

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 588**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2009** **E 09764381 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013** **EP 2367829**

54 Título: **Nuevas formas de un compuesto de indazolo[5,4-A]pirrolo[3,4-C]carbazol**

30 Prioridad:

19.11.2008 US 116134 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BIERLMAIER, STEPHEN;
COURVOISIER, LAURENT;
FIELD, RAYMOND SCOTT;
HALTIWANGER, R. CURTIS;
JACOBS, MARTIN J.;
MCKEAN, ROBERT E. y
YAZDANIAN, MEHRAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 588 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

Nuevas formas de un compuesto de indazolo[5,4-a]pirrolo[3,4-c]carbazol

Campo de la invención

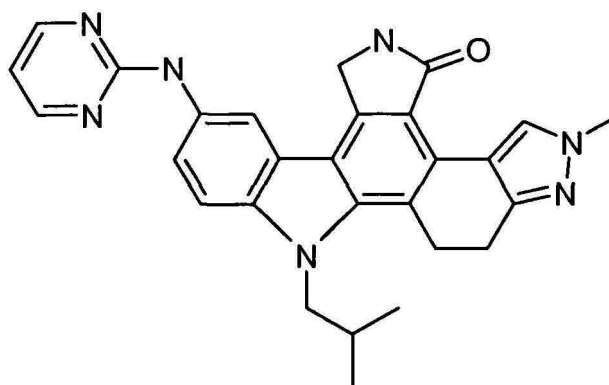
La presente invención se refiere a composiciones que contienen el nuevo compuesto de pirrolocarbazol condensado, Compuesto I, a composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I, a procedimientos para fabricarlas de forma reproducible y a procedimientos de tratamiento de pacientes usando las mismas.

Antecedentes de la invención

Los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) pueden prepararse de una diversidad de formas diferentes, por ejemplo, derivados químicos, solvatos, hidratos, co-cristales, o sales. Los IFA también pueden ser amorfos, pueden tener diferentes polimorfos cristalinos, o pueden existir en diferentes estados de solvatación o hidratación. Variando la forma de un IFA, es posible variar las propiedades físicas del mismo. Por ejemplo, los polimorfos cristalinos normalmente tienen diferentes solubilidades tales como que un polimorfo termodinámicamente más estable es menos soluble que un polimorfo termodinámicamente menos estable. Los polimorfos pueden diferir también en sus propiedades tales como estabilidad, biodisponibilidad, morfología, presión de vapor, densidad, color, y compresibilidad. Por consiguiente, la variación del estado cristalino de un IFA es una de las muchas maneras en las que se pueden modular las propiedades físicas y farmacológicas de los mismos.

Se han preparado diversas moléculas orgánicas sintéticas pequeñas que son biológicamente activas y generalmente conocidas en la técnica como "pirrolocarbazoles condensados" (Véanse las Patentes de Estados Unidos N° 5.475.110; 5.591.855; 5.594.009; 5.616.724; y 6.630.500). Además, la Patente de Estados Unidos N° 5.705.511 desvela compuestos de pirrolocarbazol condensados que poseen una diversidad de actividades farmacológicas funcionales. Se desvela que los pirrolocarbazoles condensados pueden usarse en una diversidad de maneras, incluyendo: potenciar la función y/o supervivencia de las células del linaje neuronal, ya sea individualmente o junto con factores neurotróficos y/o indolocarbazoles; potenciar la actividad inducida por el factor trófico; inhibir la actividad de proteína cinasa C ("PKC"); inhibir la actividad de tirosina cinasa trk; inhibir la proliferación de una línea celular de cáncer de próstata; inhibir las rutas celulares implicadas en el procedimiento de inflamación; y potenciar la supervivencia de las células neuronales en riesgo de morir.

Un compuesto específico de pirrolocarbazol condensado, que tiene la denominación química 11-isobutil-2-metil-8-(2-pirimidinilamino)-2,5,6,11,12,13-hexahidro-4H-indazolo[5,4-a]pirrolo [3,4-c]carbazol-4-ona es un potente inhibidor de TIE-2/VEGF-R, oralmente activo que tiene actividad anti-tumoral y anti-angiogénica, y está representado por la siguiente fórmula (I):



Este Compuesto se denomina, en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto I". El documento U.S. 7.169.802 describe el Compuesto I y la utilidad del mismo.

Diferentes formas químicas o de estado sólido del Compuesto I pueden tener diferentes puntos de fusión, solubilidades o velocidades de disolución; estas propiedades físicas, en solitario o en combinación, pueden afectar a la biodisponibilidad. Las propiedades físicas de las diversas formas químicas/estado sólido del Compuesto I pueden afectar también a otros aspectos del desarrollo del fármaco, tales como fabricación, procesamiento, y características de almacenamiento. A la luz de los beneficios potenciales de las formas alternativas de los IFA, existe una necesidad de identificar y preparar formas alternativas del Compuesto I.

Sumario de la invención

Se describen diversas formas químicas del Compuesto I, así como procedimientos para su preparación. Se describen también las composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de estas formas químicas, así

como los procedimientos de tratamiento que usan tales composiciones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse de una diversidad de maneras, incluyendo: para inhibición de angiogénesis; como agentes antitumorales; para potenciar la función y/o supervivencia de las células del linaje neuronal, individualmente o junto con factores neurotróficos y/o indolocarbazoles; para potenciar la actividad inducida por factores tróficos; inhibición de la actividad de cinasa, tal como tirosina cinasa *trk* ("trk"), cinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGFR"), preferentemente VEGFR1 y VEGFR2, cinasa de linaje mixto ("MLK"), cinasa portadora de doble cremallera de leucina ("DLK"), cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGFR"), proteína cinasa C ("PKC"), Tie-2, o CDK-1, -2, -3, -4, -5, -6; para la inhibición de la fosforilación de *trk* estimulada por NGF; para inhibir la proliferación de una línea celular de cáncer de próstata; para inhibir las rutas celulares implicadas en el procedimiento de inflamación; y para potenciar la supervivencia de células neuronales en riesgo de morir. Además, las composiciones farmacéuticas pueden ser útiles para inhibir c-met, c-kit, y Flt-3 mutado que contiene duplicaciones internas en tándem en el dominio yuxtamembrana. Debido a estas actividades variadas, las composiciones farmacéuticas desveladas encuentran utilidad en una diversidad de escenarios, incluyendo investigación y entornos terapéuticos.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir angiogénesis y trastornos angiogénicos tales como cáncer de tumores sólidos, endometriosis, retinopatía, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, trastornos oculares o degeneración macular. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir neoplasia, artritis reumatoide, artritis crónica, fibrosis pulmonar, mielofibrosis, curación anormal de heridas, aterosclerosis, o reestenosis. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas y trastornos, tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, apoplejía, isquemia, enfermedad de Huntington, demencia por SIDA, epilepsia, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica relacionada con SIDA, o lesiones del cerebro o la médula espinal. En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir trastornos de la próstata tales como cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir mieloma múltiple y leucemias incluyendo, aunque sin limitación, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda y leucemia linfocítica crónica.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma pTSA-A₁

La **Figura 2** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma pTSA-A₁

La **Figura 3** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma pTSA-A₂

La **Figura 4** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma pTSA-A₂

La **Figura 5** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma pTSA-B₂

La **Figura 6** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma pTSA-B₂

La **Figura 7** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma pTSA-C₂

La **Figura 8** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma pTSA-C₂

La **Figura 9** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma A₀

La **Figura 10** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma A₀

La **Figura 11** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma B₀

La **Figura 12** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma B₀

La **Figura 13** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma C₀

La **Figura 14** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma C₀

La **Figura 15** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma D₀

- 5 La **Figura 16** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma D₀

La **Figura 17** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁

La **Figura 18** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₁

- 10 La **Figura 19** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₂

La **Figura 20** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) de la Forma S₂

La **Figura 21** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₃

La **Figura 22** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₃

- 15 La **Figura 23** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₄

La **Figura 24** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₄

La **Figura 25** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₆

- 20 La **Figura 26** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₆

La **Figura 27** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₇

La **Figura 28** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₇

La **Figura 29** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₈

- 25 La **Figura 30** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₈

La **Figura 31** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₉

La **Figura 32** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₉

- 30 La **Figura 33** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₀

La **Figura 34** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₁₀

La **Figura 35** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₃

La **Figura 36** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₄

- 35 La **Figura 37** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₁₄

La **Figura 38** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₅

La **Figura 39** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₁₅

- 40 La **Figura 40** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₆

La **Figura 41** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₁₆

La **Figura 42** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₇

La **Figura 43** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₁₇

La **Figura 44** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₈

5 La **Figura 45** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) de la Forma S₁₈

La **Figura 46** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₁₉

La **Figura 47** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₁₉

La **Figura 48** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma S₂₀

10 La **Figura 49** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S₂₀

La **Figura 50** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de un Sólido Amorfo (SA)

La **Figura 51** es un Termograma de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y un Termograma de Análisis Termo-Gravimétrico (TGA) superpuestos de un Sólido Amorfo (SA)

15 La **Figura 52** representa una vista de la molécula A del Compuesto I a partir de la estructura monocristalina A₀, que muestra el esquema de numeración empleado

La **Figura 53** representa una vista de la molécula B del Compuesto I a partir de la estructura monocristalina de la Forma A₀, que muestra el esquema de numeración empleado

20 La **Figura 54** representa una vista del dímero enlazado a hidrógeno de cabeza a cabeza formado por las dos moléculas independientes del Compuesto I en la estructura monocristalina de la Forma A₀

La **Figura 55** es un Difractograma de rayos X en Polvo (XRPD) de la estructura monocristalina de la Forma A₀ del Compuesto I.

Descripción detallada de la invención

25 Se ha descubierto ahora la existencia de un número de formas químicas del Compuesto I. En el presente documento se describen la preparación y descripción de estas formas. Los datos espectrales y descripciones estructurales relacionados con estas formas se muestran en las Figuras 1-55.

Más específicamente, se ha descubierto la existencia de varias formas cristalinas diferentes del Compuesto I - sustancias farmacéuticas sal 1:1 ácido *para*-tolueno sulfónico (pTSA) y sal 1:2 Compuesto 1-pTSA. Específicamente, el trabajo de identificación y aislamiento del polimorfo descrito en el presente documento usando las sustancias farmacéuticas sal 1:X Compuesto 1-pTSA (X=1 o X=2) ha dado como resultado la identificación de 4 formas cristalinas: pTSA-A₁, pTSA-A₂, pTSA-B₂ y pTSA-C₂. No se ha detectado polimorfismo para la sal 1:1 Compuesto 1-pTSA (pTSA-A₁). Se han preparado tres polimorfos de la sal 1:2 del Compuesto I-pTSA (pTSA-A₂, pTSA-B₂, pTSA-C₂) a partir de diferentes disolventes usando una técnica de cristalización.

Los picos de XRPD representativos para la forma pTSA-A₁ se muestran en la siguiente **Tabla 1**.

Tabla 1: picos de XRPD de la forma pTSA-A₁

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	5,37	16,45	100
2	6,79	13,02	70
3	11,59	7,63	8
4	12,65	6,99	11
5	12,70	6,98	10
6	13,64	6,48	20
7	15,94	5,56	6

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
8	17,37	5,10	6
9	19,26	4,60	7
10	20,34	4,36	6
11	21,03	4,22	9
12	22,58	3,93	13
13	25,54	3,48	25
14	25,91	3,44	8

Los picos de XRPD representativos para la forma pTSA-A₂ se muestran en la siguiente **Tabla 2**.

Tabla 2: picos de XRPD de la forma pTSA-A₂

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	3,71	23,80	26
2	5,63	15,69	100
3	8,48	10,43	90
4	11,30	7,83	26
5	12,46	7,11	34
6	13,26	6,68	13
7	14,05	6,30	5
8	14,49	6,11	11
9	14,94	5,93	12
10	15,52	5,71	13
11	16,99	5,22	25
12	17,02	5,21	24
13	17,46	5,08	6
14	18,21	4,87	31
15	20,28	4,38	20
16	20,56	4,32	7
17	21,97	4,05	13
18	22,52	3,95	11
19	22,91	3,88	10
20	23,95	3,72	29
21	25,18	3,54	23
22	25,55	3,49	12
23	26,60	3,35	7

Los picos de XRPD representativos para la forma pTSA-B₂ se muestran en la siguiente **Tabla 3**.

Tabla 3: picos de XRPD de la forma pTSA-B₂

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	3,76	23,54	39
2	5,63	15,69	100
3	7,53	11,74	6
4	8,40	10,52	87
5	11,31	7,83	36
6	12,11	7,31	13
7	12,46	7,10	8
8	12,75	6,94	7
9	13,17	6,72	18
10	14,12	6,27	8
11	14,73	6,01	25
12	15,12	5,86	32
13	16,42	5,40	6
14	16,87	5,26	22
15	17,00	5,22	21
16	17,29	5,13	8
17	17,87	4,97	8
18	18,14	4,89	6
19	18,61	4,77	7
20	20,15	4,41	20
21	22,52	3,95	5
22	24,03	3,70	20
23	24,60	3,62	21
24	24,78	3,59	11
25	25,47	3,50	12
26	26,12	3,41	5

Los picos de XRPD representativos para la forma pTSA-C₂ se muestran en la siguiente **Tabla 4**.

Tabla 4: picos de XRPD de la forma pTSA-C₂

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	3,84	23,00	6
2	5,72	15,45	50
3	8,49	10,41	100
4	11,37	7,77	35

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
5	12,13	7,29	5
6	13,26	6,67	29
7	14,19	6,24	8
8	14,81	5,98	7
9	15,17	5,84	14
10	16,95	5,23	40
11	17,06	5,19	22
12	17,37	5,10	16
13	21,55	4,12	7
14	24,11	3,69	6

5 Se ha descubierto también la existencia de cuatro polimorfos adicionales del Compuesto I, A₀, B₀, C₀, y D₀, que se han preparado por enfriamiento rápido y re-cristalización en diferentes disolventes. Además, se han cristalizado diecisiete solvatos del Compuesto I (S₁, S₂, S₃, S₄, S₆, S₇, S₈, S₉, S₁₀, S₁₃, S₁₄, S₁₅, S₁₆, S₁₇, S₁₈, S₁₉ y S₂₀), y se ha obtenido también un sólido amorfo (SA). Finalmente, se han obtenido y caracterizado los datos de un monocristal para la Forma A₀ del Compuesto I, solvato de etanol, solvato de NMP:agua 1:1, solvato de tetrahidrofurano y solvato de 2-propanol.

Los picos de XRPD representativos para la forma A₀ se muestran en la siguiente **Tabla 5**.

10

Tabla 5: picos de XRPD de la forma A₀

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,70	13,19	100
2	7,00	12,62	67
3	8,19	10,78	63
4	10,97	8,06	16
5	13,22	6,69	15
6	13,39	6,61	51
7	13,69	6,46	84
8	14,45	6,12	8
9	15,35	5,77	6
10	15,98	5,54	11
11	16,24	5,45	59
12	16,80	5,27	16
13	17,19	5,15	5
14	17,44	5,08	41
15	18,79	4,72	11
16	19,34	4,59	35
17	19,94	4,45	5

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
18	20,57	4,31	15
19	21,04	4,22	13
20	21,19	4,19	7
21	21,51	4,13	13
22	21,72	4,09	13
23	22,72	3,91	8
24	23,30	3,82	10
25	23,72	3,75	5
26	24,27	3,67	91
27	27,05	3,29	23
28	28,64	3,11	7
29	31,26	2,86	6

Los picos de XRPD representativos para la forma B₀ se muestran en la siguiente **Tabla 6**.

Tabla 6: picos de XRPD de la forma B₀

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,02	14,68	100
2	6,71	13,17	5
3	9,27	9,54	92
4	10,56	8,37	6
5	10,75	8,23	7
6	12,34	7,17	25
7	13,30	6,65	16
8	13,39	6,61	14
9	15,40	5,75	27
10	16,72	5,30	17
11	18,53	4,78	13
12	19,32	4,59	17
13	24,81	3,59	19
14	25,43	3,50	11
15	27,18	3,28	33

5

Los picos de XRPD representativos para la forma C₀ se muestran en la siguiente **Tabla 7**.

Tabla 7: picos de XRPD de la forma C₀

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,76	13,09	2
2	8,18	10,80	100
3	8,67	10,19	2
4	12,27	7,21	3
5	13,56	6,52	2
6	15,48	5,72	8
7	16,41	5,40	11
8	18,11	4,90	2
9	19,82	4,47	2
10	20,87	4,25	5
11	23,30	3,82	3
12	28,15	3,17	3

Los picos de XRPD representativos para la forma D₀ se muestran en la siguiente **Tabla 8**.

Tabla 8: picos de XRPD de la forma D₀

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7,16	12,34	17
2	7,51	11,76	100
3	8,22	10,75	4
4	12,25	7,22	9
5	12,75	6,94	15
6	13,16	6,72	10
7	13,35	6,63	10
8	13,60	6,50	3
9	14,33	6,18	9
10	15,03	5,89	10
11	15,50	5,71	4
12	17,22	5,15	11
13	17,46	5,07	5
14	18,10	4,90	3
15	19,04	4,66	8
16	20,35	4,36	10
17	21,04	4,22	29
18	23,31	3,81	11
19	25,20	3,53	3

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
20	26,86	3,32	19
21	27,64	3,22	4
22	28,16	3,17	5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁ se muestran en la siguiente **Tabla 9**.

Tabla 9: picos de XRPD de la forma S₁

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	5,50	16,05	100
2	7,21	12,26	22
3	7,76	11,39	61
4	8,75	10,10	6
5	10,99	8,04	10
6	12,21	7,24	14
7	13,02	6,79	16
8	17,33	5,11	8
9	19,69	4,51	30
10	20,84	4,26	5
11	21,52	4,13	7
12	22,04	4,03	12
13	23,05	3,86	8
14	25,26	3,52	28
15	26,31	3,39	5
16	27,53	3,24	6

5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₂ se muestran en la siguiente **Tabla 10**.

Tabla 10: picos de XRPD de la forma S₂

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7,26	12,17	100
2	13,11	6,75	2
3	13,25	6,68	2
4	14,52	6,10	15
5	18,11	4,90	2
6	19,91	4,46	4

(continuación)

Pico Nº	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
7	21,63	4,11	8
8	21,84	4,07	2
9	27,62	3,23	2

Los picos de XRPD representativos para la forma S₃ se muestran en la siguiente **Tabla 11**.

Tabla 11: picos de XRPD de la forma S₃

Pico Nº	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,68	13,23	100
2	7,06	12,51	4
3	7,54	11,72	7
4	12,34	7,16	6
5	12,98	6,81	4
6	17,40	5,09	37
7	18,39	4,82	8
8	20,04	4,43	21
9	20,58	4,31	25
10	25,43	3,50	20
11	26,35	3,38	6
12	30,42	2,94	4
13	30,97	2,89	7

5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₄ se muestran en la siguiente **Tabla 12**.

Tabla 12: picos de XRPD de la forma S₄

Pico Nº	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	5,55	15,92	100
2	7,84	11,26	23
3	12,41	7,13	7
4	13,05	6,78	14
5	15,23	5,81	6
6	16,68	5,31	6
7	17,58	5,04	7
8	18,86	4,70	16
9	19,71	4,50	19
10	20,09	4,42	14

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
11	22,31	3,98	18
12	23,00	3,86	7
13	23,36	3,80	8
14	25,60	3,48	13

Los picos de XRPD representativos para la forma **S₆** se muestran en la siguiente **Tabla 13**.

Tabla 13: picos de XRPD de la forma S₆

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,38	13,85	24
2	6,69	13,20	45
3	8,10	10,91	89
4	8,56	10,33	32
5	12,12	7,30	36
6	12,58	7,03	10
7	13,14	6,73	32
8	13,46	6,57	48
9	13,76	6,43	8
10	14,83	5,97	25
11	15,39	5,75	39
12	16,22	5,46	19
13	17,06	5,19	26
14	17,30	5,12	79
15	17,71	5,00	5
16	18,02	4,92	13
17	18,41	4,81	13
18	18,70	4,74	13
19	18,98	4,67	9
20	20,78	4,27	100
21	21,69	4,09	32
22	22,34	3,98	10
23	22,96	3,87	26
24	23,43	3,79	24
25	24,19	3,68	11
26	24,65	3,61	5
27	27,13	3,28	8

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
28	28,03	3,18	76
29	28,98	3,08	5
30	29,76	3,00	10
31	36,76	2,44	5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₇ se muestran en la siguiente **Tabla 14**.

Tabla 14: picos de XRPD de la forma S₇

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,87	12,87	100
2	12,80	6,91	3
3	13,93	6,35	21
4	18,14	4,89	4
5	18,35	4,83	3
6	19,27	4,60	16
7	20,87	4,25	10
8	21,06	4,22	10
9	23,25	3,82	3
10	24,96	3,56	3
11	26,86	3,32	8
12	27,05	3,29	3
13	29,56	3,02	2
14	33,24	2,69	2

5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₈ se muestran en la siguiente **Tabla 15**.

Tabla 15: picos de XRPD de la forma S₈

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,35	13,91	58
2	7,32	12,08	100
3	7,52	11,75	11
4	12,31	7,19	7
5	12,59	7,03	16
6	12,70	6,96	9
7	13,07	6,77	19
8	14,22	6,22	9
9	14,70	6,02	15

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
10	17,32	5,12	8
11	17,69	5,01	16
12	18,08	4,90	11
13	18,68	4,75	9
14	18,79	4,72	8
15	19,08	4,65	8
16	19,21	4,62	5
17	19,91	4,46	19
18	20,90	4,25	8
19	21,33	4,16	11
20	21,54	4,12	42
21	21,65	4,10	52
22	23,88	3,72	15
23	24,12	3,69	11
24	26,27	3,39	5
25	26,37	3,38	5
26	27,40	3,25	26
27	28,05	3,18	5
28	28,16	3,17	7

Los picos de XRPD representativos para la forma S₉ se muestran en la siguiente **Tabla 16**.

Tabla 16: picos de XRPD de la forma S₉

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,77	13,04	100
2	12,69	6,97	1
3	13,53	6,54	13
4	18,23	4,86	2
5	18,81	4,71	5
6	20,17	4,40	2
7	20,84	4,26	4
8	22,63	3,93	1
9	26,66	3,34	1
10	26,80	3,32	3

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₀ se muestran en la siguiente **Tabla 17**.

Tabla 17: picos de XRPD de la forma S₁₀

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	5,84	15,13	35
2	7,64	11,57	100
3	9,54	9,27	10
4	10,86	8,15	7
5	11,49	7,70	18
6	12,76	6,94	5
7	15,04	5,89	6
8	15,42	5,75	6
9	17,55	5,05	9
10	17,96	4,94	12
11	18,56	4,78	11
12	19,90	4,46	5
13	20,23	4,39	20
14	21,61	4,11	10
15	22,19	4,01	6
16	23,43	3,80	5
17	23,84	3,73	23
18	26,26	3,39	16
19	28,81	3,10	6

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₃ se muestran en la siguiente **Tabla 18**.

Tabla 18: picos de XRPD de la forma S₁₃

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	5,46	16,18	13
2	6,75	13,09	35
3	7,08	12,48	100
4	7,26	12,17	64
5	7,60	11,62	93
6	8,18	10,80	12
7	11,73	7,54	8
8	12,96	6,83	17
9	13,54	6,53	5
10	14,16	6,25	18
11	14,57	6,07	14
12	15,39	5,75	12

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
13	16,48	5,38	19
14	17,55	5,05	5
15	18,32	4,84	13
16	18,69	4,74	10
17	19,46	4,56	19
18	22,05	4,03	8
19	22,70	3,91	23
20	23,02	3,86	15
21	25,13	3,54	7
22	26,37	3,38	8
23	28,53	3,13	12

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₄ se muestran en la siguiente **Tabla 19**.

Tabla 19: picos de XRPD de la forma S₁₄

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,02	14,68	7
2	7,15	12,36	4
3	7,44	11,87	100
4	12,41	7,13	4
5	13,31	6,65	3
6	14,29	6,19	4
7	14,88	5,95	20
8	18,86	4,70	4
9	19,21	4,62	6
10	20,20	4,39	12
11	21,61	4,11	9
12	22,39	3,97	10
13	27,19	3,28	3
14	27,45	3,25	4

5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₅ se muestran en la siguiente **Tabla 20**.

Tabla 20: picos de XRPD de la forma S₁₅

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7,29	12,11	100
2	7,59	11,64	4

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
3	12,30	7,19	11
4	14,31	6,18	6
5	14,59	6,07	10
6	18,77	4,72	4
7	18,95	4,68	5
8	19,79	4,48	11
9	21,27	4,17	12
10	21,96	4,04	6
11	26,98	3,30	5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₆ se muestran en la siguiente **Tabla 21**.

Tabla 21: picos de XRPD de la forma S₁₆

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,50	13,60	100
2	7,28	12,13	28
3	7,96	11,09	55
4	8,49	10,41	6
5	12,11	7,30	35
6	12,77	6,93	9
7	14,81	5,98	10
8	15,28	5,79	23
9	16,19	5,47	11
10	17,19	5,15	64
11	18,22	4,87	16
12	19,14	4,63	7
13	19,83	4,47	13
14	20,36	4,36	71
15	20,68	4,29	96
16	21,65	4,10	9
17	23,06	3,85	9
18	24,53	3,63	5
19	25,21	3,53	37
20	26,13	3,41	17
21	26,47	3,36	15
22	27,92	3,19	55

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
23	30,74	2,91	15

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₇ se muestran en la siguiente **Tabla 22**.

Tabla 22: picos de XRPD de la forma S₁₇

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	5,34	16,52	40
2	6,24	14,16	100
3	7,66	11,53	9
4	12,68	6,98	85
5	13,43	6,59	5
6	15,66	5,65	6
7	16,25	5,45	9
8	17,37	5,10	66
9	18,12	4,89	76
10	19,16	4,63	9
11	19,83	4,47	15
12	20,51	4,33	54
13	21,51	4,13	55
14	22,07	4,02	16
15	22,71	3,91	43
16	24,34	3,65	16
17	25,70	3,46	27
18	26,28	3,39	14
19	27,13	3,28	22
20	27,57	3,23	39
21	28,63	3,12	38
22	30,72	2,91	30
23	35,49	2,53	6
24	38,96	2,31	6

5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₈ se muestran en la siguiente **Tabla 23**.

Tabla 23: picos de XRPD de la forma S₁₈

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	5,91	14,93	72
2	6,66	13,27	45

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
3	7,37	11,99	19
4	11,85	7,46	16
5	13,40	6,60	7
6	14,34	6,17	14
7	14,94	5,92	8
8	15,38	5,76	9
9	16,25	5,45	38
10	17,59	5,04	100
11	18,79	4,72	15
12	19,71	4,50	32
13	21,03	4,22	9
14	23,82	3,73	42
15	24,51	3,63	16
16	25,37	3,51	6
17	26,75	3,33	6
18	28,37	3,14	5

Los picos de XRPD representativos para la forma S₁₉ se muestran en la siguiente **Tabla 24**.

Tabla 24: picos de XRPD de la forma S₁₉

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6,75	13,09	2
2	8,27	10,69	100
3	8,32	10,62	68
4	11,41	7,75	3
5	11,59	7,63	4
6	13,06	6,77	2
7	16,53	5,36	12
8	16,59	5,34	5
9	17,50	5,06	2
10	18,22	4,87	2
11	20,69	4,29	5
12	20,81	4,26	2
13	22,66	3,92	2
14	22,89	3,88	2
15	23,28	3,82	5

(continuación)

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
16	24,89	3,57	5
17	26,16	3,40	3
18	26,23	3,39	2
19	33,38	2,68	3

Los picos de XRPD representativos para la forma S₂₀ se muestran en la siguiente **Tabla 25**.

Tabla 25: picos de XRPD de la forma S₂₀

Pico N°	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlaminar d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	3,74	23,61	31
2	6,64	13,31	99
3	6,77	13,05	100
4	7,04	12,54	24
5	7,36	12,00	41
6	7,54	11,71	34
7	8,23	10,73	28
8	11,03	8,02	49
9	11,35	7,79	16
10	11,74	7,53	25
11	12,73	6,95	44
12	13,45	6,58	25
13	13,71	6,45	47
14	14,48	6,11	20
15	15,27	5,80	62
16	15,77	5,61	34
17	16,30	5,43	25
18	17,51	5,06	21
19	18,38	4,82	25
20	18,74	4,73	32
21	19,38	4,58	17
22	21,31	4,17	32
23	22,06	4,03	17
24	23,76	3,74	22
25	24,27	3,66	48

(continuación)

Pico Nº	Ángulo [°2 Theta]	Distancia interlamina d [Angstrom]	Intensidad [%]
26	25,39	3,50	24
27	25,62	3,47	24
28	25,98	3,43	44
29	26,35	3,38	32
30	26,86	3,32	43

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-A₁, la Forma pTSA-A₂, la Forma pTSA-B₂, la Forma pTSA-C₂ o una mezcla de las mismas. En otro aspecto, la forma cristalina es la Forma pTSA-A₁. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma pTSA-A₂. En otro aspecto más, la forma cristalina es la Forma pTSA-B₂. En aún otro aspecto, la forma cristalina es la Forma pTSA-C₂.

Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-A₁, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta, $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta, $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å). En un aspecto, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma pTSA-A₁ comprende un pico a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta, $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å). En otro aspecto, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma pTSA-A₁ comprende picos a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta y $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å). En otro aspecto más, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma pTSA-A₁ comprende picos a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta, $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å). En aún otro aspecto, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma pTSA-A₁ comprende picos a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta, $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta, $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å). En otro aspecto más, la forma cristalina Forma pTSA-A₁ tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 1.

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-A₂, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: $5,63 \pm 0,2$ grados 2-theta, $8,48 \pm 0,2$ grados 2-theta, $12,46 \pm 0,2$ grados 2-theta, $18,21 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $23,95 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å). En otro aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 3.

Un aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-B₂, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: $3,75$, $5,63$, $8,40$, $11,31$ y/o $15,12 \pm 0,2$ grados 2-theta. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 5.

Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-C₂, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: $5,72$, $8,49$, $11,37$, $13,26$ y/o $16,95 \pm 0,2$ grados 2-theta. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 7.

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende la Forma pTSA-A₁ del Compuesto I, la Forma pTSA-A₂ del Compuesto I, la Forma pTSA-B₂ del Compuesto I, la Forma pTSA-C₂ del Compuesto I o una mezcla de las mismas.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-A₁. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-A₂. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-B₂. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-C₂.

Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-A₁, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de cloruro de metileno para producir la Forma pTSA-A₁. Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-A₂, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de cloruro de metileno y ácido TSA monohidrato para producir la Forma pTSA-A₂. Se desvela también un procedimiento para preparar una forma

crystalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-B₂, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de acetona y ácido pTSA monohidrato para producir la Forma pTSA-B₂. Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-C₂, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de n-propanol y ácido p-toluenosulfónico monohidrato para producir la Forma pTSA-C₂.

Un aspecto más de la presente invención está relacionado con la forma cristalina del Compuesto I que es la Forma pTSA-A₁, la Forma pTSA-A₂, la Forma pTSA-B₂, la Forma pTSA-C₂ o una mezcla de las mismas para su uso en un procedimiento para tratar tumores sólidos. En otro aspecto, la forma cristalina es la Forma pTSA-A₁. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma pTSA-A₂. En otro aspecto más, la forma cristalina es la Forma pTSA-B₂. En aún otro aspecto, la forma cristalina es la Forma pTSA-C₂. Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende la Forma pTSA-A₁ del Compuesto I, la Forma pTSA-A₂ del Compuesto I, la Forma pTSA-B₂ del Compuesto I, la Forma pTSA-C₂ del Compuesto I o una mezcla de las mismas para su uso en un procedimiento para tratar tumores sólidos que comprende la etapa de administración a un paciente que lo necesite. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-A₁. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-A₂. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-B₂. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma pTSA-C₂. Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, la Forma B₀, la Forma C₀, la Forma D₀ o una mezcla de las mismas. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma A₀. En otro aspecto, la forma cristalina es la Forma B₀. En aún otro aspecto, la forma cristalina es la Forma C₀. En otro aspecto más, la forma cristalina es la Forma D₀.

Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,70, 7,00, 8,19, 13,69 y/o 24,26 ± 0,2 grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-Kα (λ = 1,54056 Å). En otro aspecto, el patrón de difracción de rayos X de la Forma cristalina A₀ comprende un pico a 6,70 ± 0,2 grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: 7,00 ± 0,2 grados 2-theta, 8,19 ± 0,2 grados 2-theta, 13,69 ± 0,2 grados 2-theta y/o 24,26 ± 0,2 grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-Kα (λ = 1,54056 Å). En otro aspecto más, el patrón de difracción de rayos X de la Forma cristalina A₀ comprende picos a 6,70 ± 0,2 grados 2-theta y 24,26 ± 0,2 grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: 7,00 ± 0,2 grados 2-theta, 8,19 ± 0,2 grados 2-theta, y/o 13,69 ± 0,2 grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-Kα (λ = 1,54056 Å). En otro aspecto, el patrón de difracción de rayos X de la Forma cristalina A₀ comprende picos a 6,70 ± 0,2 grados 2-theta, 24,26 ± 0,2 grados 2-theta, y 13,69 ± 0,2 grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: 7,00 ± 0,2 grados 2-theta y/o 8,19 ± 0,2 grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-Kα (λ = 1,54056 Å). En otro aspecto más, el patrón de difracción de rayos X de la Forma cristalina A₀ comprende picos a 6,70 ± 0,2 grados 2-theta, 7,00 ± 0,2 grados 2-theta, 8,19 ± 0,2 grados 2-theta, 13,69 ± 0,2 grados 2-theta y 24,26 ± 0,2 grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-Kα (λ = 1,54056 Å). Un aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 9.

Un aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma B₀, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,02, 9,27, 12,34, 15,40 y/o 27,18 ± 0,2 grados 2-theta. Otro aspecto está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma B₀, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 11.

Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma C₀, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8,18, 15,48, 16,41, y/o 20,87 ± 0,2 grados 2-theta. Un aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma C₀, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 13.

Un aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma D₀, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende uno o más de los siguientes picos: 7,16, 7,51, 12,75, 21,04 y/o 26,86 ± 0,2 grados 2-theta. Otro aspecto está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma D₀, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 15.

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende la Forma A₀, B₀, C₀, D₀ del Compuesto I o una mezcla de las mismas. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma A₀. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma B₀. En otro aspecto más, la composición farmacéutica comprende la Forma C₀. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma D₀.

Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de acetato de isopropilo para producir la Forma A₀. Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de ácido acético y acetato de isopropilo para producir

la Forma A₀. Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, que comprende la etapa de calentar el Compuesto I.

Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma B₀, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de acetonitrilo para producir la Forma B₀. Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma C₀, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de dicloroetano para producir la Forma C₀. Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma D₀, que comprende la etapa de cristalizar el Compuesto I en presencia de metanol para producir la Forma D₀. Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con forma cristalina de compuesto I que es la Forma A₀, la Forma B₀, la Forma C₀, la Forma D₀ o una mezcla de las mismas para su uso en un procedimiento para tratar tumores sólidos. En otro aspecto, la forma cristalina es la Forma A₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma B₀. En aún otro aspecto, la forma cristalina es la Forma C₀. En otro aspecto más, la forma cristalina es la Forma D₀. Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende la Forma A₀, B₀, C₀, D₀ del Compuesto I o una mezcla de las mismas para su uso en un procedimiento para tratar tumores sólidos. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma A₀. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma B₀. En otro aspecto más, la composición farmacéutica comprende la Forma C₀. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma D₀.

Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁, la Forma S₂, la Forma S₃, la Forma S₄, la Forma S₆, la Forma S₇, la Forma S₈, la Forma S₉, la Forma S₁₀, la Forma S₁₃, la Forma S₁₄, la Forma S₁₅, la Forma S₁₆, la Forma S₁₇, la Forma S₁₈, la Forma S₁₉ o la Forma S₂₀, o una mezcla de las mismas. En otro aspecto, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₂. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₃. En aún otro aspecto, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₄. En un aspecto adicional la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₆. En aún otro aspecto, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₇. En otro aspecto más, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₈. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₉. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₀. En aún otro aspecto, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₃. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₄. En aún otro aspecto, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₅. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₆. En aún otro aspecto, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₇. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₈. En otro aspecto más, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₁₉. En un aspecto adicional, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma S₂₀.

Un aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 5,50, 7,21, 7,76, 19,69 y/o 25,26 ± 0,2 grados 2-theta.

Otro aspecto está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₂, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 7,26, 14,52, 19,91 y/o 21,63 ± 0,2 grados 2-theta. Aún otro aspecto está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₃, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,67, 17,40, 20,04, 20,58 y/o 25,43 ± 0,2 grados 2-theta.

Otro aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₄, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 5,55, 7,84, 18,86, 19,71 y/o 22,31 ± 0,2 grados 2-theta.

Un aspecto adicional está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₆, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8,10, 13,46, 17,29, 20,78 y/o 28,03 ± 0,2 grados 2-theta.

