	33,4	30,3	28,8	27,3
29,6	34,7	31,4	29,1	27,6
29,9	35,0	32,2	29,7	28,3
30,8	35,9	33,5	30,2	28,8
31,2	36,5	34,0	30,4	29,1
31,6		35,2	30,7	29,5
31,8		36,1	30,8	29,7
32,1		37,2	31,4	30,2
32,4		37,7	31,6	30,4
32,7			31,9	30,9
33,1			32,3	31,4
33,8			32,6	32,0
34,2			32,9	32,6
34,6			33,4	32,9
35,4			33,8	33,2
35,7			34,0	33,7
37,1			34,2	33,9
			34,5	34,5
			34,9	35,5
			36,2	36,0
			36,6	36,3
			37,2	36,6
			37,7	37,1
				37,7

Tabla 3: Espectroscopia IR

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
3390	3345	3374	3317	3313
3289	3277	3280	3098	3237
3256	3108	3250	3072	3067
3212	3073	3081	2948	2980
3144	2944	2955	2836	2895
3113	1908	1917	1712	1710
3080	1718	1715	1692	1692
2943	1696	1691	1632	1633
1908	1632	1632	1608	1607
1724	1597	1604	1546	1545
1689	1547	1551	1506	1505
1630	1521	1539	1483	1483
1611	1506	1526	1464	1465
1598	1486	1503	1406	1406
1558	1468	1484	1337	1337
1529	1403	1461	1314	1314
1506	1333	1418	1287	1286
1485	1307	1404	1258	1258
1458	1287	1385	1232	1234
1419	1255	1337	1193	1191
1401	1237	1308	1170	1171
1327	1206	1284	1140	1140
1310	1189	1258	1128	1115
1281	1163	1234	1115	1044
1256	1135	1209	1030	1035
1239	1125	1189	1017	1005
1220	1116	1178	1008	947
1189	1031	1140	947	925
1182	1007	1127	925	896
1132	944	1118	904	879
1117	920	1034	877	861
1032	900	1010	848	849
1009	880	947	831	830
950	843	920	822	823
939	827	900	779	778

(continuación)

Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
922	813	877	744	744
879	787	842	720	721
846	779	834	711	711
822	745	825	683	682
777	720	818	663	663
748	709	776	617	592
721	684	744	591	570
711	660	721	571	562
681	568	710	561	533
662	552	683	534	510
565	544	663	509	
553	505	572	488	
533		564	468	
513		548	442	
		509		
		484		
		469		
		443		

Tabla 4: Espectroscopia Raman

Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
3113	3115	3107	3098	3094
3100	3095	3069	3066	3066
3068	3064	3016	2929	3046
2986	3052	2958	2838	2977
2951	2924	2930	1711	2927
2925	2812	2883	1688	2884
2817	1719	2814	1608	2812
2577	1696	2741	1548	1710
1723	1609	1715	1507	1690
1689	1604	1690	1406	1635
1613	1550	1632	1386	1607
1606	1521	1605	1334	1547

ES 2 387 812 T3

(continuación)

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
1556	1507	1567	1313	1506
1529	1414	1549	1299	1461
1506	1402	1504	1266	1406
1442	1376	1475	1235	1385
1419	1334	1448	1213	1334
1401	1312	1413	1193	1313
1369	1268	1404	1172	1299
1328	1255	1386	1114	1288
1310	1234	1334	1033	1264
1278	1207	1310	1004	1235
1267	1161	1284	925	1213
1245	1136	1265	863	1194
1212	1116	1236	819	1168
1186	1103	1215	802	1141
1163	1031	1180	786	1113
1134	1009	1161	746	1033
1117	944	1120	721	1017
1032	922	1106	684	1003
1010	858	1034	663	925
922	825	1009	638	891
880	813	926	618	862
862	798	860	555	850
824	787	815	492	819
802	746	801	442	802
789	718	785	397	786
749	684	746	372	779
722	662	716	359	746
692	636	683	339	720
683	568	663	310	694
663	553	637	297	684
637		619	235	663
552		553	176	638
492		510	130	616
471		461	109	590
445		443		553

(continuación)

Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
436		418		512
423				491
399				459
390				442
367				396
313				387
305				373
292				362
231				353
				337
				313
				306
				295
				237
				217
				181
				109

Tabla 5: Espectroscopia FIR

Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
495	496	484	489	490
470	468	468	468	469
458	457	443	460	459
445	443	432	442	441
436	429	423	433	433
423	413	417	425	426
408	400	396	397	396
399	386	381	386	387
368	366	370	372	373
356	345	358	358	353
321	321	351	351	337
304	304	335	338	318
291	293	309	316	294

