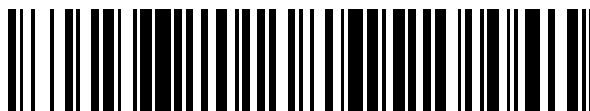


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 040**

51 Int. Cl.:

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010** **E 10775401 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015** **EP 2429529**

54 Título: **Formas sólidas y procedimiento de preparación**

30 Prioridad:

12.05.2009 US 177483 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2015

73 Titular/es:

CORCEPT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
149 Commonwealth Drive
Menlo Park, CA 94025, US

72 Inventor/es:

CLARK, ROBIN y
FRY, DOUG

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 531 040 T3

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

DESCRIPCIÓN

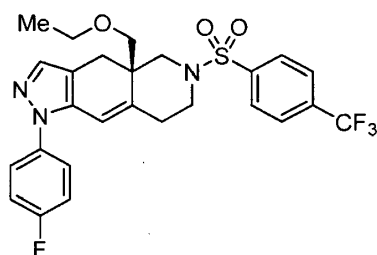
Formas sólidas y procedimiento de preparación

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad para la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 61/177.483, presentada el 13 de Mayo de 2009.

10 Antecedentes de la invención

El (R)-4a-etoximetil-1-(4-fluoro-fenil)-6-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H,1,2,6-triazaciclopenta[b]naftaleno (en adelante Compuesto 1) fue publicado anteriormente por Clark et al., en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2008, 18, 1312-1317, y tiene la siguiente estructura:



El compuesto 1 es un miembro de una clase de compuestos útiles para la modulación de cortisol por antagonistas del receptor de glucocorticoides (GR). Se ha encontrado que uno de tales antagonista de GR conocidos, la mifepristona, es un agente anti-glucocorticoide eficaz en seres humanos (Bertagna (1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25). La mifepristona se une al GR con alta afinidad, con una constante de disociación (K_d) de 10^{-8} M (Cadepond (1997) Annu. Rev. Med. 48:129).

El aumento de los niveles de cortisol se han encontrado en pacientes con algunas formas de enfermedades psiquiátricas (Krishnan (1992) Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 16:913-920). Por ejemplo, algunos individuos deprimidos pueden ser sensibles a tratamientos que bloquean el efecto del cortisol, por ejemplo mediante la administración de antagonistas de GR (Van Look (1995) Human Reproduction Update 1:19-34). En un estudio, un paciente con depresión secundaria al síndrome de Cushing (hiperadrenocorticismo) fue sensible a una dosis alta, hasta 1400 mg por día, de antagonista de GR mifepristona (Nieman (1985) J. Clin. Endocrinol. Metab. 61:536). En otro estudio en el que se utilizó mifepristona para tratar el síndrome de Cushing se encontró que mejoraba las condiciones de los pacientes, incluyendo su estado psiquiátrico (Chrousos, págs. 273-284, En: Baulieu, ed. The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. Plenum Press, New York (1989), Sartor (1996) Clin. Obstetric and Gynecol. 39:506-510).

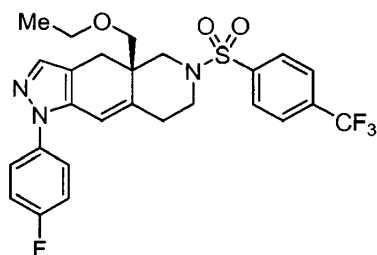
La psicosis también se ha asociado con el síndrome de Cushing (Gerson (1985) Can. J. Psychiatry 30: 223-224; Saad (1984) Am. J. Med. 76: 759-766). La mifepristona se ha utilizado para tratar trastornos psiquiátricos agudos secundarios al síndrome de Cushing. Un estudio demostró que una dosis relativamente alta de mifepristona (400 a 800 mg por día) era útil para revertir rápidamente la psicosis aguda en pacientes con Síndrome de Cushing grave debido a cánceres suprarrenales y secreción ectópica de ACTH de cáncer de pulmón (Van der Lely (1991) Ann. Intern. Med. 114:143; Van der Lely (1993) Pharmacy World & Science 15:89-90; Sartor (1996) más arriba).

El tratamiento de la depresión mayor psicótica y otras afecciones y enfermedades utilizando el compuesto 1 se haría más fácil si el compuesto 1 se pudiera administrar en una forma sólida. Las formas sólidas ofrecen varias ventajas sobre las formas oleosas y gomosas de los compuestos, tales como la facilidad de manipulación, la solubilidad, la formulación con excipientes farmacéuticos en formas de dosificación sólidas, entre otros. Preparaciones anteriores del compuesto 1, y sus derivados, sin embargo, han sido incapaces de producir formas sólidas del compuesto 1. Véase Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2008, 18, 1312-1317, y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 10/591.884 (presentada el 7 de Mayo de 2007 y publicada el 6 de Diciembre de 2007 como Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2007/0281928).

