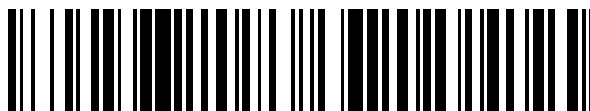


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 652**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2010 E 10750210 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2470540**

54 Título: **Nuevas formas de un compuesto multicíclico**

30 Prioridad:

26.08.2009 US 237180 P

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

01.06.2016

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 Moores Road
Frazer, Pennsylvania 19355, US**

72 Inventor/es:

**BIERLMAIER, STEPHEN;
CHRISTIE, MICHAEL;
COURVOISIER, LAURENT;
FIELD, R. SCOTT;
HALTIWANGER, R. CURTIS;
HE, LINLI;
JACOBS, MARTIN J.;
KRESS, MICHAEL;
MCKEAN, ROBERT E.;
MOWREY, DALE R.;
PETRAITIS, JOSEPH y
YAZDANIAN, MEHRAN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 572 652 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 multicíclico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que contienen nuevas formas de un compuesto multicíclico (de aquí en lo adelante mencionado como Compuesto I) y composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I.

10

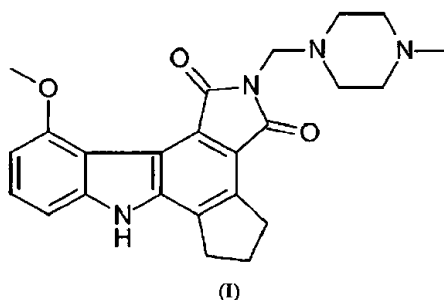
Antecedentes de la invención

Los ingredientes farmacéuticos activos (API) pueden prepararse en una variedad de formas diferentes, por ejemplo, derivados químicos, solvatos, hidratos, cocristales, o sales. Los API pueden ser también amorfos, pueden tener diferentes polimorfos cristalinos, o pueden existir en diferentes estados de solvatación o hidratación. Cuando se varía la forma de un API, es posible variar las propiedades físicas de este. Por ejemplo, los polimorfos cristalinos típicamente tienen diferentes solubilidades de manera que un polimorfo más estable termodinámicamente es menos soluble que un polimorfo menos estable termodinámicamente. Los polimorfos pueden diferir, además, en propiedades tales como estabilidad, biodisponibilidad, morfología, presión de vapor, densidad, color, y compresibilidad. En consecuencia, la variación del estado cristalino de un API es una de las muchas maneras de modular las propiedades físicas y farmacológicas de este.

La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP, denominada además poli(ADP-ribosa) sintetasa, o PARS) es una enzima nuclear que cataliza la síntesis de cadenas de poli(ADP-ribosa) a partir de NAD^+ en respuesta a interrupciones del ADN monocatenario como parte del proceso de reparación del ADN (de Murcia, G; de Murcia, J.M. Poly(ADP-ribose) polymerase: a molecular nick-sensor. Trends Biochem. Sci. 1994,19,172-176; Alvarez-Gonzalez, R.; Pacheco-Rodriguez, G.; Mendoza-Alvarez, H. Enzymology of ADP-ribose polymer synthesis. Mol. Cell. Biochem. 1994, 138, 33). Se ha planteado la hipótesis que pequeñas moléculas inhibitoras de PARP pueden desempeñar una función potencial en el tratamiento terapéutico de trastornos neurodegenerativos, cánceres, y otras enfermedades relacionadas con PARP y quinasas.

Un compuesto inhibidor específico de PARP, que tiene la designación química 4,5,6,7-tetrahidro-11-metoxi-2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1*H*-ciclopenta[α]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-1,3(2*H*)-diona puede tener utilidad en el tratamiento de tumores de mama y ovarios y junto con la quimioterapia o la radioterapia para el tratamiento de otros cánceres resistentes a fármacos. Este compuesto se representa por la siguiente Fórmula (I):

40



45

y de aquí en lo adelante se menciona como "Compuesto I". Los documentos de patentes U.S.7,122,679, WO2008/063644 y U.S. 2006/0276497 describen el Compuesto I y la utilidad de este.

Las diferentes formas del Compuesto I pueden tener diferentes puntos de fusión, solubilidades o velocidades de disolución; estas propiedades físicas, ya sean solas o en combinación, pueden afectar, por ejemplo, la biodisponibilidad. A la luz de los beneficios potenciales de las formas alternativas de los API, existe una necesidad de identificar y preparar formas alternativas del Compuesto I.

Sumario de la Invención

Se describen diversas formas del Compuesto I. Específicamente, en la presente descripción se describe un polimorfo de la forma cristalina anhidra (Forma Ao) y dos polimorfos de las formas monohidratadas cristalinas (HC₀ y HD₀). Se describen, además, composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de estas formas así como composiciones farmacéuticas que comprenden además una forma amorfa del Compuesto I (A_s). Se describen, además, composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de estas formas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en una variedad de maneras, que incluyen pero sin limitarse al mejoramiento de la actividad antitumoral de la radiación o de los agentes

quimioterapéuticos que dañan el ADN (Griffin, R.J.; Curtin, N.J.; Newell, D.R.; Golding, B.T.; Durkacz, B.W.; Calvert, A.H. The role of inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase as resistance-modifying agents in cancer therapy. *Biochemie* 1995, 77, 408).

5

Breve Descripción de las Figuras

La Fig. 1 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma A₀.

10 La Fig. 2 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma B₀.

La Fig. 3 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma HA₀.

La Fig. 4 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma HC₀.

15

La Fig. 5 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma HD₀.

La Fig. 6 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S2₀.

20 La Fig. 7 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S3₀.

La Fig. 8 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S4₀.

La Fig. 9 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S5₀.

25

La Fig. 10 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S6₀.

La Fig. 11 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S7₀.

30 La Fig. 12 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S9₀.

La Fig. 13 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S10₀.

La Fig. 14 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma S12₀.

35

La Fig. 15 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo con temperatura variable (VT-XRPD) de la Forma A₀.

La Fig. 16 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma A₀.

40

La Fig. 17 es un gráfico de isothermas regulares de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma A₀.

La Fig. 18 representa diagramas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma A₀ antes y después del análisis de sorción dinámica de vapor (DVS).

45

La Fig. 19 es un gráfico de isothermas irregulares de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma A₀.

La Fig. 20 es un espectro infrarrojo de la transformada de Fourier (FTIR) de la Forma A₀.

50 La Fig. 21 es un espectro de Raman de la Forma A₀.

La Fig. 22 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo con temperatura variable (VT-XRPD) de la Forma B₀.

La Fig. 23 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma B₀.

55

La Fig. 24 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma HA₀.

60 La Fig. 25 es un gráfico de isothermas de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma HA₀.

La Fig. 26 es un espectro infrarrojo de la transformada de Fourier (FTIR) de la Forma HA₀.

La Fig. 27 es un espectro de Raman de la Forma HA₀.

65

La Fig. 28 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma HC₀.

La Fig. 29 es un gráfico de isothermas regulares de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma HC₀.

5

La Fig. 30 representa diagramas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma HC₀ antes y después del análisis de sorción dinámica de vapor (DVS).

La Fig. 31 es un gráfico de isothermas irregulares de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma HC₀.

10

La Fig. 32 es un espectro infrarrojo de la transformada de Fourier (FTIR) de la Forma HC₀.

La Fig. 33 es un espectro de Raman de la Forma HC₀.

15 La Fig. 34 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma HD₀.

La Fig. 35 es un gráfico de isothermas regulares de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma HD₀.

20 La Fig. 36 representa diagramas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma HD₀ antes y después del análisis de sorción dinámica de vapor (DVS).

La Fig. 37 es un gráfico de isothermas irregulares de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma HD₀.

25 La Fig. 38 es un espectro infrarrojo de la transformada de Fourier (FTIR) de la Forma HD₀.

La Fig. 39 es un espectro de Raman de la Forma HD₀.

La Fig. 40 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S2₀.

30

La Fig. 41 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S3₀.

35 La Fig. 42 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S4₀.

La Fig. 43 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S5₀.

40

La Fig. 44 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S6₀.

La Fig. 45 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S7₀.

45

La Fig. 46 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S9₀.

50 La Fig. 47 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S10₀.

La Fig. 48 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un termograma de un análisis termogravimétrico (TGA) superpuestos de la Forma S12₀.

55

La Fig. 49 representa una superposición de los patrones de los diagramas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma A₀ después de triturar.

La Fig. 50 representa una superposición de los patrones de diagramas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma HC₀ y HD₀ después de triturar durante 15 minutos.

60

La Fig. 51 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma HC₀ y HD₀ después de triturar durante 15 minutos.

65

Descripción detallada de la invención

Ahora se ha encontrado la existencia de un número de formas del Compuesto I. La preparación y descripción de estas formas se describe en la presente descripción. Los datos espectrales relacionados con estas formas se muestran en las Figs. 1-51.

Más específicamente, se ha encontrado la existencia de un número de diferentes formas físicas del Compuesto I. Se han descubierto dos polimorfos de las formas cristalinas anhidras del Compuesto I (Formas A₀ y B₀), y tres polimorfos de las formas cristalinas monohidratadas (HA₀, HC₀ y HD₀). Las letras A y B se asignaron para estas formas anhidras e hidratos, donde la H delante denota específicamente las formas hidratadas. El subíndice '0' se asignó adicionalmente para identificar las formas básicas libres. Adicionalmente, en la presente descripción se describen nueve solvatos del Compuesto I (S2₀, S3₀, S4₀, S5₀, S6₀, S7₀, S9₀, S10₀ y S12₀). Se describen, además, composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de estas formas, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden además una forma amorfa del Compuesto I (A_S).

Los picos de XRPD representativos para la Forma A₀ se enumeran en la Tabla 1 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma A₀ se muestra en la Figura 1.

Tabla 1: Picos de XRPD de la Forma A₀

Pico núm.	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	4.32	20.42	100
2	6.07	14.55	99
3	8.55	10.34	79
4	9.54	9.26	44
5	12.07	7.33	69
6	12.78	6.92	31
7	13.48	6.56	11
8	15.37	5.76	80
9	18.09	4.90	40
10	19.09	4.65	17
11	23.77	3.74	5
12	24.16	3.68	7
13	24.54	3.62	6
14	27.41	3.25	7

Los picos de XRPD representativos para la Forma B₀ se enumeran en la Tabla 2 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma B₀ se muestra en la Figura 2.

Tabla 2: Picos de XRPD de la Forma B₀

Pico núm.	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7.16	12.33	36
2	7.89	11.20	100
3	10.55	8.38	6
4	10.77	8.21	22
5	15.81	5.60	7

(Continúa)

Pico núm.	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
6	16.54	5.35	28
7	18.53	4.78	6
8	19.27	4.60	9
9	21.20	4.19	18
10	24.04	3.70	6
11	24.61	3.62	17
12	24.65	3.61	16

Los picos de XRPD representativos para la Forma HA₀ se enumeran en la Tabla 3 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma HA₀ se muestra en la Figura 3.

Tabla 3: Picos de XRPD de la Forma HA₀

Pico núm.	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7.59	11.64	100
2	15.12	5.85	7.88
3	16.06	5.52	6.36
4	17.94	4.94	5.41
5	23.89	3.72	7.95

Los picos de XRPD representativos para la Forma HC₀ se enumeran en la Tabla 4 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma HC₀ se muestra en la Figura 4.

Tabla 4: Picos de XRPD de la Forma HC₀

Pico núm.	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7.49	11.79	10.37
2	8.36	10.56	100
3	8.71	10.15	22.84
4	14.54	6.09	8.62
5	15.00	5.90	12.97
6	15.46	5.73	5.78
7	16.48	5.37	7.79
8	16.69	5.31	14.92
9	17.39	5.10	31.23
10	18.73	4.73	9.00
11	19.79	4.48	8.55
12	20.69	4.29	7.10
13	23.36	3.81	5.86
14	23.53	3.78	5.43

(Continúa)

5

Pico núm.	Ángulo [$^{\circ}2$ Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
15	24.59	3.62	43.43
16	25.42	3.50	13.96
17	26.04	3.42	5.27

10

Los picos de XRPD representativos para la Forma HD₀ se enumeran en la Tabla 5 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma HD₀ se muestra en la Figura 5.

15

Tabla 5: Picos de XRPD de la Forma HD₀

Pico núm.	Ángulo [$^{\circ}2$ Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7.60	11.62	100
2	8.99	9.83	5.05
3	15.16	5.84	11.66

20

25

Los picos de XRPD representativos para la Forma S2₀ se enumeran en la Tabla 6 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S2₀ se muestra en la Figura 6.

Tabla 6: Picos de XRPD de la forma S2₀

Pico núm.	Ángulo [$^{\circ}2$ Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	8.56	10.32	58.9
2	9.80	9.02	58.8
3	10.62	8.32	26.8
4	11.04	8.01	54.2
5	12.68	6.98	31.8
6	14.64	6.04	61.0
7	16.07	5.51	81.0
8	17.18	5.16	37.5
9	17.23	5.14	43.7
10	19.75	4.49	50.9
11	22.24	3.99	100.0
12	23.02	3.86	99.5
13	23.31	3.81	22.8
14	27.06	3.29	55.8
15	27.85	3.20	42.6

30

35

40

45

50

55

Los picos de XRPD representativos para la Forma S3₀ se enumeran en la Tabla 7 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S3₀ se muestra en la Figura 7.

60

Tabla 7: Picos de XRPD de la Forma S3₀

Pico número	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	6.70	13.19	54.7
2	7.61	11.61	12.5
3	8.67	10.19	100.0
4	10.29	8.59	13.3
5	11.57	7.64	16.7
6	13.36	6.62	23.3
7	15.02	5.89	11.7
8	16.80	5.27	30.8
9	16.85	5.26	22.1
10	17.33	5.11	7.1
11	25.20	3.53	7.1

Los picos de XRPD representativos para la Forma S4₀ se enumeran en la Tabla 8 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S4₀ se muestra en la Figura 8.

Tabla 8: Picos de XRPD de la Forma S4₀

Pico número	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7.95	11.12	9.3
2	8.42	10.49	100.0
3	8.60	10.28	21.9
4	13.92	6.36	17.4
5	17.20	5.15	14.1
6	21.07	4.21	5.9
7	21.30	4.17	6.4
8	24.46	3.64	17.3

Los picos de XRPD representativos para la Forma S5₀ se enumeran en la Tabla 9 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S5₀ se muestra en la Figura 9.

Tabla 9: Picos de XRPD de la Forma S5₀

Pico número	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	4.46	19.80	28.9
2	7.67	11.51	100.0
3	8.86	9.97	31.3
4	11.71	7.55	14.5

Los picos de XRPD representativos para la Forma S6₀ se enumeran en la Tabla 10 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S6₀ se muestra en la Figura 10.

Tabla 10: Picos de XRPD de la Forma S6₀

Pico número	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	8.36	10.57	19.7
2	8.68	10.18	100.0
3	11.10	7.97	46.3
4	15.42	5.74	15.7
5	16.21	5.46	21.6
6	16.94	5.23	33.2
7	17.25	5.14	14.7
8	17.39	5.10	29.0
9	23.31	3.81	71.4
10	26.27	3.39	23.7

Los picos de XRPD representativos para la Forma S7₀ se enumeran en la Tabla 11 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S7₀ se muestra en la Figura 11.

Tabla 11: Picos de XRPD de la Forma S7₀

Pico número	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	4.50	19.62	35.4
2	7.70	11.47	100.0
3	8.90	9.93	42.3
4	11.76	7.52	15.6

Los picos de XRPD representativos para la Forma S9₀ se enumeran en la Tabla 12 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S9₀ se muestra en la Figura 12.

Tabla 12: Picos de XRPD de la Forma S9₀

Pico número	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	8.34	10.59	100.0
2	8.67	10.19	23.0
3	16.68	5.31	7.2
4	17.33	5.11	8.5
5	24.57	3.62	39.3

Los picos de XRPD representativos para la Forma S10₀ se enumeran en la Tabla 13 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S10₀ se muestra en la Figura 13.

Tabla 13: Picos de XRPD de la Forma S10₀

Pico número	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	4.45	19.83	42.6
2	7.62	11.59	100.0
3	8.79	10.06	43.4
4	11.62	7.61	14.7

(Continúa)

5

Pico núm.	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
5	15.84	5.59	11.3
6	17.67	5.02	12.9

Los picos de XRPD representativos para la Forma S12₀ se enumeran en la Tabla 14 siguiente. El patrón de difracción de rayos X característico de la Forma S12₀ se muestra en la Figura 14.

Tabla 14: Picos de XRPD de la Forma S12₀

15

Pico núm.	Ángulo [°2 Theta]	Distancia d [Angstrom]	Intensidad [%]
1	7.63	11.58	100
2	7.67	11.51	92
3	8.63	10.24	12
4	9.00	9.82	55
5	14.78	5.99	10
6	17.13	5.17	12
7	17.39	5.09	11
8	17.99	4.93	33
9	18.15	4.88	10
10	24.46	3.64	60

20

25

30

En consecuencia, en un aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 4.32, 6.07, 8.55, 12.07 y/o 15.37 ± 0.2 grados 2-theta. Aún en otro aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo esencialmente como se representa en la Figura 1.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma HC₀, la Forma HD₀ o una mezcla de estas. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma HC₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma HD₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8.36, 8.71, 16.69, 17.39 y/o 24.59 ± 0.2 grados 2-theta. Aún en otro aspecto, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo esencialmente como se representa en la Figura 4. En otro aspecto, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 7.60, 8.99 y/o 15.16 ± 0.2 grados 2-theta. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo esencialmente como se representa en la Figura 5.

Un aspecto de la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma S2₀, la Forma S3₀, la Forma S4₀, la Forma S5₀, la Forma S6₀, la Forma S7₀, la Forma S9₀, la Forma S10₀, la Forma S12₀ o una mezcla de estas. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma S2₀. Aún en otro aspecto, la forma cristalina es la Forma S3₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma S4₀. Aún en un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma S5₀. Aún en un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma S6₀. En otro aspecto, la forma cristalina es la Forma S7₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma S9₀. Aún en otro aspecto, la forma cristalina es la Forma S10₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina es la Forma S12₀. En un aspecto adicional, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8.56, 14.64, 16.07, 22.24 y/o 23.02 ± 0.2 grados 2-theta. Aún en otro aspecto, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 6.70, 8.67, 13.36, 16.80 y/o 16.85 ± 0.2 grados 2-theta. En un aspecto adicional, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8.42, 8.60, 13.92, 17.20 y/o 24.46 ± 0.2 grados 2-theta. En otro aspecto, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 4.46, 7.67, 8.86 y/o 11.71 ± 0.2 grados 2-theta. En un aspecto adicional, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8.68, 11.10, 16.94, 17.39 y/o 23.31 ± 0.2 grados 2-theta. En otro aspecto, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 4.50, 7.70, 8.90 y/o 11.76 ± 0.2 grados 2-theta. Aún en otro aspecto, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los

siguientes picos: 8.34, 8.67, 16.68, 17.33 y/o 24.57 ± 0.2 grados 2-theta. En un aspecto adicional, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 4.45, 7.62, 8.79, 11.62 y/o 17.67 ± 0.2 grados 2-theta. En otro aspecto, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 7.63, 7.67, 9.00, 17.99 y 5 24.46 ± 0.2 grados 2-theta.

Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a un proceso para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, que comprende las etapas de: (a) suspender el Compuesto I en hidrocarburos (tales como heptano o tolueno); (b) enfriar la suspensión resultante; (c) filtrar la suspensión resultante; y (d) secar la 10 torta del filtro. En un aspecto, el Compuesto I se suspende en 26 a 45 volúmenes de heptano. En otro aspecto, el Compuesto I se suspende en 45 volúmenes de heptano. En un aspecto adicional, la etapa (a) se lleva a cabo de 79 a 83 °C. Aún en otro aspecto, la etapa (a) se lleva a cabo a 85 °C. Aún en otro aspecto, la etapa (a) se lleva a cabo durante 24 a 48 horas. En un aspecto adicional, la etapa (a) se lleva a cabo durante 45 horas. En otro aspecto, la etapa (b) se produce a una temperatura de 30-65 °C. Aún en otro aspecto, la etapa (b) se lleva a cabo a 65 °C. En 15 un aspecto adicional, la etapa (d) se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 0.33 a 3 horas. Aún en otro aspecto, la etapa (d) se lleva a cabo a temperatura ambiente durante tres horas.

Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a un proceso para preparar una forma cristalina del Compuesto I que es la Forma A₀, que comprende las etapas de: (a) disolver el Compuesto I en un disolvente; (b) 20 filtrar la solución resultante; (c) destilar parcialmente el disolvente mientras se añade un antidisolvente para precipitar el Compuesto I; (d) destilar más aún la suspensión resultante mientras se añade un antidisolvente adicional para reducir el volumen del disolvente usado en la etapa (a); (e) calentar la suspensión para lograr la conversión completa a la Forma A₀; (f) enfriar; (g) recoger el producto a través de filtración; y (h) secar. En un aspecto adicional, la etapa (a) se lleva a cabo mediante el uso de 27 a 35 volúmenes de THF. En otro aspecto, la etapa (a) se lleva a cabo 25 mediante el uso de 30 volúmenes de THF. En un aspecto adicional, la solución producida a través de la etapa (a) puede tratarse opcionalmente con un atrapador de metales o carbono. Aún en un aspecto adicional, la etapa de filtrado (b) comprende una o ambas de las siguientes etapas: (i) filtrar para eliminar el atrapador de metales; y (ii) filtrar con pulido a través de un filtro con cartucho en línea de 1 micra. En un aspecto adicional, el disolvente presente en la etapa (c) se destila de 60 a 90 % de su volumen original. En un aspecto adicional, la etapa (c) se lleva a cabo mediante el uso de un hidrocarburo (tal como heptano) como el antidisolvente. En otro aspecto, la etapa (d) se lleva a cabo hasta que quede menos de 5 % de THF en volumen. Aún en otro aspecto, la etapa (e) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 90 a 96 °C. En un aspecto adicional, la etapa (e) puede omitirse 30 opcionalmente. En otro aspecto, la suspensión se agita durante aproximadamente 3 a 5 horas. En un aspecto adicional, la etapa (f) se lleva a cabo a temperatura ambiente (25 ± 5 °C). En un aspecto adicional, la filtración de la etapa (g) se lleva a cabo mediante el uso de un gas inerte, seco. En otro aspecto, la etapa (h) se lleva a cabo a una 35 temperatura de hasta 80 °C. Aún en otro aspecto, el agua residual y/o solvato(s) se eliminan azeotrópicamente.

Aún otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la Forma A₀, la Forma HC₀ o la Forma HD₀, o una mezcla de estas. Un aspecto de la presente descripción se refiere a un método 40 para tratar el cáncer que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad con eficacia terapéutica de una composición farmacéutica que comprende la Forma A₀, la Forma B₀, la Forma HA₀, la Forma HC₀ o la Forma HD₀ o una mezcla de estas. En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un método para tratar el cáncer que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad con eficacia terapéutica de una composición farmacéutica que comprende la Forma A₀.

45 Terminología

El término "amorfo", como se usa en la presente descripción, significa que carece de un cristal, forma o estructura cristalina característicos.

50 El término "antidisolvente", como se usa en la presente descripción, significa un disolvente en el que un compuesto es sustancialmente insoluble.

El término "cristalino", como se usa en la presente descripción, significa que tiene un arreglo de moléculas o planos de caras externas que se repiten regularmente.

60 El término "forma cristalina", como se usa en la presente descripción, se refiere a un compuesto químico sólido o una mezcla de compuestos que proporciona un patrón característico de picos cuando se analiza por difracción de rayos X de polvo; esto incluye, pero sin limitarse a, polimorfos, solvatos, hidratos, cocrisales, y solvatos desolvatados.

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

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

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

- 5 El término "solvato", como se usa en la presente descripción, se refiere a un material cristalino que contiene moléculas del disolvente dentro de la estructura del cristal.

El término "disolvente", como se usa en la presente descripción, significa una sustancia, típicamente un líquido, que es capaz de disolver completa o parcialmente otra sustancia, típicamente un sólido. Los disolventes para la práctica de esta invención incluyen, pero sin limitarse a, agua, ácido acético, acetona, acetonitrilo (ACN), alcohol bencílico, 1-butanol, 2-butanol, 2-butanona, butironitrilo, terc-butanol, acetato de N-butilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1-2 dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), dietilenglicol dibutil éter (DGDE), diisopropil amina (DIPA), éter diisopropílico (DIPE), 1,2-dimetoxietano (DE), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter, etanol, acetato de etilo, etilidiisopropilamina, etilenglicol, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, alcohol isobutílico, acetato de isopropilo (IPAC), alcohol isopropílico (IPA), isopropil amina, diisopropilamida de litio (LDA), metanol, metoxi benceno (MTB), acetato de metilo, metil etil cetona (MEK), metil isobutilcetona (MIK), 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter (MTBE), 1:1 formamida:agua, 1:1 N-metilpirrolidinona (NMP): agua, 2-pentanona, 3-pentanona, 1-pentanol, 1,2-propanodiol, 2-propanol (IPA), 1-propanol, propanonitrilo, carbonato de propileno, 1,2-propilenglicol (PG), piridina, tetrahidrofurano (THF), tetrahidropirano (THP), tolueno, trietil amina, xileno, mezclas de estos y lo similar. Estos disolventes se clasifican en cinco clases de acuerdo con su grupo funcional: Clase 1: Disolventes "próticos" o que donan un enlace de hidrógeno (ácidos de Lewis), que incluyen alcohol bencílico, etanol, IPA, metanol, y agua; Clase 2: Disolventes aceptores de un enlace de hidrógeno (bases de Lewis), que incluyen acetona, 1,4-dioxano, DMF, acetato de etilo, MEK, MTBE, THF, y agua; Clase 3: Disolventes apróticos polares, referidos mejor como "disolventes no hidroxílicos", que incluyen acetonitrilo, DMA, DMF, y DMSO; Clase 4: Disolventes de clorocarbono, que incluyen cloroformo; Clase 5: Disolventes de hidrocarburos, saturados e insaturados, que incluyen *n*-heptano, tolueno, *p*-xileno, y xileno.

El término "cantidad con eficacia terapéutica", como se usa en la presente descripción, se refiere a la cantidad determinada como requerida para producir el efecto fisiológico deseado y asociado con un fármaco dado, según se mide de acuerdo con las técnicas y métodos farmacocinéticos establecidos, para la vía de administración dada. Las cantidades con eficacia terapéutica adecuadas y específicas pueden determinarse fácilmente por el diagnosticador asistente, como un experto en la materia, mediante el uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará en dependencia de un número de factores, que incluyen el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con los excipientes adecuados, y la vía de administración. Típicamente, las formas cristalinas se administrarían a menores niveles de dosificación, con un aumento gradual hasta lograr el efecto deseado.

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

El término "excipientes farmacéuticamente aceptables", como se usa en la presente descripción, incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y lo similar: El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticas activas se conoce bien en la materia, tal como en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ma ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2000. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios pueden incorporarse, además, en las composiciones.

Para los propósitos terapéuticos, las formas cristalinas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que resulte en 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 compuestos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos. Las formas cristalinas de la presente invención se administran preferentemente en cantidades con eficacia terapéutica para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente descripción a un sujeto que lo necesite.

60 En el uso terapéutico o profiláctico, las formas cristalinas de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía en que los fármacos se administran convencionalmente. Tales vías de administración incluyen intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, intratraqueal, intraventricular, oral, bucal, rectal, parenteral, intranasal, transdérmica o intradérmica. La administración puede ser sistémica o localizada.

65 Las formas cristalinas descritas en la presente descripción pueden administrarse en forma pura, combinadas con otros ingredientes activos, o combinadas con excipientes o portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

- Las composiciones orales incluirán generalmente un portador diluyente inerte o un portador comestible. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles, y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, grageas y lo similar pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, o saborizante de naranja. Cuando la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.
- 5
- 10 Adicionalmente, las formas de las unidades de dosificación pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, revestimientos de azúcar, laca, o agentes entéricos. Además, un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes, colorantes, y saborizantes.
- 15 Preparaciones alternativas para la administración incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes no acuosos son dimetilsulfóxido, alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados, y solución salina. Los vehículos intravenosos incluyen rellenos fluidos y nutrientes, rellenos de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer, y lo similar. Pueden estar presentes, además, conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes, y lo similar.
- 20

Los métodos preferidos para la administración de las formas cristalinas a mamíferos incluyen inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, e infusión intravenosa. Son posibles diversas formulaciones líquidas para estos métodos de suministro, que incluyen solución salina, alcohol, DIVISO, y soluciones basadas en agua. La concentración puede variar de acuerdo con la dosis y el volumen que se va a suministrar y puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/ml. Otros constituyentes de las formulaciones líquidas pueden incluir conservantes, sales inorgánicas, ácidos, bases, tampones, nutrientes, vitaminas, u otras sustancias farmacéuticas tales como analgésicos o inhibidores de PARP y quinasas adicionales.

25

30 Instrumentación

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

- 35 Los patrones de XRPD se registraron en un difractor PANalytical X Pert Pro mediante el uso de radiación de Cu K α a 40 kV y 40 mA. Un estándar de silicio se corrió para verificar la alineación del tubo de rayos X. La muestra se presionó sobre una placa de cuarzo con fondo cero en un sostén de aluminio. Los barridos de los patrones de rayos X de polvo estándares se registraron de *aproximadamente* 2 a 40 ° 2 θ con un tamaño del paso de 0.0080° y un tiempo de conteo de 96.06 seg. lo que resultó en una velocidad de barrido de aproximadamente 0.5°/min.
- 40
- Para los estudios de cristales individuales, los cristales escogidos se cubrieron con aceite Paratone y se congelaron rápido en un difractor con CCD para la difracción de Oxford (Xcalibur S, con un detector zafiro). Los datos se registraron con técnicas estándar de detectores de áreas. Las estructuras se resolvieron y se refinaron con el paquete SHELXTL. El refinamiento de Reitveld por defecto de los parámetros de los cristales individuales contra el patrón de XRPD medido resultó en un buen ajuste sin picos inexplicados.
- 45

Difracción de rayos X de polvo con Temperatura Variable (VT-XRPD)

- Los estudios de temperatura variable se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno con una cámara de temperatura Anton Paar TTK450 bajo un control computarizado a través de una unidad de control de temperatura Anton Paar TCU100. Se usaron dos esquemas de medición, restringido y continuo. En el modo restringido, las mediciones se realizaron, solo después que la cámara TK450 alcanzó la temperatura solicitada. En el modo continuo, la muestra se calentó a 10 °C/minuto y se midieron barridos rápidos a medida que la temperatura cambió. Después de alcanzar la temperatura solicitada, la muestra se enfrió a 30 o 35 °C/minuto y se midió un barrido más lento a 25 °C. Las temperaturas escogidas se basaron en los resultados de DSC.
- 50
- 55

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- Las curvas térmicas se adquirieron mediante el uso de una unidad de DSC de zafiro de Perkin-Elmer equipada con un muestreador automático que ejecuta el programa informático Pyris versión 6.0 calibrado con indio antes del análisis. Las muestras sólidas de 1-11 mg se pesaron en bandejas de muestras abiertas de aluminio de 20 μ L. La celda de DSC se purgó después con nitrógeno y la temperatura se calentó de 0 ° a 275 °C a 10 °C/min.
- 60

Análisis termogravimétrico (TGA)

65

Las curvas térmicas se adquirieron mediante el uso de una unidad de TGA Pyris 1 de Perkin-Elmer con el programa informático Pyris versión 6.0 calibrado con oxalato de calcio monohidrato. En las muestras de TGA entre 1-15 mg se monitoreó la pérdida de peso en por ciento a medida que se calentaron de 25 ° a 400 °C a 10 °C/min en un horno purgado con helio a aproximadamente 50 ml/min.

5

Sorción dinámica de vapor (DVS)

Los experimentos de sorción de vapor gravimétrico se llevaron a cabo mediante el uso del instrumento DVS-HT (Surface Measurement Systems, Londres, UK). Este instrumento mide la captura y la pérdida de vapor gravimétricamente mediante el uso de un ultra-microbalanza de registro con una resolución de masa de $\pm 0.1 \mu\text{g}$. La presión parcial de vapor ($\pm 1.0 \%$) alrededor de la muestra se controló al mezclar las corrientes de gases portadores saturadas y secas mediante el uso de controladores de flujo de masa electrónicos. La temperatura deseada se mantuvo a $\pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$.

15 Las muestras (10-25 mg) se colocaron en el instrumento DVS-HT a la temperatura deseada. Se realizaron dos tipos de experimentos de sorción dinámica de vapor:

1. La muestra se secó inicialmente en una corriente de aire seco ($<0.1 \%$ de humedad relativa (HR)) durante 20 horas para establecer una masa seca y se expuso a dos ciclos de 0-90 % de HR (en incrementos de 10 % de HR).
2. La muestra se expuso a 90 % de HR durante 20 horas y se expuso a dos ciclos de 90-0 % de HR (en incrementos de 10 % de HR).

20

Espectrometría infrarroja (FTIR)

25

Los espectros se obtuvieron mediante el uso de un instrumento de DTGS Thermo Electron-Nicolet Avatar 370 con el accesorio ATR Smart Orbit que contiene una ventana de cristal en diamante. Se usó el programa informático Thermo Electron Omnic™ (versión 3.1) para calcular el espectro de 4000 a 400 cm^{-1} a partir del interferograma inicial. Un barrido de fondo se registró antes de obtener cada espectro de la muestra. Para cada muestra, se obtuvieron 32 barridos a una resolución espectral de 4 cm^{-1} y se promediaron.

30

Espectrometría Raman

Los espectros de Raman de la muestra se registraron con un módulo FT-Raman en un espectrómetro de FTIR vértice 70 (Bruker RAM II, Bruker optics, Alemania). Se usó un fotodiodo de germanio para registrar los espectros de FT-Raman excitados por un láser Nd: Yag (supresión de fluorescencia). Un estándar de poliestireno se corrió antes de los análisis de las muestras. El tiempo de adquisición para cada espectro fue de 1 minuto, con una resolución de 4 cm^{-1} y la energía del láser de 1064 nm en la muestra fue de 50 mW.

35

Identidad, ensayo y pureza

Típicamente se diluyeron alícuotas de 10 μL de las soluciones de las muestras a 1 ml con acetonitrilo y las concentraciones del ensayo se determinaron a partir de un promedio de inyecciones duplicadas mediante el uso del siguiente método de HPLC. Los análisis de pureza e impurezas se realizan mediante el uso de HPLC convencional.

45

Columna	: Zorbax Eclipse XDB C ₁₈ , 4.6 x 150 mm, 5 μ
Temperatura de la columna	: 25 °C
Volumen de inyección	: 5 μl
Detección	: UV, 238 nm
Velocidad de flujo	: 0.8 ml / min
Tiempo de corrida	: 30 minutos
Fase móvil A	: 0.1 % de TFA en agua
Fase móvil B	: 0.1 % de TFA en acetonitrilo

50

55

60

65

	Tiempo (min)	% de A	% de B
5	0	70	30
	6.0	55	45
	10	55	45
	25	10	90
10	25.1	70	30
	30	70	30

15 Ejemplos

El experto comprenderá que algunos de estos Ejemplos no caen dentro del alcance de las reivindicaciones y por lo tanto no todos de estos Ejemplos representan modalidades de la invención.