Un aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₇, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,86, 13,93, 19,27, 20,87 y/o 21,06 ± 0,2 grados 2-theta.

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₈, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,35, 7,31, 21,54, 21,65 y/o 27,40 ± 0,2 grados 2-theta.

Aún otro aspecto está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₉, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,77, 13,53, 18,81, 20,84 y 26,8 grados 2-theta.

Otro aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₀, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 5,84, 7,64, 11,49, 20,23, y/o 23,84 ± 0,2 grados 2-theta.

Un aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₃, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,75, 7,08, 7,26, 7,60 y/o 22,70 ± 0,2 grados 2-theta.

5 Un aspecto adicional está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₄, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 7,44, 14,88, 20,20, 21,61 y/o 22,39 ± 0,2 grados 2-theta.

Aún otro aspecto está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₅, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 7,29, 12,30, 14,59, 19,79 y/o 21,27 ± 0,2 grados 2-theta.

10 Un aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₆, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,50, 17,19, 20,36, 20,68 y/o 27,92 ± 0,2 grados 2-theta.

15 Un aspecto adicional está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₇, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,24, 12,68, 17,37, 18,12 y/o 21,51 ± 0,2 grados 2-theta.

Otro aspecto más está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₈, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 5,91, 6,66, 16,25, 17,59 y/o 23,82 ± 0,2 grados 2-theta.

20 Aún otro aspecto está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁₉, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8,27, 8,32, 16,53, 16,59 y 23,28 ± 0,2 grados 2-theta.

Un aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₂₀, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6,64, 6,77, 11,03, 15,27 y/o 24,27 ± 0,2 grados 2-theta.

25 Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁, la Forma S₂, la Forma S₃, la Forma S₄, la Forma S₆, la Forma S₇, la Forma S₈, la Forma S₉, la Forma S₁₀, la Forma S₁₃, la Forma S₁₄, la Forma S₁₅, la Forma S₁₆, la Forma S₁₇, la Forma S₁₈, la Forma S₁₉ o la Forma S₂₀, o una mezcla de las mismas.

30 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₂. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₃. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₄. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma S₆. En otro aspecto más, la composición farmacéutica comprende la Forma S₇. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₈. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₉. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₀. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₃. En otro aspecto más, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₄. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₅. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₆. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₇. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₈. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende la Forma S₁₉. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la Forma S₂₀.

45 Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S₁, la Forma S₂, la Forma S₃, la Forma S₄, la Forma S₆, la Forma S₇, la Forma S₈, la Forma S₉, la Forma S₁₀, la Forma S₁₃, la Forma S₁₄, la Forma S₁₅, la Forma S₁₆, la Forma S₁₇, la Forma S₁₈, la Forma S₁₉ o la Forma S₂₀, o una mezcla de las mismas para su uso en un procedimiento para tratar tumores sólidos. Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende la Forma S₁, la Forma S₂, la Forma S₃, la Forma S₄, la Forma S₆, la Forma S₇, la Forma S₈, la Forma S₉, la Forma S₁₀, la Forma S₁₃, la Forma S₁₄, la Forma S₁₅, la Forma S₁₆, la Forma S₁₇, la Forma S₁₈, la Forma S₁₉ o la Forma S₂₀ del Compuesto I, o una mezcla de las mismas para su uso en un procedimiento para tratar tumores sólidos.

50 Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, en la que dicha forma cristalina está caracterizada por parámetros de la celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celdilla unitaria:	a = 27,5221(12) Å	α = 90°
	b = 6,9321(5) Å	β = 106,035(6)°
	c = 25,994(3) Å	γ = 90°

55 Sistema cristalino: Monoclínico

Grupo espacial: Cc
Moléculas/celdilla unitaria: 2.

5 Se desvela también un procedimiento para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀ usando un procedimiento de cristalización espontánea. En un aspecto adicional, se usa PEG/poloxámero como el disolvente de cristalización.

Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, en la que dicha forma cristalina está caracterizada por parámetros de la celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

10	Dimensiones de la celdilla unitaria:	a = 27,5221(12) Å	$\alpha = 90^\circ$
		b = 6,9321(5) Å	$\beta = 106,035(6)^\circ$
		c = 25,994(3) Å	$\gamma = 90^\circ$

Sistema cristalino: Monoclínico
Grupo espacial: Cc
Moléculas/celdilla unitaria: 2.

15 Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es un monocristal de Solvato de Etanol. En un aspecto adicional, la forma cristalina está caracterizada por parámetros de la celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

20	Dimensiones de la celdilla unitaria:	a = 8,131 (2) Å	$\alpha = 65,179(16)^\circ$
		b = 13,271 (3) Å	$\beta = 86,51(2)^\circ$
		c = 13,6390(17) Å	$\gamma = 83,69(2)^\circ$

Sistema cristalino: Triclínico
Grupo espacial: Pbar1
Moléculas/celdilla unitaria: 2.

25 Otro aspecto de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es un monocristal de Solvato de NMP:Agua 1:1. En un aspecto adicional, la forma cristalina está caracterizada por parámetros de la celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

30	Dimensiones de la celdilla unitaria:	a = 8,2359(7) Å	$\alpha = 65,451(7)^\circ$
		b = 13,5644(10) Å	$\beta = 88,496(7)^\circ$
		c = 14,4408(11) Å	$\gamma = 87,326(7)^\circ$

Sistema cristalino: Triclínico
Grupo espacial: Pbar1
Moléculas/celdilla unitaria: 2.

35 Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es un Monocristal de Solvato de Tetrahidrofurano. En un aspecto adicional, la forma cristalina está caracterizada por parámetros de la celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

40	Dimensiones de la celdilla unitaria:	a = 17,6686(7) Å	$\alpha = 90^\circ$
		b = 11,0367(5) Å	$\beta = 90^\circ$
		c = 29,2660(11) Å	$\gamma = 90^\circ$

Sistema cristalino: ortorrómbico
Grupo espacial: Pbcn
Moléculas/celdilla unitaria: 8.

Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con una forma cristalina del Compuesto I que es un Solvato de 2-Propanol monocristalino. En un aspecto adicional, la forma cristalina está caracterizada por parámetros de la celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

45	Dimensiones de la celdilla unitaria:	a = 8,1404(18) Å	$\alpha = 66,60(2)^\circ$
		b = 13,566(3) Å	$\beta = 86,583(17)^\circ$
		c = 13,566(3) Å	$\gamma = 86,583(17)^\circ$

50 Sistema cristalino: triclínico
Grupo espacial: Pbar1
Moléculas/celdilla unitaria: 8.

Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma amorfa del Compuesto I que es un

Sólido Amorfo (SA). En un aspecto adicional, la forma amorfa tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la FIGURA 50. Aún otro aspecto está relacionado con una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa del Compuesto I que es un Sólido Amorfo (SA).

Se desvela también un procedimiento para preparar el Sólido Amorfo (SA) que comprende la etapa de disolver el Compuesto I en presencia de metanol para producir el Sólido Amorfo (SA). Se desvela también un procedimiento para preparar el Sólido Amorfo (SA) que comprende la etapa de disolver el Compuesto I en presencia de etanol para producir el Sólido Amorfo (SA). Se desvela también procedimiento para preparar el Sólido Amorfo (SA) que comprende la etapa de moler la Forma A₀ del Compuesto I para producir el Sólido Amorfo (SA). Un aspecto más está relacionado con un procedimiento para preparar el Sólido Amorfo (SA) que comprende la etapa de inactivar por enfriamiento la Forma A₀ del Compuesto I para producir el Sólido Amorfo (SA).

Otro aspecto más de la presente invención está relacionado con una forma amorfa del Compuesto I que es un Sólido Amorfo (SA) para su uso en un procedimiento para tratar tumores sólidos.

Terminología

El término "amorfo", como se usa en el presente documento, significa ausencia una forma cristalina o estructura cristalina.

El término "anti-disolvente", como se usa en el presente documento, significa un disolvente en el que un compuesto es sustancialmente insoluble.

El término "cristalino", como se usa en el presente documento, significa que tiene una disposición que se repite regularmente de moléculas o planos de caras externas.

El término "forma cristalina", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto químico sólido o una mezcla de compuestos que proporciona un patrón de picos característico cuando se analiza por difracción de rayos x en polvo; esto incluye, aunque sin limitación, polimorfos, solvatos, hidratos, co-cristales, y solvatos desolvatados. Con el fin de describir la presente invención, se asignó el número T para identificar formas de sal monocristalinas (ácido para-toluenosulfónico (pTSA) tales como pTSA-A₁ y el número '2' se usó para identificar las formas de sal dicristalinas de pTSA tales como pTSA-A₂, pTSA-B₂ y pTSA-C₂. Además, las letras A, B, C y D se usaron para identificar las cuatro formas polimórficas de la base libre del Compuesto I (identificando el subíndice '0' la base libre en cada caso). La letra 'S' se usó para identificar cada uno de los solvatos, asignando números consecutivamente para describir cada solvato. El término "Sólido Amorfo (SA)" se usó para identificar la forma amorfa del Compuesto I.

El término "aislar" como se usa en el presente documento, significa separar un compuesto de un disolvente, anti-disolvente, o una mezcla de disolvente y anti-disolvente para proporcionar un sólido, semisólido o jarabe. Esto se consigue normalmente por medios tales como centrifugación, filtración con o sin vacío, filtración a presión positiva, destilación, evaporación o una combinación de los mismos. El aislamiento puede ir acompañado o no de purificación durante la cual aumenta la pureza química, quiral o química y quiral del aislado. La purificación se realiza normalmente por medios tales como cristalización, destilación, extracción, filtración a través de alúmina ácida, básica o neutra, filtración a través de carbón ácido, básico o neutro, cromatografía en columna sobre una columna rellena con una fase quiral estacionaria, filtración a través de un papel poroso, barrera de plástico o vidrio, cromatografía en columna sobre gel de sílice, cromatografía de intercambio de iones, re-cristalización, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase normal, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, trituración y similares.

El término "polimórfico" o "polimorfismo" se define como la posibilidad de al menos dos disposiciones cristalinas diferentes para la misma molécula química.

El término "soluto" como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia disuelta en otra sustancia, normalmente el componente de una solución presente en la menor cantidad.

El término "solución", como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla que contiene al menos un disolvente y al menos un compuesto al menos parcialmente disuelto en el disolvente.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un material cristalino que contiene moléculas de disolvente dentro de la estructura cristalina.

El término "disolvente", como se usa en el presente documento, significa una sustancia, normalmente un líquido, que es capaz de disolver completa o parcialmente otra sustancia, normalmente un sólido. Disolventes para la práctica de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, agua, ácido acético, acetona, acetonitrilo, 1-butanol, 2-butanol, 2-butanona, butironitrilo, terc-butanol, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, dibutil éter de dietilenglicol, diisopropil amina, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, diemiléter de etilenglicol, etanol, acetato de etilo, etilenglicol, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, alcohol isobutílico, acetato de isopropilo, isopropil amina, metanol, metoxi benceno, acetato de metilo, metil isobutil cetona, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, formamida:agua 1:1, N-

metilpirrolidinona 1:1, 2-pentanona, 3-pentanona, 1-pentanol, 1,2-propanodiol, 2-propanol, 1-propanol, propanonitrilo, piridina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tolueno, trietil amina, xileno, mezclas de los mismos y similares.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad determinada que se requiere para producir el efecto fisiológico pretendido y asociada con un fármaco dado, según se mide de acuerdo con los procedimientos y técnicas farmacocinéticas establecidas, para la vía de administración dada. Las cantidades terapéuticamente eficaces apropiadas y específicas pueden ser determinadas fácilmente por el diagnosticador asistente, como un experto en la materia, usando técnicas convencionales. La dosis eficaz variará dependiendo de un número de factores, incluyendo el tipo y extensión del progreso de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con excipientes apropiados, y la vía de administración.

A menos que se indique de otra manera, los porcentajes indicados a lo largo de esta memoria descriptiva son porcentajes en peso/peso (p/p).

La expresión "excipientes farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas se conoce bien en la técnica, tal como en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Excepto en lo que respecta a cualquier medio o agente convencional que es incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también ingredientes activos complementarios en las composiciones.

Para fines terapéuticos, las formas cristalinas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que de como resultado el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo del sujeto. Las formas cristalinas pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con agentes terapéuticos farmacéuticos, ya sean individuales o junto con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos. Las formas cristalinas de la presente invención se administran preferentemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por el diagnosticador asistente, como un experto en la materia, mediante el uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará dependiendo de un número de factores, incluyendo el tipo y extensión del progreso de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente particular, la eficacia biológica relativa de la forma cristalina seleccionada, la formulación del agente activo con los excipientes apropiados, y la vía de administración. Normalmente, las formas cristalinas se administrarían a niveles de dosificación inferiores, con un aumento gradual hasta que se consigue el efecto deseado.

Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con una dosis preferida de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferida para humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente en un niño humano. Las formas cristalinas pueden administrarse en una o más formas de dosis unitaria. La dosis unitaria varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg administrada de una a cuatro veces al día, preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, dos veces al día. En un procedimiento alternativo de descripción de una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es una que es necesaria para conseguir un nivel de suero en sangre de aproximadamente 0,05 a 20 µg/ml en un sujeto, y preferentemente de aproximadamente 1 a 20 µg/ml.

Las formas cristalinas de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas por mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan en base a la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional, como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Las composiciones pueden formularse para controlar y/o retrasar la liberación del agente o agentes activos, como en formulaciones de disolución rápida, de liberación modificada o de liberación sostenida. Tales composiciones de liberación controlada, o de liberación extendida pueden usar, por ejemplo, polímeros de lactida biodegradables y biocompatibles, copolímeros de lactida/glicolida, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, u otras matrices poliméricas sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

Las composiciones pueden prepararse para administración por medios orales; medios parenterales, incluyendo las vías intravenosa, intramuscular, y subcutánea; medios tópicos o transdérmicos; medios transmucosa, incluyendo las vías rectal, vaginal, sublingual y bucal; medios oftálmicos; o medios de inhalación. Preferentemente, las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes; para administración parenteral, particularmente en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; para administración intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles; o para administración tópica, tales como cremas, pomadas, soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y similares.

Para administración oral, los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o cargas tales como almidón, o celulosa; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidonas; disgregantes tales como almidón o derivados de celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como aroma de menta o cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente, y pueden contener adicionalmente un vehículo semi-sólido o líquido, tal como polietilenglicol. Las formas de dosificación orales sólidas pueden tener revestimientos de azúcar, laca, o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes, edulcorantes y agentes aromatizantes, tintes y conservantes.

Las composiciones pueden administrarse también parenteralmente. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas estériles, o suspensiones. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados, y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, tales como etanol, y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácido graso, y similares. Pueden añadirse otros componentes incluyendo tensioactivos; tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro sódico; repuestos de fluido y nutrientes; repuestos de electrolito; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, tales como monoestearato de aluminio, y diversos co-polímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol, o fenol; tampones, y similares. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis. Otros sistemas de suministro parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

Otros posibles modos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilen-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o en forma de un gel de aplicación intranasal. Las formulaciones para uso tópico están en forma de una pomada, crema, o gel. Normalmente estas formas incluyen un vehículo, tal como vaselina, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles, o sus combinaciones, y un agente emulsionante, tal como lauril sulfato sódico, o un agente de gelificación, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches discretos, como en un sistema de depósito o microdepósito, sistema de adhesivo controlado por difusión o un sistema tipo dispersión matricial. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, grageas o pastillas y pueden incluir también una base aromatizada, tal como sacarosa o goma arábiga, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferentemente en forma de supositorios de dosis unitaria, con un vehículo de base sólida, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

Instrumentación

Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD)

Los patrones de XRD de polvo se registraron en un difractómetro PANalytical X Pert Pro usando radiación Cu K α a 40 kV y 40 mA. Las exploraciones del patrón de rayos X de polvo convencional se recogieron de aproximadamente 2 a 40° 2 θ con un tamaño de etapa de 0,0080° y un tiempo de recuento de 96,06 s que dio como resultado una velocidad de exploración de aproximadamente 0,57 min. Para estudios con temperatura variable se recogió una serie de exploraciones rápidas a aproximadamente 217 min. Las exploraciones rápidas típicas fueron de 3° a 30° 2 θ con un tamaño de etapa de 0,167° y un tiempo de recuento de 64 segundos.

Para el monocristal se midieron los datos de intensidad de rayos X a 110(2) K en un sistema de difractómetro Oxford Instruments Xcalibur3 equipado con un monocromador de grafito y un tubo sellado de enfoque fino de MoK α (λ = 0,71073 Å) que funcionaba a una potencia de 2 kW (50 kV, 40 mA). El detector se puso a una distancia de 50 mm del cristal. Se recogieron 515 fotogramas con una anchura de exploración de 1,00° en ω . Todos los fotogramas se recogieron con un tiempo de exposición de 60 s/fotograma. Los fotogramas se integraron con el paquete de difracción Oxford CrysAlis RED.

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y Análisis Termogravimétrico (TGA)

Las curvas térmicas se obtuvieron usando un DSC y TGA de Perkin-Elmer Serie 7 usando el software Piris, versión 6.0. Se pesaron muestras sólidas de 1-11 mg en recipientes de muestra de aluminio de 20 μ l y sellados por corrugado con un pequeño orificio añadido a la tapa superior. La celda se purgó con nitrógeno y la temperatura se incrementó de 0° a 300 °C a 10 °C/min. Las muestras de TGA entre 1-15 mg se controlaron para la pérdida de peso porcentual a medida que aumentaba de 25° a 300 °C a 10 °C/min en un horno purgado con nitrógeno a aproximadamente 50 ml/min.

Las curvas térmicas se adquirieron también usando una unidad de DSC con toma-muestras automático de Perkin-

Elmer Sapphire DSC y Piris 1 TGA usando el software Piris, versión 6.0. Se pesaron muestras sólidas de 1-11 mg recipientes de muestra abiertos de aluminio de 20 µl. La celda se purgó con nitrógeno y la temperatura se incrementó de 0° a 355 °C a 10 °C/min. Las muestras de TGA entre 1-15 mg se controlaron para la pérdida de peso porcentual a medida que aumentaba de 25° a 400 °C a 10 °C/min en un horno purgado con nitrógeno a aproximadamente 50 ml/min.

Ejemplos

Formas Cristalinas pTSA-A₁, pTSA-A₂, pTSA-B₂ y pTSA-C₂

Preparación de pTSA-A₁ del Compuesto I

Una muestra de 344,6 mg de un lote de planta piloto de Compuesto I - pTSA 1:1,03 (Cephalon France, Mitri Mory, Francia) se suspendió en 100 ml (290 vol.) de cloruro de metileno y se calentó hasta el punto de ebullición y se mantuvo con agitación a esta temperatura durante 10 minutos. La suspensión se filtró por succión usando un filtro de membrana de 5 µm y el sólido se lavó con cloruro de metileno (2 x 10 ml). La solución de color naranja resultante se concentró a un volumen de aproximadamente 5 ml. Durante este tiempo la solución se hizo turbia cuando quedaba un volumen de 15-20 ml. La suspensión se enfrió a 2-8 °C durante una noche y se filtró al vacío dando un sólido de color amarillo-naranja que se dejó secar a temperatura ambiente hasta un peso constante de 230 mg (rendimiento del 67 %).

Preparación de pTSA-A₂ del Compuesto I

Una muestra de 200,7 mg de base libre del Compuesto I (Cephalon France, Mitri Mory, Francia) (0,420 mmoles) se calentó con agitación en 105 ml (523 vol.) de cloruro de metileno hasta el punto de ebullición y se mantuvo a esta temperatura con agitación durante 2-3 minutos. La solución templada y turbia se filtró usando un filtro de jeringa de 5 µm en una suspensión de 165,7 mg de ácido pTSA monohidrato (0,871 mmoles) en 20 ml de cloruro de metileno con agitación. La solución inicialmente transparente de color naranja se disolvió en su totalidad excepto por unas pocas partículas visibles de ácido pTSA. Esta solución se filtró rápidamente a través de una jeringa con un disco de filtro de 5 µm mientras se mantenía la temperatura. Después de la filtración la solución se volvió turbia y fueron evidentes cristales. La solución se concentró a aproximadamente 25 ml calentándola hasta el punto de ebullición con agitación y se enfrió durante una noche a 2-8 °C. La suspensión se filtró al vacío y se dejó que el sólido se secara aproximadamente 4 horas en la campana a temperatura ambiente. El sólido de color amarillo-naranja pesaba 274,1 mg (rendimiento del 79 %).

Preparación de pTSA-B₂ del Compuesto I

Una muestra de 206,0 mg de base libre del Compuesto I (0,431 mmoles) se calentó con agitación en 150 ml (728 vol.) de acetona hasta el punto de ebullición y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos para disolver las partículas finas restantes. Se añadió acetona adicional para reconstituir el volumen perdido en la evaporación. La solución de color naranja-amarillo se filtró mediante jeringa usando un filtro de jeringa de 5 µm en una solución de 165,3 mg de pTSA monohidrato (0,869 mmoles) en 25 ml de acetona con agitación. En un corto periodo de tiempo después de la filtración se formó un sólido y permaneció mientras la suspensión se concentró a aproximadamente 25 ml y se enfrió a 2-8 °C durante una noche. La suspensión se filtró al vacío y se dejó que el sólido se secara 21 horas en el oven a 50 °C. El sólido de color amarillo-naranja brillante pesaba 204,4 mg (rendimiento del 58 %).

Preparación de pTSA-C₂ del Compuesto I

Se disolvieron 20,6 mg de Compuesto I -S₁ (0,043 mmoles) al punto de ebullición en aproximadamente 2,5 ml de n-propanol. Esta solución se filtró mediante jeringa mientras se calentaba en una solución de 16,5 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,086 mmoles) en 1 ml de n-propanol. Un cambio de color inmediato en la solución fue seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se concentró a aproximadamente 2 ml por calentamiento hasta el punto de ebullición y se enfrió durante una noche a 2-8 °C. La filtración por succión seguido de secado al aire durante 4 horas dio 22 mg (rendimiento del 62 %) de sólido de color amarillo.

Caracterizaciones de Aumento de Escala de la Forma

XRPD

Los patrones de XRPD se repitieron al menos dos veces para asegurar la reproducibilidad. Los números fueron asignados principalmente en base al patrón de XRPD, y a medida que se encontraron diferentes patrones de polvo, las letras y números se asignaron de forma incremental. El número 1 se asignó para identificar formas mono pTSA de sal tales como pTSA-A₁, y 2 se usó para la sal di pTSA tales como pTSA-A₂ o pTSA-B₂. El patrón de XRPD para la forma monocristalina identificada de la sal Compuesto I -pTSA 1:1 se muestra en la Figura 1 (pTSA-A₁), y las formas cristalinas identificadas para la sal Compuesto I -pTSA 1:2 se muestran en la Figura 3 (pTSA-A₂), Figura 5 (pTSA-B₂) y Figura 7 (pTSA-C₂).

DSC y TGA

Las curvas de DSC para pTSA-A₁, pTSA-A₂, pTSA-B₂ y pTSA-C₂ (Figura 2, Figura 4, Figura 6, y Figura 8, respectivamente) son distintivas y pueden usarse para identificar la fase particular del estado sólido (Tabla 32 a continuación). La forma pTSA-A₁ muestra un solo pico a aproximadamente 266,4 °C con una entalpía de fusión (ΔH_{fus}) de 12,92 J/g. La curva de DSC de la forma pTSA-A₂ muestra un pico a aproximadamente 278,4 °C con una entalpía de fusión (ΔH_{fus}) de 18,45 J/g. La forma pTSA-B₂ presenta una endotermia a una temperatura pico de aproximadamente 280,2 °C con una entalpía de fusión (ΔH_{fus}) de 17,47 J/g. La existencia de un procedimiento de desolvatación se descartó porque no se detectó pérdida de peso por TGA (Figura 2, Figura 4 y Figura 6). La forma pTSA-C₂ se funde a una temperatura pico de aproximadamente 280,4 °C con una entalpía de fusión (Δ_{fus} H) de 77,13 J/g.

Tabla 32: Comienzo y Temperaturas Pico de DSC para las Diversas Formas Encontradas para Compuesto I – sal de pTSA 1:X
(X=1, X=2)

Forma	Temp. Principal comienzo / °C	Temp. Pico / °C
pTSA-A ₁	262,8	266,4
pTSA-A ₂	273,5	278,4
pTSA-B ₂	277,2	280,2
pTSA-C ₂	277,6	280,4

Formas Cristalinas A₀, B₀, C₀, D₀, S₁, S₂, S₃, S₄, S₆, S₇, S₈, S₉, S₁₀, S₁₃, S₁₄, S₁₅, S₁₆, S₁₇, S₁₈, S₁₉ y S₂₀

Preparación de la forma A₀ del Compuesto I (conversión de mezclas de solvato)

Una suspensión del Compuesto I (3,6 g) (Cephalon France, Mitry Mory, Francia) en 130,0 ml (36 Vol.) de acetato de isopropilo se agitó a aproximadamente 400 rpm usando una mezcladora mecánica dentro de un baño termostatzado a 20 °C durante 12 días. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de isopropilo (5 ml) y se secó a 50 °C durante una noche dando el polimorfo A₀ del Compuesto I (3,31 g, rendimiento del 92 % en peso) en forma de un sólido de color amarillo pálido blanquecino. Esta conversión puede realizarse en el intervalo de temperatura de 20-60 °C.

Preparación de la forma A₀ del Compuesto I (conversión usando ácido acético)

La base libre (89,9 g) (se solubilizó completamente en ácido acético caliente (2853 ml (30 vol.)) y se enfrió para proporcionar el intermedio 2HOAc-11981 húmedo tras la filtración. Los sólidos húmedos se suspendieron en acetato de isopropilo (30 vol.) para convertir la mayor parte en la Forma A₀ del Compuesto I. El lote se filtró y se secó a temperatura ambiente (77,4 g, rendimiento del 87 % en peso) en forma de un sólido de color naranja.

Preparación de la forma A₀ del Compuesto I (conversión por la transición sólido-sólido)

El Compuesto I -A₀ se obtuvo a medida que se calentaron 20 mg del Compuesto I a 225 °C y se mantuvo durante 10 minutos.

Preparación de la forma B₀ del Compuesto I

Se disolvieron 30,3 mg del Compuesto I al punto de ebullición en 18 ml (594 vol) de acetonitrilo con una barra de agitación magnética. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de nylon de 0,22 μm en un vial de vidrio calentado. La muestra se concentró evaporando aproximadamente hasta 10 ml. La solución de color amarillo claro residual se dejó evaporar durante 72 horas. El sólido de color naranja pesaba 13 mg (rendimiento del 49 % en peso).

Preparación de la forma C₀ del Compuesto I

Se disolvieron 49,6 mg del Compuesto I al punto de ebullición en 30 ml (604 vol.) de dicloroetano con una barra de agitación magnética. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de nylon de 0,22 μm en un vial de vidrio calentado. La solución se enfrió a TA y se puso en un frigorífico (aprox. 4 °C) durante 18 horas y se filtró por succión para aislar el sólido. La solución de color amarillo claro residual se dejó que se evaporara durante 72 horas. La muestra se filtró y los cristales se transfirieron a papel de pesaje y se secaron hasta peso constante en condiciones ambiente del laboratorio. El sólido de color naranja pesaba 16 mg (rendimiento del 32 % en peso).

Preparación de la forma D₀ del Compuesto I

Se pesaron 50 mg del Compuesto I y se disolvieron al punto de ebullición en un vial de vidrio de 10 ml de metanol

(200 vol.) con una barra de agitación magnética. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de nylon de 0,22 μm en un vial de vidrio calentado. La solución se enfrió a TA y se puso en un frigorífico (aprox. 4 °C) durante 18 horas y se filtró por succión para aislar sólido. La recuperación fueron 6 mg (rendimiento del 3 % en peso).

Preparación del Sólido Amorfo del Compuesto I

- 5 A partir de una solución (precipitación rápida): 279,89 mg de Compuesto I se disolvieron al punto de ebullición en 80 ml (294 vol.) de metanol con una barra de agitación magnética. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de nylon de 0,25 μm en 500 ml de hielo húmedo y 200 ml de agua fría con una barra de agitación magnética. La solución se puso en un frigorífico (aprox. 4 °C) durante 18 horas y se filtró por succión para aislar el sólido. La recuperación fueron 106,8 mg (rendimiento del 48 % en peso).
- 10 A partir de una solución (precipitación rápida): 100 mg de Compuesto I se disolvieron al punto de ebullición en 25 ml (250 vol.) de etanol desnaturalizado con una barra de agitación magnética. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de nylon de 0,25 μm en 500 ml de hielo húmedo y agua fría con una barra de agitación magnética. La solución se puso en un frigorífico (aprox. 4 °C) durante 18 horas y se filtró por succión para aislar el sólido. La recuperación fueron 54 mg (rendimiento del 54 % en peso).
- 15 A partir de una fase cristalina (molienda): Aproximadamente 30 mg de Compuesto I -A₀ se molieron en diferentes momentos que variaron de 3 a 12 min en un mortero de ágata. Se retiraron muestras para XRPD y análisis térmico. El procedimiento de molienda se detuvo cada 3 minutos para raspar y remezclar las tortas de polvo en el extremo de la curvatura de los frascos para asegurar una molienda homogénea.
- 20 A partir de una fase líquida (inactivación por enfriamiento): el Compuesto I -A₀ se fundió a una temperatura de aproximadamente 360 °C por encima de su punto de fusión y después se enfriaron a aproximadamente 100 °C por debajo de la T_g a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/min.

Preparación de la forma S₁ del Compuesto I

- 25 Aproximadamente 64,46 g del Compuesto I se solubilizaron en diclorometano/etanol 90/10 (3 litros) y los disolventes se evaporaron a sequedad. El sólido obtenido se secó al vacío durante varios días: 6 días a temperatura ambiente + 48 h a 40 °C + 24 h a 45 °C. La recuperación fue del 94 %.

Preparación de la forma S₂ del Compuesto I

- 30 Se agitaron 50 mg del Compuesto I con calentamiento hasta el punto de ebullición en 4 ml de 1,2-dicloroetano para disolver tanto sólido como sea posible. La solución templada se filtró mediante jeringa (1,2 μm , membrana de nylon) y se dejó que 3 ml de la solución se enfriaron durante una noche a 2-8 °C. La filtración por succión y secado del sólido recuperado dio 13 mg de sólido (recuperación del 26 %).

Preparación de la forma S₃ del Compuesto I

- 35 Se agitaron 50 mg del Compuesto I con calentamiento hasta el punto de ebullición en 2,5 ml de N-metilpirrolidona (NMP):agua 6:4 (v:v) para disolver tanto sólido como sea posible. La solución templada se filtró mediante jeringa (1,2 μm , membrana de nylon) y se dejó que toda la solución se enfriara durante una noche a 2-8 °C. La filtración por succión y secado del sólido recuperado en aire ambiente durante varios días dio 28 mg de sólido (recuperación del 56 %).

Preparación de la forma S₄ del Compuesto I

- 40 A) Se agitaron 50 mg del Compuesto I con calentamiento hasta el punto de ebullición en 3 ml de cloroformo para disolver tanto del sólido como sea posible. La solución templada se filtró mediante jeringa (1,2 μm , membrana de nylon) y se dejó que la solución se evaporara a temperatura ambiente para dar 48,4 mg de sólido (recuperación del 97 %).
- 45 B) A partir de 20 °C, 50 mg del Compuesto I-A₀ en 2,5 ml se calentaron a una temperatura inicial de 80 °C a un ritmo de 4,8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfriaron a un ritmo lento (0,28 °C/min), hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 18 h. Los experimentos de cristalización se realizaron en placas con pocillos para viales de vidrio (4 ml), y el material sólido se aisló por filtración. El sólido se secó a 57 °C durante 10 horas.
- 50 C) A partir de 20 °C, 50 mg del Compuesto I -A₀ en 0,3 ml se calentaron a una temperatura inicial de 80 °C a un ritmo de 4,8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfriaron a un ritmo lento (0,28 °C/min), hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 18 h. Los experimentos de cristalización se realizaron en placas con pocillos para viales de vidrio (4 ml), y el material sólido se aisló por filtración. El sólido se secó a 57 °C durante 10 horas.
- D) A partir de 20 °C, 50 mg del Compuesto I -A₀ en 2,5 ml se calentaron a una temperatura inicial de 80 °C a

un ritmo de 4,8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfriaron a un ritmo rápido (10 °C/min), hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 18 h. Los experimentos de cristalización se realizaron en placas con pocillos para viales de vidrio (4 ml), y el material sólido se aisló por filtración. El sólido se secó a 57 °C durante 10 horas.

5 Preparación de la forma S₆ del Compuesto I

Se agitaron 50 mg del Compuesto I con calentamiento hasta el punto de ebullición en 4 ml de 1,2-dicloroetano para disolver tanto del sólido como sea posible. La solución templada se filtró mediante jeringa (1,2 µ, membrana de nylon) y se dejó que 3 ml de la solución se enfriaran durante una noche a 2-8 °C. La filtración por succión y secado del sólido recuperado dio 13 mg de sólido (recuperación del 26 %).

10 Preparación de la forma S₇ del Compuesto I

Se agitaron 50 mg del Compuesto I con calentamiento hasta el punto de ebullición en 4 ml de 1-propanol para disolver tanto del sólido como sea posible. La solución templada se filtró mediante jeringa (1,2 µ, membrana de nylon) y se dejó que toda la solución se enfriara durante una noche a 2-8 °C. La filtración por succión y secado del sólido recuperado dio 17 mg de sólido (recuperación del 34 %).

15 Preparación de la forma S₈ del Compuesto I

Se agitaron 50 mg del Compuesto I con calentamiento hasta el punto de ebullición en 5 ml de 1-butanol para disolver tanto del sólido como sea posible. La solución templada se filtró mediante jeringa (1,2 µ, membrana de nylon) y se dejó que toda la solución se enfriara durante una noche a 2-8 °C. La filtración por succión y secado del sólido recuperado dio 17 mg de sólido (recuperación del 34 %).

20 Preparación de la forma S₉ del Compuesto I

Se agitaron 50 mg del Compuesto I con calentamiento hasta el punto de ebullición en 5 ml de 2-propanol para disolver tanto del sólido como sea posible. La solución templada se filtró mediante jeringa (1,2 µ, membrana de nylon) y se dejó que 1 ml de la solución se enfriara durante una noche a 2-8 °C. La filtración por succión y secado del sólido recuperado dio 3,5 mg de sólido (recuperación del 7 %).

25 Preparación de la forma S₁₀ del Compuesto I

Se disolvieron 509,2 mg del Compuesto I en 90 ml de tetrahidrofurano al punto de ebullición y la solución se filtró mediante jeringa (1,2 µ, membrana de nylon) y se dejó que se enfriara durante una noche en la encimera del laboratorio para dar muy poco material cristalino. La muestra se enfrió a 2-8 °C durante una noche y después durante unas pocas horas a -13 °C cuando no ocurrió una formación de cristal adicional según se determinó por inspección visual. Las aguas madre se decantaron y el sólido se secó en la campana extractora del laboratorio para dar 186 mg (recuperación del 37 %) de un producto de color naranja-rojo.

Preparación de la forma S₁₃ del Compuesto I

Se disolvieron 26,4 mg del Compuesto I al punto de ebullición en una mezcla de diclorometano (2,7 ml) y etanol (0,3 ml). La muestra se filtró mediante jeringa (0,22 µ, nylon) y se dejó que la solución se evaporara durante una noche dando un sólido que cuando se secó a peso constante en la campana extractora dio 12,5 mg (recuperación del 47 %).

Preparación de la forma S₁₄ del Compuesto I

Se calentaron 40,6 mg del Compuesto I al punto de ebullición en 4 ml de tetrahidrofurano:agua 98:2 (v:v). La suspensión se filtró mediante jeringa y la solución transparente se enfrió en el congelador durante una noche. Se dejó que la suspensión se evaporara y el material cristalino en el fondo del recipiente pesaba 12 mg (recuperación del 30 %).

Preparación de la forma S₁₅ del Compuesto I

A) Se disolvieron 50,5 mg del Compuesto I en 1 ml de NMP para dar una solución transparente a temperatura ambiente. Se añadieron 12 ml de tolueno templado, todo de una vez, para dar una solución que se almacenó a 2-8 °C durante una noche para dar un sólido de color rojo-naranja. El líquido se decantó del sólido y el sólido se raspó del recipiente, se dejó secar hasta peso constante en la campana extractora dando 29 mg de sólido (recuperación del 50 %).

B) A partir de 20 °C, se calentaron 50 mg del Compuesto I -A₀ en 2,5 ml a una temperatura inicial de 80 °C a un ritmo de 4,8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfriaron a un ritmo lento (0,28 °C/min) hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 18 h. Los experimentos de cristalización se realizaron en placas con pocillos para viales de vidrio (4 ml), y el material sólido se aisló por filtración. El sólido se secó a 57 °C durante 10 horas.