Lo que se necesita es una forma sólida del compuesto 1, y un método para preparar la forma sólida. Sorprendentemente, la presente invención satisface esta y otras necesidades.

Breve resumen de la invención

En una realización, la presente invención proporciona una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I:



(I).

En otra realización, la presente invención proporciona un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I. En una etapa, el método implica disolver el compuesto de Fórmula I en un disolvente de acetona, metanol, etanol, 2-propanol o 2-metoxietanol, para preparar una primera disolución. En otra etapa, el método implica poner en contacto la primera disolución con agua, en donde la razón de disolvente a agua es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 (vol/vol), precipitando de ese modo el compuesto de Fórmula I.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I, comprendiendo el método disolver el compuesto de Fórmula I en 1,4-dioxano, para preparar una primera disolución; y poner en contacto la primera disolución con heptano, en donde la razón de 1,4-dioxano a heptano es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (vol/vol), precipitando de ese modo el compuesto de Fórmula I.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I, comprendiendo el método disolver el compuesto de Fórmula I en *tert*-butil metil éter, para preparar una primera disolución; y poner en contacto la primera disolución con heptano, para preparar una segunda disolución, en donde la razón de *tert*-butil metil éter a heptano es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (vol/vol); y enfriar la segunda disolución a menos de aproximadamente 0°C, precipitando así el compuesto de Fórmula I.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X del compuesto de Fórmula I, y demuestra que el compuesto de Fórmula I es amorfo.

La Figura 2 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto de Fórmula I.

La Figura 3 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto de Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

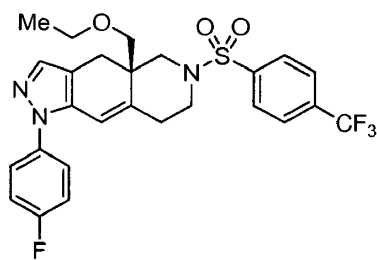
La presente invención proporciona una forma sólida amorfa del compuesto de Fórmula I, y los métodos para la preparación de la forma sólida amorfa. El compuesto de Fórmula I es conocido en la técnica anterior, pero no en forma sólida. Las formas sólidas de los compuestos son comunes y se pueden preparar por métodos de precipitación o cristalización que utilizan sistemas disolventes individuales o binarios conocidos por los expertos en la técnica. Se puede utilizar una variedad de sistemas disolventes para preparar las formas amorfas o cristalinas de un compuesto. En algunos casos, tal como con el compuesto de Fórmula I, un compuesto no forma fácilmente una forma amorfa o una forma cristalina, y puede requerir una amplia experimentación para identificar un sistema disolvente y las condiciones para la preparación de la forma amorfa o cristalina.

Debido a que el compuesto de Fórmula I no forma fácilmente una forma amorfa o cristalina, se llevó a cabo una amplia experimentación con una variedad de métodos y sistemas disolventes para preparar una forma sólida del compuesto de Fórmula I. Algunos de los métodos sometidos a ensayo utilizaron un sistema disolvente único de diclorometano, clorobenceno, tolueno, anisol, heptano, 1,4-dioxano, *tert*-butil metil éter, acetato de butilo, acetato de isopropilo, acetato de etilo, metil isobutil cetona, metil etil cetona, acetona, etanol, metanol, 2-butanol, 1 butanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, y nitrometano. Utilizando dos concentraciones diferentes para cada sistema disolvente, el compuesto de Fórmula I se disolvió en el disolvente y se sometió a ciclos de calor/frío entre la temperatura ambiente y 50°C (ciclos de 8 horas) durante 24 horas, seguido de enfriamiento a 4°C durante 24 horas, y enfriamiento a -20°C durante otras 24 horas. Ninguno de los sistemas disolventes individuales proporcionó una forma sólida del compuesto de Fórmula I.