(continuación)

Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
252	255	301	296	280
238	237	290	280	266
210	213	255	252	252
173	190	241	236	237
120	175	224	216	216
114	156	210	178	180
	137	177	146	166
	106	147	114	152
		108	104	143
			99	116
				106
				97
				93

Tabla 6: Espectroscopia NIR

Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
8820	8791	8843	8829	8828
8407	8395	8420	8424	8442
8186	8167	8200	7191	7191
7182	7122	7155	6421	6631
6934	6111	6658	6081	6422
6664	6017	6510	6024	6073
6494	5974	6432	5964	6022
6087	5914	6108	5896	5962
6030	5789	6023	5555	5891
5988	5746	5891	5288	5785
5934	5641	5793	4908	5287
5881	5555	5739	4661	4908
5747	5501	5652	4606	4659
5648	5339	5262	4574	4605
5338	5219	4982	4404	4572
4984	4895	4919	4329	4421
4914	4789	4847	4278	4346

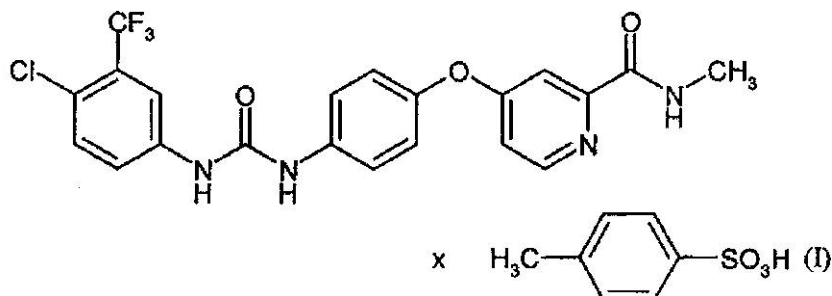
ES 2 387 812 T3

(continuación)

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
4791	4661	4788	4207	4259
4691	4606	4708	4174	4202
4573	4563	4666	4080	4170
4399	4512	4571	4057	4096
4312	4403	4409		4080
4275	4275	4344		4051
4208	4226	4305		
4088	4155	4282		
	4095	4227		
	4064	4200		
		4091		
		4063		

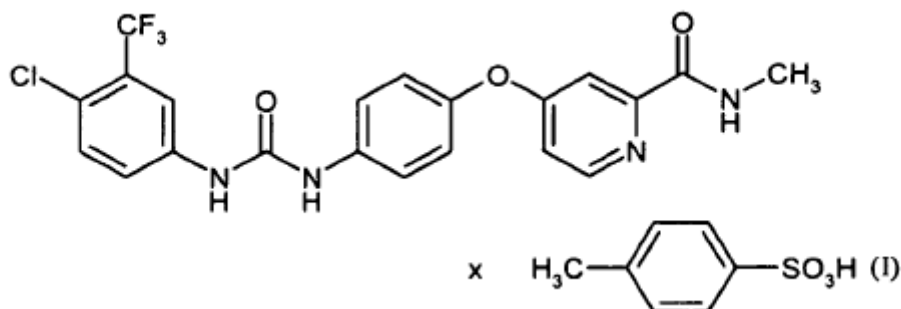
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



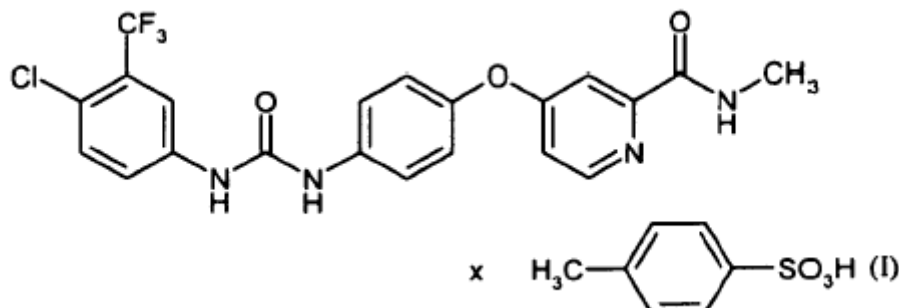
5 en el polimorfo I, que muestra en la difracción de rayos X un pico máximo del ángel 2 Theta, que incluye 4,4, 10,7, 11,1, 11,4, 11,6, 12,2, 12,8, 13,2, 14,8, 16,5, 16,7, 17,7, 17,9, 18,8, 19,3, 19,6, 20,1, 20,5, 20,8, 21,5, 21,7, 22,3, 22,5, 22,9, 23,4, 23,7, 24,0, 24,5, 25,1, 25,4, 26,0, 26,4, 26,6, 27,0, 27,6, 28,2, 28,6, 28,8, 29,3, 29,6, 29,9, 30,8, 31,2, 31,6, 31,8, 32,1, 32,4, 32,7, 33,1, 33,8, 34,2, 34,6, 35,4, 35,7, 37,1.