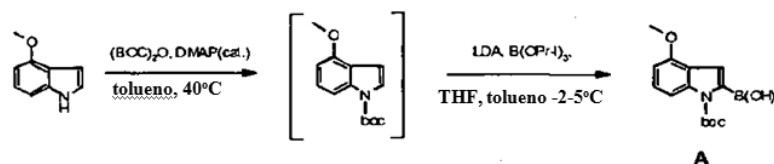
20 Proceso para preparar el Compuesto I

El Compuesto I puede prepararse de acuerdo con el Esquema I:

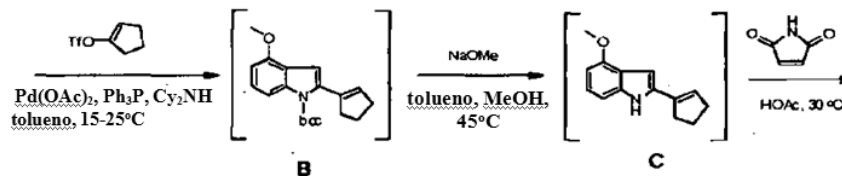
25

Esquema 1

30

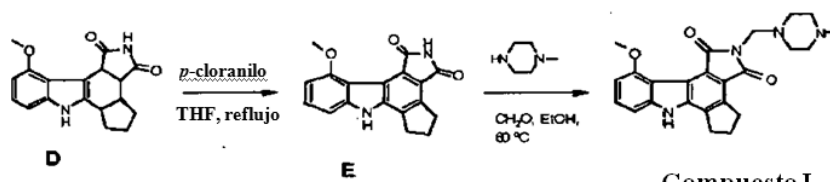


35



40

45



50

Compuesto I

En el Esquema I, la síntesis se inicia con 4-metoxiindol, un material de partida disponible comercialmente. Tras enmascarar el nitrógeno del indol con di-*tert*-butildicarbonato ((Boc)₂O), el derivado de indol se activa con diisopropilamida de litio (LDA) para generar el carbanión en la posición 2 del indol, el cual reacciona *in situ* con borato de triisopropilo. El tratamiento ácido hidroliza el éster de boronato intermediario al compuesto A ácido indol borónico correspondiente. El Compuesto A se acopla después con trifluorometanosulfonato de 1-ciclopentenilo (denominado además triflato enólico en este informe) en la presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio y trifetilfosfina en condiciones de Suzuki para producir el compuesto B dieno intermediario clave. Después de eliminar el grupo protector Boc con metóxido de sodio, el compuesto C dieno se acopla con maleimida a través de la reacción de Diels-Alder en ácido acético para producir el compuesto D intermediario pentacíclico. La aromatización a través de la oxidación de cloranilo convierte el compuesto D en compuesto E, el cual se acopla con 1-metilpiperazina en condiciones de Mannich para proporcionar la molécula objetivo que es el Compuesto I. Los aspectos detallados de la síntesis se proporcionan más abajo.

65

Síntesis de N-Boc-4-Metoxiindol

En un reactor recubierto de vidrio de 100 gal se cargó 4-metoxiindol (20.0 kg, 136 mol, Yixing Zhongyu Medicine Technology Co., Ltd.), seguido de DMAP (0.50 kg, 4.1 mol, Aldrich) y tolueno (92 kg, Corco calidad reactivo). La mezcla resultante se agitó y se calentó a aproximadamente 40 °C. Entre tanto, se preparó una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (31.8 kg, 146 mol, Lacamas Laboratories, Inc.) en tolueno (60 kg, Corco calidad reactivo) en un segundo reactor. Esta solución se añadió a la solución del indol durante aproximadamente 1¼ horas. La reacción ligeramente exotérmica (temperatura máxima de aproximadamente 41 °C) se acompañó de evolución gaseosa. Después de agitarse durante una hora adicional a 40 °C la solución de la reacción se enfrió a 20 ± 3 °C. Una prueba en el proceso reveló que el 4-metoxiindol se consumió completamente. Se añadió agua desionizada (15 galones) para descomponer el exceso de (Boc)₂O (Precaución: evolución gaseosa). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante ½ hora y después se mantuvo sin perturbaciones durante la noche. Después de eliminar la capa acuosa inferior, la capa orgánica se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar aproximadamente 145 L del destilado (camisa a 60 °C, hasta 60 mmHg). En este punto, se cargó el tolueno adicional (30 kg, Corco calidad reactivo) y la destilación continuó hasta que se recogió un total de aproximadamente 200 L del destilado. El lote se enfrió después a temperatura ambiente y se drenó hacia un poli tambor, lo que resultó en 62.3 kg de una solución ámbar oscura que contenía 33.6 kg de *N*-Boc-4-metoxiindol (rendimiento teórico asumido). Esta se usó en la próxima etapa sin otra purificación.

Síntesis del Compuesto A

20 Ácido 2-boronu-4-metoxi-1*H*-indol-1-carboxílico 1-(1,1-dimetiletil) éster)

Aproximadamente la mitad de la solución anterior se cargó en un reactor recubierto de vidrio de 100 gal, seguido de las adiciones de tolueno (3.0 kg para diluir la carga a 50 % en peso), borato de triisopropilo (19.9 kg, 105.9 moles, Anderson Development Co.), y THF (91 kg, Corco calidad reactivo). La solución resultante se agitó y se enfrió a -2 °C. En este punto, se añadió diisopropilamida de litio (37.3 kg, 91.8 moles, solución al 27 % en etil benceno/tetrahidrofurano/ heptano, FMC Lithium) durante una hora, manteniendo la temperatura del lote por debajo de 3 °C (camisa a -10 °C). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ± 3 °C después de la adición de LDA hasta que se detectó el completamiento de la reacción por HPLC (0.6 A % de *N*-Boc-4-metoxiindol restando 30 min después de la adición de LDA). Entre tanto, se preparó una solución de HCl 3 N y se enfrió a ~5 °C en un segundo reactor al diluir 27 kg de ácido clorhídrico concentrado en 16.3 galones de agua desionizada. Este HCl diluido se añadió al lote durante una hora para mantener la temperatura del lote a < 15 °C (la temperatura del lote alcanzó 8 °C al final de la adición.) La temperatura de la camisa se ajustó después a 20 °C. El reactor y los recubrimientos de adición se enjuagaron con agua desionizada (6 galones) y el enjuague se combinó con el lote. A esto le siguió la adición de MTBE (27 kg, Pride). La mezcla resultante se agitó durante ½ hora y después se detuvo para la separación de las fases. La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con MTBE (14 kg, Pride) en un segundo reactor. Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con 5 % de NaCl (34 L), 5 % de NaHCO₃ (34 L), y 10 % de NaCl (19 L). Después de dejarse caer a un tambor y pesarse (172.2 kg), la fase orgánica se regresó al reactor y se concentró bajo presión reducida (punto de ajuste de la camisa del reactor: 30 °C), con la eliminación de 116 kg del destilado durante un período de tres horas. La suspensión resultante se diluyó con *n*-heptano (75 kg, CORCO calidad reactivo) y se diluyó adicionalmente para eliminar 75 L adicionales del destilado. Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la suspensión se enfrió a ~5 °C durante una hora. El producto se recogió en un filtro Aurora y se lavó con 33 kg de *n*-heptano. La torta del filtro se secó en bandeja a vacío interno durante la noche con purga de nitrógeno pero sin calor. Esto resultó en 17.8 kg (88.8 % de rendimiento, corregido) del compuesto A como un sólido blancuzco. Pureza en HPLC: 100 LCAP, 95.8 LCWP.

Síntesis del ciclopenten-1-il éster del ácido 1,1,1-trifluorometanosulfónico I

En un reactor recubierto de vidrio de 100 galones a temperatura ambiente se cargó ciclopentanona (8.95 kg, 106.5 mol), seguido de tolueno (116.40 kg, CORCO calidad reactivo) y etildiisopropilamina (16.6 kg, 128.7 mol). La solución resultante se agitó y se calentó a 45 ± 5 °C. En este punto, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (36.2 kg, 128.4 mol) durante aproximadamente una hora desde un matraz de adición de 30 L. La adición del anhídrido trifluorometanosulfónico fue muy exotérmica. El enfriamiento de la camisa (establecido a 10 °C) se aplicó para mantener la temperatura del lote a 45 ± 5 °C. El lote cayó por debajo de 40 °C por 7 minutos durante la adición de 44 minutos. La agitación continuó a 39-45 °C durante 20 minutos después de la adición de anhídrido trifluorometanosulfónico. Una prueba en el proceso después de estos 20 minutos reveló el consumo total de ciclopentanona. Después de enfriarse a 19.6 °C, el lote se filtró a través de una almohadilla de Celite (18.0 kg) en un filtro. El filtrado se recogió en un tambor de acero polirrecubierto limpio. La almohadilla de Celite se enjuagó con tolueno (37.0 kg, CORCO calidad reactivo). El enjuague se combinó con el lote en el mismo tambor de acero polirrecubierto. El filtrado (159.85 kg) se analizó contra un estándar de referencia para mostrar que contenía 19.50 kg (83.3 % de rendimiento) de triflato enólico. Esta solución de triflato enólico en tolueno se mantuvo en ambiente frío durante la noche y se usó en el acoplamiento de Suzuki posterior sin purificación adicional.

Síntesis del Compuesto B

65 1,1-Dimetiletiléster del ácido 2-(1-ciclopenten-1-il)-4-metoxi-1*H*-indol-1-carboxílico

En un reactor recubierto de vidrio de 100 gal a temperatura ambiente se cargó el compuesto A (18.00 kg, 61.8 mol), trifenilfosfina (648.8 g, 2.47 mol), y acetato de paladio (277.0 g, 1.23 mol). El reactor se evacuó después y se relleno con nitrógeno tres veces. El tolueno (78.3 kg, CORCO calidad reactivo) se bombeó a chorros hacia el reactor
 5 seguido de dicitohexilamina (44.5 kg, 245.4 mol). Esta adición tomó 4 minutos. La suspensión resultante se agitó vigorosamente (125 rpm) a temperatura ambiente durante 21 minutos, seguido de la adición lenta de una corriente de triflato enólico en tolueno (131.7 kg, que contenía 16.07 kg de triflato enólico, 74.3 mol) durante 43 minutos. La adición del triflato enólico fue exotérmica. El enfriamiento de la camisa se aplicó para mantener la temperatura del lote a 18.8-27.5 °C. La mezcla heterogénea resultante se agitó a 18.4 - 22.3 °C hasta que se detectó el
 10 completamiento de la reacción por HPLC (Nota: Aunque la reacción se completó en menos de una hora se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche antes de continuar el procedimiento. Esto fue estrictamente por motivos de conveniencia. El lote puede mantenerse a temperatura ambiente durante hasta 100 horas sin efecto adverso sobre el producto.) Se añadió Celite (9.00 kg) al lote. El lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se filtró a través de una almohadilla de Celite (2.70 kg) en un filtro. El filtrado se recogió en dos
 15 tambores de acero polirrecubiertos limpios. La torta del filtro se enjuagó con tolueno (47.8 kg, CORCO calidad reactivo). El enjuague se combinó con el lote en los mismos tambores de acero polirrecubiertos. El filtrado (260.45 kg) se analizó contra un estándar de referencia para mostrar que contenía 20.59 kg (106.4 % de rendimiento) del compuesto B. Basado en el ensayo se asumió que esta reacción tuvo un rendimiento del 100 %, y las cargas para la próxima etapa se realizaron como si se hubiese obtenido un rendimiento de 100 %. La solución del compuesto B en
 20 tolueno se mantuvo en la planta piloto a temperatura ambiente y se usó en los procedimientos de desprotección posteriores sin purificación adicional.

Síntesis del Compuesto C

25 2-(Ciclopenten-1-il)-4-metoxi-1H-indol

En un reactor recubierto de vidrio de 100 gal a temperatura ambiente se cargó la corriente de tolueno del compuesto B (12.82 kg de compuesto B, 40.96 moles), seguido de la adición de metóxido de sodio (44.0 kg, solución al 25-30 %
 30 en peso en MeOH, 203.7 moles). La solución resultante se agitó y se calentó a 45 ± 5 °C. La agitación continuó a 45 ± 5 °C hasta que se detectó el completamiento de la reacción por HPLC (reacción completa en ~4 hrs, los datos de HPLC se obtuvieron en ~8 hrs). El lote se enfrió después a 23.5 °C durante 26 minutos. El lote se agitó durante la noche a 22 ± 2 °C. Después de ~17 horas a 22 °C aproximadamente ½ del lote (111.15 kg) se transfirió a un segundo reactor y se trabajó separadamente. En el primer reactor se cargó agua DI (21 galones). La mezcla resultante se agitó durante 16 minutos y después se detuvo. Después que el lote se dejó sedimentar a temperatura
 35 ambiente durante 46 minutos, la capa acuosa inferior se eliminó. A esto le siguió una pequeña porción de una capa irregular que se drenó hacia una bombona limpia. La capa orgánica restante se filtró a través de una almohadilla de Celite (3.84 kg) en un filtro. El filtrado se recogió en un tambor de acero polirrecubierto limpio. La capa irregular se filtró después a través de la misma almohadilla de celite y el filtrado se recogió en una nueva bombona. La almohadilla de Celite se lavó con tolueno (6.20 kg, CORCO calidad reactivo) y este lavado se combinó con la capa
 40 irregular filtrada. La capa irregular filtrada se transfirió después a un recipiente de adición de vidrio donde la capa acuosa inferior se eliminó y la capa orgánica de la irregular se combinó con la capa orgánica original. El procedimiento anterior se repitió en la segunda mitad del lote, lo que generó la segunda solución de tolueno del compuesto C. Todo lo que se pudo de la segunda solución se colocó en el tambor de acero polirrecubierto con la primera capa orgánica (164.70 kg, que contenía 8.14 kg del compuesto C). La segunda capa orgánica restante se
 45 contuvo en un pequeño poli tambor (19.05 kg, que contenía 0.49 kg del compuesto C). Estas dos soluciones se mantuvieron en la planta piloto durante el procesamiento adicional en la próxima etapa sin otra purificación adicional. Se generó un total de 8.63 kg (99.2 % de rendimiento) del compuesto C.

Síntesis del Compuesto D

50 3a,3b,4,5,6,6a,7,11c-Octahidro-11-metoxi-1H-ciclopenta[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-1,3(2H)-diona

En un reactor recubierto de vidrio de 100 gal a temperatura ambiente se cargó una corriente de tolueno del compuesto C (12.58 kg del compuesto C, 59.1 mol). Esta solución se concentró a vacío interno total y <40 °C de
 55 temperatura interna hasta que el residuo fue aproximadamente seis veces el peso del compuesto C (volumen objetivo ~75.5 L) durante aproximadamente 7 horas. Este residuo se drenó hacia un tambor de polietileno limpio y se usó en la siguiente reacción de Diels-Alder sin otra purificación adicional. En un segundo reactor recubierto de vidrio de 100 gal se cargó maleimida (7.45 kg, 76.8 mol, Carbosynth Limited), seguido de ácido acético glacial (145.70 kg). La mezcla resultante se agitó para lograr una solución. En este punto, la solución concentrada del
 60 compuesto C de lo anterior (84.95 kg) se cargó durante aproximadamente 20 minutos para controlar la temperatura del lote a 20 ± 10 °C (la temperatura de la camisa se ajustó a 15 °C). La mezcla resultante se agitó a 30 ± 3 °C hasta que se detectó el completamiento de la reacción por HPLC (la reacción se completa a las ~15.5 horas, los datos de HPLC se reciben a ~ 17.5 horas). El lote se enfrió después a 23.2 °C durante aproximadamente 20 minutos. Después que el licor madre se analizó por un ensayo de HPLC basado en el peso y se confirmó que contenía menos
 65 del 10 % del compuesto D (se encontró: 5.88 %), el lote se filtró en un filtro Aurora (2.5 hrs después de alcanzar 23.2 °C para el tiempo de filtrado). La torta del filtro se enjuagó con ácido acético glacial (39.65 kg) y se secó extendida

en el filtro al vacío con una corriente de nitrógeno hasta que la pureza del compuesto D cumplió la especificación establecida (>90 % en peso) por el ensayo de HPLC basado en el peso (el secado se realizó durante 3 noches, la pureza fue de 99.5 % en peso después de 3 noches). El producto se descargó después a un tambor de fibra de bolsa recubierta de polietileno doble para producir 13.43 kg (73.3 % de rendimiento) del compuesto D deseado como un sólido color marrón claro. Este material se usó en la oxidación de cloranilo posterior sin otra purificación adicional.

Síntesis del Compuesto E

4,5,6,7-tetrahidro-11-metoxi-1H-ciclopenta[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-1,3(2H)diona

10

En un reactor recubierto de vidrio de 100 gal a temperatura ambiente se cargó el compuesto D (28.66 kg, 92.45 mol), seguido de tetracloro-p-benzoquinona (45.50 kg, 185.0 mol, 99 %, ACROS) y THF (253.1 kg, CORCO calidad reactivo). La mezcla heterogénea resultante se calentó a 65 ± 5 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se detectó el completamiento de la reacción por HPLC (la reacción se completa en ~22 hrs, los datos de HPLC se reciben a ~23 hrs). El lote se enfrió después a 22 ± 5 °C durante 35 minutos, se analizó para la pérdida del compuesto E en la solución (especificación de < 10 %; se encontró: 1.9 %), y se filtró en un filtro. El reactor, los recubrimientos, y la torta del filtro se enjuagaron con una mezcla de THF-EtOH-H₂O (preparada en un segundo reactor al mezclar 62.0 kg de THF con 41.25 kg de EtOH y 4.64 galones de agua desionizada). La torta húmeda se secó en un filtro al vacío con una corriente de nitrógeno hasta que el producto cumplió la especificación establecida (spec >80 % en peso del compuesto E; se encontró: 80.8 % en peso después de 5 días). El producto se descargó después en dos baldes plásticos de bolsa recubierta de polietileno doble, con un rendimiento de 23.84 kg (86.7 % de rendimiento) del compuesto E como un sólido de color amarillo verdoso oscuro. Este material se usó directamente en la reacción de Mannich posterior sin purificación adicional.

25

Síntesis del Compuesto I

En un reactor recubierto de vidrio de 100 gal se cargó el compuesto E (15.20 kg, 40.1 moles), seguido de paraformaldehído (2.51 kg, 80.9 moles, 97 %, ACROS) y etanol desnaturalizante (223.45 kg, calidad reactivo). La mezcla resultante se agitó (121 rpm) mientras se añadió 1-metilpiperazina (6.65 kg, 65.77 moles, ACROS, 99 %) durante aproximadamente 10 min desde un matraz de adición. La mezcla de reacción resultante se calentó y se agitó a 70 °C- El progreso de la reacción se monitoreó por HPLC (1.35A % del compuesto E restante después de ~5 horas). Después de agitarse a 70 °C durante un total de 9 horas, el lote se enfrió a 20 ± 3 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. El producto se filtró en un filtro. La torta del filtro se enjuagó con etanol (43.9 kg, calidad reactivo) y se secó extendida en el filtro con purga de nitrógeno hasta que el etanol residual fue menos del 12 % en peso por RMN ¹H (8.4 % en peso vs. compuesto I). El producto se descargó después en un tambor de fibra de bolsa recubierta de polietileno para producir 18.05 kg (95.8 % de rendimiento) del compuesto I en bruto como un sólido de color amarillo: 98.6 LCAP, 89.2 LCWP. Este material se usó directamente en el proceso de corriente posterior sin purificación adicional.

40

Estudios de tamizaje de polimorfos

Los estudios de cristalización se realizaron para investigar el polimorfismo en 48 disolventes diferentes. Los disolventes se seleccionaron sobre la base de la aceptación (ICH Clase 3 y 2) y para producir una variedad de constantes dieléctricas, momentos dipolares y grupos funcionales. Se seleccionaron dos materiales de partida: la Forma A₀ y el Lote 7 (una mezcla de la Forma A₀, la Forma HC₀ y la Forma HD₀). Cuando fue posible, se realizó una caracterización completa en las nuevas formas que se generaron durante el tamizaje de polimorfismos del Compuesto I. Esta caracterización consistió en: XRPD, análisis térmico, DVS, almacenamiento a 40 °C/75 % de HR y pureza.

50

Se usaron cuatro procedimientos de cristalización que incluyen enfriamiento, evaporación y adición de antisolventes para obtener diferentes formas polimórficas del Compuesto 1. Los detalles de cada procedimiento de cristalización se proporcionan más abajo. Las formas sólidas obtenidas de cada disolvente a partir de estos procedimientos se resumen en la Tabla 15.

55

Procedimiento de cristalización:

1. Tamizaje de cristalización rápida

60 Se usaron dos procedimientos de tamizaje a pequeña escala:

- A. Aproximadamente 1 mg del Compuesto I se pesó en un tubo de centrifuga de polipropileno de 0.5 ml y 0.5 ml de un disolvente. El tubo de centrifuga permaneció durante 18 horas sin perturbaciones a temperatura ambiente y se observaron los cambios. Después el tubo se agitó durante 2.5 horas a 52.5 °C y en cada tubo se observaron los cambios. El tubo de centrifuga calentado se agitó después

65

durante 20 horas a 2-8 °C y se registraron las observaciones relacionadas con los cambios en la cristalinidad (en caso de ocurrir) a partir de la condición de temperatura ambiente inicial.

- 5 B. Las placas que contenían 10 volúmenes del Compuesto I (40 mg del Lote 7 en 400 µL) se calentaron a partir de 20 °C hasta una temperatura inicial de 80 °C a una velocidad de 4.8 °C/min y después de 30 minutos, se enfriaron a una velocidad lenta (0.28 °C/min), o rápida (10 °C/min) hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvieron a esa temperatura durante 18 horas. Los experimentos de cristalización se llevaron a cabo en placas de pocillos con frascos de vidrio (4 ml), y el material sólido se aisló mediante filtración. El sólido se secó a 57 °C durante 10 horas.

10

2. Cristalización por enfriamiento rápido

Las muestras se prepararon mediante la adición de 40 mg (\pm 2) del material sólido del Compuesto I en un volumen del disolvente para asegurar condiciones saturadas en el punto de ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de membrana de nailon de 0.2 µm hacia un frasco de vidrio o frasco de Erlenmeyer calentados. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se colocó en un refrigerador (*aproximadamente* 4 °C) hasta que la formación de cristales pareció terminar según se determinó mediante inspección visual. Cada muestra del refrigerador se decantó y los cristales se transfirieron a papel de pesaje y se secaron a peso constante en condiciones ambientales de laboratorio. Las muestras difíciles de decantar se centrifugaron a 12000 rpm durante cuatro minutos. Si el procedimiento de enfriamiento rápido no resultó en materiales sólidos, estas muestras se concentraron mediante la evaporación de aproximadamente la mitad del volumen del disolvente. Las soluciones se colocaron de nuevo en el refrigerador y cualquier material sólido se aisló por decantación o centrifugación.

3. Cristalización por maduración con el Lote 7 y la Forma A₀

25

Se realizaron dos tipos de estudios de maduración:

- A. Las muestras se prepararon mediante la adición de aproximadamente 10 mg del Lote 7 o de la Forma A₀ a 1.0 ml de cada disolvente en un frasco con tapa de rosca (aproximadamente 4.0 ml de volumen). Estas se calentaron después a 64 °C con agitación. Después de mantenerlas a 64 °C durante 40 minutos, las muestras se enfriaron a 5 °C (a una velocidad de -0.25 °C/min). Las muestras se mantuvieron a 5 °C durante un total de 18 horas y se transfirieron por medio de una pipeta a tubos de centrifuga de polipropileno de 1.5 ml y se centrifugaron a 12000 rpm durante 1 minuto. El líquido sobrenadante se decantó. Los residuos en los tubos de centrifuga o los frascos de vidrio se secaron después en un horno de secado al vacío a 110 °C durante 18 horas y se analizaron por XRPD.
- B. Aproximadamente 40 mg de la Forma A₀ se suspendió en los diferentes disolventes (10 volúmenes (40 mg en 400 µL). Las suspensiones se agitaron durante 48 horas con períodos alternantes de 4 horas a 50 °C (0.5 °C/min) y 5 °C (-0.5 °C/min). Cualquier material sólido se aisló después mediante filtración y se analizó por XRPD y análisis térmico.

35

40

4. Cristalización mediante suspensión con la Forma A₀

Las suspensiones (20 mg de la forma A₀ en 500 µL de cada disolvente) se agitaron a 25 °C con diferentes tiempos. El sólido se aisló mediante filtración y se secó a 57 °C durante 2 horas y se analizó por XRPD.

45

Los resultados de XRPD de los sólidos aislados a partir de los cuatro métodos de cristalización se registran en la Tabla 15 más abajo.

Tabla 15: Resumen de las formas del Compuesto I obtenidas en base a los resultados de XRPD a partir de los 48 disolventes diferentes y los diferentes métodos de cristalización

	Disolvente	Formas obtenidas por XRPD
5	1,2-dicloroetano	A ₀ , HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
	1,2-dimetoxietano	HA ₀
10	1,4-dioxano	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	1-butanol	HD ₀
	1-pentanol	HD ₀
15	1-propanol	S9 ₀ , HC ₀ , HD ₀
	2-butanol	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	2-butanona	HC ₀ , HD ₀
	2-metil-tetrahidrofurano	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
20	2-pentanona	HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
	2-propanol	S3 ₀ , HC ₀ , HD ₀
	3-pentanona	A ₀ , HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
25	Acetona	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Acetonitrilo	HC ₀ , HD ₀
	Butironitrilo	A ₀ , HA ₀ , HD
	Clorobenceno	A ₀ , HD ₀
30	Cloroformo	HC, HD ₀
	Ciclohexano	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Diclorometano	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
35	Dietilenglicol dibutil éter	A ₀
	Diisopropil amina	A ₀ , HD ₀

(Continúa)

	Disolvente	Formas obtenidas por XRPD
5	Diisopropil éter	A ₀ , HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Dimetilsulfóxido	HC ₀ , HD ₀
	Etanol	S4 ₀
10	Acetato de etilo	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Formiato de etilo	HA ₀
	Etilenglicol	S6 ₀
15	Heptano	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Isobutanol	S12 ₀ , HD ₀
	Acetato de isopropilo	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
20	Metanol	S2 ₀
	Metoxibenceno	HD ₀
	Acetato de metilo	A ₀ , HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
25	Metil isobutil cetona	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Metil terc-butil éter	A ₀ , HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
	N,N-dimetilacetamida	S10 ₀
30	N,N-dimetilformamida	S5 ₀
	Acetato de N-butilo	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Propanonitrilo	A ₀ , HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
35	Carbonato de propileno	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Piridina	S7 ₀
	Terc-butanol	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
40	Tetrahidrofurano	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Tetrahidropirano	HC ₀ , HD ₀
	Tolueno	A ₀ , HC ₀ , HD ₀
45	Trietilamina	HC ₀ , HD ₀
	Agua	A ₀ , HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
	Xileno	A ₀ , HA ₀ , BC ₀ , HD ₀

El tamizaje de polimorfos del Compuesto I rindió catorce formas y una nueva forma (Forma B₀) obtenidas solo al calentar los hidratos por encima de 120 °C. Un resumen de los resultados de las formas aisladas se muestra en la Tabla 16 más abajo.

Tabla 16: Datos de la caracterización de las formas aisladas del Compuesto I

Forma	XRPD	DSC	TGA (pérdida de peso 25 °C a 150 °C)	Estabilidad física (XRPD después de 4 semanas a 40 °C/75 % de HR)	Estabilidad química (HPLC después de 4 semanas a 40 °C/75 % de HR (% de Área))	DVS % del aumento en masa a 90 % de HR	XRPD después del análisis de DVS	Pureza (%)
A ₀	Cristalina	Endoterma de fusión a 239.7 °C	0.07 %	Sin cambios significativos	99.0	0.1	Sin cambios significativos	99.2
B ₀	Cristalina	Endoterma de fusión a 199.8 °C	-	-	-	-	-	-

(Continúa)

5	Forma	XRPD	DSC	TGA (pérdida de peso 25 °C a 150 °C)	Estabilidad física (XRPD después de 4 semanas a 40 °C/75 % de HR)	Estabilidad química (HPLC después de 4 semanas a 40 °C/75 % de HR (% de Área)	DVS % del aumento en masa a 90 % de HR	XRPD después del análisis de DVS	Pureza (%)
10	HA ₀	Cristalina	Endoterma amplia a 99 °C debido a la pérdida de agua. La conversión a la forma B ₀ se produce con la pérdida de agua	3.9 %	Sin cambios significativos	99.0	1.5	Sin cambios significativos	99.6
15									
20	HC ₀	Cristalina	Endoterma amplia a 112 °C debido a la pérdida de agua. La conversión a la forma B ₀ se produce con la pérdida de agua	3.8 %	Sin cambios significativos	99.0	0.44	Sin cambios significativos	99.6
25									
30	HD ₀	Cristalina	Endoterma amplia a 110 °C debido a la pérdida de agua. La conversión a la forma B ₀ se produce con la pérdida de agua	4.0 %	Sin cambios significativos	92.3	Material insuficiente	Sin cambios significativos	93.5
35									

Descripción de las formas estables en estado sólido

Preparación de la Forma A₀ anhidra

- 40 Aproximadamente 200 mg del Compuesto I se suspendieron en 45 volúmenes de heptano a 85 °C durante 45 horas, se enfrió a 65 °C y se secó el filtrado a alto vacío a temperatura ambiente durante 3 horas. La recuperación de la Forma A₀ fue de 97 %.
- 45 En un procedimiento alternativo, la conversión del Compuesto I a la Forma A₀ se logró de acuerdo con el siguiente proceso:
- 1) El Compuesto I se disolvió en 30 volúmenes de THF. La solución puede tratarse con un atrapador de metales o carbono en este punto, si se desea.
 - 50 2) La solución resultante se filtró para retirar el atrapador de metales o el carbono, seguido de una filtración con pulido a través de un filtro con cartucho en línea de 1 micra para eliminar cualquier partícula externa.
 - 3) El disolvente (THF) se destiló parcialmente hasta aproximadamente el 60 % del volumen original al vacío a temperatura ambiente seguido de la adición lenta de un volumen equivalente de un antidisolvente (heptano) para precipitar el Compuesto I.
 - 55 4) La destilación al vacío y la adición de más heptano continuó hasta que el disolvente contenía menos del 5 % de THF en volumen.
 - 5) La suspensión resultante se calentó a 90-96 °C y se agitó a esta temperatura durante 3-5 horas para lograr una conversión completa a la Forma A₀.
 - 6) La suspensión se enfrió a temperatura ambiente (25 ± 5 °C).
 - 60 7) El producto/Compuesto I se recogió a través de filtración bajo un gas inerte, seco para impedir la succión de la humedad por del producto.
 - 8) La torta húmeda se secó hasta 80 °C hasta que los disolventes residuales en el producto cumplieron las especificaciones. El secado puede realizarse a presión atmosférica o al vacío.
- 65 Caracterización de la Forma A₀ mediante el uso de Difracción de rayos X de polvo con Temperatura Variable (VT-XRPD)

En el intervalo de temperatura de 20 °C a 250 °C no tiene lugar ninguna transformación sólido-sólido para la Forma A₀. Después de la exposición a las condiciones ambientales, no existe un cambio significativo en el patrón de XRPD de la muestra obtenida al calentar a 220 °C (Ver la Figura 15).

5 Caracterización de la Forma A₀ mediante análisis termogravimétrico (TGA)

La Forma A₀ muestra un solo pico a aproximadamente 239 °C con una entalpía de fusión (ΔH_{fus}) de 84.4 J/g. No se detecta pérdida de masa mediante TGA. Se descartó la existencia de un proceso de desolvatación porque no se detectó pérdida de peso mediante TGA (Ver la Figura 16).

10

Caracterización de la Forma A₀ mediante sorción de agua (DVS)

DVS regular (0 a 90 % de HR)

15 La cantidad de humedad adsorbida al 75 % de HR fue menos del 0.08 % y aproximadamente 0.1 % al 90 % de HR. Las curvas de adsorción y desorción se superponen lo que sugiere que la Forma A₀ no es higroscópica (Ver la Figura 17 y la Tabla 25). No se observaron cambios significativos mediante el reanálisis por XRPD después de DVS (Figura 18).

20

Tabla 17: Datos de DVS para la Forma A₀ (Regular)

Forma	Captura a 75 % de HR	Captura total a 90 % de HR.
A ₀	0.08	0.1

25 DVS irregular (90 a 0 % de HR)

La masa de la muestra solo aumenta a 0.5 % a 90 % de HR. La interrupción de la histéresis sugiere que solo está ocurriendo la adsorción de agua superficial. La isoterma es reversible con un aumento total en masa <0.6 %. (Figura 19 y Tabla 26). No se observaron cambios significativos mediante el reanálisis por XRPD después de DVS (Figura 18).

30

Tabla 18: Datos de DVS para la Forma A₀ (irregular)

Forma	Captura a 75 % de HR	Captura total a 90 % de HR
A ₀	0.15	0.5

35

Caracterización de la Forma A₀ mediante Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y espectroscopía Raman

40

Los espectros de FTIR y de Raman de la Forma A₀ cristalina se muestran en la Figura 20 y la Figura 21, respectivamente.

Preparación de la Forma B₀ anhidra

45

La Forma B₀ se obtuvo por calentamiento de 20 mg del Compuesto I a 125 °C bajo flujo de nitrógeno.

Caracterización de la Forma B₀ mediante difracción de rayos X de polvo con temperatura variable (VT-XRPD)

50 Después de la deshidratación, no tiene lugar una transformación sólido-sólido en el intervalo de 150 °C a 200 °C para la Forma B₀ (Ver la Figura 22).

Caracterización de la Forma B₀ mediante análisis térmico

55 El diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma B₀ presenta la fusión a aproximadamente 197 °C con una entalpía de fusión (ΔH_{fus}) de 68.2 J/g (Figura 23). Una transición sólido-sólido se produce antes del punto de fusión de la forma B₀ del Compuesto I. La Forma B₀ se obtuvo solo mediante desolvatación. La estabilidad termodinámica relativa de las formas se refleja en los datos de DSC mostrados entre 120 °C y 199 °C.

60 Preparación de la Forma HA₀ hidratada

Cristalización a partir de THF/Heptano

La Forma HA₀ se obtuvo cuando 200 mg del Compuesto I se precipitaron a partir de 70 volúmenes de THF con 143 volúmenes de heptano a temperatura ambiente. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 18 horas.

5 Preparación mediante transición sólido-sólido

La Forma HA₀ se obtuvo cuando 20 mg del Compuesto I se calentaron a 125 °C y se enfriaron a temperatura ambiente sin flujo de nitrógeno.

Caracterización de la Forma HA₀ mediante análisis térmico

10

Los termogramas de DSC de la Forma HA₀ muestran la presencia de dos picos endotérmicos diferentes (Figura 24 y Tabla 27). En una bandeja abierta, los hidratos exhiben un amplio pico endotérmico entre aproximadamente 60 y 120 °C que corresponde a la cantidad total de agua que escapa del cristal. El evento endotérmico corresponde al proceso de deshidratación que implica el escape de agua de la red cristalina. La desolvatación se produce en el estado sólido con un pico endotérmico. La posición y la energía de este pico endotérmico dependen del diagrama de

15 fases de dos componentes, de la sustancia farmacológica y el disolvente y de la estabilidad del componente formado. Los termogramas de DSC de los solvatos presentan picos endotérmicos amplios a temperaturas cercanas a los puntos de ebullición de sus disolventes respectivos que pueden asignarse a procesos de desolvatación, se confirma mediante TGA. La Forma HA₀ monohidratada, cuando se estudió mediante TGA, demostró una pérdida de peso promedio de 4.0 % entre 50 y 120 °C. Esto concuerda con el valor teórico para la incorporación de un mol de agua con un mol del Compuesto I que es 4.1 %.

Tabla 19: Inicio de DSC y temperaturas de los picos de desolvatación para la Forma HA₀

25	Clasificación	Disolvente	Pérdida de peso del solvato (%)	Temp. principal de inicio 1 °C	Temp. máxima /°C
	HA ₀	Agua	4.0	61.6	99.1

Caracterización de la Forma HA₀ mediante sorción de agua

30

La Figura 25 muestra los datos de sorción dinámica de vapor registrados con la Forma HA₀. Tras el secado, existe una captura inmediata tras la exposición a la humedad. La isoterma de la Forma HA₀ muestra una disminución de 1.25 % en peso entre el 20-30 % de HR. De 30-90 % de HR la captura comienza a alcanzar un equilibrio. Durante la primera fase de desorción existe una ligera histéresis lo que sugiere solo adsorción superficial. Casi no existe desorción durante la segunda fase de desorción, pero la muestra experimenta un segundo cambio de ~0.4 %. La sorción muestra evidencia de que esta forma es un hidrato con canales. La hidratación no estequiométrica proviene de una hidratación incompleta de los canales de la red cristalina. No se observaron cambios significativos en el reanálisis por XRPD después de DVS.

35

40 Caracterización mediante FTIR y espectroscopía Raman

Los espectros de FTIR y de Raman de la Forma HA₀ cristalina se muestran en la Figura 26 y la Figura 27, respectivamente.

Preparación de la Forma HC₀ hidratada

45

Recristalización a partir de etanol/agua

La Forma HC₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de etanol y 100 µL de agua. La muestra se calentó a una temperatura inicial de 80 °C a una velocidad de 4.8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfrió a 0.28 °C/min hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 18 horas. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

50

Almacenamiento a 40 °C / 75 % de HR con el solvato etanol

55 La Forma HC₀ se obtuvo cuando se almacenaron 20 mg del solvato etanol del Compuesto I a 40 °C / 75 % de HR durante 9 días.

Preparación de la estructura de cristal

60 Los cristales individuales se prepararon mediante la adición de 200 mg de material sólido del Lote 7 al tetrahidrofurano para la HC₀ monohidratada para asegurar condiciones saturadas en el punto de ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de membrana de nailon de 0.22 µm hacia un frasco de vidrio calentado. La solución se enfrió a 20 °C ± 0.2 °C para aumentar el valor de supersaturación, y la solución homogénea se mantuvo sin perturbaciones durante varios días.