También se sometieron a ensayo sistemas disolventes binarios para la preparación de una forma sólida del compuesto de Fórmula I. Utilizando los disolventes enumerados anteriormente, excepto el agua y el heptano, el compuesto de Fórmula I se disolvió, y el agua, el heptano o el ciclohexano se añadieron como antidisolvente para reducir la solubilidad del compuesto de Fórmula I en la mezcla disolvente. Se identificaron varios sistemas disolventes binarios que proporcionaron una forma sólida: metanol/agua, etanol/agua, 2-propanol/agua y 2-

metoxietanol/agua. Muchos sistemas disolventes sometidos a ensayo no pudieron proporcionar una forma sólida amorfa del compuesto de Fórmula I. Sorprendentemente, mientras que 2-propanol/agua proporcionó una forma sólida amorfa del compuesto de Fórmula I, 1-propanol/agua no lo hizo. Además, 1-butanol/agua y 2-butanol/agua no proporcionaron una forma sólida amorfa del compuesto de Fórmula I. La combinación disolvente también puede ser sometida a enfriamiento de la temperatura ambiente a -10°C a 0,1°C/minuto y manteniendo a -10°C o -20°C. Por ejemplo, el sistema disolvente binario de *terc*-butil metil éter/heptano proporcionó una forma sólida amorfa del compuesto de Fórmula I enfriando a -20°C.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I:



En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X, sustancialmente como el representado en la Figura 1. El análisis mediante análisis termogravimétrico (TGA) demuestra una pérdida de peso para el compuesto de Fórmula I de aproximadamente 10% después del calentamiento a 40-45°C, sin pérdida de peso adicional hasta aproximadamente 150°C (véase la Figura 2). El análisis mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostró un pico endotérmico para la forma sólida amorfa del compuesto de Fórmula I a aproximadamente 66°C (véase la Figura 3).

Las formas sólidas amorfas del compuesto de Fórmula I se pueden preparar por medio de una variedad de métodos. En algunas realizaciones, las formas sólidas amorfas se pueden preparar disolviendo el compuesto de Fórmula I en un buen disolvente a una temperatura elevada para elaborar una disolución saturada, y a continuación dejando que la disolución se enfríe de manera que el compuesto de Fórmula I salga de la disolución para formar un precipitado.

Alternativamente, formas sólidas amorfas del compuesto de Fórmula I se pueden preparar disolviendo el compuesto de Fórmula I en un buen disolvente, y a continuación añadiendo un antidisolvente al buen disolvente. El antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto de Fórmula I no es soluble o es poco soluble, de tal manera que la solubilidad del compuesto de Fórmula I en la mezcla del buen disolvente y el antidisolvente se reduce hasta el punto de que el compuesto de Fórmula I sales de la disolución. Los disolventes útiles para disolver el compuesto de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, clorobenceno, tolueno, anisol, 1,4-dioxano, *terc*-butil metil éter, acetato de butilo, acetato de isopropilo, acetato de etilo, metil isobutil cetona, metil etil cetona, acetona, etanol, metanol, 2-butanol, 1-butanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, nitrometano, ácido acético, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metilpirrolidinona. Son útiles otros buenos disolventes.

Los antidisolventes útiles en el método descrito en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, un disolvente polar aprótico, un alquilo C₅-C₁₀ y un cicloalquilo C₅-C₁₀. Los disolventes próticos polares útiles como antidisolvente incluyen, pero no se limitan a, agua. Un alquilo C₅-C₁₀ útil como antidisolvente incluye, pero no se limita a, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, y sus isómeros. El alquilo C₅-C₁₀ puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado. El antidisolvente puede ser también un cicloalquilo C₅-C₁₀ tal como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano y ciclodecano. El cicloalquilo C₅-C₁₀ puede estar parcial o completamente saturado o insaturado. Otros disolventes son útiles como antidisolvente.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I. En una etapa, el método implica disolver el compuesto de Fórmula I en un disolvente de acetona, metanol, etanol, 2-propanol o 2-metoxietanol, para preparar una primera disolución. En otra etapa, el método implica poner en contacto la primera disolución con agua, en donde la razón de disolvente a agua es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 (vol/vol), precipitando así el compuesto de Fórmula I. En otras realizaciones, el disolvente es metanol, etanol, 2-propanol o 2-metoxietanol. En algunas otras realizaciones, el disolvente es metanol, etanol o 2-propanol. En otras realizaciones más, el disolvente es etanol.

La razón de disolvente a anti-disolvente puede ser cualquier razón útil. En algunas realizaciones, la razón de disolvente a anti-disolvente es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 (vol/vol). En algunas otras realizaciones, la razón de disolvente a anti-disolvente es de aproximadamente 1:1 (vol/vol). En otras realizaciones más, la razón de disolvente a anti-disolvente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (vol/vol). En otras realizaciones más, la razón de disolvente a anti-disolvente es de aproximadamente 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, o aproximadamente 1:5 (vol/vol).

En algunas realizaciones, se añade el anti-disolvente a la primera disolución. En otras realizaciones, se añade la primera disolución al antidisolvente. Cuando se añade la primera disolución al antidisolvente, el antidisolvente se puede agitar vigorosamente y la primera disolución se añade gota a gota para precipitar el compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, cuando el antidisolvente es agua, la primera disolución puede añadirse al agua .