2. El compuesto de fórmula (I)



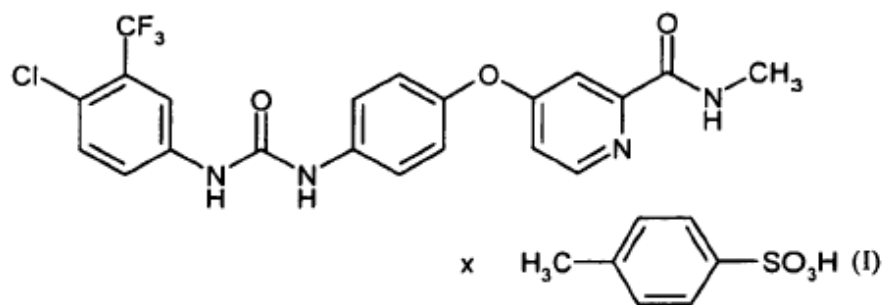
10 en el polimorfo I de la reivindicación 1, que muestra en el espectro IR un pico máximo en cm^{-1} , que incluye 3390, 3289, 3256, 3212, 3144, 3113, 3080, 2943, 1908, 1724, 1689, 1630, 1611, 1598, 1558, 1529, 1506, 1485, 1458, 1419, 1401, 1327, 1310, 1281, 1256, 1239, 1220, 1189, 1182, 1132, 1117, 1032, 1009, 950, 939, 922, 897, 846, 822, 777, 748, 721, 711, 681, 662, 565, 553, 533, 513.

15 3. El compuesto de fórmula (I)



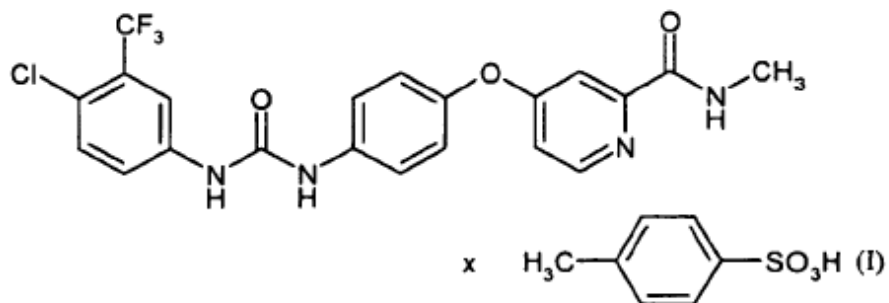
20 en el polimorfo I de la reivindicación 1 ó 2, que muestra en el espectro Raman un pico máximo en cm^{-1} , que incluye 3113, 3100, 3068, 2986, 2951, 2925, 2817, 2577, 1723, 1689, 1613, 1606, 1556, 1529, 1506, 1442, 1419, 1401, 1369, 1328, 1310, 1278, 1267, 1245, 1212, 1186, 1163, 1134, 1117, 1032, 1010, 922, 880, 862, 824, 802, 789, 749, 722, 692, 683, 663, 637, 552, 492, 471, 445, 436, 423, 399, 390, 367, 313, 305, 292, 231.

4. El compuesto de fórmula (I)



en el polimorfo I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que muestra en el espectro FIR un pico máximo en cm^{-1} , que incluye 495, 470, 458, 445, 436, 423, 408, 399, 368, 356, 321, 304, 291, 252, 238, 210, 173, 120, 114.

5. El compuesto de fórmula (I)



5

en el polimorfo I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que muestra en el espectro NIR un pico máximo en cm^{-1} , que incluye 8820, 8407, 8186, 7182, 6934, 6664, 6494, 6087, 6030, 5988, 5934, 5881, 5747, 5648, 5338, 4984, 4914, 4791, 4691, 4573, 4399, 4312, 4275, 4208, 4088.

