

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 292**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2008 E 08832577 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2201018**

54 Título: **Formas sólidas que comprenden N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea, composiciones de las mismas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

19.09.2007 US 994635 P

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

07.06.2016

73 Titular/es:

**AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
11080 Roselle Street
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**BHAGWAT, SHRIPAD;
LAI, WEI;
PARENT, STEPHAN D.;
ROE, MELANIE J.;
SCHWARTZ, ALAN y
SMOLENSKAYA, VALERIYA N.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 573 292 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas que comprenden N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, composiciones de las mismas y usos de las mismas

1. Campo de la invención

- 5 Se proporcionan en este documento formas sólidas que comprenden N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, composiciones que comprenden las formas sólidas, métodos de preparación de las formas sólidas y las formas sólidas para uso en métodos para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos.

2. Antecedentes de la invención

- 10 Hay una necesidad de nuevos compuestos inhibidores de quinasa, por ejemplo, en vista de los inconvenientes asociados con las terapias existentes, tales como Gleevec®. Actualmente se están explorando compuestos inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades tales como los cánceres.

- 15 La identificación y la selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico es compleja, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar a una variedad de propiedades físicas y químicas, lo que puede proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento, la formulación, la estabilidad y la biodisponibilidad, entre otras características farmacéuticas importantes. Los sólidos farmacéuticos potenciales incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Los sólidos amorfos se caracterizan por una falta de orden estructural a lo largo del tiempo, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por la periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos a veces se seleccionan en base a, por ejemplo, un mejor perfil de disolución, mientras que los sólidos cristalinos pueden ser deseables para propiedades tales como, por ejemplo, la estabilidad física o química (véase, por ejemplo, S. R. Vippagunta et al., Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48: 3-26; L. Yu, Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48: 27-42).

- 25 Ya sean formas sólidas cristalinas como amorfas, las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente y de múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten fundamentalmente en el compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente puede surgir potencialmente del fenómeno del polimorfismo, en el que existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico en particular (véase, por ejemplo, S.R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia del descubrimiento de los polimorfos fue subrayada por el caso de Ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH que fue formulado como cápsulas de gelatina blanda. Cerca de dos años después del lanzamiento del producto, la precipitación no prevista de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación necesitó la retirada del producto del mercado hasta que se pudiera desarrollar una formulación más consistente (véase S. R. Chemburkar et al, Org. Process Res. Dev, (2000) 4: 413-417).

- 35 Puede surgir una diversidad adicional entre las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico de la posibilidad de los sólidos de múltiples componentes. Los sólidos cristalinos, que comprenden dos o más especies iónicas, son las denominadas sales (véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Otros tipos de sólidos múltiples componentes que pueden potencialmente ofrecer otras mejoras, con relación a las propiedades de un compuesto farmacéutico o sal del mismo, incluyen, por ejemplo, hidratos, solvatos, co-cristales y clatratos, entre otros (véase, por ejemplo, SR Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). Por otra parte, las formas cristalinas de múltiples componentes pueden ser potencialmente susceptibles al polimorfismo, en el que una composición de múltiples componentes dada puede existir en más de una disposición cristalina tridimensional. El descubrimiento de formas sólidas es de gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, eficaz, estable y comercializable.

- 45 Se proporcionan en este documento realizaciones que abordan la necesidad de formas sólidas del compuesto llamado químicamente N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea ("Compuesto BI"). El Compuesto BI se dio a conocer en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. n° 2007/0232604, que se publicó el 4 de octubre de 2007. En este documento se proporcionan realizaciones en las que ciertas formas sólidas novedosas incluyen propiedades físicas particulares ventajosas que los hacen útiles, por ejemplo, para la fabricación, la transformación, la formulación y/o el almacenamiento, mientras que también poseen propiedades biológicas especialmente ventajosas, tales como la biodisponibilidad y la actividad biológica.

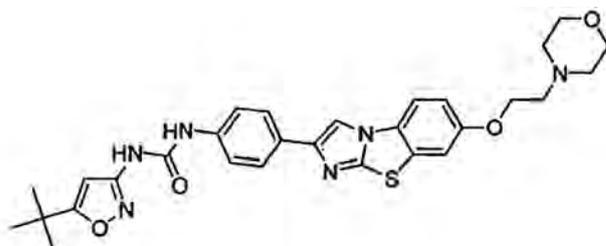
El documento GB2056982 describe 2-fenilimidazo[2,1-b]benzotiazoles útiles para el tratamiento del cáncer.

3. Compendio

Las realizaciones en el presente documento proporcionan formas sólidas que comprenden el compuesto denominado químicamente N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea ("Compuesto B1"). Nombres químicos alternativos que pueden utilizarse para describir el Compuesto B1 incluyen, por ejemplo:

- 5 {{5-(terc-butil)isoxazol-3-il}amino}-N-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)(4-hidroimidazolo[2,1-b]benzotiazol-2-il]fenil)carboxamida;
 N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
 {{5-(terc-butil)isoxazol-3-il}amino}-N-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)(4-hidroimidazo[2,1-b]benzotiazol-2-il]fenil)carboxamida; y
- 10 1 -(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]fenil}urea.

El Compuesto B1 puede sintetizarse u obtenerse de acuerdo con cualquier método evidente para los expertos en la técnica basándose en las enseñanzas de este documento, incluyendo los métodos descritos en los Ejemplos a continuación. El Compuesto B1 también se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/743.543, presentada el 17 de marzo de 2006, la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 11/724.992, presentada el 16 de marzo de 2007, y la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2007/0232604, publicada el 4 de octubre de 2007. En su forma de base libre, el Compuesto B1 tiene la siguiente estructura (I):



(I).

En ciertas realizaciones, las formas sólidas son formas cristalinas de un solo componente de la base libre del Compuesto B1. En ciertas realizaciones, las formas sólidas son formas cristalinas múltiple componente, incluyendo, pero no limitadas a, sales, co-cristales y/o solvatos, incluyendo hidratos, que comprenden el Compuesto B1. En otras realizaciones, las formas sólidas son formas amorfas de un solo componente de la base libre del Compuesto B1. En otras realizaciones, las formas sólidas son formas amorfas de múltiples componentes, incluyendo, pero no limitadas a, las sales del Compuesto B1. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría particular, las propiedades de estabilidad de almacenamiento, compresión, densidad a granel o de disolución de ciertas formas sólidas descritas en este documento se cree que son beneficiosas para la fabricación, la formulación y la biodisponibilidad del Compuesto B1.

En realizaciones particulares, las formas sólidas proporcionadas en este documento incluyen a las formas sólidas que comprenden el Compuesto B1, incluyendo, pero no limitadas a, formas sólidas particulares que comprenden la base libre del Compuesto B1, así como formas sólidas que comprenden las sales del Compuesto B1, tales como sales de HCl, sales de HBr, sales de sulfato, sales de mesilato, sales de esilato, sales de edisilato, sales de besilato, sales de tosilato y sales de napsilato. En realizaciones particulares, las sales de HCl que comprenden el Compuesto B1 incluyen a las sales de mono-HCl y las sales de bis-HCl del Compuesto B1. En ciertas realizaciones, las formas sólidas proporcionados en este documento incluyen polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos) y co-cristales que comprenden al Compuesto B1 y/o las sales de los mismos. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan métodos para preparar, aislar y/o caracterizar las formas sólidas proporcionadas en este documento. Las formas sólidas proporcionadas en este documento son útiles como principios activos farmacéuticos para la preparación de formulaciones para su uso en animales o seres humanos. Por lo tanto, las realizaciones en la presente memoria abarcan el uso de estas formas sólidas como un producto farmacéutico final. Ciertas realizaciones proporcionan formas sólidas útiles en la fabricación de formas de dosificación finales con propiedades mejoradas, por ejemplo, propiedades de flujo en polvo, propiedades de compactación, propiedades de formación de comprimidos, propiedades de estabilidad y las propiedades de compatibilidad del excipiente, entre otras, que se necesitan para la fabricación, la transformación, la formulación y/o el almacenamiento de los productos finales del fármaco. Ciertas realizaciones en la presente memoria proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de un solo componente de cristal, una forma de cristal de componentes múltiples, una forma amorfa de un solo componente y/o una forma amorfa de componentes múltiples que comprenden el Compuesto B1 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formas sólidas de medicamentos y los productos finales proporcionados en este documento son útiles, por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o la gestión de las enfermedades y los trastornos proporcionados en este documento.

- Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan el uso de las formas sólidas proporcionadas en este documento o las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas proporcionadas en este documento para el tratamiento, la prevención o la gestión de las enfermedades y los trastornos incluyendo, pero no limitadas a, enfermedades o trastornos que se modulan o están afectados por las proteínas quinasas (enfermedades relacionadas con PK) o uno o más síntomas o de otra causa de los mismos. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan las formas sólidas para uso en métodos para el tratamiento, la prevención o la gestión de enfermedades o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, los cánceres, las enfermedades de proliferación no malignas, aterosclerosis, restenosis después de angioplastia vascular, trastornos fibroproliferativos, enfermedades inflamatorias o trastornos relacionados con la disfunción inmune, enfermedades infecciosas y/o enfermedades o trastornos que pueden tratarse, prevenirse o controlarse mediante la modulación de la actividad, la unión o la distribución subcelular de las quinasas, en los que dichos procedimientos comprenden la administración a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, en necesidad de tal tratamiento, prevención o administración, de una cantidad terapéuticamente y profilácticamente eficaz de una forma sólida proporcionada en este documento. Tales enfermedades o trastornos se describen adicionalmente en este documento.
- 5 4. Breve descripción de los dibujos
- 10 La figura 1 proporciona una espectroscopia de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) representativa de la Forma A de la base libre del Compuesto BI.
- La figura 2 proporciona una difracción en polvo de rayos X representativa (XRPD) de la Forma A de la base libre del Compuesto BI.
- 20 La figura 3 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido representativa (DSC) de la Forma A de la base libre del Compuesto BI.
- La figura 4 proporciona un termograma de análisis gravimétrico térmico (TGA) representativo de la Forma A de la base libre del Compuesto BI.
- La figura 5 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la base libre del Compuesto BI.
- 25 La figura 6 proporciona un patrón de XRPD representativo de un solvato de metanol de la base libre del compuesto BI.
- La figura 7 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de un solvato de metanol de la base libre del compuesto BI.
- 30 La figura 8 proporciona los patrones de XRPD representativos de la Forma A de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 9 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma A de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 10 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma A de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 35 La figura 11 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma A de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 12 proporciona un perfil de adsorción de vapor dinámica (DVS) representativo de la Forma A de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 13a y la fig. 13b proporcionan patrones de XRPD representativos de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 40 La figura 14 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 15 proporciona otro termograma de DSC representativo de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 45 La figura 16 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 17 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 18 proporciona un perfil de DVS representativo de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.

- La figura 19 proporciona un diagrama elipsoide térmico representativo derivado de una solución de estructura cristalina única XRD de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI obtenido a partir de los datos recogidos a 150 ± 1 K. Son representados los átomos por la probabilidad al 50% de elipsoides térmicos anisotrópicos.
- 5 La figura 20 proporciona un diagrama de empaquetamiento cristalino representativo derivado de una solución de estructura cristalina única XRD de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI obtenido a partir de los datos recogidos a 150 ± 1 K. El diagrama comprende una vista de una única célula abajo del eje cristalográfico b.
- La figura 21 proporciona un patrón de XRPD simulado representativo derivado de una solución de estructura de difracción de rayos X de cristal único de la Forma B de la sal de clorhidrato del Compuesto BI obtenido a partir de los datos recogidos a 150 ± 1 K.
- 10 La figura 22 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma C de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 23 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma D de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 24 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma D de la sal de hidrócloruro del Compuesto BI.
- 15 La figura 25 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma D de la sal de hidrócloruro del Compuesto BI.
- La figura 26 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma E de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 27 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma E de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 20 La figura 28 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma E de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 29 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma F de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 30 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma F de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 25 La figura 31 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma F de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 32 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma G de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 33 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma G de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 30 La figura 34 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma G de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 35 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma H de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 36 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma H de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 35 La figura 37 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma H de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 38 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma I de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 39 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma J de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 40 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma K de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- 40 La figura 41 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma L de la sal de hidrócloruro del Compuesto BI.
- La figura 42 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma M de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 43 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma N de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.
- La figura 44 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma O de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.

La figura 45 proporciona un patrón de XRPD representativo de una forma amorfa de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.

La figura 46 proporciona un termograma de DSC modulada representativo de una forma amorfa de la sal de clorhidrato del Compuesto BI.

5 La figura 47 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de hidrobromuro del compuesto BI.

La figura 48 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma A de la sal de hidrobromuro del compuesto BI.

10 La figura 49 proporciona patrones de XRPD representativos de la Forma A (abajo), la Forma B (Centro) y la Forma C (superior) de sales de sulfato del Compuesto BI.

La figura 50 proporciona un espectro de ^1H RMN representativo de la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI.

La figura 51 proporciona patrones de XRPD representativos de la Forma A (abajo) y la Forma B (parte superior) del mesilato del Compuesto BI.

La figura 52 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI.

15 La figura 53 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI.

La figura 54 proporciona patrones de XRPD representativos de la Forma A (arriba), la Forma B (Centro) y la Forma C (parte inferior) de las sales de esilato del Compuesto BI.

La figura 55 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI.

La figura 56 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI.

20 La figura 57 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI.

La figura 58 proporciona patrones de XRPD representativos de la Forma A (arriba) y la Forma B (Parte inferior) de sales de besilato del Compuesto BI.

La figura 59 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI.

La figura 60 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI.

25 La figura 61 proporciona patrones de XRPD representativos de la Forma A (arriba), la Forma B (Centro) y la Forma C (parte inferior) de sales de tosilato del Compuesto BI.

La figura 62 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI.

La figura 63 proporciona patrones de XRPD representativos de la Forma A (arriba) y la Forma B (Parte inferior) de sales de napsilato del Compuesto BI.

30 La figura 64 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI.

La figura 65 proporciona un espectro ^1H RMN representativo de la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI.

La figura 66a y la fig. 66b proporcionan un esquema sintético para el Compuesto BI.