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I. En una etapa, el método implica disolver el compuesto de Fórmula I en 1,4-dioxano, para preparar una primera disolución. En otra etapa, el método implica poner en contacto la primera disolución con heptano, en donde la razón de 1,4-dioxano a heptano es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (vol/vol), precipitando así el compuesto de Fórmula I.

En algunas otras realizaciones, la presente invención proporciona un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I usando un sistema disolvente binario de *terc*-butil metil éter y heptano. En una etapa, el método implica disolver el compuesto de Fórmula I en *terc*-butil metil éter, para preparar una primera disolución. En otra etapa, el método implica poner en contacto la primera disolución con heptano, para preparar una segunda disolución, en donde la razón de *terc*-butil metil éter a heptano es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (vol/vol). El método también implica el enfriamiento de la segunda disolución a menos de aproximadamente 0°C, precipitando así el compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones, la segunda disolución se enfría a aproximadamente -20°C. Otras temperaturas son útiles para la preparación de formas sólidas amorfas del compuesto de Fórmula I. La segunda disolución se puede enfriar mediante cualquier período de tiempo adecuado. En algunas realizaciones, el enfriamiento puede ser durante varios minutos o una hora. En otras realizaciones, el enfriamiento puede ser durante varias horas, o hasta un día. En otras realizaciones más, el enfriamiento puede ser durante varios días, tal como 1, 2, 3, 4, 5, o más días.

Después de la precipitación, la forma sólida del compuesto de Fórmula I se aísla mediante filtración y se seca.

I. Ejemplos

Ejemplo 1: Precipitación de Fórmula I a partir de mezclas disolventes individuales

El compuesto de Fórmula I se disolvió en el disolvente y se sometió a ciclos de calor/frío entre la temperatura ambiente y 50°C (ciclos de 8 horas) durante 24 horas, seguido de enfriamiento a 4°C durante 24 horas, y enfriamiento a -20°C durante otras 24 horas.

Tabla 1. Precipitación a partir de mezclas disolventes individuales

Disolvente	Producto I ¹	Producto II ²
Diclorometano	Solución Clara	Aceite
Clorobenceno	Solución Clara	Aceite
Tolueno	Solución Clara	Aceite
Anisol	Solución Clara	Aceite
Heptano	Goma	-
1,4-Dioxano	Solución Clara	Aceite
<i>Terc</i> -Butil metil éter ²	Solución Clara	Aceite
Acetato de butilo	Solución Clara	Aceite
Acetato de isopropilo	Solución Clara	Aceite
Acetato de etilo	Solución Clara	Aceite
Metil isobutil cetona	Solución Clara	Aceite
Metil etil cetona	Solución Clara	Aceite
Acetona	Solución Clara	Aceite
Etanol	Solución Clara	Aceite
Metanol	Solución Clara	Cristal
2-Butanol	Solución Clara	Aceite

Disolvente	Producto I ¹	Producto II ²
1-Butanol	Solución Clara	Aceite
1-propanol	Solución Clara	Aceite
2-propanol	Solución Clara	Aceite
2-metoxietanol	Solución Clara	Aceite
Acetonitrilo	Solución Clara	Aceite
Tetrahidrofurano	Solución Clara	Aceite
Agua	Goma	-
Nitrometano	Solución Clara	Aceite

¹La concentración es de 25-30 mg/0,5 ml. La concentración es de 25-30 mg/0,1 ml. El procedimiento también implicó sonicación a temperatura ambiente durante 10 minutos y la evaporación del disolvente.

Ejemplo 2: Precipitación de Fórmula I a partir de mezclas de disolvente:antidisolvente

- 5 La Fórmula I se disolvió en un disolvente adecuado a temperatura ambiente. Se añadió un anti-disolvente a la razón adecuada, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente (a menos que se disponga otra cosa). Cualquier sólido que se formó se aisló por filtración y se secó.

Tabla 2. Precipitación en mezclas de alcohol:antidisolvente

Disolvente	Antidisolvente	Razón de Disolvente:Antidisolvente	Producto ¹
Metanol	Agua	1:1	Precipitado
Metanol	Agua	10:1	No precipitado
Etanol	Agua	1:1	Precipitado
Etanol	Agua	10:1	No precipitado
Etanol	Ciclohexano ²	1:2	No precipitado
1-propanol	Agua	1:1	No precipitado
1-propanol	Agua	10:1	No precipitado
1-propanol	Ciclohexano ²	1:2	No precipitado
2-propanol	Agua	1:1	Precipitado
2-propanol	Agua	10:1	No precipitado
1-Butanol	Agua	2:1	No precipitado
2-Butanol	Agua	2:1	No precipitado
2-metoxietanol	Agua	1:1	Precipitado
2-metoxietanol	Agua	10:1	No precipitado
2-metoxietanol	Ciclohexano ²	1:2	No precipitado

¹Cualquier precipitado formado es un precipitado amorfo. Enfriamiento de la temperatura ambiente a -10°C a 0,1°C/minuto y mantenimiento a -10°C durante cuatro días.

