

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 342**

51 Int. Cl.:

C07H 19/23 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2005 E 05706789 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1720891**

54 Título: **Formas cristalinas de un compuesto farmacéutico**

30 Prioridad:

27.02.2004 DK 200400326

27.02.2004 US 548351 P

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

06.03.2013

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 Moores Road P.O. Box 4011
Frazer, PA 19355 , US**

72 Inventor/es:

**ROCK, MICHAEL, HAROLD;
LOPEZ DE DIEGO, HEIDI;
CHRISTENSEN, KIM, LASSE;
NIELSEN, OLE;
BUUR, ANDERS y
HOWELLS, MARK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 342 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

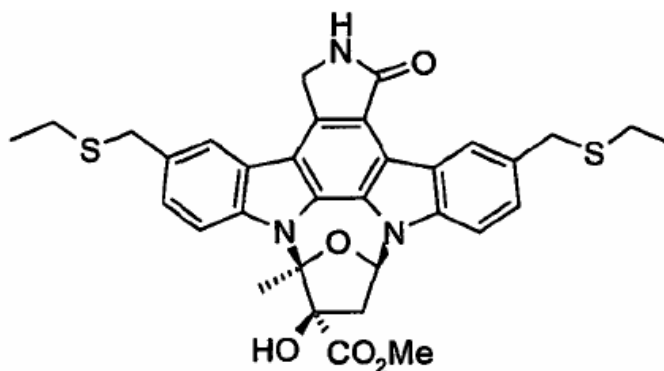
Formas cristalinas de un compuesto farmacéutico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a las formas cristalinas de un compuesto y al uso de dichas formas en la preparación de un medicamento, en particular para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Antecedentes de la invención

El compuesto con la estructura reseñada a continuación está sometido actualmente a ensayos clínicos para la enfermedad de Parkinson (Idrugs, 2003, 6(4), 377-383).



10 Este compuesto se denomina en adelante como Compuesto I. El nombre químico del Compuesto I es éster metílico del ácido [9S-(9 α ,10 β ,12 α)]-5,16-bis[(etiltio)metil]-2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-hidroxi-9-metil-1-oxo-9,12-epoxi-1H-diindolo [1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocina-10-carboxílico.

15 Las siguientes referencias se refieren al Compuesto I, en particular a los procedimientos para su preparación [J. Med. Chem. 1997, 40(12), 1863-1869; Curr. Med. Chem. - Central Nervous System Agents, 2002, 2(2), 143-155] y sus potenciales usos médicos, principalmente en las enfermedades del sistema central (SNC), en particular, para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, neuropatía periférica, demencia por SIDA, y lesiones del oído tales como pérdida de audición inducida por ruido [Progress in Medicinal Chemistry (2002), 40, 23-62; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002,12(2), 147-150; Neuroscience, Oxford, 1998, 86(2), 461-472; J. Neurochemistry (2001), 77(3), 849-863; J. Neuroscience (2000), 20(1), 43-50; J. Neurochemistry (2002), 82(6), 1424-1434; Hearing Research, 2002, 166(1-2), 33-43].

20 Los siguientes documentos de patente se refieren al Compuesto I, incluyendo su uso médico y la síntesis: documentos WO 9402488, WO9749406, US 5621100, EP 0651754 y EP 112 932.

25 Mediante los procedimientos conocidos, el Compuesto I se sintetizó en una forma amorfa sólida. Los inventores han descubierto ahora 5 formas cristalinas del Compuesto I (denominadas alfa, beta, gamma, delta y épsilon) que proporcionan de esta forma una oportunidad para mejorar el procedimiento de fabricación del Compuesto I y su uso farmacéutico. Existe una necesidad de formas cristalinas, que puedan presentar propiedades químicas y físicas deseables y beneficiosas. Existe también una necesidad de procedimientos fiables y reproducibles para la fabricación, purificación, y formulación del Compuesto I que permitan una comercialización factible.

Resumen de la invención

30 En un primer aspecto, la presente invención se refiere al Compuesto I cristalino, en particular a las formas cristalinas del Compuesto I.

35 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I denominada alfa y caracterizada por uno o más de: (i) el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1 tal como se midió utilizando la radiación de CuK α ; (ii) un difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la 5,2, radiación de CuK α que tiene reflexiones en los ángulos 2 θ : 5,2, 7,3, 8,1, 10,1, 11,2, 13,2, 15,1, 15,5, 17,3, 21,7, 23,8, 25,1; (iii) el espectro de RMN del carbono-13 en estado sólido que se muestra en la Figura 8, (iv) el espectro de reflectancia NIR que se muestra en la Figura 10.

40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I denominada beta y caracterizada por uno o más de: (i) el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1 tal como se midió utilizando la radiación de CuK α ; (ii) un difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de CuK α que tiene reflexiones en los ángulos 2 θ : 6,6, 8,9, 10,7, 11,4, 11,7, 13,7, 17,0, 18,5, 18,8, 19,2,

20,3, 24,4, 30,6; (iii) el espectro de RMN del carbono-13 en estado sólido que se muestra en la Figura 8, (iv) el espectro de reflectancia NIR que se muestra en la Figura 11.

5 En un aspecto más adicional la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I denominada gamma y caracterizada por uno o más de: (i) el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 3 tal como se midió utilizando la radiación de CuK α ; (ii) un difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de CuK α que tiene reflexiones en los ángulos 2 θ : 7,5, 8,3, 9,6, 11,5, 11,8, 12,5, 15,9, 16,3, 16,7, 17,2, 18,0, 19,3, 21,0, 28,1; (iii) el espectro de RMN del carbono-13 en estado sólido que se muestra en la Figura 9, (iv) el espectro de reflectancia NIR que se muestra en la Figura 12.

10 En un aspecto adicional la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I denominada delta y caracterizada por uno o más de: (i) el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 13 tal como se midió utilizando la radiación de CuK α ; (ii) un difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de CuK α que tiene reflexiones en los ángulos 2 θ : 7,3, 8,3, 9,7, 11,1, 11,7, 12,1, 15,6, 16,1, 17,3, 18,3, 20,9, 22,1, 22,2, 25,7, 25,8.

15 En un aspecto adicional la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I denominada epsilon y caracterizada por uno o más de: (i) el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 15 tal como se midió utilizando la radiación de CuK α ; (ii) un difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de CuK α que tiene reflexiones en los ángulos 2 θ : 8,9, 9,2, 10,2, 12,6, 14,2, 14,6, 17,0, 18,6, 20,4, 21,1, 23,9, 25,2.

20 La presente invención se refiere además a procedimientos para preparar las formas cristalinas de la presente invención y al uso de dichas formas en la preparación de un medicamento que comprende el Compuesto I como un principio activo.

Breve descripción de los dibujos

- Figura 1: Muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma alfa del Compuesto I.
 Figura 2: Muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma beta del Compuesto I.
 25 Figura 3: Muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma gamma del Compuesto I.
 Figura 4: Muestra un termograma de DSC de la forma alfa del Compuesto I.
 Figura 5: Muestra un termograma de DSC de la forma beta del Compuesto I.
 Figura 6: Muestra un termograma de DSC de la forma gamma del Compuesto I.
 30 Figura 7: Muestra un espectro de RMN del carbono-13 en estado sólido de la forma alfa del Compuesto I.
 Figura 8: Muestra un espectro de RMN del carbono-13 en estado sólido de la forma beta del Compuesto I.
 Figura 9: Muestra un espectro de RMN del carbono-13 en estado sólido de la forma gamma del Compuesto I.
 Figura 10: Muestra un espectro de reflectancia NIR de la forma alfa del Compuesto I.
 Figura 11: Muestra un espectro de reflectancia NIR de la forma beta del Compuesto I.
 35 Figura 12: Muestra un espectro de reflectancia NIR de la forma gamma del Compuesto I.
 Figura 13: Muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma delta del Compuesto I.
 Figura 14: Muestra un termograma de DSC de la forma delta del Compuesto I.
 Figura 15: Muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma epsilon del Compuesto I.
 Figura 16: Muestra un termograma de DSC de la forma epsilon del Compuesto I.
 40 Figura 17: Muestra la conformación de una de las moléculas (molécula 1) en la forma alfa del Compuesto I.
 Figura 18: Muestra la conformación de la otra molécula (molécula 2) en la forma alfa del Compuesto I.
 Figura 19: Muestra el empaquetado de las moléculas en la forma alfa del Compuesto I.

Se desvelan detalles adicionales de las figuras en los siguientes Ejemplos.

Descripción detallada de la invención

45 El descubrimiento de una forma cristalina de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una oportunidad para mejorar las características de comportamiento del producto farmacéutico y del procedimiento de fabricación.

Las diferencias en las propiedades físicas, tales como la estabilidad (vida útil), biodisponibilidad, solubilidad, y tasa de disolución, presentadas por las diferentes formas sólidas de un compuesto son factores importantes de la fabricación y formulación de un compuesto. Diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación) o cambios mecánicos (por ejemplo, el desmenuzamiento de los comprimidos en el almacenamiento puede conducir a la conversión en una forma cristalina termodinámicamente más estable) o ambas. Las propiedades físicas de una forma sólida son importantes en el procesamiento, por ejemplo, una forma sólida puede ser más difícil de filtrar y de eliminar las impurezas mediante lavado. Esto puede ser debido a diferencias en la forma y la distribución del tamaño de las partículas entre una forma cristalina con respecto a la otra y con la forma amorfa.

55 Adicionalmente, para los fármacos que existen en diferentes formas cristalinas y que se venden en forma sólida es generalmente importante por motivos médicos y comerciales producir y comercializar una forma cristalina conocida. El descubrimiento del Compuesto I cristalino y la existencia de 5 formas cristalinas permiten el desarrollo de una

forma cristalina definida en lugar de una forma sólida amorfa. También, las propiedades físicas del Compuesto I cristalino ofrecen ventajas para el desarrollo de la formulación y la preparación del comprimido, por ejemplo, está facilitada la compresión directa por tener una forma cristalina definida.

5 Los compuestos cristalinos son generalmente más estables que el compuesto amorfo correspondiente, y esto es particularmente importante en el caso de la sensibilidad al aire y la sensibilidad del Compuesto I a la luz.