5. Descripción detallada

5.1 Definiciones

35 Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "Compuesto BI" significa que el compuesto que se denomina químicamente N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, representado como la estructura (I) anterior; además, a menos que se especifique lo contrario, la expresión "compuesto BI" incluye formas ionizadas del compuesto representado como la estructura (I) anterior, que han sido sometidas a la formación de sales de tal manera que la molécula se protona en
40 una o más posiciones atómicas. En la medida en que exista una discrepancia entre el nombre químico del compuesto y la estructura química representada del compuesto proporcionado en este documento, la estructura química deberá ser controlada.

45 Las sales particulares descritas en este documento incluyen "sales de clorhidrato" o "sales de HCl" del Compuesto BI. Una sal de clorhidrato o sal HCl del Compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido clorhídrico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de

hidrobromuro" o "sales HBr" del compuesto BI. Una sal de bromhidrato o sal de HBr del compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido bromhídrico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de sulfato" del Compuesto BI. Una sal de sulfato del Compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido sulfúrico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de mesilato" del Compuesto BI. Una sal de mesilato del Compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido metanosulfónico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de esilato" del Compuesto BI. Una sal de esilato del Compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido etanosulfónico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de edisilato" del Compuesto BI. Una sal de edisilato del Compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido 1,2-etanodisulfónico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de besilato" del Compuesto BI. Una sal de besilato del Compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido bencenosulfónico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de tosilato" del Compuesto BI. Una sal de tosilato del compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido toluenosulfónico. Las sales particulares descritas en el presente documento incluyen "sales de napsilato" del Compuesto BI. Una sal de napsilato del Compuesto BI es una sal de adición de ácido formada por la reacción del Compuesto BI con ácido naftaleno-2-sulfónico.

Como se usa en este documento y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de uno de los siguientes ácidos farmacéuticamente aceptables: ácido clorhídrico; ácido bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido metanosulfónico; ácido etanosulfónico; ácido etano-1,2-disulfónico; ácido bencenosulfónico; ácido p-toluenosulfónico; ácido naftaleno-2-sulfónico; ácido adípico; ácido fumárico; ácido glicólico; ácido hipúrico; ácido maleico; ácido fosfórico; y ácido DL-tartárico. Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse, por ejemplo, poniendo en contacto la forma neutra del Compuesto BI con una cantidad suficiente del ácido deseado, por ejemplo, tanto puro como en un disolvente adecuado. Como se usa en este documento y a menos que se especifique lo contrario, el término "mezclar" y los términos relacionados, cuando se usan en relación con la síntesis de la sal, abarcan una amplia variedad de métodos mediante el cual uno puede poner en contacto un ácido y una base para formar una sal. Como sólidas, las sales pueden existir en modificaciones cristalinas o amorfas, o sus mezclas.

Se proporcionan ejemplos de métodos para la preparación y el análisis de tales sales, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds, (2002), Wiley, Weinheim. Véase también A.T.M. Serajuddin, Adv. Drug Deliver Rev. (2007) 59: 603-16; P. L. Gould, Int. J. Pharm. (1986) 33: 201-17.

Tal como se usa en el presente documento y salvo que se especifique lo contrario, las expresiones "forma sólida" y otros términos relacionados se refieren a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Tal como se usa en el presente documento y salvo que se especifique lo contrario, la expresión "forma sólida" y los términos relacionados, cuando se usa en este documento para hacer referencia al Compuesto BI, se refiere a una forma física que comprende el Compuesto BI que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas o mezclas de los mismos. En realizaciones particulares, las formas sólidas pueden ser cristales líquidos. Una forma sólida "monocomponente" que comprende el Compuesto BI consiste esencialmente en el Compuesto BI. Una forma sólida "de componentes múltiples" que comprende el Compuesto BI comprende una cantidad significativa de una o más especies, tales como iones y/o moléculas, dentro de la forma sólida. Por ejemplo, en realizaciones particulares, una forma sólida de múltiples componentes cristalina que comprende el Compuesto BI comprende además una o más especies no unidas covalentemente en posiciones regulares en la red cristalina.

Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término "cristalino" y términos relacionados utilizados en la presente memoria, cuando se utiliza para describir una sustancia, una modificación, un material, un componente o un producto, a menos que se especifique lo contrario, significa que la sustancia, la modificación, el material, el componente o el producto es sustancialmente cristalina según se determina por difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23ª ed., 1843-1844 (1995).

Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "formas de cristal" y los términos relacionados en el presente documento se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un único componente y las formas cristalinas de múltiples componentes, e incluyen, pero no se limitan a, polimorfos, solvatos, hidratos y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de las sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales, y polimorfos de los mismos. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede estar sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas de cristal. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas cristalinas en una base en peso. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% físicamente y/o

químicamente pura. Las formas cristalinas de una sustancia pueden ser obtenidas por una serie de métodos, como se conoce en la técnica.

5 Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, los términos "polimorfos", las expresiones "formas polimórficas" y los términos relacionados en el presente documento, se refieren a dos o más formas de cristal que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas o iones. Como diferentes formas cristalinas, los diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidad, velocidad de disolución y/o espectros de vibración, como resultado de la disposición o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar a parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad en almacenamiento, la compresibilidad y la densidad (importante en la formulación y la fabricación de productos) y la velocidad de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, la oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando se compone de un polimorfo que cuando está formada por otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan en el almacenamiento como un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a alta humedad). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones de estado sólido pueden dar como resultado la falta de potencia o, en el otro extremo, de toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (por ejemplo, un polimorfo puede ser más probable que forme solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar para quitar impurezas, y la forma de las partículas y la distribución de tamaños puede ser diferente entre los polimorfos).

25 Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, los términos "solvato" y "solvatado" se refieren a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. Los términos "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato en el que el disolvente comprende agua. Los "polimorfos de solvatos" se refieren a la existencia de más de una forma cristalina de una composición del solvato particular. Del mismo modo, los "polimorfos de hidratos" se refieren a la existencia de más de una forma cristalina de una composición de hidrato particular. La expresión "solvato desolvatado", como se usa en este documento, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que se puede preparar por eliminación del disolvente a partir de un solvato.

30 Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término "amorfo", la expresión "forma amorfa" y los términos relacionados que se utilizan en el presente documento, significan que la sustancia, el componente o el producto en cuestión no es sustancialmente cristalino según lo determinado por difracción de rayos-X. En particular, la expresión "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada; es decir, una forma sólida carece de orden cristalino de largo alcance. En ciertas realizaciones, la forma amorfa de la sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas. En otras formas de realización, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más de otras formas amorfas y/o formas cristalinas sobre una base de peso. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser de aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% físicamente y/o químicamente pura. Las formas amorfas de una sustancia pueden ser obtenidas por una serie de métodos, como se conoce en la técnica.

45 Las técnicas para la caracterización de formas cristalinas y formas amorfas incluyen, pero no se limitan a, el análisis termogravimétrico (TGA), la calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X de un solo cristal, espectroscopia vibracional, por ejemplo, espectroscopia de infrarrojos (IR) y Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido y en disolución, microscopía óptica, microscopía óptica de etapa caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía de electrones y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partículas (PSA), análisis de superficie, medidas de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental y análisis de Karl Fischer. Se pueden determinar los parámetros de celda unitaria característicos usando una o más técnicas tales como, pero no limitadas a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo difracción de cristal único y difracción en polvo. Las técnicas útiles para el análisis de los datos de difracción en polvo incluyen refinamiento perfil, tal como el refinamiento de Rietveld, que puede ser utilizado, por ejemplo, para analizar picos de difracción asociados con una única fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar los datos de difracción en polvo incluyen la indexación de la celda unidad, lo que permite a cualquier experto en la técnica determinar los parámetros de la celda unitaria a partir de una muestra que comprende polvo cristalino.

55 Tal como se usa en el presente documento y salvo que se especifique lo contrario, los términos "sobre" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo, un intervalo de temperaturas o temperatura específica, tales como, por ejemplo, los que describe una temperatura de fusión, deshidratación, eliminación de disolvente o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa como una función de la temperatura o de la humedad; un contenido de disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, la masa o un porcentaje; o una posición del pico, tal como, por ejemplo, en el análisis por espectroscopia de IR o XRPD o Raman; indican que el

valor o el intervalo de valores se puede desviar en una medida considerada razonable para un experto normal en la técnica al mismo tiempo que describe la forma sólida particular. Por ejemplo, en realizaciones particulares, los términos "sobre" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o el intervalo de valores puede variar dentro de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% o 0,25% del valor recitado o intervalo de valores. Tal como se usa en este documento, una tilde (es decir, "~") que precede a un valor numérico o intervalo de valores indica "sobre" o "aproximadamente".

Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, una muestra que comprende una forma particular de cristal o amorfa que sea "sustancialmente pura", por ejemplo, que esté sustancialmente libre de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, contiene, en las realizaciones particulares, menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% por ciento en peso de una o más otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos.

Tal como se usa en el presente documento y salvo que se especifique lo contrario, una muestra o una composición que está "sustancialmente libre" de una o más otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en las realizaciones particulares, menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% por ciento en peso de una o más otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o a la mejora de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con una enfermedad o un trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro agente activo adicional, después de la aparición de los síntomas de la enfermedad particular.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, la recurrencia o la propagación de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento conjunto o a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, en particular para pacientes con riesgo de la enfermedad o los trastornos proporcionados en este documento. Los términos abarcan la inhibición o la reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con historia familiar de una enfermedad, en particular, son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes que tienen un historial de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término "prevención" puede ser usado de forma intercambiable con la expresión "tratamiento profiláctico".

Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "gestionar", "gestionando" y "gestión" se refieren a la prevención o la ralentización de la progresión, extensión o empeoramiento de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto deriva de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado una cura de la enfermedad o del trastorno. En este sentido, el término "gestionar" abarca el tratamiento de un paciente que habría sufrido de la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o un trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o del trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas o las causas de la enfermedad o del trastorno, o aumente la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o un trastorno, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporcione un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis global o mejore la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término "composición", como se usa en el presente documento, se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si está indicado), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El término "sujeto" se define en este documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano.

5 Además de las formas sólidas que comprenden el Compuesto BI, se proporcionan en este documento formas sólidas que comprenden profármacos del Compuesto BI.

10 Las formas sólidas proporcionadas en este documento pueden comprender también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos en el compuesto BI. Por ejemplo, el compuesto puede estar radiomarcado con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos anticancerígenos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de unión y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto BI, ya sea radiactivo o no, están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en este documento.

5.2 Formas sólidas que comprenden el Compuesto BI

15 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan formas sólidas de un solo componente y de componentes múltiples que comprenden el Compuesto BI, que tiene la estructura química que se muestra anteriormente como estructura (I).

20 El Compuesto BI puede sintetizarse u obtenerse de acuerdo con cualquier método evidente para los expertos en la técnica en base a las enseñanzas del presente documento, incluyendo los métodos descritos en los Ejemplos a continuación. El Compuesto BI también se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la Solicitud de Patente de EE.UU. Provisional N° 60/743.543, presentada el 17 de marzo de 2006, la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 11/724.992, presentada el 16 de marzo de 2007, y la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2007/0232604, publicada el 4 de octubre de 2007. En su forma de base libre, el Compuesto BI tiene la estructura química que se muestra anteriormente como estructura (I).

25 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto BI incluyen formas de un solo componente y de componentes múltiples, incluyendo formas cristalinas y formas amorfas, e incluyendo, pero no limitadas a, polimorfos, sales, solvatos, hidratos, co-cristales y clatratos. Las realizaciones particulares en este documento proporcionan formas sólidas amorfas de un solo componente de la base libre del compuesto BI. Las realizaciones particulares en este documento proporcionan formas sólidas cristalinas de un solo componente de la base libre del Compuesto BI. Las realizaciones particulares en este documento proporcionan formas amorfas de componentes múltiples que comprenden el Compuesto BI. Las realizaciones particulares en este documento proporcionan formas sólidas cristalinas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto BI. Las formas sólidas de múltiples componentes que comprende el Compuesto BI pueden ser complejos neutros o iónicos, o pueden comprender componentes tanto neutros como iónicos juntos en la forma sólida. Las formas sólidas de componentes múltiples proporcionadas en este documento incluyen formas sólidas que se pueden describir mediante los términos sal, co-cristal, hidrato, solvato, clatrato y/o polimorfo, e incluyen a las formas sólidas que se pueden describir por uno o más de estos términos.

40 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto BI se pueden preparar por los métodos descritos en este documento, incluyendo los métodos descritos en los Ejemplos a continuación, o por técnicas conocidas en la técnica, incluyendo el calentamiento, el enfriamiento, el secado por congelación, la liofilización, el enfriamiento súbito de la masa fundida, la evaporación con disolvente rápida, la evaporación con disolvente lenta, la recristalización con disolventes, la adición de antisolventes, la recristalización en suspensión, la cristalización de la masa fundida, la desolvatación, la recristalización en espacios confinados, tales como, por ejemplo, la recristalización en nanoporos o capilares, en superficies o plantillas, tales como, por ejemplo, sobre polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, por ejemplo, co-cristal contra-moléculas, desolvatación, deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, exposición a disolventes y/o agua, secado, incluyendo, por ejemplo, secado al vacío, difusión de vapor, sublimación, molienda (incluyendo, por ejemplo, la crío-trituración y la molienda por goteo de disolventes), la precipitación inducida por microondas, la precipitación inducida por sonicación, la precipitación inducida por láser y la precipitación a partir de un fluido supercrítico. El tamaño de las partículas de las formas sólidas resultantes, que pueden variar, (por ejemplo, de dimensiones nanométricas a dimensiones milimétricas), se puede controlar, por ejemplo, mediante la variación de las condiciones de cristalización, tales como, por ejemplo, la velocidad de cristalización y/o el sistema de disolventes de la cristalización, o mediante técnicas de reducción del tamaño de las partículas, por ejemplo, trituración, molienda, micronización o sonicación.

55 Aunque no se pretenda estar ligado a ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por medio de las propiedades físicas, por ejemplo, la estabilidad, la solubilidad y la velocidad de disolución, adecuadas para las formas de dosificación clínicas y terapéuticas. Además, aunque no se desea estar ligado a ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por las propiedades físicas (por ejemplo, densidad, compresión, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, absorción de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) que afectan a procesos particulares

(por ejemplo, rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezclado, formación de comprimidos, fluidez, disolución, formulación y liofilización) que hacen a ciertas formas sólidas adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Tales propiedades se pueden determinar usando técnicas especiales de análisis químico, incluyendo técnicas de análisis en estado sólido (por ejemplo, difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía y análisis térmico), como se describen en este documento y son conocidas en la técnica.