10

Tabla 3. Precipitación en mezclas de disolvente:antidisolvente

Disolvente	Antidisolvente	Razón de Disolvente:Antidisolvente	Producto ¹
Diclorometano	Heptano	1:2	No precipitado
Clorobenceno	Heptano	1:2	No precipitado
Tolueno	Heptano	1:2	No precipitado
Anisol	Heptano	1:2	No precipitado

Disolvente	Antidisolvente	Razón de Disolvente:Antidisolvente	Producto ¹
1,4-Dioxano	Heptano	1:2	Precipitado
<i>Terc</i> -Butil metil éter ²	Heptano	1:2	No precipitado
Acetato de butilo	Heptano	1:2	No precipitado
Acetato de isopropilo	Heptano	1:2	No precipitado
Acetato de etilo	Heptano	1:2	No precipitado
Metilisobutilcetona	Heptano	1:2	No precipitado
Metil etil cetona	Heptano	1:2	No precipitado
Acetona	Agua	1:1	Precipitado
Acetona	Agua	10:1	No precipitado
Acetonitrilo	Agua	1:2	No precipitado
Acetonitrilo	Agua	10:1	No precipitado
Tetrahidrofurano	Heptano	1:2	No precipitado
Nitrometano	Heptano	1:2	No precipitado
Ácido acético	Agua	1:3	No precipitado
Dimetilformamida	Agua	1:3	No precipitado
Dimetilsulfóxido	Agua	1:3	No precipitado
N-metilpirrolidinona	Agua	1:3	No precipitado

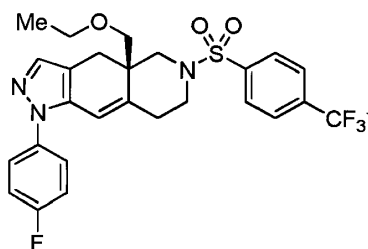
¹Cualquier precipitado formado es un precipitado amorfo. ²Después de enfriar a -20°C durante 5 días, se formó un precipitado amorfo.

Ejemplo 3: Precipitación de Fórmula I en etanol/agua

- La precipitación se realizó en atmósfera de nitrógeno. Un matraz de reacción con camisa de 22-L con deflectores equipado con agitador superior, termopar, embudo de adición, y HTU de Julabo se aclaró con una mezcla de 1 L de agua y 0,25 L de etanol antes de su uso. El agua se cargó en el matraz y se agitó, con el punto de ajuste de Julabo a 20,0°C. El compuesto purificado de Fórmula I a partir del bulbo del rotavapor (381,1 g) se disolvió en etanol (4,0 L), y la disolución se filtró a través de un tapón de lana de vidrio enjuagado en una botella Pyrex enjuagada. El bulbo del rotavapor y el embudo se lavaron con etanol (0,3 L). La disolución se mezcló, y a continuación se transfirió (en porciones de 500 ml) al embudo de adición. La disolución se añadió en un chorro fino durante 1 h 48 min a agua vigorosamente agitada, generando un precipitado de color blanco. La temperatura se mantuvo entre 21 y 25°C durante la adición del compuesto de Fórmula I. La botella Pyrex vacía se enjuagó con etanol (50 ml), y el enjuague se añadió al embudo de adición y a continuación al matraz. La suspensión de color blanco se agitó a 20-25°C durante 78 min. El sólido se aisló por medio de filtración al vacío en un embudo de cristal poroso medio; la torta se quebró y se contrajo. El matraz se enjuagó con agua/etanol 4:1 (1900 mL) y los enjuagues se añadieron al embudo. Se eliminaron los licores de la torta, a continuación ésta se trasladó a bandejas de secado Pyrex, y los grumos se disolvieron. Las bandejas se colocaron en hornos de secado al vacío mantenidas a 40-50°C, bajo un barrido de nitrógeno hasta un peso constante. Se aislaron 364 g del compuesto de Fórmula I.

REIVINDICACIONES

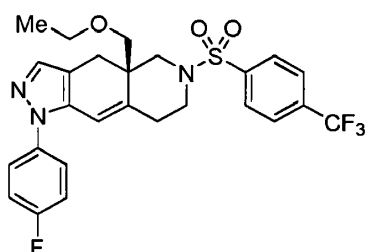
1. Forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I:



(I).