65

Determinación de la estructura cristalina mediante difracción de rayos X de cristales individuales

Los datos de rayos X de los cristales individuales se obtuvieron para HC₀. Los parámetros de las celdas obtenidos a partir de los datos se presentan en la Tabla 28.

5 Los datos se recogieron a una temperatura de 103 K mediante el uso de la técnica de barrido de ω -2 θ . Una placa incolora de C₂₄ H₂₈ N₄ O₄ que tiene dimensiones aproximadas de 0.30 x 0.16 x 0.11 mm se montó en una fibra de vidrio en una orientación al azar. Los parámetros de las celdas triclinicas (P-1, Z=2) y los volúmenes calculados son:

10	a=7.6128(10)	α =65.839(18)°
	b=11.5697(15)	β =79.137(16)°
	c=13.193(4)Å	γ =86.800(10)°
15	V=1040.9(3)Å ³ .	

Tabla 20: Recogida de los datos de rayos X de los cristales y parámetros de refinamiento para la Forma HC₀

	Código de identificación	Forma HC ₀
20	Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄
	Peso de la fórmula	436.50
	Temperatura	103(2) K
25	Longitud de onda, Å	0.71073
	Sistema del cristal, grupo espacial	Triclinico, P-1
	Dimensiones de la celda unitaria a, Å	7.6128(10)
	b, Å	11.5697(15)
30	c, Å	13.193(4)
	α , °	65.839(18)
	β , °	79.137(16)
35	γ , °	86.800(10)
	Volumen	1040.9(3)
	Z	2
40	F(000)	464
	Densidad (calculada), Mg/m ³	
	Coefficiente de absorción, mm ⁻¹	1.393
45	Tamaño del cristal, mm ³	0.096
	Intervalo de theta para la recogida de datos	0.30 x 0.16 x 0.11
	Intervalos de índices	3.86 a 28.75°
50		-9<=h<=9
		-15<=k<=15
		-16<=l<=17
55	Reflexiones recogidas	8739
	Reflexiones independientes	4527
		0.026
	Completamiento para theta = 28.75 °	83.6 %
60	Corrección de absorción	Ninguna
	Transmisión máx. y mín.	0.9895 y 0.9716

65

(Continúa)

	Código de identificación	Forma HC ₀
5	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F2
	Datos / restricciones / parámetros	4527 / 0 / 298
	Bondad de ajuste en F2	
10	Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	1.069
		R1 = 0.044
		wR2 = 0.099
15	Índices R (todos los datos)	R1 = 0.072
		wR2 = 0.112
	Mayor dif. pico y hueco, e.Å-3	0.25 y -0.24

20 Caracterización de la Forma HC₀ mediante análisis térmico

El termograma de DSC de la Forma HC₀ muestra la presencia de dos picos endotérmicos diferentes (Figura 28 y Tabla 29). La HC₀ monohidratada, cuando se sometió a TGA, demostró una pérdida de peso promedio de 3.9 % entre 50 y 120 °C. Esto corresponde al valor teórico para la incorporación de un mol de agua con un mol del Compuesto I de 4.1 %.

Tabla 21: Inicio de DSC y temperaturas de los picos desolvatación para la Forma HC₀

	Clasificación	Disolvente	Pérdida de peso del solvato (%)	Temp. principal de inicio /°C	Temp. máxima /°C
30	HC ₀	Agua	3.9	85.9	112.2

Caracterización de la Forma HC₀ mediante sorción de agua

35 DVS regular (0 a 90 % de HR)

La interrupción de la histéresis sugiere que solo está ocurriendo sorción de agua superficial con una captura total de 0.4 % (Figura 29 y Tabla 30). No se observaron cambios significativos mediante el reanálisis por XRPD después de DVS (Figura 30).

40

Tabla 22: Datos de DVS para la Forma HC₀ (Regular)

	Forma	Captura a 75 % de HR	Captura total a 90 % de HR
45	HC ₀	0.3	0.4

DVS irregular (90 a 0 % de HR)

50 La interrupción de la histéresis sugiere que está ocurriendo solo adsorción de agua superficial de 0-40 % de HR. De 40-90 % de HR parece que ocurre una absorción masiva (Figura 31 y Tabla 31). No se observaron cambios significativos mediante el reanálisis por XRPD después de DVS (Figura 30).

55

Tabla 23: Datos de DVS para la Forma HC₀ (Irregular)

	Forma	Captura a 75 % de HR	Captura total a 90 % de HR
60	HC ₀	0.3	0.4

60

Caracterización mediante FTIR y espectroscopía Raman

Los espectros de FTIR y de Raman de la Forma HC₀ cristalina se muestran en la Figura 32 y la Figura 33, respectivamente.

65

Preparación de la Forma HD₀ hidratada

Recristalización a partir de acetona/agua

5 La Forma HD₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de acetona y 100 µL de agua. La muestra se calentó a una temperatura inicial de 80 °C a una velocidad de 4.8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfrió a 0.28 °C/min hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 18 h. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

10 Recristalización a partir de 2-metil-2-propanol

La Forma HD₀ se obtuvo cuando 0.54 g del Compuesto I en 55 ml de 2-metil-2-propanol se disolvió casi completamente al calentar hasta el punto de ebullición. La solución turbia se filtró en jeringa mediante el uso de un filtro de jeringa con membrana de nailon de 5 µm para producir una solución clara (aproximadamente 15 %
15 derramada y pérdida). La solución se concentró a 25-30 ml y se enfrió durante 4.5-5 horas a 2-8 °C para producir un sólido. El sólido se fundió en el horno a 50 °C y el material insoluble se aisló por filtración con succión en un aparato tibio para impedir la congelación del t-butil alcohol. El sólido que resultó se secó en un horno a 50 °C durante 2 horas para producir 0.42 g (75 % de recuperación).

20 Recristalización a partir de acetato de isopropilo

La Forma HD₀ se obtuvo cuando se agitó 0.45 g del Compuesto I en 7.5 ml de acetato de isopropilo durante 20 horas a temperatura ambiente con una barra de agitación magnética en un frasco de escintilación de vidrio de 20 ml con la tapa ligeramente ajustada. La suspensión se filtró con succión y el sólido se dejó secar durante 110 horas
25 expuesto al aire en la campana de extracción. El material seco pesó 380 mg (84 % de recuperación).

Preparación de la estructura de cristal

Los cristales individuales se prepararon mediante la adición de 200 mg de material sólido del Lote 7 al
30 tetrahidrofurano para la HC₀ monohidratada para asegurar condiciones saturadas en el punto de ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de membrana de nailon de 0.22 µm hacia un frasco de vidrio calentado. La solución se enfrió a 20 °C ± 0.2 °C para aumentar el valor de supersaturación y la solución homogénea se mantuvo sin perturbaciones durante varios días.

35 Determinación de la estructura cristalina mediante difracción de rayos X de cristales individuales

Los datos de rayos X de los cristales individuales se obtuvieron para HD₀. Los parámetros de las celdas obtenidos a partir de los datos se presentan en la Tabla 32 más abajo. Los datos se recogieron a una temperatura de 103 K mediante el uso de la técnica de barrido de ω-2θ. Una placa incolora de C₂₄H₂₈N₄O₄ que tiene dimensiones
40 aproximadas de 0.40 x 0.25 x 0.08 mm se montó en una fibra de vidrio en una orientación al azar. Los parámetros de la celda triclinica (P-1, Z=2) y el volumen calculado son:

45

a=8.171(2)	α=111.173(18)°
b=11.419(3)	β=92.863(17)°
c=12.7305(19)Å	γ=102.07(2)°
V=1072.8(4)Å ³ .	

50 Tabla 24: Recogida de los datos de rayos X de los cristales y parámetros de refinamiento para HD₀

	Código de identificación	Forma HD ₀
	Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄
55	Peso de la fórmula	436.50
	Temperatura	103(2)K
	Longitud de onda, Å	0.71073
60	Sistema del cristal, grupo espacial	Triclinico, P-1
	Dimensiones de la celda unitaria a, Å	8.171(2)

65

(Continúa)

	Código de identificación	Forma HD ₀
5	b, Å	11.419(3)
	c, Å	12.7305(19)
	α, °	111.173(18)
	β, °	92.863(17)
10	γ, °	102.07(2)
	Volumen	1072.8(4)
	Z	2
	F(000)	464
15	Densidad (calculada), Mg/m ³	1.351
	Coefficiente de absorción, mm ⁻¹	0.094
	Tamaño del cristal, mm ³	0.40x0.25x0.08
20	Intervalo de theta para la recogida de datos	3.95 a 26.56°.
	Intervalos de índices	-10<=h<=10 -14<=k<=14 -15<=l<=15
25	Reflexiones recogidas	9366
	Reflexiones independientes	4373
30	Corrección de absorción	Ninguna
	Transmisión máx. y mín.	0.9926 y 0.9635
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F2
35	Datos / restricciones / parámetros	4373/0/302
	Bondad de ajuste en F2	1.166
	Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	0.051
40	Índices R (todos los datos)	0.099
		0.087
		0.113
	Mayor dif. pico y hueco, e.Å ⁻³	0.24 y -0.25

45 Caracterización de la Forma HD₀ mediante análisis térmico

Los termogramas de DSC de la Forma HD₀ muestran la presencia de dos picos endotérmicos diferentes (Figura 34 y Tabla 33). La HD₀ monohidratada, cuando se somete a TGA, demostró una pérdida de peso promedio de 4.0 % entre 50 y 120 °C. El valor teórico para la incorporación de un mol de agua con un mol del Compuesto I es de 4.1 %.

Tabla 25: Inicio y Pico de DSC de las temperaturas de desolvatación de la Forma HD₀

55	Clasificación	Disolvente	Pérdida de peso del solvato (%)	Temp. principal de inicio /°C	Temp. máxima /°C
	HD ₀	Agua	4.0	86.3	110.7

60 Caracterización de la Forma HD₀ mediante sorción de agua

DVS regular (0 a 90 % de HR)

La masa de la muestra solo aumenta 0.6 % a 90 % de HR. La interrupción de la histéresis sugiere que está ocurriendo adsorción de agua superficial y absorción masiva (Figura 35 y Tabla 34). No se observaron cambios significativos mediante el reanálisis por XRPD después de DVS (Figura 36).

Tabla 26: Datos de DVS para la forma HD₀ (regular)

Forma	Captura a 75 % de HR	Captura total a 90 % de HR
HD ₀	0.4	0.6

5

DVS irregular (90 a 0 % de HR)

- 10 La masa de la muestra solo aumenta 0.8 % a 90 % de HR. La interrupción de la histéresis sugiere que está ocurriendo adsorción de agua superficial y absorción masiva limitada (Figura 37 y Tabla 26). No se observaron cambios significativos mediante el reanálisis por XRPD después de DVS (Figura 27).

Tabla 27: Datos de DVS para la forma HD₀ (irregular)

Forma	Captura a 75 % de HR	Captura total a 90 % de HR
HD ₀	0.4	0.8

15

20

Caracterización de la Forma HD₀ mediante FTIR y espectrometría Raman

Los espectros de FTIR y de Raman de la Forma HD₀ cristalina se muestran en la Figura 38 y la Figura 39, respectivamente.

25

Formas de solvatos del Compuesto I

Recristalización a partir de Metanol

- 30 La Forma S2₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de metanol. La muestra se suspendió a 20 °C ± 0.2 durante 3 días. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

Recristalización a partir de 2-propanol

- 35 La Forma S3₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de 2-propanol. La muestra se suspendió a 20 °C ± 0.2 durante 3 días. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

Recristalización a partir de metanol

- 40 La Forma S4₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de etanol. La muestra se suspendió a 20 °C ± 0.2 durante 3 días. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

Preparación de la estructura de cristal

- 45 Los cristales individuales se prepararon mediante la adición de 200 mg de material sólido del Lote 7 al etanol para el etanolato para asegurar condiciones saturadas en el punto de ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de membrana de nailon de 0.22 µm hacia un frasco de vidrio calentado. La solución se enfrió a 20 °C ± 0.2 °C para aumentar el valor de supersaturación y la solución homogénea se mantuvo sin perturbaciones durante varios días.

50

Recristalización a partir de N-N-dimetilformamida

- La Forma S5₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de N-N-dimetilformamida (DMF). La muestra se suspendió a 20 °C ± 0.2 durante 3 días. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

55

Recristalización a partir de etilenglicol

- 60 La Forma S6₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de etilenglicol. La muestra se calentó a una temperatura inicial de 80 °C a una velocidad de 4.8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfrió a 0.28 °C/min hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 18 horas. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

Recristalización a partir de piridina

65

La Forma S7₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de piridina. La muestra se calentó a una temperatura inicial de 80 °C a una velocidad de 4.8 °C/min y, después de 30 minutos, se enfrió a 0.28 °C/min hasta una temperatura final de 5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 18 horas. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

5

Recristalización a partir de 1-propanol

La Forma S9₀ se obtuvo como 40 mg del Compuesto I en 1-propanol para asegurar condiciones saturadas en el punto de ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de membrana de nailon 5µm hacia un frasco de vidrio calentado. La solución se enfrió a RT y se colocó en un refrigerador (*aproximadamente* 4 °C) hasta que la formación de cristales pareció terminar según se determinó mediante inspección visual. Las muestras difíciles de decantar se centrifugaron a 12000 rpm durante cuatro minutos.

Recristalización a partir de N-N-dimetilacetamida

15

La Forma S10₀ se obtuvo cuando se añadieron 40 mg del Lote 7 en 400 µL de N-N-dimetilacetamida (DMA). La muestra se suspendió a 20 °C ± 0.2 durante 3 días. El sólido se aisló mediante filtración. El material se secó a 57 °C durante 10 horas.

Recristalización a partir de isobutanol

La Forma S12₀ se obtuvo como 40 mg del Compuesto I en isobutanol para asegurar condiciones saturadas en el punto de ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de membrana de nailon 5µm hacia un frasco de vidrio calentado. La solución se enfrió a RT y se colocó en un refrigerador (*aproximadamente* 4 °C) hasta que la formación de cristales pareció terminar según se determinó mediante inspección visual. Las muestras difíciles de decantar se centrifugaron a 12000 rpm durante cuatro minutos.

Determinación de la estructura cristalina mediante difracción de rayos X de cristales individuales

30 Los datos de rayos X de los cristales individuales se obtuvieron para la Forma S4₀. Los parámetros de las celdas obtenidos a partir de los datos se presentan en la Tabla 28.

Tabla 28: Recogida de los datos de rayos X de los cristales y parámetros de refinamiento para el solvato etanol de S4₀

		Del cristal individual	Después de Rietveld en S4 ₀
35	Dimensiones de la celda unitaria a, Å	8.828(3)	8.996(7)
	b, Å	11.652(3)	11.813(2)
	c, Å	13.234(6)	13.191(9)
	α, °	115.01(3)	114.28(1)
40	β, °	108.09(3)	108.52(8)
	γ, °	93.00(2)	92.56(0)

Análisis térmico de las formas de solvatos del Compuesto I

45

Las curvas térmicas de DSC mostraron la presencia de una endoterma amplia y grande antes del punto de fusión del Compuesto I para todos los solvatos. Los estudios de TGA mostraron que estas endotermas pueden atribuirse a un proceso de desolvatación para las Formas S2₀ (Figura 40), S3₀ (Figura 41), S4₀ (Figura 42), S5₀ (Figura 43), S6₀ (Figura 44), S7₀ (Figura 45), S9₀ (Figura 46), S10₀ (Figura 47), y S12₀ (Figura 48). El cálculo de la pérdida de peso del disolvente ocurrido para estos disolventes se presenta en la Tabla 29.

Tabla 29: Inicio de DSC y temperaturas de desolvatación de los picos para las formas de solvatos

	Forma	Disolvente	Pérdida de peso del solvato (%) experimental	Pérdida de peso del solvato (%) Teórica 1:1	Temp. principal de inicio /°C	Temp. máxima /°C
55	S2 ₀	Metanol	7.3	7.1	87.5	111.8
	S3 ₀	2-propanol	10.41	12.5	78.0	104.9
60	S4 ₀	Etanol	8.7	9.9	109.9	122.8
	S5 ₀	DMF	13.0	14.9	127.0	147.0
	S6 ₀	Etilenglicol	6.16	12.9	139.9	156.6

(Continúa)

	Forma	Disolvente	Pérdida de peso del solvato (%) experimental	Pérdida de peso del solvato (%) Teórica 1:1	Temp. principal de inicio /°C	Temp. máxima /°C
5	S7 ₀	Piridina	3.53	15.9	128.0	141.9
	S9 ₀	1-Propanol	12.42	12.5	118.4	129.6
10	S10 ₀	DMA	19.42	17.2	135.0	156.0
	S12 ₀	Isobutanol	11.54	15.0	81.8	132.5

15 Determinación de la estructura de cristal de los monohidratos del Compuesto I

Las Formas HC₀ y HD₀ hidratadas son isoestructurales, lo que significa que los 'solvatos isomórficos' individuales cristalizan en el mismo grupo espacial con solo pequeñas distorsiones de las dimensiones de la celda unitaria y el mismo tipo de red molecular de las moléculas hospederas (Reutzel-Edens S. M., Newman A W., Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Editado por Rolf Hilfiker, 2006, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA ISBN: 9783527311460). La Forma HC₀ y la Forma HD₀ difieren en la conformación del anillo de tetrahidropirazina. El patrón de difracción de rayos X de polvo de las dos formas hidratadas pudieron refinarse con éxito mediante el uso de las técnicas de Rietveld (Rietveld H. M. "A profile refinement method for nuclear and magnetic structures", Journal of Applied Crystallography 2: 65-71 (1969)) con los parámetros de los cristales individuales como el punto de partida. Los detalles de los datos de las celdas, la recogida de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla 28 y la Tabla 32.

Método de FTIR y FT-Raman para el ensayo de identificación

30 La comparación de los espectros de FTIR y de Raman en la Figura 20 y la Figura 21 para la Forma A₀ y para los hidratos (Figura 26, Figura 32, Figura 38) y (Figura 27, Figura 33, Figura 39) muestran poca diferencia excepto en la región de extensión del carbonilo para la FTIR.

En A₀, se produjo un pico a 1765 cm⁻¹ de intensidad media para FTIR y 1770 cm⁻¹ para Raman. En las formas hidratadas, se produjo un pico en esta región a 1742 cm⁻¹ de intensidad media durante FTIR y 1754- 1695 cm⁻¹ para Raman. Este pico de absorción se asigna a la funcionalidad imida carbonilo contenida dentro del anillo de cinco miembros de la estructura del Compuesto I. Esta diferencia es lo suficientemente grande como para usarse en la identificación de las formas en estado sólido casi puras. Los espectros de IR para las formas hidratadas y A₀ muestran algunas diferencias pero la más significativa se relaciona con la banda ancha (3800 - 2800) presente en las formas hidratadas debido a la extensión del enlace -OH en el grupo hidroxilo.

Tabla 30: Frecuencias (cm⁻¹) y atribución de la vibración fundamental del Compuesto I para FTIR

	Forma	-Hidroxilo (cm ⁻¹)	-Carbonilo (cm ⁻¹)
45	A ₀	3349.9	1765.3
	HA ₀	3498.2	1742.0
	HC ₀	3498.2	1742.0
50	HD ₀	3498.2	1742.0

Tabla 31: Frecuencias (cm⁻¹) y atribución de la vibración fundamental del Compuesto I para Raman

	Forma	-Carbonilo (cm ⁻¹)	-Carbonilo (cm ⁻¹)
55	A ₀	1770	1638
	HA ₀	1754	1699
60	HC ₀	1752	1696
	HD ₀	1748	1695

Relación entre las formas en estado sólido

65 Estabilidad relativa de las suspensiones del Compuesto I en agua

Cuando HA₀ y A₀ hidratadas cristalizan a partir de medios acuosos, se produce una mezcla de las Formas HC₀+HD₀ (Tabla 32).

5 Tabla 32: Formas de cristales obtenidas por placa de pocillos del Compuesto I

	Forma del material de partida	Disolvente	Volúmenes de agua	Formas encontradas
	HA ₀		0.175	HC ₀ , HD ₀
10	A ₀	Acetato de metilo	0	A ₀
	A ₀	Acetato de metilo	0.175	HC ₀ , HD ₀
	A ₀	Acetato de metilo	0.25	HC ₀ , HD ₀
15	A ₀	Acetato de metilo	1	HC ₀ , HD ₀
	A ₀	Acetato de metilo	1.5	HC ₀ , HD ₀

Se añadieron dos ml de agua a unos pocos miligramos de las formas del Compuesto I. Las muestras se suspendieron durante la noche. Una pequeña muestra de sólido se retiró y se analizó mediante XRPD. Después de 20 suspender, se encontró que las Formas HA₀ y A₀ se convirtieron a las formas hidratadas (mezcla de las Formas HC₀ y HD₀) en todas las condiciones investigadas (Tabla 33, Tabla 34, Tabla 35, Tabla 36 y Tabla 37). La forma hidratada parece ser más estable termodinámicamente que la Forma A₀ entre 5 y 45 °C.

25 Tabla 33: Análisis por XRPD del sólido residual de los experimentos de solubilidad termodinámica de la Forma A₀ en agua a 5 °C

	Forma A ₀ /mg	Tiempo (días)	Formas encontradas
	15.9	1	HC ₀ , HD ₀
30	14.1	4	HC ₀ , HD ₀

35 Tabla 34: Análisis por XRPD del sólido residual de los experimentos de solubilidad termodinámica de la Forma HA₀ y la Forma HB₀ (mezcla de HC₀ y HD₀) en agua a RT

	HB ₀ /mg	HA ₀ /mg	Tiempo (días)	Formas encontradas
	5.05	6.08	1	HA ₀ , HC ₀ , HD ₀
40	4.91	4.98	9	HC ₀ , HD ₀
	4.94	5.02	10	HC ₀ , HD ₀ , traza de HA ₀
	5.34	5.57	14	HC ₀ , HD ₀ , traza de HA ₀

45 Tabla 35: Análisis por XRPD del sólido residual de los experimentos de solubilidad termodinámica de la Forma HA₀ y la Forma HC₀ en agua a RT

	HC ₀ /mg	HA ₀ /mg	Tiempo (días)	Formas encontradas
	5.34	5.35	1	HA ₀ , HC ₀
50	5.23	6.04	2	HA ₀ , HD ₀
	5.19	5.21	5	HC ₀ , HD ₀

55 Tabla 36: Análisis por XRPD del sólido residual de los experimentos de solubilidad termodinámica de la Forma HA₀ y la Forma HD₀ en agua a RT

	HD ₀ /mg	HA ₀ /mg	Tiempo (días)	Formas encontradas
	5.48	5.83	1	HA ₀ , HD ₀
60	5.43	5.06	2	HA ₀ , HC ₀
	5.10	5.18	5	HD ₀ , HC ₀
	5.41	6.01	14	HD ₀ , HC ₀

65

Tabla 37: Análisis por XRPD del sólido residual de los experimentos de solubilidad termodinámica de la Forma A₀ a 45 °C en agua

	Forma A ₀ /mg	Tiempo (días)	Formas encontradas
5	14.3	1	HA ₀ , HC ₀

Estabilidad relativa de los monohidratos

10 Al medir la solubilidad termodinámica de dos polimorfos (Forma HC₀ y Forma HD₀) a un intervalo práctico de temperaturas, es posible determinar cuál es el más estable y si la relación entre ellos es monotrópica o enantiotrópica. Los experimentos se diseñaron para medir la solubilidad termodinámica de estas formas monohidratadas a temperatura ambiente y 55 °C en acetato de etilo, MTBE y 1-pentanol. Estos disolventes se seleccionaron porque el Compuesto I no formó solvatos en estos disolventes durante el tamizaje de polimorfos.

15

Tabla 38: Análisis por XRPD del sólido residual de los experimentos de solubilidad termodinámica de las formas monohidratadas

	Disolvente	Temperatura	Análisis por XRPD después de 1 día	Análisis por XRPD después de 3 días	Solubilidad (mg/ml)
20	Acetato de etilo	RT	HD ₀ > HC ₀	HD ₀	1.7
25	Acetato de etilo	55 °C	HD ₀	HD ₀ > HC ₀	2.6
	MTBE	RT	HD ₀ , HC ₀	HD ₀ , HC ₀	1.8
	MTBE	55 °C	HD ₀ y Forma HC ₀	HD ₀ , HC ₀	1.9
30	1-Pentanol	RT	HD ₀ > HC ₀	HD ₀ > HC ₀	6.8
	1-Pentanol	55 °C	HD ₀ > HC ₀	HD ₀ > HC ₀	28.7

Los resultados resumidos en la Tabla 38 muestran que para los disolventes usados y los intervalos de temperatura analizados, los valores de solubilidad de los dos polimorfos hidratados están muy cerca pero siempre son mayores para la Forma HD₀. Esto indica que entre la temperatura ambiente y 55 °C en solución la Forma HD₀ es más estable termodinámicamente que la Forma HC₀ y la Forma HA₀.

35

Estabilidad ante una tensión en estado sólido

40 Los estudios de estabilidad ante una tensión se realizaron para tener una impresión oportuna de la influencia de la temperatura y la humedad sobre la estabilidad de las formas. Un método de ensayo de HPLC que indica la estabilidad se desarrolló para la cuantificación del Compuesto I y su producto de degradación principal, 7-metoxi-1,2,3,11-tetrahidro-5,11-diaza-benzo[a]trindeno-4,6-diona, referido previamente como "Compuesto E". El método desarrollado es específico, exacto, preciso y robusto. El procedimiento permitió una determinación exacta y cuantitativa del Compuesto I y el Compuesto E. Todos los productos de degradación formados durante los estudios de descomposición forzada se separaron bien de los picos principales lo que demuestra que el método desarrollado era específico e indicador de la estabilidad.

45

Forma A₀

50

En el estado sólido, la Forma A₀ anhidra mostró una tendencia a tomar agua del ambiente y a aumentar en condiciones de tensión de ICH estándar, 40 °C y 75 % de HR para las Formas HC₀ y HD₀ hidratadas después de 3 meses. La degradación química no se observó en las muestras del Compuesto I en estas condiciones de tensión. La degradación química solo se observó cuando el Compuesto I se expuso a 110 °C (Tabla 39, Tabla 40 y Tabla 41).

55

Tabla 39: Estabilidad de la Forma A₀ a 40 °C/75 % de HR

	Número de la muestra	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	DSC	HPLC
60	1	5	A ₀	239.7	99.2 % del Compuesto I, 0.8 % del Compuesto E
	2	16	A ₀	239.4	99.2 % del Compuesto I, 0.8 % del Compuesto E

65

(Continúa)

Número de la muestra	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	DSC	HPLC
3	29	A ₀	239.5	99.2 % del Compuesto I, 0.8 % del Compuesto E
4	141	A ₀ , HC ₀ , HD ₀	240.0	99.0 % del Compuesto I, 0.9 % del Compuesto E

Tabla 40: Estabilidad de la Forma A₀ a 60 °C/0 % de HR

Número de la muestra	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	DSC	HPLC
1	7	A ₀	236.2	99.3 % del Compuesto I, 0.6 % del Compuesto E
2	14	A ₀	236.1	99.1 % del Compuesto I, 0.8 % del Compuesto E
3	28	A ₀	236.4	99.1 % del Compuesto I, 0.5 % del Compuesto E

Tabla 41: Estabilidad de la Forma A₀ a 110 °C

NÚMERO DE LA MUESTRA	DE LA	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	DSC	HPLC
1		7	A ₀	236.2	98.7 % del Compuesto I, 1.1 % del Compuesto E
2		14	A ₀	235.6	95.6 % del Compuesto I, 4.4 % del Compuesto E
3		28	A ₀	238.0	93.4 % del Compuesto I, 6.2 % del Compuesto E

Formas monohidratadas

En el estado sólido, la Tabla 42, la Tabla 43 y la Tabla 44 muestran que todos los monohidratos cristalinos fueron estables durante 28 días cuando se almacenaron a 40. °C y 75 % de humedad relativa.

Tabla 42: Estabilidad de la Forma HA₀ a 40 °C / 75 % de HR

NÚMERO DE LA MUESTRA	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	HPLC
1	0	HA ₀	99.6 % del Compuesto I, Compuesto E ND
2	7	HA ₀	99.5 % del Compuesto I, 0.1 % del Compuesto E
3	26	HA ₀	99.0 % del Compuesto I, 0.4 % del Compuesto E

ND = no detectable

Tabla 43: Datos de estabilidad para la Forma HC₀ a 40 °C/75 % de HR

	NÚMERO DE LA MUESTRA	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	HPLC
5	1	0	HC ₀	92.6 % del Compuesto I, 0.3 % del Compuesto E
10	2	28	HC ₀	93.3 % del Compuesto I, 0.5 % del Compuesto E, 0.2 % de otros

Tabla 44: Datos de estabilidad para la Forma HD₀ a 40 °C/75 % de HR

	NÚMERO DE LA MUESTRA	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	HPLC
15	1	0	HD ₀	93.5 % del Compuesto I, 0.3 % del Compuesto E
20	2	7	HD ₀	92.2 % del Compuesto I, 0.9 % del Compuesto E
	3	13	HD ₀	92.3 % del Compuesto I, 0.7 % del Compuesto E
25	4	28	HD ₀	92.3 % del Compuesto I, 0.7 % del Compuesto E

Forma S4₀

30 La Forma S4₀, un solvato de etanol, se transforma en la Forma HC₀ monohidratada después de 9 días a 40 °C/75 % de HR y permaneció en este estado durante 62 días (Tabla 45).

Tabla 45: Datos de estabilidad para S4₀ a 40 °C/75 % de HR

	NÚMERO DE LA MUESTRA	Tiempo transcurrido (días)	XRPD	HPLC
35	1	9	HC ₀	99.4 % del Compuesto I, 0.35 % del Compuesto E
40	2	17	HC ₀	99.4 % del Compuesto I, 0.36 % del Compuesto E
	3	31	HC ₀	99.4 % del Compuesto I, 0.47 % del Compuesto E
45	4	62	HC ₀	99.2 % del Compuesto I, 0.47 % del Compuesto E

Tensión mecánica en la conversión de las formas

50 Triturado mediante mortero y mano de mortero

Se trituraron aproximadamente 100 mg del Compuesto I en diferentes tiempos en el intervalo de 5 a 27 min en un mortero de ágata. Las muestras se retiraron para análisis de XRPD y térmico. El proceso de triturado se detuvo cada 55 5 minutos para raspar y remezclar las tortas de polvo en los extremos curvados de los contenedores para asegurar un triturado homogéneo.

Molienda por Wig-L-Bug®

60 Un Wig-1-Bug® (Piketech, USA) se usó para triturar las Formas A₀, HA₀ y HB₀ del Compuesto I (mezcla de las Formas HC₀ y HD₀). Cada muestra (50 mg) se trituró durante períodos de 5 y 10 minutos o hasta que no se observaron cambios. Cada molienda se llevó a cabo en un contenedor de 2.82 cm³ mediante el uso de una bola de acero inoxidable de 0.9 g (0.6 mm de diámetro). El frasco se balanceó a través de un arco de 6.5° a 3200 rpm, lo que provoca que la bola golpee el extremo del frasco por encima de los 100 Hz.

65 Estabilidad de la Forma A₀

Después de veinte minutos (mortero y mano de mortero) y cinco minutos (Wig-1-Bug®), los patrones de XRPD mostraron que la cristalinidad se había reducido significativamente. Como los picos restantes estaban en la misma posición que el material de partida, las muestras no se volvieron completamente amorfas (Figura 49).

5

Estabilidad de las Formas HA₀, HC₀ y HD₀

Después de intervalos de triturado de tres cinco minutos, el patrón de XRPD para la Forma HB₀ triturada (una mezcla de las Formas HC₀ y HD₀) (Figura 50) es similar al patrón para HA₀ triturada. El pico de XRPD a 7.6° (2θ) se reduce en intensidad por un factor de aproximadamente 30.

10

Las curvas de DSC muestran una endoterma amplia que se encuentra en el intervalo de 50 a 100 °C que puede atribuirse a la liberación de agua. El termograma muestra primero una T_g de transición vítrea localizada a aproximadamente 113 °C (Figura 51). La DSC indica que la exoterma observada corresponde a una recristalización de una etapa a 136 °C hacia la Forma B₀ metaestable. Un evento endotérmico ancho, que corresponde a la fusión de la forma B₀ y una fusión final a 231 °C (Forma A₀). Una explicación para estos eventos puede proporcionarse si las Formas A₀ y B₀ se consideran monotrópicas, donde la Forma A₀ es la forma más estable.

15

Debe entenderse que las alturas de los picos obtenidos como resultado de los experimentos de patrones de difracción de cristales individuales, XRPD y VT-XRPD pueden variar y dependen de variables tales como la temperatura, el tamaño o la morfología del cristal, la preparación de las muestras, o la altura de las muestras en el análisis del difractor PANalytical X Pert Pro o el difractor con CCD para la difracción de Oxford.

20

Debe entenderse, además, que las posiciones de los picos pueden variar cuando se miden con fuentes de radiación diferentes. Por ejemplo, la radiación de Cu-Kα₁, Mo-Kα, Co-Kα y Fe-Kα, con longitudes de onda de 1.54060 Å, 0.7107 Å, 1.7902 Å y 1.9373 Å, respectivamente, pueden proporcionar posiciones de los picos que difieren de las medidas con radiación de Cu-Kα.

25

Debe entenderse además que el término "± 0.2 grados 2-theta" después de una serie de posiciones de picos significa que todos los picos del grupo al que sigue se reportan en términos de posiciones angulares con una variabilidad de ± 0.2 grados 2-theta. Por ejemplo, "6.81, 8.52, 9.73, 12.04 y/o 13.25 ± 0.2 grados 2-theta" significa "6.81 ± 0.2 grados 2-theta, 8.52 ± 0.2 grados 2-theta, 9.73 ± 0.2 grados 2-theta, 12.04 ± 0.2 grados 2-theta y/o 13.25 ± 0.2 grados 2-theta".

30

Como apreciarán los expertos en la materia, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, se entiende que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas la invención puede llevarse a la práctica de cualquier otra manera que la descrita específicamente en la presente descripción, y se pretende que el alcance de la invención abarque todas esas variaciones.

35

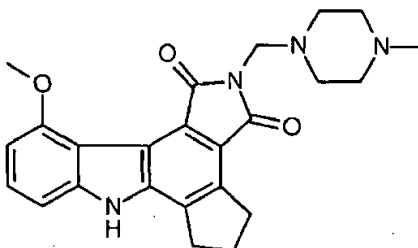
40

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina del Compuesto I que tiene la Fórmula

5

10



15

en donde la forma cristalina es:

(A)

- 20 a. la Forma A₀ se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 4.32, 6.07, 8.55, 12.07 y 15.37 ± 0.2 grados 2-theta; o

(B)

- 25 a. la Forma HC₀ se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 8.36, 8.71, 16.69, 17.39 y 24.59 ± 0.2 grados 2-theta; o
 b. la Forma HD₀ se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los siguientes picos: 7.60, 8.99 y 15.16 ± 0.2 grados 2-theta; o una mezcla de estos.

- 30 2. Forma cristalina del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma A₀.

3. Forma cristalina del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma HC₀.

- 35 4. Forma cristalina del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma HD₀.

5. Composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, o una mezcla de estas.

40

6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica es una mezcla de estas.

- 45 7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 en donde la composición comprende además una forma amorfa del Compuesto I.