- 10 6. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (I), como se menciona en las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, que comprende procesar el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte hasta la conversión cuantitativa al polimorfo I, en el que el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II muestra en la difracción de rayos X un pico máximo de ángel 2 Theta de 7,3, 8,8, 10,5, 12,4, 12,8, 13,1, 13,4, 13,6, 14,0, 14,7, 15,5, 15,7, 15,9, 16,4, 17,0, 17,6, 17,9, 18,3, 19,3, 20,2, 20,8, 21,1, 21,9, 22,6, 22,8, 23,2, 24,0, 24,6, 25,4, 25,9, 26,7, 27,1, 28,2, 28,4, 29,7, 30,7, 31,4, 32,5, 33,4, 34,7, 35,0, 35,9, 36,5.
- 15 7. El proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la reivindicación 6, en el que el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II se procesa en un disolvente inerte y se siembra con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, como se menciona en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5.
- 20 8. El proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, como se menciona en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, como se menciona en la reivindicación 6, se calienta hasta de 195 a 222°C a una velocidad de calentamiento de 10 a 30°C por minuto y posteriormente se enfría a de 10 a 30°C a una velocidad de enfriamiento de 1 a 4°C por minuto.
9. Un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, como se menciona en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, carcinoma o crecimiento de células carcinogénicas.
- 25 10. Un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento de leucemia o para el tratamiento de carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroides, de riñón o del intestino.
11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, como se menciona en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5.
- 30 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que contiene más del 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I respecto a la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) presente en la composición.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 ó 12, que comprende uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
- 35 14. Una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, como se menciona en la

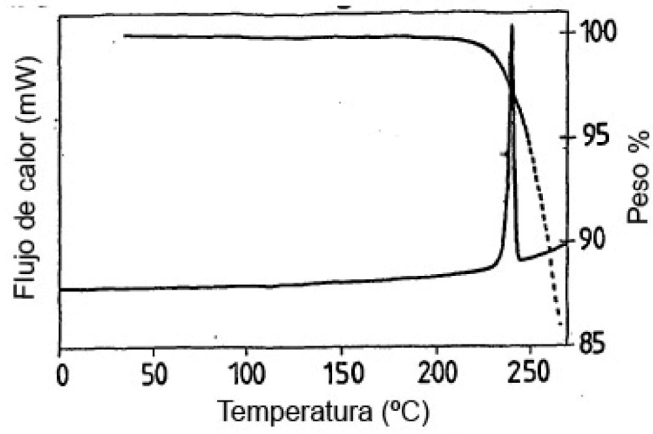
reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 y otro u otros agentes farmacéuticos distintos.

15. La combinación de acuerdo con la reivindicación 14 en la que otro u otros agentes farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales, agentes anti-cancerosos, o antieméticos.
- 5 16. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13 que comprende otro u otros agentes farmacéuticos distintos.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 en la que otro u otros agentes farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales, agentes anti-cancerosos, o antieméticos.

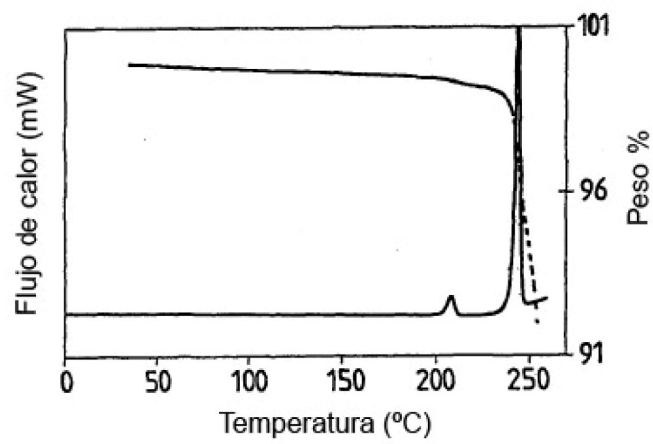
10

Fig. 1

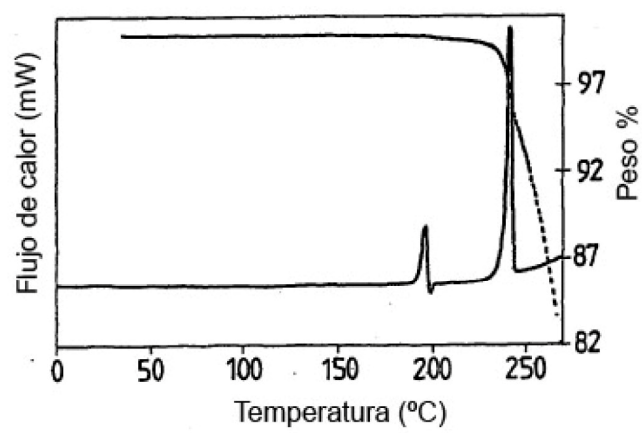
Termogramas DSC y TGA del compuesto (I)