Los experimentos se llevaron a cabo en el simulador de radiación solar Suntest CPS+ de Heraeus para las formas cristalinas alfa, beta y gamma, donde el compuesto sólido se expuso a la luz durante 14 a 650 W. El tratamiento con luz condujo a casi un 60 % de degradación de la sustancia amorfa mientras que las formas cristalinas mostraron menos de un 30 % de degradación.

10 El Compuesto I contiene dos átomos de azufre y se oxida fácilmente a una mezcla compleja de sulfonas y sulfóxidos. Esta sensibilidad a la oxidación requiere gran cuidado durante la purificación del Compuesto I. La presente invención, que posibilita la purificación del Compuesto I mediante cristalización, reduce los niveles de los compuestos oxidados en comparación con el producto obtenido cuando los inventores han utilizado otros procedimientos de purificación tales como la cromatografía. Además, el Compuesto I contiene un grupo éster activo
15 que puede experimentar reacciones de transesterificación y es también susceptible a la hidrólisis.

En la etapa final en la síntesis del Compuesto I se introducen las cadenas secundarias de etil tiol deseadas utilizando etil mercaptano como reactivo [J. Med. Chem. 1997, 40(12), 1863-1869; Curr. Med. Chem. - Central Nervous System Agents, 2002, 2(2), 143-155]. Etil mercaptano tiene un característico fuerte olor, que es indeseable en el producto farmacéutico. El aislamiento del Compuesto I como un sólido amorfo dio como resultado la inclusión
20 de etil mercaptano en el producto sólido, aunque los niveles de este reactivo indeseado se redujeron mediante la cristalización.

Adicionalmente, las características físicas de las formas cristalinas de la presente invención mejoran la etapa de aislamiento disminuyendo, por ejemplo, los tiempos de filtración, en comparación con la forma amorfa del Compuesto I, que es de gran importancia para la fabricación a gran escala del Compuesto I. A este respecto, se
25 encontró que la forma delta tiene mejores propiedades de filtración que la forma alfa.

Una diferencia adicional en las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas en comparación con la forma amorfa es la de mayores puntos de fusión, véase la Tabla I a continuación en el Ejemplo 9, que puede proporcionar ventajas en el procesamiento adicional.

30 Tal como se ha indicado anteriormente los inventores han descubierto ahora que el Compuesto I se puede preparar en una forma cristalina y que existen al menos 5 formas cristalinas del Compuesto I, denominadas en el presente documento alfa, beta, gamma, delta y epsilon.

De esta manera, en un amplio aspecto, la presente invención se refiere al Compuesto I cristalino, en particular a una forma cristalina del Compuesto I. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "una forma cristalina del Compuesto I" comprende cualquier forma cristalina del Compuesto I, es decir, en contraste con la forma amorfa. En
35 particular el término "Compuesto I cristalino" incluye las formas alfa, beta, gamma, delta y/o epsilon del Compuesto I, cuyas formas son tal como se define en el presente documento.

Las formas cristalinas de un compuesto se diferencian por las posiciones de los núcleos atómicos en la celdilla unidad del compuesto solidificado. Las diferencias producen diferentes propiedades macroscópicas como el comportamiento térmico, permeabilidad al vapor y solubilidad que, tal como se ha indicado anteriormente, tienen
40 consecuencias prácticas en farmacia. Las diversas formas descritas en el presente documento se pueden ser distinguir entre sí mediante el uso de diversas técnicas analíticas conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Dichas técnicas incluyen, pero no se limitan a difracción de rayos X en polvo (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN), y espectroscopía en el infrarrojo cercano (NIR). Las formas cristalinas de un compuesto se distinguen más fácilmente
45 mediante el análisis de rayos X. La cristalografía de rayos X de cristal único da como resultado datos que se pueden usar para determinar las posiciones de los núcleos, que a la vez se pueden visualizar con modelos informáticos o mecánicos, proporcionando de esta manera una imagen tridimensional del compuesto. Aunque que los estudios de rayos X de cristal único proporcionan información estructural sin igual, son caros, y los datos de calidad pueden ser algunas veces difíciles de adquirir. En la industria farmacéutica se utiliza la difracción de rayos X en polvo más
50 frecuentemente que el análisis de rayos X de cristal único para caracterizar nuevas formas cristalinas de fármacos. La difracción de rayos X en polvo da como resultado una huella dactilar que es única para la forma cristalina y es capaz de distinguir esta del compuesto amorfo y las diferentes formas cristalinas del compuesto.

De acuerdo con esto, una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del Compuesto I denominada alfa caracterizada por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1 tal como se
55 midió utilizando la radiación de CuK α . En una realización adicional, la forma alfa del Compuesto I se caracteriza por las reflexiones en el difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de CuK α en los ángulos 2-theta: 5,2, 10,1, 10,4, 13,2, 15,1, 25,1. Se puede caracterizar también la forma alfa del Compuesto I por tener reflexiones en el difractograma de rayos X tal como se midió utilizando la radiación de CuK α en los ángulos 2 θ ;

5,2, 7,3, 8,1, 10,1, 10,4, 11,2, 13,2, 15,1, 15,5, 17,3, 21,7, 23,8, 25,1. Se puede caracterizar también la forma alfa del Compuesto I mediante el espectro de RMN del carbono 13 en estado sólido que se muestra en la Figura 7. Se puede caracterizar también la forma alfa del Compuesto I mediante el espectro de reflectancia NIR que se muestra en la Figura 10. Se puede caracterizar también la forma alfa del Compuesto I por tener un punto de fusión en el intervalo de 180-190° C. se puede caracterizar también la forma alfa del Compuesto I por tener el termograma de DSC sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 4. Se puede caracterizar también la forma alfa del Compuesto I por un termograma de DSC que tenga una endoterma de aproximadamente 170° C a aproximadamente 200° C. La estructura cristalina de la forma alfa (Ejemplo 8.5) tiene un espacio en la red cristalina que puede estar o no ocupado por un solvente más pequeño, en particular, una molécula de agua o una de metanol. De esta manera, la forma alfa cristalina del Compuesto I puede ser un solvato de cantidades variables de agua y/o metanol.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere también a una forma cristalina caracterizada por tener una estructura cristalina con las siguientes características a 122 K: Grupo espacial. $P2_12_12_1$, Dimensiones de la celdilla unidad: $a = 10,227(2) \text{ \AA}$, $b = 23,942(2) \text{ \AA}$ y $c = 24,240(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, 2 moléculas en la unidad asimétrica. Ya que la unidad asimétrica en esta estructura cristalina contiene 2 moléculas del Compuesto I y un sitio del solvente, la ocupación total del sitio del solvente conduce a la formación de un hemisolvato. La presente invención se refiere además a la estructura cristalina anteriormente indicada que tiene las posiciones de los átomos sustancialmente tal como se describen por las coordenadas en las Tablas 2-4.

Cuando se indican en el presente documento los datos de las reflexiones del difractograma de rayos X en polvo (picos) se entiende que las reflexiones se expresan en grados (en ángulos 2θ , es decir, en ángulos 2-theta).

Una realización adicional se refiere a una forma cristalina del Compuesto I denominada beta caracterizada por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 2 tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$.

En una realización adicional, la forma beta se caracteriza por las reflexiones en el difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2-theta: 6,6, 8,9, 10,7, 11,7, 24,4, 30,6. Se puede caracterizar también la forma beta del Compuesto I por tener reflexiones en el difractograma de rayos X tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2θ : 6,6, 8,9, 10,7, 11,4, 11,7, 13,7, 17,0, 18,5, 18,8, 19,2, 20,3, 24,4, 30,6. Se puede caracterizar también la forma beta del Compuesto I mediante el espectro de RMN del carbono 13 en estado sólido que se muestra en la Figura 8. Se puede caracterizar también la forma beta del Compuesto I mediante el espectro de la reflectancia NIR que se muestra en la Figura 11. Se puede caracterizar también la forma beta del Compuesto I por tener un punto de fusión en el intervalo de 209-213° C, de forma preferible aproximadamente 211° C. Se puede caracterizar también la forma beta del Compuesto I mediante un termograma de DSC que tenga una endoterma de entre aproximadamente 205° C a aproximadamente 220° C

Una realización adicional se refiere a una forma cristalina del Compuesto I denominada gamma caracterizada por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$. En una realización, la forma gamma se caracteriza por las reflexiones en el difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2-theta: 9,6, 11,5, 12,5, 16,7, 19,3, 28,1. Se puede caracterizar también la forma gamma del Compuesto I por tener reflexiones en el difractograma de rayos X tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2θ : 7,5, 8,3, 9,6, 11,5, 11,8, 12,5, 15,9, 16,3, 16,7, 17,2, 18,0, 19,3, 21,0, 28,1. Se puede caracterizar también la forma gamma del Compuesto I mediante el espectro de RMN del carbono-13 en estado sólido que se muestra en la Figura 9. Se puede caracterizar también la forma gamma del Compuesto I por el espectro de la reflectancia NIR que se muestra en la Figura 12. Se puede caracterizar también la forma gamma del Compuesto I por tener un punto de fusión en el intervalo de 212-218° C. se puede caracterizar también la forma gamma del Compuesto I por tener un termograma de DSC sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 6. Se puede caracterizar también la forma gamma del Compuesto I mediante un termograma de DSC que tenga una endoterma entre aproximadamente 210° C a aproximadamente 225°C.

Una realización adicional se refiere a una forma cristalina del Compuesto I denominada delta caracterizada por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 13 tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$. En una realización, la forma delta se caracteriza por las reflexiones en el difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2-theta: 9,7, 12,1, 16,1, 18,3, 22,1, 22,2, 25,7, 25,8. Se puede caracterizar también la forma delta del Compuesto I por tener reflexiones en el difractograma de rayos X tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2θ : 7,3, 8,3, 9,7, 11,1, 11,7, 12,1, 15,6, 16,1, 17,3, 18,3, 20,9, 22,1, 22,2, 25,7, 25,8. Se puede caracterizar también la forma delta del Compuesto I por tener un punto de fusión en el intervalo de 211-223° C. Se puede caracterizar también la forma delta del Compuesto I por tener un termograma de DSC sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 14. Se puede caracterizar también la forma delta del Compuesto I por tener un termograma de DSC que tiene una endoterma entre aproximadamente 210° C a aproximadamente 228° C.