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan composiciones que comprenden una o más de las formas sólidas. Ciertas realizaciones proporcionan composiciones de una o más formas sólidas en combinación con otros ingredientes activos. Ciertas realizaciones proporcionan estas composiciones para uso en métodos del tratamiento, la prevención o el tratamiento de las enfermedades y los trastornos incluyendo, pero no limitados a, las enfermedades y los trastornos proporcionados en este documento.

Con respecto a las formas sólidas de este documento que comprenden una sal de HCl del Compuesto BI, la siguiente terminología se aplica a menos que se especifique lo contrario. Una "sal de mono-clorhidrato" o "sal mono-HCl" del Compuesto BI es una sal de clorhidrato, que contiene aproximadamente un equivalente molar de iones cloruro por mol del Compuesto BI. Una "sal bis-clorhidrato", "sal bis-HCl", "sal di-clorhidrato," o "sal di-HCl" del Compuesto BI es una sal de hidrocioruro que contiene aproximadamente dos equivalentes molares de iones cloruro por mol del compuesto BI. En realizaciones particulares, "aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl" y "aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl" indican aproximadamente 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4 ó 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI.

5.2.1 Forma A de la base libre del compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de la base libre del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto BI se puede obtener a partir de diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a sistemas de disolventes que comprenden dimetilformamida (DMF), éter dietílico, agua y mezclas de dos o más de los mismos. Un espectro RMN ^1H en solución representativo de la forma cristalina de la Forma A de la base libre del Compuesto BI se proporciona en la figura 1. Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la base libre del Compuesto BI se proporciona en la figura 2. La forma A de la base libre del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados, en las realizaciones particulares, a una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 3,58; 10,79; 15,95; 16,33; 18,06; 18,79; 19,9; 21,45; 23,53; 24,19; 25,61; 27,44 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD, que coincide con el patrón exhibido en la figura 2.

Las características térmicas representativas de la Forma A de la base libre del Compuesto BI se muestran en la figura 3 y en la fig. 4. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 3, comprende un evento endotérmico con una temperatura de comienzo aproximadamente a 265°C . Un termograma de TGA representativo, presentado en la figura 4, comprende una pérdida de masa de aproximadamente 1% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 220°C . Los datos térmicos indican que la Forma A de la base libre del Compuesto BI no contiene cantidades sustanciales de agua o de otro disolvente en la red cristalina.

5.2.2 Forma B de la base libre del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de la base libre del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la base libre del Compuesto BI se pueden obtener a partir de diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a sistemas de disolventes que comprenden metanol, hexanos, tetrahidrofurano, agua y mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma B se puede obtener por cristalización a partir de mezclas de disolventes, agua o disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En ciertas realizaciones, la Forma B contiene agua y/o el disolvente de cristalización en la red cristalina. En ciertas realizaciones, la Forma B se cristaliza en disolución en presencia de aditivos, incluyendo, pero no limitados a, ácido hipúrico y ácido maleico. Un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la base libre del Compuesto BI se proporciona en la figura 5. La forma B de la base libre del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados, en las realizaciones particulares, a uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once de las siguientes posiciones aproximadas: 5,0; 11,34; 12,8; 14,7; 15,71; 17,99; 20,31; 22,18; 24,02; 25,47; 26,09 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la base libre del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 5.

5.2.3 Solvato de metanol que comprende el Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan un solvato de metanol cristalino que comprende la base libre del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, este solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se puede obtener a partir de diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a los sistemas de disolventes que comprenden metanol, éter o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, este solvato de metanol que comprende la base libre del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitado a, disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En ciertas

realizaciones, este solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se cristaliza en solución en presencia de un aditivo, incluyendo, pero no limitado a, el ácido fumárico. Un patrón de XRPD representativo de este solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se proporciona en la figura 6. Un espectro de ^1H RMN en solución representativo de este solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se proporciona en la figura 7. Este solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados, en las realizaciones particulares, a uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece o catorce de las siguientes posiciones aproximadas: 4,52; 5,28; 10,89; 11,31; 11,72; 12,97; 15,91; 16,12; 17,61; 19,9; 22,15; 23,22; 24,22; 26,44 grados 2θ . En ciertas realizaciones, este solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 6.

5.2.4 Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con HCl en una variedad de sistemas de disolventes, incluyendo, pero no limitados a los sistemas de disolventes que comprenden tetrahidrofurano. En ciertas realizaciones, el HCl puede ser cargado a la reacción como un gas o como una solución, por ejemplo, una solución acuosa concentrada, una solución de éter o una solución de dioxano. En ciertas realizaciones, la forma cristalina de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se puede preparar por cristalización a partir de una variedad de sistemas de disolventes, incluyendo, pero no limitados a los sistemas de disolventes que comprenden tetrahidrofurano, trifluoroetanol, 2-butanona, 1,4-dioxano, nitrometano y mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal se determina mediante el análisis de la muestra de la Forma A con respecto al contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización del análisis elemental, la titulación con cloruro y/o la cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma A tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol de compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A es una sal de bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 8. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 2,34; 3,86; 6,46; 7,77; 8,5; 8,74; 9,85; 11,41; 13,56; 14,98; 16,02; 16,68; 17,54; 18,03; 18,75; 19,62; 21,14; 21,77; 22,77; 23,32; 24,33; 25,3; 26,2; 27,68 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las siguientes posiciones aproximadas: 2,34; 3,86; 6,46; 9,85; 16,68; 17,54; 26,2 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 8.

Las características térmicas representativas de la Forma A de la sal de HCl del compuesto BI se muestran en la figura 9 y en la fig. 10. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 9, comprende múltiples eventos térmicos amplios con máximos a aproximadamente 77, 143 y 190°C, seguido por eventos térmicos con máximos a aproximadamente 242 y 272°C. En ciertas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un termograma de DSC que comprende uno o más eventos térmicos con los siguientes máximos de temperatura aproximada: 77, 143, 190, 242 y 272°C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la figura 10, comprende una pérdida de masa de entre aproximadamente 5% y aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 95°C. En ciertas realizaciones, esta pérdida de masa observada comprende la pérdida del disolvente THF, como se indica, por ejemplo, por el análisis que implica gravimetría térmica equipada con análisis termogravimétrico de espectroscopia infrarroja (TG-IR). En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI contiene THF en la red cristalina. En ciertas realizaciones, la cantidad de THF en la Forma A está entre aproximadamente 0,1 y 2,0 equivalentes molares de THF por mol de la sal de HCl del Compuesto BI. En una realización, la Forma A contiene aproximadamente 0,6 equivalentes molares de THF por mol de la sal de HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se puede caracterizar mediante análisis de RMN en solución. Un espectro representativo de ^1H RMN de una muestra de la Forma A disuelto en DMSO- d_6 se proporciona como figura 11.

En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del compuesto BI puede ser caracterizada mediante el análisis de adsorción y/o desorción de la humedad isotérmica. Por ejemplo, en una realización, una pérdida de masa de aproximadamente 3,9% acompañó un primer equilibrado a aproximadamente 5% de humedad relativa; esto fue seguido por un aumento de la masa total de aproximadamente de 16,7% cuando la humedad aumentaba de 5% a 95% de humedad relativa; y esto fue seguido por una pérdida de masa total de aproximadamente 16,7% cuando la humedad se redujo de aproximadamente 95% a aproximadamente 5% de HR. En ciertas realizaciones, el material

resultante se caracteriza como la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI, como se describe en el presente documento. Una curva de adsorción/desorción de vapor dinámica representativa de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se presenta en la figura 12.

5 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en una realización, cuando se estresa al 75% de humedad relativa a temperatura ambiente durante 4 días, una muestra de la Forma A presenta una ganancia de peso de entre aproximadamente 3% y 4%, y el material resultante presenta un patrón XRPD que corresponde a la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI, que se describe en este documento. En otra realización, cuando se almacena a 40°C durante 4 días, una muestra de la Forma A presenta una pérdida de peso de entre aproximadamente 2% y 4%,
10 y el material resultante presenta un patrón XRPD que corresponde a una mezcla de la Forma A y la Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI, como se describe en el presente documento.

5.2.5 Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI

15 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con HCl. En ciertas realizaciones, la Forma B se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con HCl en diversos sistemas de disolventes, incluyendo, pero no limitados a, los sistemas de disolventes que comprenden un alcohol (por ejemplo, metanol) un hidrocarburo (por ejemplo, benceno) y/o uno o más otros disolventes (por ejemplo, éter y/o dioxano). En ciertas realizaciones, en la preparación de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI, el HCl se puede hacer reaccionar como una solución, por ejemplo, una solución acuosa
20 concentrada, o como un gas. En ciertas realizaciones, la forma cristalina de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se puede preparar por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a, metanol, etanol, agua, acetona, acetonitrilo, 2-butanona, diclorometano, p-dioxano, acetato de etilo, isopropanol, cloruro de metileno, nitrometano, tetrahidrofurano, trifluorotolueno y mezclas de dos o más disolventes de los mismos. Por ejemplo, en una realización, la Forma B se obtiene por precipitación a partir de una solución que comprende metanol. En otra realización, la Forma B se prepara por precipitación a través de la evaporación y/o el enfriamiento de una solución que comprende metanol. En otra realización, la Forma B se obtiene por suspensión en un sistema disolvente que comprende etanol. En otra realización, la Forma B se obtiene por suspensión en un sistema de disolventes que comprende una mezcla 1:24 de etanol/agua a 60°C. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de
25 disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En ciertas realizaciones, la Forma B se obtiene por métodos de cristalización incluyendo, pero no limitados a, la precipitación, la suspensión a temperatura ambiente, la suspensión a temperatura elevada, la suspensión a temperatura sub-ambiente, la evaporación, la evaporación lenta, la evaporación rápida y/o la concentración.

35 En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma B se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma B para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma B tiene un contenido de cloruro que corresponde de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 o de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B es una sal de bis-HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B tiene un contenido de cloruro de ion cloruro de 11,22% ± 1% en una base de masa.

45 En ciertas realizaciones, un único cristal de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se obtiene por un proceso que comprende una o más de las siguientes etapas: disolver una muestra de la sal HCl del Compuesto BI en metanol; filtrar a través de un filtro de nylon de 0,2 mm en un vial de vidrio; cubrir el frasco con papel de aluminio con agujeros; y dejar que se evapore a temperatura ambiente; y retirar un solo cristal para el análisis.

50 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas de: (1) mezclar la base libre del Compuesto BI con aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl; y (2) obtener la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (1) mezclar la base libre del Compuesto BI con aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl; y (2) obtener la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (1) mezclar la base libre del Compuesto BI con aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl; y (2) obtener la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI con un rendimiento igual o mayor que aproximadamente 70% del rendimiento máximo teórico de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI, basado en las cantidades de los materiales de partida. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (1) mezclar la base libre del Compuesto BI con aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl; y (2) obtener la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI con un rendimiento igual o mayor que aproximadamente 70% del rendimiento máximo teórico de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI, basado en las cantidades de los materiales de partida. En ciertas realizaciones, tal rendimiento es de aproximadamente 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%,
60

aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% o aproximadamente del 100% del rendimiento máximo teórico de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI basado en las cantidades de los materiales de partida.

5 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas de: (1) poner en contacto la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI con un disolvente; y (2) aislar la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se purifica a través de métodos de purificación basados en disolventes, incluyendo la suspensión con disolventes. En realizaciones particulares, la purificación a través de la suspensión con disolventes reduce o elimina una o más impurezas químicas y/o impurezas físicas (por ejemplo, una o más otras formas cristalinas y/o formas amorfas).

10 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas de: (1) disolver la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI; y (2) recrystalizar la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se purifica por recrystalización. En las realizaciones particulares, tal purificación por recrystalización reduce o elimina una o más impurezas químicas y/o impurezas físicas (por ejemplo, una o más otras formas cristalinas y/o formas amorfas).

15 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI está sustancialmente libre de impurezas químicas. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI está sustancialmente libre de impurezas físicas, por ejemplo, una o más de otras formas cristalinas y/o formas amorfas. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI está sustancialmente libre de la base libre del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI está sustancialmente libre de otras formas cristalinas que comprenden el Compuesto BI.

20 Se proporcionan patrones de XRPD representativos de la Forma B de la sal de HCl del compuesto BI en la figura 13a y en la fig. 13b. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 6,98; 9,18; 10,7; 11,48; 13,04; 13,26; 15,14; 15,78; 17,32; 18,48; 18,8; 19,64; 20,42; 20,82; 22,16; 22,62; 23,1; 23,72; 24,38; 26,16; 27,08; 27,6; 28,52; 28,96; 29,24; 30,78; 32,34; 33,14; 34,04; 35,02; 35,92; 37,64; 38,62 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 6,98; 10,7; 13,04; 13,26; 15,78; 18,48; 18,8; 20,42; 20,82; 22,16; 22,62; 23,72; 24,38; 26,16; 27,08; 27,6 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una o ambas de las siguientes posiciones aproximadas: 6,98; 20,82 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón exhibido en la figura 13a o la figura 13b.

35 Las características térmicas representativas de la Forma B de la sal de HCl del compuesto BI se muestran en la figura 14, en la Fig. 15 y en la fig. 16. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 14, comprende eventos térmicos anchos y superficiales con máximos entre aproximadamente 58 y 178°C, seguido de un evento endotérmico con un inicio de 260°C aproximadamente. Otro termograma representativo, presentado en la figura 15, comprende una endotermia con un máximo a aproximadamente 64°C y una endotermia con un inicio a aproximadamente 260°C. En ciertas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un termograma de DSC que comprende uno o más eventos térmicos entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 200°C, seguido de un evento endotérmico con un inicio a aproximadamente 260°C. En ciertas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un termograma de DSC que comprende una endotermia con una temperatura de inicio a aproximadamente 260°C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la figura 16, comprende una pérdida de masa de aproximadamente 1% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 200°C. En ciertas realizaciones, la pérdida de masa bajo calentamiento en la Forma B desde la temperatura ambiente a aproximadamente 200°C es de aproximadamente 3% o menos, aproximadamente 2% o menos, aproximadamente 1% o menos, o aproximadamente 0,5% o menos de la masa total de la muestra. En ciertas realizaciones, la pérdida de masa antes mencionada comprende una pérdida de disolvente, tal como, por ejemplo, una pérdida de agua. En ciertas realizaciones, el material de la Forma B se descompone por encima de aproximadamente 200°C. En ciertas realizaciones, las muestras de la Forma B comprenden un disolvente, por ejemplo, agua y/o alcohol. En ciertas realizaciones, las muestras de la Forma B están sustancialmente libres de disolventes, por ejemplo, de agua y/o alcohol. Por lo tanto, en ciertas realizaciones la Forma B no está solvatada, y en ciertas realizaciones la Forma B es anhidra.