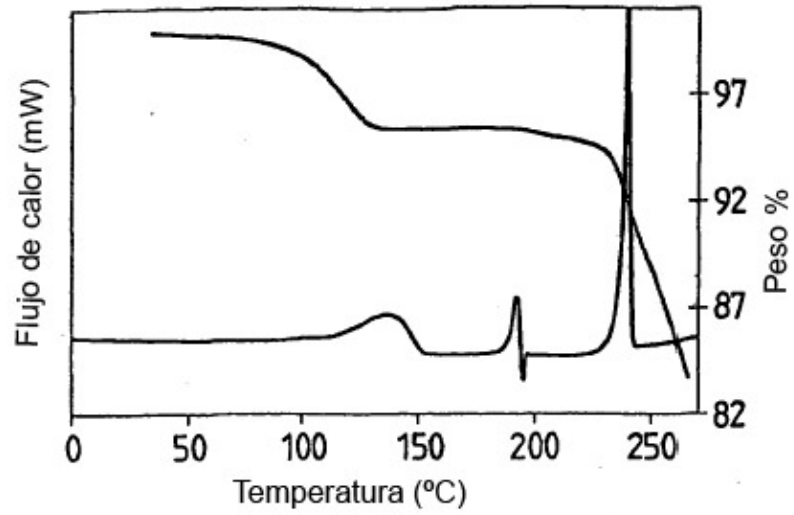
Polimorfo I



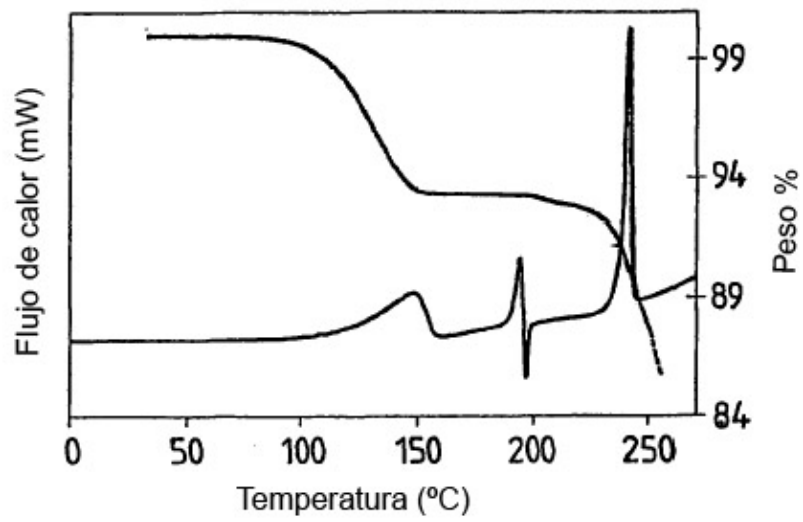
Polimorfo II



Polimorfo III



Solvato de metanol



Solvato de etanol

Fig. 2

Patrones de difracción de rayos X del compuesto (I)