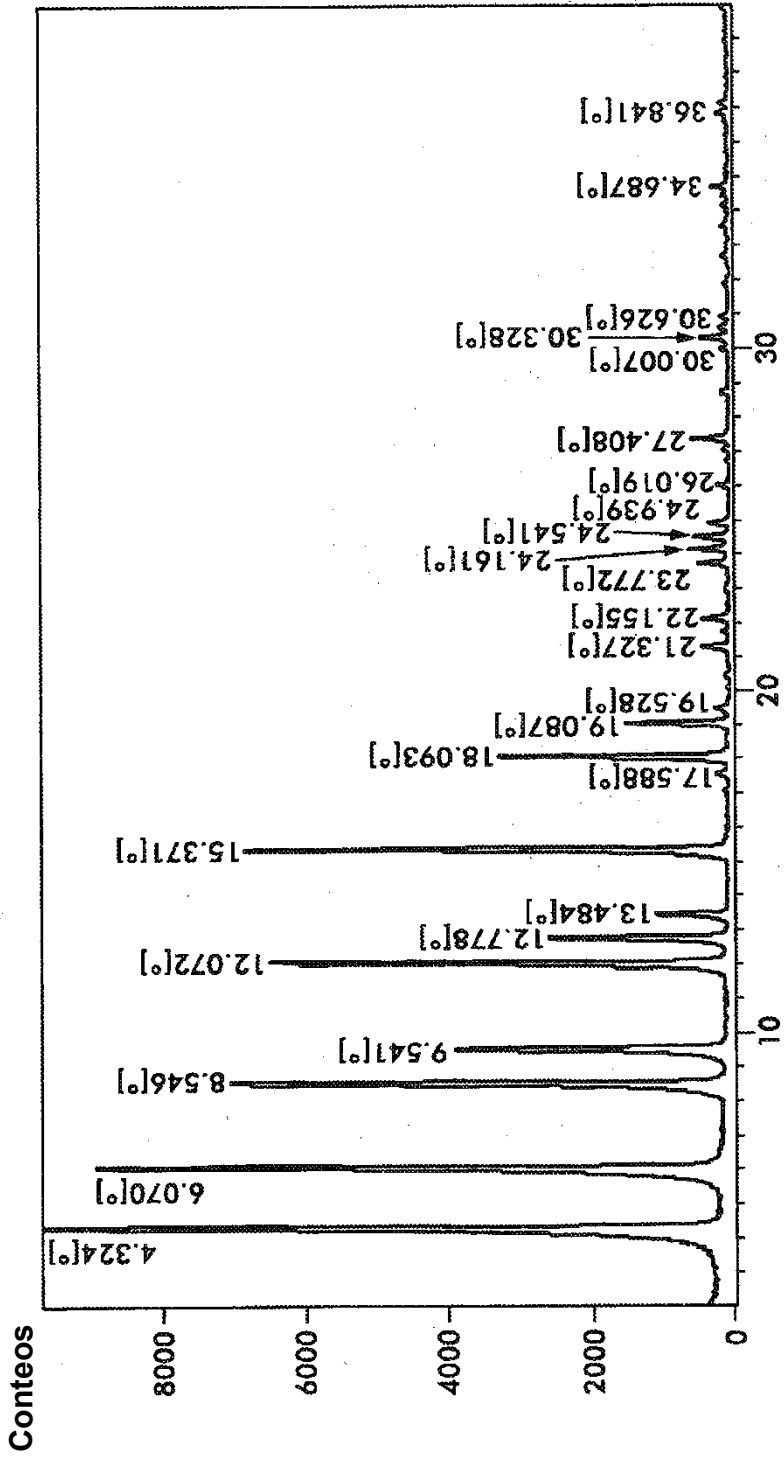


FIG.1

Posición [° 2 Theta] (Cobre (Cu))

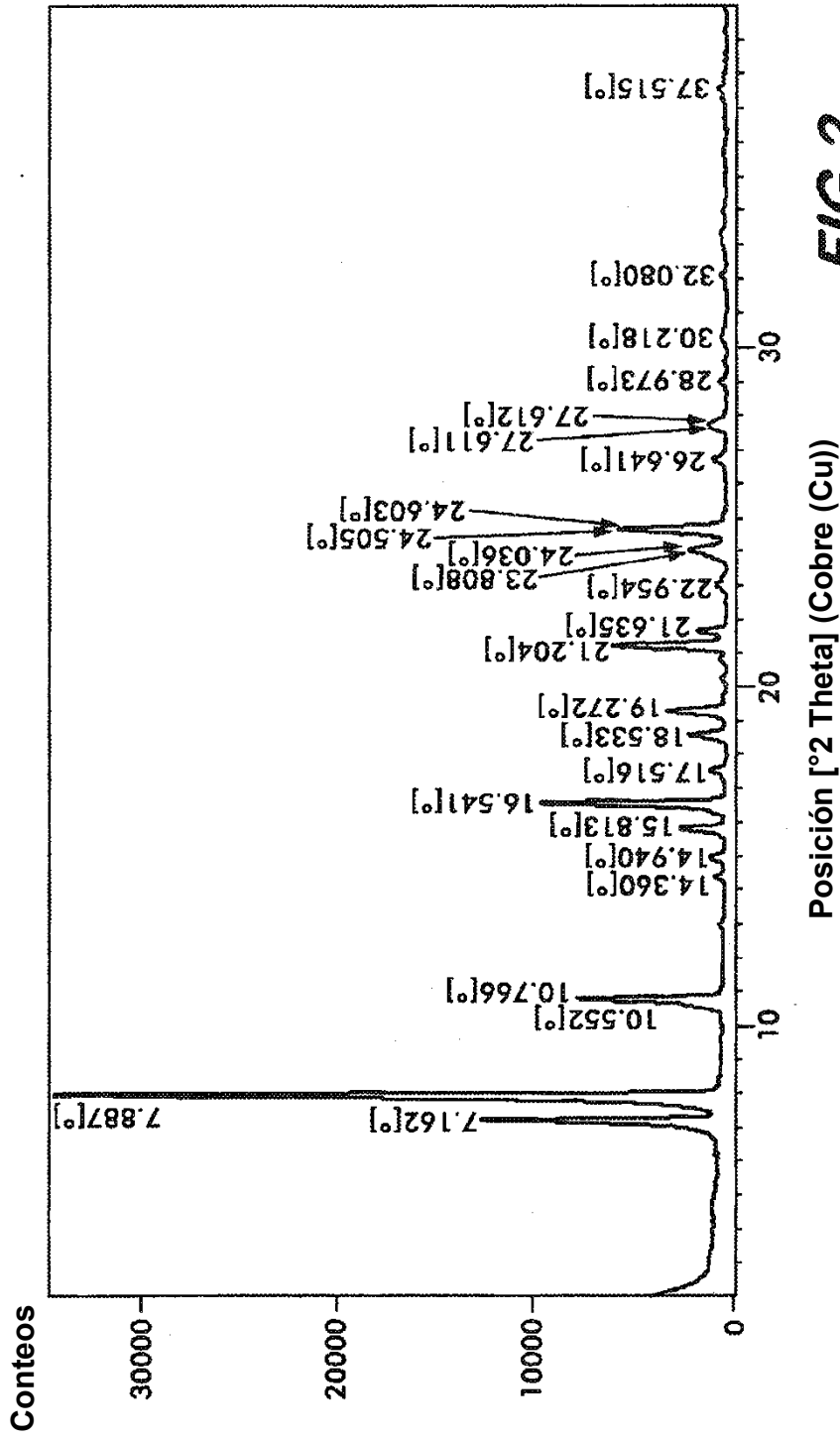


FIG.2

Posición [°2 Theta] (Cobre (Cu))

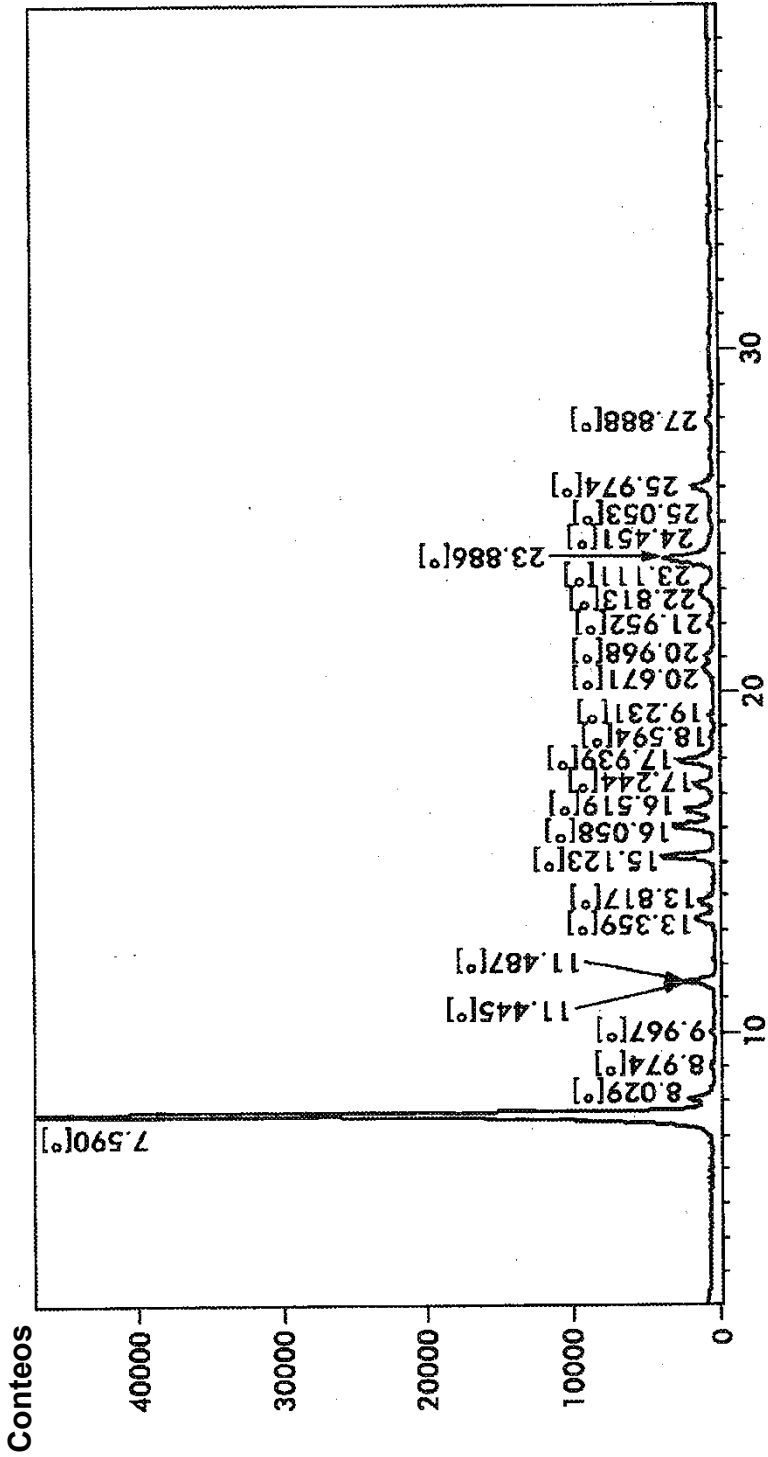


FIG.3
Posición [°2 Theta] (Cobre (Cu))

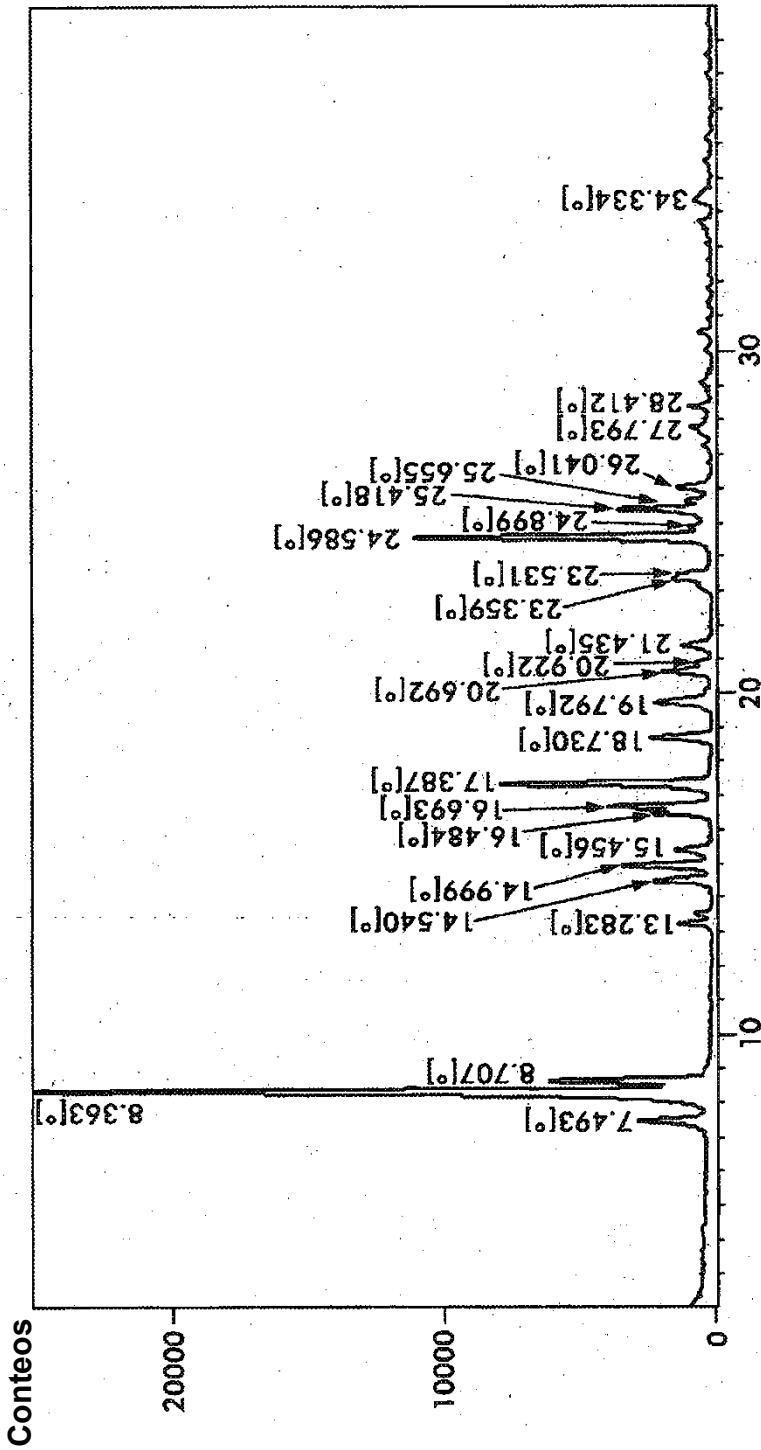


FIG.4
Posición [° 2 Theta] (Cobre (Cu))

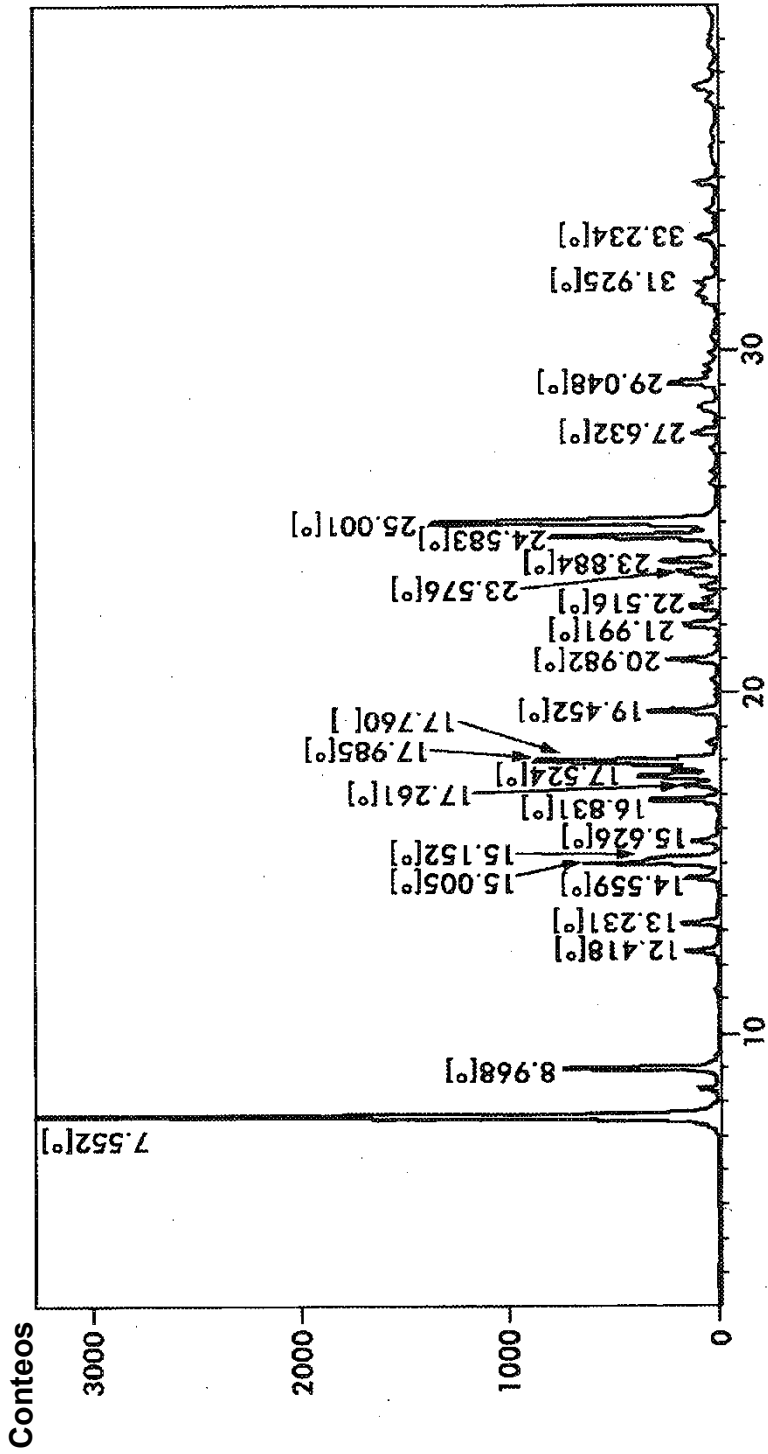


FIG.5
Posición [° 2 Theta] (Cobre (Cu))

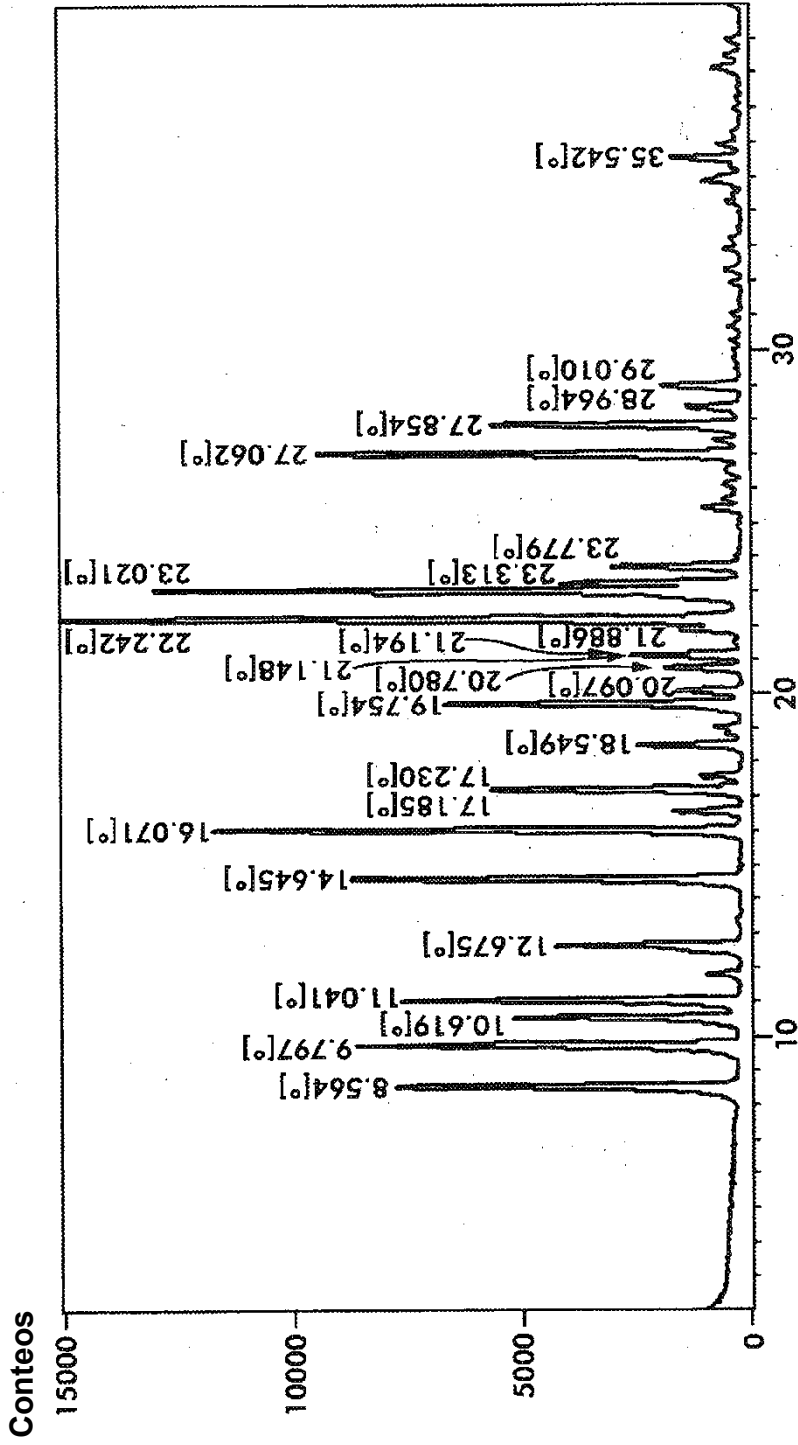


FIG.6

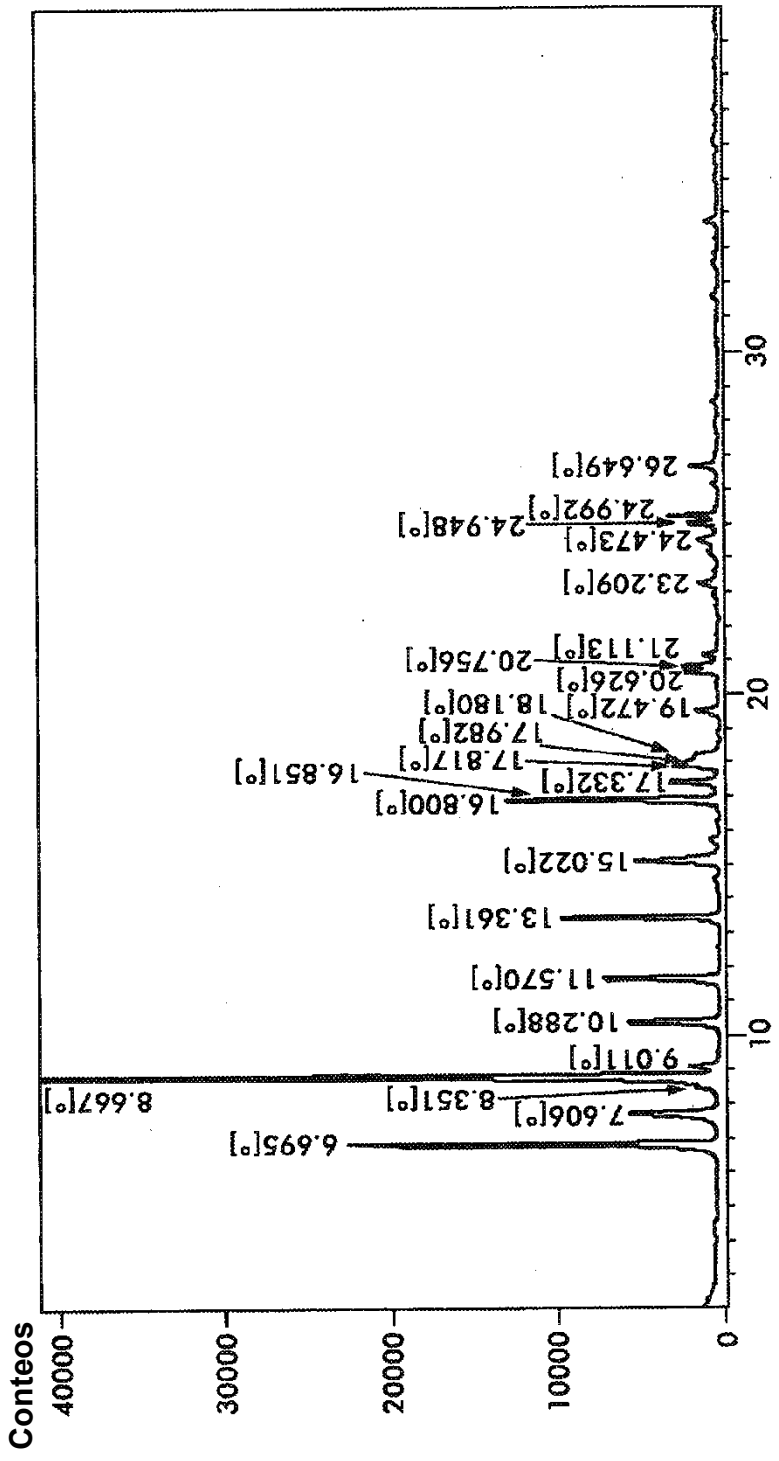


FIG. 7

Posición [°2 Theta] (Cobre (Cu))

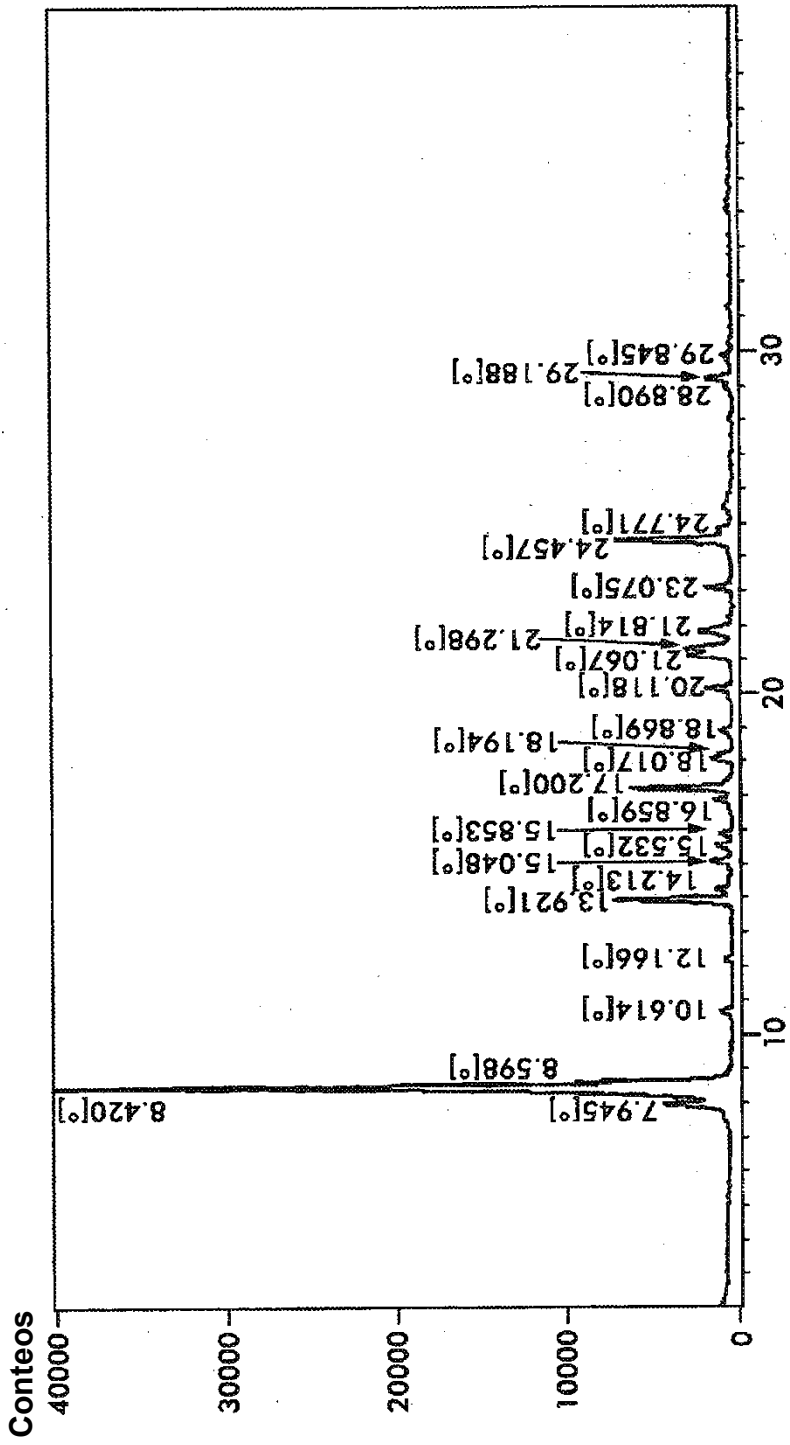


FIG.8

Posición [° 2 Theta] (Cobre (Cu))

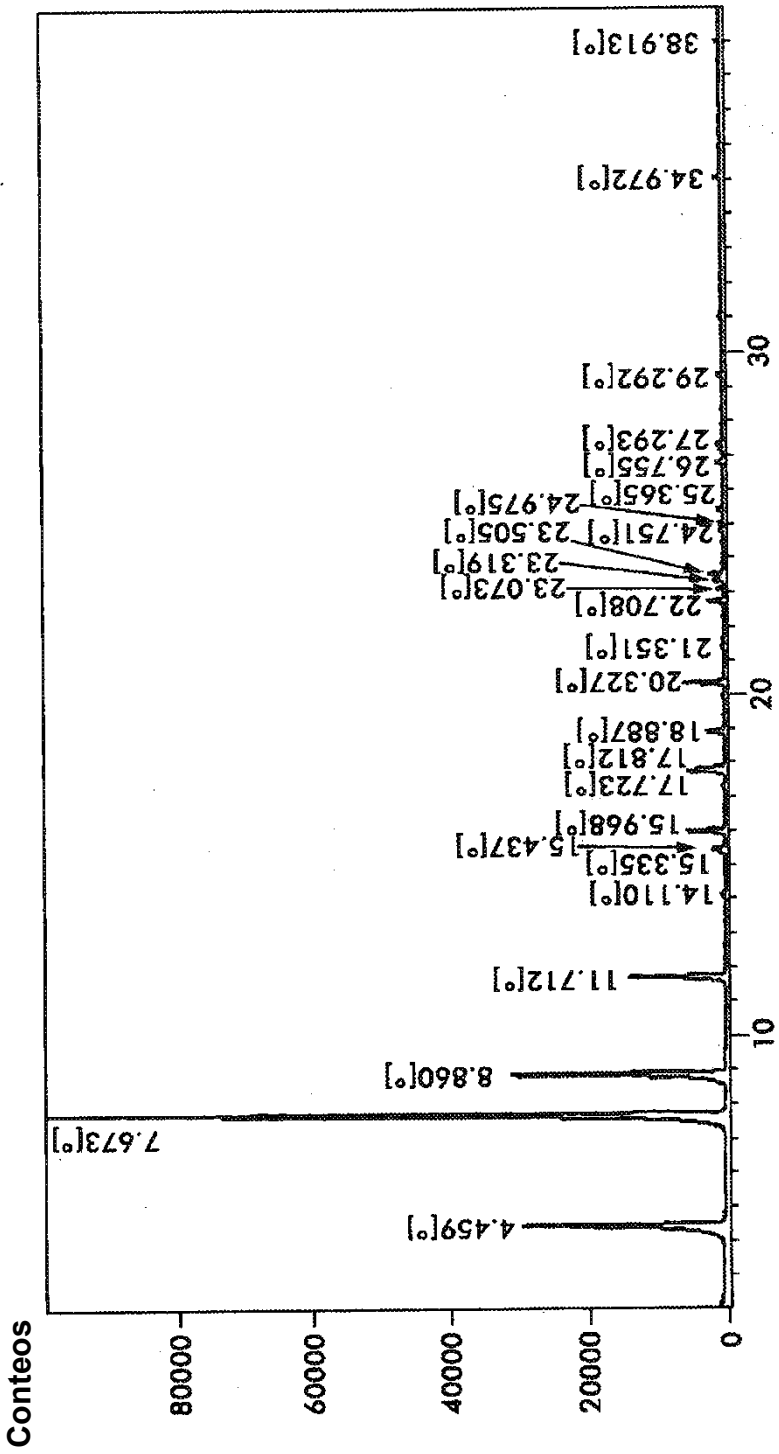
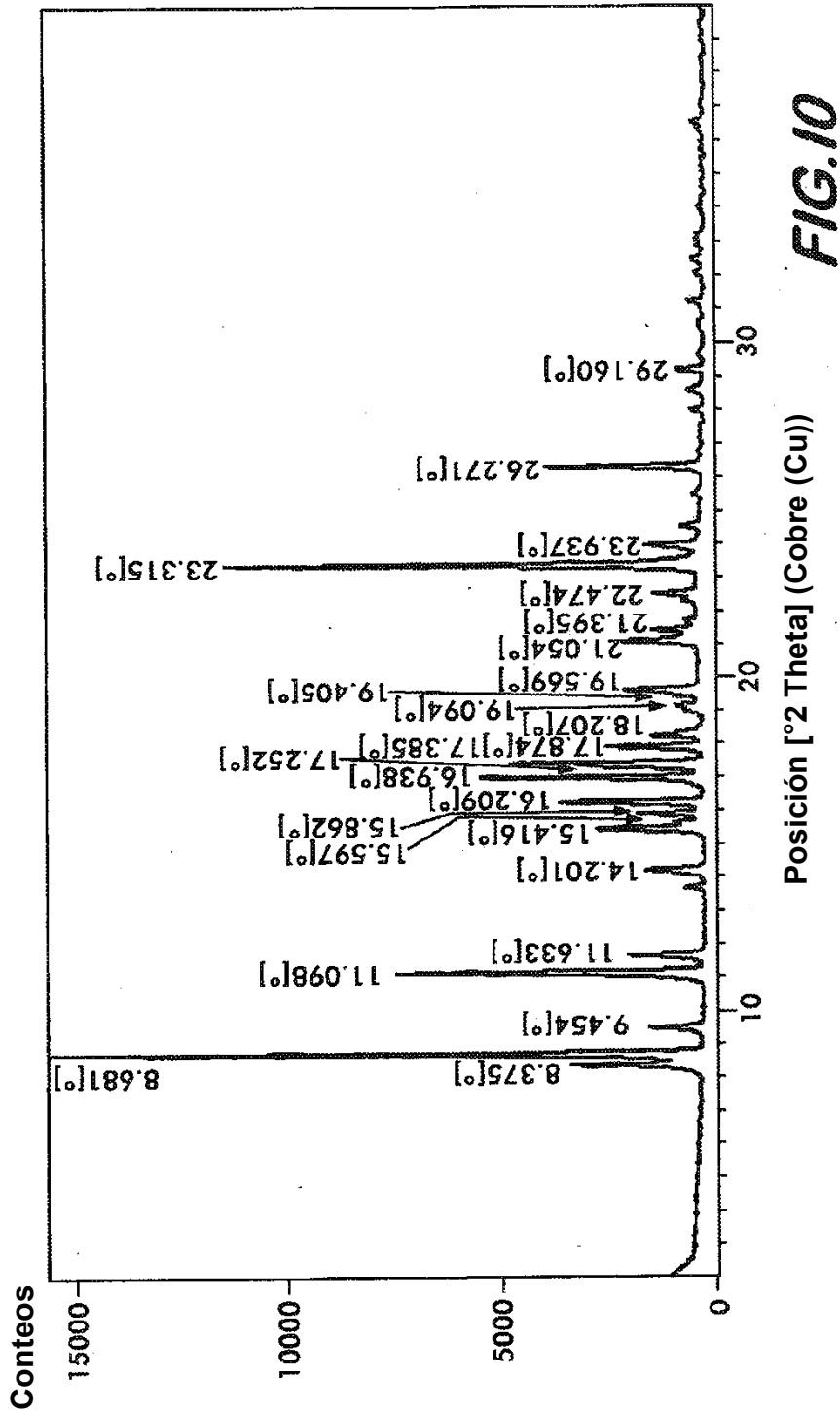


FIG.9

Posición [° 2 Theta] (Cobre (Cu))