Preparación de la forma S₁₆ del Compuesto I

- 5 Se suspendieron 54,9 mg del Compuesto I en 5 ml de 1,2-dicloroetano al punto de ebullición. Se añadieron 0,5 ml de NMP y la solución transparente que se formó se filtró mediante jeringa (5 μ , nylon) y se dejó que se enfriara a temperatura ambiente durante varias horas hasta que se formó un sólido blanco. Se dejó que la mezcla se enfriara en el congelador durante una noche. Desde el congelador la suspensión se añadió a tubos de centrifuga de 3-1,5 ml y el sedimento obtenido se secó durante una noche a temperatura ambiente dando 14 mg de sólido (recuperación del 26 %).

Preparación de la forma S₁₇ del Compuesto I

- 10 Se disolvieron 51,2 mg del Compuesto I en 5 ml de cloroformo:acetato de isopropilo 70:30 (v:v). La solución se enfrió durante una noche a 2-8 °C. La suspensión resultante se distribuyó entre tubos de centrifuga de 3-1,5 ml. El sedimento se retiró en papel de pesaje y se secó hasta peso constante dando 33 mg de sólido (recuperación del 64 %).

Preparación de la forma S₁₈ del Compuesto I

- 15 Se disolvieron 49,9 mg del Compuesto I con calentamiento en 3 ml de 1,4-dioxano. Cuando estuvo caliente, 2 ml de ciclohexano dieron una solución turbia que se enfrió a 2-8 °C durante una noche. La suspensión resultante se distribuyó entre tubos de centrifuga de 3-1,5 ml. El sedimento se retiró en papel de pesaje y se dejó secar durante una noche para dar 31 mg de sólido (recuperación del 62 %).

Preparación de la forma S₁₉ del Compuesto I

- 20 A partir de 20 °C, se calentaron 2 g del Compuesto I -A₀ en 100 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) a una temperatura inicial de 80 °C a un ritmo de 4,8° C/min y, después de 30 minutos, se enfriaron a un ritmo lento (0,28 °C/min), hasta una temperatura final de 20 °C. Los experimentos de cristalización se realizaron en placas con pocillos para viales de vidrio (4 ml), y el material sólido se aisló por filtración.

Preparación de la forma S₂₀ del Compuesto I

- 25 Se obtuvo 1 g del Compuesto I -S₂₀ agitando con el Solvato S₁₉ en 40 ml de acetato de isopropilo (40 vol.) durante 15 minutos usando una homogeneizadora ultraturax a temperatura ambiente.

Caracterizaciones de Aumento de Escala de la FormaXRPD

- Las mediciones de difracción de rayos X de cada forma se repitieron al menos dos veces y se obtuvo una reproducibilidad completa de las posiciones de los picos (29).
- 30 El patrón de XRPD de difracción característico del Compuesto I-A₀ se muestra en la Figura 9. El patrón de XRPD de difracción característico del Compuesto I-B₀ se muestra en la Figura 11. El patrón de XRPD de difracción característico del Compuesto I-C₀ se muestra en la Figura 13. El patrón de XRPD de difracción característico del Compuesto I-D₀ se muestra en la Figura 15. Los patrones de XRPD de difracción característicos de los solvatos del Compuesto I S₁-S₄, S₆-S₁₀, y S₁₃-S₂₀ se muestran en las Figuras 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 38, 40, 42, 35 44, 46 y 48, respectivamente. El patrón de XRPD de difracción para el sólido amorfo (SA) se muestra en la Figura 50.

DSC/TGA

- El comienzo, pico de DSC y las temperaturas de la entalpía de fusión para las formas A₀, B₀, C₀ y D₀ del Compuesto I se muestran en la Tabla 41 a continuación.

- 40 **Tabla 41: Comienzo, Pico de DSC y Temperaturas de la Entalpía de Fusión para las Formas A₀, B₀, C₀ y D₀ del Compuesto I**

Forma	Temp. Comienzo Principal / °C	Temp. Pico / °C	entalpía de fusión (ΔH_{fus}) / J/g
Compuesto I-A ₀	329	333	86
Compuesto I-B ₀	327	329	48
Compuesto I-C ₀	329	331	85
Compuesto I-D ₀	329	330	99

Los patrones de DSC y TGA para las formas A₀, B₀, C₀ y D₀ del Compuesto I se muestran en las Figuras 10, 12, 14 y 16, respectivamente.

Los patrones de DSC y/o TGA para los solvatos S₁-S₄, S₆-S₁₀, y S₁₄-S₂₀ se muestran en las Figuras 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47 y 49, respectivamente.

- 5 El perfil de DSC del Sólido Amorfo del Compuesto I (SA) presenta un pico exotérmico muy ancho que está asociado con una liberación de energía debido a un procedimiento de cristalización que da como resultado la formación del polimorfo Compuesto I-A₀ y el ancho pico endotérmico a 328 °C corresponde a su fusión. No se observó ningún acontecimiento de transición vítrea cuando el experimento se realizó entre 20 °C y 160 °C. El SA presenta una temperatura de transición vítrea (T_g) a aproximadamente 155 °C con la capacidad térmica (ΔC_p) de 0,391 J/g* °C. El
- 10 SA recién preparado mostró dos picos exotérmicos debidos a cristalización de la fase amorfa y su transformación a un cristal estable, y se fundió a 328° C, que es aproximadamente la misma temperatura que el punto de fusión del cristal intacto.

Los patrones de DSC y TGA para el Sólido Amorfo del Compuesto I (SA) se muestran en la Figura 51.

Monocristal de la Forma A₀ del Compuesto I

- 15 Se obtuvieron monocristales a partir de PEG/Poloxámero en cápsulas con una dosis de 10 mg que se almacenaron durante 3 meses a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR). Los cristales se aislaron y limpiaron a partir de la mezcla de formulación como sigue: los contenidos de 8 cápsulas se vertieron sobre papel de filtro en un embudo Buchner y se lavaron con porciones de agua DI caliente hasta que se disolvió todo el material de la matriz. Se aisló un cristal
- 20 adecuado para análisis de monocristal del material cristalino limpio. Los datos de la muestra y el cristal para el monocristal de la Forma A₀ del Compuesto I se muestran en la Tabla 42 a continuación:

Existen dos moléculas independientes del Compuesto I en la unidad asimétrica. Están unidas en dímeros mediante enlaces de hidrógeno de cabeza a cabeza entre los restos amida en el núcleo central de la molécula (Figura 53). Además, los dímeros están unidos mediante enlaces de hidrógeno entre los restos amino-pirimidina.

Tabla 42: Datos de muestra y cristal para el monocristal de la Forma A₀ del Compuesto I

	A ₀
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	Cc
A (Å)	27,5221(12)
B (Å)	6,9321 (5)
C (Å)	25,994(3)
α (°)	90
β (°)	106,035(6)
γ (°)	90
Volumen	4766,3(6)
Z	8

25

Monocristal de Solvato de Etanol del Compuesto I

- Se dejó evaporar lentamente una solución de Compuesto I S₁ en etanol hasta sequedad en condiciones ambiente. La velocidad de evaporación se restringió mediante el uso de cubiertas de película herméticas al aire que contenían pequeños orificios. Los datos del cristal para el monocristal de Solvato de Etanol del Compuesto I se muestran en la
- 30 Tabla 46 a continuación:

Tabla 46: Datos del cristal para el monocristal de Solvato de Etanol del Compuesto I

	Etanol
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	Pbarl
A (Å)	8,131(2)

(continuación)

	Etanol
B (Å)	13,271(3)
C (Å)	13,6390(17)
α (°)	65,179(16)
β (°)	86,51(2)
γ (°)	83,69(2)
Volumen	1327,5(5)
Z	2

Monocristal de Solvato de NMP:Agua 1:1 del Compuesto I

- 5 Una solución de Compuesto I S₁ en NMP 1:1 agua se dejó evaporar lentamente hasta sequedad en condiciones ambiente. La velocidad de evaporación se restringió mediante el uso de cubiertas de película herméticas al aire que contenían pequeños orificios. Los datos del cristal para el Monocristal de Solvato de NMP:Agua 1:1 del Compuesto I se muestra en la Tabla 47 a continuación:

Tabla 47: Los datos del cristal para el Monocristal de Solvato de NMP:Agua 1:1 del Compuesto I

	NMP:Agua 1:1
Sistema cristalino	triclinico
Grupo espacial	Pbar1
A (Å)	8,2359(7)
B (Å)	13,5644(10)
C (Å)	14,4408(11)
α (°)	65,451(7)
β (°)	88,496(7)
γ (°)	87,326(7)
Volumen	1465,8(2)
Z	2

Monocristal de Solvato de Tetrahidrofurano del Compuesto I

10 Una solución de Compuesto I S₁ en tetrahidrofurano se dejó evaporar lentamente hasta sequedad en condiciones ambiente. La velocidad de evaporación se restringió mediante el uso de cubiertas de película herméticas al aire que contenían pequeños orificios. Los datos del cristal para el Monocristal de Solvato de Tetrahidrofurano del Compuesto I se muestran en la Tabla 48 a continuación:

Tabla 48: Los datos del cristal para el Monocristal de Solvato de Tetrahidrofurano del Compuesto I

	Tetrahidrofurano
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pbcn
A (Å)	17,6686(7)
B (Å)	11,0367(5)
C (Å)	29,2660(11)

(continuación)

Tetrahidrofurano

α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen	5707,0(4)
Z	8

Monocristal del Solvato de 2-Propanol del Compuesto I

- 5 Una solución de Compuesto I S₁ en 2-propanol se dejó evaporar lentamente hasta sequedad en condiciones ambiente. La velocidad de evaporación se restringió mediante el uso de cubiertas de película herméticas al aire que contenían pequeños orificios. Los datos del cristal para el Monocristal del Solvato de 2-Propanol del Compuesto I se muestran en la Tabla 49 a continuación:

Tabla 49: Los datos del cristal para el Monocristal del Solvato de 2-Propanol del Compuesto I

	2-propanol
Sistema cristalino	triclinico
Grupo espacial	Pbar1
A (Å)	8,1404(18)
B (Å)	13,566(3)
C (Å)	13,566(3)
α (°)	66,60(2)
β (°)	86,583(17)
γ (°)	86,583(17)
Volumen	1371,4(5)
Z	8

10 Solubilidad de Diversas Formas del Compuesto I en Agua y Tampones a pH1, pH2

- 15 La solubilidad se midió añadiendo 25 mg de las diversas formas del Compuesto I o una cantidad adecuada para mantener una solución saturada en agua y pH 1, pH 2 (tampones HCl/KCl). Se mantuvo una temperatura de 25 °C y una velocidad de agitación de 300 rpm usando una unidad HEL Crystal Scan (HEL, RU). Las muestras se extrajeron en los tiempos indicados, se filtraron y se analizaron por HPLC para el Compuesto I usando el procedimiento descrito más adelante.

Procedimiento de HPLC para la Medición del Contenido de CEP11981 de las Muestras de Solubilidad

- 20 Se realizó un ensayo en un sistema calibrado de Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) ThermoFinnigan High designado LC-0410-AD. El sistema comprende una bomba P4000, un toma-muestras automático SA3000, y un detector UV2000. Se usó un módulo de control de temperatura TCM 2000 para calentar la columna. Todas las soluciones patrón y muestras se prepararon en matraces volumétricos de vidrio Clase A y se pusieron en viales del toma-muestras automático. Se realizaron pesadas convencionales usando una balanza analítica Mettler calibrada. Las preparaciones de muestra se centrifugaron usando una microcentrífuga Eppendorf. Los datos de cromatografía principales se adquirieron e integraron usando el software ChromQuest. Se usó Microsoft Office Excel 2003 para el cálculo de los resultados.

25 Parámetros del Instrumento - MET-0002383

Columna: MS C18, 150 x 4,6mm DI, 3,5 μ Waters, relleno m Xterra
 Temperatura de la Columna: 30 °C

Detector: UVNIS a 270 nm
 Volumen de Inyección: 25 µl
 Tiempo del Ensayo: 27 minutos
 Caudal: 1,0 ml/min

- 5 Fase Móvil A: Acetato de Amonio 10 mM (acuoso)
 Fase Móvil B: Acetato de Amonio 10 mM en disolvente de muestra
 Enjuague para la Aguja: Metanol

Gradiente:

Tiempo (min)	Fase Móvil A (%)	Fase Móvil B (%)
0,0	45	55
7,0	40	60
11,0	40	60
23,0	15	85
23,1	45	55
27,0	45	55

10 Resultados de Solubilidad

Forma del Compuesto I	Agua	Tampón pH 1	Tampón pH 2
	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
pTSA-A1	<1	23	0,3
pTSA-A2	20	11	5
Forma-A0	<1	5	0,03
SA	<1	20000	0,04

- 15 Las diferentes solubilidades de las diversas formas en estado sólido del Compuesto I pueden ser ventajosas cuando se preparan composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, seleccionar una o más formas específicas en estado sólido o cristalinas del Compuesto I junto con uno o más excipientes puede proporcionar una composición farmacéutica con un perfil de biodisponibilidad particular.

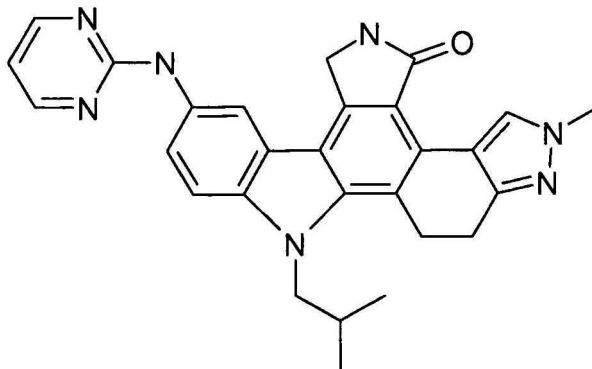
Deber entenderse que las alturas de pico (intensidades) en un espectro de XRPD pueden variar y dependerán de variables tales como la temperatura, el tamaño o morfología del cristal, la preparación de la muestra, o la altura de la muestra en el pocillo de análisis del difractómetro PANalytical X Pert Pro o sistema de difractómetro Oxford Instruments Xcalibur3.

- 20 Debe entenderse también que las posiciones del pico pueden variar cuando se mide con diferentes fuentes de radiación. Por ejemplo, la radiación Cu-K α_1 , Mo-K α , Co-K α y Fe-K α , que tienen longitudes de onda de 1,54060 Å, 0,7107 Å, 1,7902 Å y 1,9373 Å, respectivamente, pueden proporcionar posiciones del pico que difieren de aquellas medidas con radiación Cu-K α . La longitud de onda de la radiación Cu-K α es $\lambda = 1,54056$ Å.

- 25 Debe entenderse además que el término " $\pm 0,2$ grados 2-theta" después de una serie de posiciones de pico significa que todos los picos del grupo al que sigue se presentan en términos de posiciones angulares con una variabilidad de $\pm 0,2$ grados 2-theta. Por ejemplo, "6,81, 8,52, 9,73, 12,04 y/o 13,25 $\pm 0,2$ grados 2-theta" significa "6,81 $\pm 0,2$ grados 2-theta, 8,52 $\pm 0,2$ grados 2-theta, 9,73 $\pm 0,2$ grados 2-theta, 12,04 $\pm 0,2$ grados 2-theta y/o 13,25 $\pm 0,2$ grados 2-theta".

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del Compuesto I o de Compuesto I-sal del ácido para-toluenosulfónico 1:X (X=1 o X=2)



11-isobutil-2-metil-8-(2-pirimidinilamino)-2,5,6,11,12,13-hexahidro-4H-indazolo[5,4-a]pirrolo [3,4-c]carbazol-4-ona.

- 5 2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la Forma pTSA-A₁, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta, $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
- 10 3. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta y $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
- 15 4. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta, $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, y/o $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
- 20 5. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $5,37 \pm 0,2$ grados 2-theta, $6,79 \pm 0,2$ grados 2-theta, $13,64 \pm 0,2$ grados 2-theta, $22,58 \pm 0,2$ grados 2-theta y $25,54 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
- 25 6. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es pTSA-A₂ que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico a $5,63 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $8,48 \pm 0,2$ grados 2-theta, $12,46 \pm 0,2$ grados 2-theta, $18,21 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $23,95 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
- 30 7. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 6 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $5,63 \pm 0,2$ grados 2-theta y $8,48 \pm 0,2$ grados 2-theta, y uno o más de los siguientes picos: $12,46 \pm 0,2$ grados 2-theta, $18,21 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $23,95 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
- 35 8. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 7 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $5,63 \pm 0,2$ grados 2-theta, $8,48 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $12,46 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $18,21 \pm 0,2$ grados 2-theta y/o $23,95 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
- 40 9. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 8 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $5,63 \pm 0,2$ grados 2-theta, $8,48 \pm 0,2$ grados 2-theta, $12,46 \pm 0,2$ grados 2-theta, $18,21 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $23,95 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
10. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la forma cristalina es la Forma A₀ que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico a $6,70 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $7,00 \pm 0,2$ grados 2-theta, $8,19 \pm 0,2$ grados 2-theta, $13,69 \pm 0,2$ grados 2-theta, y/o $24,27 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54056$ Å).
11. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 10 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $6,70 \pm 0,2$ grados 2-theta y $24,27 \pm 0,2$ grados 2-theta y uno o más de los siguientes picos: $7,00 \pm 0,2$ grados 2-theta, $8,19 \pm 0,2$ grados 2-theta, y/o $13,69 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando

radiación Cu-K α (λ = 1,54056 Å).

12. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 11 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $6,70 \pm 0,2$ grados 2-theta, $24,27 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $13,69 \pm 0,2$ grados 2-theta, y uno o más de los siguientes picos: $7,00 \pm 0,2$ grados 2-theta, y/o $8,19 \pm 0,2$ grados 2-theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α (λ = 1,54056 Å).
13. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 12 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $6,70 \pm 0,2$ grados 2-theta, $7,00 \pm 0,2$ grados 2-theta, $8,19 \pm 0,2$ grados 2-theta, $13,69 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $24,27 \pm 0,2$ grados 2-theta cuando se mide usando radiación Cu-K α (λ = 1,54056 Å).
14. Una composición que comprende una forma cristalina del Compuesto I o de Compuesto I-sal del ácido para-toluenosulfónico 1:X (X=1 o X=2) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende la Forma pTSA-A₁.
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende la Forma pTSA-A₂.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende la Forma A₀.
18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende una o más formas cristalinas del Compuesto I o de Compuesto I-sal del ácido para-toluenosulfónico 1:X (X=1 o X=2).
19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende adicionalmente una forma amorfa del Compuesto I.
20. Una forma cristalina del Compuesto I o de Compuesto I-sal del ácido para-toluenosulfónico 1:X (X=1 o X=2) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en terapia.
21. Una forma cristalina del Compuesto I o de Compuesto I-sal del ácido para-toluenosulfónico 1:X (X=1 o X=2) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento de tumores sólidos.
22. Una forma cristalina del Compuesto I o de Compuesto I-sal del ácido para-toluenosulfónico 1:X (X=1 o X=2) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de un trastorno angiogénico.

25

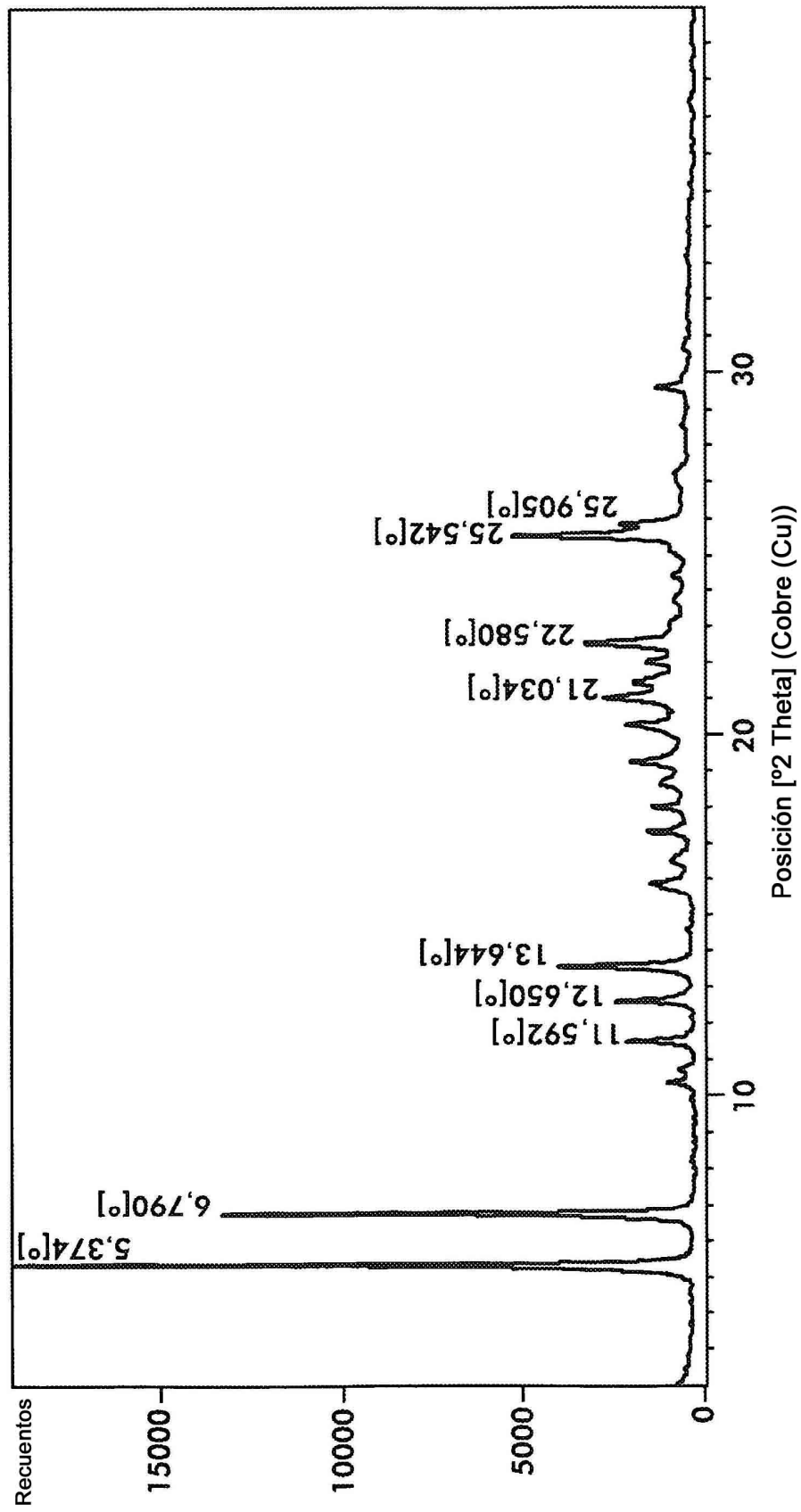


FIG. 1

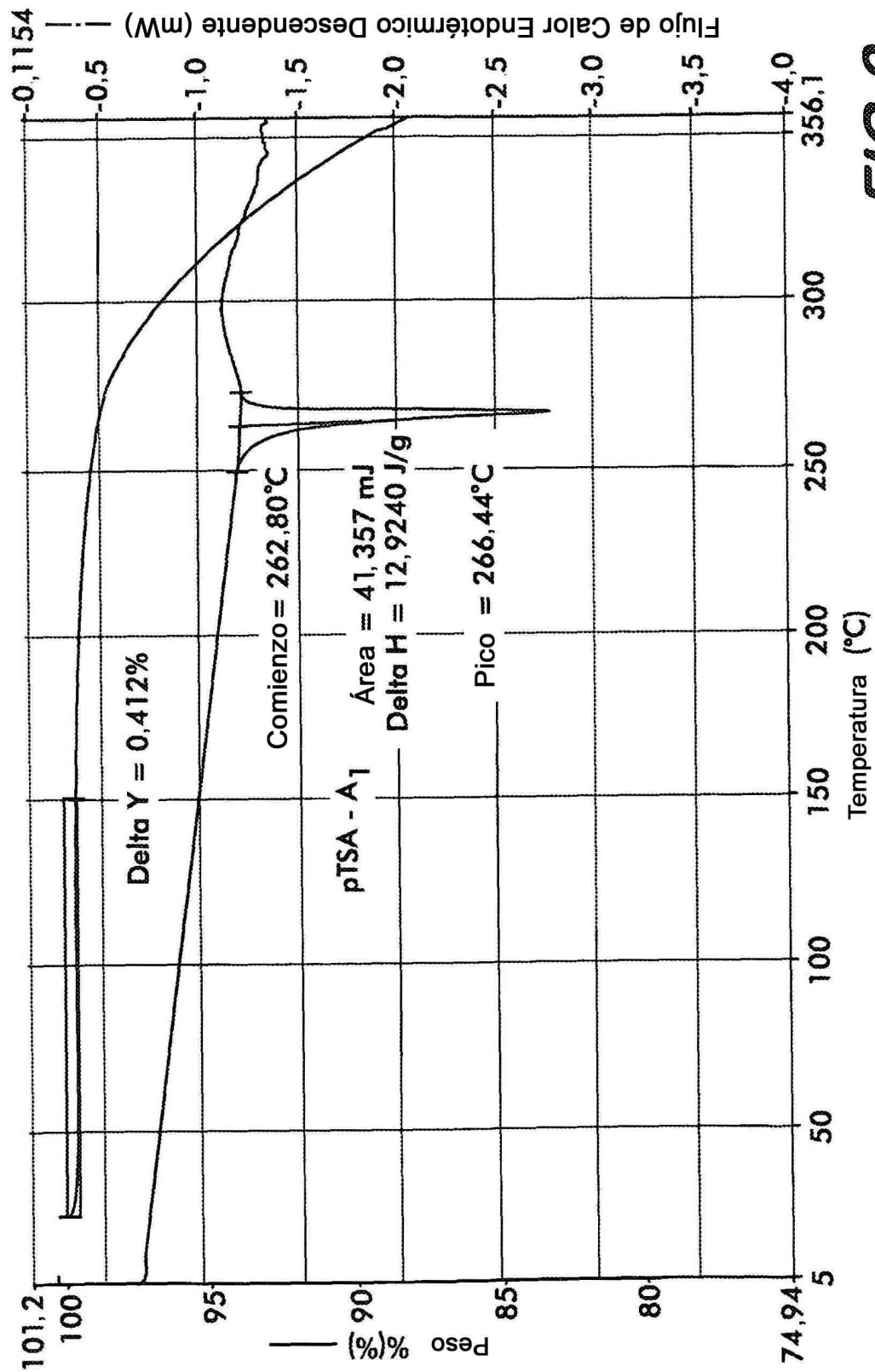
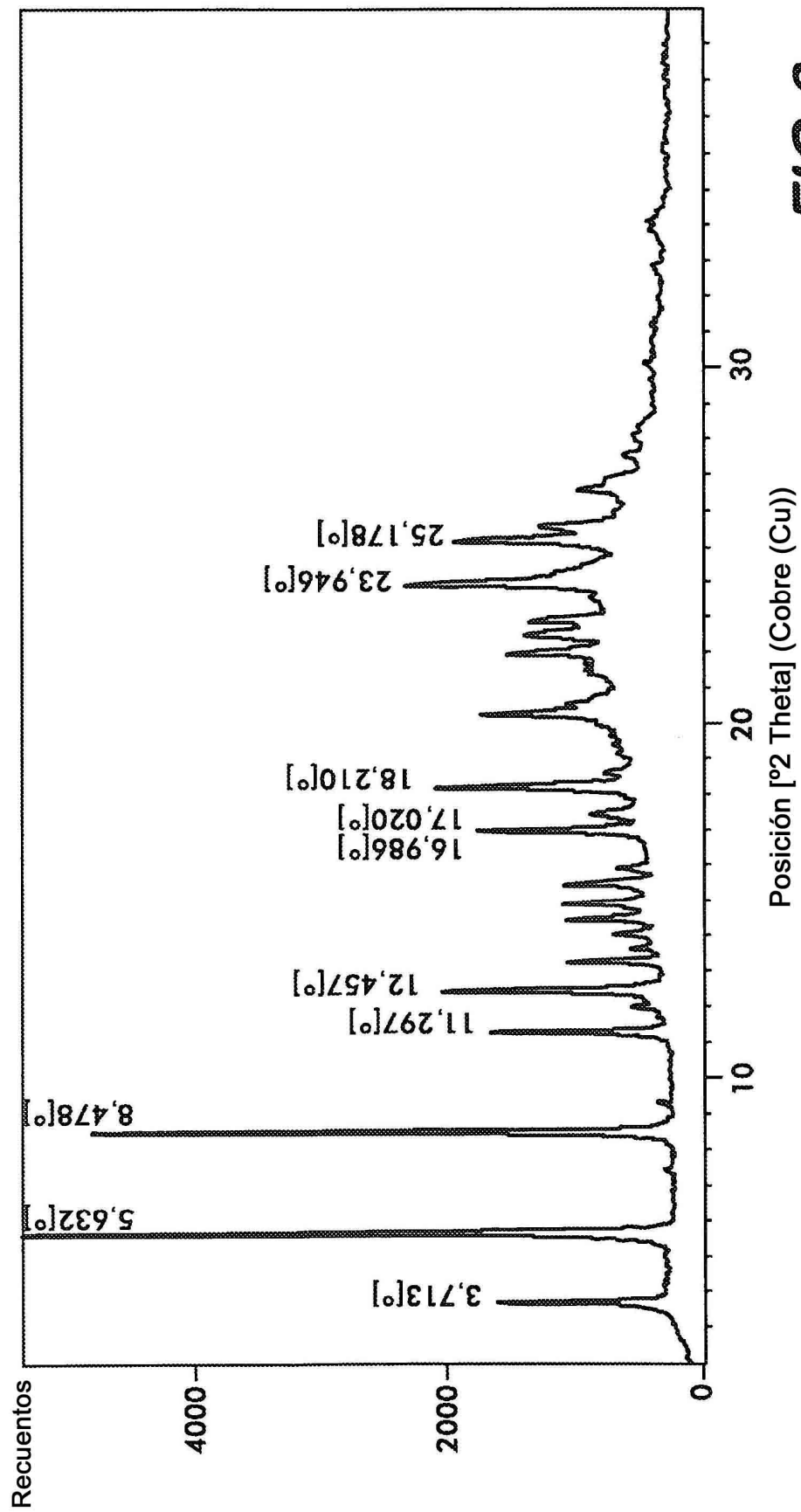