Una realización adicional se refiere a una forma cristalina del Compuesto I denominada epsilon caracterizada por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 15 tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$. En una realización, la forma epsilon se caracteriza por las reflexiones en el difractograma de rayos X en polvo tal

como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2-theta: 8,9, 9,2, 10,2, 14,6. Se puede caracterizar también la forma epsilon del Compuesto I por tener reflexiones en el difractograma de rayos X tal como se midió utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$ en los ángulos 2 θ : 8,9, 9,2, 10,2, 12,6, 14,2, 14,6, 17,0, 18,6, 20,4, 21,1, 23,9, 25,2. Se puede caracterizar también la forma epsilon del Compuesto I por tener un punto de fusión en el intervalo de 180-185° C. Se puede caracterizar también la forma epsilon del Compuesto I por tener un termograma de DSC sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 16. Se puede caracterizar también la forma epsilon del Compuesto I por tener un termograma de DSC que tiene una endoterma entre aproximadamente 175° C a aproximadamente 190° C.

La presente invención se refiere adicionalmente a cualquier mezcla de las formas cristalinas de la presente invención, por ejemplo, una mezcla de la forma cristalina alfa y gamma del Compuesto I.

Tal como se usa en el presente documento, expresiones del tipo "forma cristalina del Compuesto I caracterizada por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra en la Figura (1) tal como se midió utilizando $\text{CuK}\alpha$ " significa la forma cristalina del Compuesto I que tiene un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar a la Figura 1, es decir, que presenta un modelo de difracción de rayos X en polvo tal como se ilustra en dicha Figura y se midió en condiciones comparables tal como se describe en el Ejemplo 7.1 o mediante cualquier procedimiento comparable utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$. Esta definición se aplica cambiando lo que haya que cambiar a las Figuras de RMN y NIR, y a los diferentes datos de rayos X descritos en el presente documento (por ejemplo, datos de picos de rayos X) y a las cinco formas cristalinas identificadas, es decir, alfa, beta, gamma, delta y epsilon, respectivamente, de tal manera que se tomen en consideración los márgenes de las variaciones analíticas.

Los espectros de RMN del carbono 13 en estado sólido a los que se hace referencia en el presente documento se miden preferiblemente utilizando una velocidad de giro de la muestra de 5000 Hz en un espectrómetro provisto de una sonda CP-MAS: De esta manera, el espectro de RMN se proporciona preferiblemente tal como se describe en el Ejemplo 7.2 o mediante cualquier procedimiento comparable. Los espectros de reflectancia NIR a los que se hace referencia en el presente documento se proporcionan preferiblemente tal como se describe en el Ejemplo 7.3, o mediante cualquier procedimiento comparable, en particular, con una resolución de 2 cm^{-1} y una corrección del desplazamiento y la pendiente respecto del valor inicial con corrección de dispersión multiplicativa (MSC).

En realizaciones adicionales, la presente invención se refiere a una forma cristalina del Compuesto I, que es sustancialmente pura. El término "sustancialmente pura", tal como se usa en el presente documento, significa que la forma cristalina del Compuesto I, por ejemplo, la forma alfa, beta, gamma, delta o epsilon, tiene una pureza de al menos aproximadamente un 90 %, que incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente un 93 %, y al menos aproximadamente un 95 %.

La forma amorfa del Compuesto I funde a una temperatura de aproximadamente 150° C que es fácil de distinguir de los puntos de fusión de las formas cristalinas del Compuesto I descritas en el presente documento, véase la Tabla 1 en el Ejemplo 9. De acuerdo con esto, está también comprendido en la presente invención el Compuesto I cristalino que tiene un punto de fusión que es al menos de 175° C, o al menos de 180° C, tal como en el intervalo de 175°C-225°C, 180°C- 225°C, 180°C- 220°C, o 181°C-218°C, alternativamente en el intervalo de 180°C-190°C o 210-225°C.

El término "punto de fusión" tal como se usa en el presente documento significa el valor inicial de la endoterma de fusión medida tal como se determina mediante DSC, véase, por ejemplo, el Ejemplo 7.4.

Una realización adicional se refiere al Compuesto I sólido que contiene la forma alfa del Compuesto I cristalino. La presente invención se refiere también al Compuesto I sólido que consiste principalmente en la forma alfa cristalina del compuesto I descrito en el presente documento. El término "principalmente" en el presente contexto significa que el compuesto I sólido consiste en al menos un 75 %, tal como al menos un 80 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 % de la forma alfa cristalina del Compuesto I total presente.

Una realización adicional se refiere al Compuesto I sólido que contiene la forma beta del Compuesto I cristalino. La presente invención se refiere también al Compuesto I sólido que consiste principalmente en la forma beta cristalina del compuesto I descrito en el presente documento. El término "principalmente" en el presente contexto significa que el compuesto I sólido consiste en al menos un 75 %, tal como al menos un 80 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 % de la forma beta cristalina del Compuesto I total presente.

Una realización adicional se refiere al Compuesto I sólido que contiene la forma gamma del Compuesto I cristalino. La presente invención se refiere también al Compuesto I sólido que consiste principalmente en la forma gamma cristalina del compuesto I descrito en el presente documento. El término "principalmente" en el presente contexto significa que el compuesto I sólido consiste en al menos un 75 %, tal como al menos un 80 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 % de la forma gamma cristalina del Compuesto I total presente.

Una realización adicional se refiere al Compuesto I sólido que contiene la forma delta del Compuesto I cristalino. La presente invención se refiere también al Compuesto I sólido que consiste principalmente en la forma delta cristalina del compuesto I descrito en el presente documento. El término "principalmente" en el presente contexto significa que el compuesto I sólido consiste en al menos un 75 %, tal como al menos un 80 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 % de la forma delta cristalina del Compuesto I total presente.

Una realización adicional se refiere al Compuesto I sólido que contiene la forma epsilon del Compuesto I cristalino. La presente invención se refiere también al Compuesto I sólido que consiste principalmente en la forma epsilon cristalina del compuesto I descrito en el presente documento. El término "principalmente" en el presente contexto significa que el compuesto I sólido consiste en al menos un 75 %, tal como al menos un 80 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 % de la forma epsilon cristalina del Compuesto I total presente.

Hablando en general, las novedosas formas cristalinas del Compuesto I se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos, que incluyen, pero no se limitan a, cristalizar el Compuesto I a partir de un solvente adecuado. Se puede preparar el Compuesto I utilizando los procedimientos conocidos en la técnica, tales como los descritos en el presente documento. A modo de directriz general, el Compuesto I se puede mezclar con un solvente adecuado que se puede calentar para facilitar la disolución del Compuesto I. Se puede calentar también la combinación del solvente y el Compuesto I para facilitar la ayuda a la posterior conversión a la forma cristalina. Las temperaturas preferidas a este respecto pueden variar desde aproximadamente 30° C a aproximadamente el punto de ebullición (es decir, la temperatura de reflujo) del solvente. Las temperaturas más preferidas pueden variar desde aproximadamente 60° C a aproximadamente el punto de ebullición del solvente. La mezcla resultante del solvente y el Compuesto I se puede enfriar para iniciar y/o continuar la cristalización. La mezcla se enfría preferiblemente (es decir, incluyendo el enfriamiento natural a la temperatura ambiente) a una temperatura que varía entre, por ejemplo, aproximadamente menos de 20° C a aproximadamente 20° C, por ejemplo, a la temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se pueden aislar a partir de la mezcla enfriada mediante por ejemplo filtración o centrifugación, y si es necesario se lavan con un solvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, el solvente empleado para la cristalización, y se secan a vacío a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, con una purga de nitrógeno.

Se pueden añadir los cristales de siembra a cualquier mezcla en cristalización para estimular la cristalización.

Tal como se ha indicado anteriormente, el Compuesto I cristalino, en particular las diferentes formas cristalinas de la presente invención se pueden preparar (a) disolviendo el Compuesto I en un solvente adecuado, (b) cristalizando por el Compuesto I a partir del solvente, y (c) separando el solvente del Compuesto I cristalino obtenido, o alternativamente mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) suspender el Compuesto I en un solvente adecuado durante un periodo de tiempo suficiente para convertir este en la forma cristalina, y (b) separar el alcohol del Compuesto I cristalino obtenido. A continuación se describe cómo se pueden usar diferentes solventes para preparar las diferentes formas cristalinas del Compuesto I, alfa, beta, gamma, delta y epsilon. En una realización preferida, el procedimiento de la presente invención para preparar el Compuesto I cristalino, que incluye la forma alfa, beta, gamma, delta o epsilon, comprende cristalizar mediante precipitación el Compuesto I a partir de un solvente adecuado y separar el solvente del Compuesto I cristalino obtenido. Debe entenderse que cuando el presente documento se refiere a la preparación de las diferentes formas cristalinas de la presente invención, y a un producto que se puede obtener, o más específicamente a un producto obtenido mediante dichos procedimientos, esto se aplica también a "un Compuesto I sólido que contiene el Compuesto I cristalino", en particular tal como se ha descrito anteriormente "un Compuesto I sólido que consiste principalmente en una forma cristalina concreta del Compuesto I", por ejemplo, la forma alfa, beta, gamma, delta o epsilon.

De acuerdo con esto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el Compuesto I cristalino, caracterizado por que dicho Compuesto I cristalino se forma en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) metanol con de 0% a aproximadamente 8% de agua; (ii) un alcohol alifático C₃-C₆ (por ejemplo, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 1-pentanol) con 4-8 % de agua (por ejemplo, 1-butanol con 4 % de agua; 1-propanol con 4 % de agua, 1-pentanol con 4 % de agua, terc-butanol con 7 % de agua, 2-butanol con 4 % de agua), (iii) un éster de ácido acético con al menos un 4 % de agua presente, en el que dicho éster de ácido acético se define mediante la fórmula CH₃CO₂R, en la que R es un alquilo C₁-C₆, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de isopropilo (por ejemplo, acetato de etilo con 4% de agua o acetato de isopropilo con 6 % de agua). La presente invención se refiere también al Compuesto I cristalino que se puede obtener, en concreto se obtiene, mediante dicho procedimiento. En una realización preferida, este procedimiento conduce a la formación de la forma alfa del Compuesto I cristalino.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el Compuesto I cristalino, caracterizado por que dicho Compuesto I cristalino se forma en el solvente de acetato de isopropilo. La presente invención se refiere también al Compuesto I cristalino que se puede obtener, en concreto se obtiene, mediante dicho procedimiento. En una realización preferida, este procedimiento conduce a la formación de la forma beta del Compuesto I cristalino.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el Compuesto I cristalino, caracterizado por que dicho Compuesto I cristalino se forma en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un nitrilo C₁-C₃ alifático (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo) con hasta aproximadamente 12 % de agua (por ejemplo, propionitrilo con 4 % de agua o acetonitrilo con 12 % de agua), debe entenderse que el propionitrilo (CH₃CH₂CN) es un nitrilo-C₃; (II) etanol con 0 % a aproximadamente 8 % de agua. (iii) unos alcoholes C₃-C₆ alifáticos (por ejemplo, 1-propanol o 1-butanol) con al menos aproximadamente 10 % de agua (por ejemplo, 1-propanol con 10 % de agua, 1-butanol con 10 % de agua), (iv) acetato de etilo de calidad reactivo. Por el término "acetato de etilo de calidad reactivo" se entiende menos de 0,5 % de agua. La presente invención se refiere también

al Compuesto I cristalino que se puede obtener, en concreto se obtiene, mediante dicho procedimiento. En una realización preferida, este procedimiento conduce a la formación de la forma gamma del Compuesto I cristalino.