50 En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se puede caracterizar mediante análisis por RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma B disuelta en DMSO- d_6 se proporciona como figura 17.

55 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI puede ser caracterizada mediante análisis de adsorción y/o desorción de humedad isotérmica. Por ejemplo, en una realización, una pérdida de masa de aproximadamente 0,6% acompañó un primer equilibrado a aproximadamente 5% de humedad relativa; esto fue

seguido por un aumento de la masa total de aproximadamente 3,6%, correspondiente a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de agua, cuando la humedad se aumentó de 5% a 95% de humedad relativa; y esto fue seguido por una pérdida de masa total de aproximadamente 3,6% cuando la humedad se redujo de aproximadamente 95% a aproximadamente 5% de HR. En ciertas realizaciones, el material resultante se caracteriza como la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI, lo que indica la estabilidad de la Forma B en presencia de humedad. Una curva de vapor de adsorción/desorción dinámica representativa de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI se presenta en la figura 18.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del compuesto BI puede ser caracterizada mediante su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando se estresó a aproximadamente 75% de humedad relativa a aproximadamente la temperatura ambiente durante periodos de aproximadamente 2 y 4 días, las muestras de la Forma B no mostraron cambio de peso sustancial, y las muestras resultantes exhibieron un patrón de XRPD que correspondía a la Forma B. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la Forma B es físicamente estable a aproximadamente 75% de humedad relativa a aproximadamente la temperatura ambiente.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI puede ser caracterizada mediante ciertos parámetros cristalográficos que se pueden obtener, por ejemplo, a partir de parámetros de difracción de rayos X de cristal único, entre otras técnicas. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI cristaliza en un grupo espacial monoclinico primitivo. En ciertas realizaciones, el grupo espacial es $P2_1/n$. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI, que tiene una fórmula química de $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_4S$ y que tiene un peso fórmula de 633,60, tiene parámetros de la celda unidad de acuerdo con los siguientes valores aproximados, cuando se mide a aproximadamente 150 K: $a = 15,6089 \text{ \AA}$; $b = 11,9443 \text{ \AA}$; $c = 16,9448 \text{ \AA}$; $\alpha = \gamma - 90^\circ$; $\beta = 101,249^\circ$; $V = 3098,5 \text{ \AA}^3$; $Z = 4$. En ciertas realizaciones, la densidad calculada de la Forma B es de aproximadamente $d_{\text{calc}} = 1,358 \text{ g cm}^{-3}$ a aproximadamente 150 K.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI puede ser representado por la representación elipsoide térmica en la Fig. 19. En ciertas realizaciones, el empaquetamiento cristalino de la Forma B puede ser representado por el empaquetamiento del cristal representado en la figura 20. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI tiene un patrón de XRPD que coincide con el patrón XRPD simulado presentado en la figura 21, que fue simulado utilizando datos de difracción de rayos X de un solo cristal recogidos a aproximadamente 150 K. Cualquier experto en la técnica reconocerá que las posiciones de pico precisas de un patrón de XRPD, incluyendo un patrón de XRPD simulado, pueden cambiar en cierta medida dependiendo de, por ejemplo, de la temperatura a la cual se obtuvieron los datos de difracción de rayos X. En realizaciones particulares, un patrón de XRPD simulado para la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI, con base en los datos de DRX de un solo cristal recogidos a aproximadamente 150 K, comprende picos de XRPD situados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 7,05; 9,1; 9,4; 10,65; 12,95; 13,35; 15,05; 15,55; 15,75; 15,9; 17,15; 18,55; 18,7; 18,9; 20,5; 21,25; 22,3; 22,65; 22,75; 22,9; 23,35; 24,0; 24,4; 24,75; 26,65; 27,3; 27,65; 28,0; 28,3; 29,05; 29,65 grados 2θ .

5.2.6 Forma C de la sal HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma C de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por evaporación lenta de una solución acuosa que comprende la sal HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma C se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma C se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma C para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, la titulación con cloruro y/o la cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma C tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma C tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma C es una sal de bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma C de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 22. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,69; 5,14; 6,46; 8,05; 10,44; 12,52; 13,59; 15,22; 15,53; 15,91; 16,54; 16,99; 17,37; 17,78; 20,59; 21,07; 22,11; 22,7; 23,63; 24,33; 24,6; 26,68; 28,24; 28,79 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de HCl del compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las siguientes posiciones aproximadas: 4,69; 12,52; 13,59; 16,54; 20,59; 23,63 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 22.

5.2.7 Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener suspendiendo la sal de HCl del compuesto BI en uno o más disolventes, incluyendo, pero no limitados a, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo y trifluorotolueno. En ciertas realizaciones, la Forma D se puede preparar mediante la exposición de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI a alta humedad, por ejemplo, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la Forma D se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma D se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma D para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, la titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma D tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma D tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma D es una sal de bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma D de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 23. En ciertas realizaciones, la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,65; 7,36; 8,67; 10,13; 11,1; 12,55; 15,64; 16,5; 17,33; 18,62; 20,31; 22,08; 23,39; 25,16; 25,71; 26,78 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,65; 7,36; 10,13; 12,55; 15,64; 17,33; 18,62; 20,31; 22,08; 25,71; 26,78 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 23.

Las características térmicas representativas de la Forma D de la sal de HCl del compuesto BI se muestran en la figura 24 y en la fig. 25. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 24, comprende eventos térmicos con máximos a aproximadamente 62, 228 y 268°C. En ciertas realizaciones, la Forma D se caracteriza por un termograma de DSC que comprende uno o más eventos térmicos con los siguientes máximos de temperatura aproximada: 62, 228 y 268°C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la figura 25, comprende una pérdida de masa de aproximadamente 4,1% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C. En ciertas realizaciones, la pérdida de masa antes mencionada comprende una pérdida de disolvente, tal como, por ejemplo, una pérdida de agua. En ciertas realizaciones, la Forma D es un solvato, tal como, por ejemplo, un hidrato. En ciertas realizaciones, la Forma D comprende aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 ó 3,0 equivalentes molares de disolvente, tal como, por ejemplo, agua, por mol de la sal HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma D de la sal de HCl del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma D se estresa a 80°C durante 3 días, el material resultante presenta un patrón de XRPD que corresponde a la Forma D. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la Forma D es físicamente estable a 80°C.

5.2.8 Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener suspendiendo la sal de HCl del compuesto BI en uno o más disolventes, incluyendo, pero no limitados a, diclorometano. En ciertas realizaciones, la Forma E se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma E se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma E para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma E tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma E tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol de compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma E es una sal de bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma E de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 26. En ciertas realizaciones, la Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,1; 4,1; 6,08; 7,84; 8,81; 9,96; 12,55; 13,63; 15,67; 16,99; 17,85; 19,0; 20,14; 20,62; 22,56; 24,78; 25,95; 27,75 grados 2θ .

En ciertas realizaciones, la Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,1; 6,08; 9,96; 13,63; 16,99; 17,85; 19,0; 22,56; 24,78; 25,95; 27,75 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un pico de XRPD situado a aproximadamente 6,08 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma E de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 26.

Las características térmicas representativas de la Forma E de la sal de HCl del compuesto BI se muestran en la figura 27 y en la fig. 28. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 27, comprende eventos térmicos con máximos a aproximadamente 82, 240 y 269°C. En ciertas realizaciones, la Forma E se caracteriza por un termograma de DSC que comprende uno o más eventos térmicos con los siguientes máximos de temperatura aproximada: 82, 240 y 269°C. Un termograma de TGA representativa, presentado en la figura 28, comprende una pérdida de masa de aproximadamente 2,6% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 85°C. En ciertas realizaciones, la pérdida de masa antes mencionada comprende una pérdida de disolvente, tal como, por ejemplo, una pérdida de agua. En ciertas realizaciones, la Forma E es un solvato, tal como, por ejemplo, un hidrato. En ciertas realizaciones, la Forma E comprende aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 ó 3,0 equivalentes molares de disolventes, tales como, por ejemplo, agua y/o diclorometano, por mol de la sal de HCl del Compuesto BI.

5.2.9 Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por cristalización de la sal de HCl del Compuesto BI en uno o más disolventes, incluyendo, pero no limitados a, etanol y agua. En ciertas realizaciones, la Forma F se obtiene por evaporación rápida de una solución que comprende la sal de HCl del Compuesto BI en etanol. En ciertas realizaciones, la Forma F se obtiene enfriando lentamente una solución de la sal de HCl del compuesto BI en una solución 1:4 de agua:etanol. En ciertas realizaciones, la Forma F se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma F se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma F para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma F tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma F tiene un contenido de cloruro que corresponde aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma F es una sal de bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma F de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 29. En ciertas realizaciones, la Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 2,26; 4,1; 5,24; 7,39; 7,67; 8,29; 9,3; 10,55; 12,45; 13,39; 14,11; 14,7; 15,78; 16,78; 17,23; 17,71; 18,79; 19,83; 21,97; 22,67; 23,39; 23,95; 26,3; 26,58; 27,34; 27,93 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 2,26; 4,1; 5,24; 7,39; 7,67; 8,29; 15,78; 16,78; 17,23; 17,71; 18,79; 26,3; 26,58; 27,34 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un pico de XRPD situado aproximadamente a 8,29 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 29.

Las características térmicas representativas de la Forma F de la sal de HCl del compuesto BI se muestran en la figura 30 y en la fig. 31. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 30, comprende eventos térmicos con máximos a aproximadamente 85, 237 y 272°C. En ciertas realizaciones, la Forma F se caracteriza por un termograma de DSC que comprende uno o más eventos térmicos con los siguientes máximos de temperatura aproximada: 85, 237 y 272°C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la figura 31, comprende una pérdida de masa de aproximadamente 4,6% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 110°C. En ciertas realizaciones, la pérdida de masa antes mencionada comprende una pérdida de disolvente, tal como, por ejemplo, una pérdida de agua, etanol o agua y etanol. En ciertas realizaciones, la Forma F es un solvato, tal como, por ejemplo, un hidrato o solvato de etanol o una mezcla de solvato de hidrato/etanol. En ciertas realizaciones, la Forma F comprende aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 o 3,0 equivalentes molares de disolvente, tal como, por ejemplo, etanol y/o agua, por mol de sal de HCl del compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma F de la sal de HCl del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma F se estresa a 80°C durante 3 días, el material resultante presenta un patrón de XRPD es indicativo de un

sólido que es sustancialmente desordenado, pero que conserva algún contenido de la Forma F, como se indica por picos menores que corresponden a las características de la Forma F.

5.2.10 Forma G de la sal de HCl del Compuesto BI

5 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma G de la sal de HCl del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma G de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por cristalización de la sal de HCl del Compuesto BI en uno o más disolventes, incluyendo, pero no limitados a, agua, 1,4-dioxano y mezclas agua/dioxano. En ciertas realizaciones, la Forma G se obtiene suspendiendo la sal de HCl del Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende 1:9 de agua:1,4-dioxano. En ciertas realizaciones, la Forma F se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

10 En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma G se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma G para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma G tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma G tiene un contenido de cloruro correspondiente a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma G es una sal de bis-HCl del Compuesto BI.

20 Un patrón de XRPD representativo de la Forma G de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 32. En ciertas realizaciones, la Forma G de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,27, 9,58; 10,61; 12,31; 13,56; 15,01; 16,61; 17,4; 18,23; 19,52; 20,0; 20,42; 21,28; 22,01; 22,63; 23,08; 23,53; 24,33; 24,67; 25,85; 27,27; 30,24; 31,63 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma G de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,27; 12,31; 13,56; 16,61; 18,23; 19,52; 20,0; 20,42; 21,28; 22,01; 22,63; 23,08; 23,53; 24,67; 27,27 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma G de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un pico de XRPD situado aproximadamente a 21,28 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma G de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 32.

30 Las características térmicas representativas de la Forma G de la sal de HCl del compuesto BI se muestran en la figura 33 y en la fig. 34. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 33, comprende eventos térmicos con máximos a aproximadamente 67, 115, 241 y 267°C. En ciertas realizaciones, la Forma G se caracteriza por un termograma de DSC que comprende uno o más eventos térmicos con los siguientes máximos de temperatura aproximada: 67, 115, 241 y 267°C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la figura 34, comprende una pérdida de masa de aproximadamente 13,7% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 85°C. En ciertas realizaciones, la pérdida de masa antes mencionada comprende una pérdida de disolvente, tal como, por ejemplo, una pérdida de agua, 1,4-dioxano o agua y 1,4-dioxano. En ciertas realizaciones, la Forma G es un solvato, tal como, por ejemplo, un hidrato o solvato de 1,4-dioxano o mezcla de hidrato/solvato de 1,4-dioxano. En ciertas realizaciones, la Forma G comprende aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 ó 3,0 equivalentes molares de disolventes, tales como, por ejemplo, agua y/o 1,4-dioxano, por mol de sal de HCl del Compuesto BI.

5.2.11 Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI

45 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI puede ser obtenida por la cristalización de la sal de HCl del Compuesto BI en uno o más disolventes, incluyendo, pero no limitados a, isopropanol, agua, metanol, acetona y mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma H se obtiene suspendiendo la sal de HCl del Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende isopropanol y agua. En ciertas realizaciones, la Forma H se obtiene suspendiendo la sal de HCl del compuesto BI en un sistema disolvente que comprende metanol y acetona. En ciertas realizaciones, la Forma H se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

55 En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma H se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma H para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma H tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma H tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma H es una sal bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI se proporciona en la figura 35. En ciertas realizaciones, la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,24; 5,66; 8,81; 9,23; 9,85; 11,55; 12,49; 13,28; 14,01; 15,88; 16,23; 16,64; 16,95; 17,2; 17,78; 18,13; 18,72; 19,03; 19,34; 19,76; 20,38; 21,32; 22,39; 23,15; 23,53; 24,12; 24,71; 25,12; 26,06; 26,58; 26,85; 27,58; 28,17; 29,66; 30,55; 32,18; 34,7 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,24; 5,66; 8,81; 9,23; 11,55; 12,49; 13,28; 14,01; 15,88; 16,23; 16,95; 17,78; 18,72; 19,03; 19,34; 19,76; 21,32; 23,53; 24,12; 24,71; 25,12; 26,06; 26,58; 26,85; 27,58; 29,66 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las siguientes posiciones aproximadas: 5,66; 8,81; 9,23; 14,01; 24,12; 29,66 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 35.