FIG.2



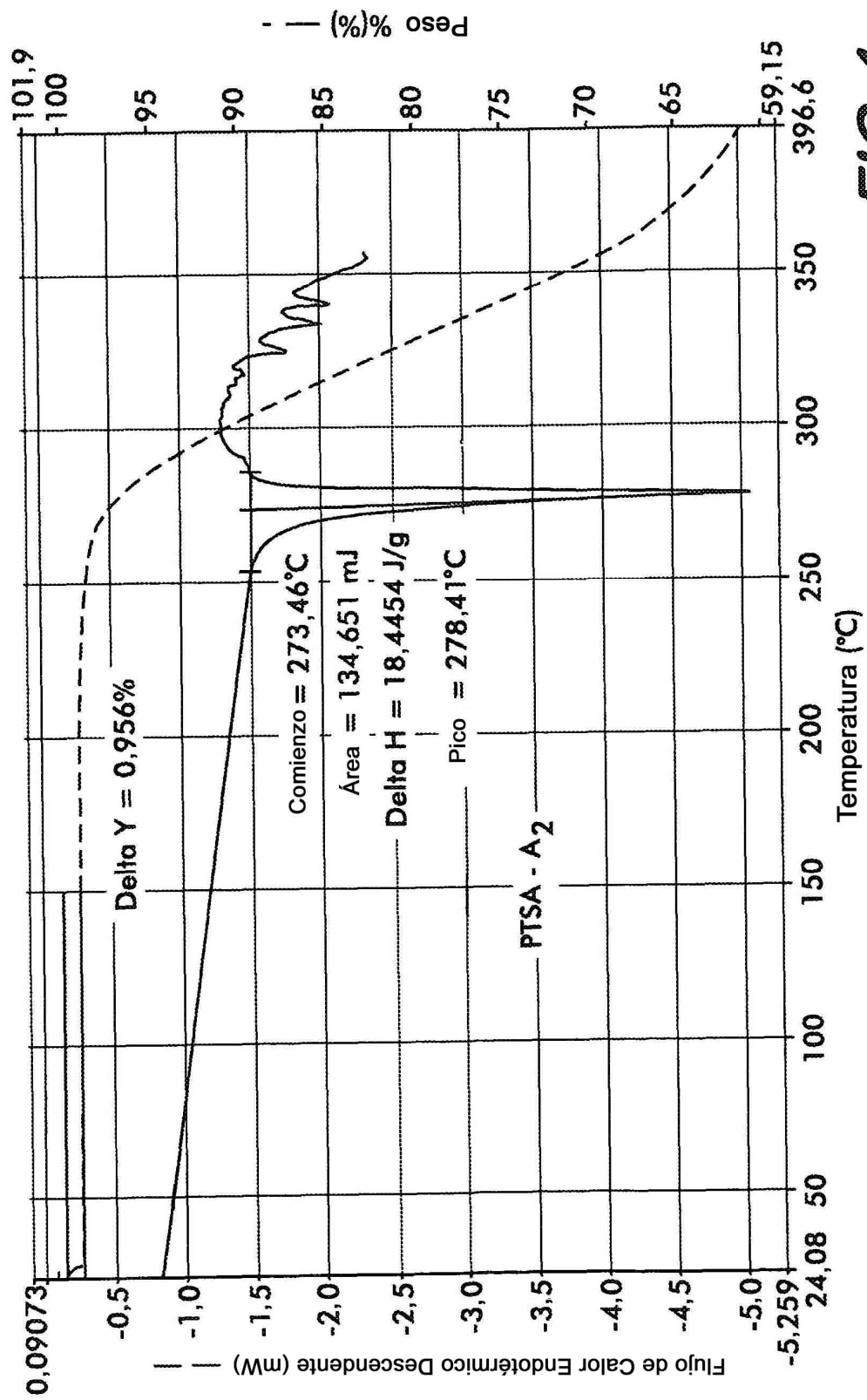


FIG.4

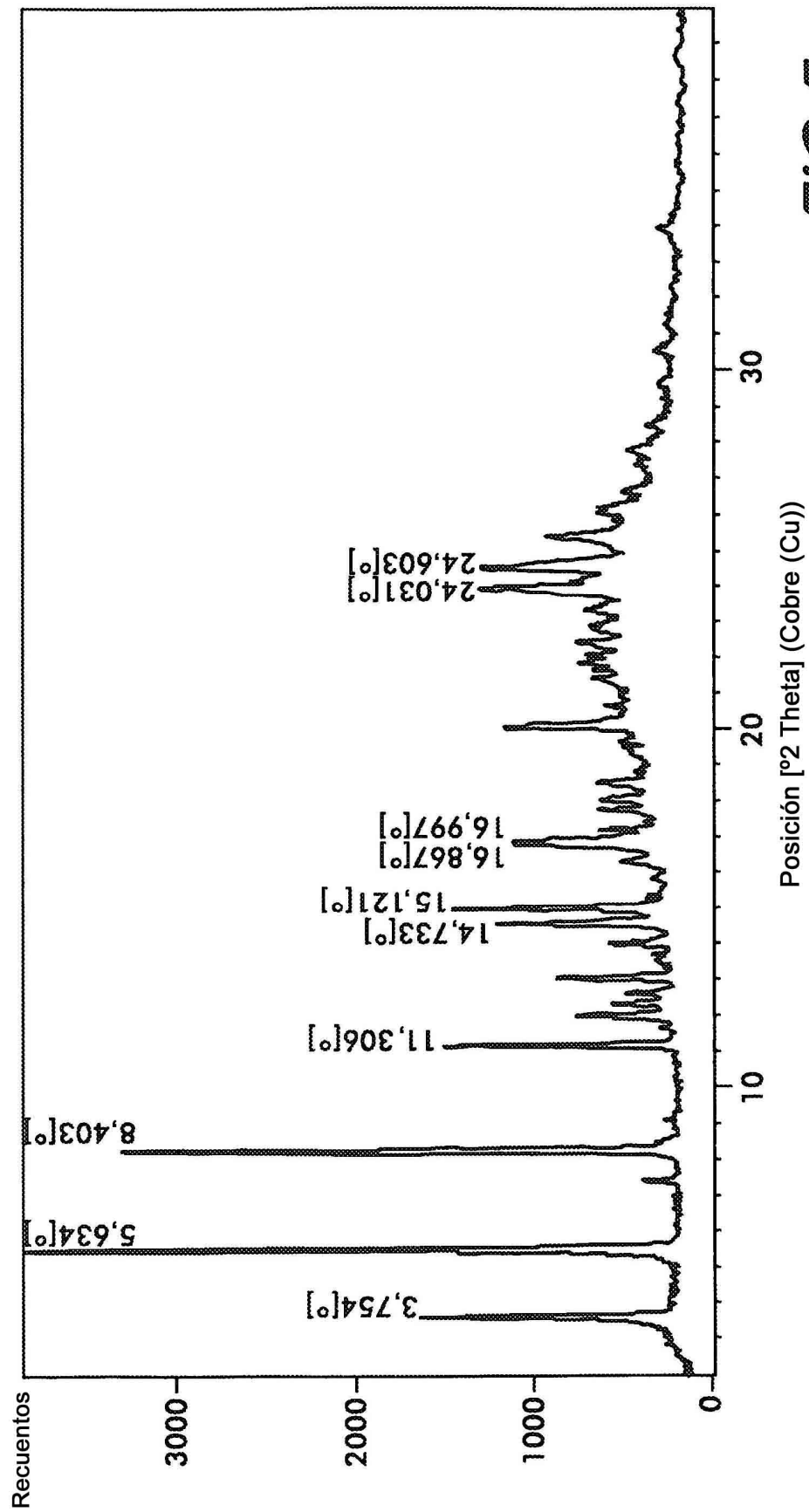


FIG.5

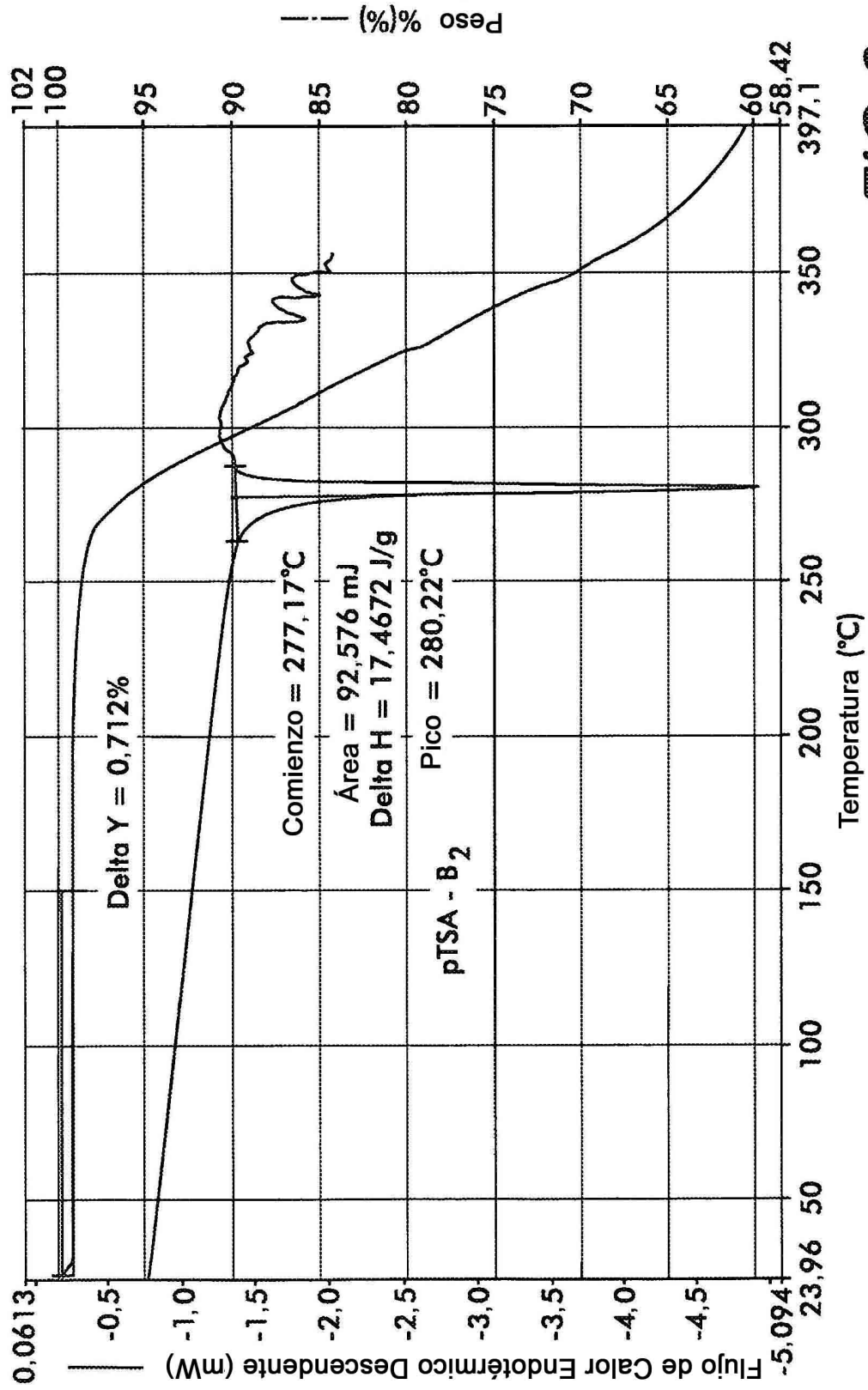
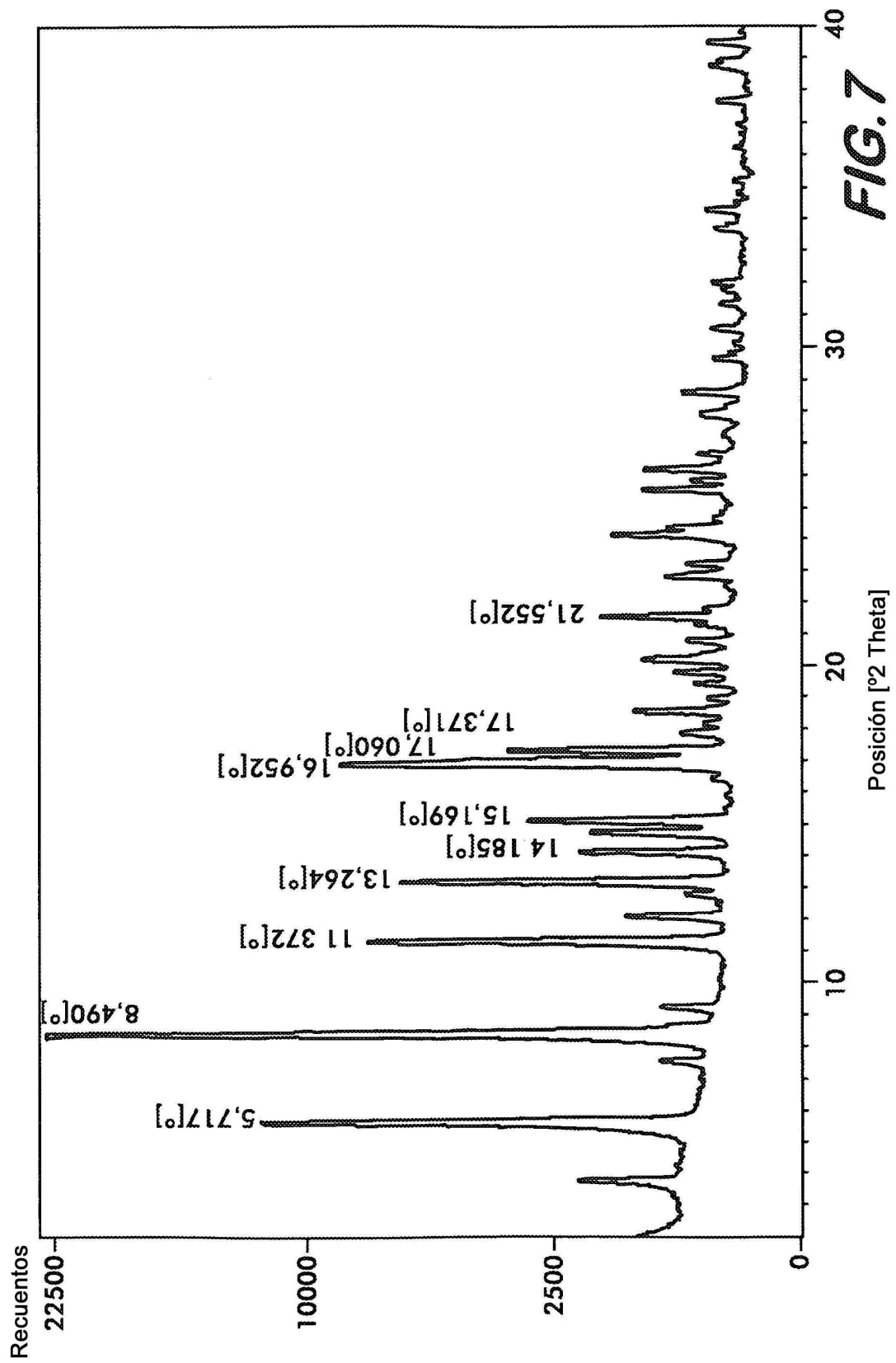


FIG.6



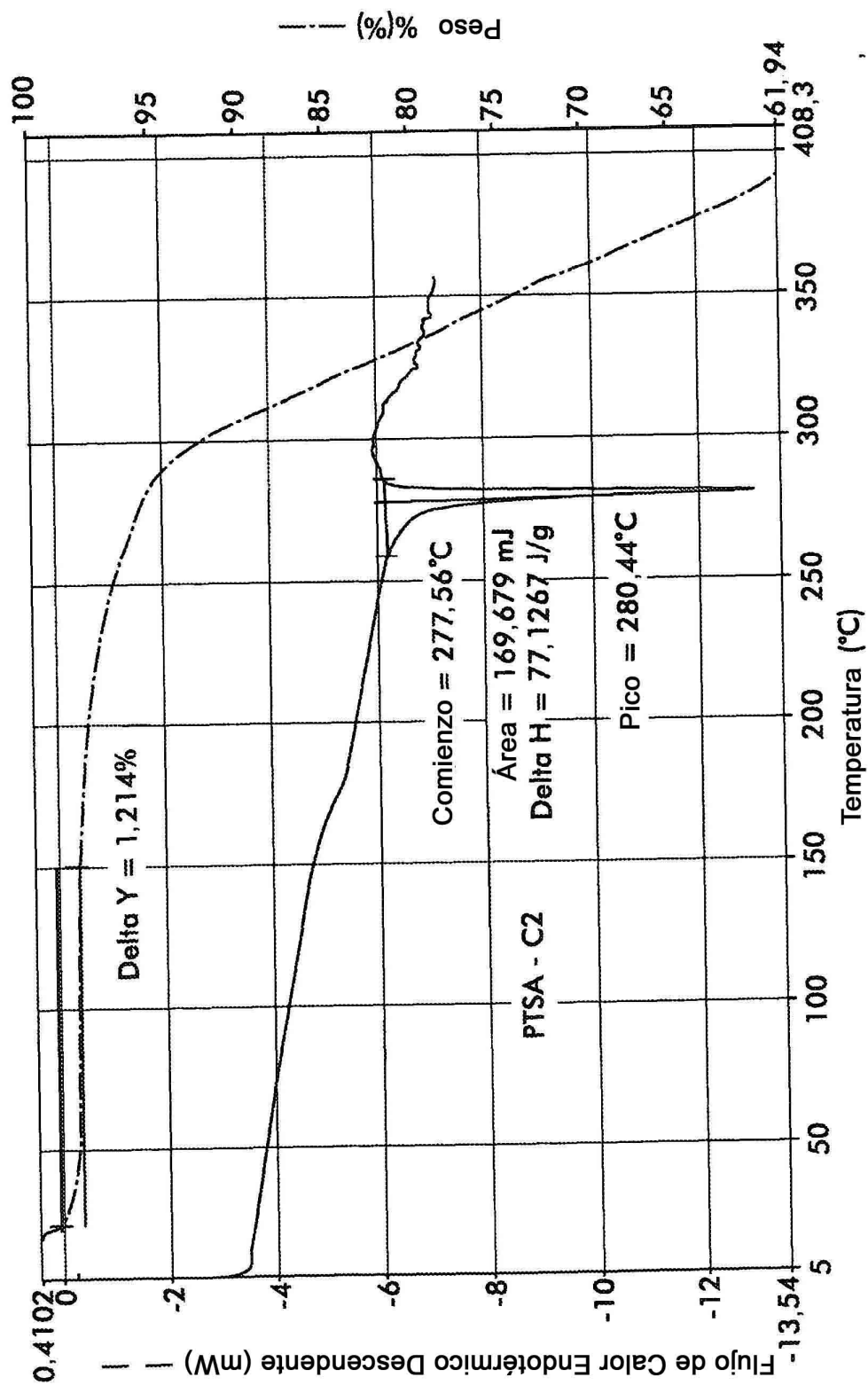
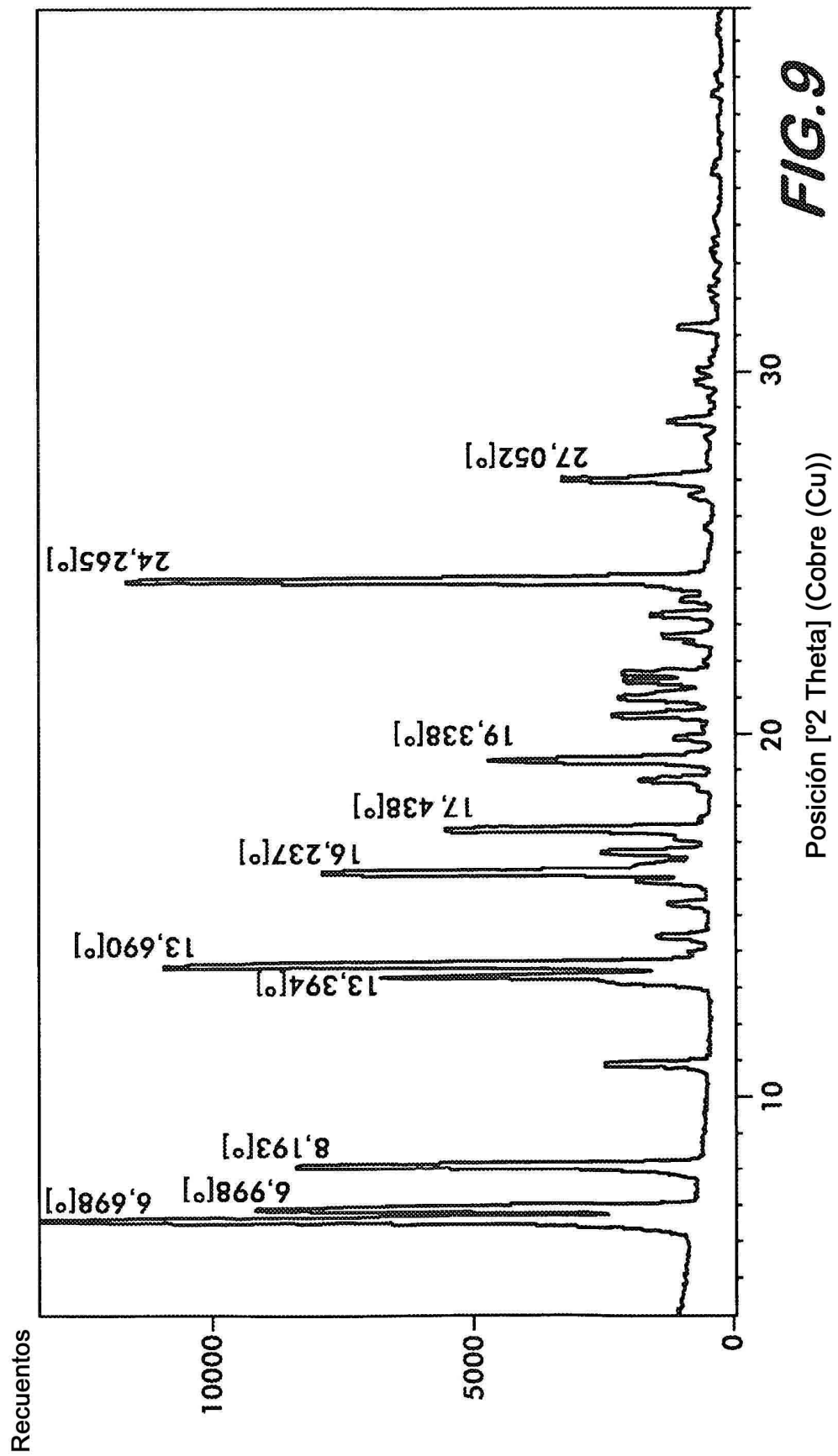


FIG.8



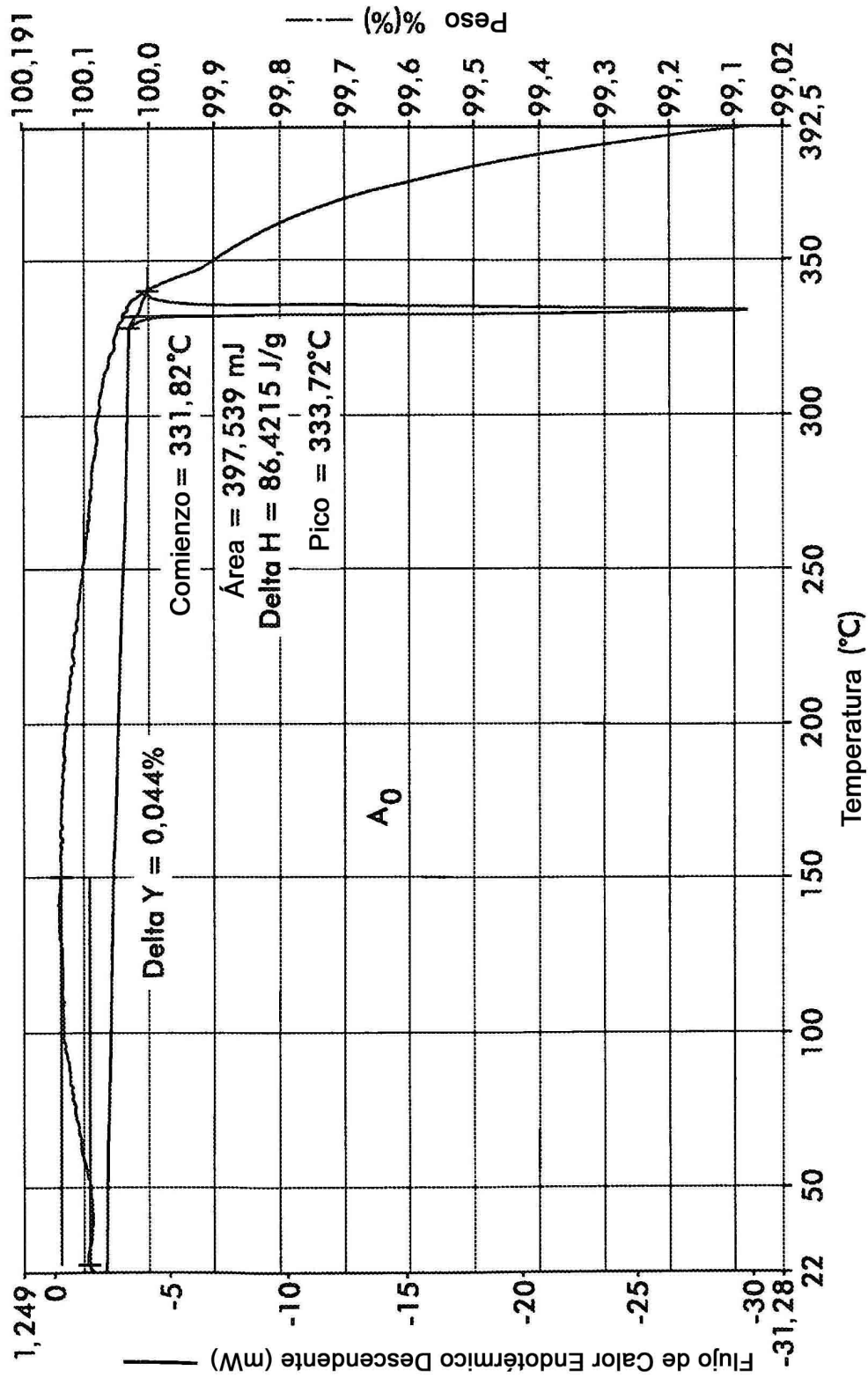
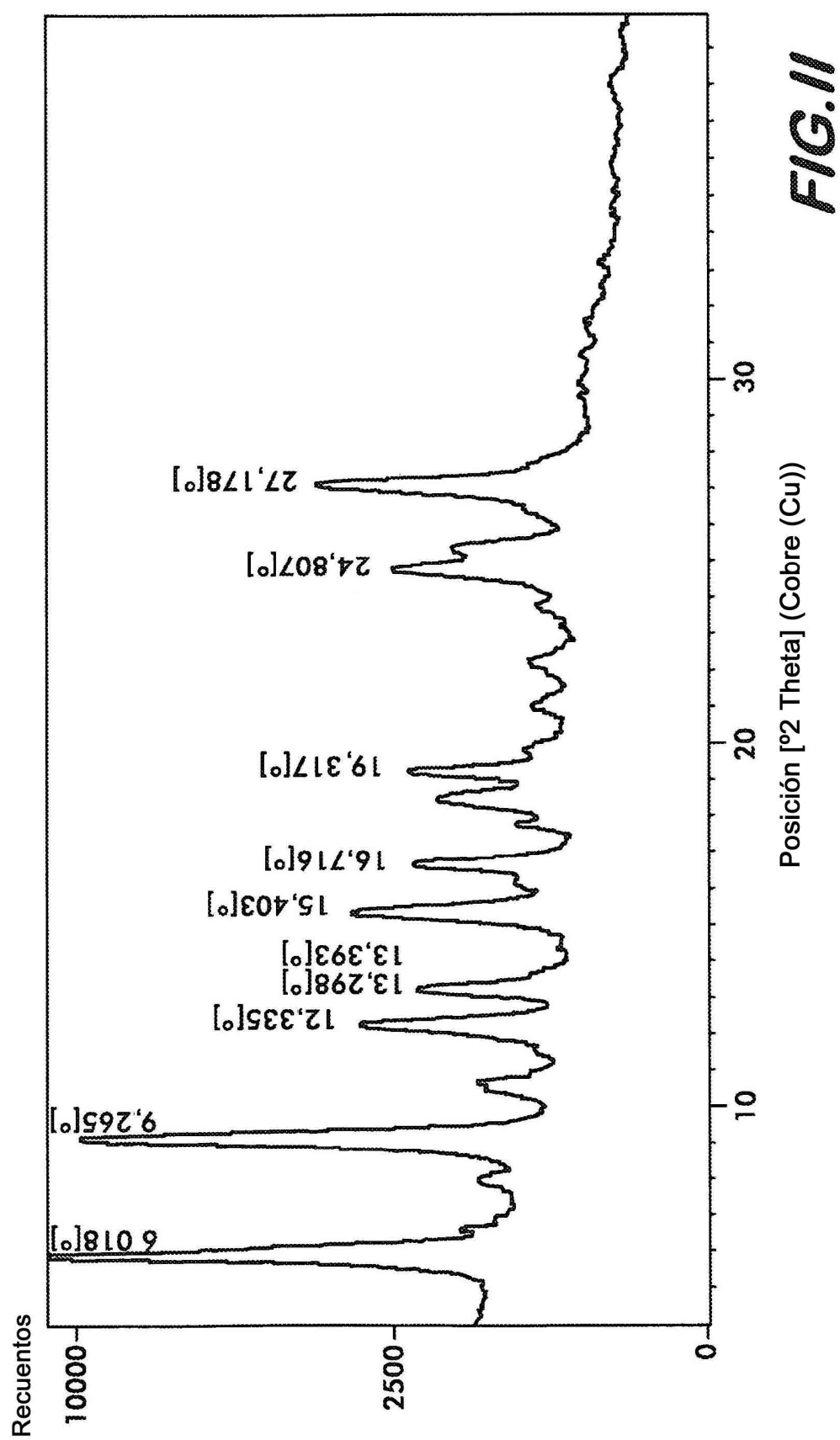


FIG.10



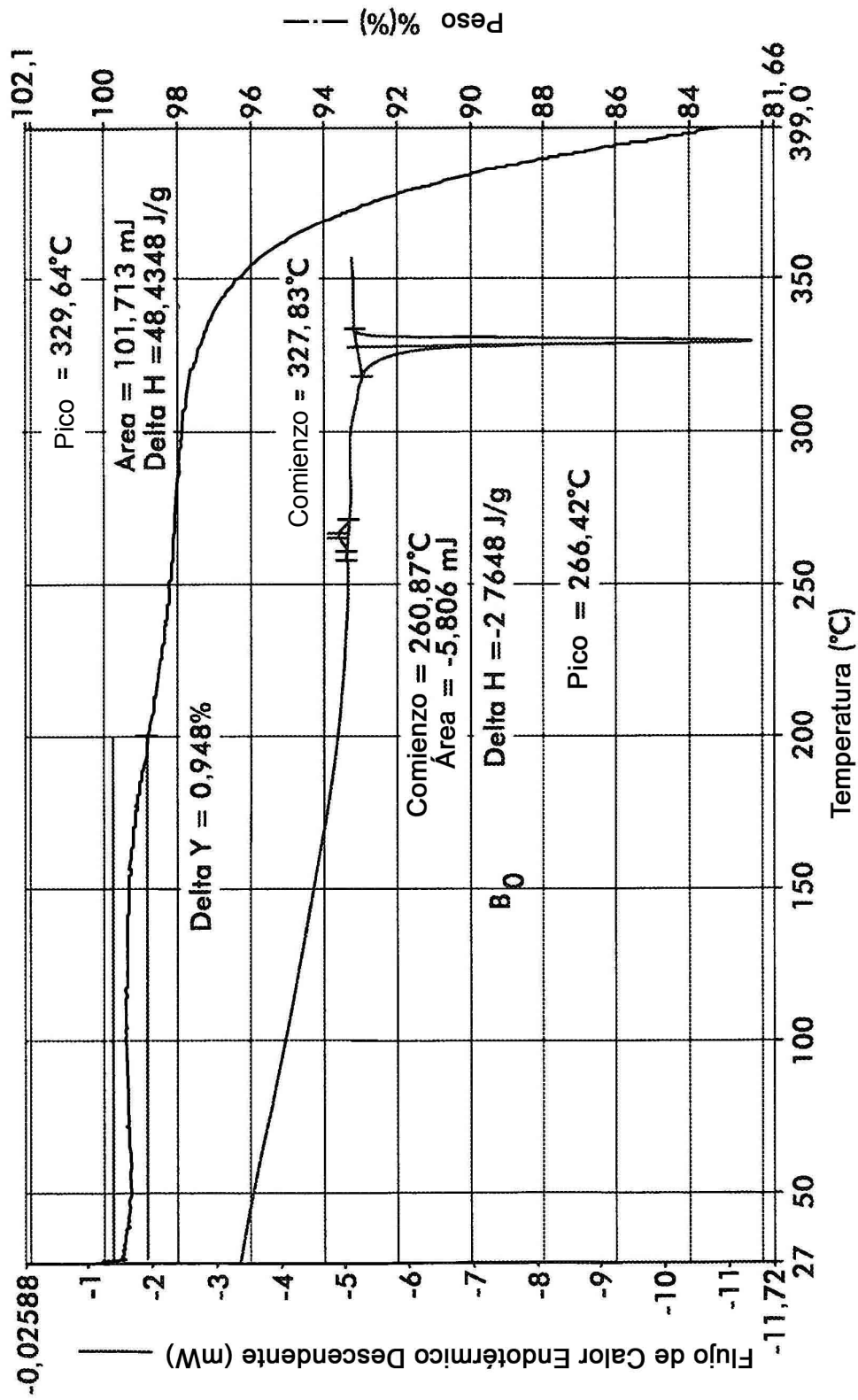
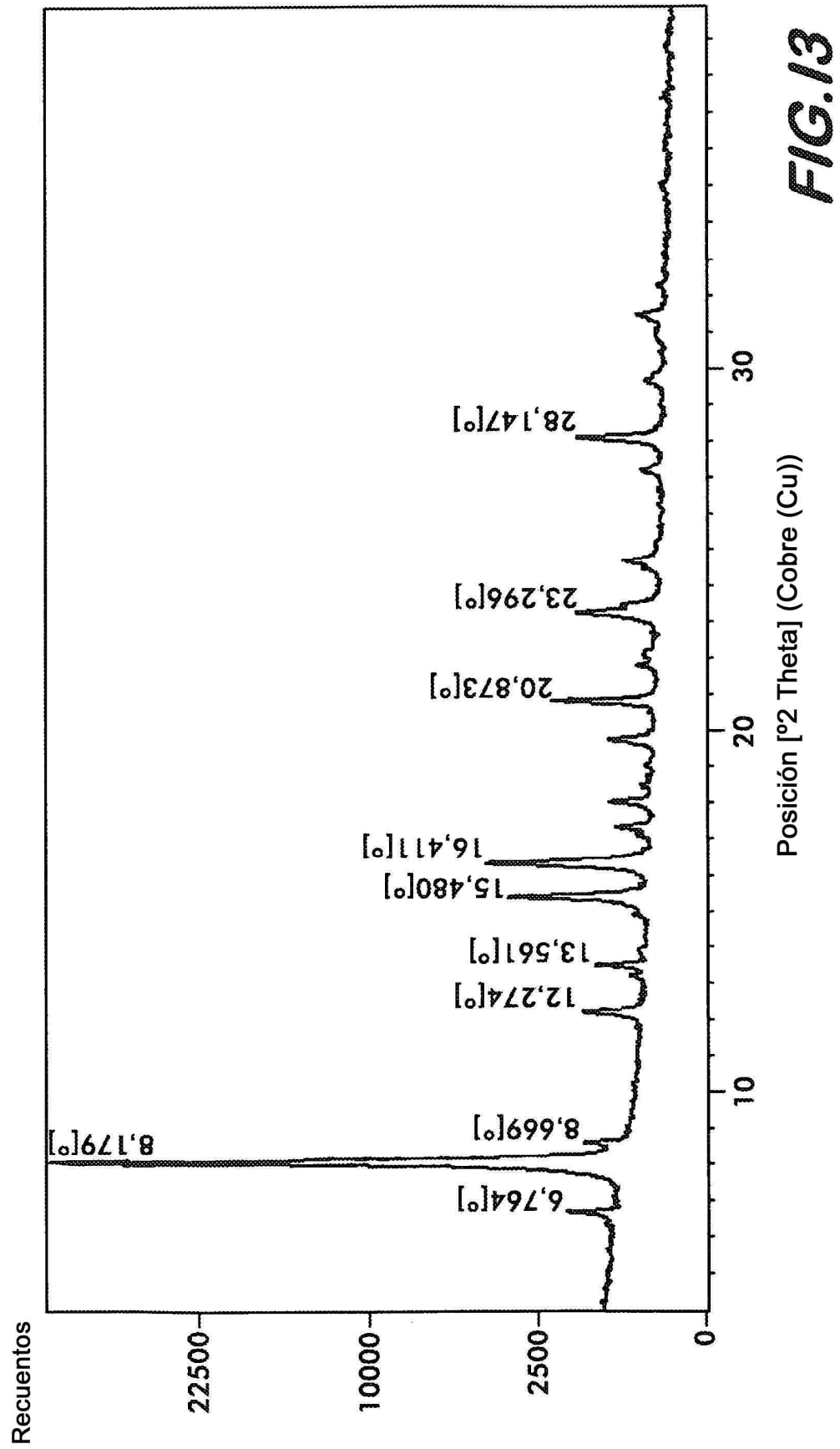


FIG.12



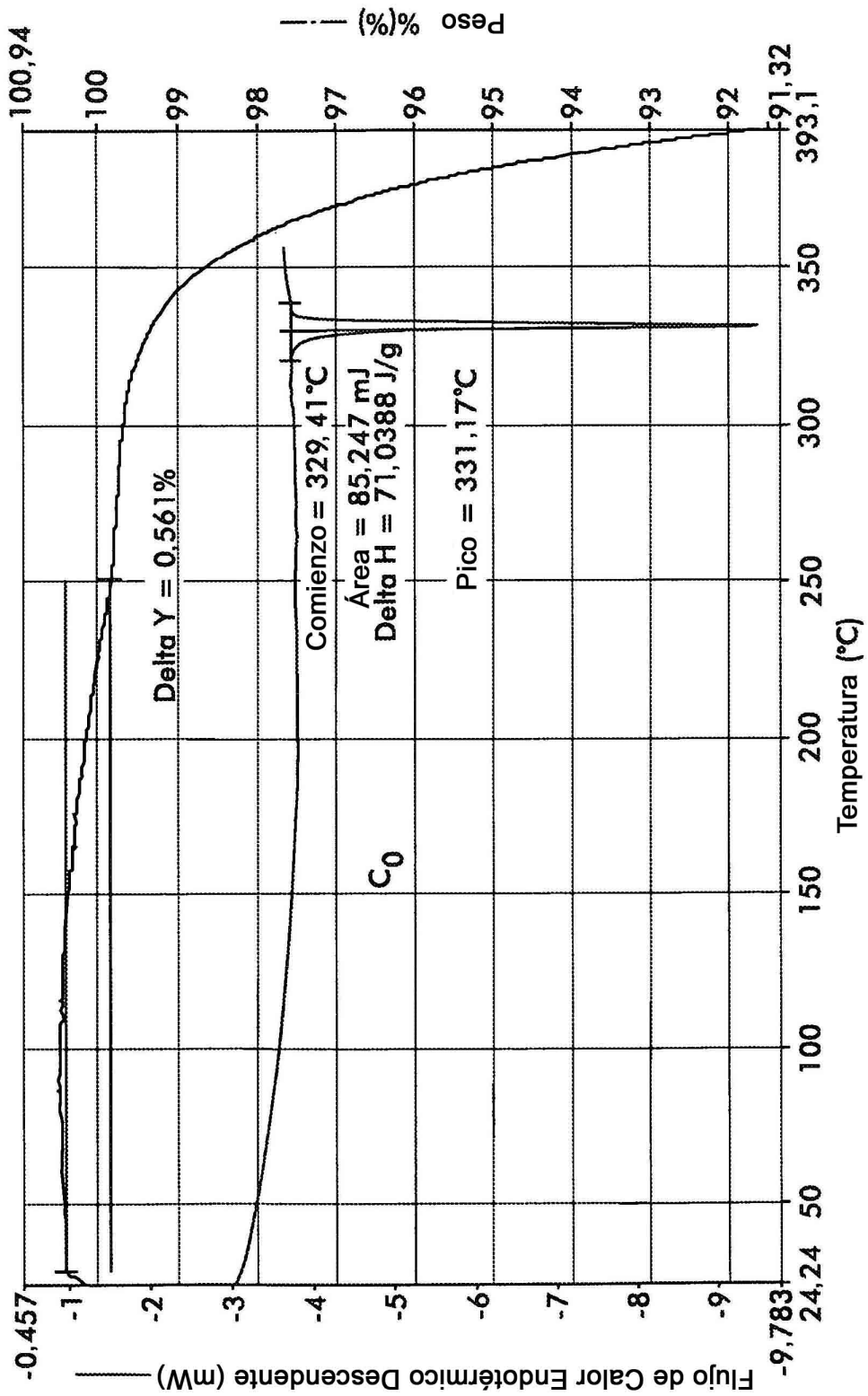
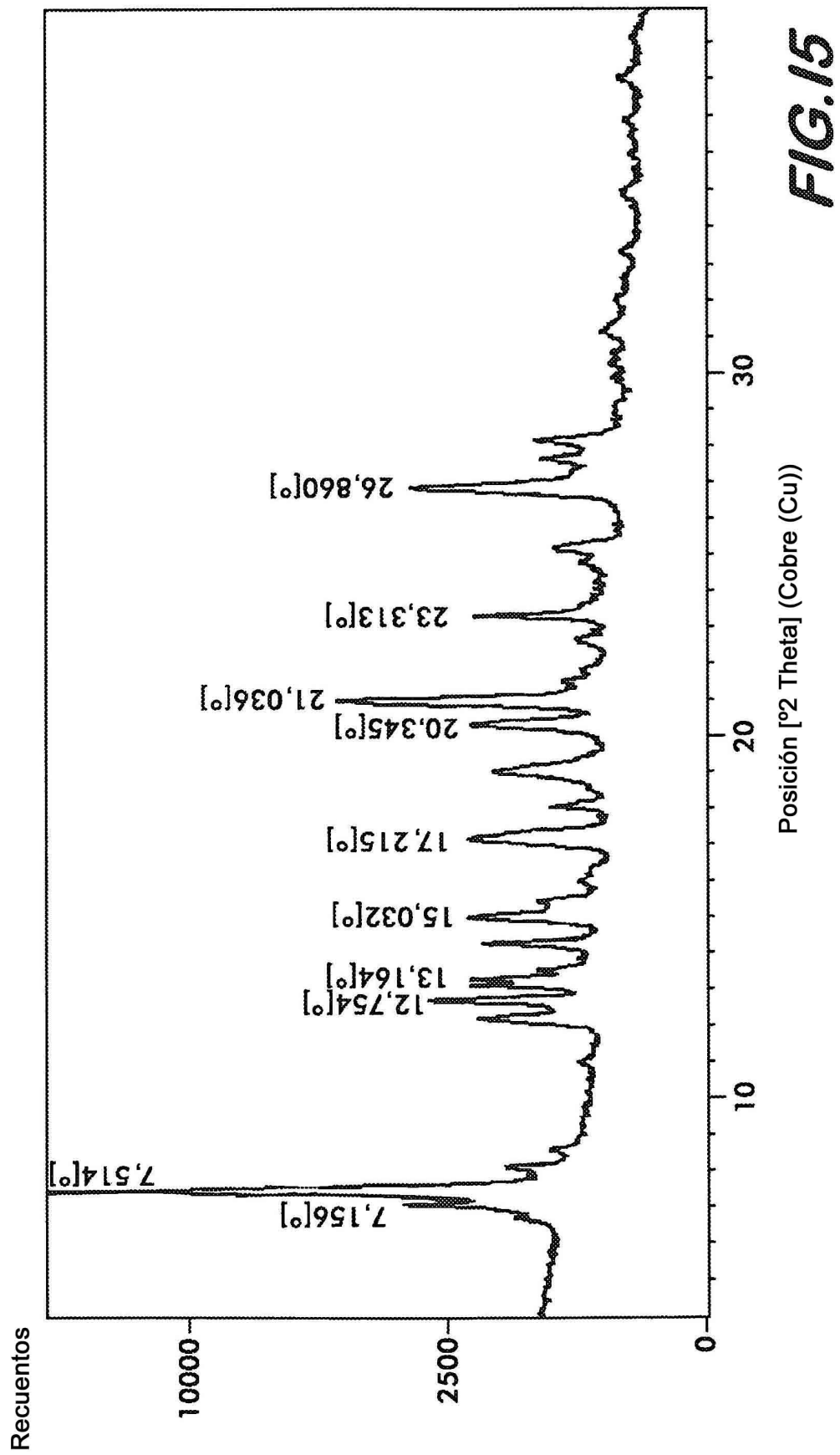