5 En una realización adicional la invención se refiere a un procedimiento para preparar el Compuesto I cristalino, caracterizado por que dicho Compuesto I cristalino se forma en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un alcohol C₂-C₆ alifático (por ejemplo etanol, ciclopropilmetanol o 1-propanol) con menos de 4 % de agua, por ejemplo, menos de 3 %, por ejemplo, aproximadamente 2 % (por ejemplo, ciclopropil metanol, 1 propanol con 2 % de agua, etanol con 2 % de agua (sin agitación). La presente invención se refiere también al Compuesto I cristalino que se puede obtener, en concreto se obtiene, mediante dicho procedimiento. En una realización preferida, este procedimiento conduce a la formación de la forma delta del Compuesto I cristalino.

10 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el Compuesto I cristalino, caracterizado por que dicho Compuesto I cristalino se forma en el solvente butil nitrilo (CH₃CH₂CH₂CN). La presente invención se refiere también al Compuesto I cristalino que se puede obtener, en concreto se obtiene, mediante dicho procedimiento. En una realización preferida, este procedimiento conduce a la formación de la forma epsilon del Compuesto I cristalino.

15 Se ha encontrado también que cada una de las formas cristalinas alfa y beta puede convertirse en la forma cristalina gamma, en presencia de un solvente adecuado, en concreto acetonitrilo, tal como se muestra en el Ejemplo 6.1. La forma beta cristalina puede convertirse en la forma alfa cristalina en presencia de metanol, tal como se muestra en el Ejemplo 6.1.

20 La presente invención se refiere también a un producto cristalino, en particular las formas cristalinas del compuesto I que se puede obtener, o que se obtiene en una realización preferida, mediante un procedimiento descrito en el presente documento para la preparación del Compuesto I cristalino.

25 La presente invención en un aspecto adicional se refiere a un procedimiento para la preparación del Compuesto I que comprende convertir una forma cristalina del Compuesto I (por ejemplo, la forma alfa, beta o gamma tal como se describe en el presente documento o cualquiera de sus mezclas) en la forma amorfa del Compuesto I. Dicho procedimiento en una realización preferida comprende las etapas de: (a) disolver el Compuesto I cristalino en un solvente aromático, es decir, un hidrocarburo aromático, preferentemente un alquilbenceno tal como xileno o tolueno, (b) precipitar el Compuesto I a partir del solvente aromático; y (c) separar el solvente aromático del Compuesto I amorfo precipitado.

30 Tal como se ha indicado anteriormente, la formación del Compuesto I cristalino es muy útil entre otras como una etapa de purificación en la fabricación del Compuesto I para uso farmacéutico.

35 La invención en un aspecto se refiere a un procedimiento para la fabricación del Compuesto I que comprende una etapa de cristalización tal como se describe en el presente documento. De esta manera, una realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación del Compuesto I, cuyo procedimiento comprende una etapa en la que el Compuesto I se convierte en el Compuesto I cristalino. Debe entenderse que el Compuesto I cristalino de la presente invención se puede preparar mediante un procedimiento que se describe en el presente documento, precipitando, por ejemplo, el Compuesto I en forma cristalina a partir de un solvente tal como se describe en el presente documento y separando el Compuesto I cristalino obtenido del solvente.

40 La invención se refiere en particular a un procedimiento para la fabricación del Compuesto I en el que el Compuesto I se convierte en el Compuesto cristalino, que incluye una forma cristalina de la invención, por ejemplo, la forma alfa o gamma procedente de una mezcla bruta del Compuesto I. El término mezcla bruta en este contexto significa que la mezcla comprende impurezas, por ejemplo, productos de oxidación derivados del Compuesto I que se desean eliminar. La mezcla bruta se puede separar directamente de la mezcla de reacción, o la mezcla de reacción bruta se puede haber sometido a alguna purificación inicial, tratándola, por ejemplo, con una base. La invención se refiere además al uso de un Compuesto I cristalino o un sólido de la invención en la preparación de un medicamento que comprende el Compuesto I como un principio activo.

45 De acuerdo con esto, la invención se refiere también a un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica del Compuesto I, cuyo procedimiento comprende preparar dicha composición a partir del Compuesto I cristalino tal como se define en el presente documento, obtenida, por ejemplo, mediante un procedimiento tal como se describe en el presente documento, que incluye una forma cristalina o un sólido de la presente invención. Una realización específica se refiere a dicho uso de la forma alfa o gamma de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica. Tal como se ha descrito inicialmente, preparar las formulaciones a partir de una forma cristalina definida tiene la ventaja de una mejora de la pureza y el rendimiento y de tener unas propiedades bien definidas, tales como la solubilidad. A este respecto, la invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto I que se puede obtener o que se obtiene mediante un procedimiento de la presente invención para la preparación del Compuesto I cristalino, que incluye una forma cristalina de la invención, por ejemplo, a partir de la forma alfa o gamma. La composición farmacéutica puede ser cualquier composición que se encuentre adecuada para la administración del Compuesto I, por ejemplo, una formulación de dispersión sólida o una formulación de solución sólida.

En una realización, el producto cristalino de la invención, es decir, incluyendo en particular la forma cristalina alfa, beta, gamma, delta o epsilon, o sus mezclas, se puede formular en una solución sólida o una dispersión sólida. Se puede preparar una solución sólida disolviendo el producto cristalino de la invención en un vehículo fundido. La solución sólida se forma tras enfriar a temperatura ambiente. Se puede preparar una dispersión sólida dispersando el producto cristalino de la invención en un vehículo fundido. La dispersión sólida se forma tras enfriar a temperatura ambiente. El vehículo utilizado para preparar la solución sólida o la dispersión sólida puede ser un componente o una mezcla de más componentes. El vehículo utilizado para preparar la solución sólida o la dispersión sólida es normalmente sólido o semisólido a temperatura ambiente y normalmente tiene un carácter pegajoso, oleoso o cerúleo. Sin embargo, el vehículo puede ser también fluido a temperatura ambiente o incluso a temperatura inferior a 5° C. Como ejemplos de vehículos se pueden mencionar polietilenglicoles (PEG), polaxámeros, ésteres de polietilenglicoles, ceras, glicéridos, alcoholes de ácidos grasos, alcoholes azucarados, vitamina E y derivados de vitamina E. La solución sólida o la dispersión sólida se puede utilizar como tal o formularse alternativamente en composiciones farmacéuticas del tipo comprimidos, cápsulas, etc. La solución sólida y la dispersión sólida se pueden preparar también mediante otros procedimientos tales como por ejemplo mediante el procedimiento del solvente o el procedimiento de fusión (Serajuddin, A.T.M., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 88, 1058-1066). Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que es una solución sólida preparada a partir del Compuesto I cristalino de la presente invención, por ejemplo, a partir de la forma cristalina alfa o gamma de la presente invención.

De esta manera, el producto cristalino de la presente invención, en particular las formas cristalinas alfa, beta, gamma, delta o epsilon, o sus mezclas, se pueden utilizar en la preparación de una composición farmacéutica con el Compuesto I en solución, por ejemplo, una composición similar a las dadas a conocer en el documento US 6.200.968.

Comprendida en la presente invención está también una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de Compuesto I cristalino tal como se describe en el presente documento, en particular, las formas alfa, beta, gamma, delta o epsilon definidas en el presente documento o sus mezclas, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El producto cristalino de la presente invención, es decir, incluyendo la forma cristalina alfa, beta, gamma, delta o epsilon, o sus mezclas, se puede formular en una variedad de composiciones farmacéuticas. Ejemplos de dichas formulaciones que comprenden un producto cristalino de la invención (por ejemplo, las formas cristalinas alfa, beta, gamma, delta o epsilon) son comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, supositorios y suspensiones. La expresión "producto cristalino de la invención" significa un Compuesto I cristalino o un Compuesto I sólido tal como se describe en el presente documento, es decir, por "Compuesto I sólido" se entiende en el presente contexto un Compuesto I sólido que consiste principalmente en el Compuesto I cristalino en comparación con el Compuesto amorfo.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante y excipiente, por ejemplo, de acuerdo con técnicas tales como las dadas a conocer en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para la administración mediante cualquier ruta adecuada tal como la ruta oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la ruta oral. Se apreciará que la ruta preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la dolencia que se va a tratar y el principio activo escogido.

En una realización de la composición farmacéutica, el Compuesto I se administra en una cantidad de entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. El Compuesto I puede, por ejemplo, administrarse en una forma de dosificación unitaria que contiene dicho compuesto en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 mg. La dosis diaria total está, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,05 – 500 mg. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral una o más veces por día, tal como 1 a 3 veces por día, puede contener entre 0,01 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg. Para las rutas parenterales tales como intravenosa, intratecal, intramuscular y administraciones similares, las dosis típicamente están en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Tal como se ha indicado anteriormente, las siguientes realizaciones están comprendidas en la invención: el Compuesto I cristalino para uso como un medicamento; la forma alfa cristalina para uso como un medicamento; la forma beta cristalina para uso como un medicamento; la forma gamma cristalina para uso como un medicamento; la forma delta cristalina para uso como un medicamento; la forma epsilon cristalina para uso como un medicamento.