Las características térmicas representativas de la Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI se muestran en la figura 36 y en la fig. 37. Un termograma de DSC representativo, presentado en la figura 36, comprende eventos térmicos con máximos a aproximadamente 86, 178, 248 y 273°C. En ciertas realizaciones, la Forma H se caracteriza por un termograma de DSC que comprende uno o más eventos térmicos con los siguientes máximos de temperatura aproximada: 86, 178, 248 y 273°C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la figura 37, comprende una pérdida de masa de aproximadamente 2,7% de la masa total de la muestra por calentamiento desde la temperatura ambiente a aproximadamente 150°C. En ciertas realizaciones, la pérdida de masa antes mencionada comprende una pérdida de disolvente, tal como, por ejemplo, una pérdida de isopropanol, agua, metanol, acetona o mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma H es un solvato, tal como, por ejemplo, un hidrato o solvato o mezcla de hidrato/solvato. En ciertas realizaciones, la Forma H comprende aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 o 3,0 equivalentes molares de disolvente, tal como, por ejemplo, isopropanol, agua, metanol, acetona, por mol de sal HCl del Compuesto BI.

5.2.12 Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones de la presente memoria proporcionan la forma cristalina de la Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende la sal de HCl del Compuesto BI en metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma I se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma I se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma I para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma I tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma I tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma I es una sal de bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI se proporciona en la figura 38. En ciertas realizaciones, la Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,96; 4,82; 5,79; 9,81; 10,29; 11,74; 13,41; 13,72; 14,72; 15,8; 16,21; 17,39; 18,25; 18,88; 19,64; 19,99; 20,92; 21,79; 23,42; 24,53; 25,53; 26,36; 27,06; 27,47; 27,96; 28,89; 29,83; 30,94; 32,43; 35,31; 37,87; 39,4 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,96; 4,82; 9,81; 10,29; 14,72; 15,8; 16,21; 17,39; 18,25; 19,64; 21,79; 26,36; 27,06 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una o ambas de las siguientes posiciones aproximadas: 9,81; 14,72 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma I de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 38.

5.2.13 Forma J de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en este documento proporcionan la forma cristalina de la Forma J de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma J de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende la sal de HCl del Compuesto BI en metanol, agua o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma J se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En realizaciones particulares, la Forma J se puede obtener por evaporación rápida o enfriamiento súbito de una solución que comprende metanol y la sal de HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma J se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma J para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma J tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma J tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma J es una sal bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma J de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 39. En ciertas realizaciones, la Forma J de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,71; 4,82; 5,24; 9,36; 11,19; 12,89; 15,55; 16,07; 16,7; 17,6; 19,88; 20,47; 21,68; 22,24; 23,21; 23,83; 24,66; 25,01; 25,81; 26,4; 28,58; 28,89 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma J de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho de las siguientes posiciones aproximadas: 4,82; 5,24; 11,19; 12,89; 15,55; 17,6; 20,47, 22,24 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma J de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 39.

5.2.14 Forma K de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma K de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma K de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende la sal de HCl del Compuesto BI en 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), p-dioxano, agua o una mezcla de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma K se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En realizaciones particulares, la Forma K puede obtenerse por precipitación súbita a partir de una solución que comprende TFE, p-dioxano y la sal de HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma K se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma K para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma K tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma K tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma K es una sal bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma K de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 40. En ciertas realizaciones, la Forma K de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,71; 6,86; 7,52; 7,94; 10,36; 15,0; 15,9; 16,52; 17,11; 17,63; 17,84; 18,95; 20,06; 20,89; 22,58; 23,83; 25,95; 26,5; 27,3; 27,71 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma K de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,71; 7,52; 7,94; 10,36; 16,52; 17,11; 17,63; 17,84; 25,95; 27,71; 27,3 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma K de la sal HCl del Compuesto BI se caracteriza por un pico de XRPD a aproximadamente 7,94 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma K de la sal HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 40.

5.2.15 Forma L de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma L de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma L de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende la sal de HCl del Compuesto BI en etanol, 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), agua o una mezcla de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma L se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En realizaciones particulares, la Forma L se puede obtener por evaporación lenta de una solución que comprende etanol, TFE y la sal de HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma L se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma L para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma L tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma L tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma L es una sal bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma L de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 41. En ciertas realizaciones, la Forma L de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,2; 4,82; 8,46; 9,88; 11,5; 12,37; 13,23; 14,76; 15,97; 16,8; 17,77; 18,15; 18,53; 19,05; 19,43; 19,85; 20,47; 21,23; 21,51; 22,45; 23,0; 24,66; 25,32; 26,05; 28,1; 28,51 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma L de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,2; 4,82; 12,37; 13,23; 15,97; 17,77; 18,15; 18,53; 19,05; 19,43; 19,85; 21,51; 24,66; 25,32; 26,05 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma L de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 41.

5.2.16 Forma H de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma M de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma M de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende la sal de HCl del Compuesto BI en metanol, agua o una mezcla de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma M se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En realizaciones particulares, la Forma M se puede obtener por enfriamiento súbito de una solución que comprende metanol y la sal de HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma M se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma M para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma M tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma M tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma M es una sal bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma M de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 42. En ciertas realizaciones, la Forma M de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,06; 5,2; 8,49; 11,05; 11,4; 12,92; 14,13; 14,96; 16,07; 16,7; 17,74; 19,02; 19,81; 20,96; 22,17; 23,0; 24,39; 25,15; 25,91; 27,06; 28,2; 28,65; 29,41; 29,9; 31,42; 34,65; 35,34 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma M de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,06; 5,2; 11,05; 11,4; 12,92; 16,07; 17,74; 19,81; 22,17; 23,0; 24,39; 25,15; 28,65; 28,2 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma M de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una o ambas de las siguientes posiciones aproximadas: 28,2, 28,65 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma M de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 42.

5.2.17 Forma N de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma N de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma N de la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende la sal de HCl del compuesto BI en etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, nitrometano, agua, o una mezcla de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma N se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En realizaciones particulares, la Forma N se puede obtener por evaporación lenta de una solución que comprende 4:1 etanol:2,2,2,-trifluoroetanol y la sal de HCl del Compuesto BI. En realizaciones particulares, la Forma N se puede obtener por evaporación lenta de una solución que comprende 4:1 nitrometano:2,2,2,-trifluoroetanol y la sal HCl del Compuesto BI. En realizaciones particulares, la Forma N se puede obtener por precipitación súbita mediante la mezcla de THF con una solución que comprende 2,2,2-trifluoroetanol y la sal de HCl del Compuesto BI. En realizaciones particulares, la Forma N se puede obtener por la difusión del vapor de p-dioxano en una solución que comprende 2,2,2-trifluoroetanol y la sal de HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma N se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma N para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma N tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma N tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma N es una sal bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma N de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 43. En ciertas realizaciones, la Forma N de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,47; 3,92; 4,41; 5,0; 6,66; 6,97; 7,97; 10,6; 11,99; 12,37; 13,27; 14,45; 15,93; 16,49; 18,32; 19,74; 22,24; 23,14; 24,39; 25,88; 26,29; 26,95 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma N de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las siguientes posiciones aproximadas: 3,47; 3,92; 10,6; 15,93; 18,32; 25,88, 26,29 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma N de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 43.

5.2.18 Forma de la sal de HCl del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma O de la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma O de la sal HCl del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende la sal de HCl del compuesto BI en metanol, agua, o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma O se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En realizaciones particulares, la Forma O se puede obtener por enfriamiento súbito de una solución que comprende metanol y la sal de HCl del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro de la sal de HCl de la Forma O se determina mediante el análisis de una muestra de la Forma O para el contenido de cloruro, por ejemplo, mediante la realización de análisis elemental, titulación con cloruro y/o cromatografía de iones. En ciertas realizaciones, la Forma O tiene un contenido de cloruro que corresponde a entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0, o aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma O tiene un contenido de cloruro que corresponde a aproximadamente 2 equivalentes molares de HCl por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma O es una sal bis-HCl del Compuesto BI.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma O de la sal de HCl del compuesto BI se proporciona en la figura 44. En ciertas realizaciones, la Forma O de la sal HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 2,95; 4,06; 6,41; 8,59; 9,53; 11,05; 11,5; 11,78; 12,89; 14,27; 14,79; 15,21; 16,25; 16,66; 17,46; 18,19; 19,4; 19,88; 20,54; 21,68; 22,17; 24,53; 25,25; 25,67; 27,12; 27,75; 28,68; 29,62; 31,56 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma O de la sal HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 2,95; 4,06; 6,41; 8,59; 9,53; 11,05; 12,89; 14,27; 15,21; 16,25; 18,19; 19,88; 21,68; 22,17; 25,25; 25,67; 27,12 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma O de la sal HCl del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro o cinco de las siguientes posiciones aproximadas: 2,95; 8,59; 9,53; 14,27; 15,21 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma O de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 44.

5.2.19 Forma amorfa de la sal de HCl del compuesto BI

Ciertas realizaciones en este documento proporcionan una forma amorfa que comprende la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, una forma amorfa que comprende la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por liofilización de una forma cristalina que comprende la sal de HCl del Compuesto BI en un disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, agua. En ciertas realizaciones, una forma amorfa que comprende la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por trituración de una forma cristalina que comprende la sal de HCl del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, una forma amorfa que comprende la sal de HCl del Compuesto BI puede obtenerse por precipitación de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio. En ciertas realizaciones, una forma amorfa que comprende la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener suspendiendo la sal de HCl del Compuesto BI en isopropanol. En ciertas realizaciones, una forma amorfa que comprende la sal de HCl del Compuesto BI se puede obtener por evaporación de una solución que comprende la sal de HCl del Compuesto BI y agua.

Un patrón de XRPD representativo de una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI se proporciona en la figura 45. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 45.

En ciertas realizaciones, una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por su comportamiento bajo condiciones de estrés. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI se mantiene sin cambios, como se indica por XRPD, después de la exposición a 75% de humedad relativa a temperatura ambiente durante 3 días. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI, tras la exposición a 75% de humedad relativa a temperatura ambiente durante 3 días, muestra una ganancia de peso de aproximadamente 12,3%, correspondiente a aproximadamente 4,3 equivalentes molares de agua. En ciertas

realizaciones, una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI se mantiene sin cambios, como se indica mediante XRPD, después de la exposición a 40°C durante 8 días.

5 Un termograma DSC modulado representativo de una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI obtenido mediante molienda se presenta en la figura 46. En ciertas realizaciones, el termograma de DSC modulado de una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI no comprende ningún caso de transición vítrea observable. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de la sal de HCl del Compuesto BI se caracteriza por un termograma de DSC modulado que coincide con el termograma exhibido en la figura 46.

5.2.20 Forma A de la sal de HBr del Compuesto BI

10 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de una sal de HBr del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con HBr en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol, agua y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el HBr puede ser cargado a la reacción como una solución, por ejemplo, como una solución acuosa concentrada. En ciertas realizaciones, el HBr se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de HBr de la Forma A. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de HBr por cada mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de HBr por cada mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden aproximadamente 2,5 equivalentes molares de HBr por cada mol del Compuesto BI.

20 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende una sal de HBr del Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende un disolvente tal como, pero no limitado a, metanol, agua o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se puede obtener mediante la suspensión de una sal de HBr del Compuesto BI en metanol, agua o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

30 Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se proporciona en la figura 47. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 6,84; 9,16; 9,4; 10,44; 11,34; 12,83; 13,14; 14,91; 15,39; 15,84; 16,47; 16,95; 17,23; 18,34; 19,83; 20,28; 20,66; 21,8; 22,22; 22,53; 23,05; 23,57; 24,15; 25,85; 26,61; 26,96; 27,44; 28,27; 28,72; 29,07; 30,21; 30,9; 32,08; 32,42; 34,36; 35,53; 37,57; 38,82 grados 2 θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 6,84; 9,16; 9,4; 10,44; 11,34; 14,91; 18,34; 20,28; 20,66; 22,22; 22,53; 26,96; 27,44; 28,27 grados 2 θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 47.

35 En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma A de la sal de HBr del Compuesto BI se puede caracterizar mediante análisis de RMN en solución. Un espectro ¹H RMN representativo de una muestra de la Forma A se disuelve en DMSO-d₆ se proporciona como figura 48.

40 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr del compuesto BI puede ser caracterizada mediante su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma A se mantiene a 75% de humedad relativa durante 4 días, el material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de HBr es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.21 Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI

45 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de una sal de sulfato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido sulfúrico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, agua, acetonitrilo, dioxano y mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido sulfúrico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de sulfato de la Forma A. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido sulfúrico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido sulfúrico por mol del Compuesto BI.

55 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener mediante precipitación a partir de una solución que comprende una sal de sulfato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende agua, acetonitrilo, dioxano, o mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener mediante precipitación a partir de una solución que comprende una sal de sulfato del Compuesto BI en un sistema disolvente

que comprende agua, acetonitrilo y dioxano. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua incluyendo, pero no limitados a, los disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

5 Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se proporciona en la figura 49. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma A exhibida en la figura 49.

5.2.22 Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI

10 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de una sal de sulfato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido sulfúrico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, agua. En ciertas realizaciones, el ácido sulfúrico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de sulfato de la Forma B. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido sulfúrico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden 1,5 equivalentes molares de ácido sulfúrico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido sulfúrico por mol del Compuesto BI.

20 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende una sal de sulfato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende agua. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener suspendiendo una sal de sulfato del Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende agua, a una temperatura adecuada (por ejemplo, aproximadamente 60°C), durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos). En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

25 Un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se proporciona en la figura 49. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma B exhibido en la figura 49.