FIG. 14



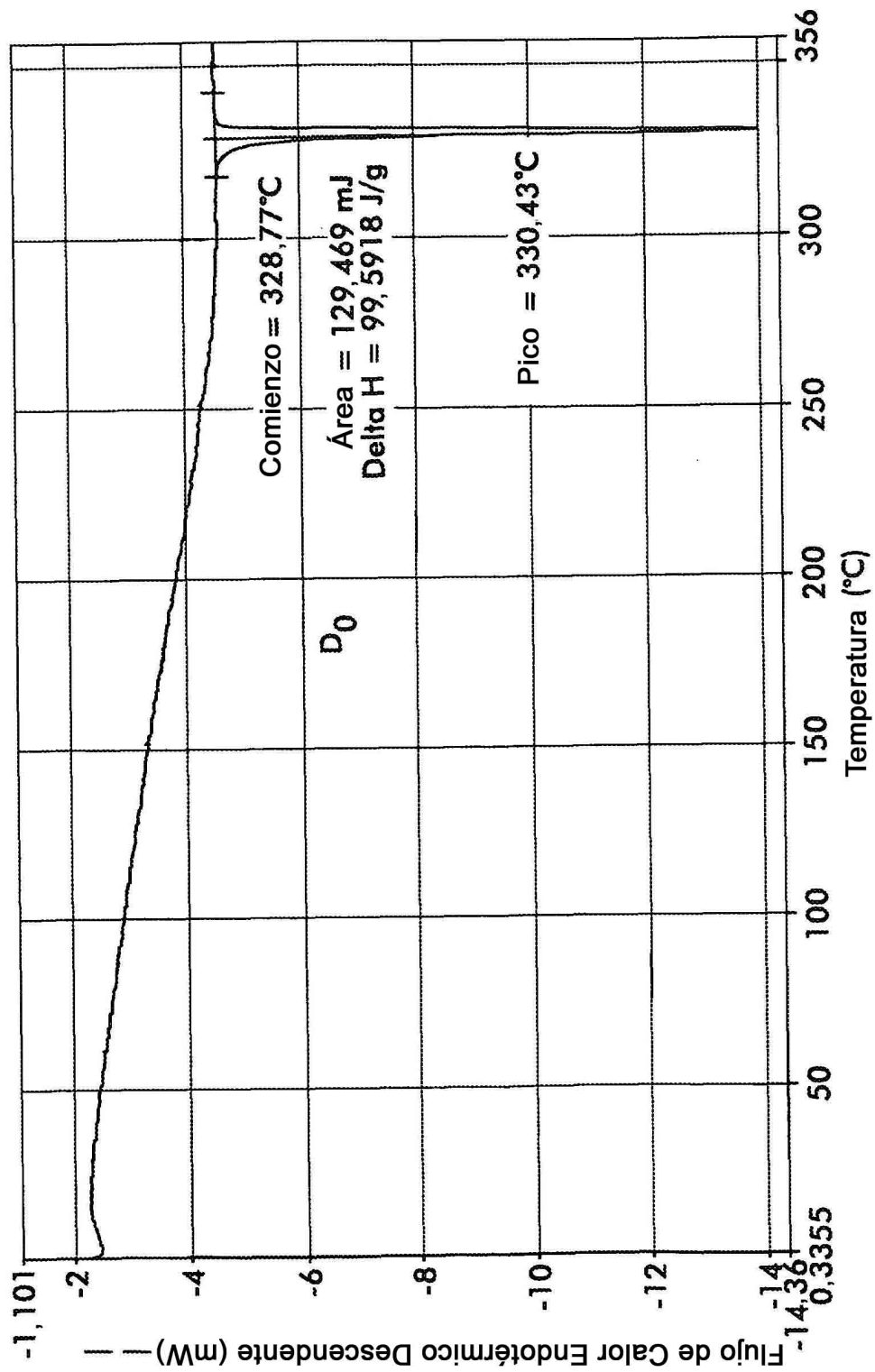
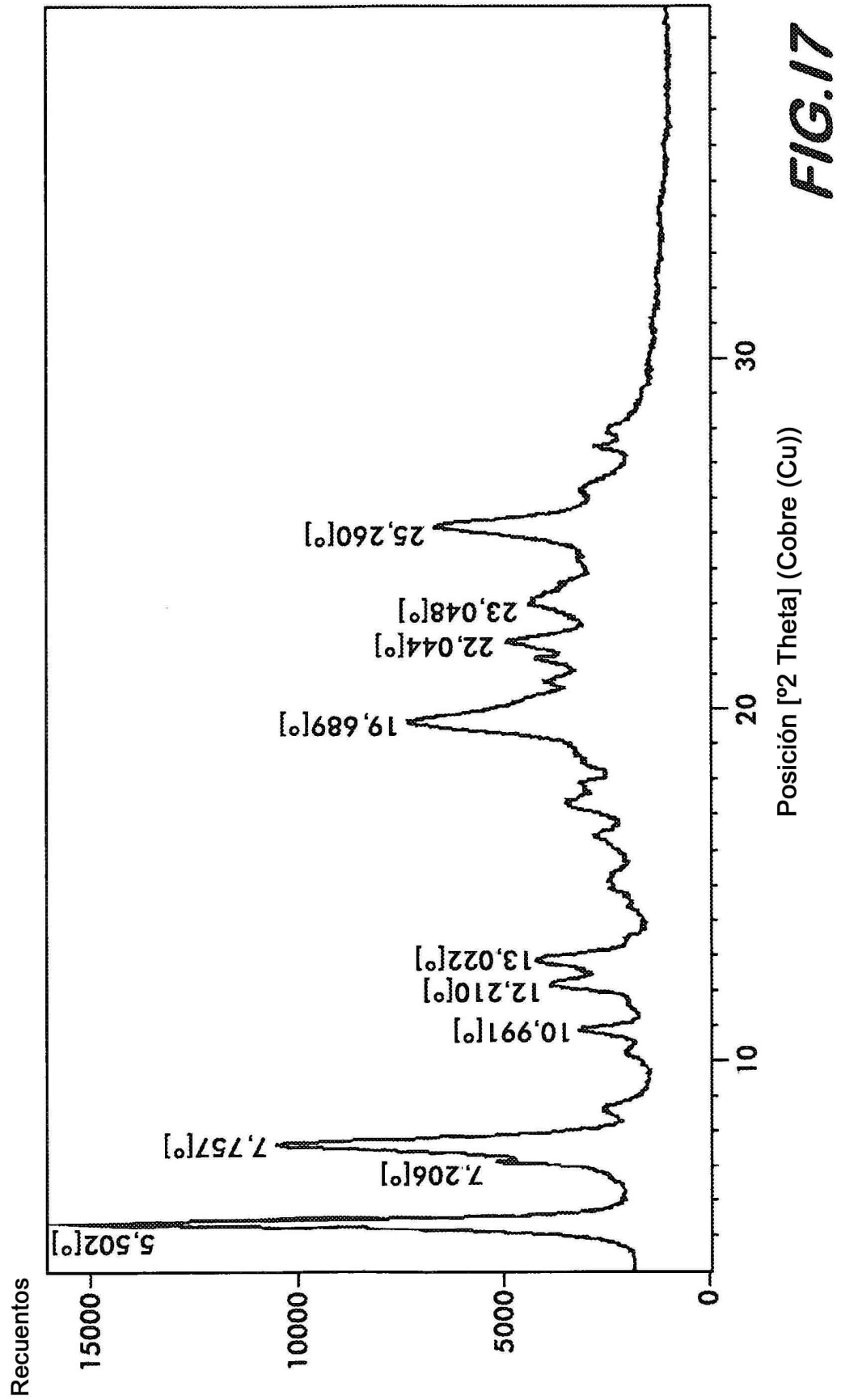


FIG.16



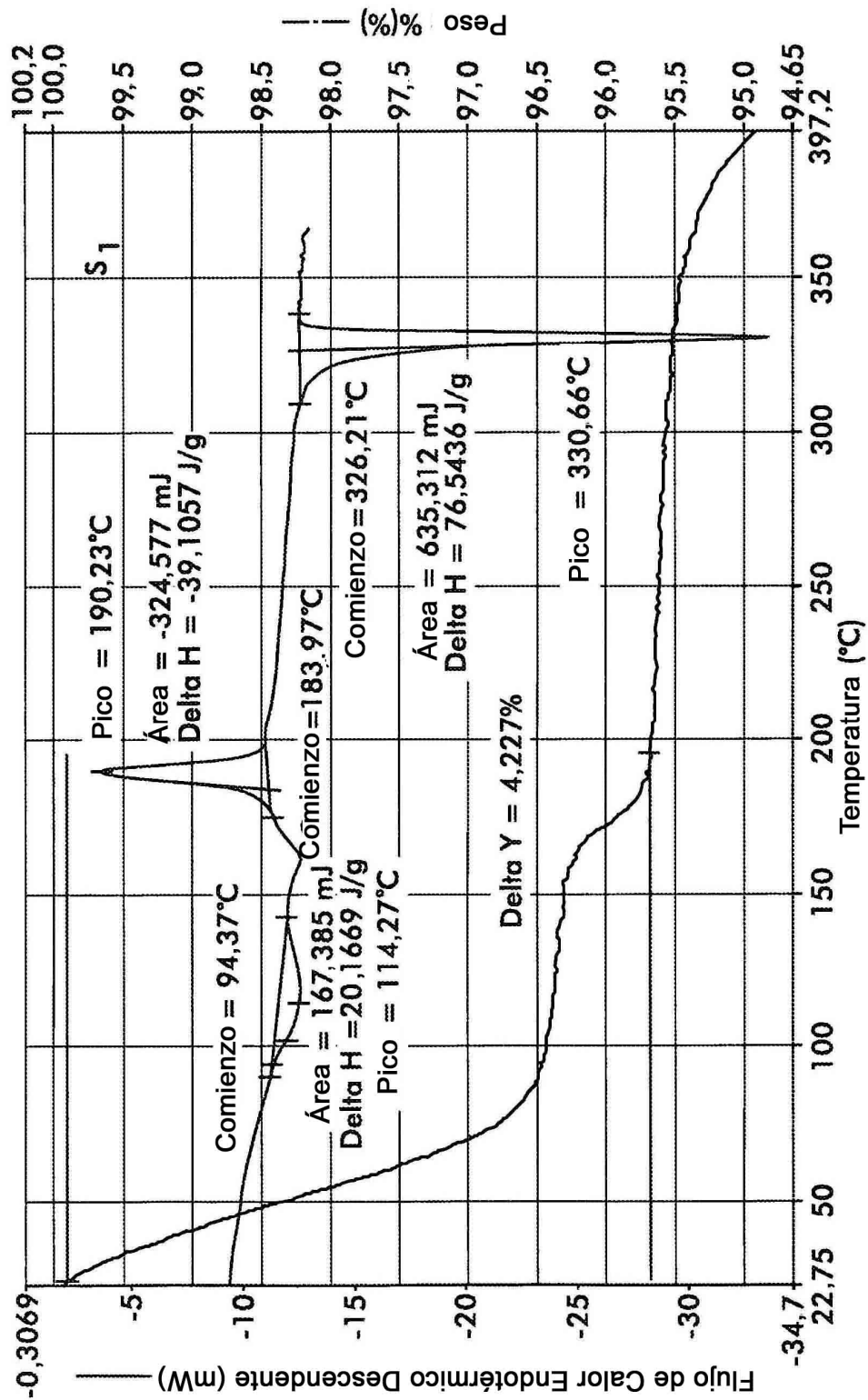
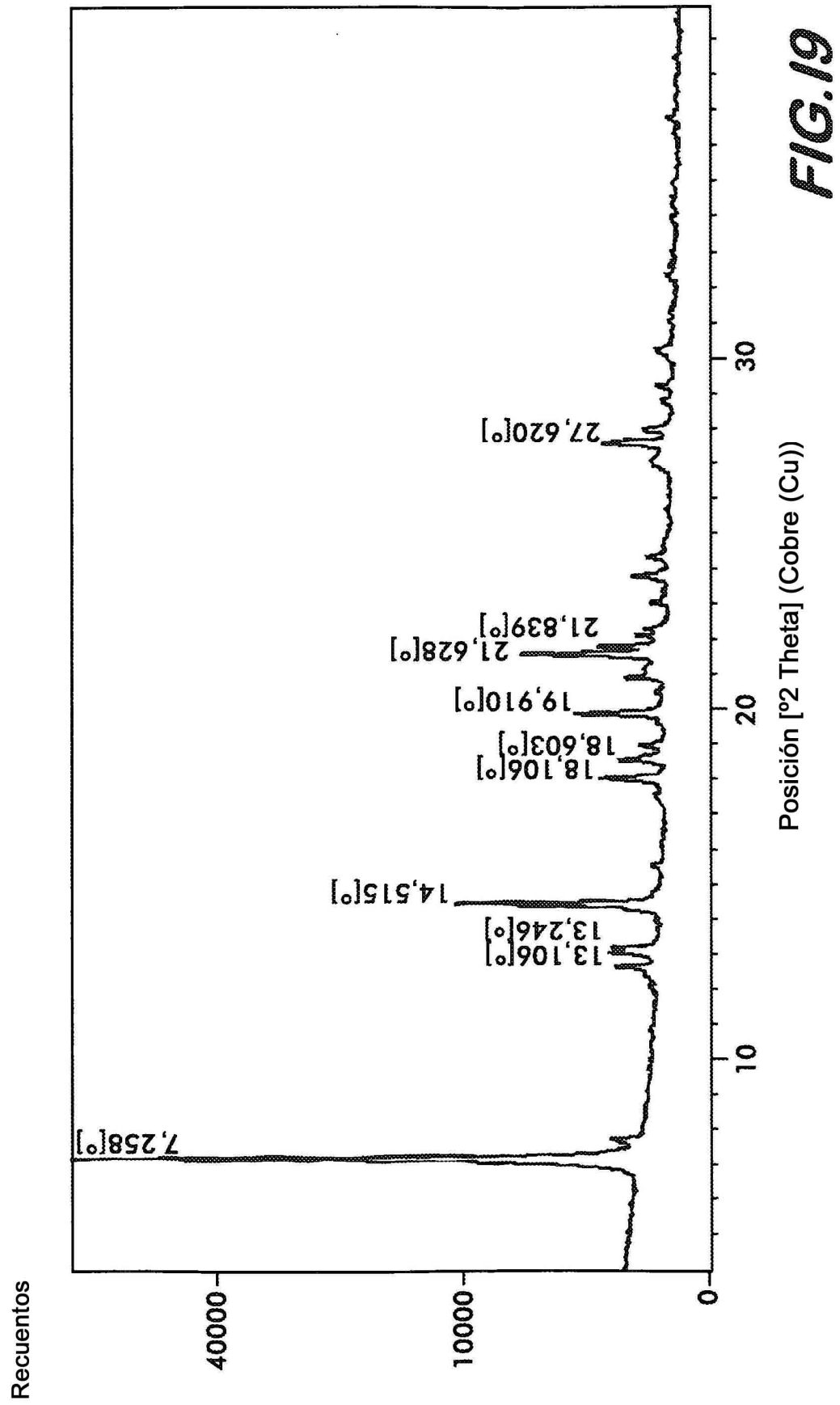


FIG.18



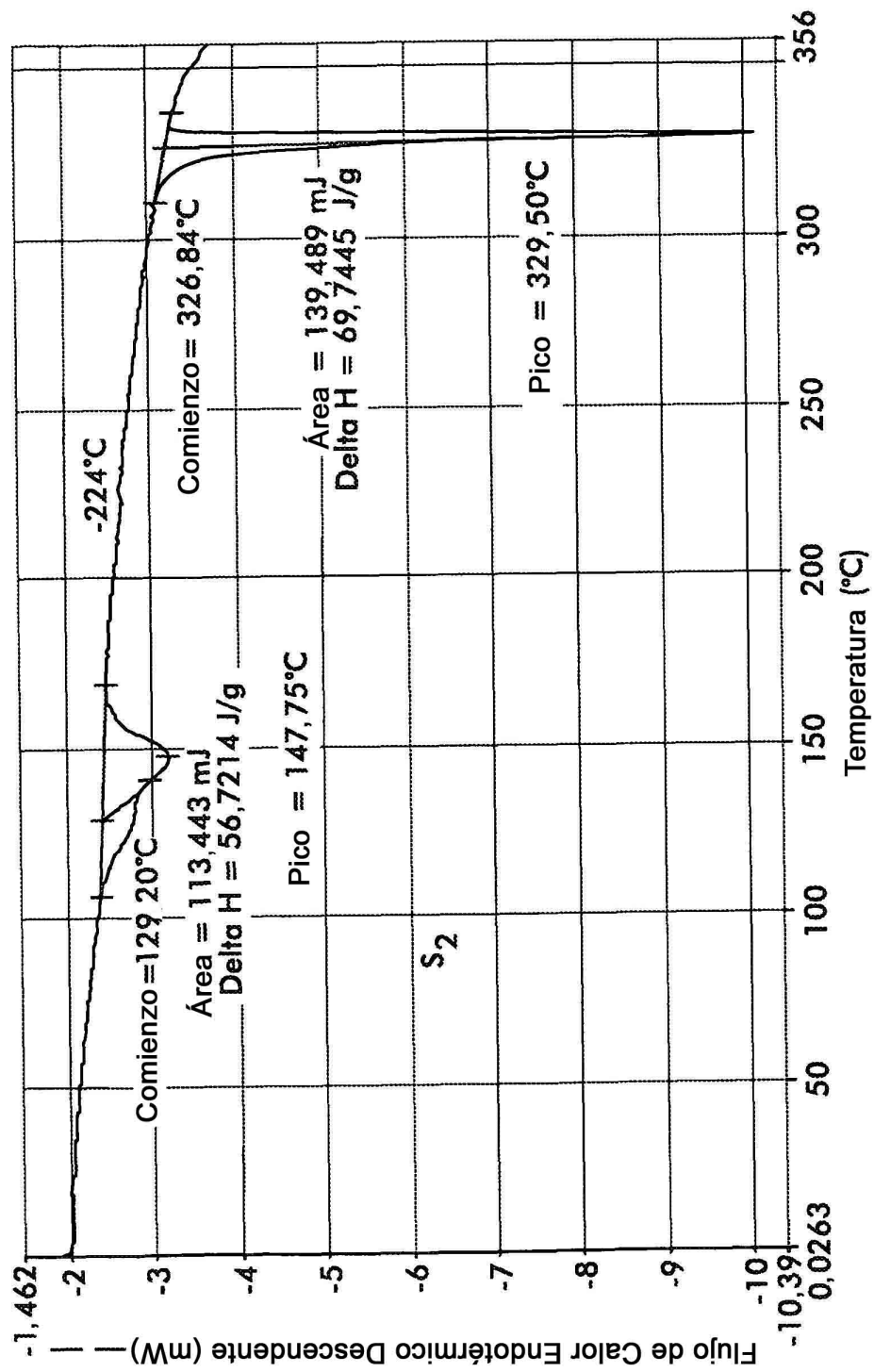
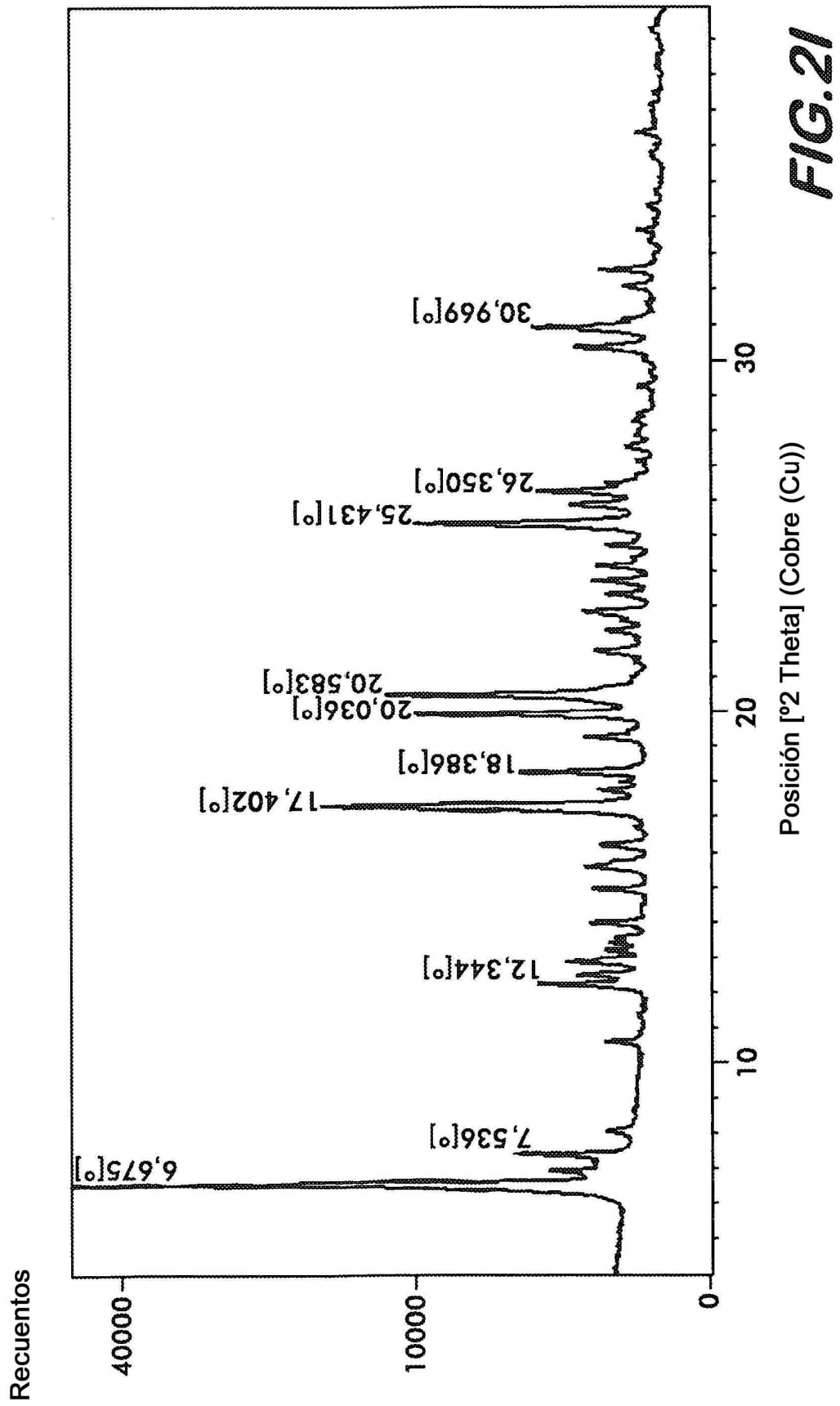


FIG.20



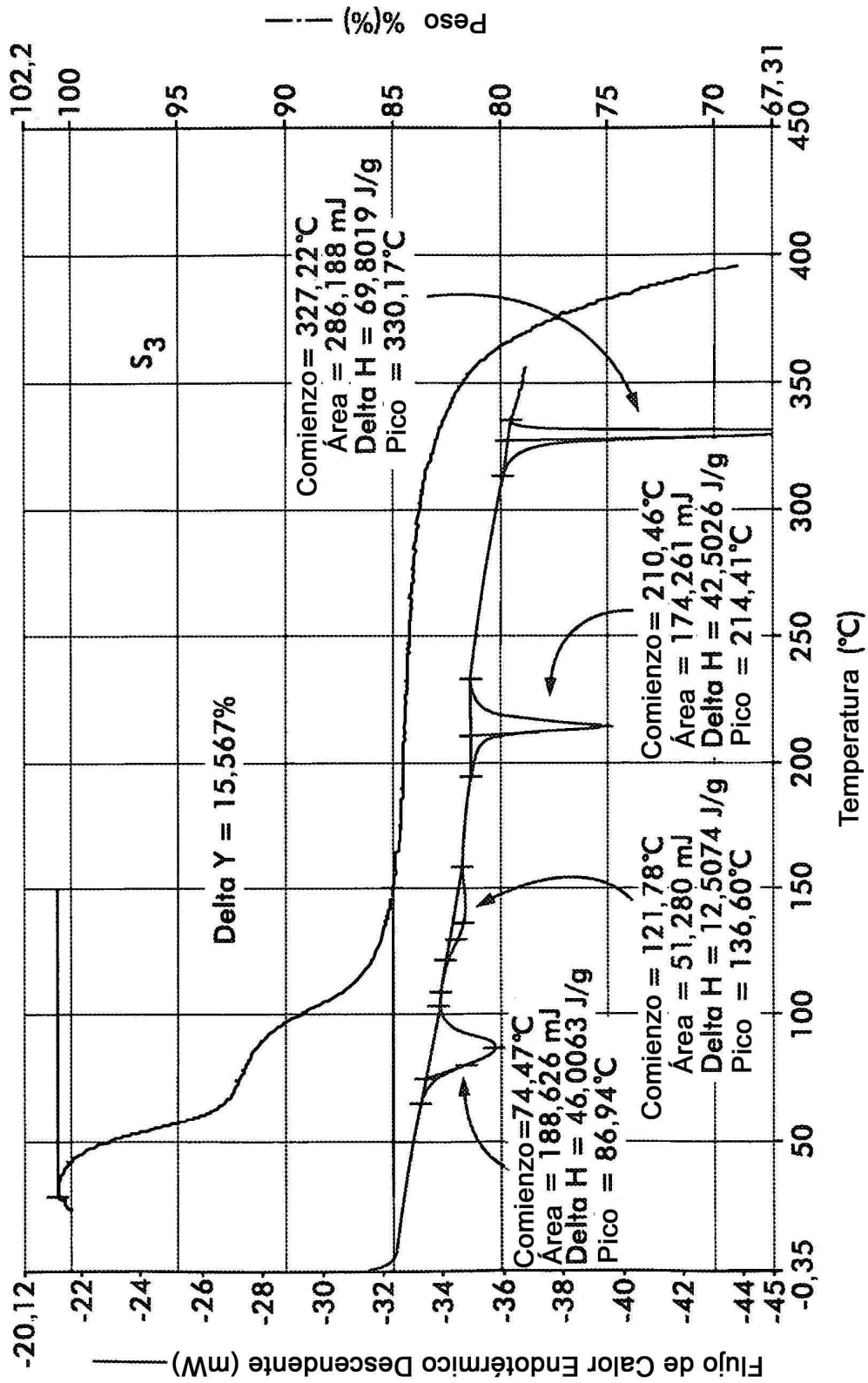
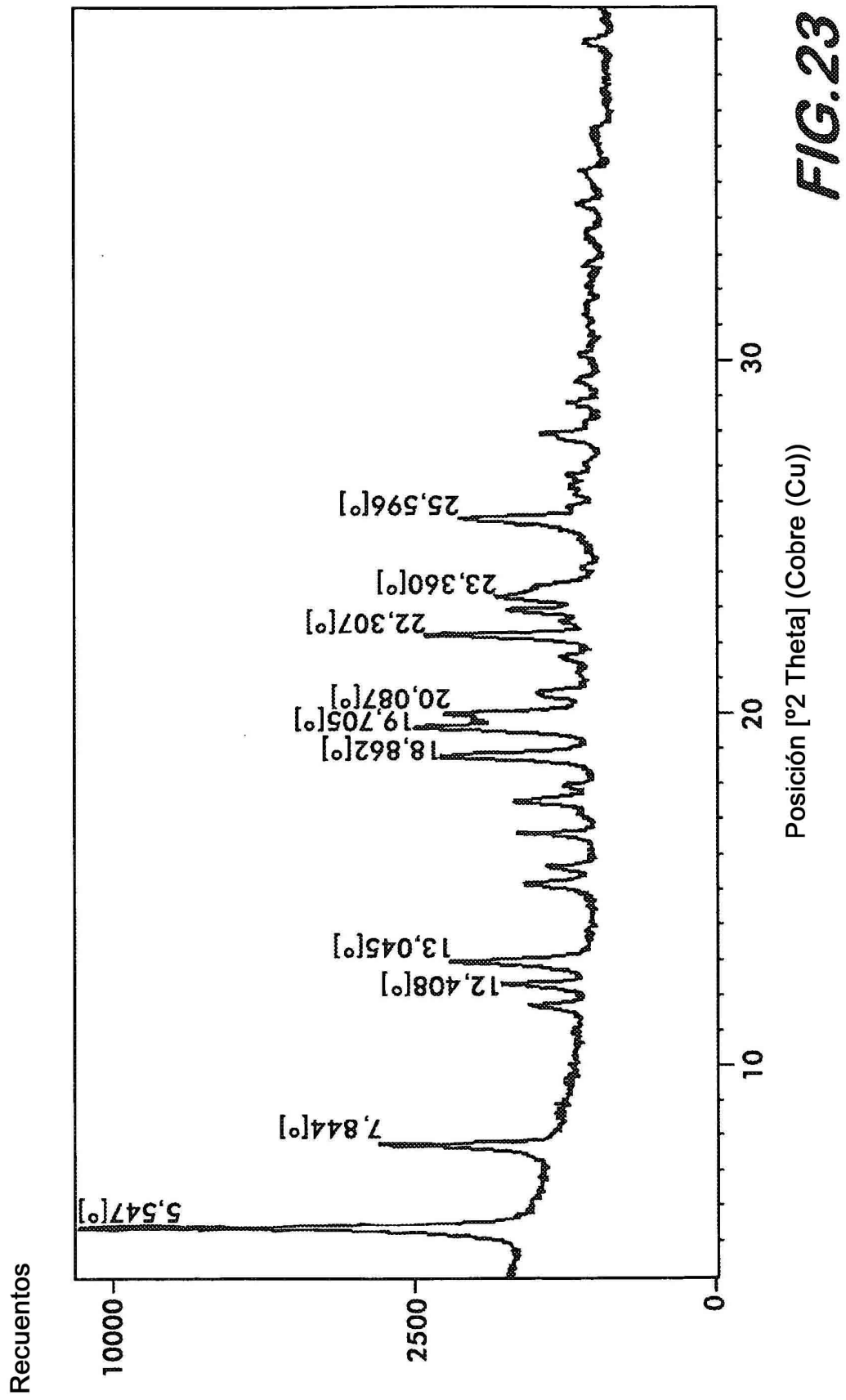


FIG.22



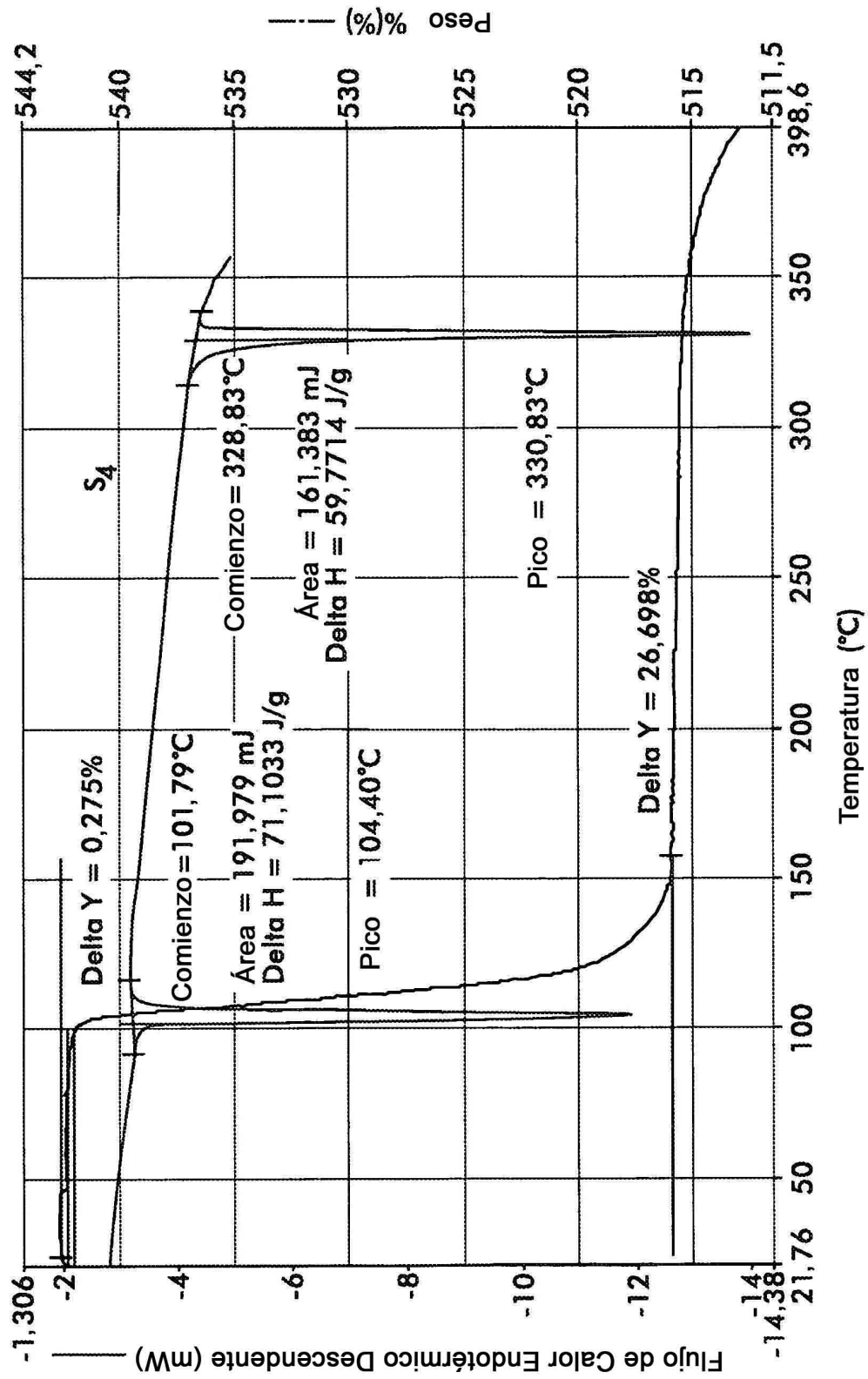
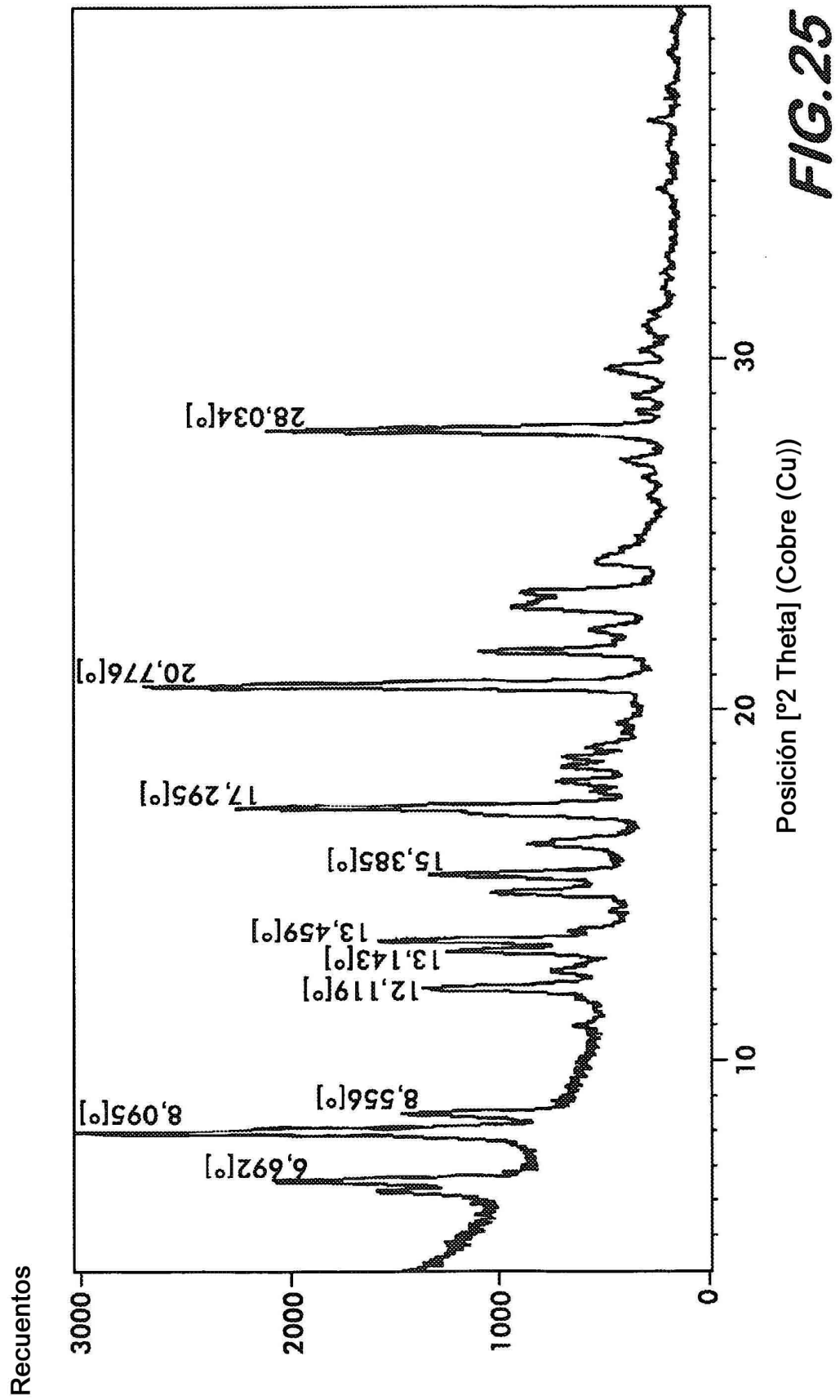