La invención se refiere adicionalmente al uso del Compuesto I cristalino tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, la forma alfa, beta, gamma, delta o epsilon definida en el presente documento o sus mezclas, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC, por ejemplo, para

el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, tal como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, neuropatía periférica, demencia por SIDA, o lesiones del oído que incluyen pérdida de audición inducida por ruido.

5 De forma similar, está también comprendido en la presente invención un procedimiento para tratar una enfermedad neurodegenerativa, tal como por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, neuropatía periférica, demencia por SIDA, o lesiones del oído que incluyen pérdida de audición inducida por ruido, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de Compuesto I cristalino tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, la forma alfa, beta, gamma, delta o epsilon definida en el presente documento o sus mezclas.

10 Los anteriores usos médicos y composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, del Compuesto I cristalino y la forma cristalina de la invención, son igualmente aplicables al Compuesto I sólido definido en el presente documento que comprende una forma cristalina de la invención, en particular, un Compuesto I sólido que consiste principalmente en una forma cristalina de la presente invención.

15 El término "tratamiento" junto con una enfermedad tal como se usa en el presente documento incluye también, según el caso, la prevención. El término "enfermedad" tal como se usa en el presente documento incluye también, según el caso, un trastorno.

Ejemplos

En adelante, el material de partida "Compuesto I" puede, por ejemplo, prepararse tal como se ha descrito por Kaneko M. y col en J. Med. Chem. 1997, 40, 1863-1869.

20 **Ejemplo 1. Preparación de la forma alfa cristalina del Compuesto I**

Procedimiento I:

Se disolvieron 6,0 g del Compuesto I amorfo en 30 ml de acetona. Se añadieron 0,6 g de carbonato de potasio y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de filtrarse las potenciales impurezas insolubles menores y las sales inorgánicas. La torta de filtro se lavó con acetona. A continuación el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio a presión reducida a 60° C hasta un volumen final de 10 ml al cual se añadieron lentamente 100 ml de metanol. El producto se separó como un aceite, que se disolvió casi al completo calentando a reflujo. Posteriormente, las impurezas insolubles residuales se eliminaron mediante filtración. El filtrado se dejó agitar a temperatura ambiente. Se separó un sólido cristalino que se aisló mediante filtración. La torta de filtro se lavó con metanol y se secó a vacío a 60° C durante la noche. Rendimiento 2,83 g (47 %), $pf = 182,4^{\circ}C$ (valor inicial de DSC), Pérdida de peso por calentamiento: 0,5 %, 30

Análisis elemental: 6,71 % de N, 63,93 % de C, 5,48 % de H, valores teóricos corregidos para 0,5 % de H₂O: 6,79 % de N, 64,05 % de C, 5,43 % de H. Análisis de XRPD conforme con la forma alfa.

Procedimiento II:

35 Se disolvieron 5 g del Compuesto I amorfo en 25 ml de acetona con calentamiento suave. Se añadieron 10 ml de metanol muy lentamente hasta que la solución se volvió turbia. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente mediante enfriamiento natural. Se filtró la suspensión y la torta de filtro se descartó. Durante la filtración precipitó más material en el filtrado. El filtrado se calentó hasta que todo el material se volvió a disolver. A continuación se añadió metanol frío a la solución hasta que se observó precipitación. A continuación se calentó la solución ligeramente turbia hasta que todo el material pasó a la solución. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se eliminó mediante filtración. Se descartó la segunda torta del filtro. Durante la filtración, parte del material se separó en el filtrado. El calentamiento volvió a disolver la cristalización inicial en el filtrado. A continuación se añadió metanol frío a la solución hasta que se observó precipitación. Se calentó la suspensión hasta que se obtuvo una solución transparente. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente mediante enfriamiento natural. Después de un corto periodo de tiempo (15 min) comenzó la precipitación. El producto de color amarillo pálido precipitado se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 50° C durante la noche. $pf = 188,9^{\circ}C$ (valor inicial de DSC), Pérdida de peso por calentamiento: 0,3 %, Análisis elemental: 6,53 % de N, 64,33 % de C, 5,43 % de H, valores teóricos: 6,82 % de N, 64,37 % de C, 5,37 % de H. Análisis de XRPD conforme con la forma alfa. 45

Procedimiento III:

50 0,5 g del Compuesto I en una mezcla de acetato de isopropilo (10 ml) y agua (0,6 ml) se calentaron a reflujo con agitación. El compuesto no se disolvió completamente, de forma que se añadieron acetato de isopropilo (10 ml) y agua (0,6 ml) y se calentó a reflujo. Se detuvo la agitación y el experimento se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto cristalino obtenido se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40° C. Rendimiento = 0,25 g, $pf = 183,7^{\circ}C$ (valor inicial de DSC). Análisis de XRPD conforme con la forma alfa.

Procedimiento IV:

0,5 g del Compuesto I en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y agua (0,4 ml) se calentaron a 70° C con agitación. El experimento se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto cristalino obtenido se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40° C. Análisis de XRPD conforme con la forma alfa.

5 **Ejemplo 2. Preparación de la forma beta cristalina del Compuesto I**

28,0 g del Compuesto I amorfo se disolvieron en 250 ml de tetrahidrofurano (THF) y se evaporaron a vacío en 60 g de gel de sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Ø: 10 cm h: 5 cm con 2,71 de THF/heptano 2/1). El eluyente que contenía el compuesto deseado se evaporó en un evaporador rotatorio a presión reducida a 50° C hasta dar un sólido (26 g). El sólido se suspendió en 60 ml de acetato de isopropilo y la suspensión se calentó a reflujo hasta que se disolvió casi todo el material. La suspensión se enfrió en un baño de agua/hielo. La suspensión fría se filtró, y la torta de filtro se lavó con acetato de isopropilo y se secó a vacío durante la noche a 50° C.

10 Rendimiento: 16,9 g (61 %), pf = 211,7° C (valor inicial de DSC), Pérdida de peso por calentamiento: 0,2 %, Análisis elemental: 6,59 % de N, 64,63 % de C, 5,41 % de H, valores teóricos: 6,82 % de N, 64,37 % de C, 5,40 % de H, análisis de XRPD conforme con la forma beta.

15 **Ejemplo 3. Preparación de la forma gamma cristalina del Compuesto I**Procedimiento I:

15 g del Compuesto I amorfo se disolvieron en 75 ml de acetona. Se añadieron 1,5 g de carbonato de potasio y la suspensión se agitó durante 90 minutos. Se filtró la suspensión. El filtrado se redujo a aproximadamente 30 ml en un evaporador rotatorio a presión reducida a 60° C. Se añadieron 150 ml de metanol al filtrado reducido, y se separó algo del material pegajoso. La suspensión se calentó a reflujo. Durante el calentamiento se disolvió todo el material. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente mediante enfriamiento natural, durante este periodo se separó el material sólido. Se dejó agitar la suspensión a temperatura ambiente durante la noche.

25 La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol. La torta del filtro se secó a vacío a 50° C durante la noche. El rendimiento del intermedio es de 10,2 gramos (68 %).

La torta del filtro seco se suspendió en 100 ml de acetonitrilo (ACN) y se calentó a reflujo. A reflujo, se obtuvo una solución turbia. Se añadió acetonitrilo adicional hasta que se obtuvo una solución transparente; la torta del filtro se disolvió en un total en 200 ml de acetonitrilo que incluían los 100 ml utilizados para la suspensión.

30 La solución se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se aisló el producto cristalino mediante filtración. La torta del filtro se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó a vacío a 55° C durante la noche.

Rendimiento: 6,17 g, 41 %, pf = 218,0° C (valor inicial de DSC), Pérdida de peso por calentamiento: < 0,1 %, Análisis elemental: 6,80 % de N, 64,38 % de C, 5,43 % de H, valores teóricos: 6,82 % de N, 64,37 % de C, 5,40 % de H, Pureza (HPLC, % de área): 98,6, análisis de XRPD conforme con la forma gamma.

35 Procedimiento II:

0,5 g del Compuesto I en una mezcla de acetonitrilo (8,8 ml) y agua (1,2 ml) se calentaron a 70° C con agitación. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Al día siguiente el producto cristalino se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40° C, pf = 214,2° C (valor inicial de DSC) análisis de XRPD conforme con la forma gamma.

40 Procedimiento III:

0,5 g del Compuesto I en acetato de etilo (5 ml) se calentaron a 70° C con agitación. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después de 12 días, el producto cristalino se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40° C. Análisis de XRPD conforme con la forma gamma.

Ejemplo 4. Preparación de la forma delta cristalina del Compuesto I45 Procedimiento I:

0,5 g de la forma alfa del Compuesto I en ciclopropil metanol (10 ml) se calentaron a 70° C. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 días, el compuesto cristalino se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40° C. Rendimiento = 0,24 g, pf = 212, 1° C (valor inicial de DSC), análisis de XRPD conforme con la forma delta.

50

Procedimiento II:

0,2 g de la forma alfa del Compuesto I en etanol (10 ml) se calentaron a 70° C con agitación. La agitación se detuvo y la solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Al día siguiente, se aisló el producto cristalino mediante filtración y se secó a vacío a 40° C. Rendimiento = 0,15 g, pf = 221,6° C (valor inicial de DSC), análisis de XRPD conforme con la forma delta.

Procedimiento III:

0,5 g del Compuesto I en 1-propanol (15 ml) se calentaron a 70° C con agitación. La agitación se detuvo y la solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Al día siguiente, el compuesto cristalino se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40° C. rendimiento = 0,23 g, análisis de XRPD conforme con la forma delta.

10 Ejemplo 5. Preparación de la forma epsilon cristalina del Compuesto I

0,5 g de la forma alfa del Compuesto I en butilnitrilo (10 ml) se calentaron a 70° C con agitación. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Al día siguiente el producto cristalino se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40° C. rendimiento = 0,3 g, pf = 181,8° C (valor inicial de DSC), análisis de XRPD conforme con la forma epsilon.

15 Ejemplo 6. Transformación entre diferentes formas sólidas del Compuesto I**6.1 Conversiones al Compuesto I cristalino**

En los siguientes ejemplos se usa Compuesto I sólido en exceso, es decir, en comparación con el solvente las cantidades de Compuesto I sólido son tales que no todo el material sólido se disuelve en la solución.