5.2.23 Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI

30 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma C de una sal de sulfato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido sulfúrico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol, acetonitrilo, acetona, agua, y mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido sulfúrico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de sulfato de la Forma C. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido sulfúrico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido sulfúrico por mol del Compuesto BI.

40 En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende una sal de sulfato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende metanol, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener suspendiendo una sal de sulfato del Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende metanol, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

45 Un patrón de XRPD representativo de la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se proporciona en la figura 49. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,2; 4,79; 5,87; 6,73; 7,81; 8,92; 9,89; 11,48; 12,59; 14,74; 16,19; 23,46; 26,33 grados 2 θ . En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las siguientes posiciones aproximadas: 3,2; 4,79; 9,89; 11,48; 16,19; 26,33 grados 2 θ . En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma C exhibido en la figura 49.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ¹H RMN representativo de una muestra de la Forma C disuelto en DMSO-d₆ se proporciona como figura 50.

55 En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando

una muestra de la Forma C se mantiene a 75% de HR durante 7 días, el material resultante no presenta delicuescencia. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de sulfato es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.24 Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI

5 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de una sal de mesilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido metanosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido metanosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de mesilato de la Forma A. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido metanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden aproximadamente 1,2 equivalentes molares de ácido metanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido metanosulfónico por mol del Compuesto BI.

15 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende una sal de mesilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener mediante enfriamiento súbito de una solución que comprende una sal de mesilato del Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua incluyendo, pero no limitados a, los disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

20 Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 51. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres o cuatro de las siguientes posiciones aproximadas: 5,28; 7,74; 9,02; 26,2 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma A exhibido en la figura 51.

25 En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma A disuelto en DMSO- d_6 se proporciona como figura 52. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se caracteriza por un espectro de ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 1:1 ácido metanosulfónico:Compuesto BI.

30 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma A se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 5 días, el material resultante no presenta delicuescencia. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.25 Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI

35 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido metanosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido metanosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de mesilato de la Forma B. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido metanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido metanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden aproximadamente 2,2 equivalentes molares de ácido metanosulfónico por mol del Compuesto BI.

40 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación a partir de una solución que comprende una sal de mesilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener mediante enfriamiento súbito de una solución que comprende una sal de mesilato del Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

45 Un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 51. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las siguientes posiciones aproximadas: 4,69; 5,18; 8,95; 19,34; 21,59; 26,3 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma B exhibido en la figura 51.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma B disuelta en DMSO- d_6 se proporciona como figura 53. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se caracteriza por el espectro ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 1,5:1 ácido metanosulfónico:Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma B se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 4 días, el material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.26 Forma A de la sal de esilato del compuesto BI

Ciertas realizaciones en este documento proporcionan la forma cristalina de la forma A de una sal de esilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido etanosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol, éter y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido etanosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de esilato de la Forma A. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido etanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido etanosulfónico por mol del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, la precipitación súbita, a partir de una solución que comprende una sal de esilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende metanol, éter o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir del disolvente, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de esilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 54. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de esilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma A exhibido en la figura 54.

5.2.27 Forma B de la sal del de esilato del compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de una sal de esilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido etanosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol, éter y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido etanosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de esilato de la Forma B. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido etanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido etanosulfónico por mol del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, la evaporación rápida, a partir de una solución que comprende una sal de esilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a, un sistema disolvente que comprende metanol, éter o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 54. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 5,38; 6,91; 7,57; 9,16; 9,47; 10,65; 12,94; 13,25; 13,73; 15,05; 15,78; 15,95; 16,36; 17,71; 20,07; 18,3; 22,6; 26,09 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma B exhibido en la figura 54.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma B disuelta en DMSO- d_6 se proporciona como figura 55. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se caracteriza por un espectro de ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 1:1 ácido etanosulfónico:Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando

una muestra de la Forma B se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 7 días, el material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.28 Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI

5 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma C de una sal de esilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido etanosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido etanosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de esilato de la Forma C. En ciertas realizaciones, se añade al
10 menos aproximadamente un equivalente molar de ácido etanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido etanosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden aproximadamente 2,5 equivalentes molares de ácido etanosulfónico por mol del Compuesto BI.

15 En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de esilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

20 Un patrón de XRPD representativo de la Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 54. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma C exhibido en la figura 54.

5.2.29 Forma A de la sal de edisilato del compuesto BI

25 Ciertas realizaciones en este documento proporcionan la forma cristalina de la forma A de una sal de edisilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido 1,2-etanodisulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol, éter y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido 1,2-etanodisulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de edisilato de la
30 Forma A. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido 1,2-etanodisulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden 1,5 equivalentes molares de ácido 1,2-etanodisulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de 1,2-ácido etanodisulfónico por mol del Compuesto BI.

35 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de edisilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a, un sistema disolvente que comprende metanol, éter o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

40 Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 56. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 5,28; 9,09; 10,37; 12,07; 14,15; 15,98; 16,75; 17,85; 19,62; 21,63; 22,11; 25,37; 26,26 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las siguientes posiciones aproximadas: 5,28; 9,09; 14,15; 15,98; 25,37;
45 26,26 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón mostrado en la figura 56.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se puede caracterizar mediante análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma A disuelto en DMSO- d_6 se proporciona como figura 57. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se caracteriza por un espectro ^1H RMN con integración de protones indicativo de una
50 relación de aproximadamente 1:1 ácido etanodisulfónico:Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma A se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 7 días, el
55 material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.30 Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de una sal de besilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido bencenosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido bencenosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de besilato de la Forma A. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido bencenosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añade un equivalente molar de ácido bencenosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido bencenosulfónico por mol del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de besilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua incluyendo, pero no limitados a, los disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 58. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 5,04; 7,08; 8,02; 8,43; 10,06; 10,41; 13,49; 15,08; 16,88; 18,82; 21,94; 25,92; 26,44; 27,1; 28,34 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve de las siguientes posiciones aproximadas: 5,04; 8,02; 8,43; 13,49; 15,08; 16,88; 25,92; 26,44; 27,1 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma A exhibido en la figura 58.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma A disuelto en $\text{DMSO-}d_6$ se proporciona como figura 59. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se caracteriza por un espectro de ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 1:1 ácido bencenosulfónico:Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma A se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 3 días, el material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.31 Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de una sal de besilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido bencenosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido bencenosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de besilato de la Forma B. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido bencenosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido bencenosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, 2,5 equivalentes molares de ácido bencenosulfónico se añaden por mol del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de besilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a, un sistema disolvente que comprenda metanol. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 58. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato de Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 5,14; 6,25; 8,78; 10,37; 13,21; 13,66; 15,01; 15,22; 16,92; 17,68; 18,62; 18,89; 19,31; 26,61; 27,06; 27,54; 28,51 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres o cuatro de las siguientes posiciones aproximadas: 5,14; 6,25; 16,92;

26,61 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma B exhibido en la figura 58.

5 En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma B disuelta en DMSO- d_6 se proporciona como figura 60. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se caracteriza por un espectro de ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 1,6:1 ácido bencenosulfónico:Compuesto BI.

10 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma B se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 7 días, el material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.32 Forma A de la sal de tosilato del Compuesto BI

15 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de una sal de tosilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de tosilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido toluenosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido toluenosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de tosilato de la Forma A. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido toluensulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido toluensulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añade un equivalente molar de ácido toluensulfónico por mol del Compuesto BI.

25 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de tosilato del Compuesto BI puede ser obtenida por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de tosilato del compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprenda metanol. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de tosilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua incluyendo, pero no limitados a, los disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

30 Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de tosilato del compuesto BI se proporciona en la figura 61. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de tosilato del compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma A exhibido en la figura 61.

5.2.33 Forma B de la sal de tosilato del Compuesto BI

35 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de una sal de tosilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido toluenosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido toluenosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de tosilato de la Forma B. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido toluensulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido toluensulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, 1,5 equivalentes molares de ácido toluenosulfónico se añaden por mol del Compuesto BI.

45 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de tosilato del compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

50 Un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la sal de tosilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 61. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 4,93; 6,77; 7,95; 9,89; 10,79; 12,45; 12,8; 13,77; 14,91; 15,33; 16,75; 21,77; 22,6; 26,02; 26,92 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las siguientes posiciones aproximadas: 4,93; 7,95; 14,91; 16,75; 26,02; 26,92 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma B exhibido en la figura 61.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma B disuelta en DMSO- d_6 se proporciona como figura 62. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI se caracteriza por un espectro de ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 1:1 de ácido toluenosulfónico:Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma B se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 5 días, el material resultante no presenta deliquescentia. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de tosilato del compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.34 Forma C de la sal de tosilato del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma C de una sal de tosilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de tosilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido toluenosulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido toluenosulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de tosilato de la Forma C. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido toluenosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido toluenosulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden 2,5 equivalentes molares de ácido toluenosulfónico por mol del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de tosilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de tosilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de tosilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma C de la sal de tosilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 61. En ciertas realizaciones, la Forma C de la sal de tosilato del compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma C exhibido en la figura 61.

5.2.35 Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma A de una sal de napsilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido naftaleno-2-sulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido naftaleno-2-sulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de napsilato de la Forma A. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido naftaleno-2-sulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido naftaleno-2-sulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden 1,5 equivalentes molares de ácido naftaleno-2-sulfónico por mol del Compuesto BI.

En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de napsilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua incluyendo, pero no limitados a, los disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 63. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las siguientes posiciones aproximadas: 3,03; 4,76; 5,28; 7,74; 10,34; 11,06; 13,46; 14,39; 15,5; 16,71; 17,2; 17,68; 18,79; 21,87; 24,08; 24,88; 25,71 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro o cinco de las siguientes posiciones aproximadas: 3,03; 4,76; 5,28; 7,74; 25,71 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma A exhibido en la figura 63.

En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma A disuelta en DMSO- d_6 se proporciona como figura 64. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de

napsilato del Compuesto BI se caracteriza por un espectro ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 1:1 de ácido naftalenosulfónico:Compuesto BI.

5 En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma A se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 7 días, el material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.2.36 Forma B de la sal napsilato del Compuesto BI

10 Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan la forma cristalina de la Forma B de una sal de napsilato del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto BI con ácido naftaleno-2-sulfónico en diversos disolventes, incluyendo, pero no limitados a, metanol. En ciertas realizaciones, el ácido naftaleno-2-sulfónico se hace reaccionar con el Compuesto BI en una cantidad adecuada para generar la estequiometría de la sal de napsilato de la Forma B. En ciertas realizaciones, se añade al menos aproximadamente un equivalente molar de ácido naftaleno-2-sulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de ácido naftaleno-2-sulfónico por mol del Compuesto BI. En ciertas realizaciones, se añaden 2,5 equivalentes molares de ácido naftaleno-2-sulfónico por mol del Compuesto BI.

20 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede obtener por precipitación, incluyendo, por ejemplo, enfriamiento súbito, a partir de una solución que comprende una sal de napsilato del Compuesto BI en un sistema disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, un sistema disolvente que comprende metanol. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede obtener por cristalización a partir de disolventes, agua o mezclas de disolventes/agua, incluyendo, pero no limitados a disolventes orgánicos comunes de laboratorio.

25 Un patrón de XRPD representativo de la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 63. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se caracteriza por picos de XRPD situados en una, dos, tres, cuatro o cinco de las siguientes posiciones aproximadas: 4,76; 7,77; 15,46; 21,94; 25,68 grados 2θ . En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de la Forma B exhibido en la figura 63.

30 En ciertas realizaciones, el perfil químico de una muestra de la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI puede caracterizarse por análisis de RMN en solución. Un espectro ^1H RMN representativo de una muestra de la Forma B disuelta en DMSO- d_6 se proporciona como figura 65. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se caracteriza por un espectro ^1H RMN con integración de protones indicativo de una relación de aproximadamente 2:1 de ácido naftalenosulfónico:Compuesto BI.

35 En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se puede caracterizar por su comportamiento durante el almacenamiento en condiciones de estrés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando una muestra de la Forma B se mantiene a 75% de humedad relativa y a temperatura ambiente durante 7 días, el material resultante no presenta deliquesencia. En ciertas realizaciones, la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI es físicamente estable con respecto a la humedad.