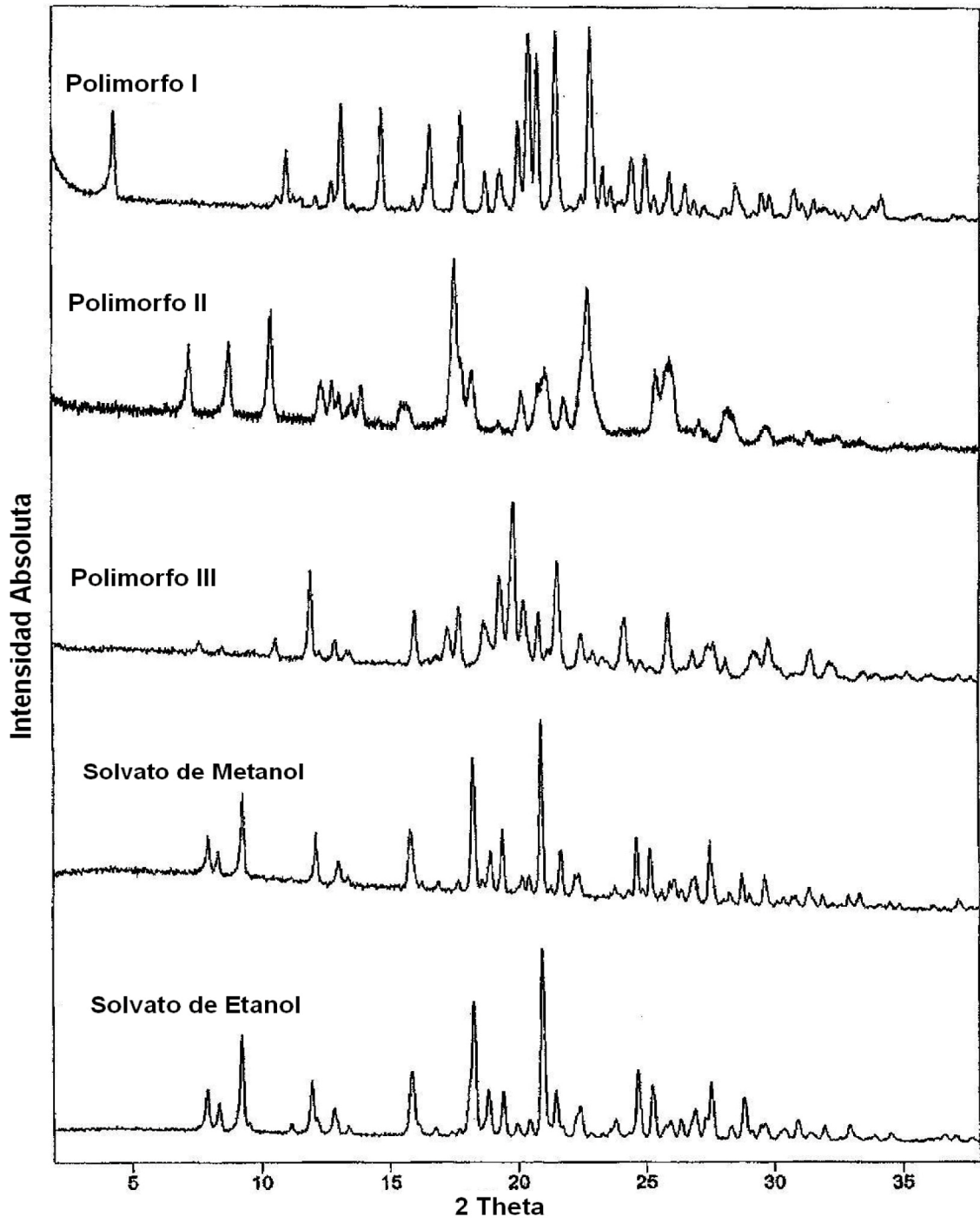


Fig. 3

Espectros IR del compuesto (I)