Las cantidades utilizadas variaron entre 25-50 mg de Compuesto I sólido y 2-5 ml de solvente. En el presente contexto, por "Compuesto I sólido" se entiende Compuesto I amorfo o cualquiera de las formas cristalinas del Compuesto I tal como se indica a continuación.

(i) Se añadió Compuesto I amorfo en exceso a metanol y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido se transformó en la forma alfa tal como se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo.

(ii) Se añadió la forma alfa cristalina del Compuesto I en exceso a metanol y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido seguía estando en la forma alfa tal como se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo.

(iii) Se añadió la forma beta cristalina del Compuesto I en exceso a metanol y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido se transformó en la forma alfa tal como se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo.

(iv) Se añadió la forma gamma cristalina del Compuesto I en exceso a metanol y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido seguía estando en la forma gamma tal como se determinó mediante difracción de rayos X en polvo.

(v) Se añadió una mezcla 1:1 de la forma alfa y la forma gamma del Compuesto I en exceso a metanol y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días, la parte principal del sólido estaba en la forma gamma. Después de la filtración del sobrenadante se dejó evaporar el solvente. El sólido resultante estaba en la forma alfa tal como se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo.

(vi) Se añadió Compuesto I amorfo en exceso a acetonitrilo (ACN) y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido se transformó en la forma gamma tal como se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo.

(vii) Se añadió la forma alfa cristalina del Compuesto I en exceso a ACN y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido se transformó en la forma gamma tal como se determinó mediante difracción de rayos X en polvo.

(viii) Se añadió la forma beta cristalina del Compuesto I en exceso a ACN y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido se transformó en la forma gamma tal como se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo.

(ix) Se añadió la forma gamma cristalina del Compuesto I en exceso a ACN y la suspensión resultante se almacenó en un rotarmix durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días el sólido seguía estando en la forma gamma tal como se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo.

Conclusión:

El Compuesto I amorfo y la forma beta cristalina se pueden convertir en la forma alfa cristalina en una suspensión de metanol.

El Compuesto I amorfo, la forma alfa cristalina y la forma beta cristalina se pueden convertir en la forma gamma cristalina mediante la suspensión del material sólido en exceso en acetonitrilo.

6.2 Conversiones de la forma alfa cristalina al Compuesto I amorfo

15 g de la forma alfa cristalina del Compuesto I se calentaron a reflujo en una mezcla de tolueno (110 ml) y metanol (1 ml); se obtuvo una solución transparente. A presión reducida, el volumen del solvente disminuyó en 10 ml, y la solución se enfrió durante la noche en una nevera. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se secó a vacío durante dos días a 40° C para dar 13,2 g de un sólido. La temperatura de fusión del sólido fue aproximadamente de 150° C, que caracteriza la forma amorfa del Compuesto I en comparación con las formas cristalinas, véase la Tabla 1 a continuación.

Ejemplo 7. Procedimientos analíticos

(7.1) Se midieron los modelos de XRPD en un difractómetro bajo una de las siguientes condiciones

- 10 (i) Difractómetro STOE
Radiación. Cu(K α 1), monocromador de germanio, $\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$
Detector sensible a posición (PSD) cubriendo 7°
Tipo de barrido: barrido por etapas, etapas: 0,1 °, 125-150 s. por etapa
Intervalo. 5-45° 2 θ
- 15 Procedimiento de medición de la muestra: Transmisión
(ii) Difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO que utiliza radiación de CuK α 1
Detector X'celerator, que mide el intervalo 5-40° 2 θ
Procedimiento de medición de la muestra: Reflexión

(7.2) Se llevó a cabo la RMN en estado sólido en las siguientes condiciones:

20 Se adquirieron los espectros de RMN de CP/MAS (polarización cruzada / giro al ángulo mágico) del carbono-13 a temperatura ambiente a 11,75 Tesla en un espectrómetro Avance DRX-500 de Bruker equipado con una sonda de CP/MAS de 4 mm. La velocidad de giro de la muestra fue de 5000 Hz y se adquirieron 10240 barridos utilizando un retraso de la recirculación de 5 s. Para la polarización cruzada, se emplearon campos de radiofrecuencia con bloqueo de giro de 50 kHz y un tiempo de contacto de 5 ms.

(7.3) Se recogieron los datos del infrarrojo cercano (NIR) con un espectrómetro MB 160 FT/NIR de Bomem con Powder Samplr. Se registraron los datos de los espectros del NIR entre 14.000-4000 cm⁻¹ con una resolución de 2 cm⁻¹ (16 barridos, de alta ganancia). Se eliminaron el desplazamiento y la pendiente de los valores iniciales de los espectros de NIR, que se observan a menudo en el polvo con Corrección de Dispersión Multiplicativa (MSC).

(7.4) Se determinaron los puntos de fusión en un DSC (Calorímetro Diferencial de Barrido) como la temperatura inicial de la endoterma de fusión. Se calentaron aproximadamente 2 mg de muestra en un crisol de tapa suelta, a 5° C/min con flujo de N₂.

35 (7.5) Se determinó la estructura cristalina de la forma alfa en las siguientes condiciones: se recogieron los datos de difracción en un difractómetro KappaCCD de Nonius. La recogida de datos se llevó a cabo a 122 K utilizando radiación de MoK α monocromada ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

Ejemplo 8. Resultados analíticos

40 8.1 Datos de rayos X en polvo: El difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de: la forma alfa, se muestra en la Figura 1; la forma beta se muestra en la Figura 2; la forma gamma se muestra en la Figura 3; la forma delta se muestra en la Figura 13; la forma epsilon se muestra en la Figura 15. Las diferentes formas cristalinas se caracterizaron mediante las diferentes reflexiones (picos) en el difractograma de rayos X en polvo tal como se midió utilizando la radiación de CuK α en los ángulos 2-theta determinados:

45 Alfa (5,2, 10,1, 10,4, 13,2, 15,1, 25,1; 5,2, 7,3, 8,1, 10,1, 10,4, 11,2, 13,2, 15,1, 15,5, 17,3,21,7, 23,8, 25,1);
Beta (6,6, 8,9, 10,7, 11,7, 24,4, 30,6; 6,6, 8,9, 10,7, 11,4, 11,7, 13,7, 17,0, 18,5, 18,8, 19,2, 20,3, 24,4, 30,6);
Gamma (9,6, 11,5, 12,5, 16,7, 19,3, 28,1; 7,5, 8,3, 9,6, 11,5, 11,8, 12,5, 15,9, 16,3, 16,7, 17,2, 18,0, 19,3, 21,0, 28,1);
50 Delta (9,7, 12,1, 16,1, 18,3, 22,1, 22,2, 25,7, 25,8; 7,3, 8,3, 9,7, 11,1, 11,7, 12,1, 15,6, 16,1, 17,3, 18,3, 20,9, 22,1, 22,2, 25,7, 25,8);
Epsilon (8,9, 9,2, 10,2, 14,6; 8,9, 9,2, 10,2, 12,6, 14,2, 14,6, 17,0, 18,6, 20,4, 21,1, 23,9, 25,2).

8.2 Termogramas de DSC: En las Figuras 4-6, 14, 16 se muestran los termogramas de DSC (forma alfa en la Figura 4; forma beta en la Figura 5; y forma gamma en la Figura 6, forma delta en la Figura 14, la forma epsilon en la Figura 16).

55 8.3 Datos de RMN en estado sólido: En la Figura 7 se muestran los datos de los espectros de RMN en estado sólido para la forma alfa, en la Figura 8 para la forma beta y en la Figura 9 para la forma gamma.

8.4 Datos de NIR: En la Figura 10 se muestran los datos de los espectros de NIR para la forma alfa, en la

Figura 11 para la forma beta y en la Figura 12 para la forma gamma.

8.5 Estructura cristalina para la forma alfa del Compuesto I: Se determinó la estructura cristalina de la forma alfa mediante difracción de rayos X de cristal único a 122 K. El cristal utilizado para la determinación de la estructura se obtuvo mediante precipitación lenta a partir de MeOH y tenía las dimensiones 0,5 X 0,3 X 0,2 mm.

La estructura cristalina resultante muestra que la forma alfa del Compuesto I cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12_1$ siendo las dimensiones de la celdilla a 122 K de: $a = 10,227(2)$ Å, $b = 23,942(2)$ Å y $c = 24,240(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 5935,3(12)$ Å³, $Z = 8$, densidad = $1,378$ g/cm³ (los números en paréntesis son desviaciones estándar en el último dígito). El factor de acuerdo no ponderado fue $R[\lvert>2\sigma(I)\rvert] = 0,0699$.

La unidad asimétrica del cristal contiene dos unidades del Compuesto I, y una molécula de solvente 0-1 la molécula de solvente puede ser tanto MeOH como agua. En la determinación de la estructura, los átomos que corresponden al solvente se encontraron con una ocupación de C2":0,70, O1":0,50 y O3 "":0,36. Ya que la unidad asimétrica contiene 2 moléculas del Compuesto I y un sitio del solvente, la ocupación completa del sitio conduciría a la formación de un hemisolvato. En la Figuras 17-18 se muestran la numeración atómica y la conformación de las dos moléculas en la unidad asimétrica, y en la Figura 19 se muestra el empaquetado de las moléculas en el cristal. En las Tablas 2-4 siguientes se proporcionan las coordenadas del átomo.