2. La forma sólida amorfa de la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X, sustancialmente como se representa en la Figura 1.

3. Un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I:



(I)

comprendiendo el método:

disolver el compuesto de Fórmula I en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetona, metanol, etanol, 2-propanol y 2-metoxietanol, para preparar una primera disolución; y poner en contacto la primera disolución con agua, en donde la razón de disolvente a agua es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 (vol/vol), precipitando de ese modo el compuesto de Fórmula I.

4. El método de la reivindicación 3, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol y 2-metoxietanol.

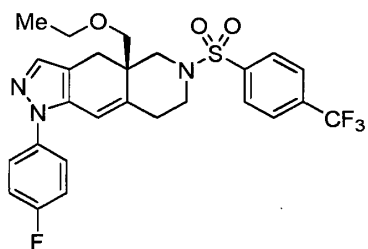
5. El método de la reivindicación 4, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol y 2-propanol.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el disolvente es etanol.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la primera disolución se añade al agua.

8. El método de la reivindicación 3, en donde la razón de disolvente a agua es de aproximadamente 1: 1 (vol/vol).

9. Un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I:



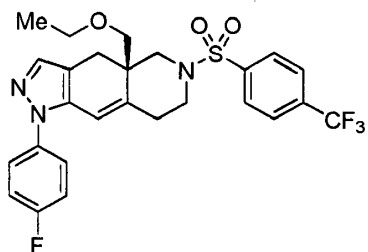
(I)

comprendiendo el método:

disolver el compuesto de Fórmula I en 1,4-dioxano, para preparar una primera disolución; y

poner en contacto la primera disolución con heptano, en donde la razón de 1,4-dioxano a heptano es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (vol/vol), precipitando de ese modo el compuesto de Fórmula I.

- 5 10. Un método de preparación de una forma sólida amorfa de un compuesto de Fórmula I:



(I)

comprendiendo el método:

- 10 disolver el compuesto de Fórmula I en *tert*-butil metil éter, para preparar una primera disolución; y
poner en contacto la primera disolución con heptano, para preparar una segunda disolución, en donde la razón de *tert*-butil metil éter a heptano es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (vol/vol); y
enfriar la segunda disolución a menos de aproximadamente 0°C, precipitando de ese modo el compuesto de Fórmula I.