5.3 Formas sólidas para uso en los métodos descritos en este documento

40 También se proporcionan en este documento formas sólidas que comprenden el Compuesto BI para uso en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediado o afectado de otra forma a través de la actividad de proteína quinasa o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están mediados o afectados de otra forma a través de la actividad de proteína quinasa (véase, Krause y Van Etten, N Engl J Med (2005) 353 (2): 172-187, Blume-Jensen y Hunter, Nature (2001) 411 (17): 355-365 y Plowman et al, DN & P., 7: 334-339 (1994)). Tales enfermedades o trastornos incluyen, sin limitación:

50 1) carcinomas, incluyendo carcinomas kit-mediados, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de adenoescamosa, teratocarcinoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de boca, garganta, esófago, bronquios, faringe, pecho, recto, uterino, cáncer de cerebro, carcinoma intracraneal, glioblastoma incluyendo glioblastoma mediado por RFCDP, glioblastoma multiforme incluyendo glioblastoma multiforme mediado por RFCDP, neuroblastoma, cáncer de laringe, neoplasias 2A y 2B endocrinas múltiple (MENS 2A y MENS 2B), incluyendo MENS RET-mediada, cáncer de tiroides, incluyendo carcinoma esporádico y de tiroides familiar medular, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de paratiroides incluyendo cualquier carcinoma de tiroides RET-mediado, cáncer folicular de tiroides, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoide bronquial, carcinoma de células de avena, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas fLT-3 y/o Kit-mediado, 55 cáncer de estómago/gástrico, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), incluyendo GIST Kit-mediado y RFCDP-GIST mediado, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, carcinoma células de islotes, cáncer hepático/hígado, metástasis en el hígado, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de células

renales, incluyendo cáncer de células renales mediado por RFCDP, los cánceres del tracto genitourinario, cáncer de ovario incluyendo cáncer de ovario Kit-mediado y/o mediado por RFCDP, cáncer endometrial incluyendo cáncer endometrial CSF-IR-mediado, cáncer cervical, cáncer de mama incluyendo cáncer de mama FIT-3 mediado y/o mediado por RFCDP, cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata Kit-mediado, cáncer de testículos, tumores de células germinales incluyendo tumores de células germinales Kit-mediados, seminomas incluyendo seminomas Kit-mediados, disgerminomas, incluyendo disgerminomas Kit-mediados, melanoma incluyendo melanoma mediado por RFCDP, metástasis en el hueso incluyendo cánceres de mama metastásica del hueso CSF-IR-mediados, de próstata y otros cánceres, tumores metastásicos incluyendo tumores FCEVR-mediados, tumores del estroma, tumores neuroendocrinos, angiogénesis tumoral incluyendo angiogénesis tumoral mediada por FCEVR, tumores mesodérmicos mixtos, tumores intracraneales FCEVR2-mediados incluyendo glioblastoma multiforme y esporádico y hemangioblastoma capilar asociada al síndrome de von Hippel Landau (BVS);

2) sarcomas, incluyendo los sarcomas mediados por RFCDP, osteosarcoma, sarcoma osteogénico, cáncer de hueso, glioma incluyendo glioma mediado por RFCDP y/o CSF-LR-mediado, astrocitoma, tumores vasculares incluyendo tumores vasculares mediados por FCEVR, sarcoma de Kaposi, carcinosarcoma, hemangiosarcomas incluyendo hemangiosarcomas FCEVR3-mediados, linfangiosarcoma incluyendo linfangiosarcoma FCEVR3-mediado, linfangiogenesis FCEVR3-mediada;

3) mieloma, leucemia, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mielógena aguda (LMA), incluyendo leucemia mielóide aguda flt-3-mediada y/o KIT-mediada y/o CSFIR-mediada, leucemias mielógenas crónicas (LMC), incluyendo leucemia mielóide crónica Flt-3-mediada y/o RFCDP-mediada, leucemias mielodisplásicas incluyendo leucemia mielodisplásica Flt-3-mediada, síndrome mielodisplásico, incluyendo síndrome mielodisplásico Flt-3 mediado y/o Kit mediado, síndrome hipereosinofílico idiopático (SHE), incluyendo SHE mediado por RFCDP, leucemia eosinofílica crónica (LEC) incluyendo LEC mediada por RFCDP, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia de mastocitos incluyendo leucemia de mastocitos mediada por Kit, o mastocitosis sistémica incluyendo mastocitosis sistémica KIT-mediada;

c) linfoma, enfermedades linfoproliferativas, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemias linfoblásticas agudas de células B, leucemias linfoblásticas agudas de células T, leucemia de células asesinas naturales (NK), linfoma de células B, linfoma de células T y linfoma de células asesinas naturales (NK), cualquiera de los cuales pueden ser FLT-3-mediado y/o RFCDP-mediado, histiocitosis de células de Langerhans incluyendo histiocitosis de células de Langerhans CSF-LR-mediada y FLT-3 mediada, tumores de mastocitos y mastocitosis;

4) enfermedades de proliferación no malignas; aterosclerosis incluyendo aterosclerosis RFCDP-mediada, restenosis después de angioplastia vascular incluyendo reestenosis RFCDP-mediada, y trastornos fibroproliferativos tales como bronquiolitis obliterante y mielofibrosis idiopática, ambas de los cuales pueden ser RFCDP-mediadas;

5) enfermedades inflamatorias o trastornos relacionados con la disfunción inmune, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, rechazo en trasplantes de tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente que son flt-3-mediadas y/o CSF-IR mediadas; y

6) Las enfermedades infecciosas mediadas sea a través de agentes patógenos bacterianos como virales y sepsis, incluyendo la sepsis KIT-mediada.

También se proporcionan las formas sólidas para uso en métodos para modular la actividad o la distribución subcelular de las quinasas en una célula, tejido u organismo en conjunto, utilizando los compuestos y las composiciones proporcionadas en este documento o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las quinasas de alto interés, es decir, las que median una o más de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, incluyen, sin limitación las quinasas de tirosina del receptor clase III (QTR), tales como:

1) La subfamilia del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (RFCDP), que incluye RFCDP α , RFCDP β , CSF-1R/FMS, Kit y Flt3;

2) La subfamilia del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), que incluye FCEVRI (Fltl), FCEVR2 (KDR o FlkL) y FCEVR3 (Flt4);

3) La subfamilia del receptor de insulina (RI) que incluye el receptor del factor de crecimiento I tipo insulina (IGF-RI);

4) Ret;

5) La subfamilia de HER (RFCE);

6) La subfamilia de FGFR;

7) La subfamilia de HGFR (Met);

8) La subfamilia de la proteína tirosina Abl;

9) La subfamilia Src, que incluye Src, Yes1, Fyn, Lyn, Lck, Bik, Hck, FGR y Yrk;

10) Frk, Btk, Csk, Abl, Fes, Fps, Fak, Jak y Ack, (y sus respectivas subfamilias);

5 11) Una quinasa seleccionada a partir del grupo que consiste en próstata derivados estéril 20, estéril 11 y estéril 7;

12) La subfamilia de cam quinasa (quinasas reguladas por calmodulina y quinasas relacionadas);

13) La subfamilia de AGC; y

14) La subfamilia de CMGC (cdk, MAP quinasa, glucógeno sintetasa quinasa y clk).

Terapia combinada

10 Por otra parte, será entendido por los expertos en la técnica que las formas sólidas proporcionadas en este documento, incluyendo las composiciones farmacéuticas y las formulaciones de los mismos, pueden ser utilizadas en una amplia variedad de terapias de combinación para tratar las afecciones y las enfermedades descritas anteriormente. Por lo tanto, también se contemplan en el presente documento las formas sólidas proporcionadas en este documento en combinación con otros agentes farmacéuticos activos para uso en un método de tratamiento de
15 las enfermedades/afecciones descritas en este documento. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar de forma sinérgica en el tratamiento de las enfermedades particulares tipos o trastornos, y en las condiciones y los síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Las formas sólidas que comprenden el compuesto BI también pueden funcionar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos y viceversa.

20 En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen agentes anti-cáncer sin limitación y agentes anti-inflamatorios.

Las formas sólidas o las composiciones proporcionadas en este documento pueden administrarse simultáneamente junto con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores.

También se proporcionan las composiciones farmacéuticas que contienen las formas sólidas, y uno o más de los agentes anteriores.

25 5.4 Composiciones farmacéuticas y vías de administración

Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas que comprenden el Compuesto BI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, en combinación con uno o más A excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o vehículo de control de no liberación. En otra
30 realización, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o vehículo de control de liberación y al menos uno del control de no liberación.

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto BI se pueden administrar solas o en combinación con uno o más de otros ingredientes activos (es decir, otros agentes terapéuticos). Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden formular en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral y
35 tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificadas, incluyendo la liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, por pulsos, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas para los expertos en la técnica (véase, Remington: Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al, Eds, Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

40 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración oral. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración parenteral. En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración tópica.

45 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, como se usa en este documento, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a sujetos humanos y animales, y que se ha empaquetado individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del ingrediente o ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado,
50 en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios. Ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, una jeringa y un comprimido y cápsula empaquetados individualmente. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple

es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas empaquetadas en un único recipiente que se administra en forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, botella de comprimidos o cápsulas, o una botella de pintas o galones.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar en una vez o en múltiples veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento puede variar con la edad, el peso y el estado del paciente que está siendo tratado, y puede ser determinada empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir una prueba in vivo o in vitro o de los datos del diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o
10 supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en forma sólida, semisólida, o formas de dosificación líquidas para la administración oral. Tal como se usa en el presente documento, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas, grageas, sellos, pastillas, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos efervescentes o no efervescentes o gránulos, soluciones, emulsiones, suspensiones, disoluciones, obleas, asperja, elixires y jarabes. Además del ingrediente o los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de tintes, agentes
20 edulcorantes y agentes aromatizantes.

25 Materiales de carga y diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, inositol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo y mezclas de los mismos. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol y, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden conferir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten su disgregación en la boca al masticar. Tales comprimidos se pueden usar en forma de comprimidos masticables. El material de carga y/o diluyente puede estar presente desde aproximadamente 20 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento.

30 Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a los comprimidos para garantizar que el comprimido quede intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (por ejemplo, el almidón 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de
35 cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactan de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. El aglutinante o el granulador pueden estar presentes desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% en peso en las composiciones
40 farmacéuticas proporcionadas en este documento.

45 Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido alginico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crosprovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tales como glicolato de almidón sódico; polacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; alineas; y sus mezclas. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos normales en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este
50 documento pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

55 Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laurato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W. R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden contener aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de
60 Boston, MA), y talco sin amianto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD&C solubles en

agua, y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, aprobados y certificados, y lagos de color y mezclas de los mismos. Un lago de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua y un óxido hidratado de un metal pesado, lo que resulta en una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una agradable sensación de sabor, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como sorbitán monooleato de polioxietileno (TWEEN® 20), sorbitán monooleato de polioxietileno 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Agentes de suspensión y dispersantes incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilén lauril éter. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico.

Se debe entender que muchos vehículos y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como comprimidos prensados, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, múltiples comprimidos prensados o comprimidos con revestimiento entérico, con revestimiento de azúcar, o comprimidos recubiertos con películas. Los comprimidos recubiertos entéricos son comprimidos prensados recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero que se disuelven o se desintegran en el intestino, lo que protege los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniaca y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos revestidos con azúcar son comprimidos prensados rodeados por un revestimiento de azúcar, que puede ser beneficioso en el encubrimiento de gustos desagradables u olores y en la protección de los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos revestidos con películas son comprimidos prensados que están revestidos con una fina capa o película de un material soluble en agua. Los revestimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. El revestimiento de película imparte las mismas características generales que el revestimiento de azúcar. Los comprimidos prensados múltiples son comprimidos prensados hechos por más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas y revestidos en prensa o comprimidos revestidos en seco.

Las formas de dosificación de comprimidos pueden prepararse a partir del ingrediente activo en formas en polvo, cristalinas o granulares, solos o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en este documento, incluyendo aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que se pueden hacer a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsulas rellenas en seco (DFC), se compone de dos secciones, una de deslizamiento sobre la otra, de este modo encierra completamente el ingrediente activo. La cápsula blanda elástica (SEC) es una cubierta suave, globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos tal como se describe en el presente documento, incluyendo metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en este documento se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquida y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen este tipo de soluciones se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. Nos. 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir, como se conoce por los expertos en la técnica, con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en formas de dosificación líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido, que puede ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido farmacéuticamente aceptable no acuoso o disolvente, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptable. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un acetal di(alquilo inferior) de un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, acetaldéhido dietil acetal; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones claras, endulzadas e hidroalcohólicas. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede diluirse

con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que se mide convenientemente para la administración.

5 Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, las que contienen el ingrediente o ingredientes activos proporcionados en este documento, y un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, en los que 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietileno glicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tioldipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para la administración oral pueden ser también proporcionadas en las formas de liposomas, micelas, microesferas, o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.350.458.

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes para reconstituirse en una forma de dosificación líquida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

20 Los colorantes y agentes aromatizantes se pueden utilizar en todas las formas de dosificación anteriores. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación retardada, inmediata o modificada, incluyendo, formas de liberación sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden ser co-formuladas con otros ingredientes activos que no perjudiquen a la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

B. Administración Parenteral

30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar parenteralmente mediante inyección, infusión o implantación, para su administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en el presente documento, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse en cualquier forma de dosificación que son adecuadas para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Tales formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica en la ciencia farmacéutica (véase, Remington: Science and Practice of Pharmacy, supra).

40 Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral puede incluir uno o más vehículos farmacéuticamente vehículos y excipientes aceptables, incluyendo, pero no limitados a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes quelantes.

45 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa y la inyección de Ringer con lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceites de soja hidrogenados y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N, N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

55 Los agentes antimicrobianos adecuados o conservantes incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil- y propil- parabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero no están

limitados a fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los descritos en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión adecuados y dispersantes son aquellos que se describen en el presente documento, incluyendo carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en el presente documento, incluyendo monolaurato de polioxietileno sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan, a EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan, a ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (Captisol®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse para la administración de la dosificación unitaria o múltiple. Las formulaciones de dosificación individuales se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiple deben contener a un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como es conocido y practicado en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para ser reconstituídos con un vehículo antes de su uso. En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de suspensiones estériles listas para el uso. En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan productos insolubles secos y estériles que se reconstituyen con un vehículo antes de su uso. En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de emulsiones estériles listas para el uso.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo, formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión líquida, sólida, semi-sólida o tixotrópica, para su administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se dispersan en una matriz interior sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en los fluidos corporales, pero que permite que el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a través.

Las matrices interiores adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol de polivinilo reticulado y acetato de polivinilo hidrolizado parcialmente reticulado.

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, goma de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol de vinilo, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol de vinilo y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar por vía tópica a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, tal como se usa en este documento, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden formular en cualquier forma de dosificación que son adecuadas para la administración tópica para el efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y sus mezclas.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en las formulaciones tópicas proporcionados en este documento incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes,

secuestrantes o agentes quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar tópicamente por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o inyección con microaguja o sin aguja, tal como Powderject™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y Bioject™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse en forma de pomadas, cremas y geles. Los vehículos de pomadas adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburos, incluyendo manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra; vehículos agua-extraíbles, tales como pomada hidrófila; vehículos de pomada solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos de emulsión, ya sea de emulsiones de aceite en agua (O/W) como emulsiones de agua en aceite (W/O) o, incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, Science and Practice of Pharmacy, supra). Estos vehículos son emolientes pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

Bases de crema adecuadas pueden ser de aceite-en-agua o de agua-en-aceite. Los vehículos de cremas pueden ser lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite también se llama fase "interna", que generalmente se compone de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase de aceite en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Los geles son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme en todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL*; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o puede dispersarse un agente de gelificación por trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en formas de supositorios, pesarios, bougies, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, emplastos, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar utilizando procesos convencionales como se describe en Remington: Science and Practice of Pharmacy, supra.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en orificios del cuerpo, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero que se funden o ablandan a la temperatura corporal para liberar el ingrediente o los ingredientes activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de refuerzo, que producen un punto de fusión próximo a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento; y antioxidantes como se describe en este documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao (aceite de theobroma), glicerina-gelatina, carbocera (polioxietileno glicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol de polivinilo, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina glicerina. Pueden ser utilizadas combinaciones de los diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante el método de comprimido o de moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar oftálmicamente en formas de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación en el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de un aerosol o solución para la administración usando un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o un nebulizador, solo o en combinación con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar como un polvo seco para insufflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para uso en un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador pueden formularse para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la liberación por dispersión, solubilización o extensión del ingrediente activo proporcionado en este documento, un propelente como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden ser micronizadas a un tamaño adecuado para la administración por inhalación, tal como a aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente a 10 micrómetros o menos. Las partículas de tales tamaños se pueden preparar usando un procedimiento de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, 10 homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

- Se pueden formular cápsulas, ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del funcionamiento, tales como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos 15 adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para la administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aromatizante adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio.