FIG.24



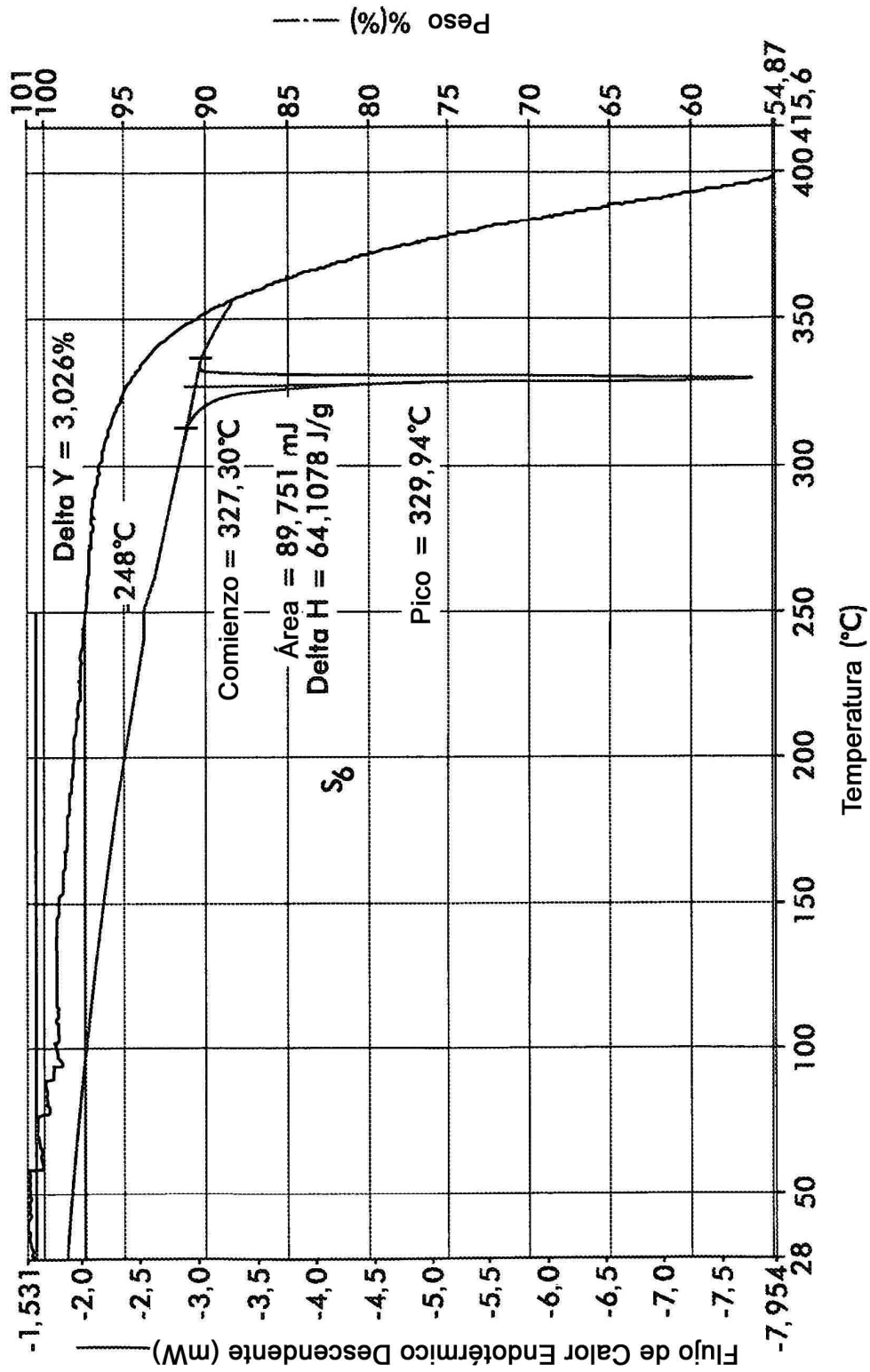
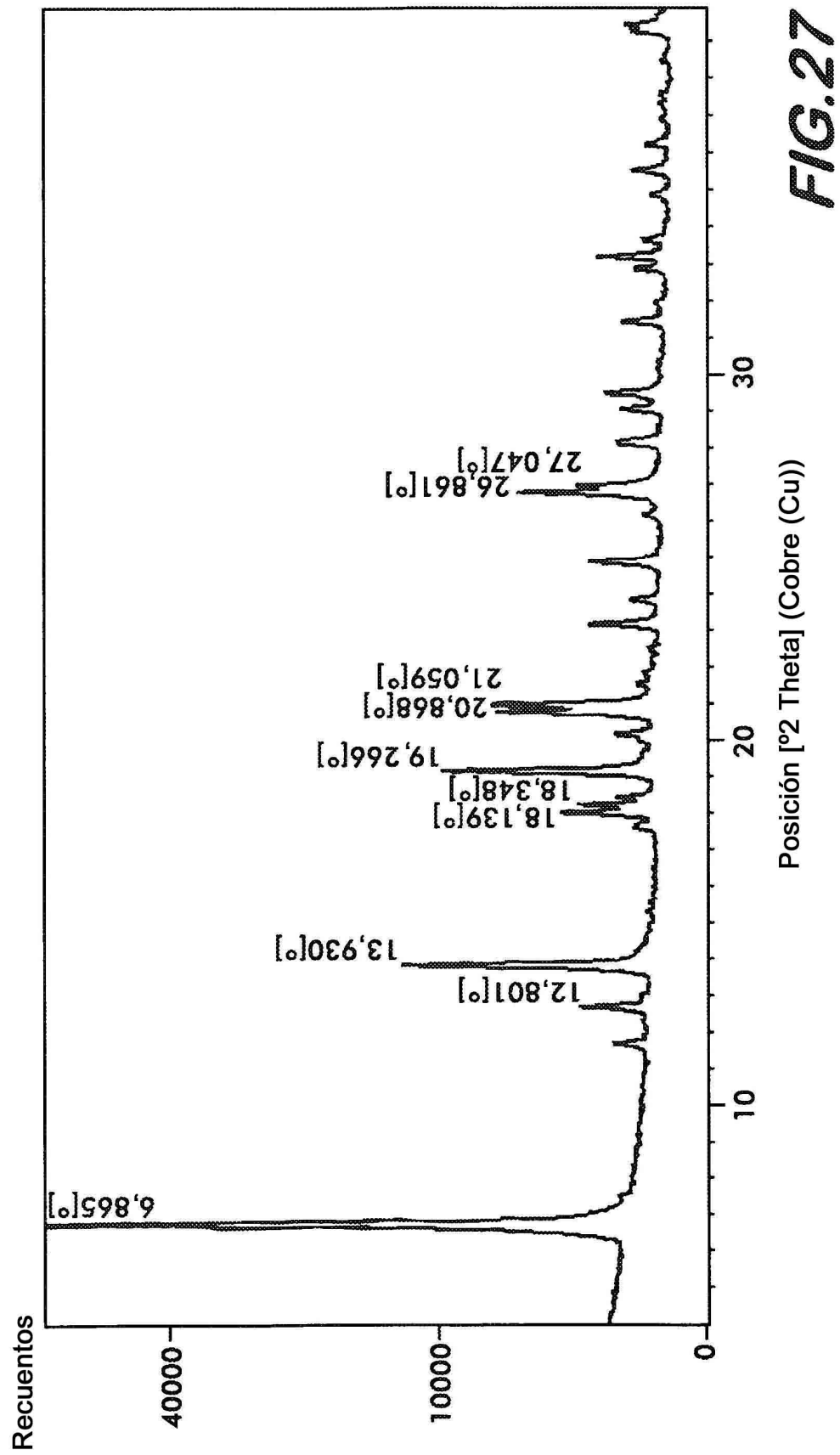


FIG.26



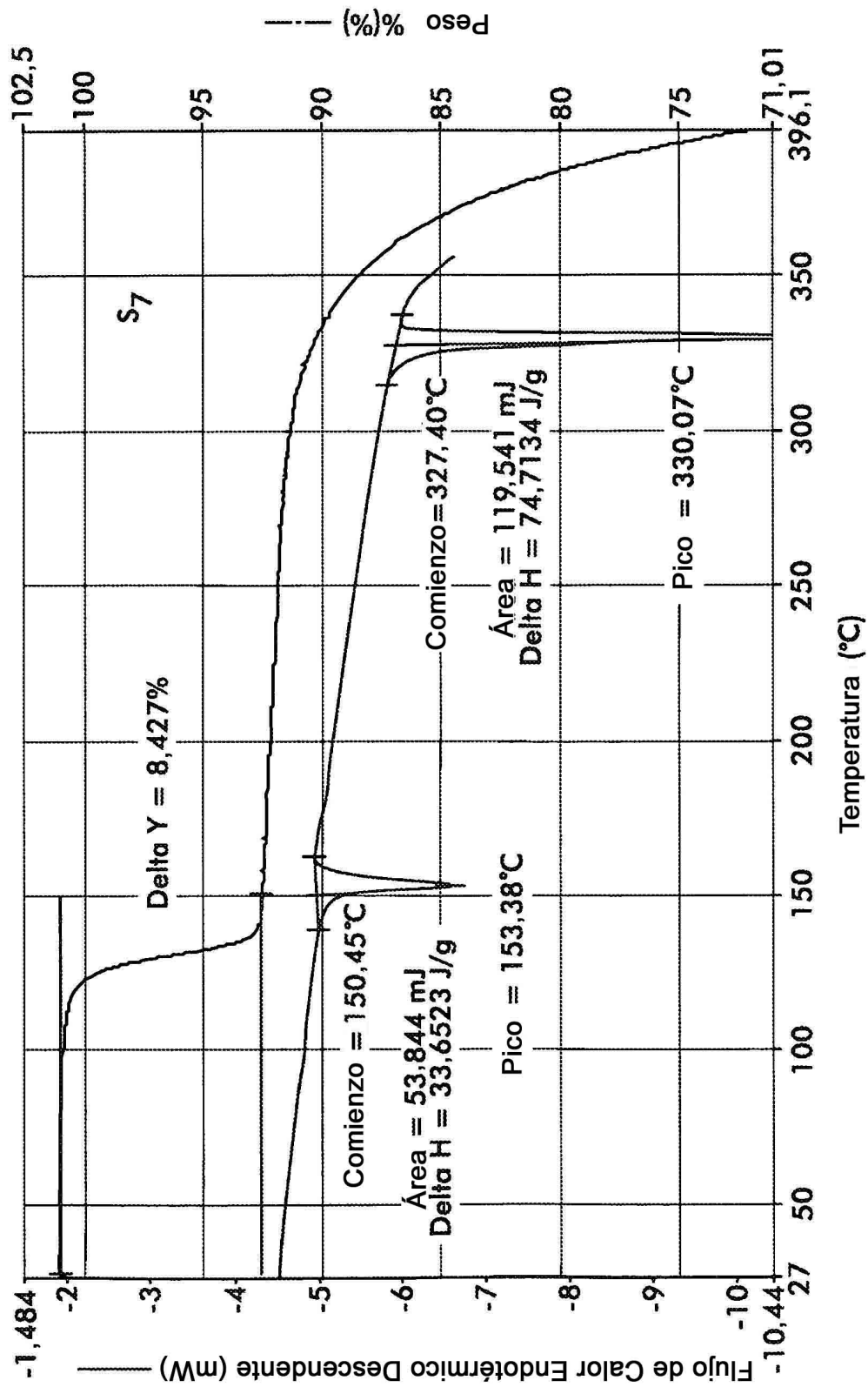
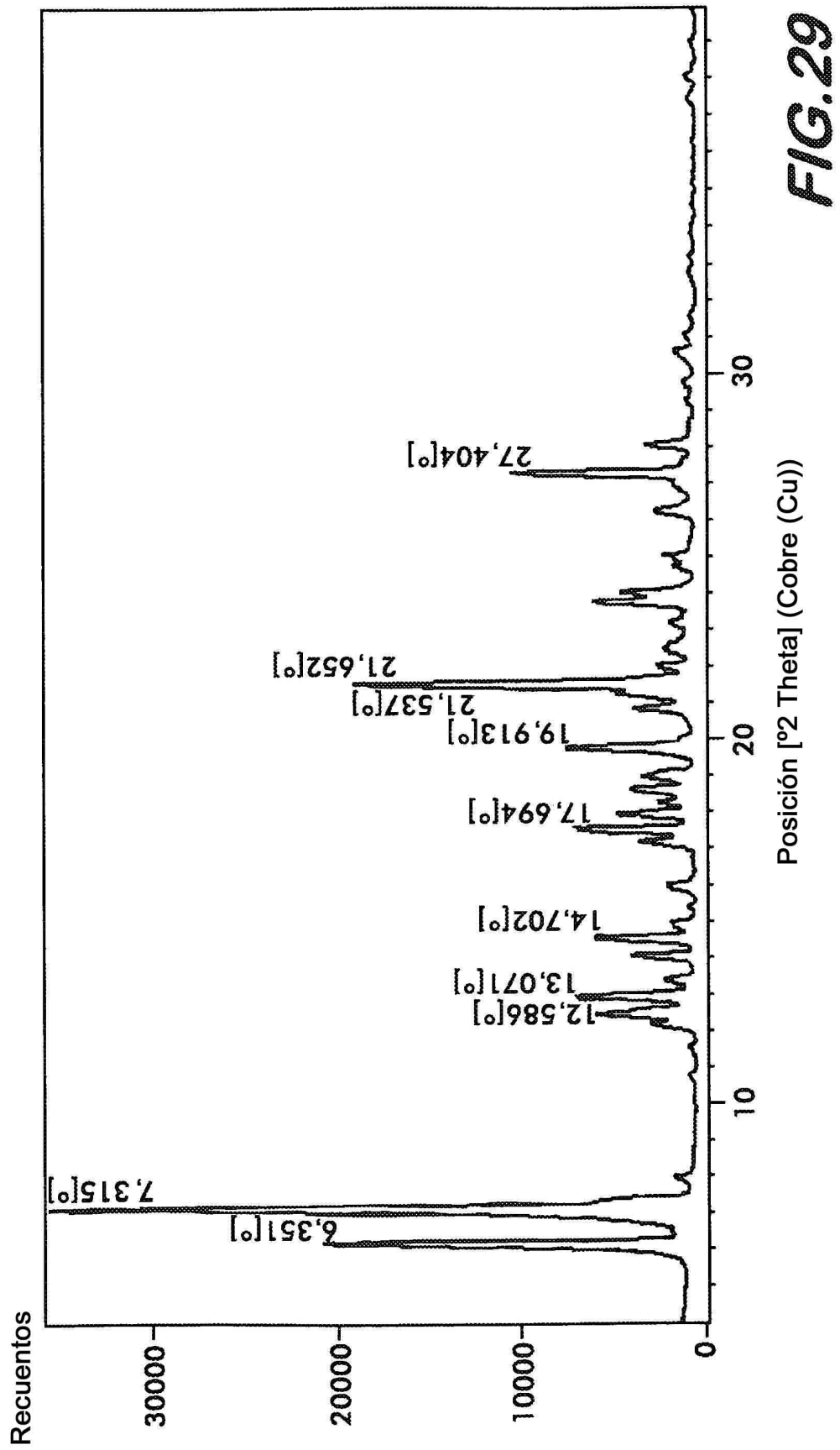


FIG.28



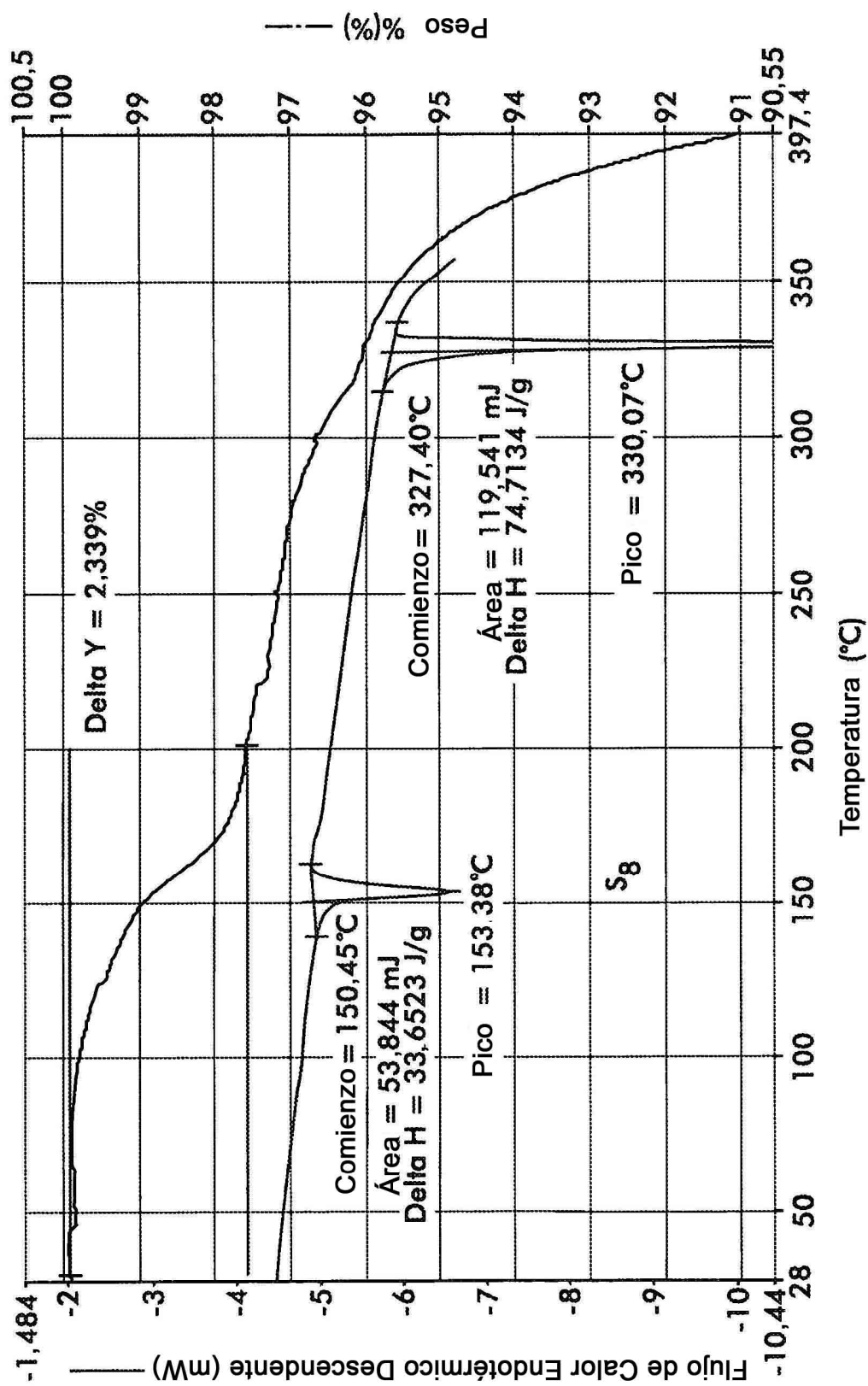
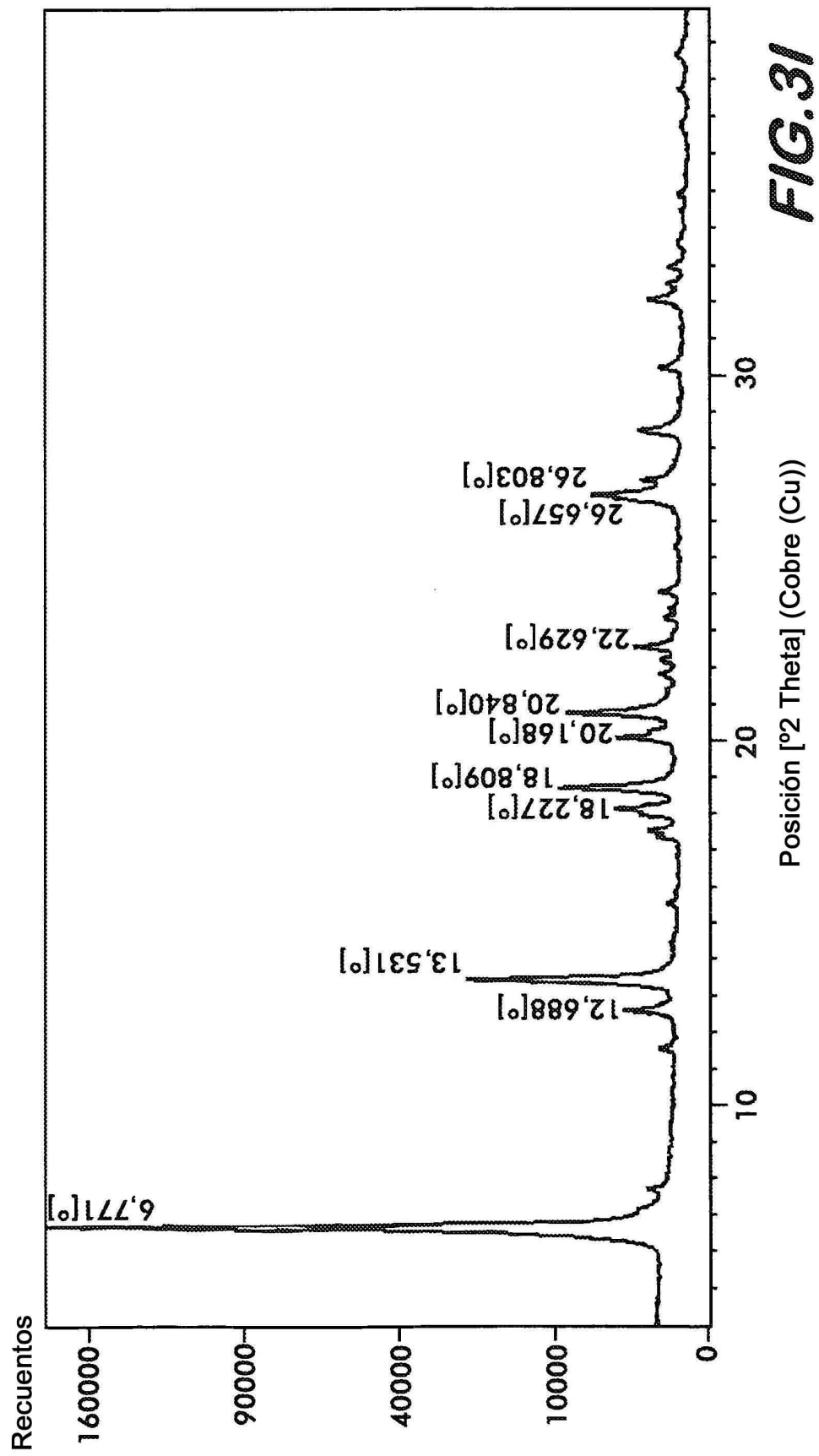


FIG.30



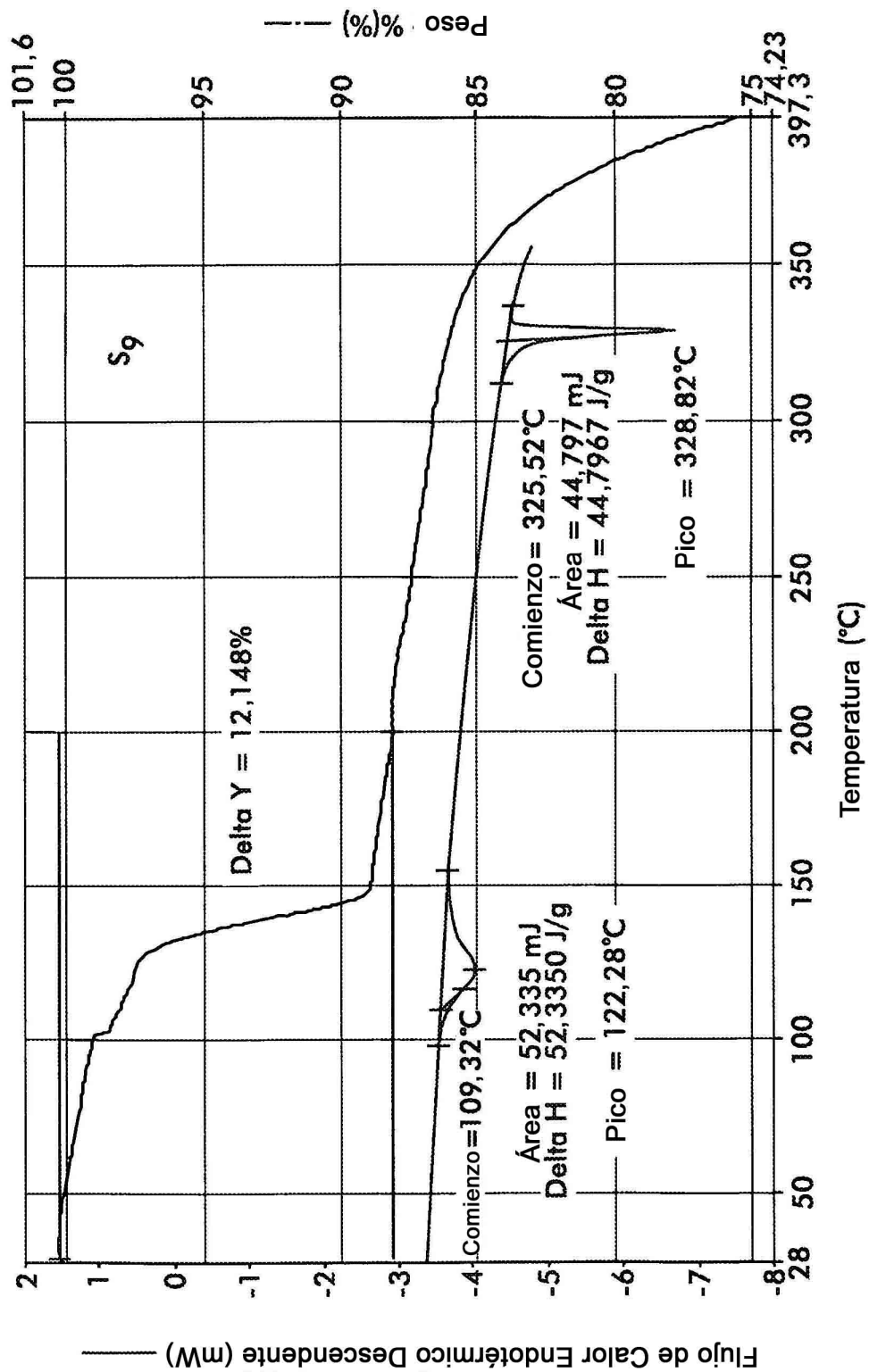
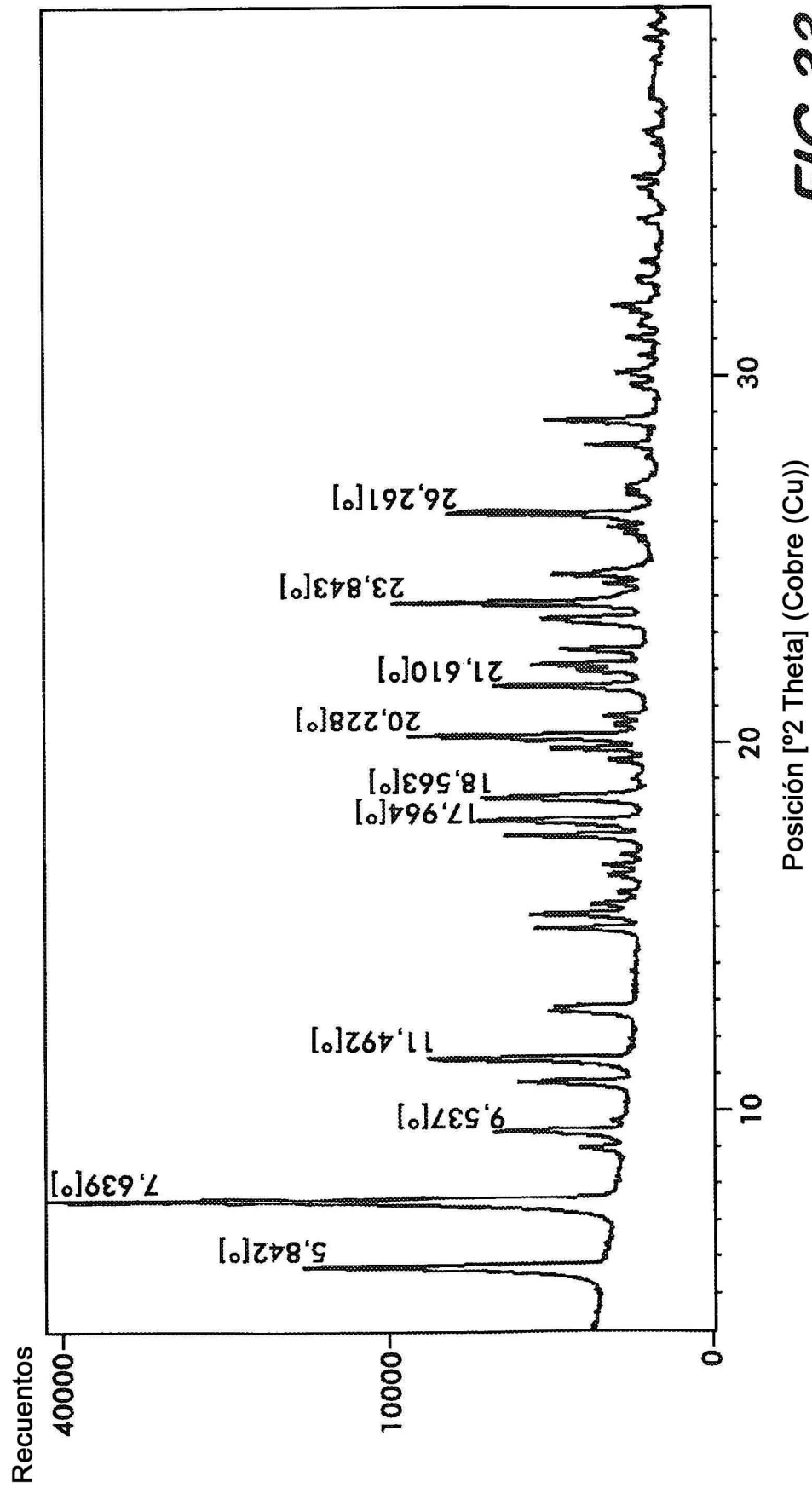