Tabla 2: Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente para átomos no de hidrógeno en la molécula 1

Etiqueta	X	y	z	U _{eq}
C11	-0,1062(9)	0,2071 (4)	0,3154(5)	0,119(4)
C12	-0,0922(7)	0,2369(3)	0,2679(4)	0,097(3)
C13	0,0402(5)	0,3338(2)	0,3022(2)	0,0517(13)
C14	0,1485(4)	0,37791(19)	0,29800(19)	0,0414(10)
C15	0,1730(5)	0,4125(2)	0,34227(19)	0,0482(12)
C16	0,2157(4)	0,38580(16)	0,24912(17)	0,0331(8)
C17	0,2642(4)	0,4561 (2)	0,34044(17)	0,0396(9)
C18	0,3097(3)	0,42813(15)	0,24665(15)	0,0278(7)
C19	0,3347(4)	0,46402(17)	0,29167(15)	0,0320(8)
C20	0,3600(3)	0,37367(14)	0,12235(15)	0,0271(7)
C21	0,4226(3)	0,42266(13)	0,15070(14)	0,0233(6)
C22	0,3963(3)	0,44422(14)	0,20324(14)	0,0238(6)
C23	0,4700(3)	0,48995(14)	0,22250(14)	0,0241(6)
C24	0,5184(3)	0,41458(14)	0,06419(15)	0,0264(7)
C25	0,5168(3)	0,44565(13)	0,11709(13)	0,0215(6)
C26	0,5911(3)	0,49186(13)	0,13513(13)	0,0213(6)
C27	0,5642(3)	0,51352(14)	0,18804(13)	0,0230(6)
C28	0,6972(3)	0,52525(14)	0,11306(14)	0,0228(6)
C29	0,7277(3)	0,56606(14)	0,15290(13)	0,0234(6)
C30	0,7685(4)	0,52346(14)	0,06360(14)	0,0253(7)
C31	0,8269(4)	0,60505(15)	0,14453(16)	0,0298(7)
C32	0,8676(3)	0,56175(15)	0,05494(15)	0,0269(7)
C33	0,8947(4)	0,60199(15)	0,09522(16)	0,0298(7)
C34	0,9449(4)	0,55929(17)	0,00224(16)	0,0334(8)
C35	0,7493(5)	0,6209(3)	-0,0511(2)	0,0599(15)
C36	0,6968(6)	0,5714(4)	-0,0827(3)	0,083(2)
C37	0,5095(5)	0,52590(19)	0,37193(15)	0,0392(9)
C38	0,4993(4)	0,54457(16)	0,31227(14)	0,0293(7)
C39	0,4323(4)	0,60294(16)	0,30392(13)	0,0297(7)
C40	0,4783(4)	0,64389(17)	0,34996(14)	0,0345(9)
C41	0,6244(4)	0,59217(15)	0,24601(14)	0,0279(7)
C42	0,4889(4)	0,61943(15)	0,24753(14)	0,0282(7)
C43	0,6494(6)	0,7018(2)	0,3803(2)	0,0550(13)
N10	0,6453(3)	0,55884(12)	0,19786(12)	0,0273(6)
N8	0,4287(3)	0,37320(12)	0,07002(13)	0,0299(6)
N9	0,4351(3)	0,50175(13)	0,27731(12)	0,0276(6)
O3	0,5841(3)	0,42305(12)	0,02296(11)	0,0336(6)
O4	0,6272(3)	0,55359(11)	0,29230(10)	0,0294(5)
O5	0,2968(3)	0,60128(12)	0,30872(10)	0,0334(6)
O6	0,4183(4)	0,65298(14)	0,39104(11)	0,0475(8)
O7	0,5939(3)	0,66596(12)	0,33752(12)	0,0417(7)
S1	0,05826(13)	0,27639(6)	0,25442(6)	0,0573(3)
S2	0,92480(12)	0,61925(5)	-0,04247(5)	0,0462(3)

Tabla 3: coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotópico equivalente para átomos no de hidrógeno en la molécula 2

Etiqueta	x	y	z	U _{eq}
C11'	0,3351(9)	0,2274(4)	0,3741(4)	0,107(3)
C12'	0,4501(6)	0,2572(2)	0,3960(2)	0,0535(12)
C13'	0,5141(4)	0,32653(17)	0,30754(16)	0,0320(8)
C14'	0,5962(3)	0,33381(15)	0,25640(15)	0,0284(7)
C15'	0,5818(4)	0,29548(15)	0,21266(15)	0,0295(7)
C16'	0,6877(3)	0,37626(15)	0,25214(15)	0,0264(7)
C17'	0,6562(4)	0,29896(16)	0,16476(15)	0,0309(8)
C18'	0,7644(3)	0,38027(14)	0,20460(14)	0,0245(7)
C19	0,7470(3)	0,34216(14)	0,16046(14)	0,0246(7)
C20'	0,9106(4)	0,48618(16)	0,27155(15)	0,0295(7)
C21'	0,9305(3)	0,46300(14)	0,21451(13)	0,0242(6)
C22'	0,8668(3)	0,41839(14)	0,18834(14)	0,0241(7)
C23'	0,9068(3)	0,40231(14)	0,13561(13)	0,0228(6)
C24'	1,0826(4)	0,53365(16)	0,22661(16)	0,0315(8)
C25'	1,0299(3)	0,49163(14)	0,18830(14)	0,0250(7)
C26'	1,0715(4)	0,47630(14)	0,13450(14)	0,0254(7)
C27'	1,0087(3)	0,43081(14)	0,10898(14)	0,0244(6)
C28'	1,1674(4)	0,49705(15)	0,09601(15)	0,0268(7)
C29'	1,1603(4)	0,46218(15)	0,04887(15)	0,0285(7)
C30'	1,2564(4)	0,54209(16)	0,09568(16)	0,0306(7)
C31'	1,2411(4)	0,47048(16)	0,00324(16)	0,0345(8)
C32'	1,3357(4)	0,55112(17)	0,05095(17)	0,0339(8)
C33'	1,3282(4)	0,51493(18)	0,00434(18)	0,0374(9)
C34'	1,4330(4)	0,59844(19)	0,0511(2)	0,0440(10)
C35'	1,2623(6)	0,6661(3)	-0,0105(4)	0,077(2)
C36'	1,2183(8)	0,7019(6)	0,0358(4)	0,136(5)
C37'	0,7433(4)	0,29800(18)	0,04312(16)	0,0338(8)
C38'	0,8600(3)	0,33047(15)	0,06463(14)	0,0262(7)
C39'	0,9950(3)	0,29655(14)	0,06725(13)	0,0230(6)
C40'	0,9652(3)	0,23557(15)	0,05516(16)	0,0300(7)
C41'	1,0178(4)	0,38189(15)	0,01728(14)	0,0296(7)
C42'	1,0759(4)	0,32366(14)	0,02225(14)	0,0267(7)
C43'	0,9026(12)	0,1491(3)	0,0916(4)	0,121(4)
N10'	1,0640(3)	0,42245(12)	0,05746(12)	0,0279(6)
N8'	1,0092(3)	0,53082(14)	0,27242(14)	0,0346(7)
N9'	0,8335(3)	0,35665(13)	0,11793(12)	0,0251(6)
O3'	1,1773(3)	0,56475(12)	0,21928(12)	0,0378(6)
O4'	0,8822(3)	0,37370(11)	0,02552(10)	0,0306(6)
O5'	1,0630(2)	0,30320(10)	0,11731(10)	0,0262(5)
O6'	0,9505(3)	0,21745(12)	0,00864(13)	0,0396(7)
O7'	0,9482(4)	0,20628(14)	0,10012(14)	0,0570(10)
S1'	0,57873(14)	0,26806(5)	0,34631(5)	0,0507(3)
S2'	1,42524(15)	0,64612(5)	-0,00597(6)	0,0561(3)

Tabla 4: coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente y ocupaciones de los átomos en la entidad del solvente

Etiqueta	x	y	z	U _{eq}	Ocupación
O1"	0,7366(10)	0,4173(4)	-0,0687(3)	0,080(4)	0,499(16)
C2"	0,6529(11)	0,4259(10)	-0,1061(5)	0,143(10)	0,70(3)
O3"	0,5557(18)	0,4565(8)	-0,0933(5)	0,097(8)	0,36(2)

Ejemplo 9. Puntos de fusión

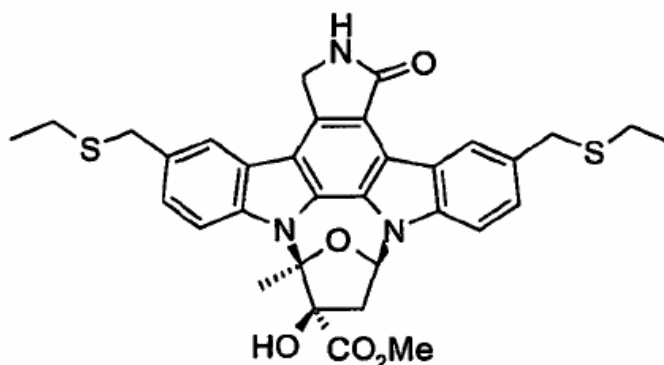
En la Tabla 1 a continuación se muestran los puntos de fusión (véase el Ejemplo 7 anterior) obtenido para la forma amorfa y la forma sólida de alfa, beta, gamma, delta y epsilon cristalina del Compuesto 1.

Tabla 1

Forma	Temperatura de fusión aproximada:
Amorfa	aprox. 150°C
α	181-189°C
β	aprox. 211 °C
γ	212-218°C
δ	211-223
ϵ	aprox. 182

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del Compuesto I, en el que el Compuesto I tiene la fórmula