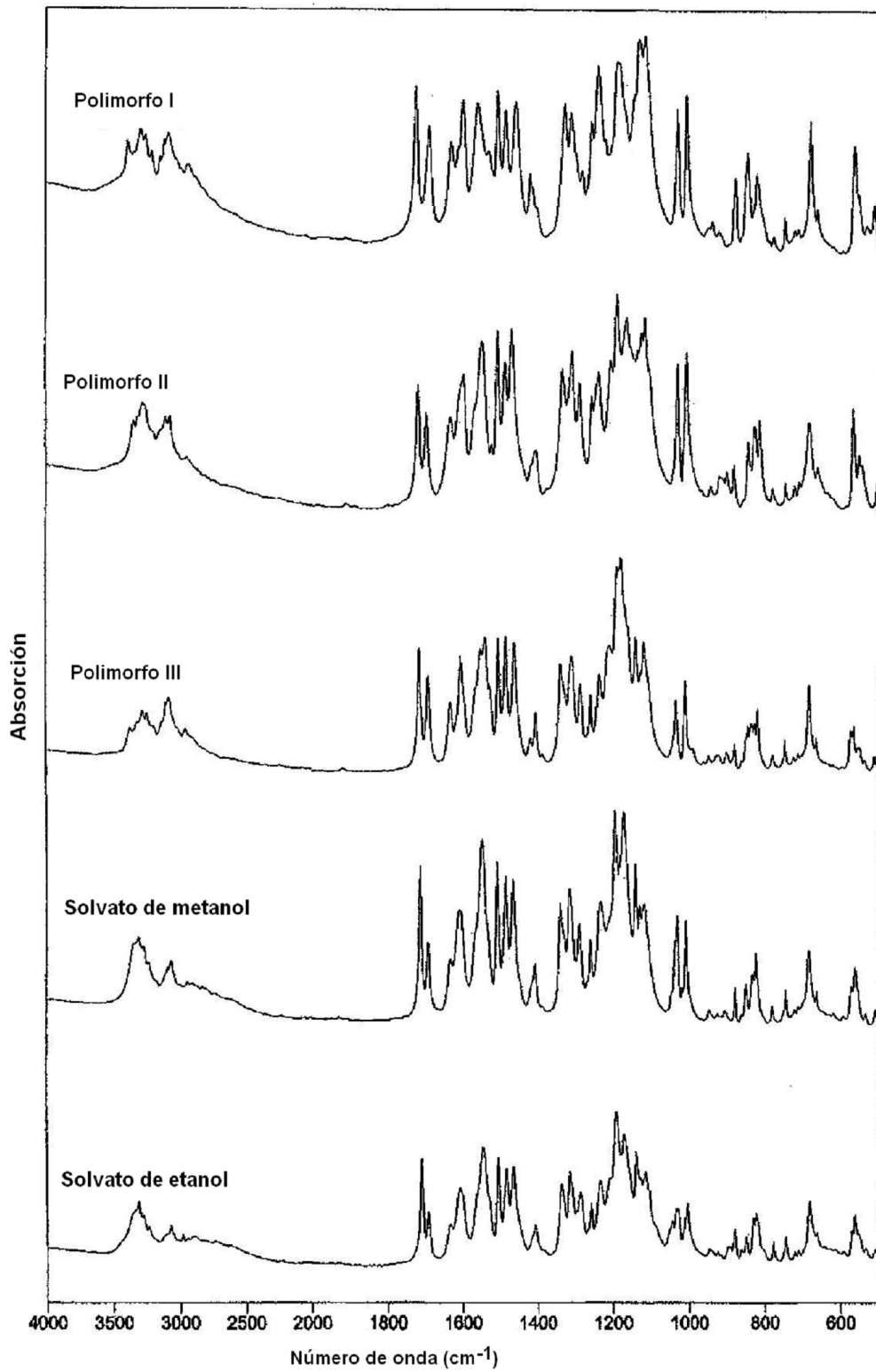


Fig. 4

Espectros Raman del compuesto (I)

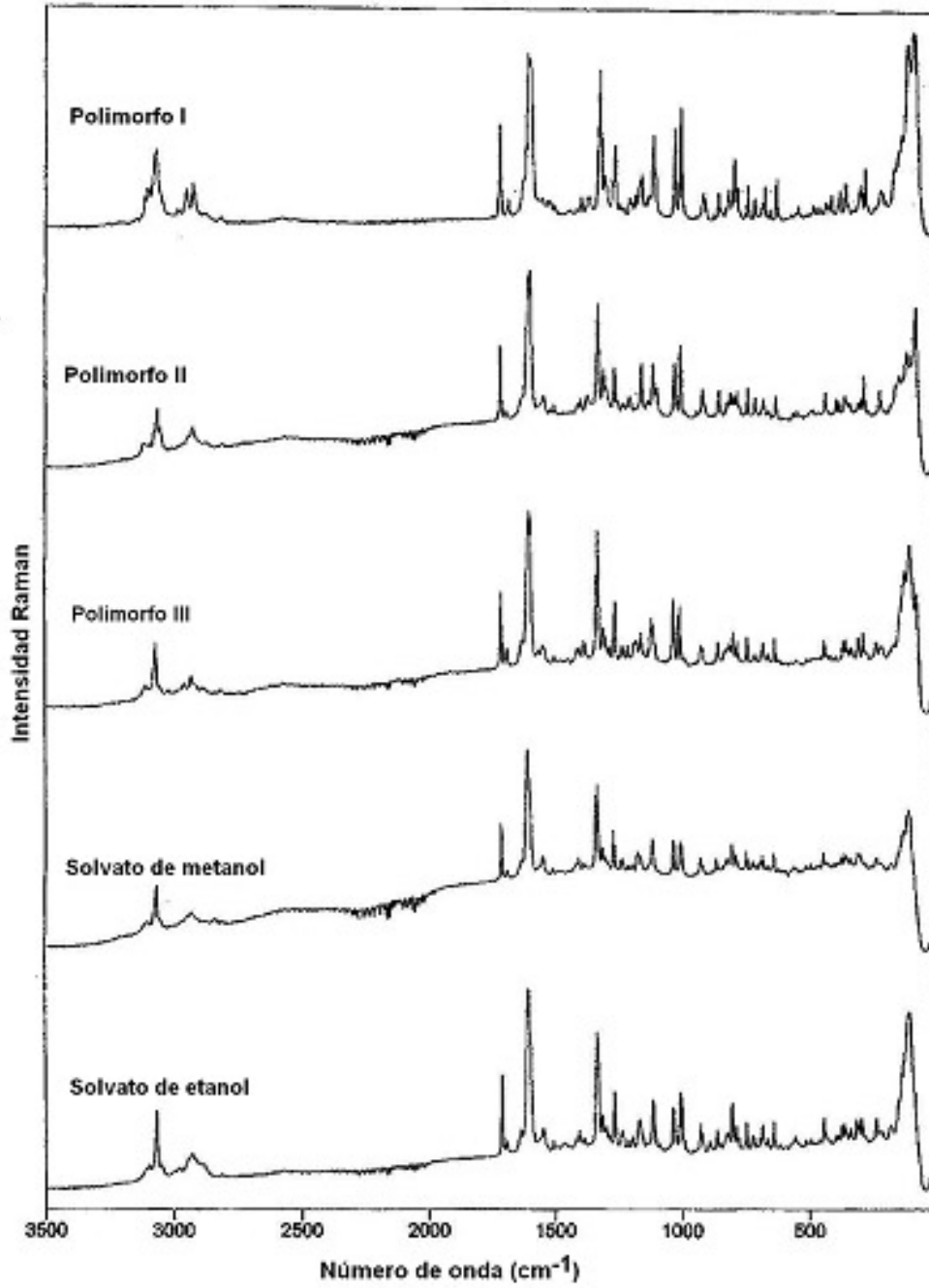


Fig. 5

Espectros FIR del compuesto (I)