FIG. 32



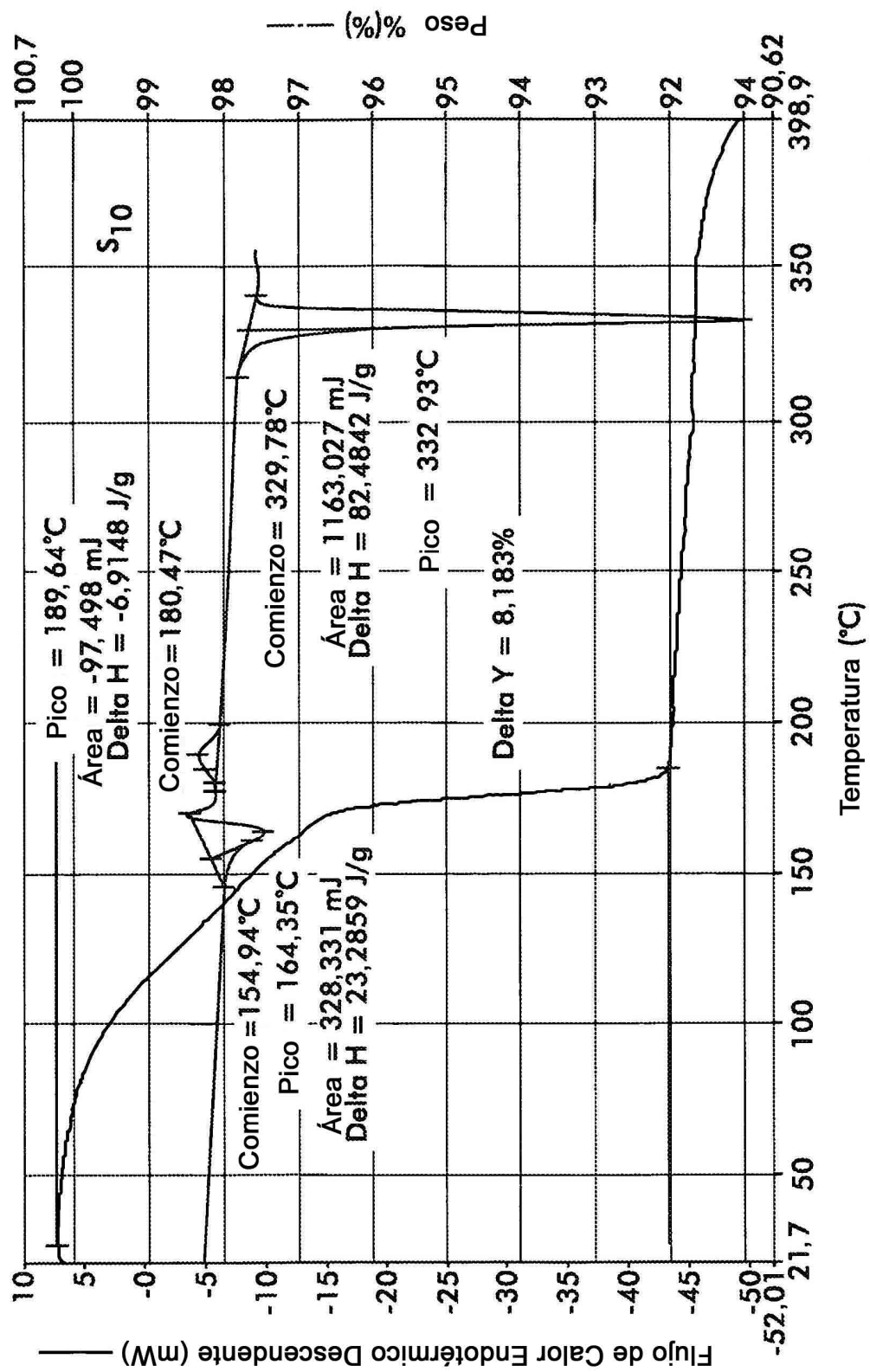
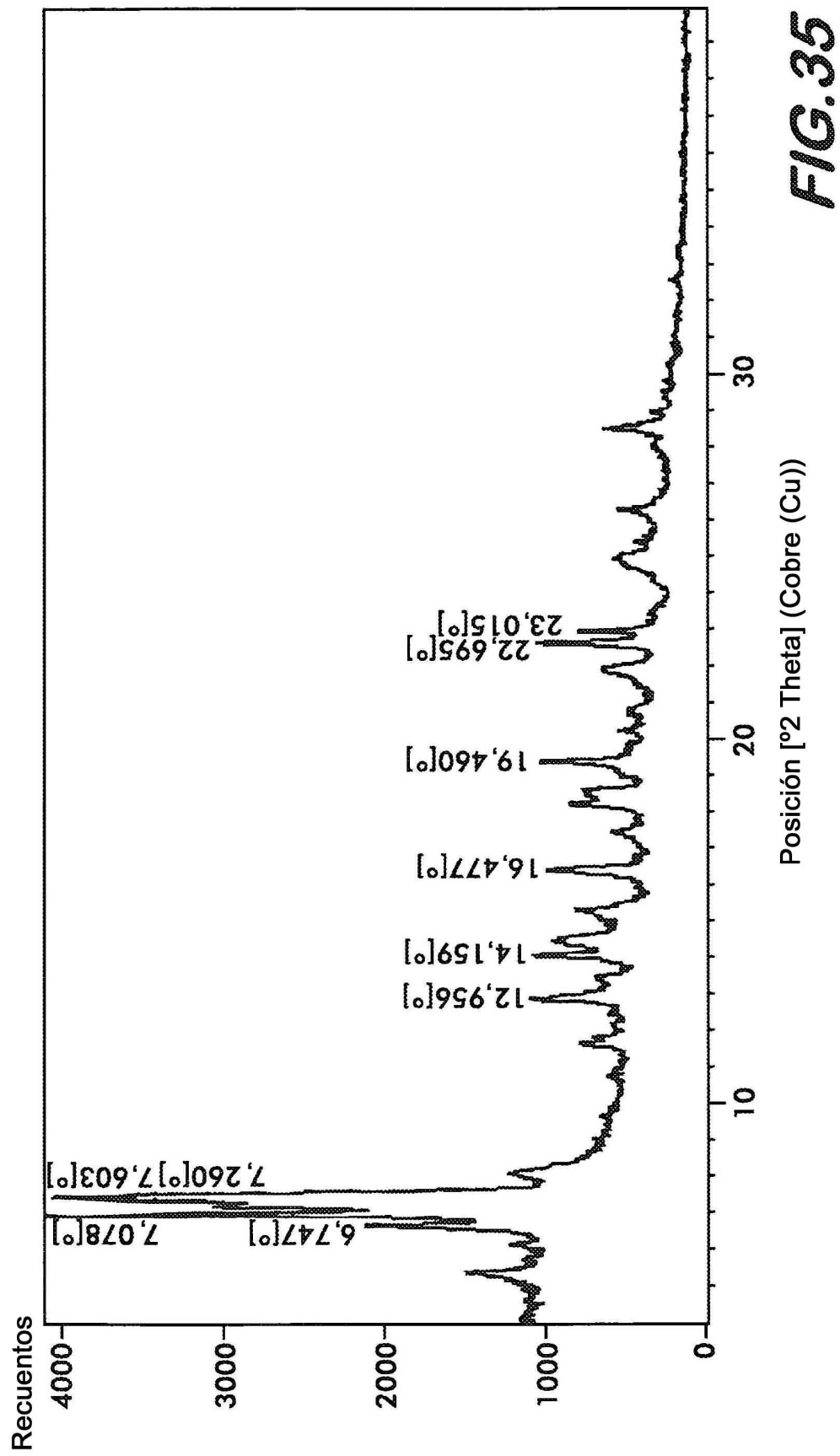
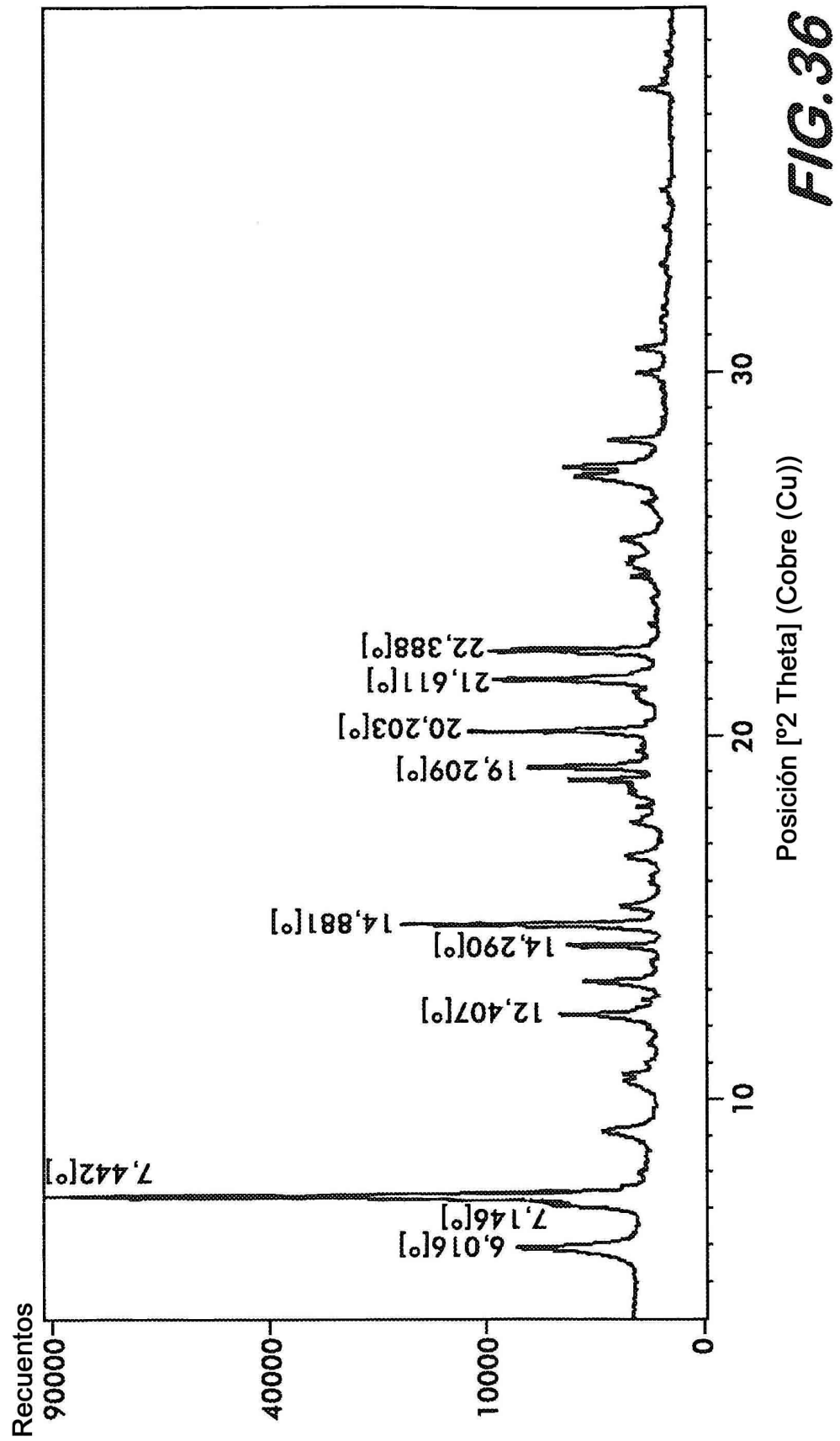


FIG.34





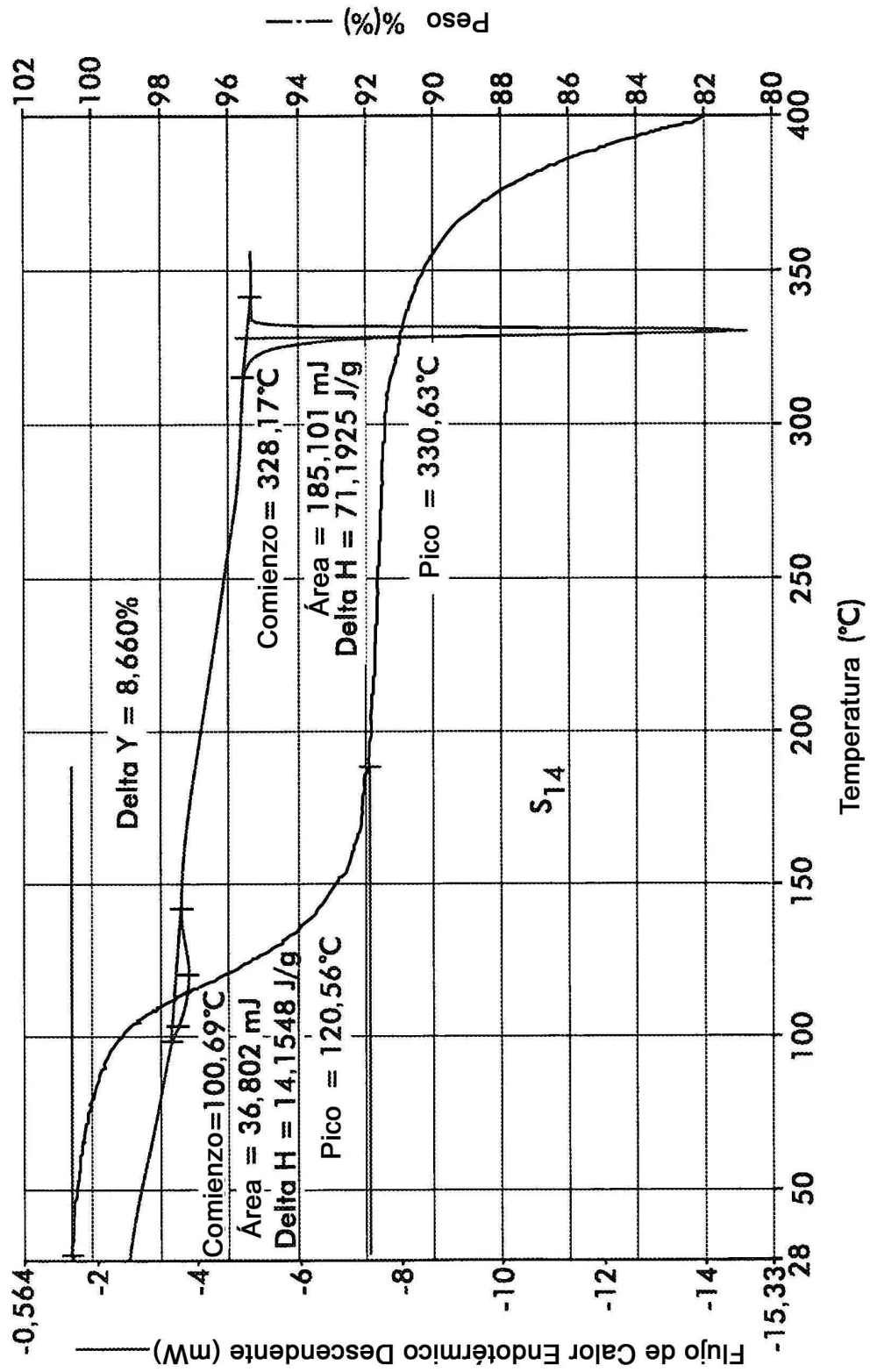
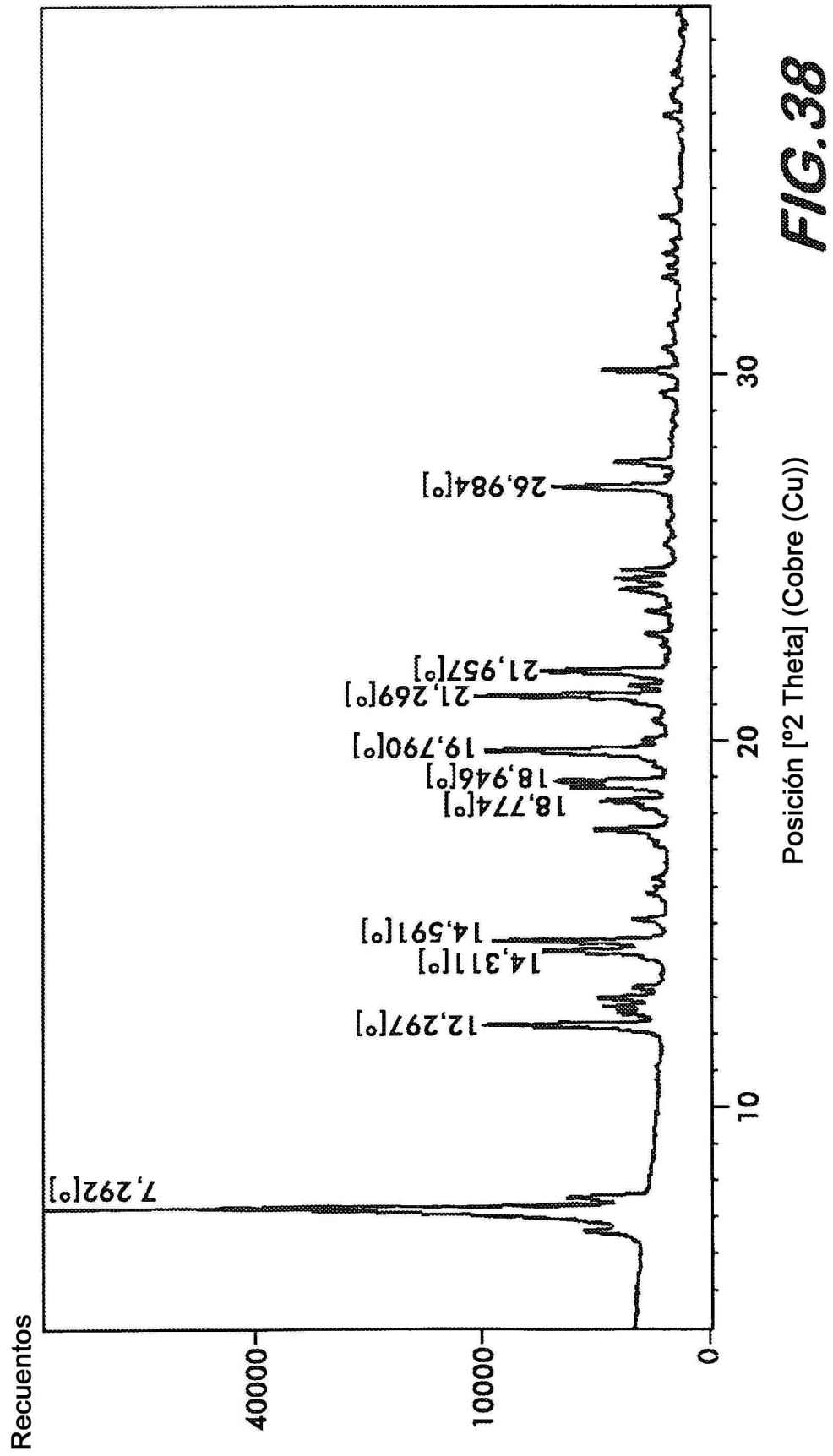


FIG.37



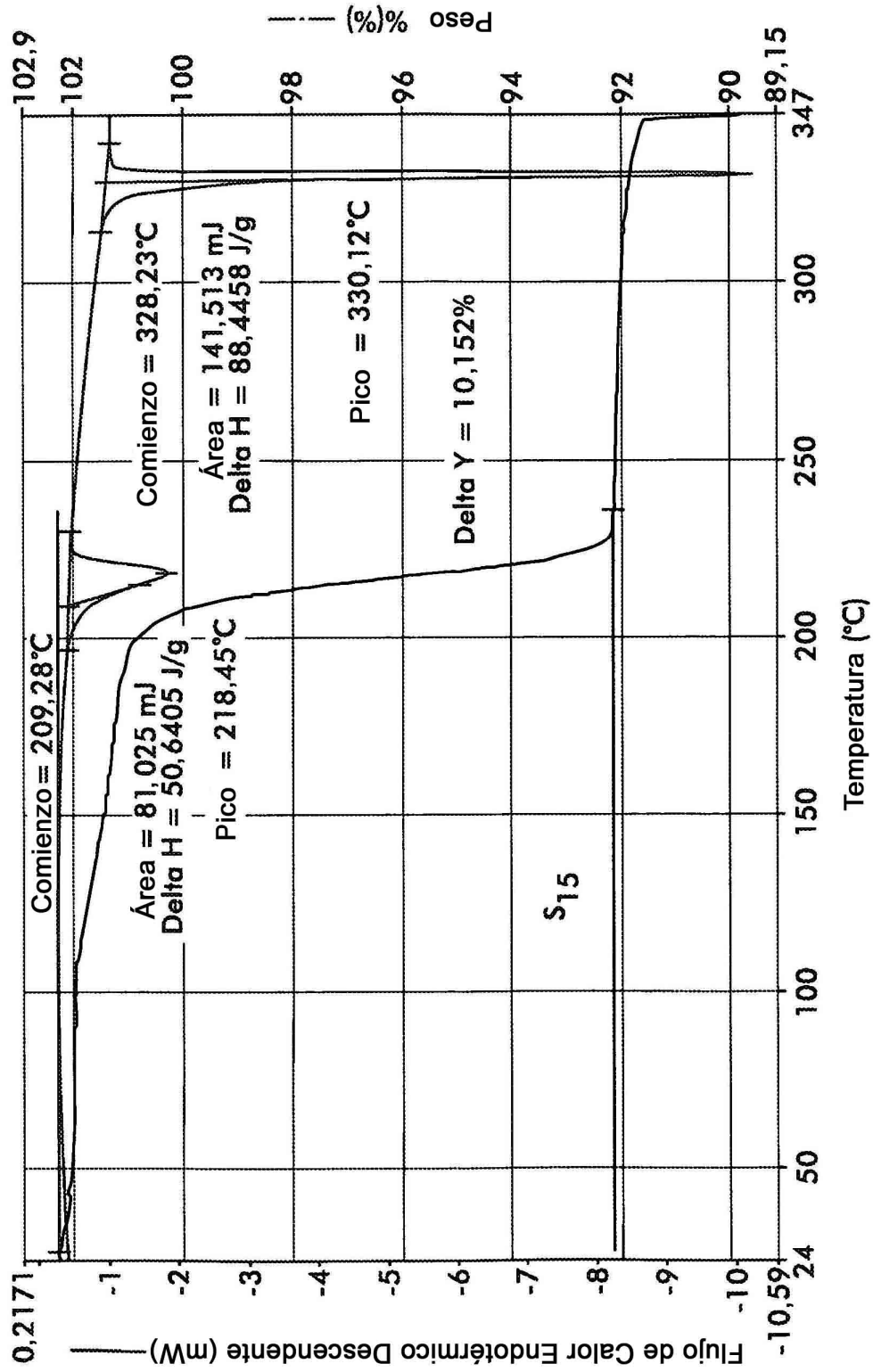
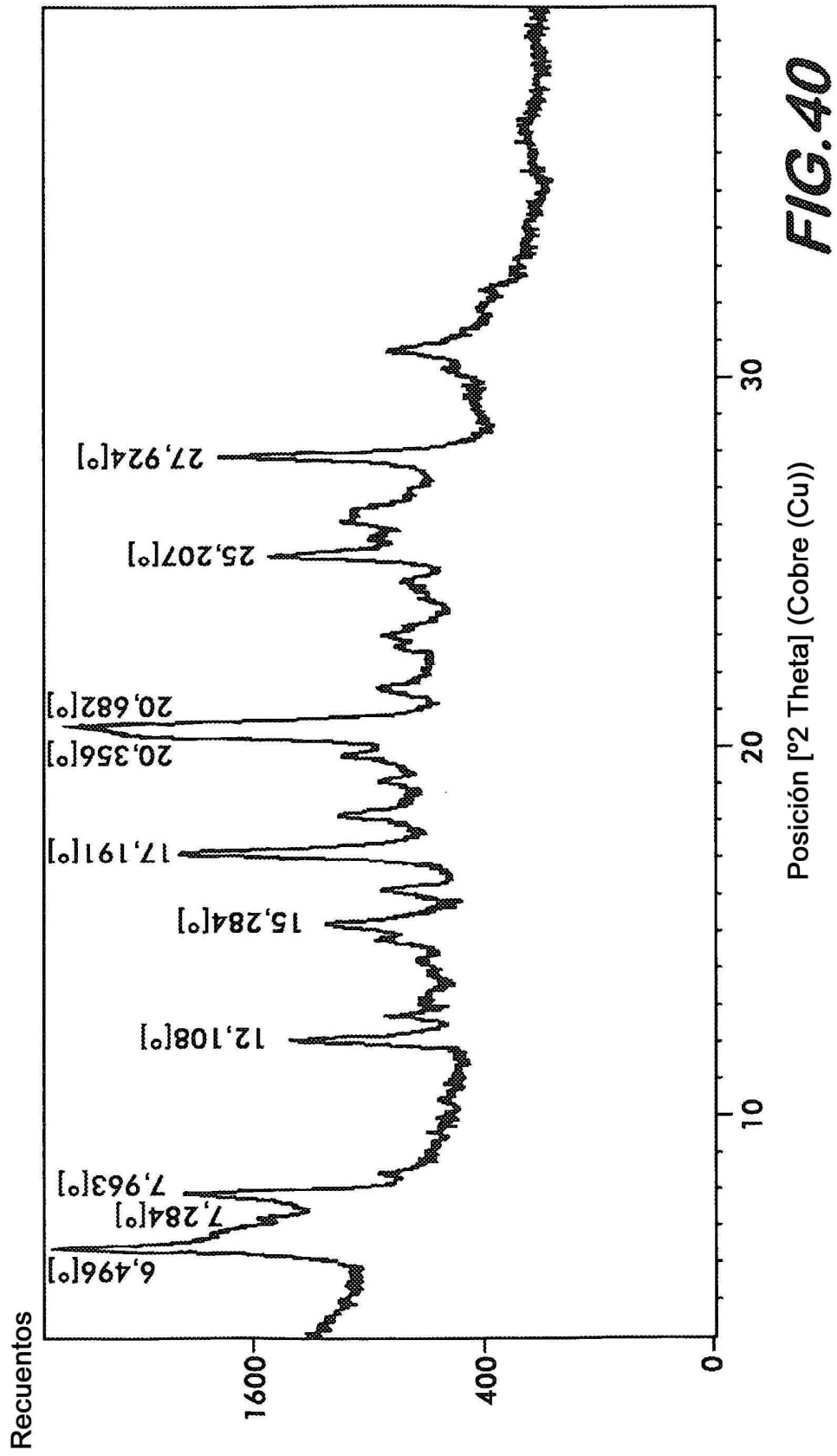


FIG.39



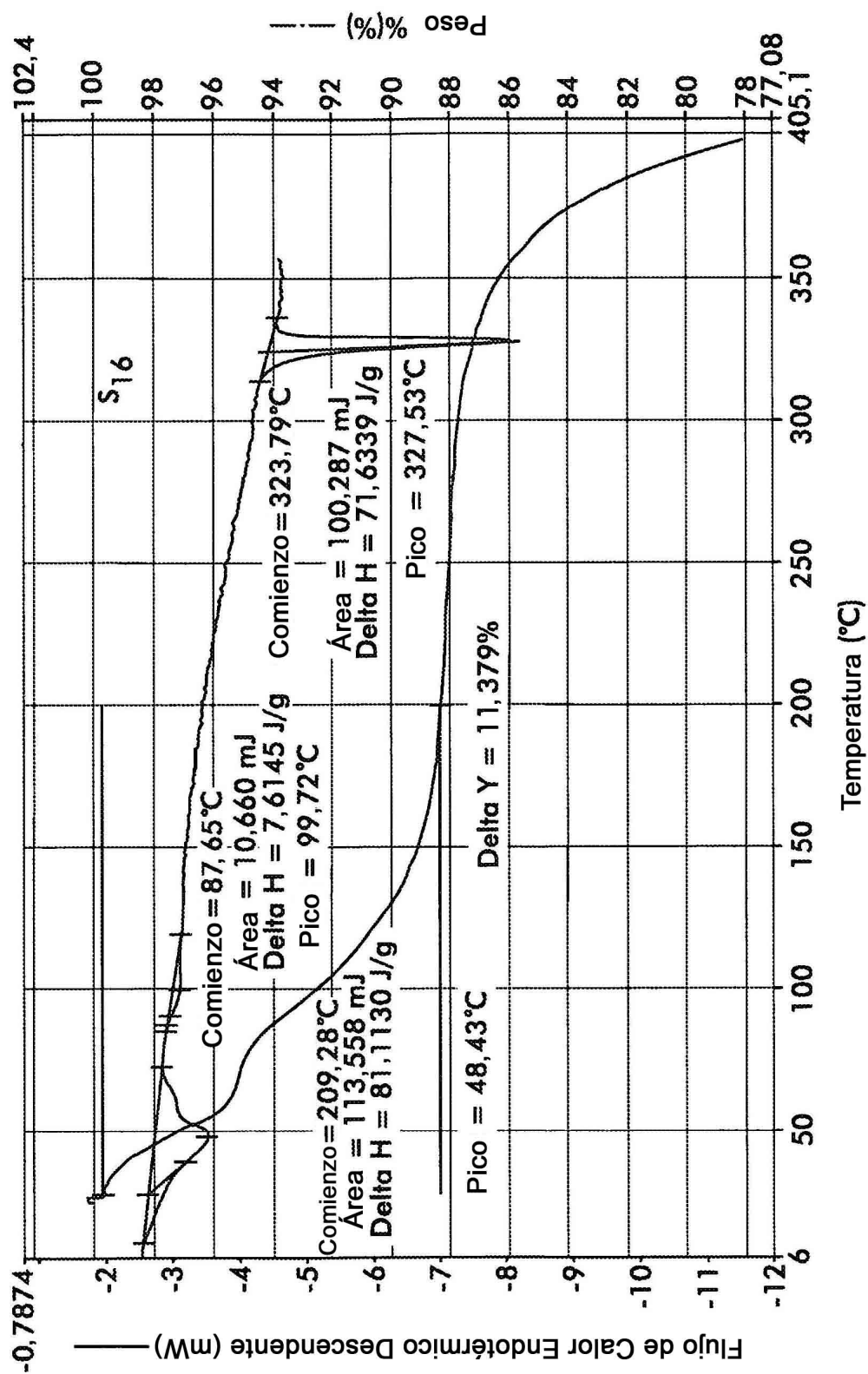
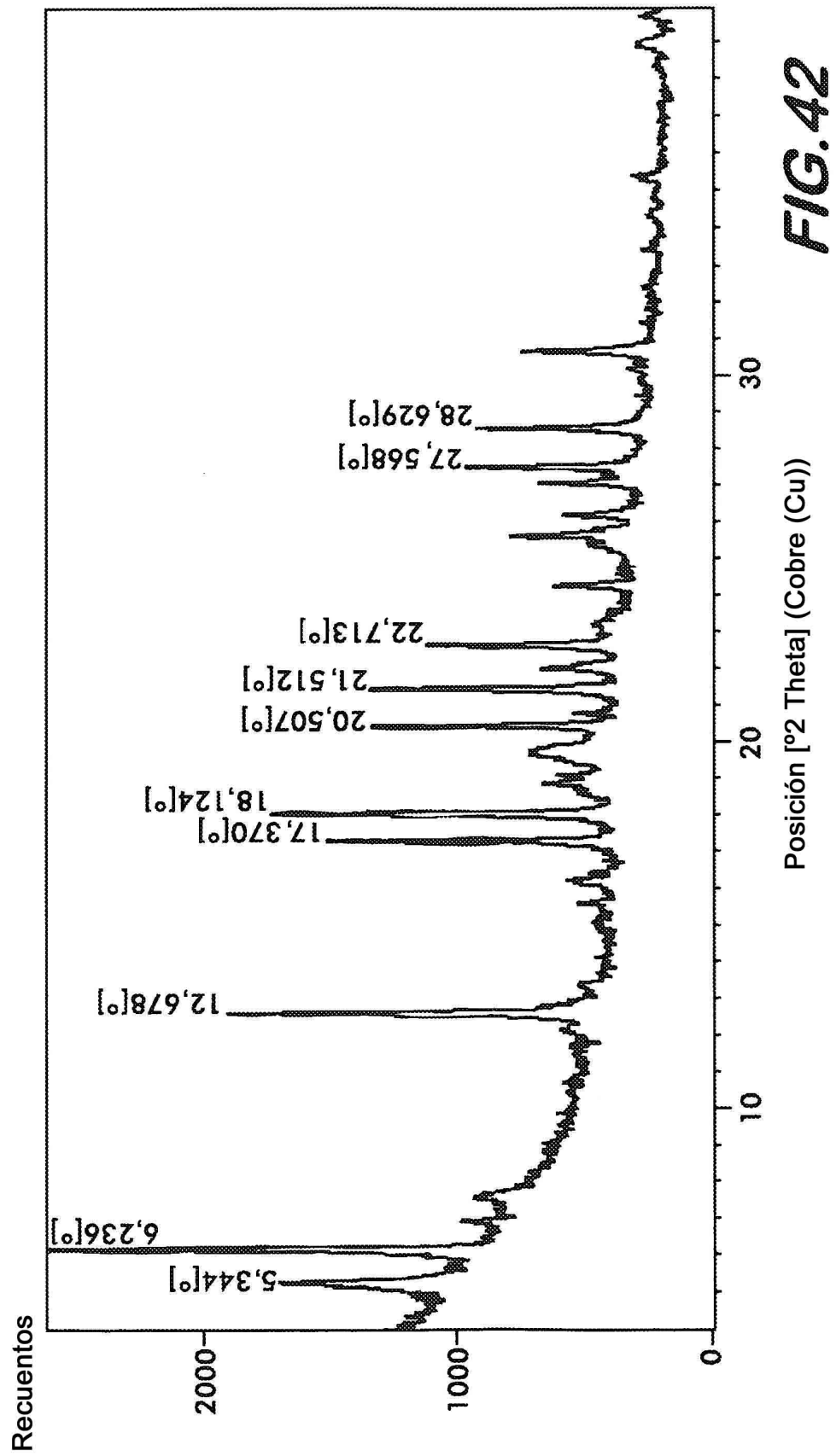


FIG. 4I



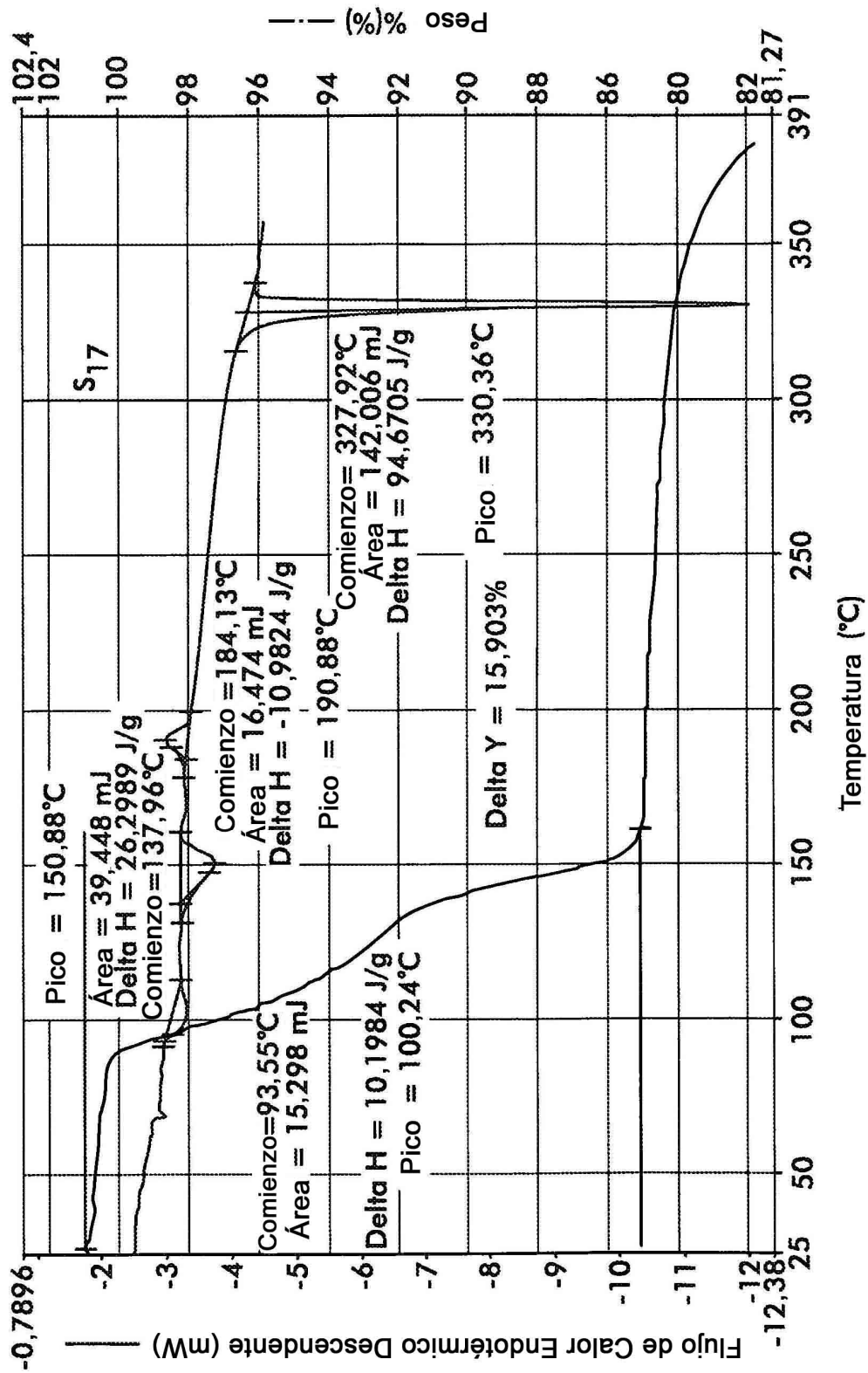
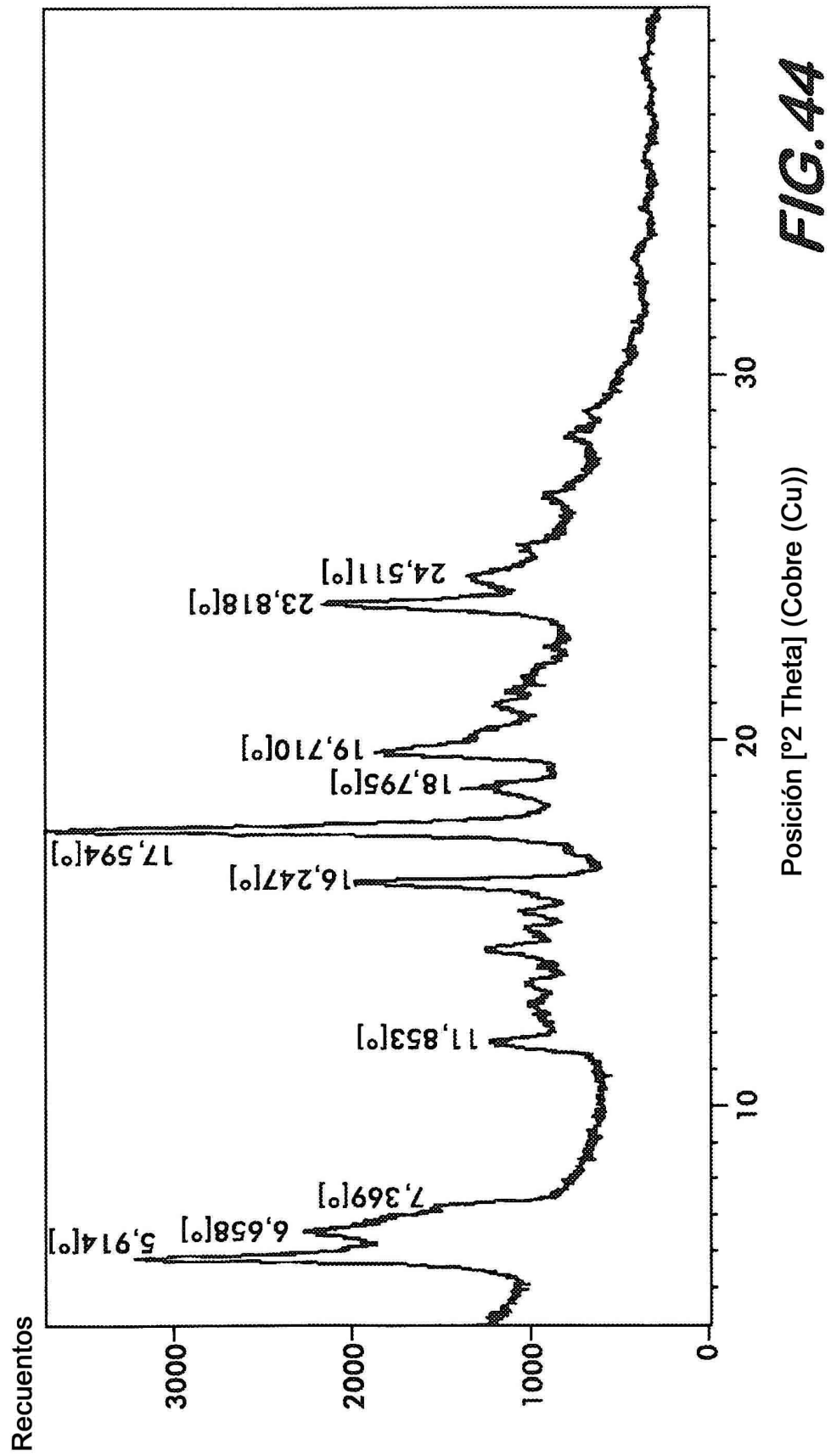