- 5 2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en los: 5,2 grados 2-theta, 10,1 grados 2-theta, 10,4 grados 2-theta, 13,2 grados 2-theta, 15,1 y 25,1 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
- 10 3. La forma cristalina de la reivindicación 2, **caracterizada por** un difractograma de rayos X e polvo que comprende reflexiones en 5,2 grados 2-theta, 7,3 grados 2-theta, 8,1 grados 2-theta, 10,1 grados 2-theta, 10,4 grados 2-theta, 11,2 grados 2-theta, 13,2 grados 2-theta, 15,1 grados 2-theta, 15,5 grados 2-theta, 17,3 grados 2-theta, 21,7 grados 2-theta, 23,8 grados 2-theta, y 25,1 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
- 15 4. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** una estructura cristalina con las siguientes características a 122 K; Grupo espacial: P2₁2₁2₁, Dimensiones de la celdilla unidad: a = 10,227(2) Å, b = 23,942(2) Å y c = 24,240(2) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, 2 moléculas en la unidad asimétrica.
- 20 5. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en: 6,6 grados 2-theta, 8,9 grados 2-theta, 10,7 grados 2-theta, 11,7 grados 2-theta, 24,4 grados 2-theta, y 30,6 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
6. La forma cristalina de la reivindicación 5, **caracterizada por** el difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en, 6,6 grados 2-theta, 8,9 grados 2-theta, 10,7 grados 2-theta, 11,4 grados 2-theta, 11,7 grados 2-theta, 13,7 grados 2-theta, 17,0 grados 2-theta, 18,5 grados 2-theta, 18,8 grados 2-theta, 19,2 grados 2-theta, 20,3 grados 2-theta, 24,4 grados 2-theta, y 30,6 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
- 25 7. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en: 9,6 grados 2-theta, 11,5 grados 2-theta, 12,5 grados 2-theta, 16,7 grados 2-theta, 19,3 grados 2-theta, y 28,1 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
8. La forma cristalina de la reivindicación 7, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en: 7,5 grados 2-theta, 8,3 grados 2-theta, 9,6 grados 2-theta, 11,5 grados 2-theta, 11,8 grados 2-theta, 12,5 grados 2-theta, 15,9 grados 2-theta, 16,3 grados 2-theta, 16,7 grados 2-theta, 17,2 grados 2-theta, 18,0 grados 2-theta, 19,3 grados 2-theta, 21,0 grados 2-theta, y 28,1 grados 2-theta, tal como se miden utilizando la radiación de CuK α .
- 30 9. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en. 9,7 grados 2-theta, 12,1 grados 2-theta, 16,1 grados 2-theta, 18,3 grados 2-theta, 22,1 grados 2-theta, 22,2 grados 2-theta, 25,7 grados 2-theta, y 25,8 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
- 35 10. La forma cristalina de la reivindicación 9, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en: 7,3 grados 2-theta, 8,3 grados 2-theta, 9,7 grados 2-theta, 11,1 grados 2-theta, 11,7 grados 2-theta, 12,1 grados 2-theta, 15,6 grados 2-theta, 16,1 grados 2-theta, 17,3 grados 2-theta, 18,3 grados 2-theta, 20,9 grados 2-theta, 22,1 grados 2-theta, 22,2 grados 2-theta, 25,7 grados 2-theta, y 25,8 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
- 40 11. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en: 8,9 grados 2-theta, 9,2 grados 2-theta, 10,2 grados 2-theta, y 14,6 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de CuK α .
12. La forma cristalina de la reivindicación 11, **caracterizada por** un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en: 8,9 grados 2-theta, 9,2 grados 2-theta, 10,2 grados 2-theta, 12,6 grados 2-theta, 14,2

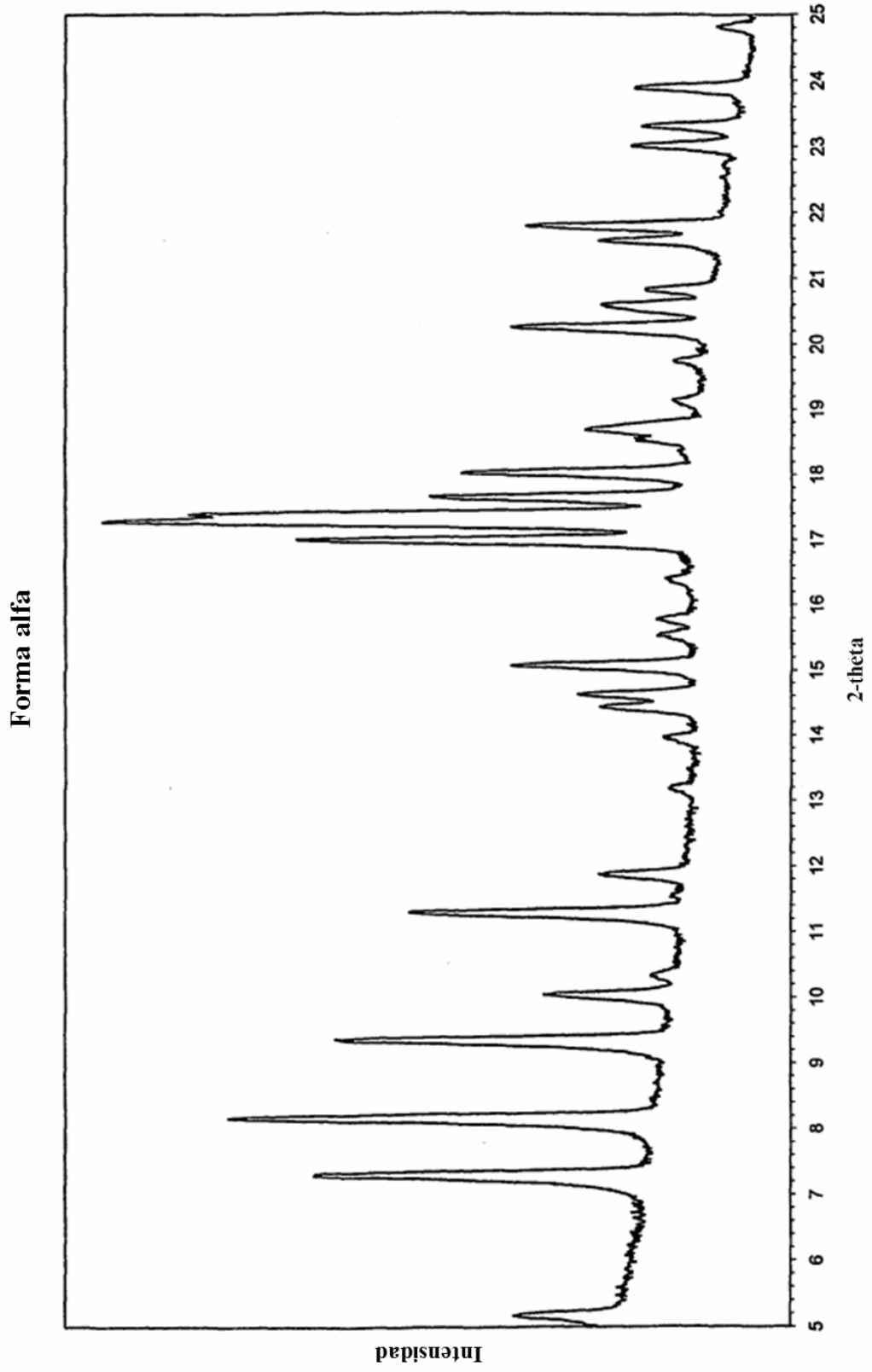
grados 2-theta, 14,6 grados 2-theta, 17,0 grados 2-theta, 18,6 grados 2-theta, 20,4 grados 2-theta, 21,1 grados 2-theta, 23,9 grados 2-theta, y 25,2 grados 2-theta, cuando se miden utilizando la radiación de $\text{CuK}\alpha$.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una forma cristalina del Compuesto I de cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

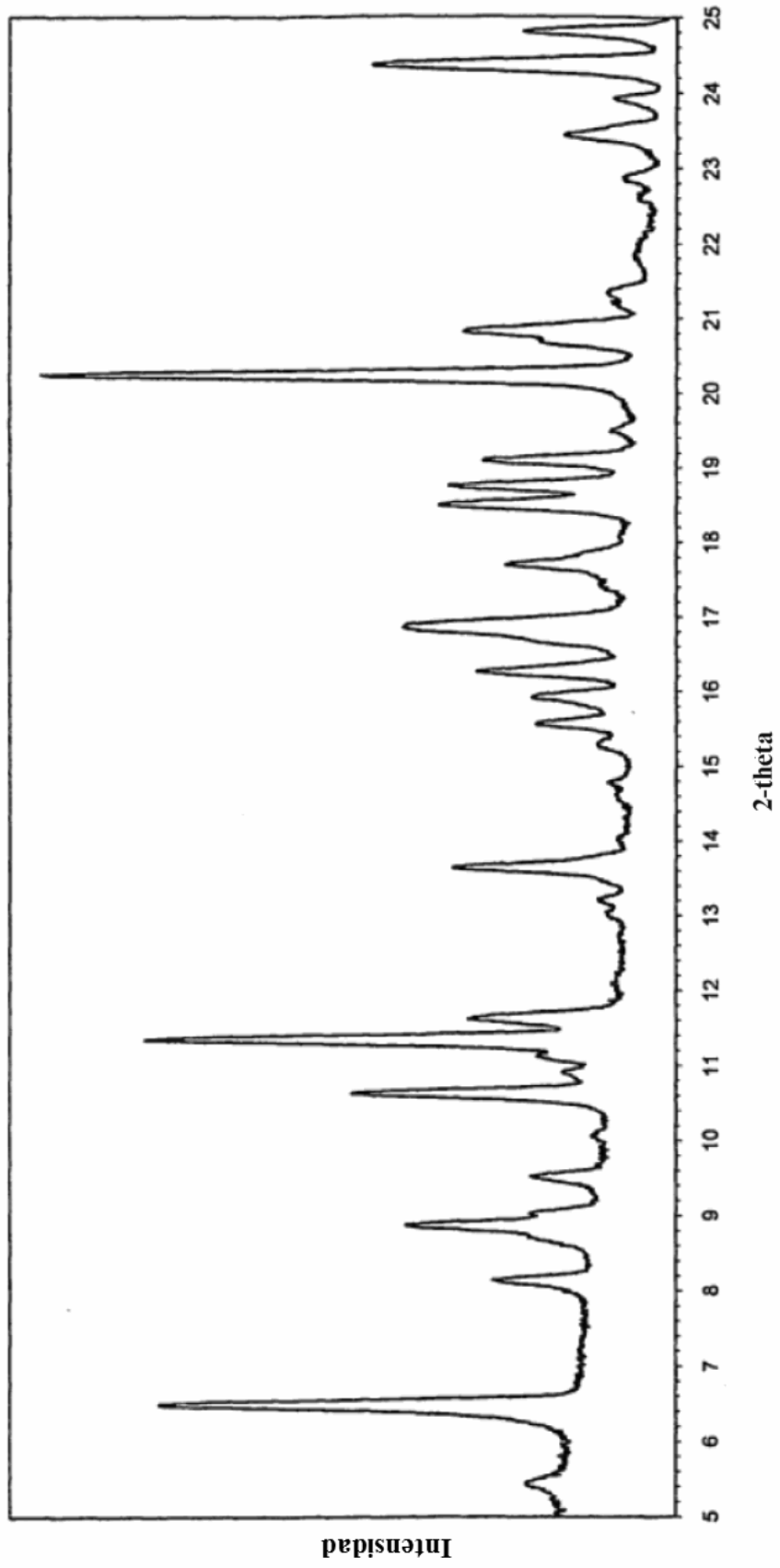
5 14. Una forma cristalina del Compuesto I de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso como un medicamento.

15. Una forma cristalina del Compuesto I de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, neuropatía periférica, o demencia por SIDA.

10 16. Una forma cristalina del Compuesto I de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en la preparación de un medicamento.



Forma beta



Forma gamma