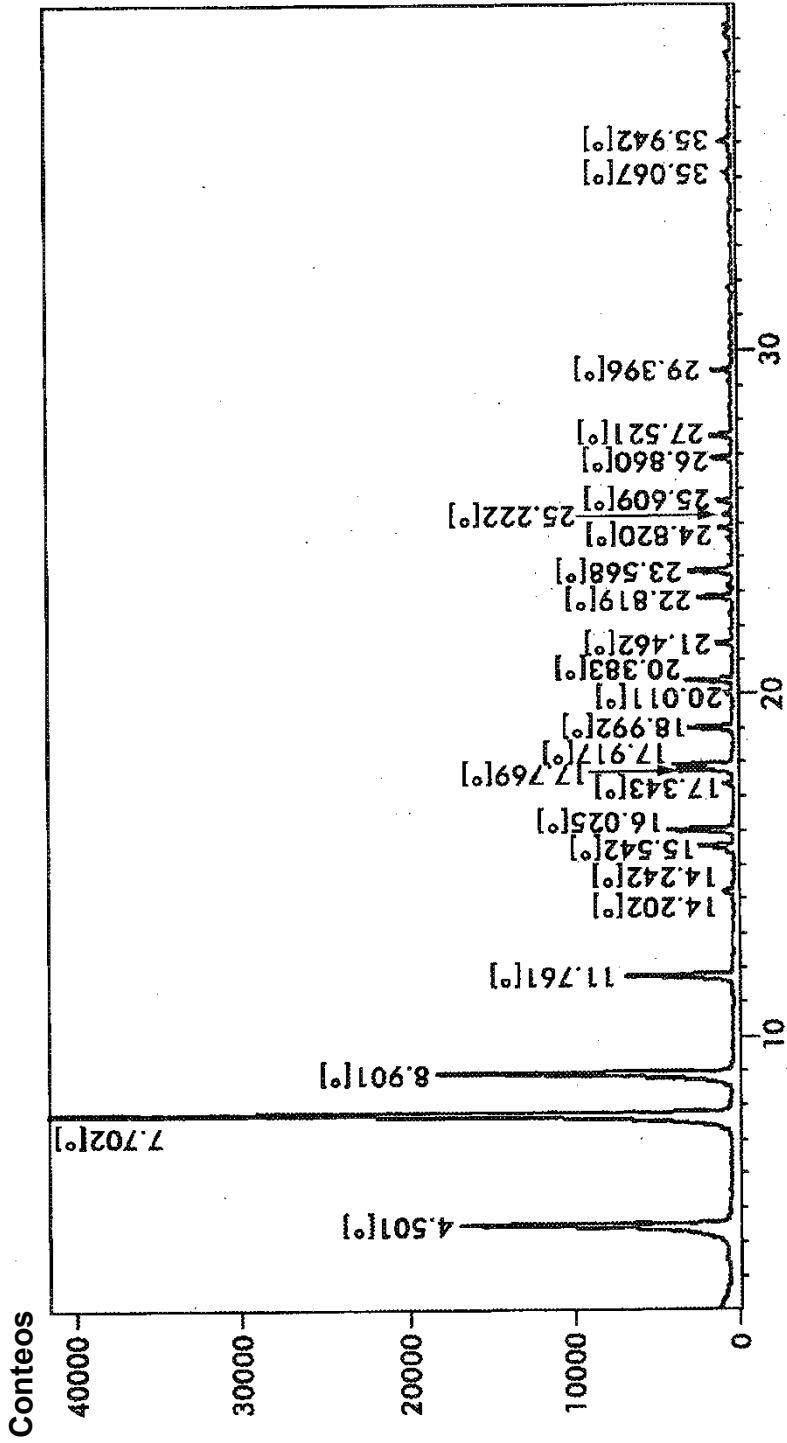


FIG. II

Posición [° 2 Theta] (Cobre (Cu))

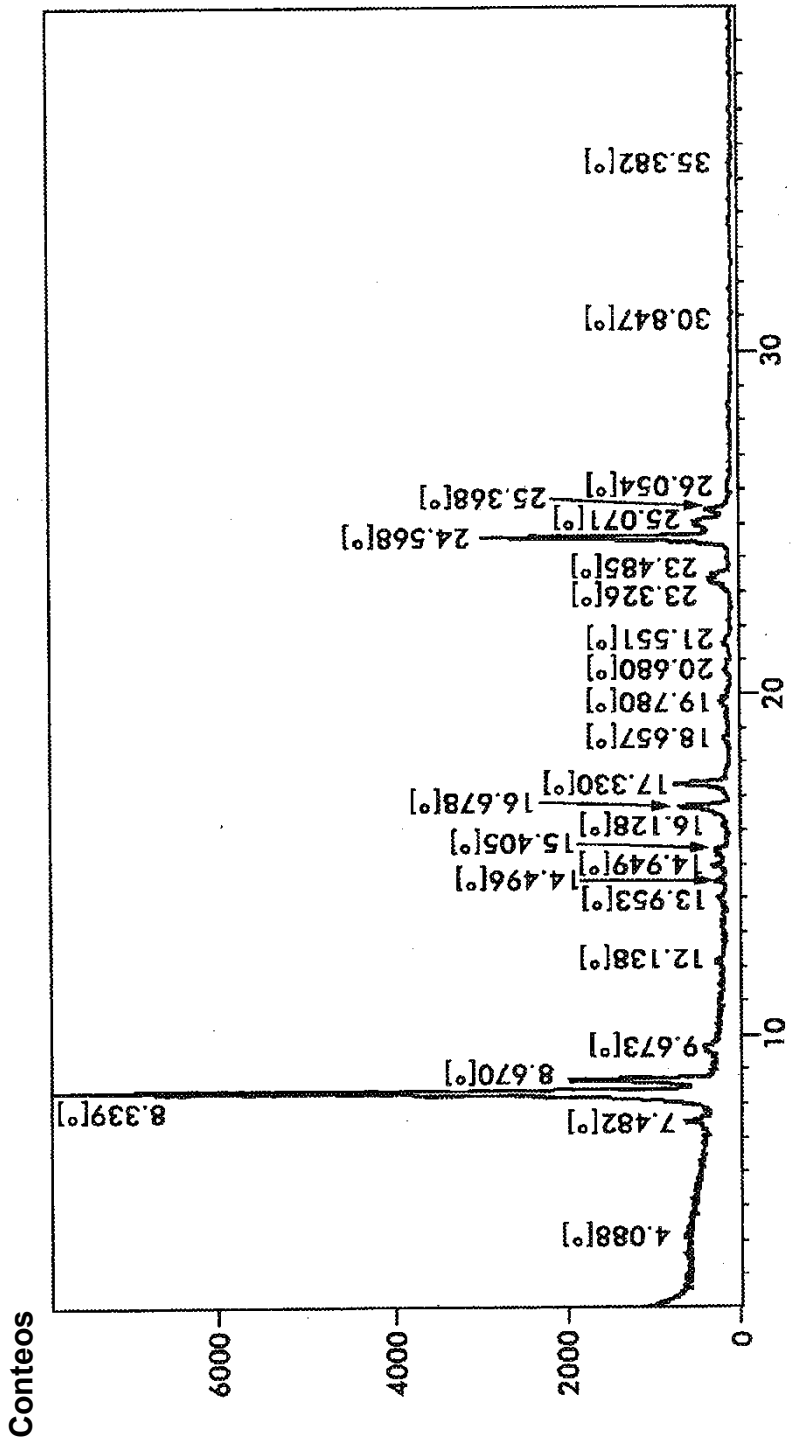


FIG.12

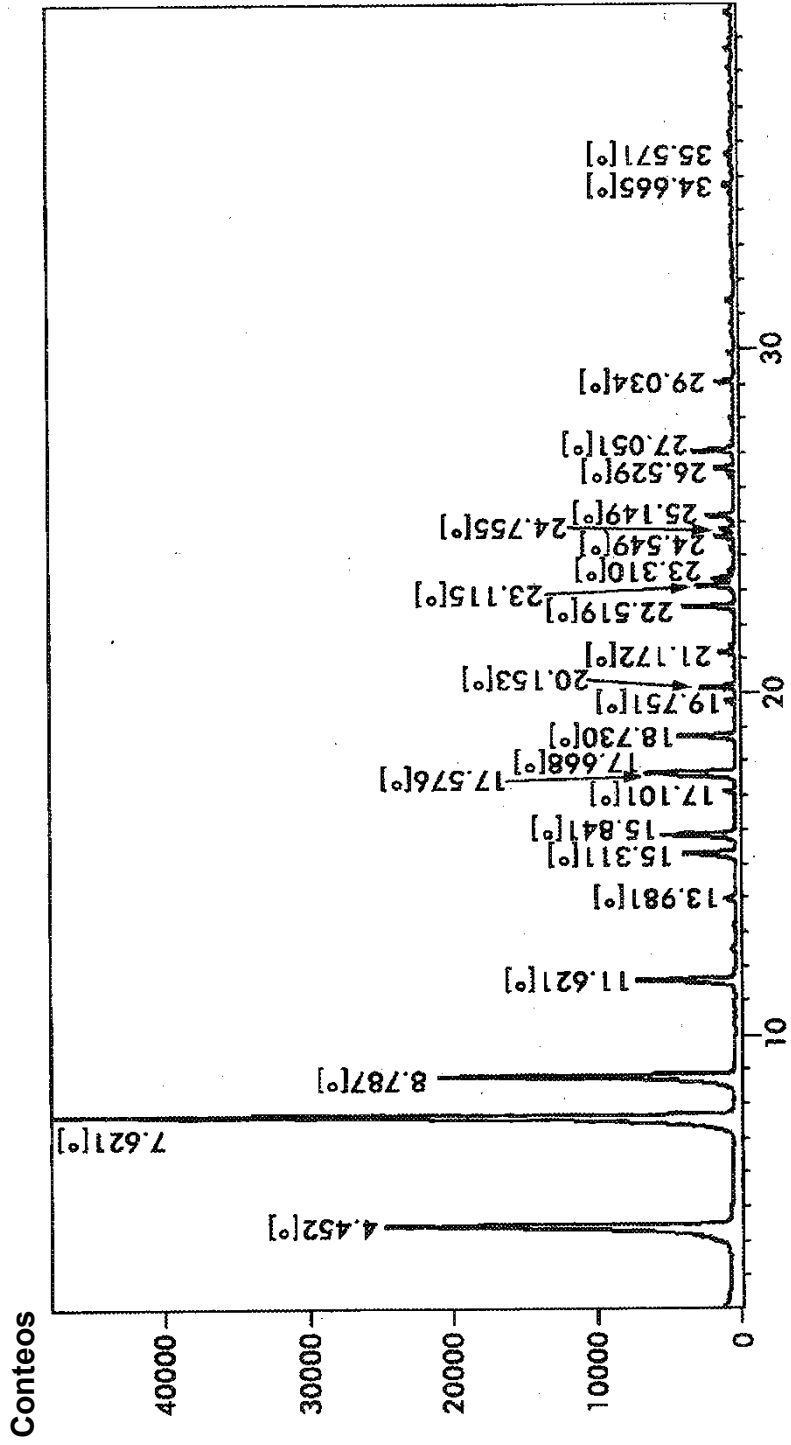


FIG.13

Posición [°2 Theta] (Cobre (Cu))

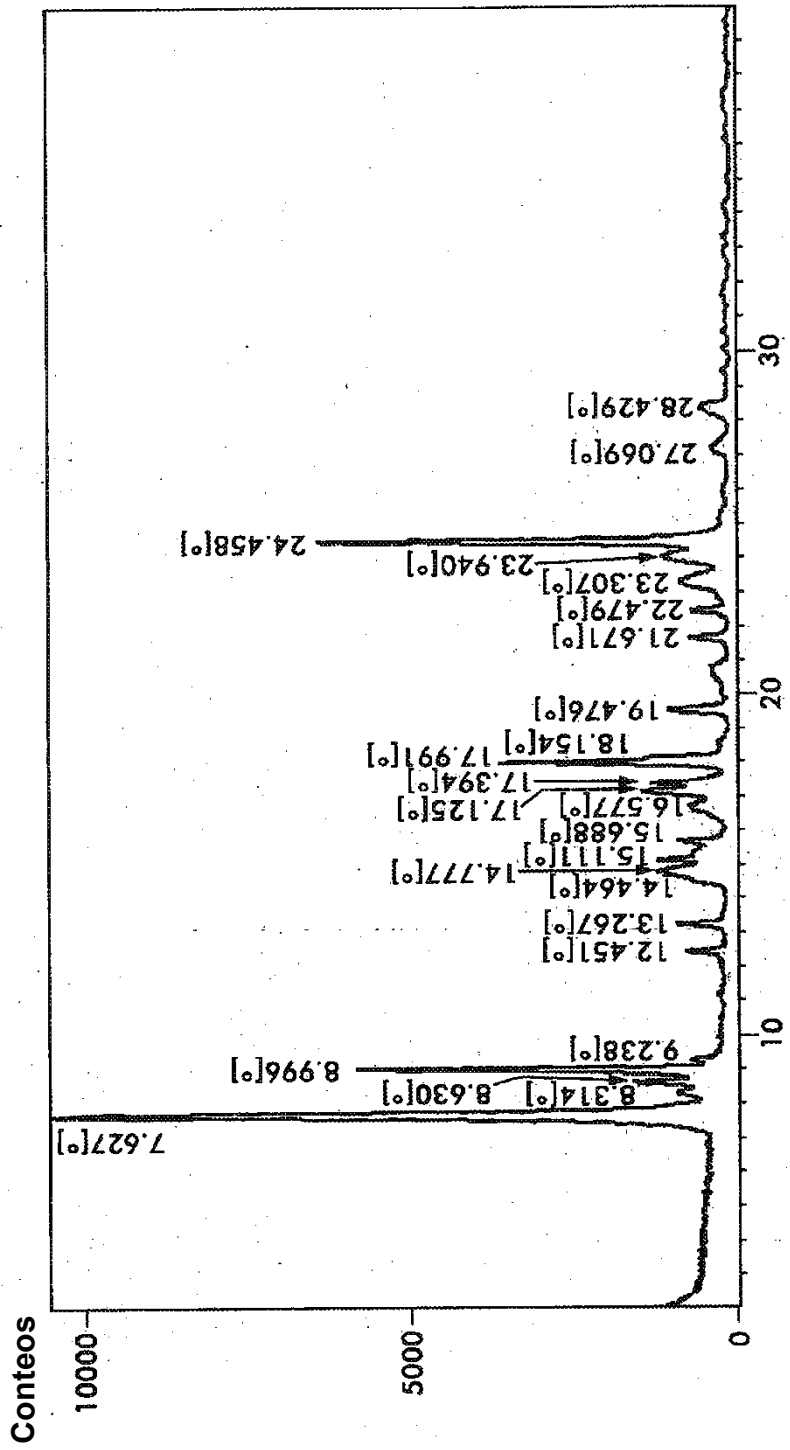
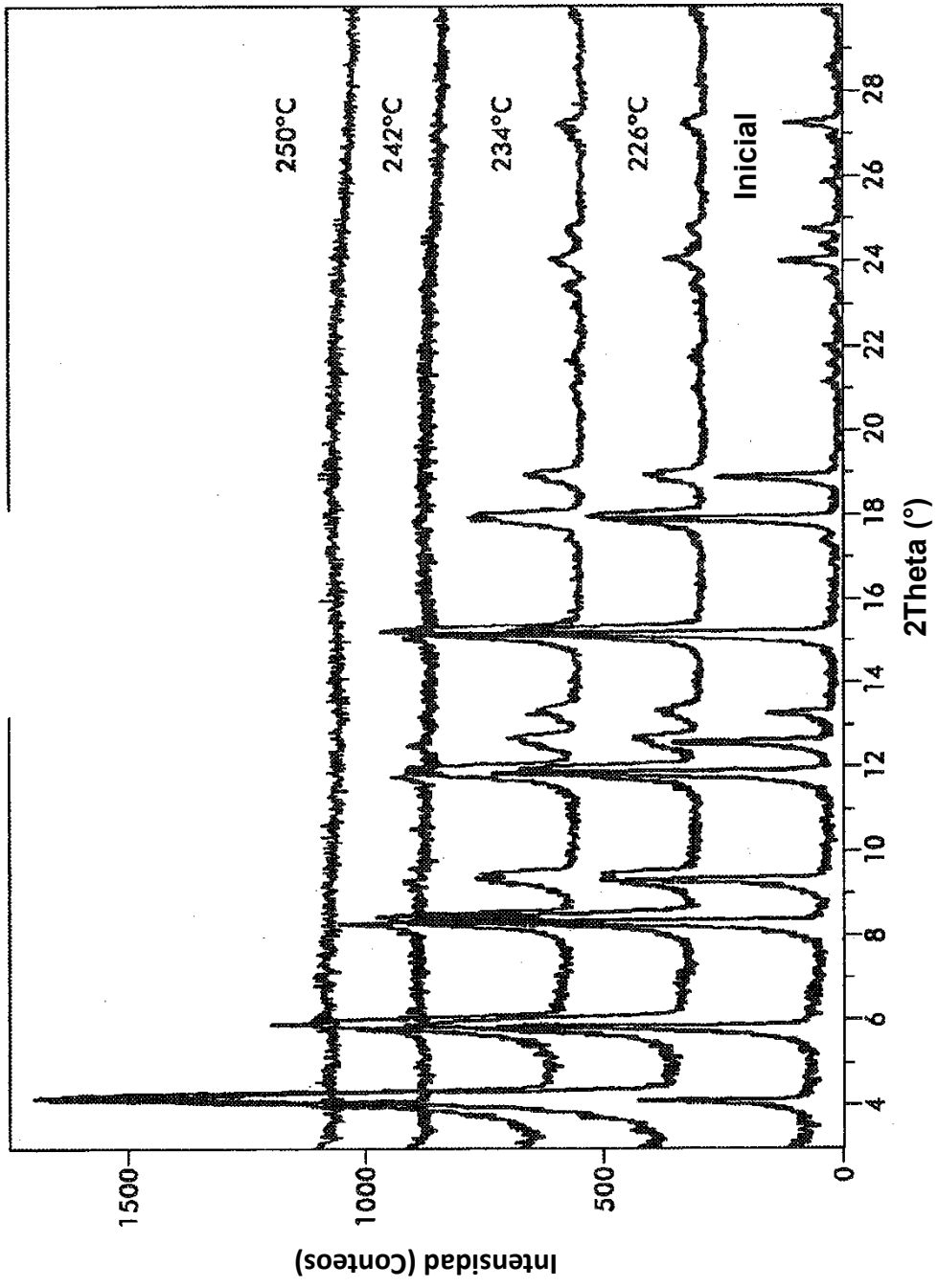


FIG.14

FIG.15



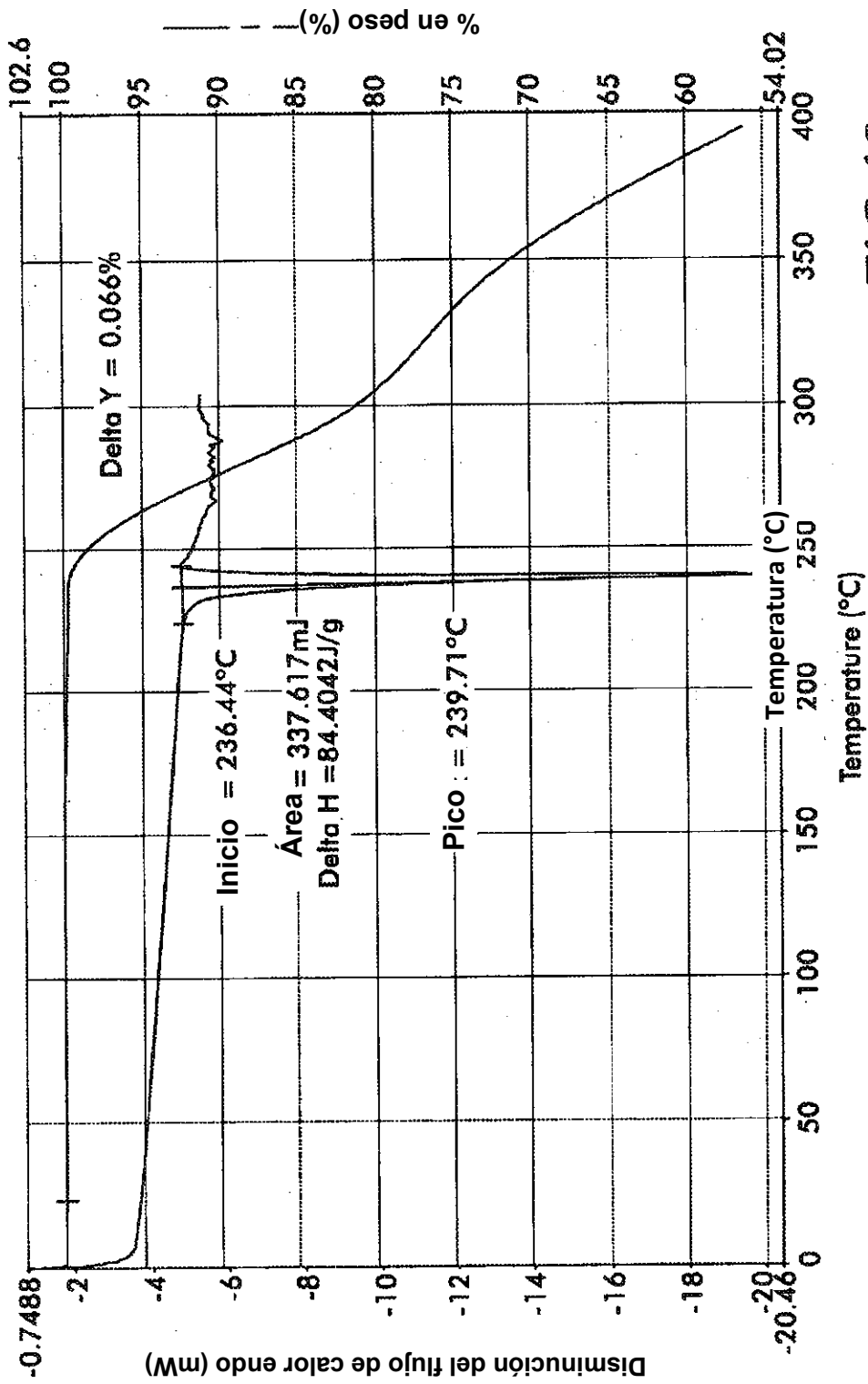


FIG.16

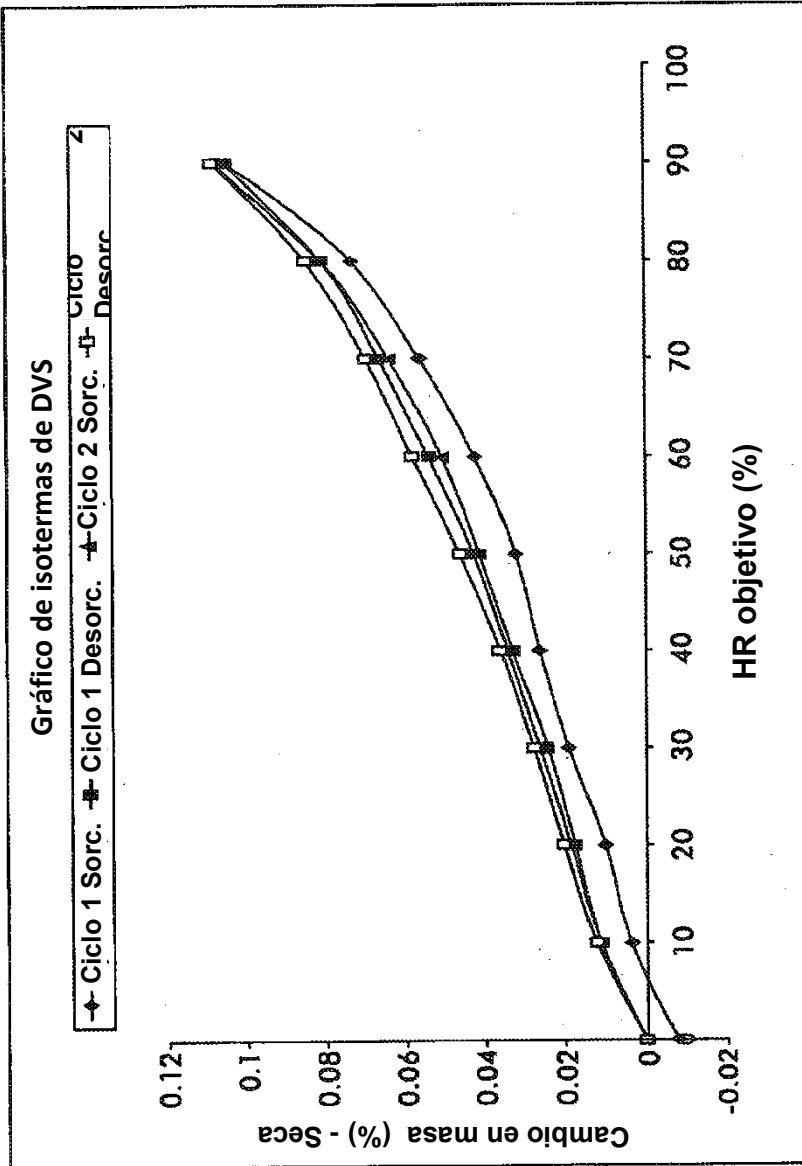
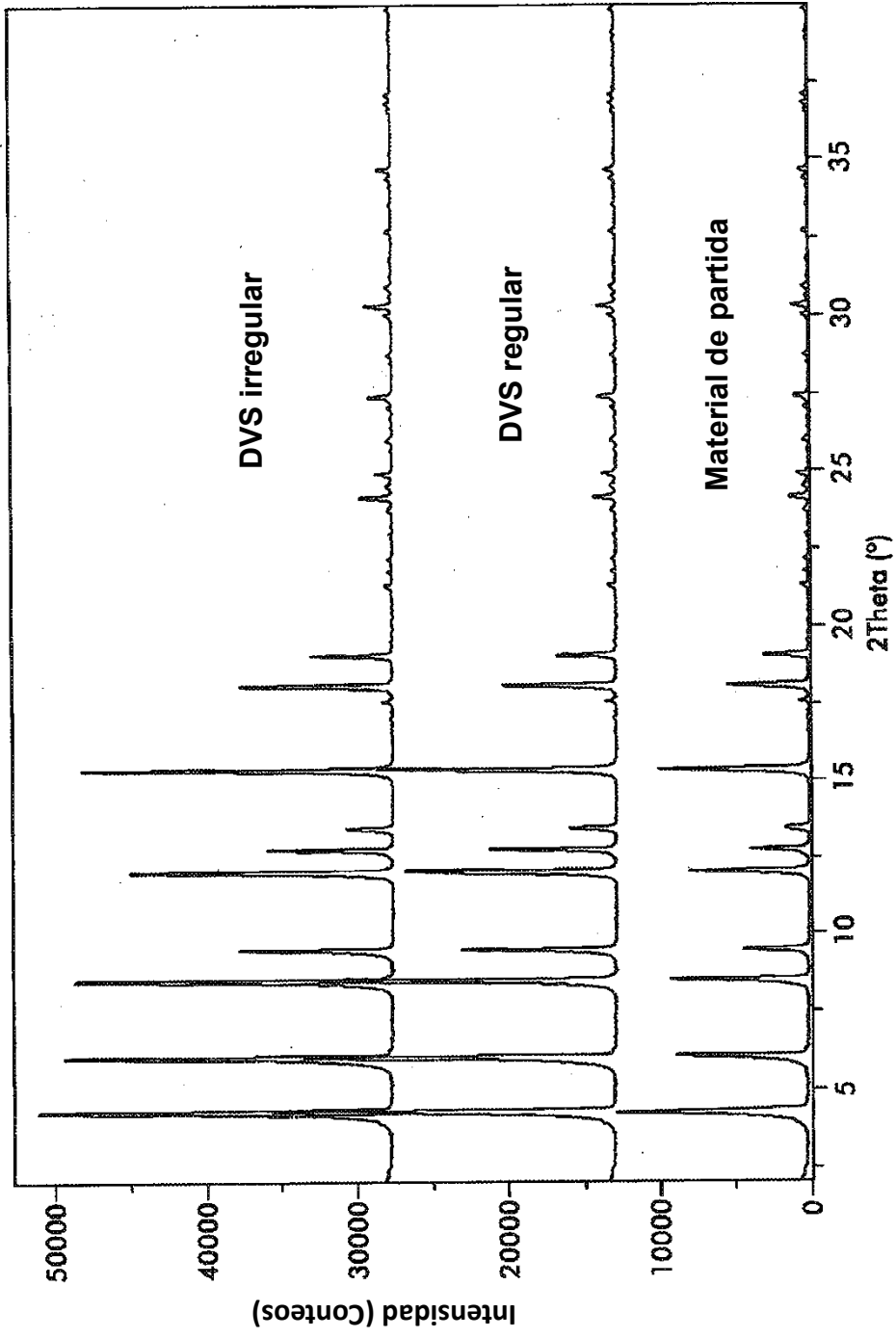


FIG.17

FIG.18



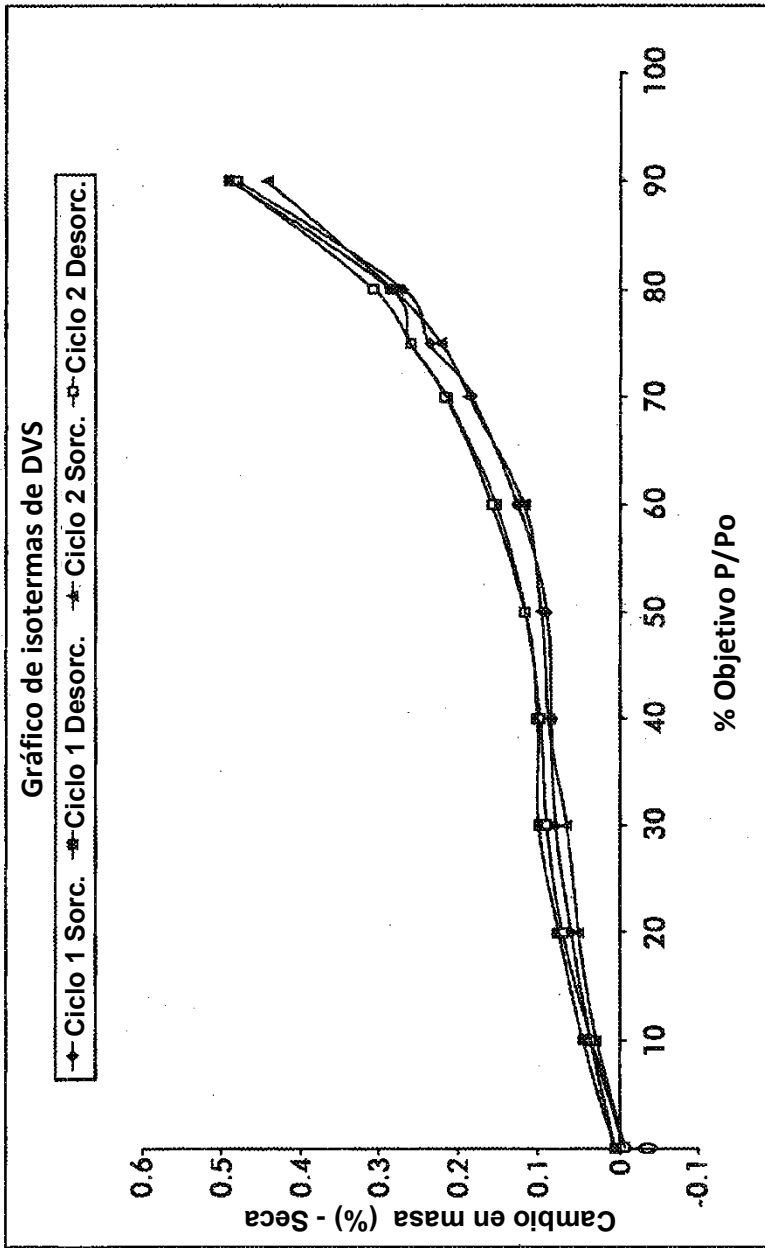


FIG.19

FIG.20

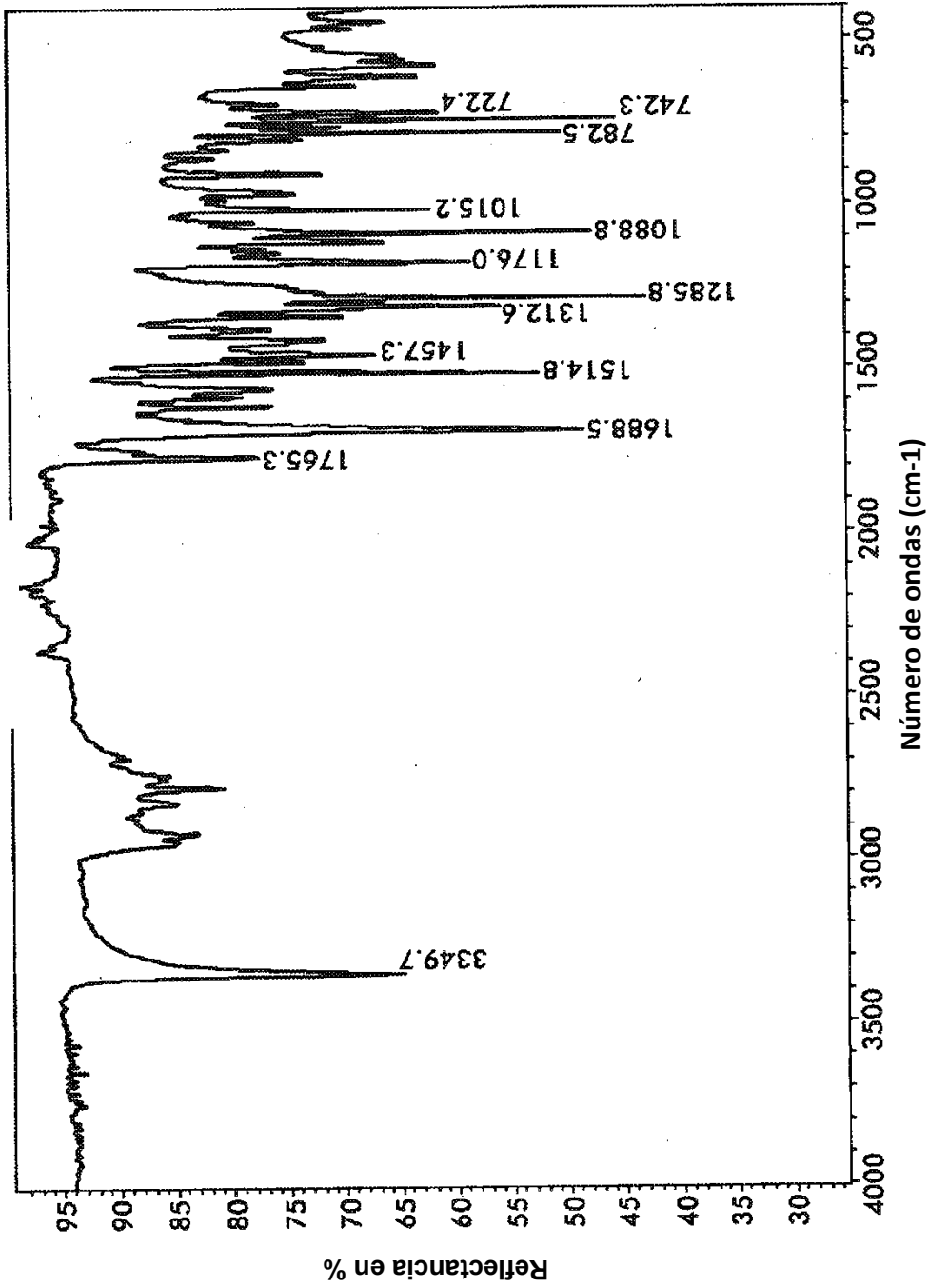


FIG.21

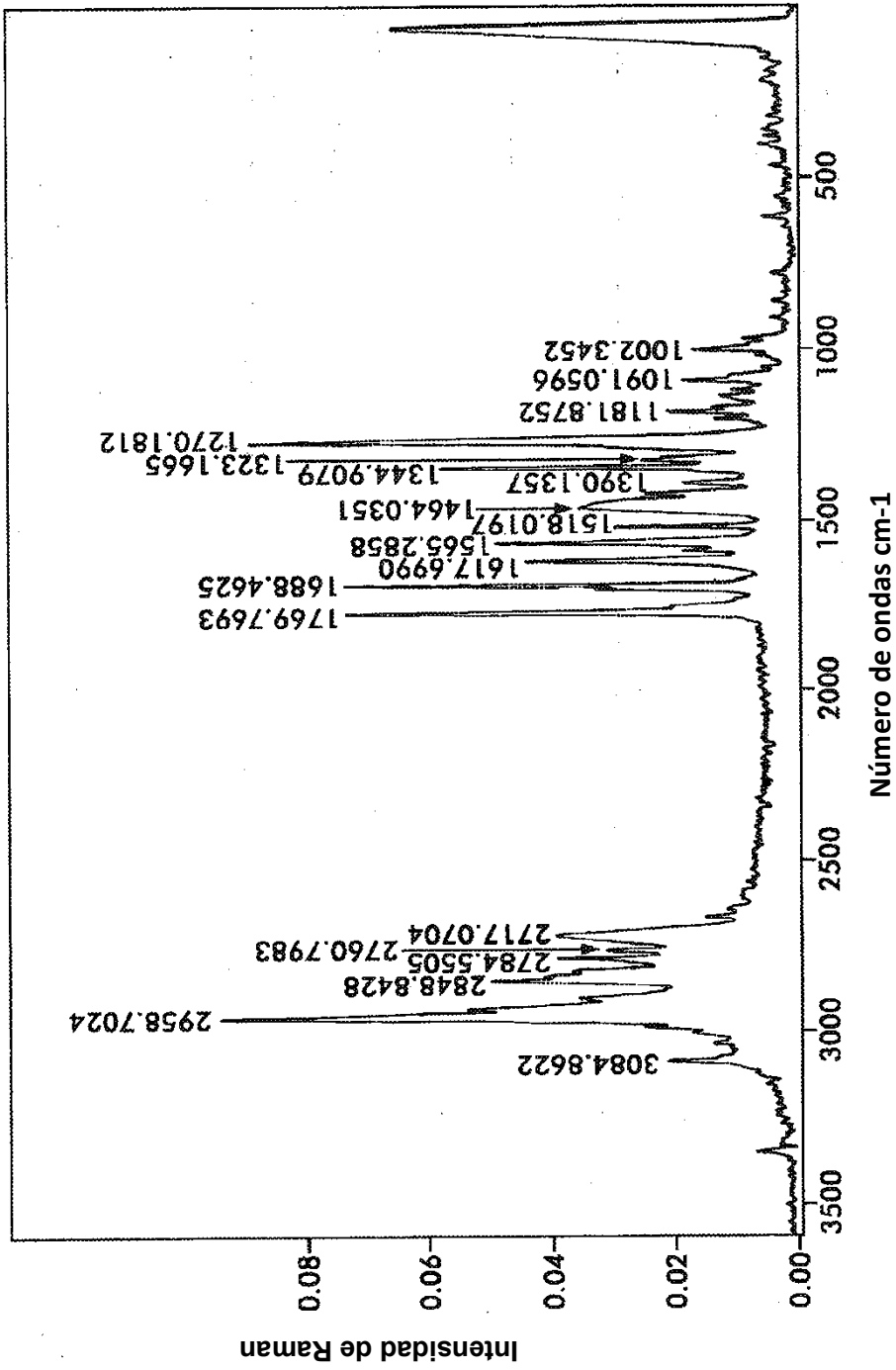
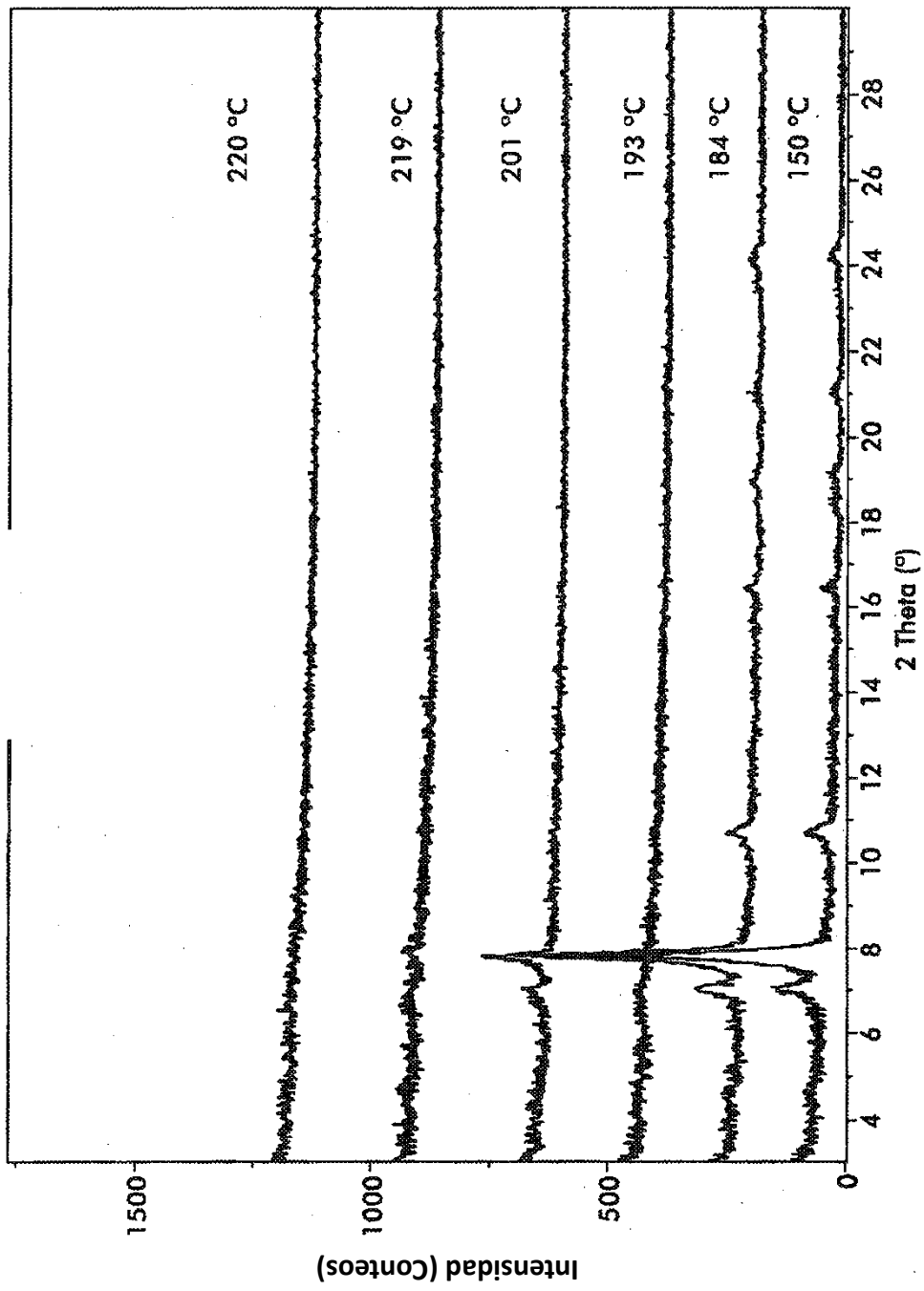