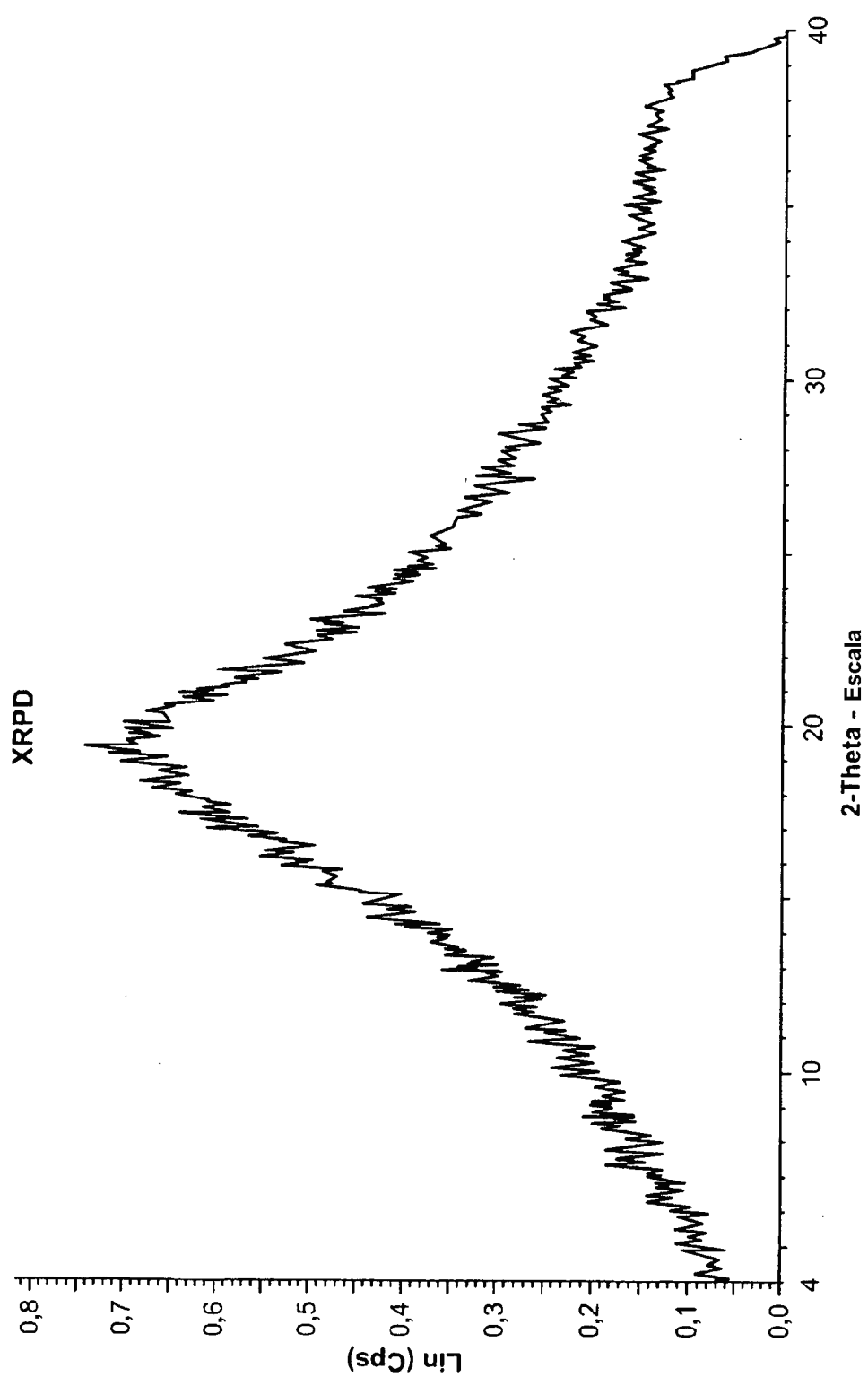


FIG. 1

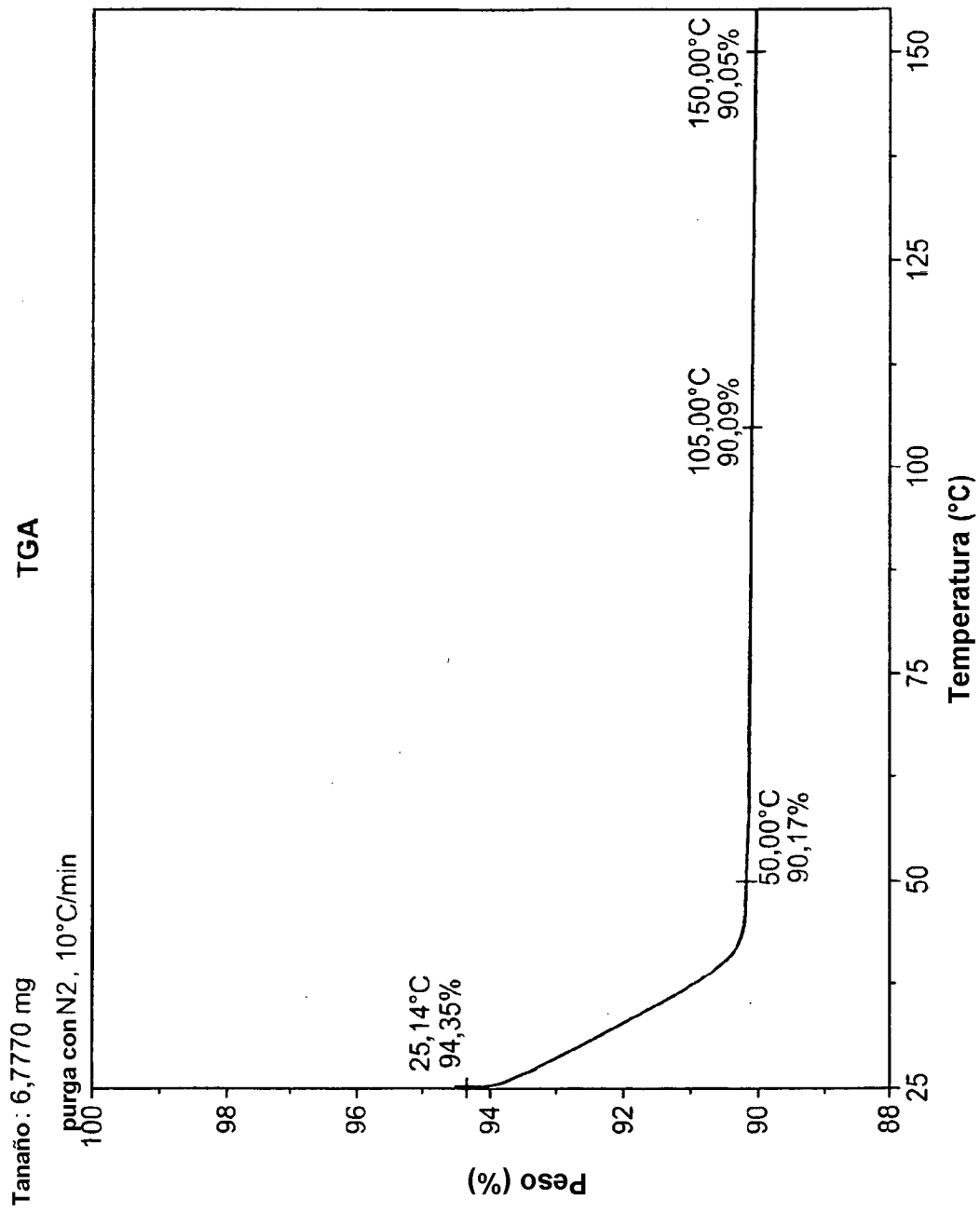