FIG. 43



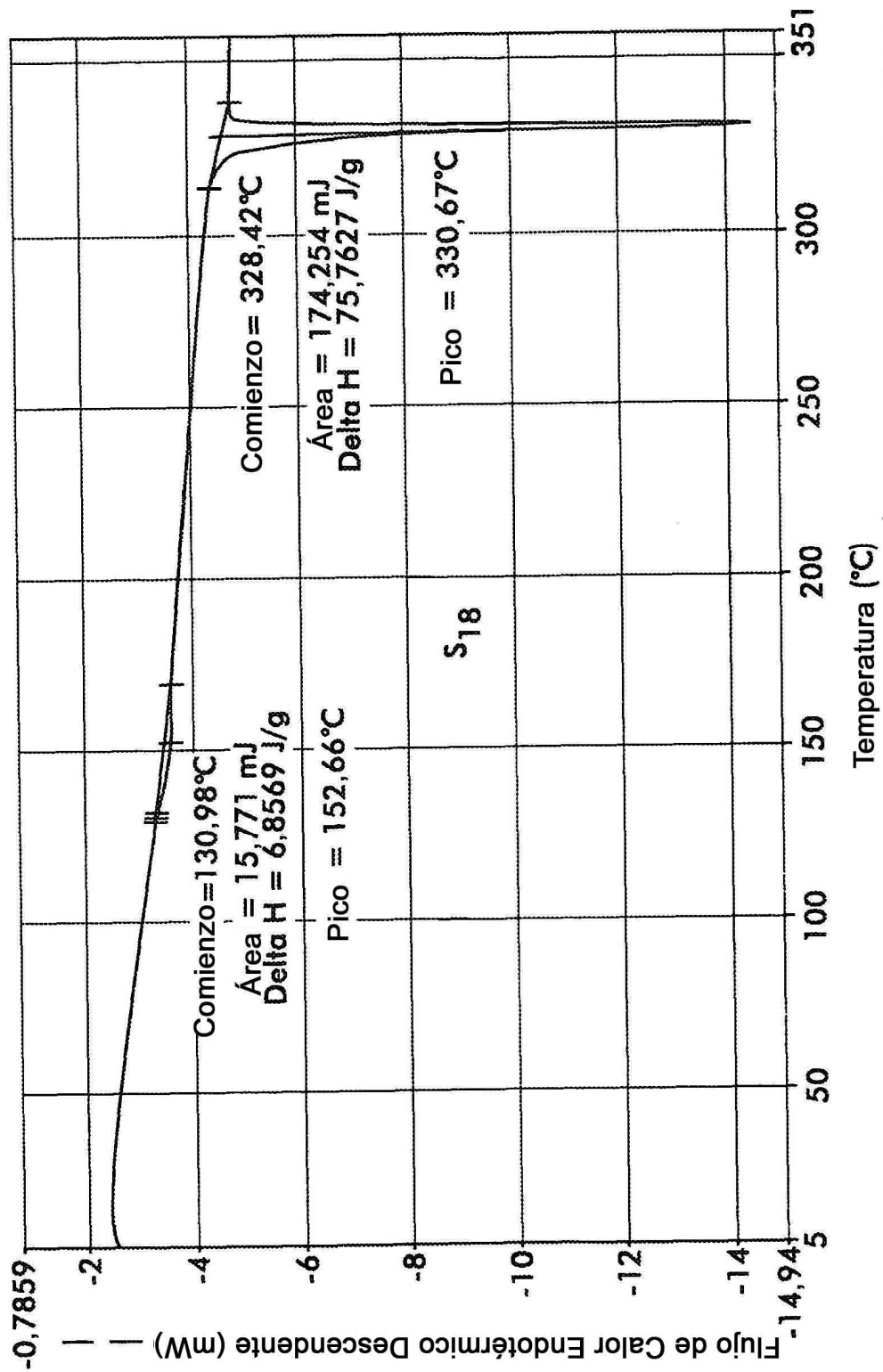
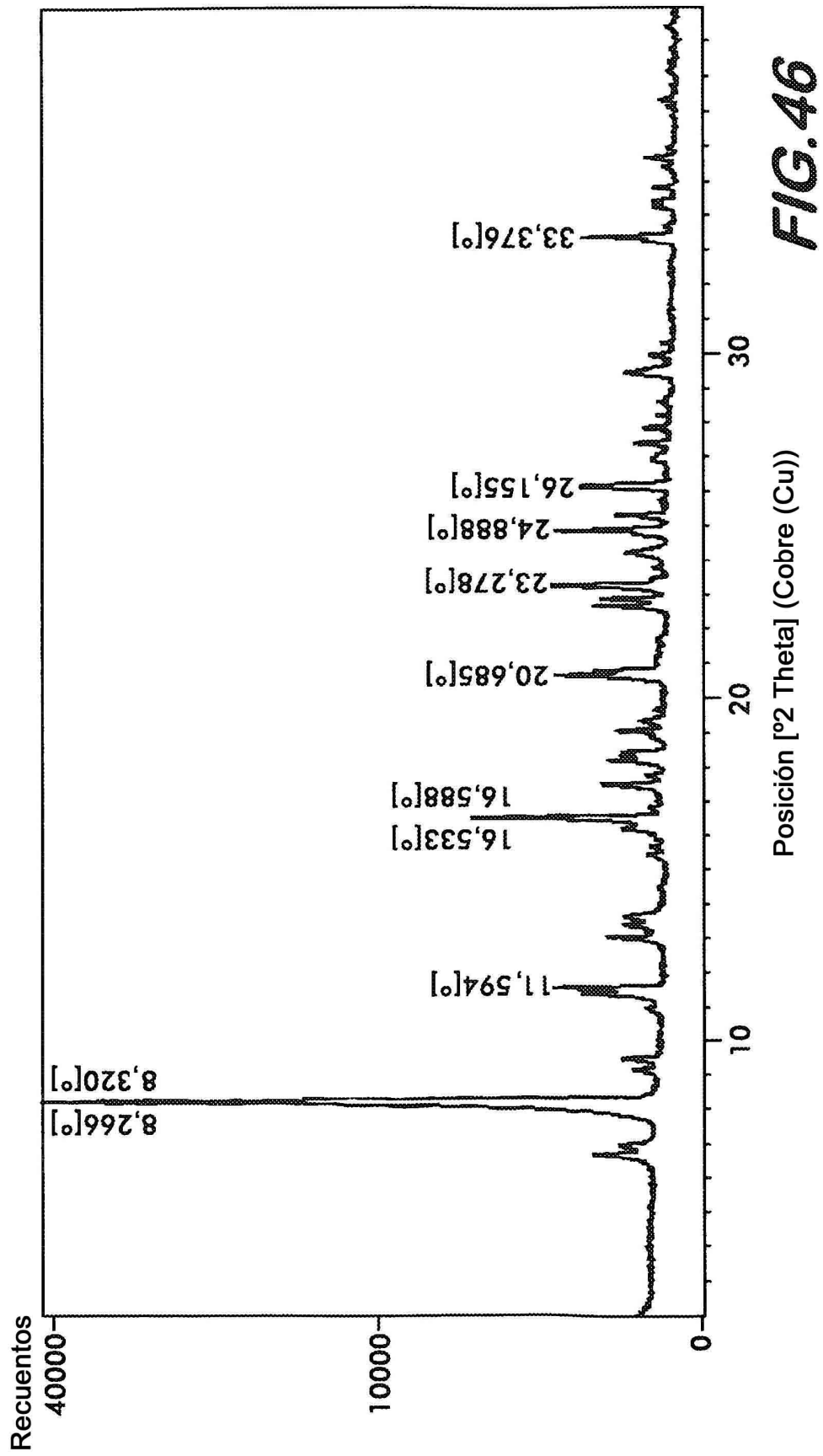


FIG.45



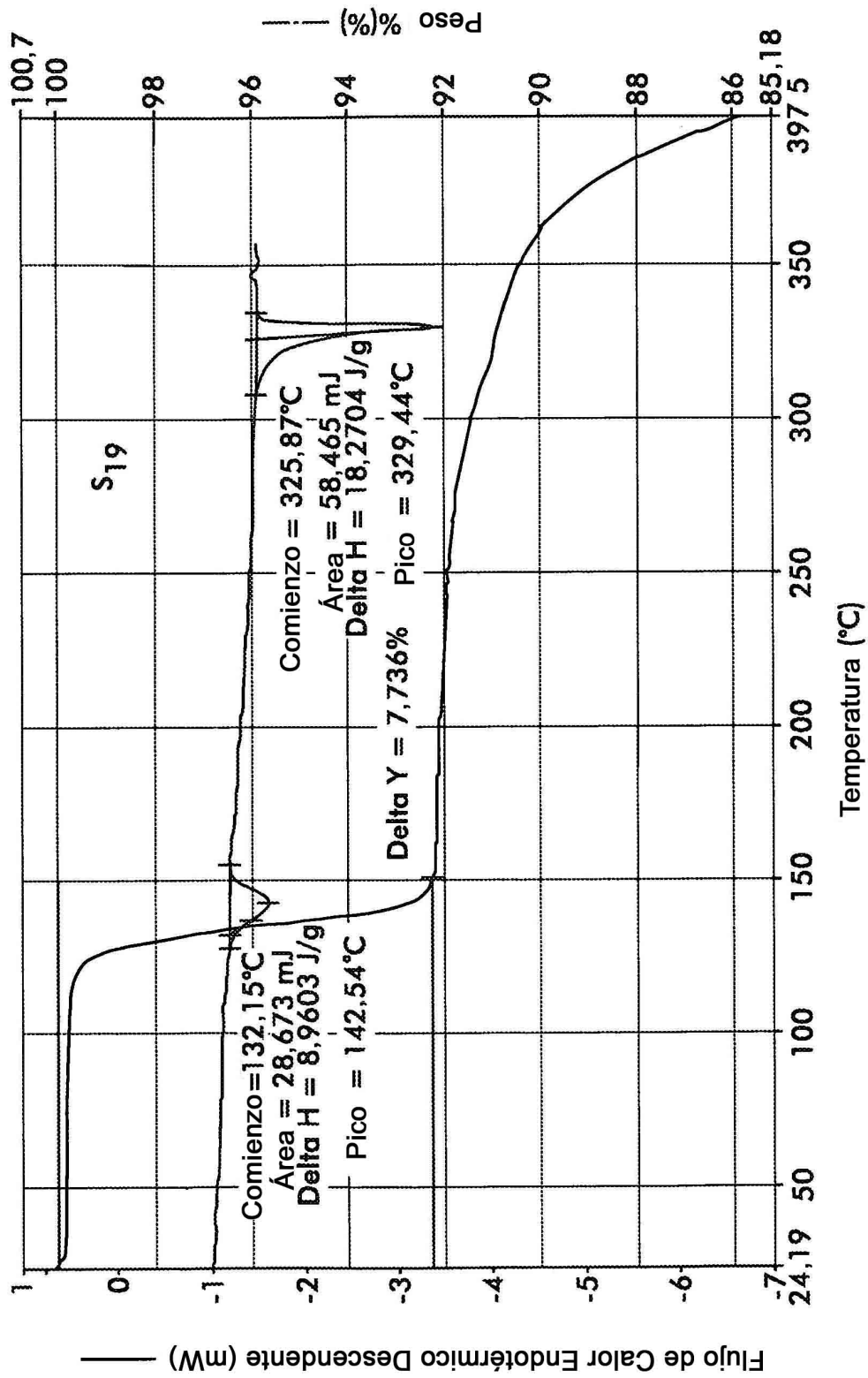
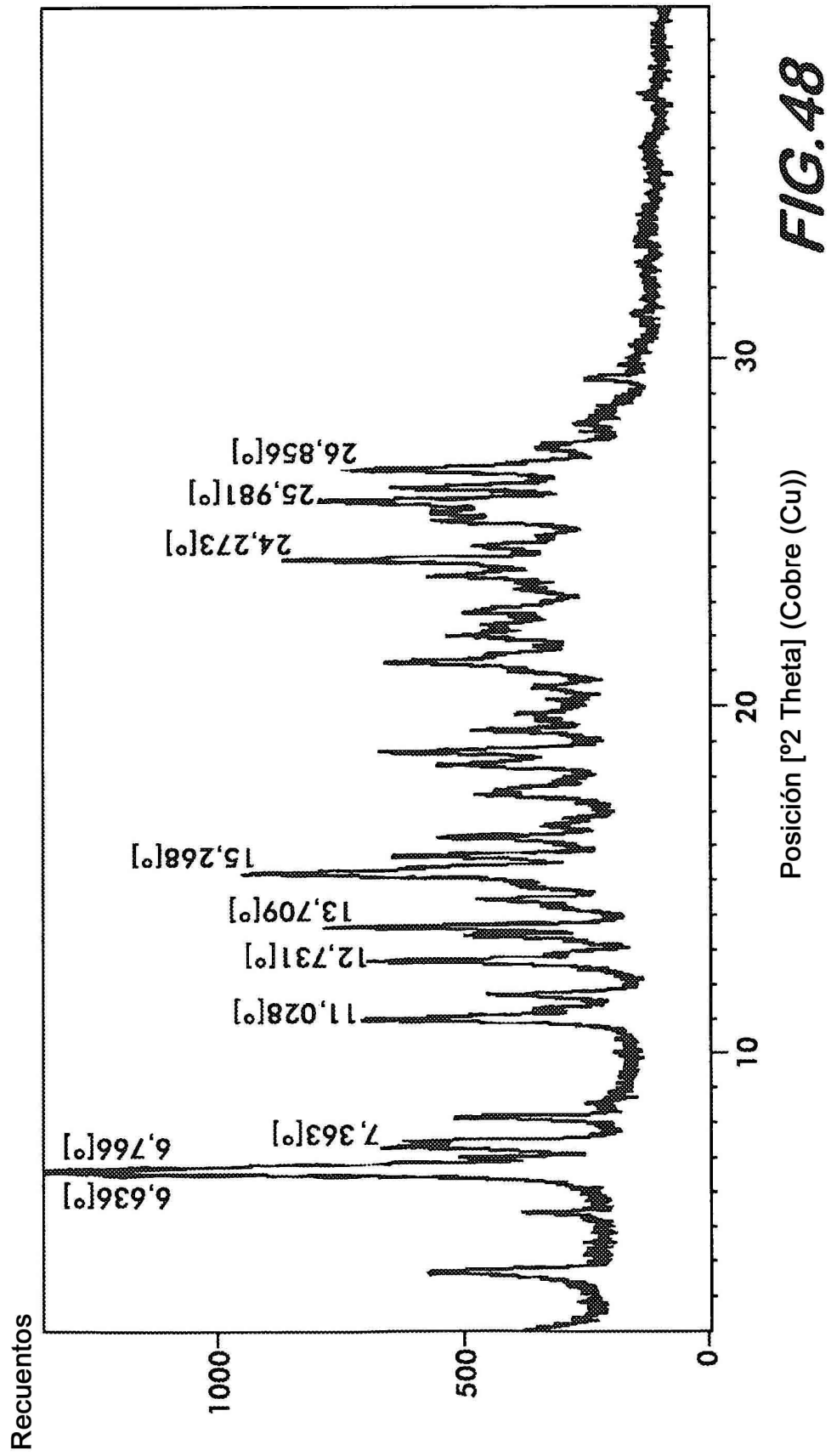


FIG.47



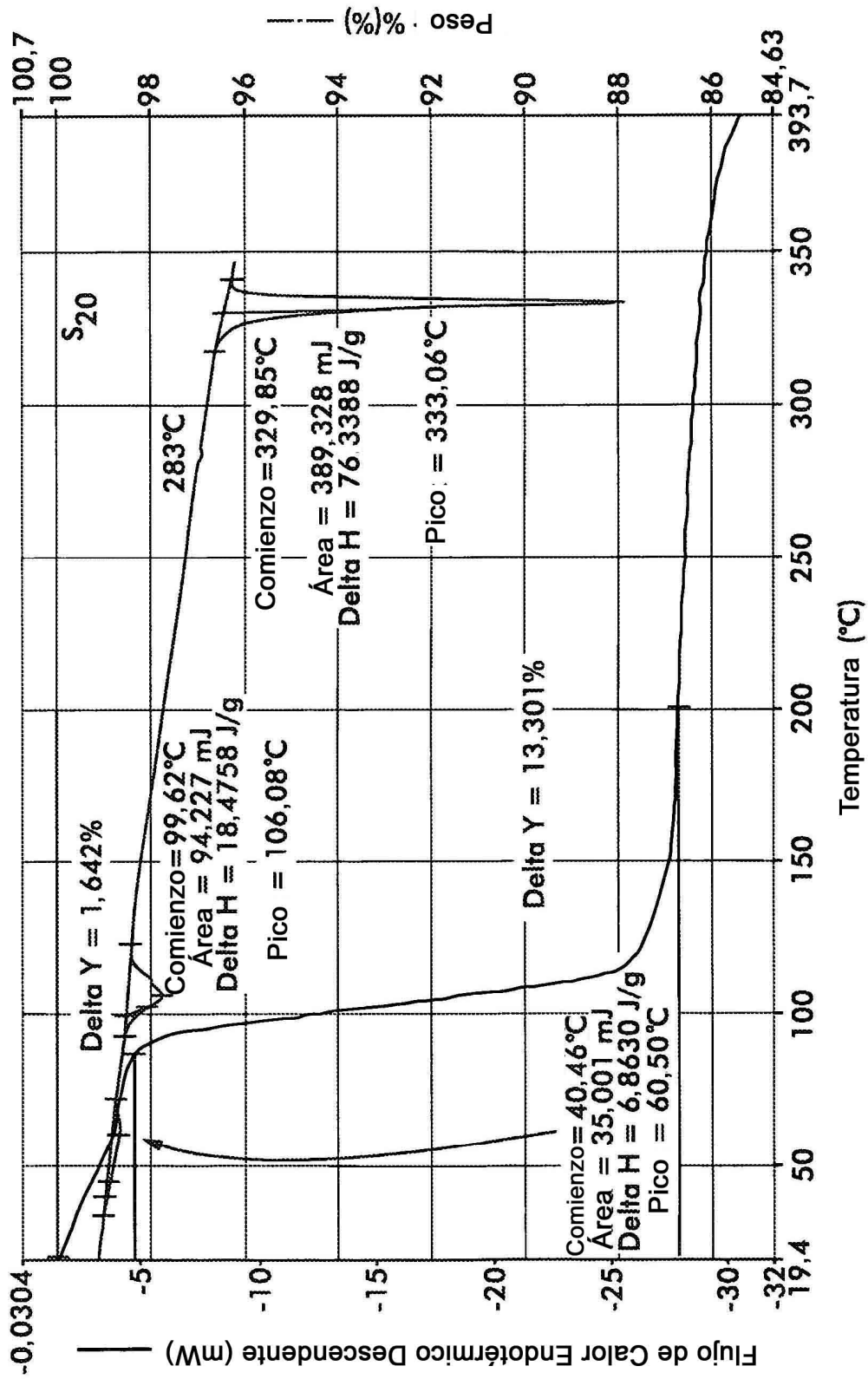


FIG.49

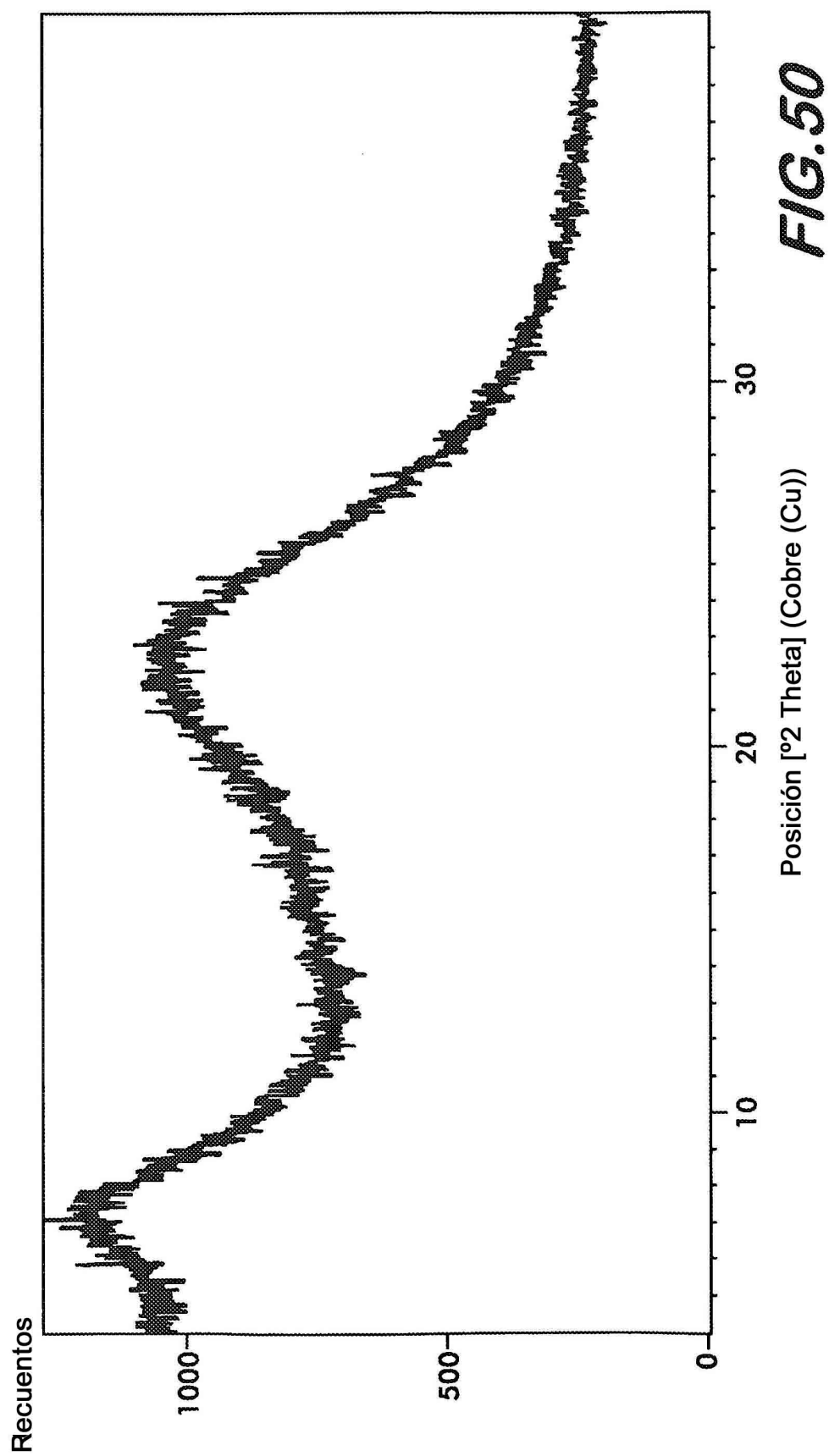


FIG.50

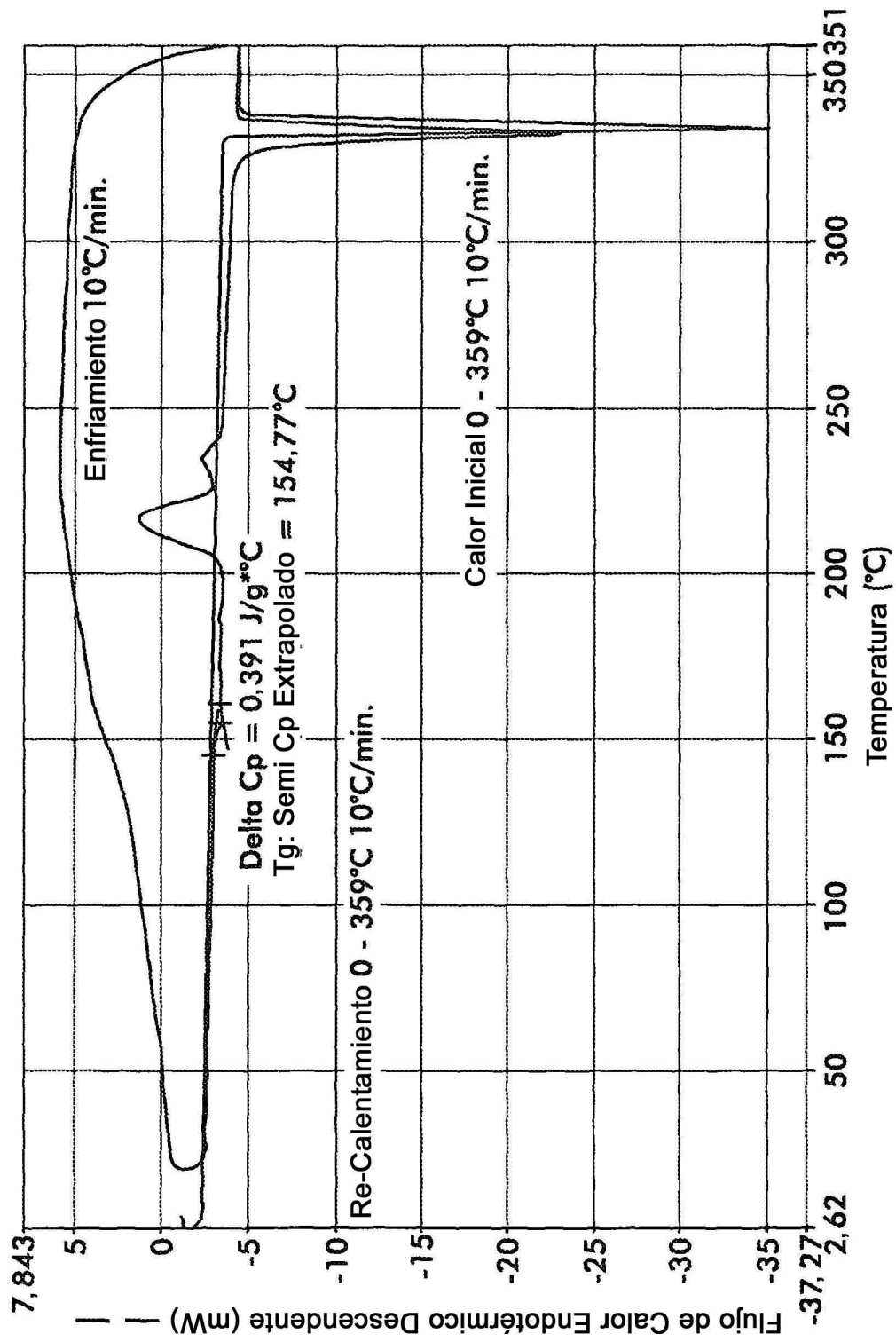


FIG.51

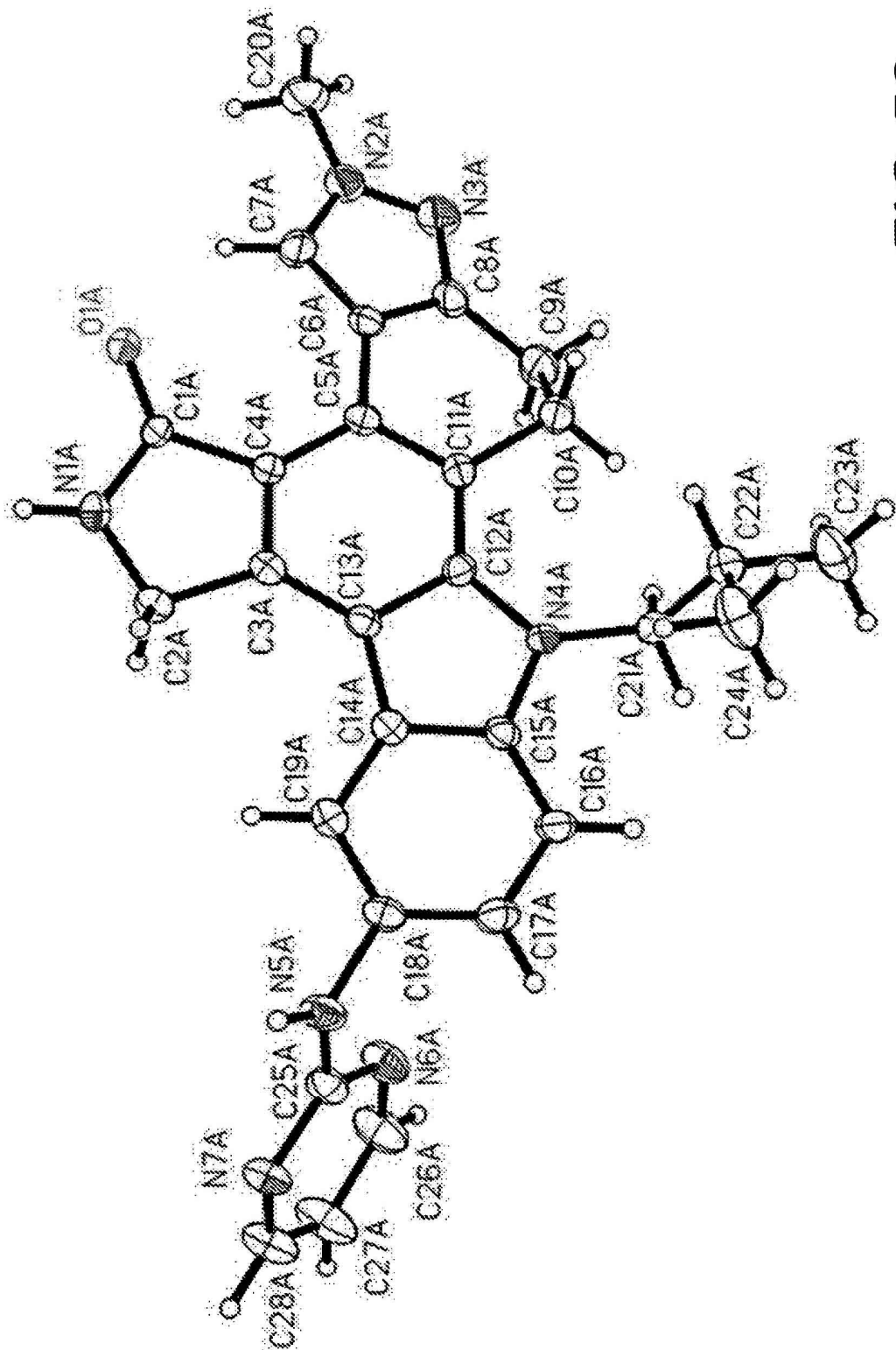
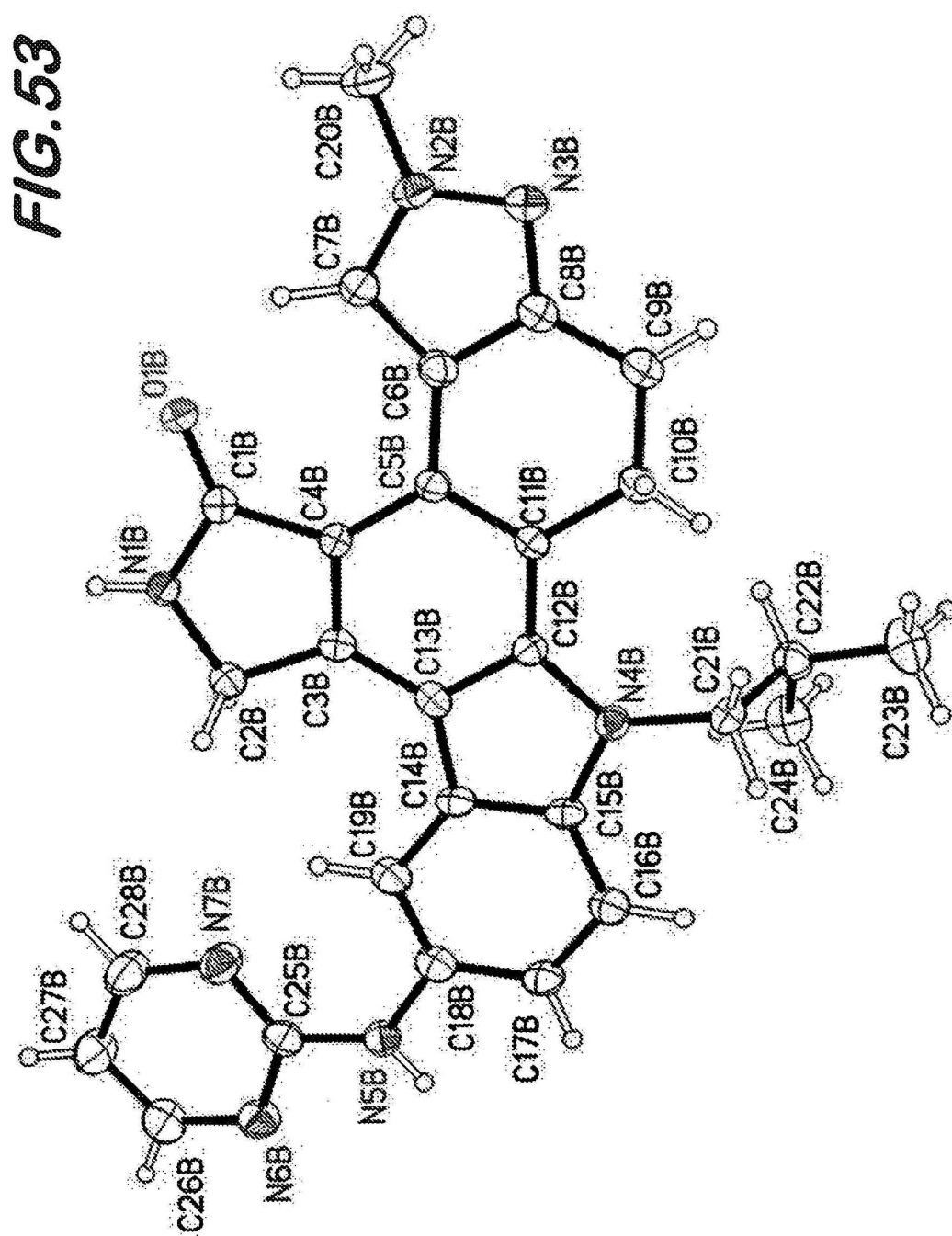


FIG.52



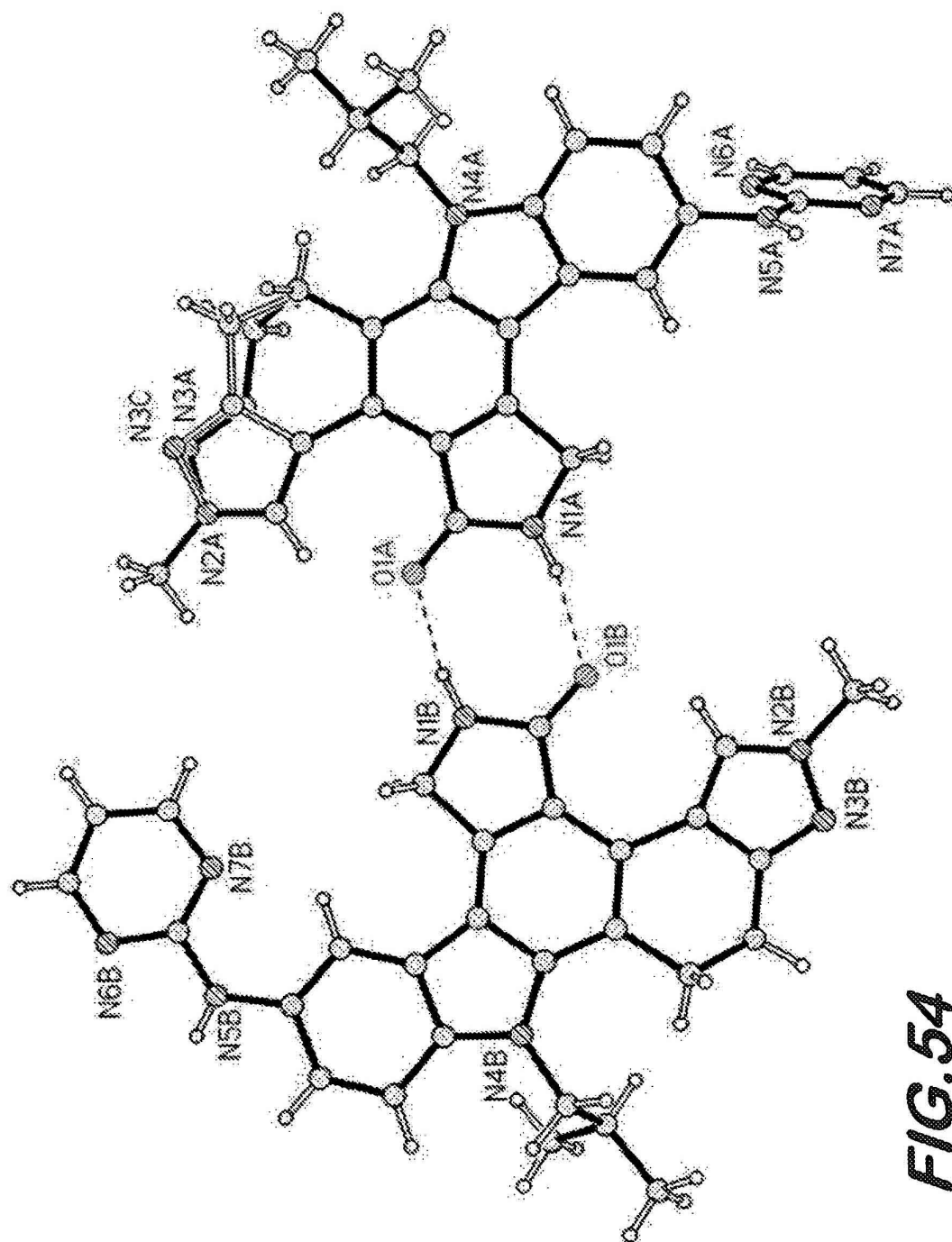


FIG.54