FIG.22



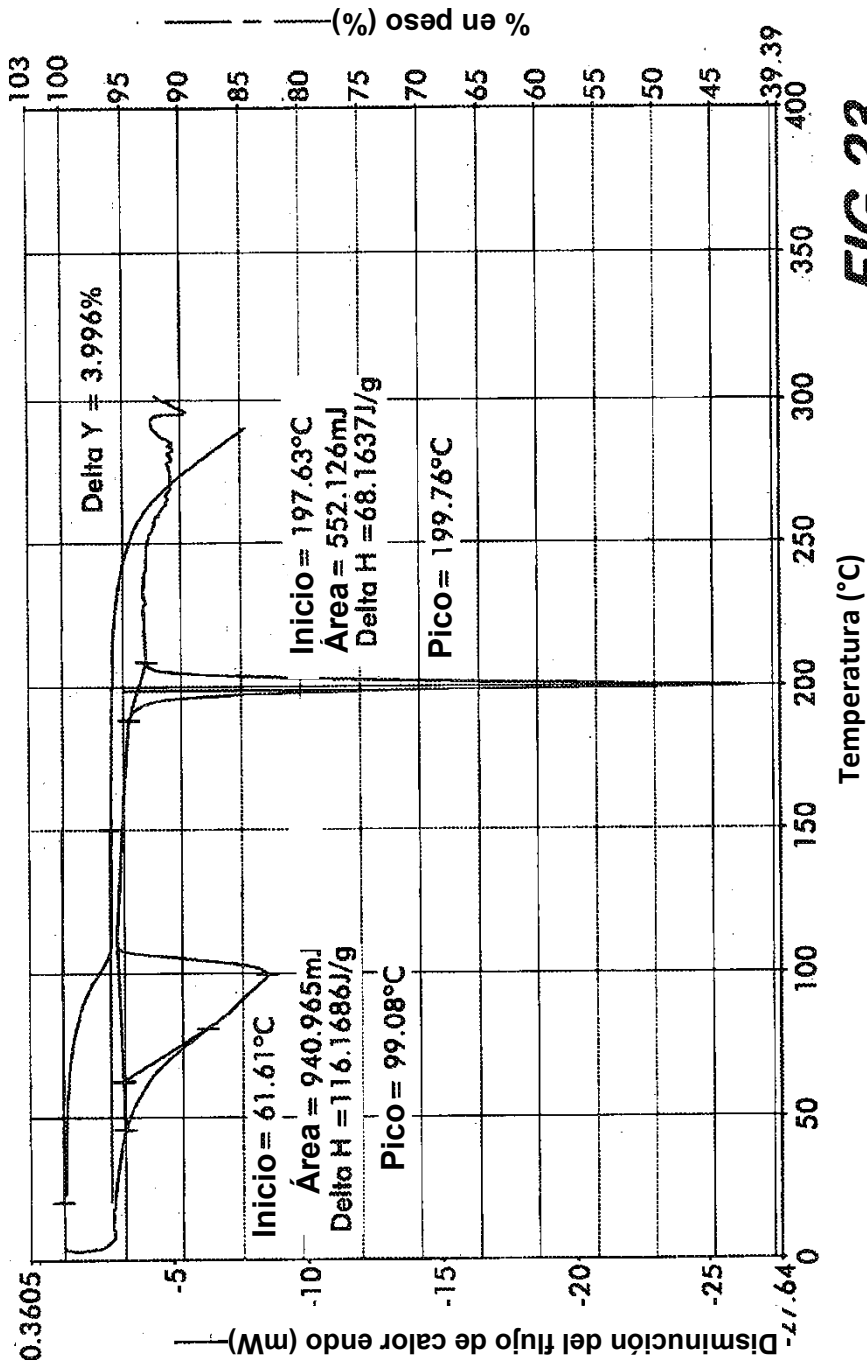


FIG.23

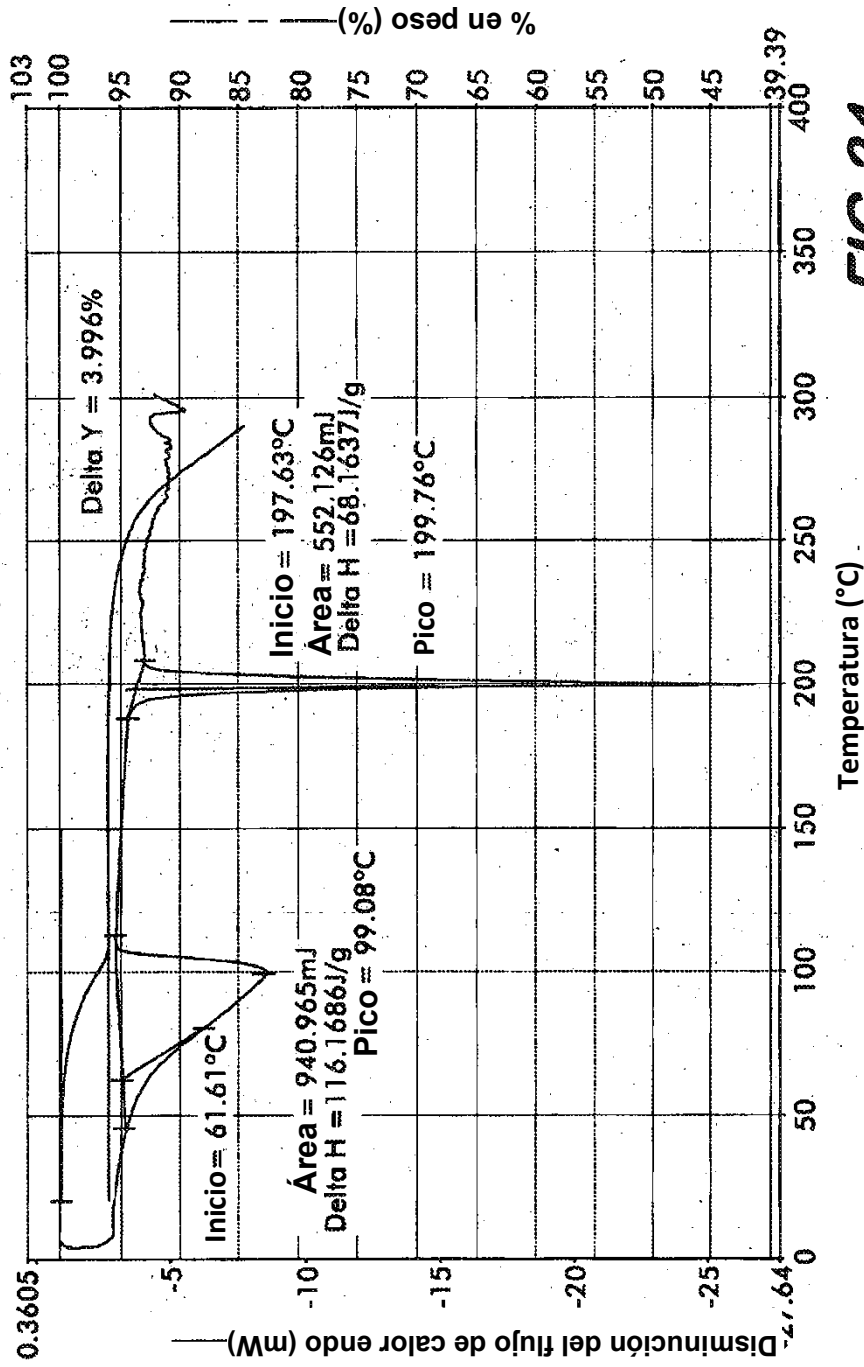


FIG.24

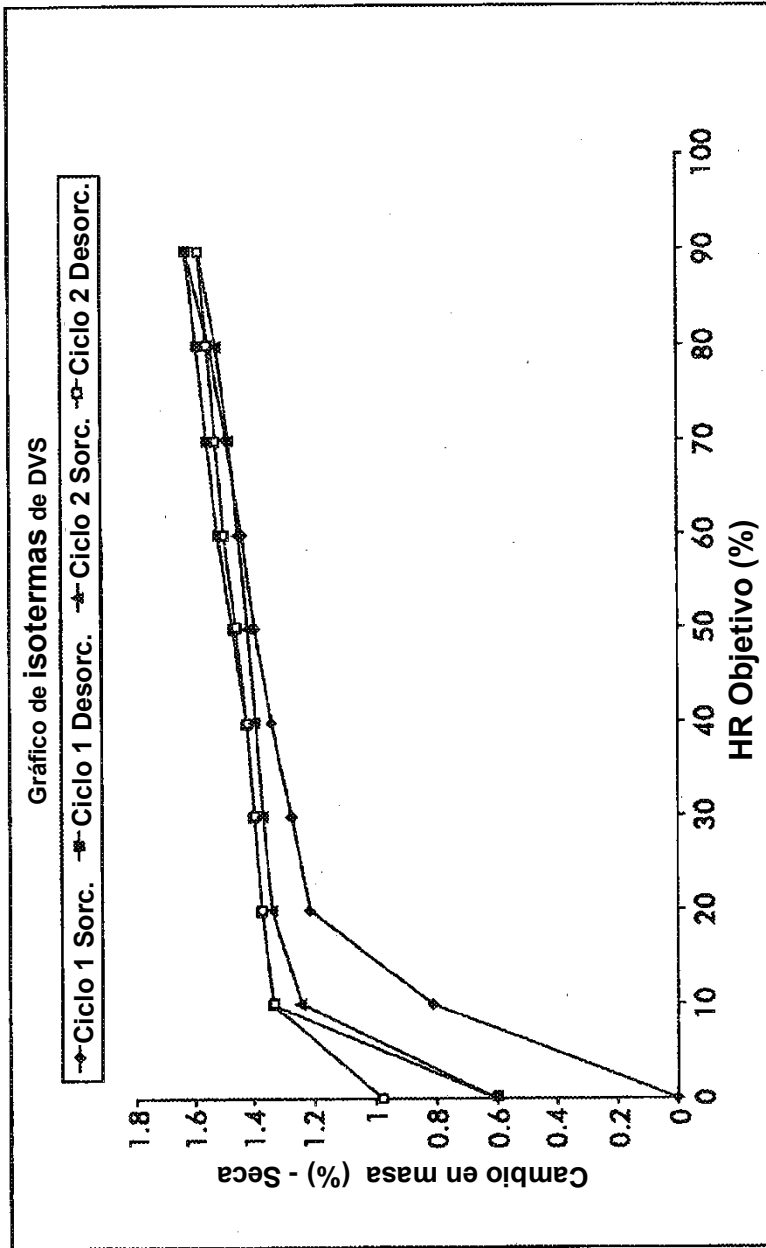


FIG.25

FIG.26

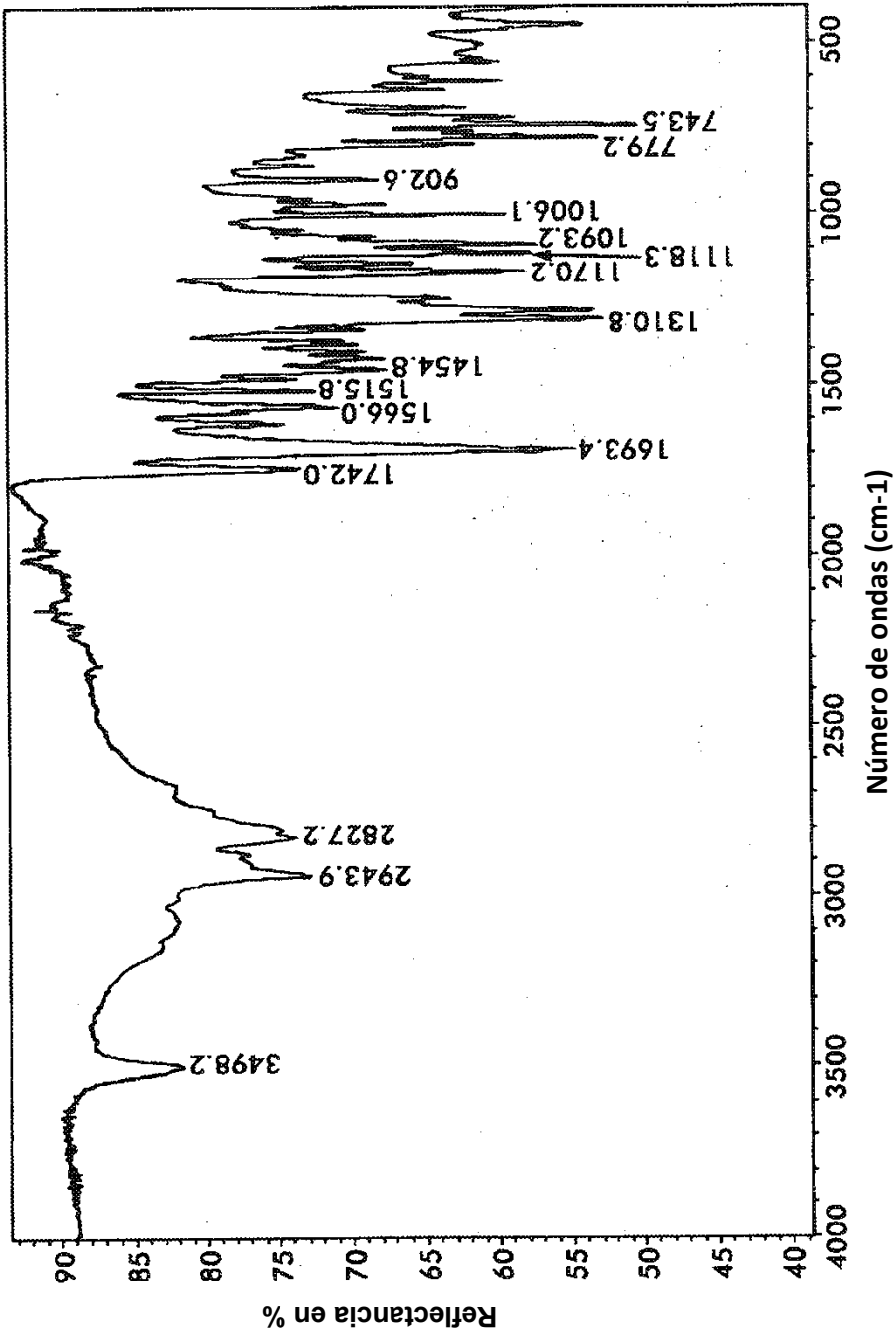
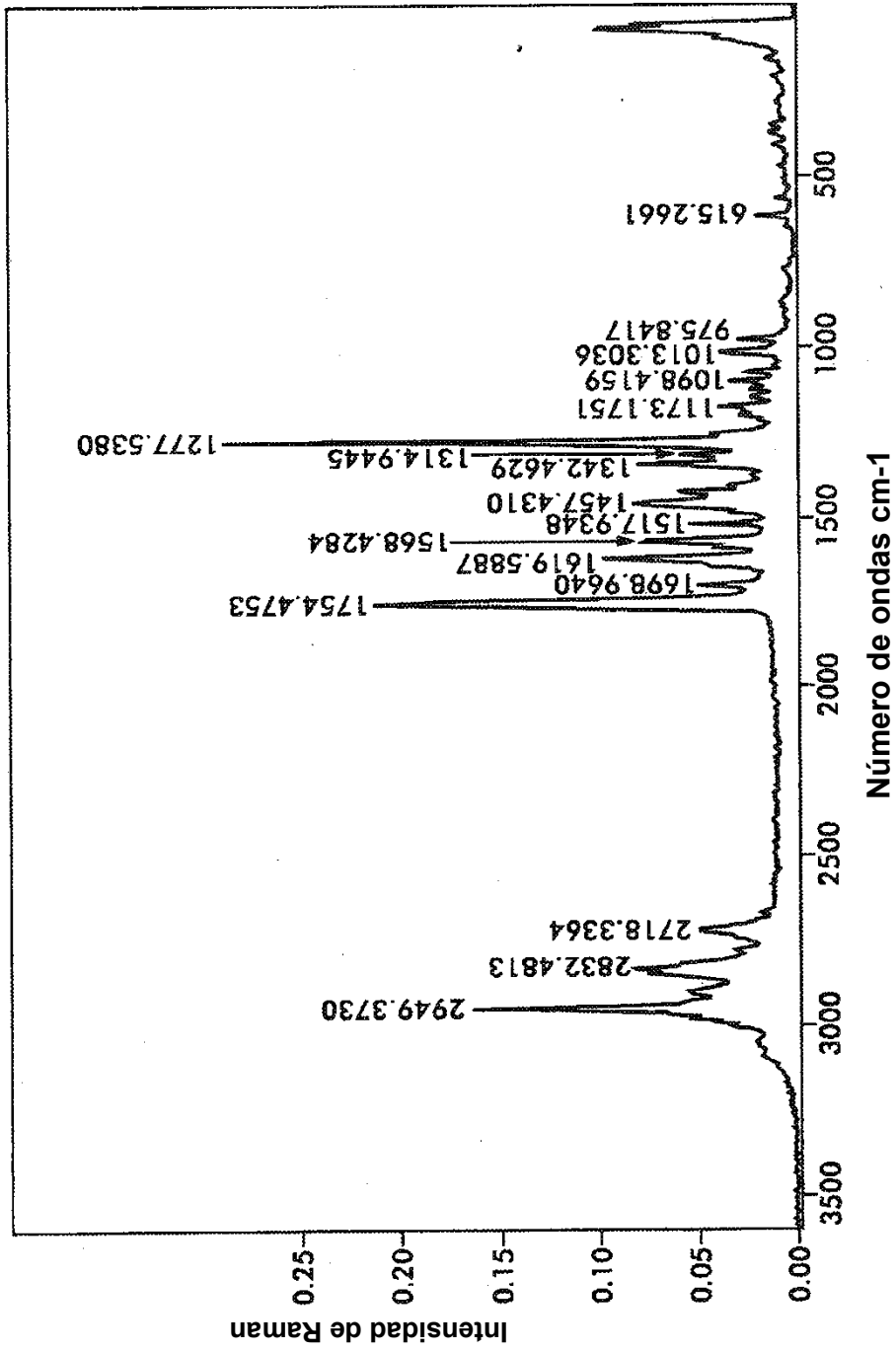


FIG.27



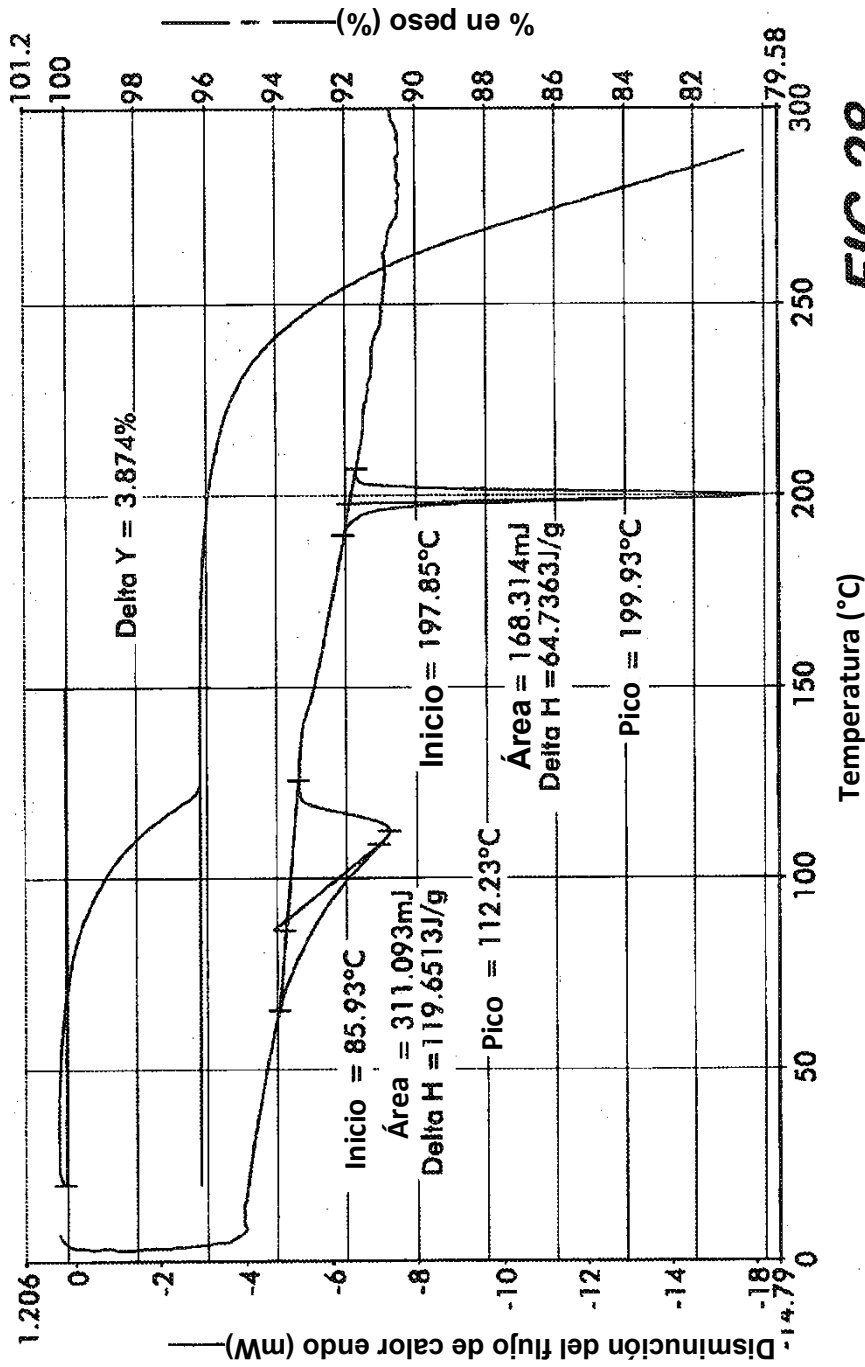


FIG.28

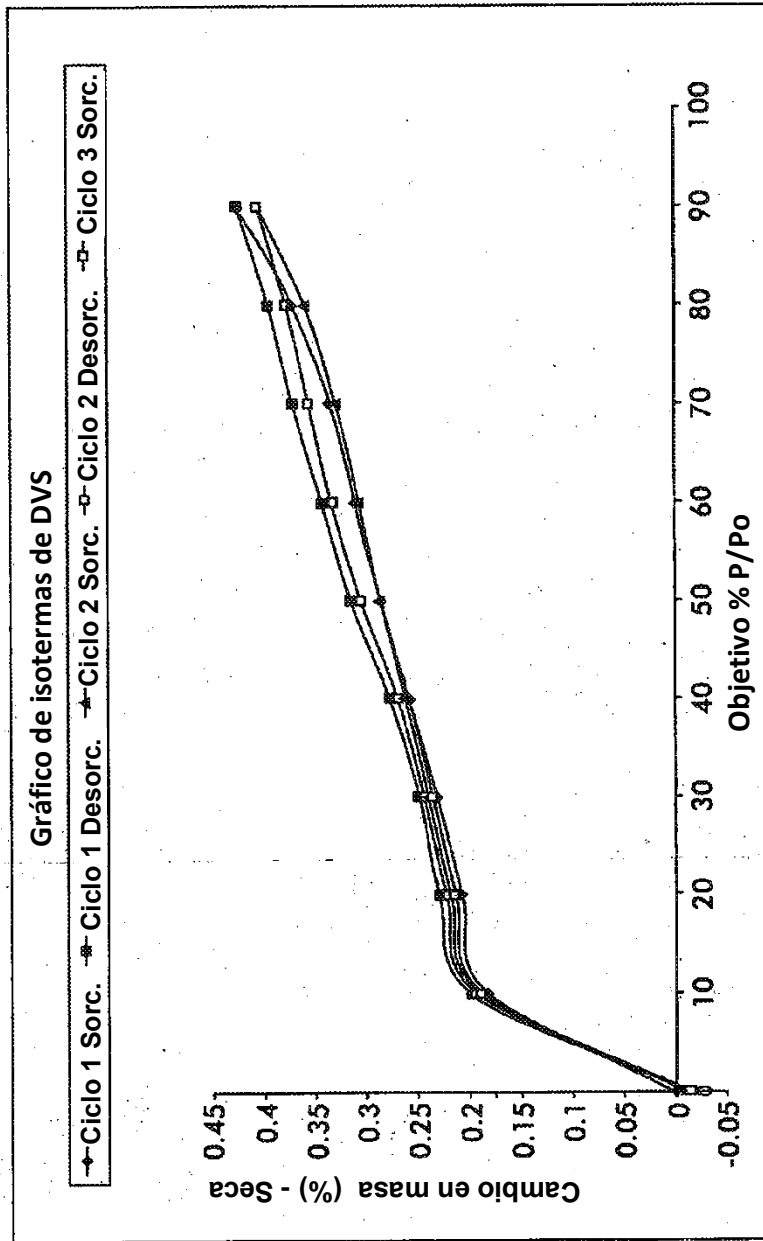
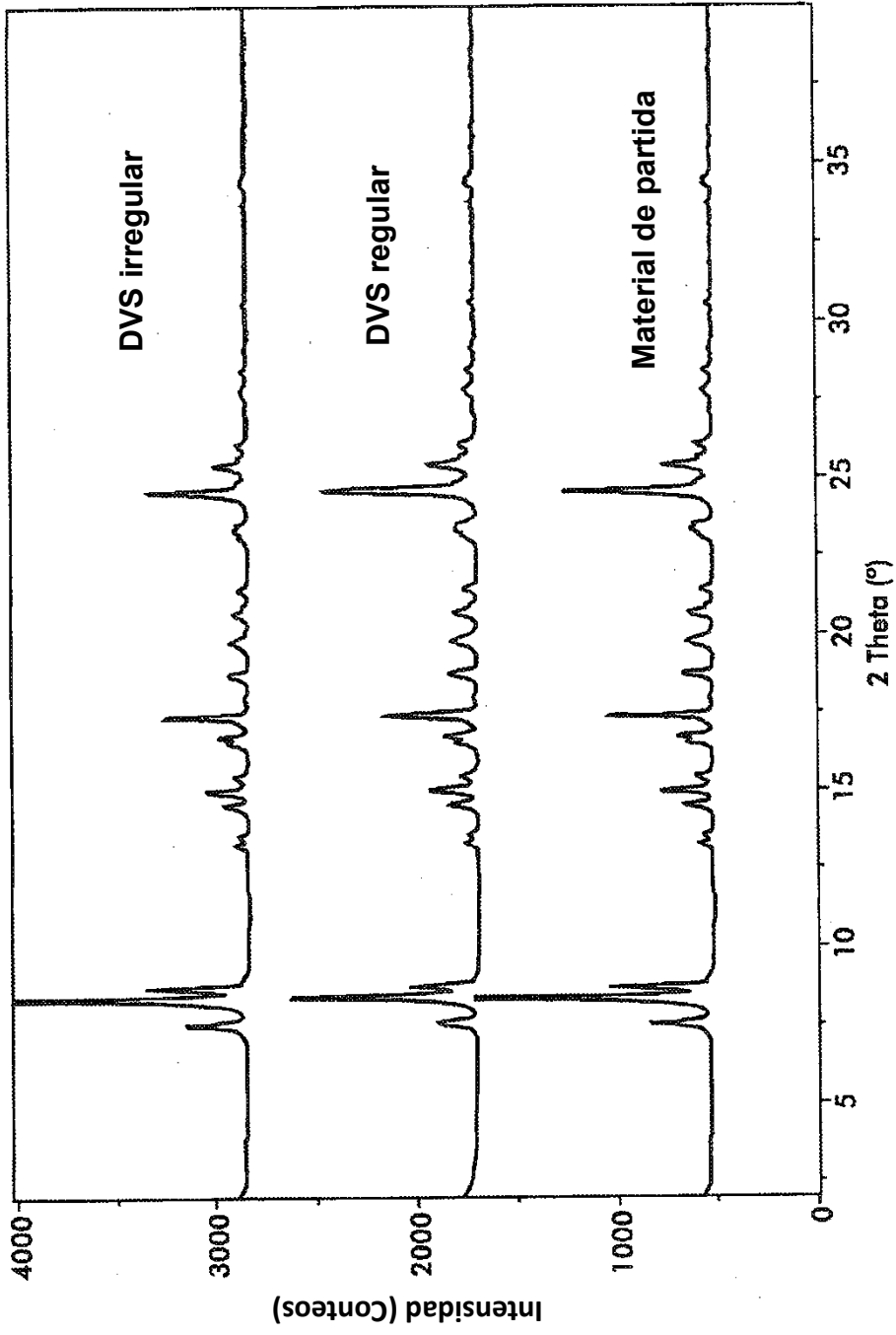