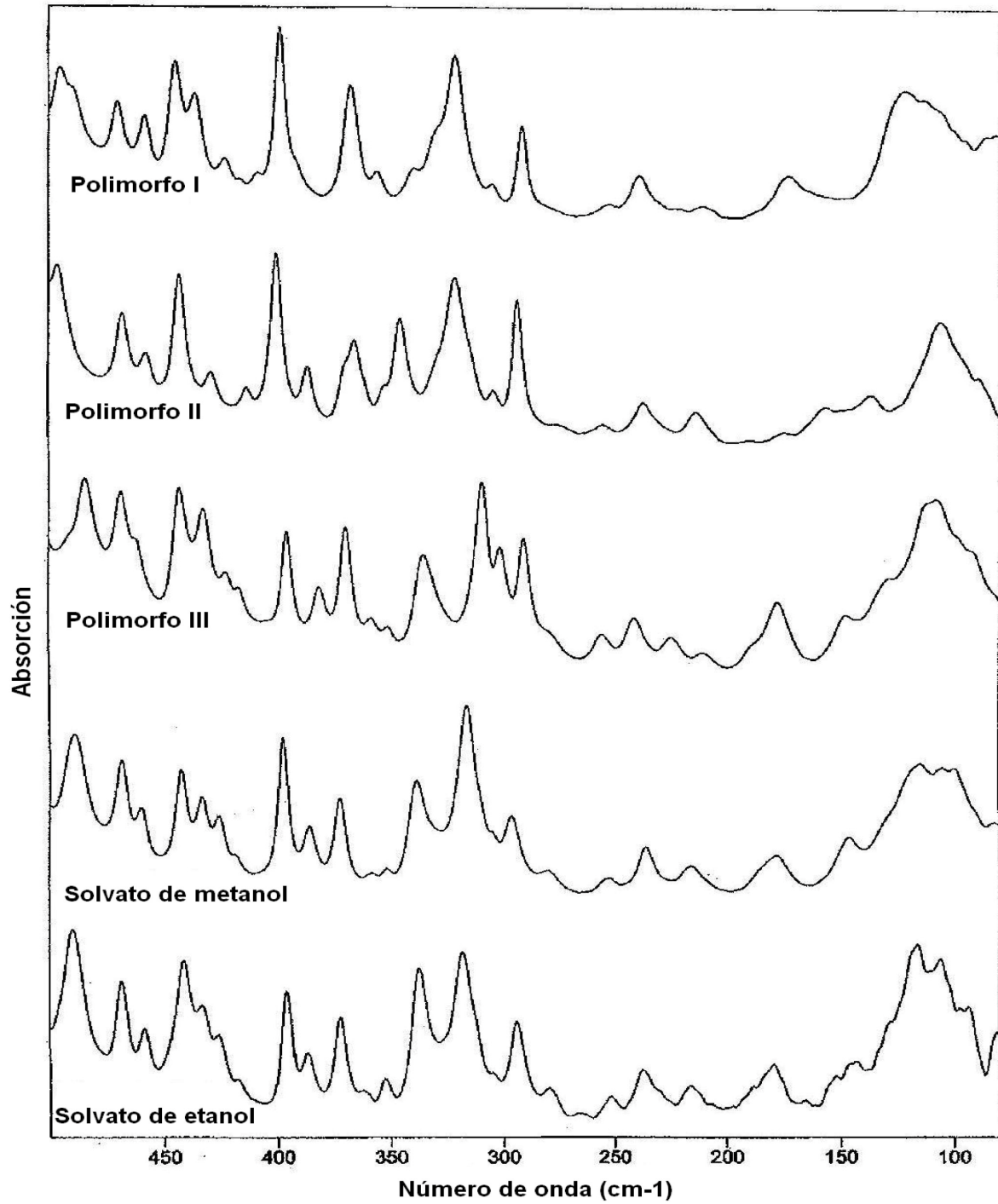


Fig. 6

Espectros NIR del compuesto (I)