FIG. 2

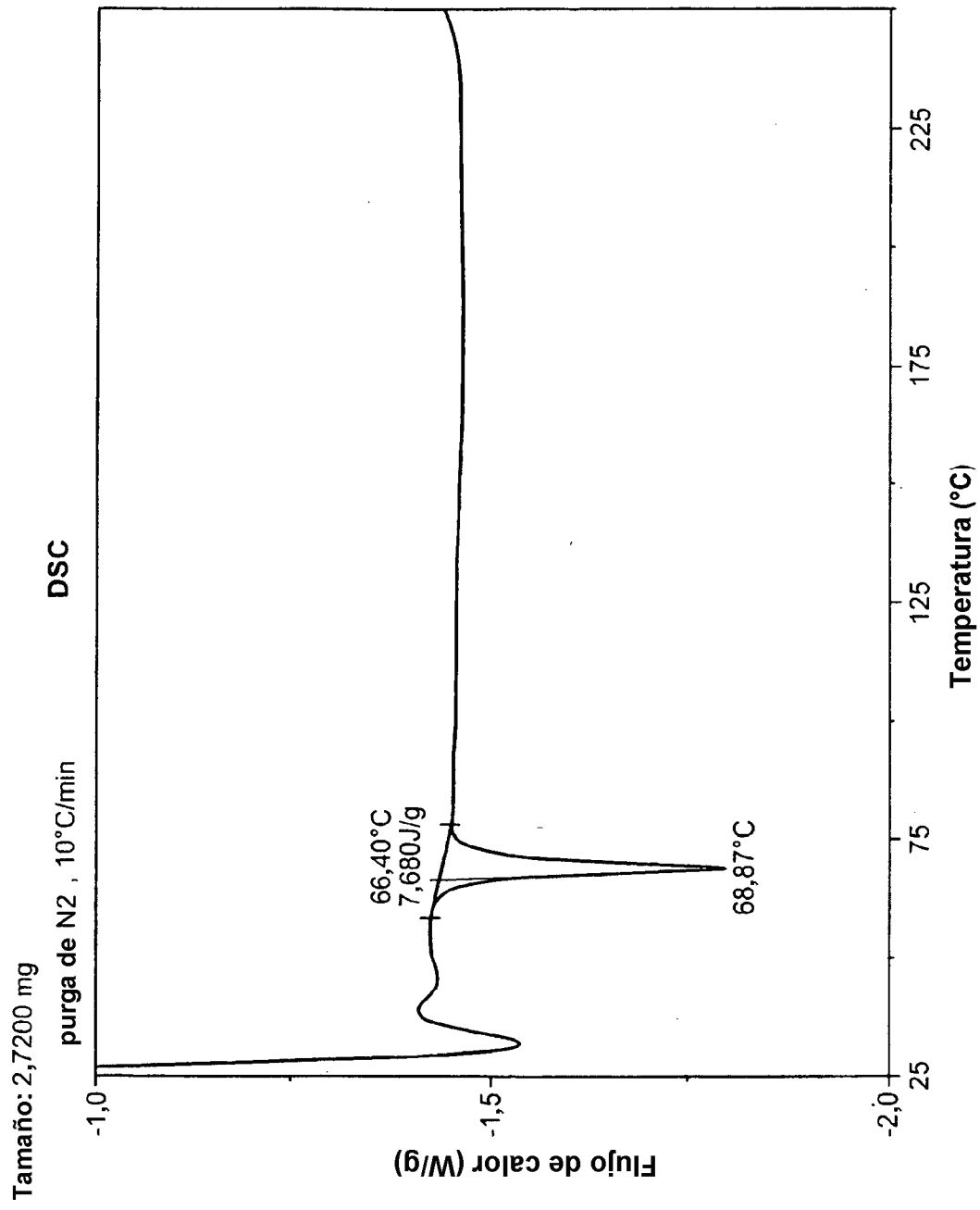


FIG. 3