FIG.29

FIG. 30



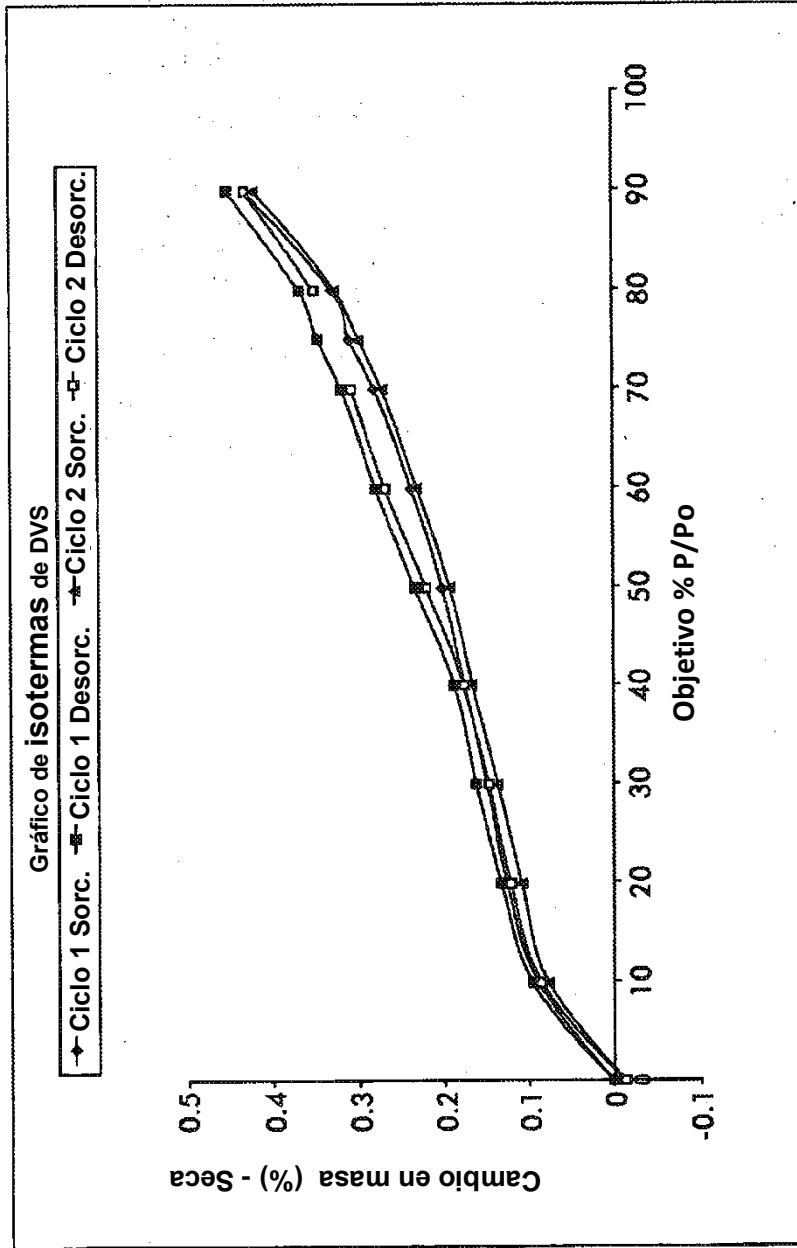


FIG.31

FIG.32

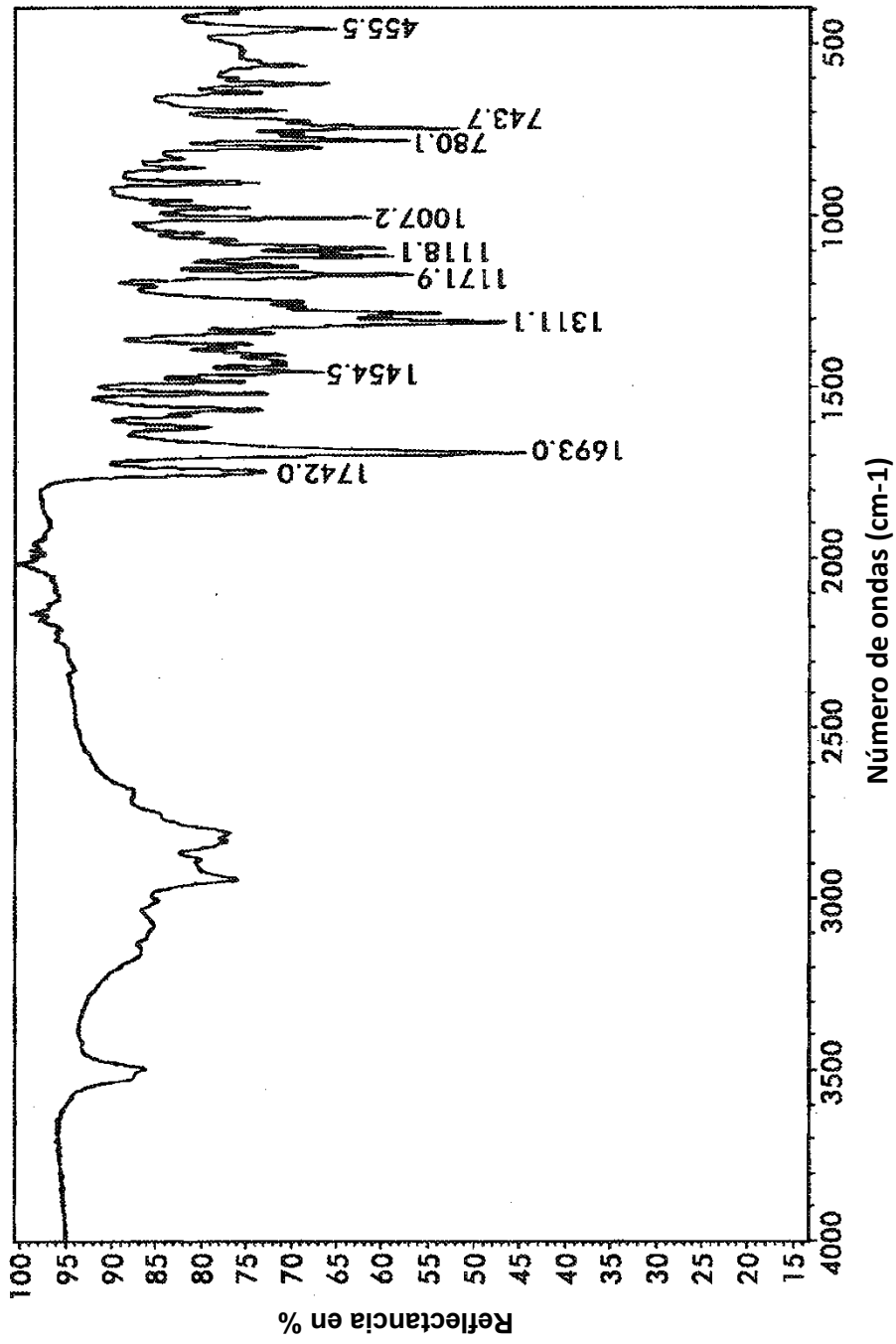
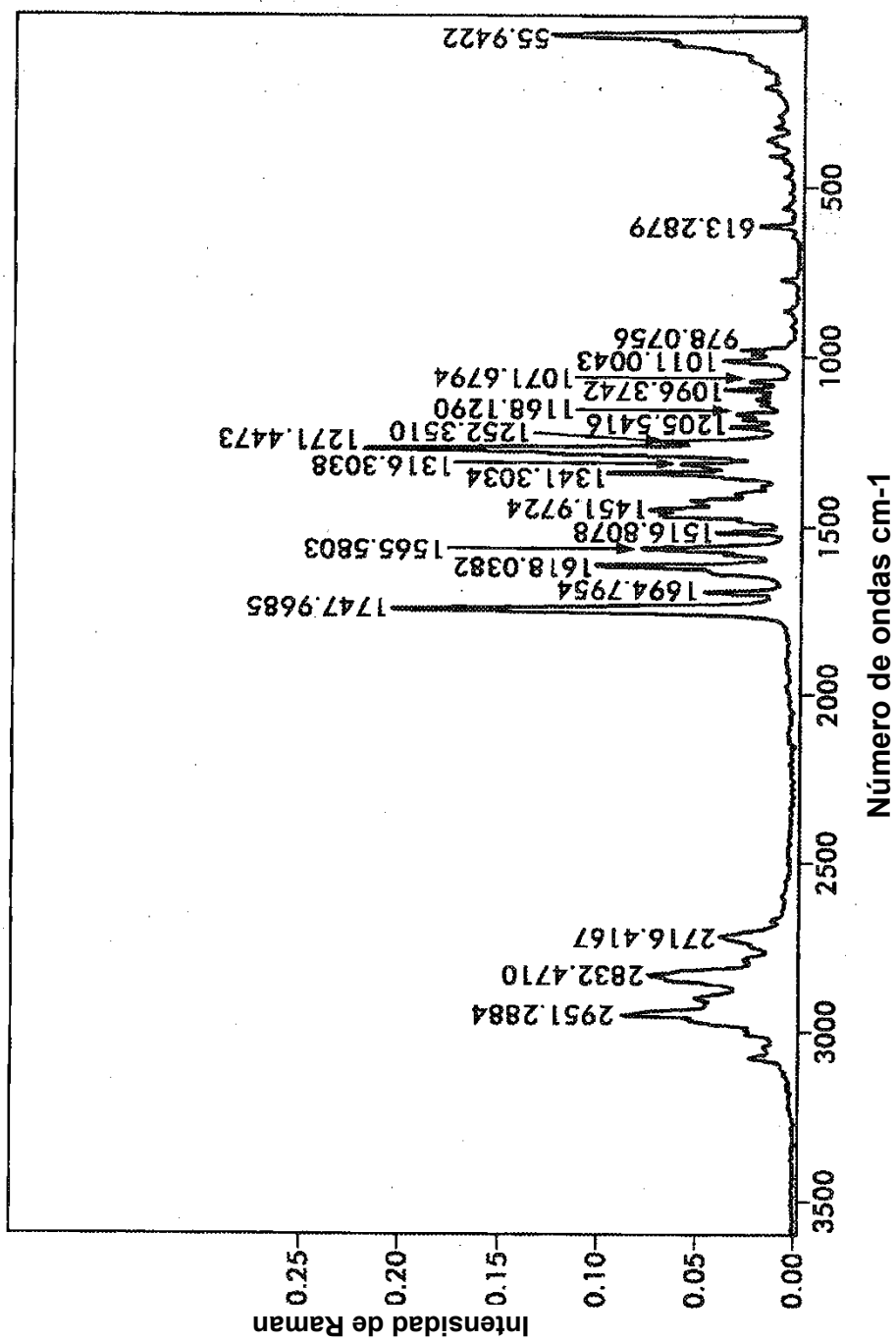


FIG.33



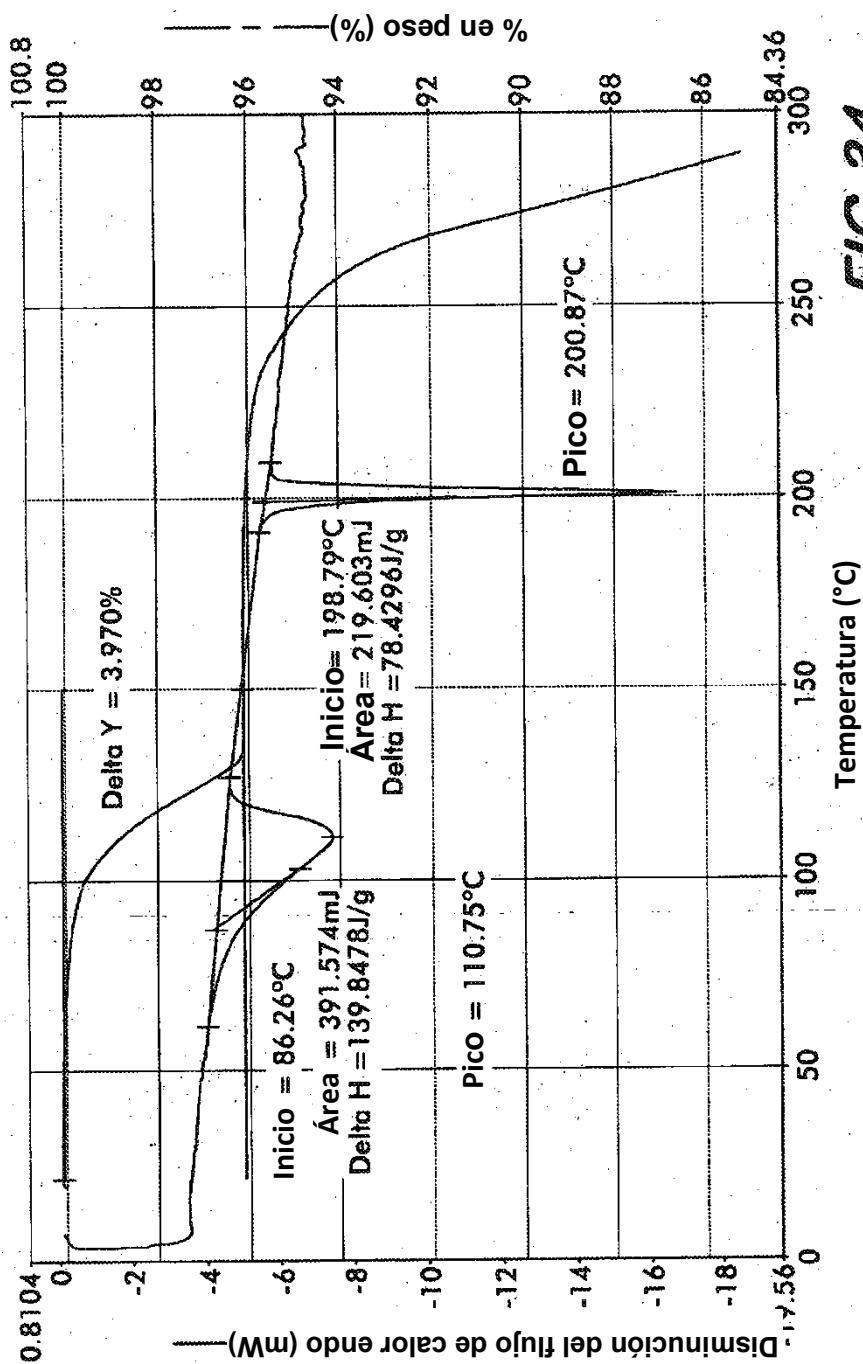


FIG.34

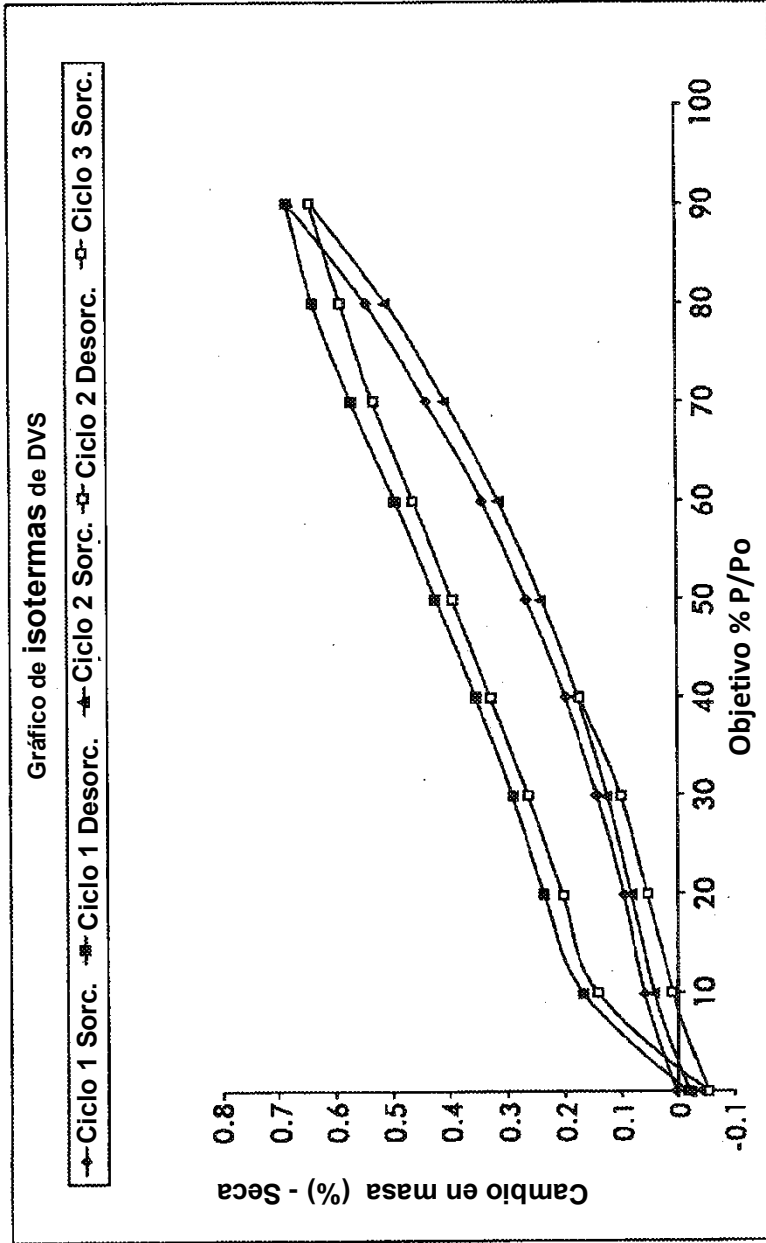
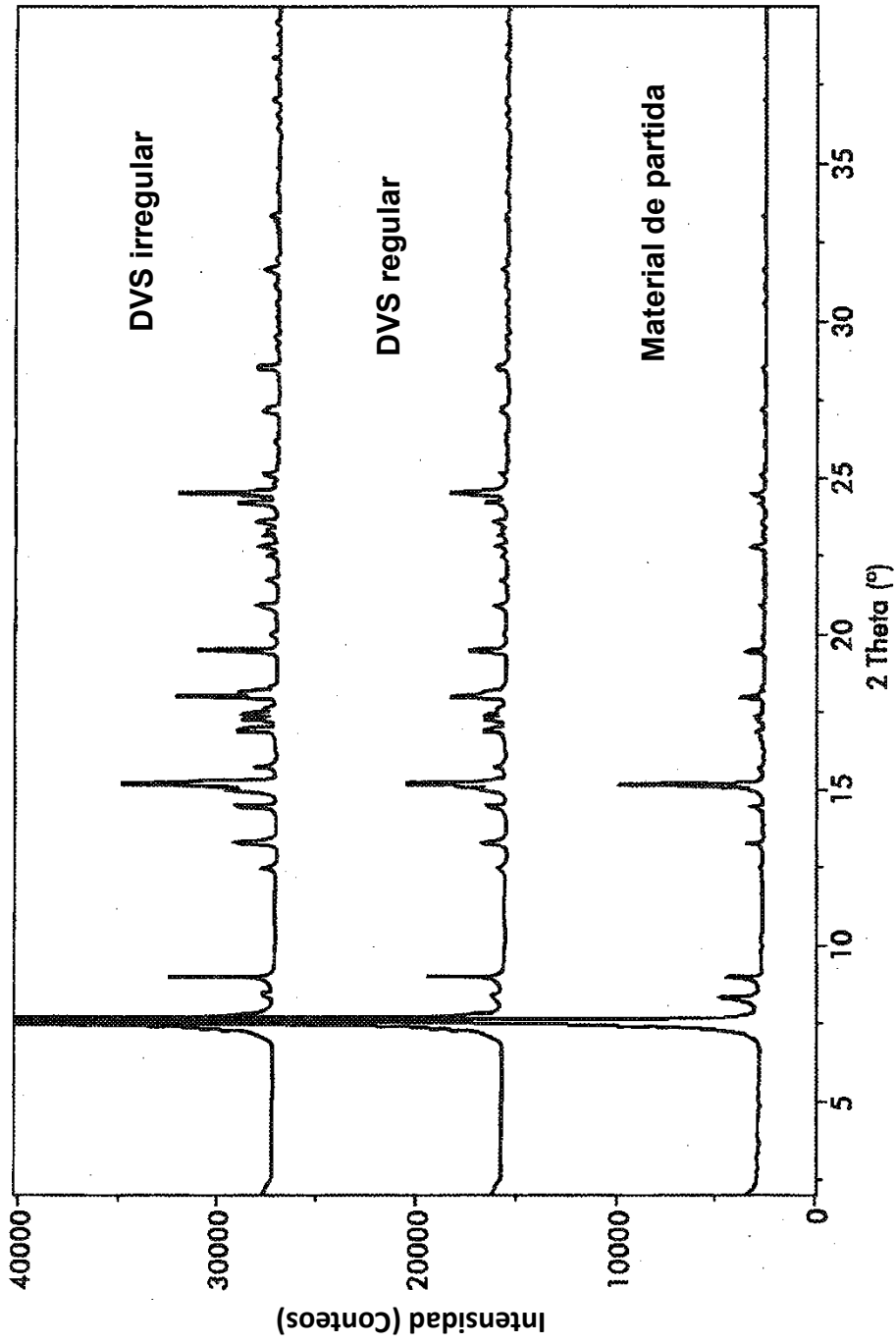


FIG.35

FIG.36



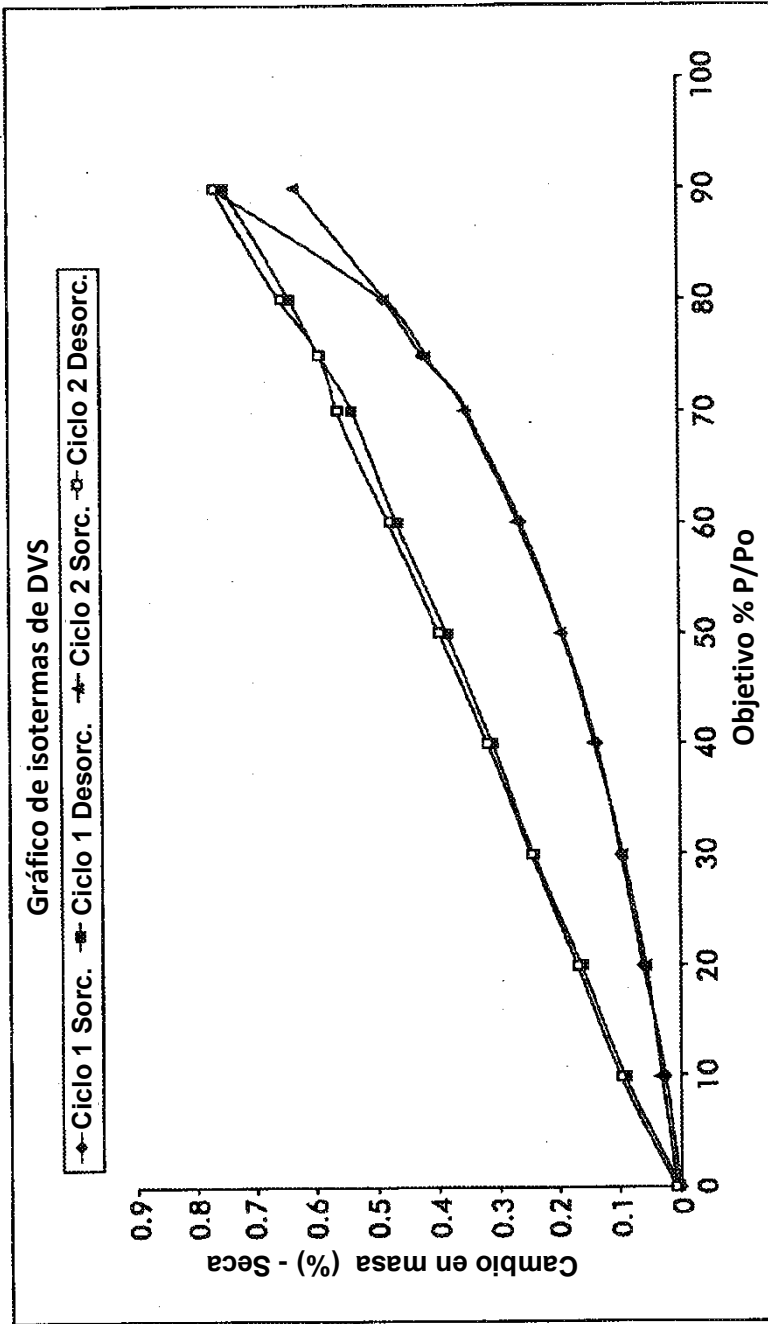


FIG.37

FIG.38

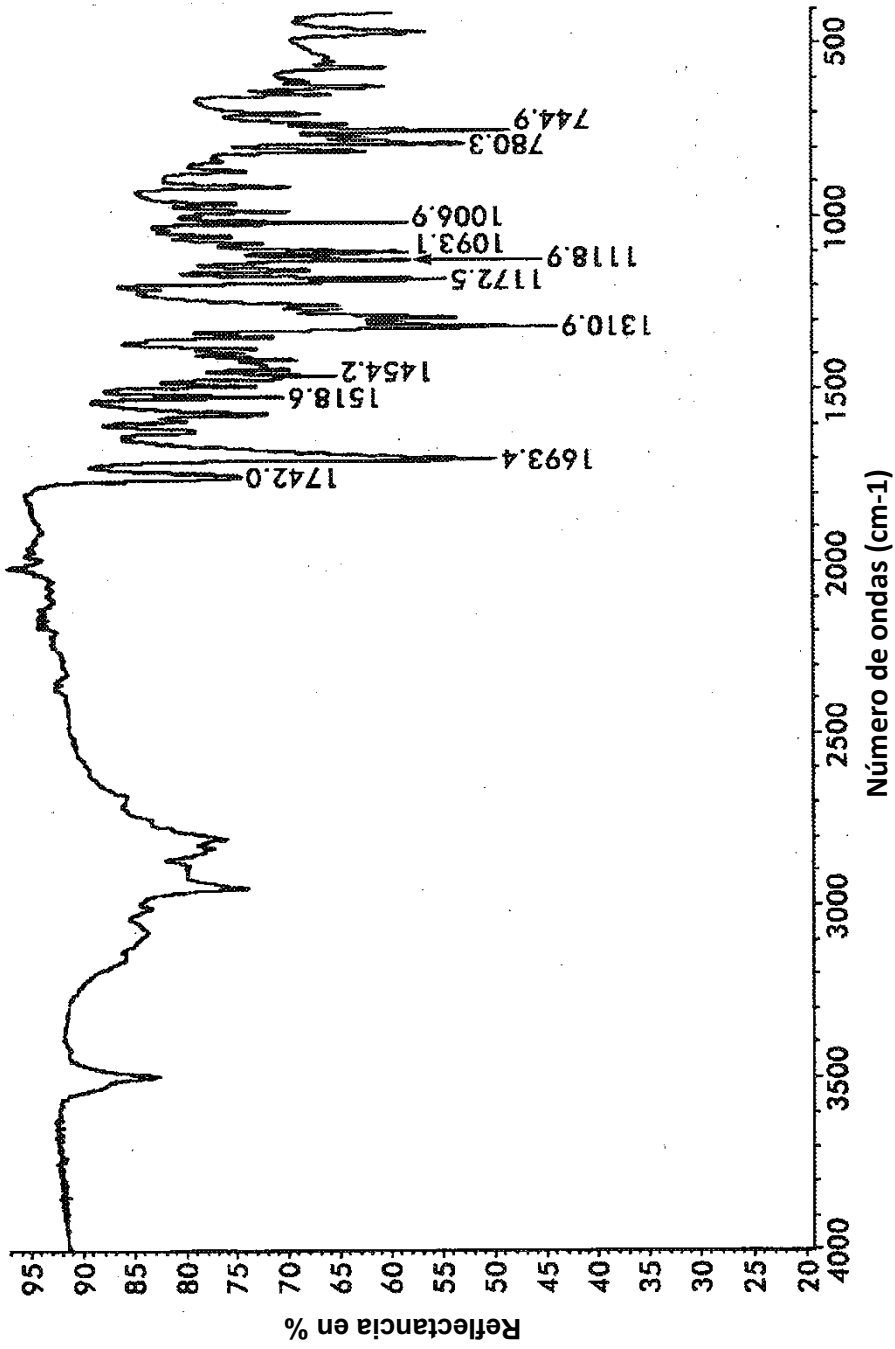
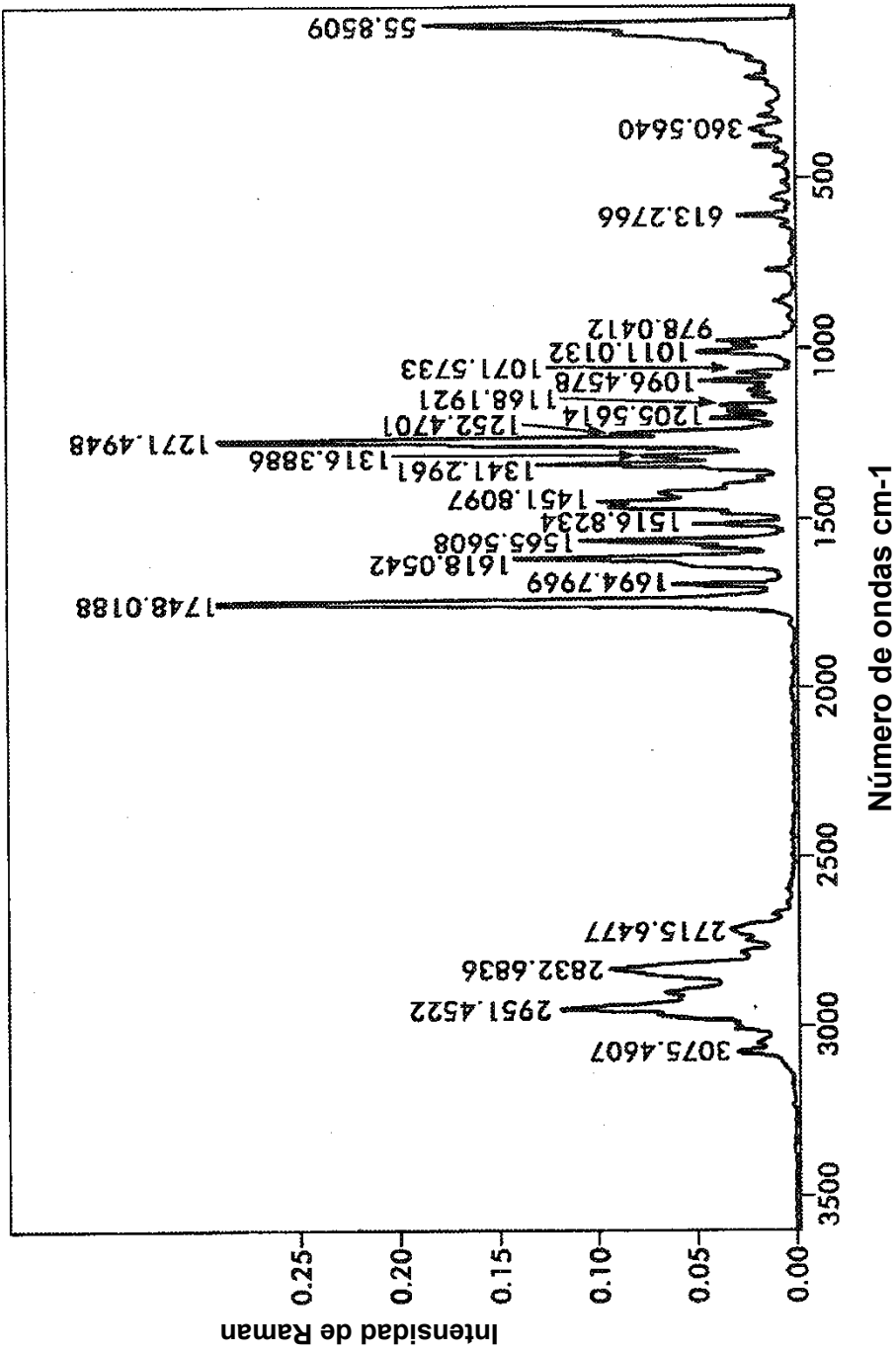


FIG.39



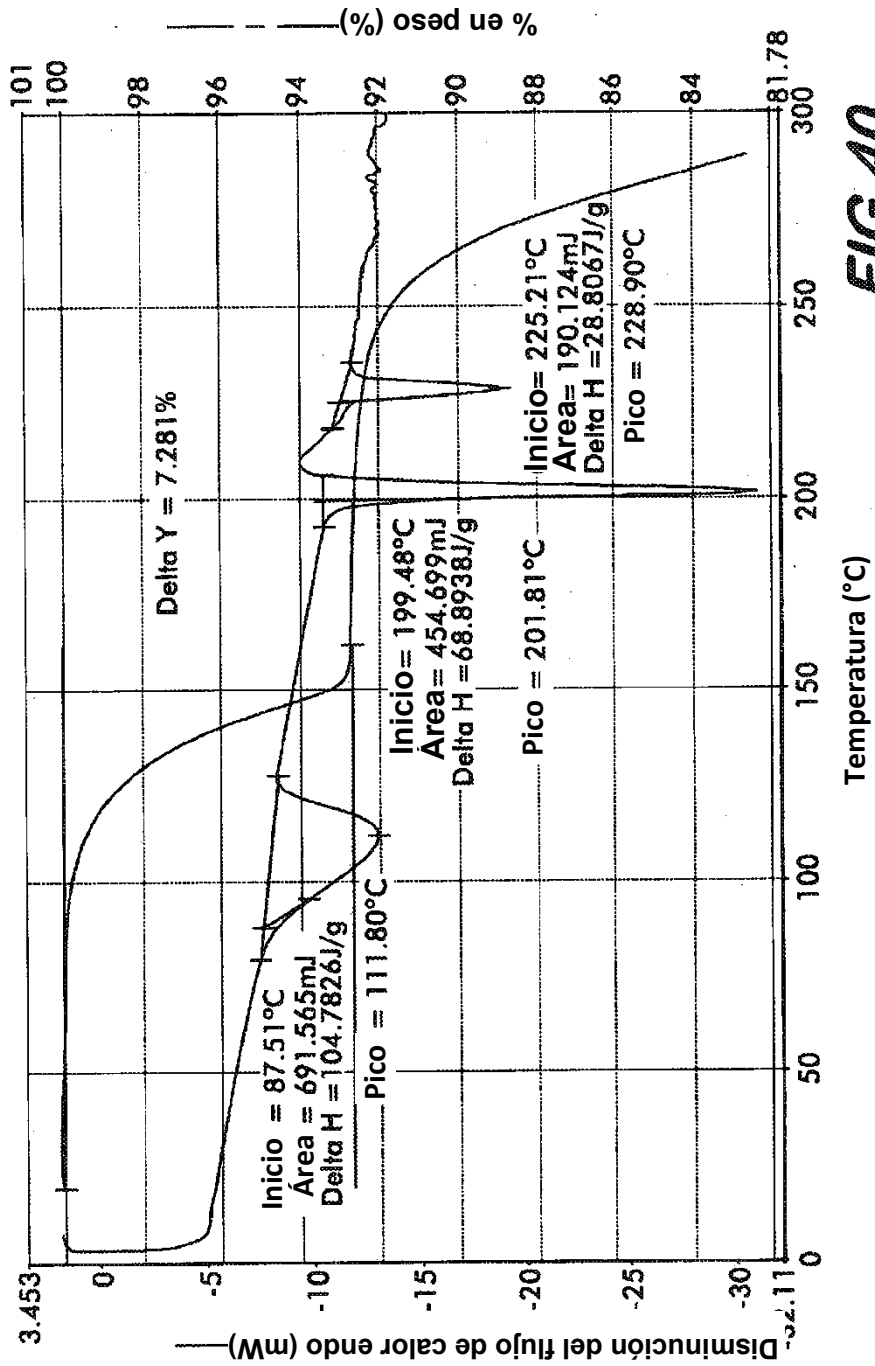


FIG.40

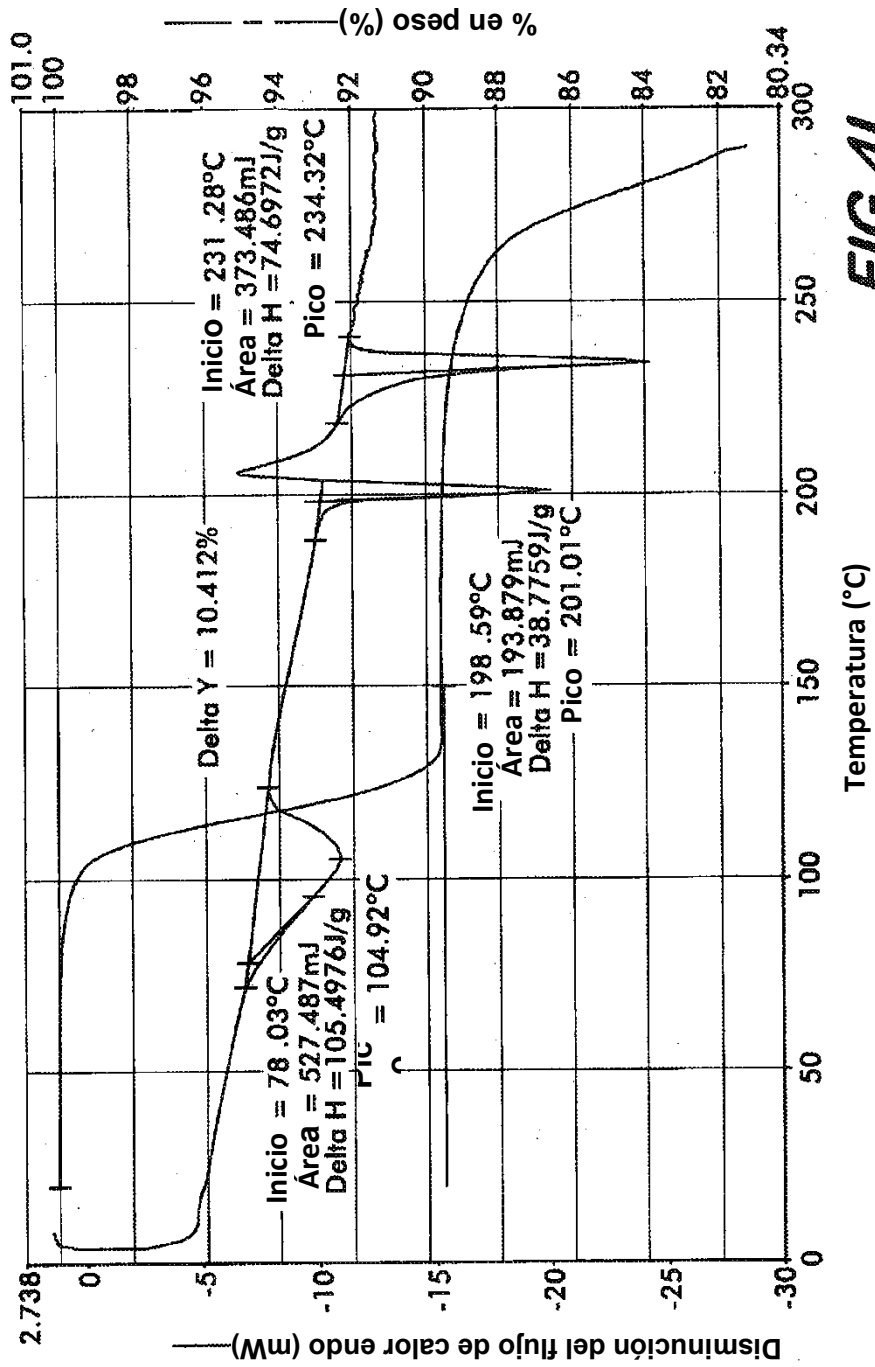


FIG.4I

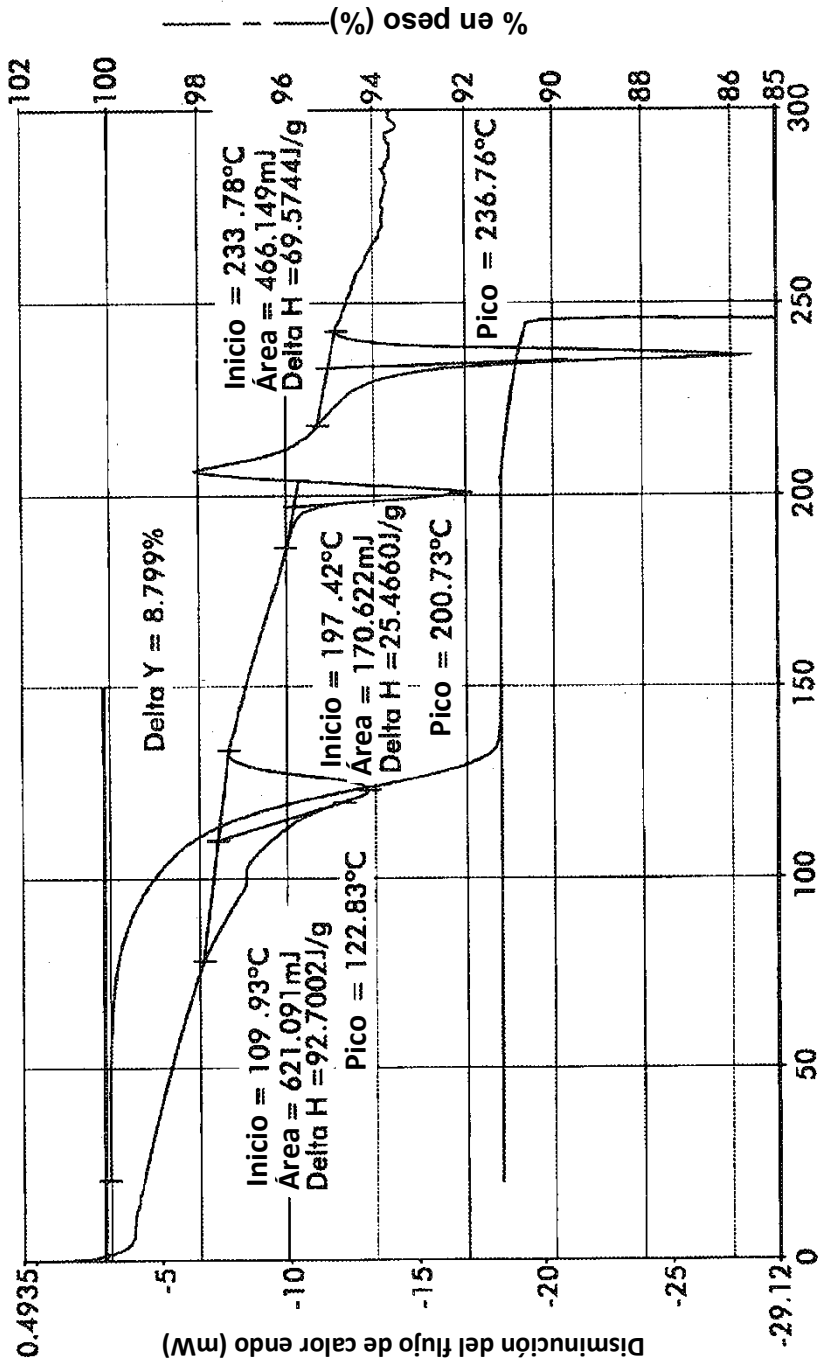


FIG.42

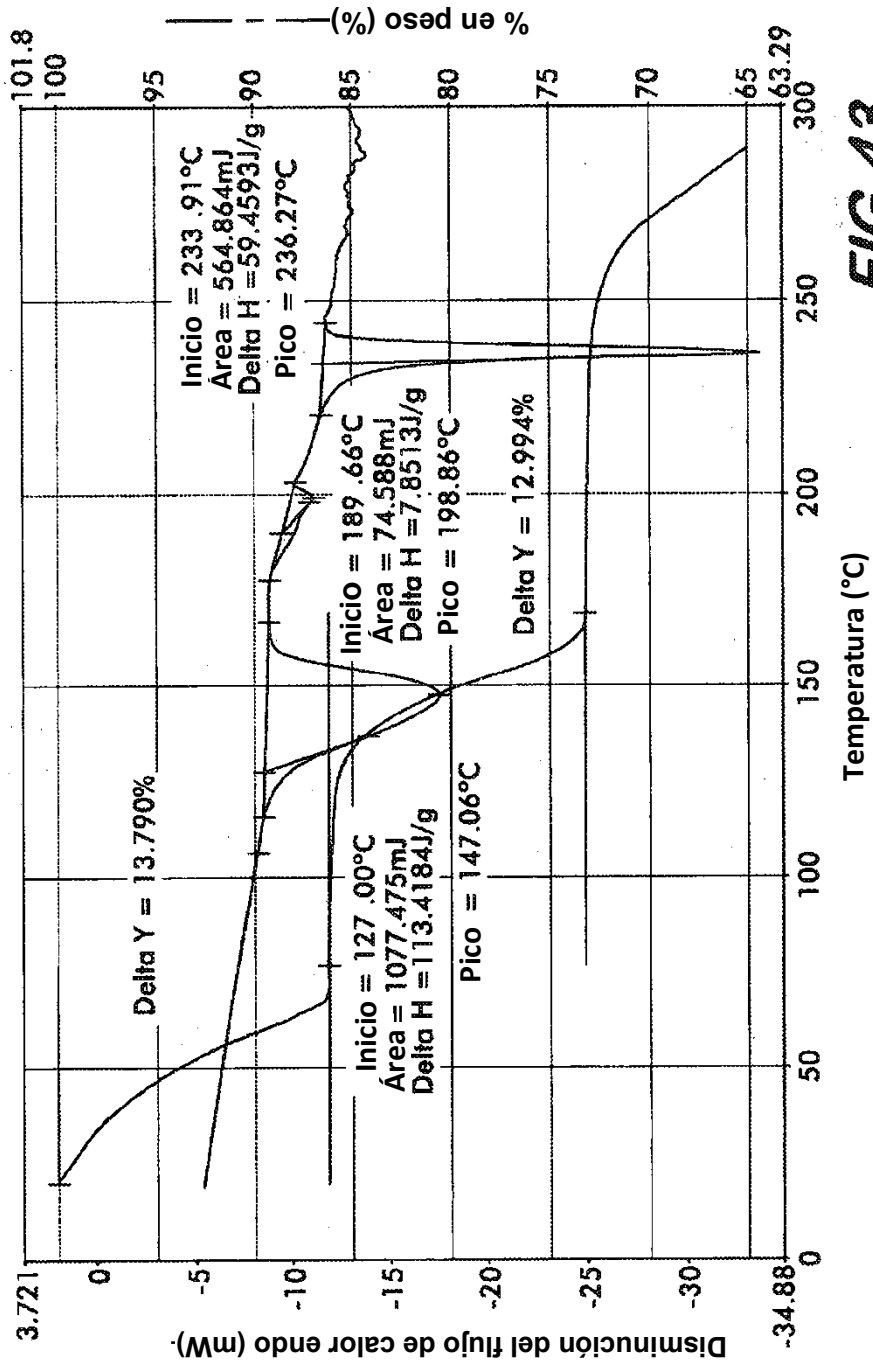


FIG.43

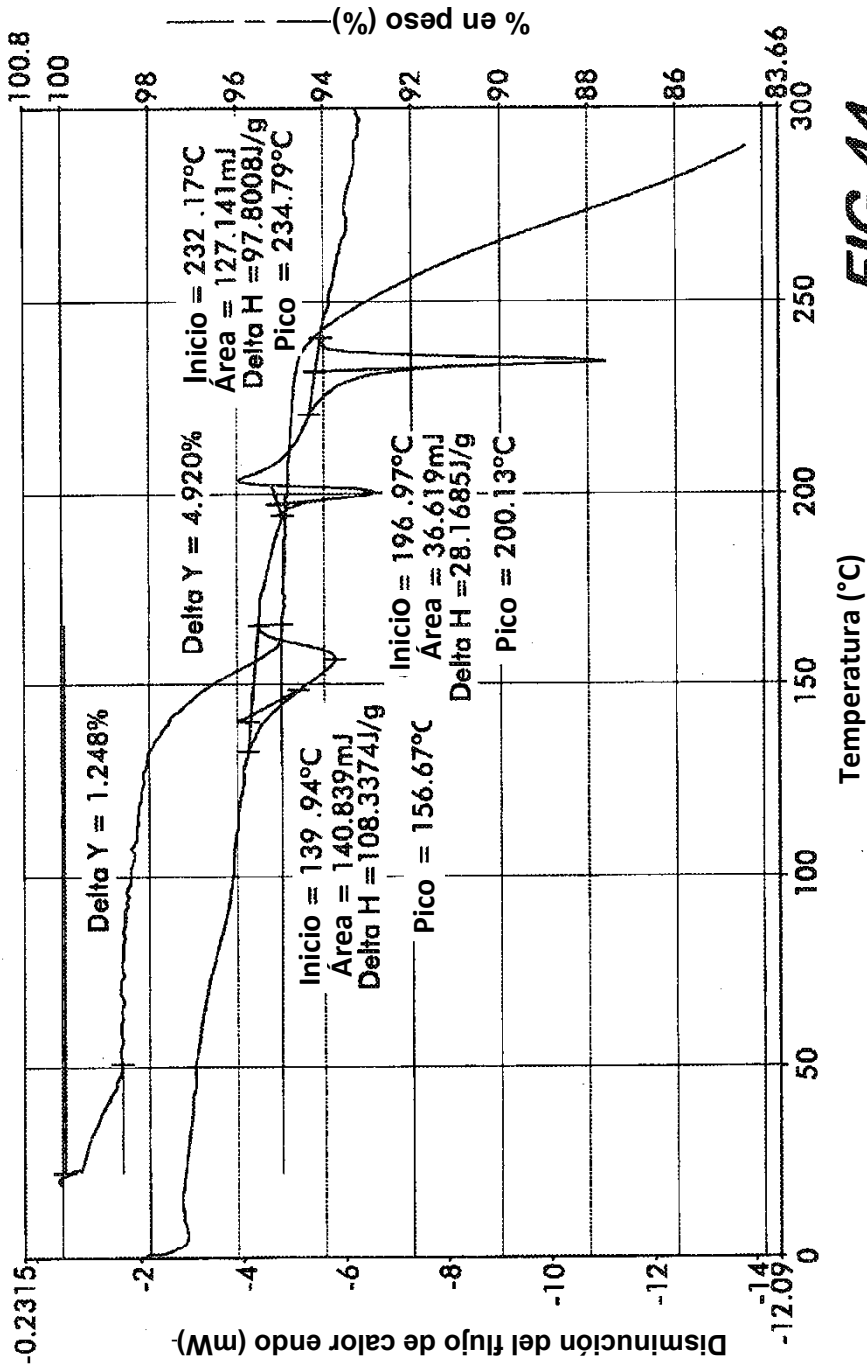


FIG.44

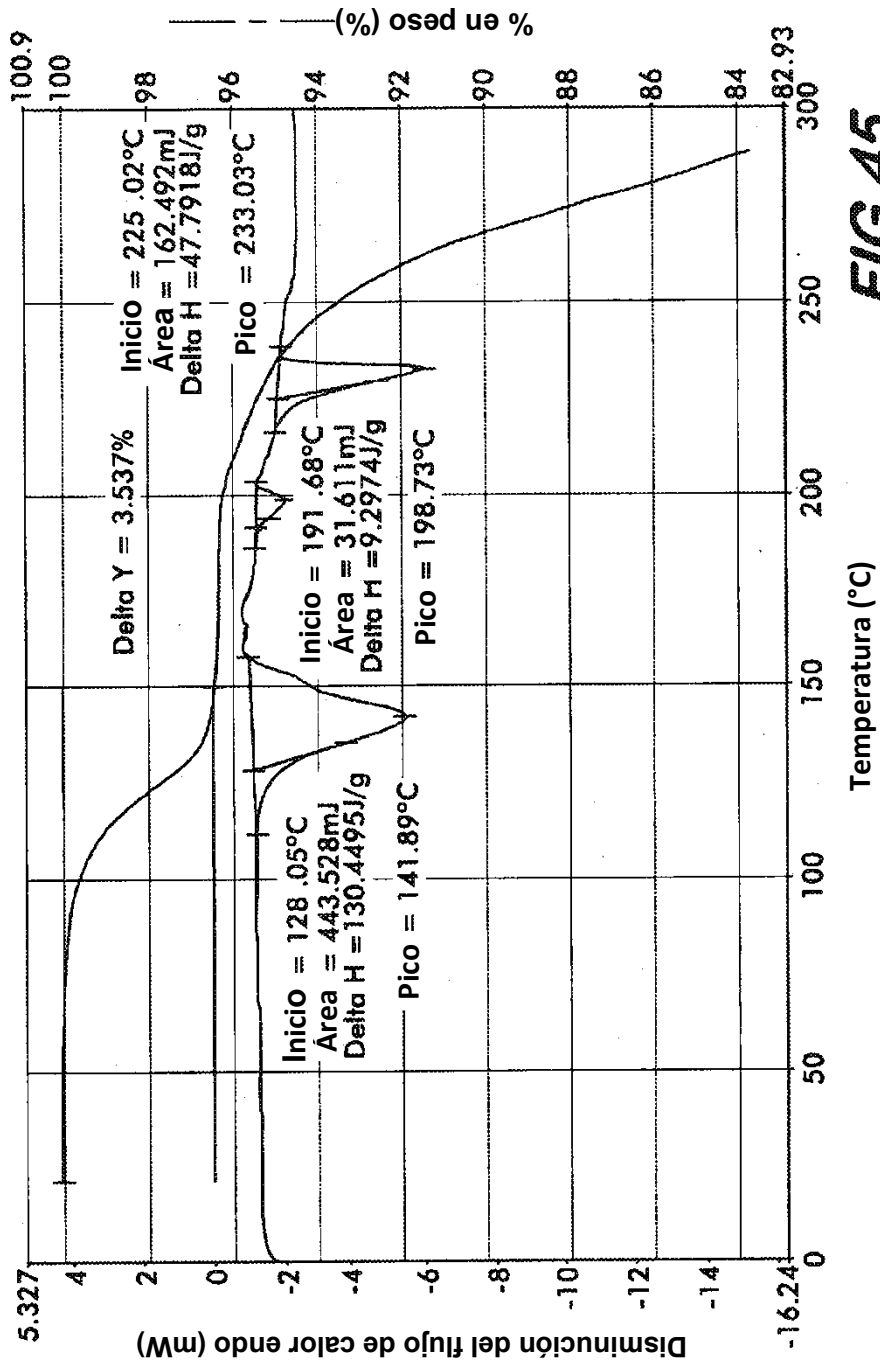


FIG.45

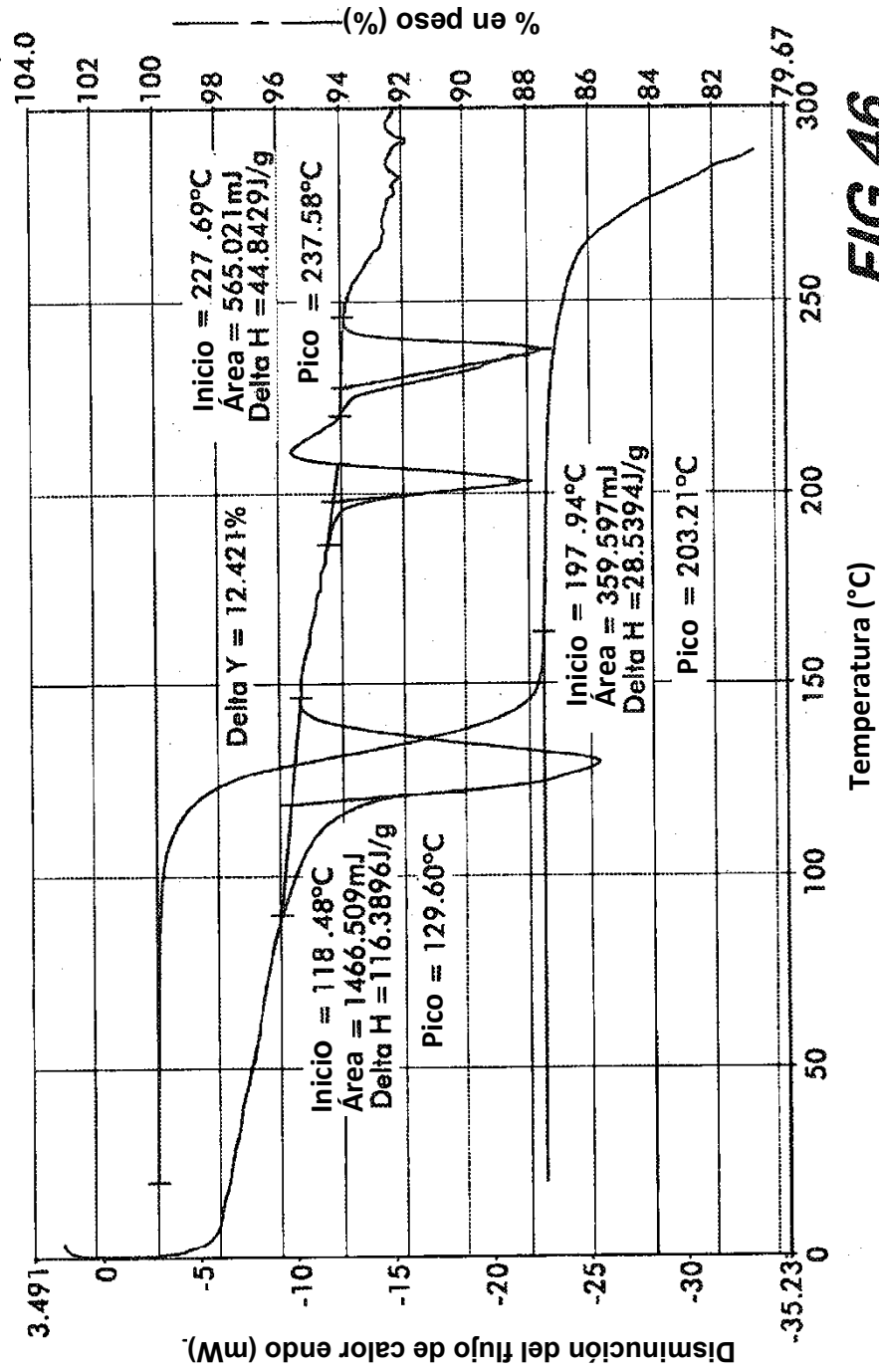


FIG.46

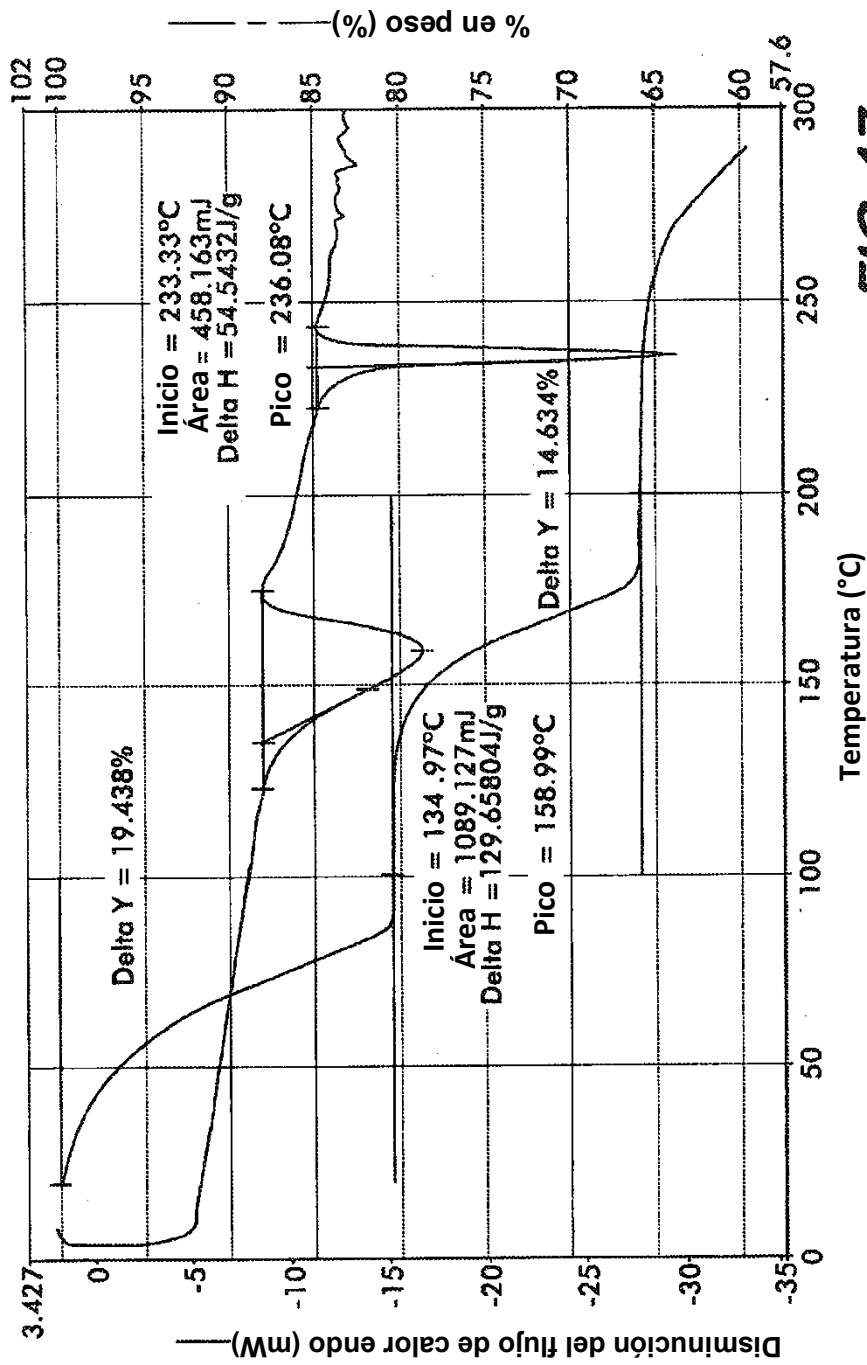


FIG.47

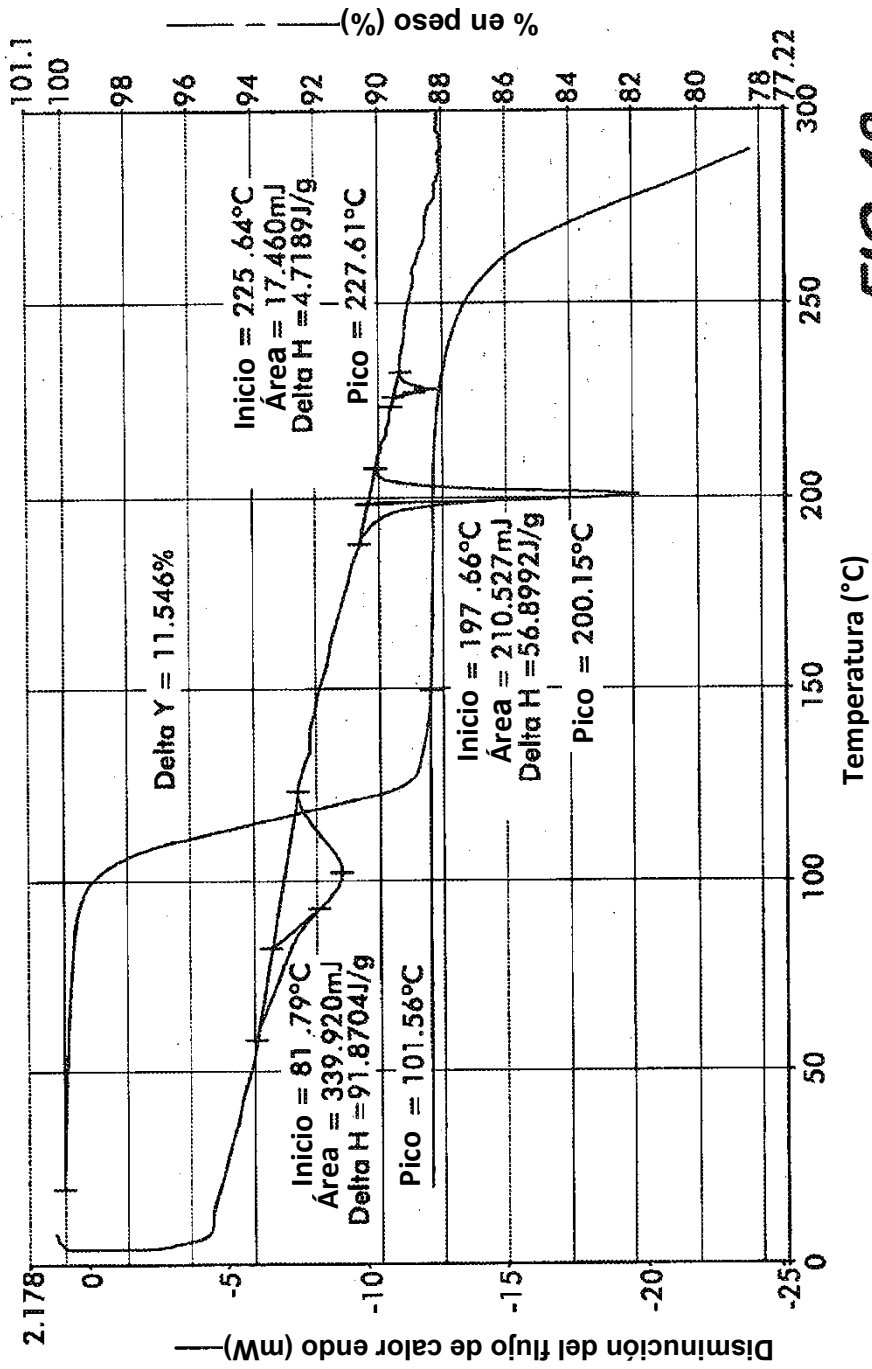


FIG.48

FIG. 49

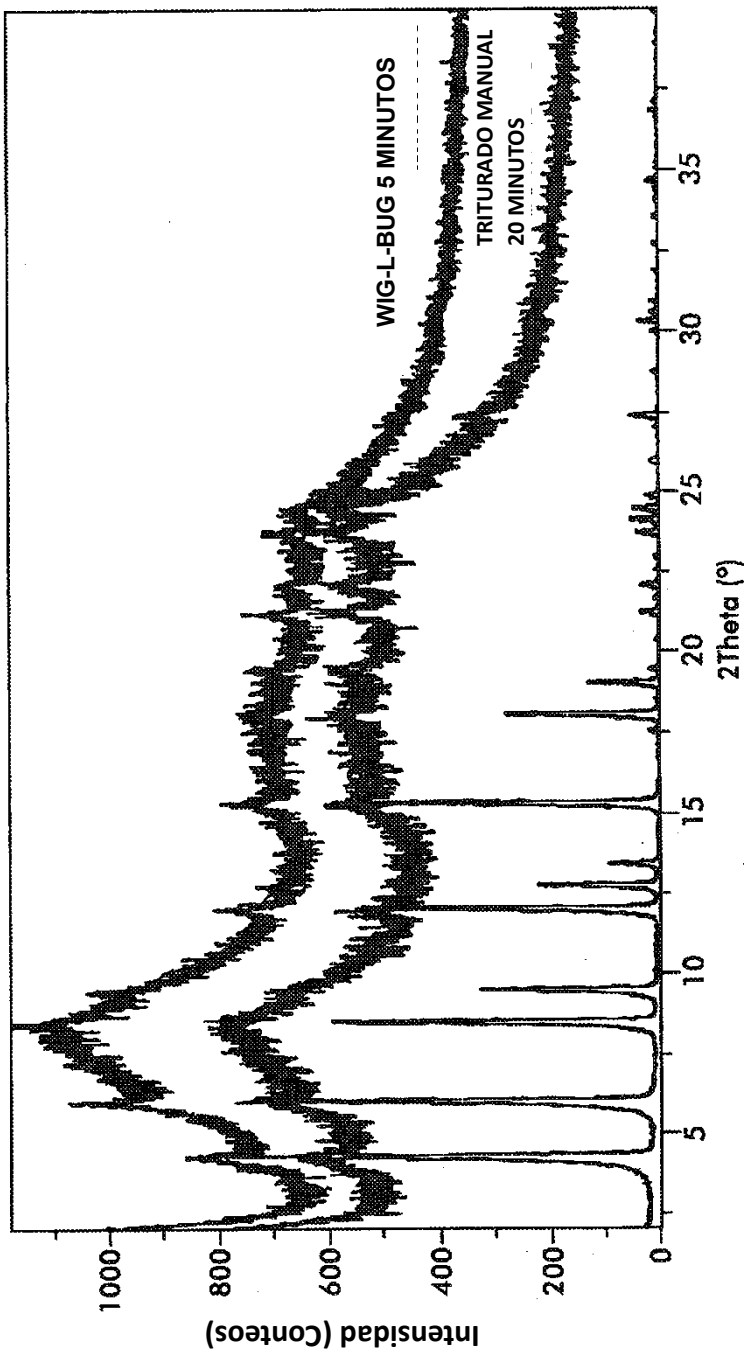
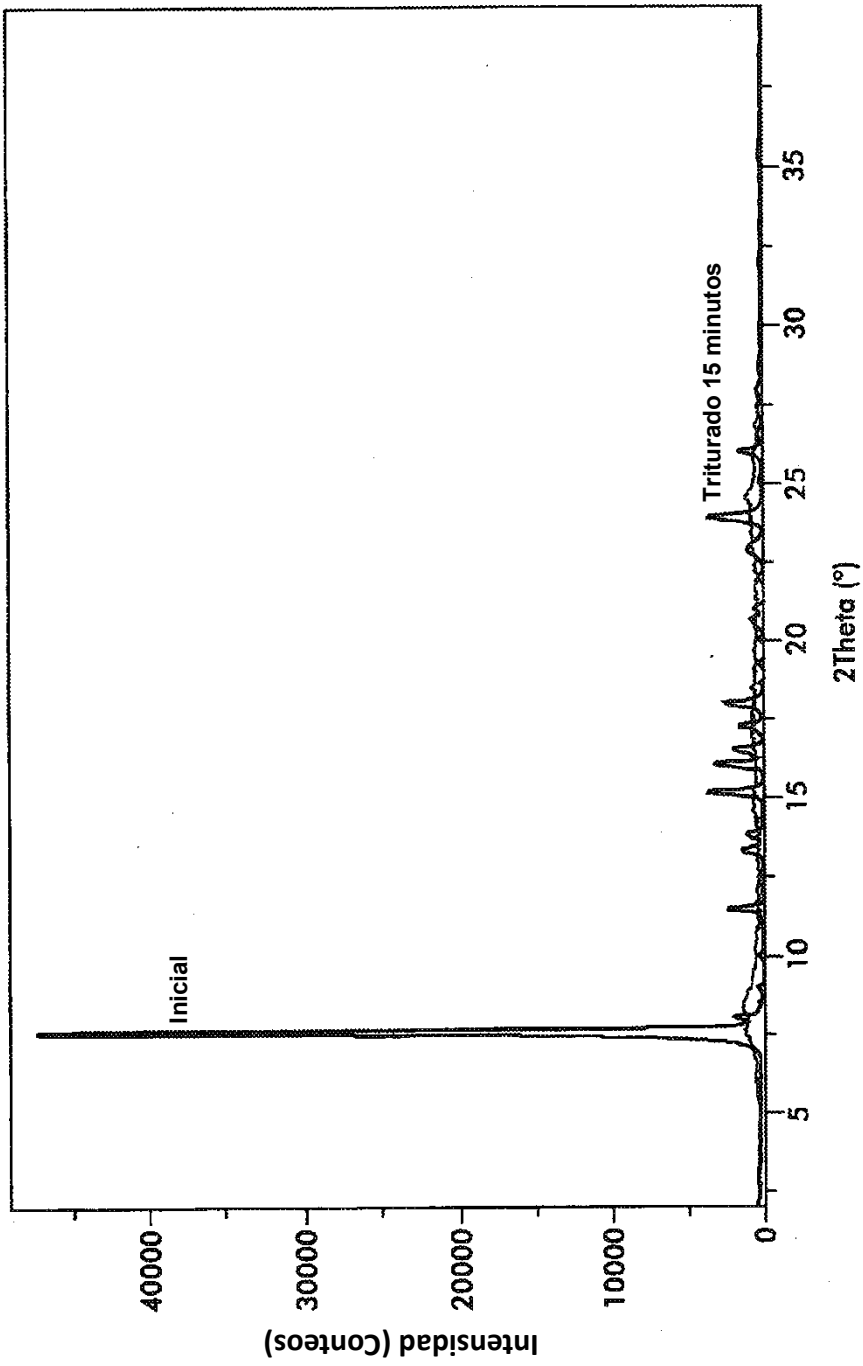


FIG. 50



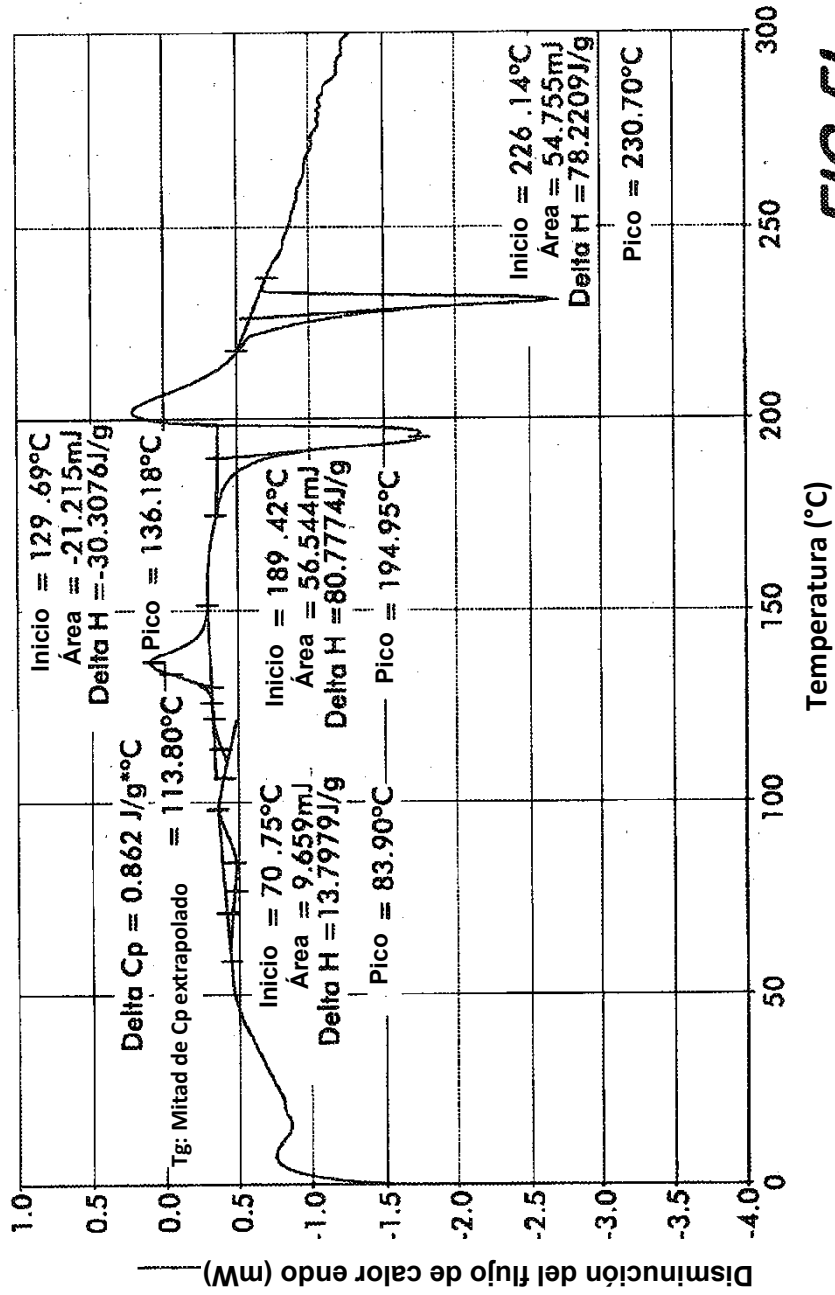


FIG.5I