- Pueden formularse composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para que la administración 20 tópica sea de liberación inmediata o de liberación modificada, incluyendo la liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

- Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como una forma de 25 dosificación de liberación modificada. Tal como se utiliza en este documento, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en el que la velocidad o el lugar de liberación del ingrediente o de los ingredientes activos es diferente de una a otra forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen la liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada, y las formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar usando 30 una variedad de dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del ingrediente o los ingredientes activos también se puede modificar mediante la variación de los tamaños de partículas y el polimorfismo del ingrediente o de los ingredientes activos. 35

- Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE.UU. Nos.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 40 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por los expertos en la técnica (véase, Takada et al en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

- 45 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, que es hinchable en agua, erosionable, o polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos, y polímeros de origen natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

- Los materiales útiles en la formación de una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosano, 50 dextrano, y pululano; agar, goma árabe, goma karaya, goma de algarroba, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etil celulosa (EC), metilcelulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (AC), propionato de celulosa (PC), butirato de celulosa (BC), acetato butirato de celulosa (ABC), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, hidroxipropil metil celulosa acetato trimelitato (HPMCAT), y etilhidroxi etilcelulosa (EHEC); 55 polivinilpirrolidona; alcohol de polivinilo; acetato de polivinilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol; poliácridamida;

ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (Eudragit, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico; y otros derivados del ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, (2-dimetilaminoetilo)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetilo)metacrilato.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o los ingredientes activos se disuelven o se dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrados. Los materiales adecuados para uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, cauchos de epiclorhidrina, caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol de vinilo, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol de vinilo, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y polímeros hidrófilos, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada puede ser controlada, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o del ingrediente o de los ingredientes activos, la relación del ingrediente o de los ingredientes activos frente al polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la compresión directa, la granulación en seco o en húmedo seguida de la compresión, la granulación por fusión seguido por la compresión.

2. Dispositivos de liberación osmótica controlada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación osmótica controlada, incluyendo el sistema de una cámara, el sistema de dos cámaras, la tecnología de membrana asimétrica (TMA) y la extrusión del sistema de núcleo (ESN). En general, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el ingrediente o los ingredientes activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos una abertura de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la afluencia de agua en el núcleo de un ambiente acuoso de uso con el fin de causar la liberación del fármaco por extrusión a través de la abertura o las aberturas de suministro.

Además del ingrediente o de los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de uso en el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos de polímeros hidrófilos hinchables en agua, que también se llaman "polímeros osmóticos" e "hidrogeles", incluyendo, pero no limitados a, polímeros vinílicos hidrófilos y acrílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (OPE), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol de polivinilo (APV), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de OPE, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón de sodio.

La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar a un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y sus mezclas.

Los agentes osmóticos de diferentes tasas de disolución pueden emplearse para influir en la rapidez con que el ingrediente o los ingredientes activos se suministran inicialmente a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) se pueden utilizar para proporcionar una entrega más rápida durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar

gradual y continuamente la restante cantidad para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. En este caso, el ingrediente o los ingredientes activos se liberan a una velocidad tal para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

5 El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos, como se describe en la presente memoria, para mejorar el rendimiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o el procesamiento.

10 Los materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen varios grados de derivados acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y celulósicos que son insolubles en agua y permeables al agua a pH fisiológicamente relevantes o que son susceptibles de ser prestados insolubles en agua por alteración química, tales como la reticulación. Ejemplos de polímeros adecuados útiles en la formación del revestimiento, incluyen, acetato de
 15 celulosa (AC) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de AC, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (ABC), etil carbamato de AC, APC, metil carbamato de AC, succinato de AC, acetato trimelitato de celulosa (ATC), dimetilaminoacetato de AC, etil carbonato de AC, cloroacetato de AC, oxalato acetato de AC, metil sulfonato de AC, butil sulfonato de AC, tolueno sulfonato de AC, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarroBILLA, hidroxilado de etileno-acetato de vinilo, CE, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli(ácidos acrílicos) y ésteres y poli-(ácidos metacrílicos) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliésteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres de polivinilo y
 20 éteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros se llenen sustancialmente con un gas y no sean humedecidos por el medio acuoso, pero que son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.798.119. Tal membrana hidrófoba pero permeable a agua-vapor se compone típicamente de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados del ácido poliacrílico, poliésteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres de polivinilo y éteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

30 La abertura o aberturas de suministro en la membrana semipermeable pueden estar formadas por un revestimiento posterior mediante perforación mecánica o con láser. La abertura o aberturas de suministro también se pueden formar in situ mediante la erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una porción más delgada de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, se pueden formar aberturas de suministro durante el proceso de revestimiento, como en el caso de los revestimientos con membranas asimétricas del tipo descrito en las patentes de EE.UU. Nos. 5.612.059 y 5.698.220.

35 La cantidad total del ingrediente o de los ingredientes activos liberados y la velocidad de liberación puede por modulada sustancialmente a través del espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, el tamaño y la posición de las aberturas de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales adicionales tal como se describe en el presente documento para promover el funcionamiento o la transformación de la formulación.

40 Las formas de dosificación de liberación controlada osmóticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véase, Remington: Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus y Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

45 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se formulan como forma de dosificación AMT de liberación controlada, que comprenden una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o los ingredientes activos y otros excipientes farmacéuticamente o vehículos aceptables. Véase, la patente de EE.UU. N° 5.612.059 y el documento WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada AMT se pueden preparar de acuerdo con los métodos y las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo la compresión directa, la granulación en seco, la granulación en húmedo y un método de revestimiento por inmersión.

50 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se formulan como forma de dosificación ESC de liberación controlada, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o los ingredientes activos, una hidroxietil celulosa y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada multiparticulados

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo de liberación controlada de múltiples partículas, que comprende

una multiplicidad de partículas, gránulos o peletes, en el intervalo de aproximadamente 10 micras a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 micras a aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales multiparticulados pueden ser realizados por los procesos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, congelación por fusión y revestimiento por pulverización de núcleos de semillas. Véase, por ejemplo, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; Pharmaceutical and Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o vehículos, tal como se describen en el presente documento, pueden mezclarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y la formación de los multiparticulados. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de multipartículas o pueden estar revestidos mediante varios materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y solubles en agua. Los multiparticulados se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

4. Entrega dirigida

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también pueden formularse para ser dirigidas a un tejido en particular, receptor, u otra zona del cuerpo del sujeto a tratar, incluyendo sistemas de suministro basados en liposomas, eritrocitos liberados y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. Nos. 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

6. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación.

6.1 Ejemplo 1. Síntesis de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-B][1,3]benzotiazol-2 il]fenil}urea ("Compuesto BI")

A. El producto intermedio 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol se preparó según un procedimiento de la bibliografía ligeramente modificado de Lau y Gompf: J. Org. Chem. 1970, 35, 4103- 4108. A una solución agitada de tiourea (7,6 g, 0,10 mol) en una mezcla de 200 ml de etanol y 9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió una solución de 1,4-benzoquinona (21,6 g, 0,20 mol) en 400 ml de etanol caliente. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo se trituró con acetonitrilo caliente y el sólido resultante se filtró y se secó.

La base libre se obtiene disolviendo la sal hidrocloreuro en agua, neutralizando con acetato de sodio y recogiendo el sólido por filtración. El producto (2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol) se obtuvo como un sólido oscuro que era puro por LCMS (M + H = 167) y RMN. Rendimiento: 13,0 g (78%). RMN (DMSO-d₆) δ 7,6 (m, 2H), 6,6 (d, 1H).

B. Para preparar el intermedio de 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ol, se disolvieron 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol (20,0 g, 0,12 mol) y 2-bromo-4'-nitroacetofenona (29,3 g, 0,12 mol) en 600 ml de etanol y se calienta a reflujo durante la noche. Después, la solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo en agua y el producto se recogió por filtración a vacío. Después de secar a vacío con P₂O₅, el intermedio (2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ol) se aisló como un sólido amarillo. Rendimiento: 17,0 g (46%) RMN (DMSO-d₆) δ 10 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,9 (d, 1H).

C. Para preparar el intermedio 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitro-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol: se suspendió 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ol (3,00 g, 9,6 mmol) en 100 ml de DMF seco. A esta mezcla se le añadió carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmol, 3 eq), hidrocloreuro de cloroetil morfolina (4,65 g, 25 mmol, 2,5 eq) y opcionalmente yoduro de tetrabutil amonio (7,39 g, 2 mmol). La suspensión se calentó entonces a 90°C durante 5 horas o hasta completar por LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 800 ml de agua y se dejó reposar durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío y se secó al vacío. El compuesto intermedio, (7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitro-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol) se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 3,87 g (95%) RMN (DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 5,6 (m, 4H), 2,7 (t, 2H).

D. Para preparar el intermedio 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-amino-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol: A una suspensión de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitro-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol (3,87 g, 9,1 mmol) en 100 ml de alcohol isopropílico/agua (3:1), se añadió cloruro de amonio (2,00 g, 36,4 mmol) y polvo de hierro (5,04 g, 90,1 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante la noche con agitación vigorosa, la finalización de la reacción se confirmó mediante LCMS. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con alcohol isopropílico caliente (150 ml). El filtrado se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen original, se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto como un sólido naranja que contiene una pequeña cantidad (4-6%) de material de partida. (Rendimiento: 2,75 g 54%). Se puede usar 80% de etanol/agua en lugar de alcohol isopropílico/agua - en cuyo caso la reacción está prácticamente completa después de 3,5 horas y sólo se observaron trazas de material de

partida en el producto obtenido. RMN (DMSO-d₆) δ 8,4 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,1 (d, 1H), 6,6 (d, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,7 (t, 2H).

5 E. Una suspensión de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-amino-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol (4,06 g, 10,3 mmol) y 5-terc-butylisoxazol-3-isocianato (1,994 g, 12 mmol) en tolueno se calentó a 120°C durante la noche. La reacción se inactivó vertiéndola en una mezcla de cloruro de metileno y agua que contiene un poco de metanol y se neutralizó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a aproximadamente 20 ml de volumen y se añadió éter etílico dando como resultado la formación de un sólido. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter etílico y se secó al vacío para dar la base libre del Compuesto BI. Rendimiento: 2,342 g
10 (41%) RMN (DMSO-d₆) □ 9,6 (ancho, 1H), 8,9 (ancho, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,59 (t, 4H), 3,36 (solapamiento, 4H), 2,72 (t, 2H), 1,30 (s, 9H). RMN (CDCl₃) □ 9,3 (ancho, 1H), 7,84 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,76 (t, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,61 (t, 4H), 1,37 (s, 9H).

15 6.2 Ejemplo 2. Síntesis alternativa de N-(5-terc-butyl-3-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-2-morfolin-4-il-etoxi]imidazo[2,1-B][1,3]benzotiazol-2-il)fenil}urea ("Compuesto BI")

A. A una suspensión del intermedio 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ol del Ejemplo 1B (2,24 g, 7,2 mmol) en etanol (40 ml) se añadió SnCl₂·H₂O (7,90 g, 35 mmol) y se calentó a reflujo. Se añadió HCl concentrado a la mezcla de reacción y el precipitado se formó gradualmente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se vertió en hielo y se neutralizó con NaOH al 10% y se ajustó a aproximadamente pH 6. La fase orgánica se extrajo tres veces con acetato de etilo (80 ml x 3). Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido amarillo (1,621 g, 80%). El sólido se
20 recrystalizó en metanol para dar un producto puro (1,355 g, 67%).

B. A una suspensión del intermedio de la Etapa 2A (0,563 g, 2 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió 5-terc-butylisoxazol-3-isocianato (0,332 g, 2 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El análisis LC-MS mostró la presencia de la sustancia intermedia pero no había rastro de 5-terc-butylisoxazol-3-isocianato y se añadieron 0,166 g adicionales del isocianato. Se calentó de nuevo la reacción a reflujo durante la noche. La finalización de la reacción se verificó mediante LC-MS. El disolvente se retiró y la mezcla resultante se disolvió en metanol que se eliminó para dar el segundo intermedio como un sólido.

30 La mezcla se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice tres veces, primero utilizando un gradiente de metanol/CH₂Cl₂, la segunda vez usando un gradiente de hexano/acetato de etilo seguido de un gradiente de metanol/acetato de etilo, y una tercera vez usando un gradiente de metanol/CH₂Cl₂.

C. A una suspensión del intermedio de la Etapa 2B (0,110 g, 0,25 mmol) en THF (5 ml) se añadió Ph₃P (0,079 g, 0,3 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (0,061 g, 0,3 mmol) y 4-morfolinoetanol (0,039 g, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La finalización de la reacción se verificó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó y el producto final se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, con metanol en CH₂Cl₂ (0,030 g, 21%).

35 6.3 Ejemplo 3. Síntesis a granel de N-(5-terc-butyl-3-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-B][1,3]benzotiazol-2-il)fenil}urea ("Compuesto BI")

40 Un esquema de reacción de múltiples etapas que se utilizó para preparar cantidades a granel del Compuesto BI se representa en la figura 66a y la fig. 66b, y se describe más adelante.

Paso 1: Preparación de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (Intermedio 1). Se hace reaccionar 2-amino-6-metoxibenzotiazol con HBr acuoso caliente durante aproximadamente 3 horas y después la solución clara se enfría a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos precipitados se recogen, se disuelven en agua caliente y el pH se ajusta a entre 4,5 y 5,5. Los sólidos resultantes se recogieron, se secaron y se recrystalizaron en isopropanol. Se recogió el material de la segunda cosecha. Los sólidos se secaron al vacío para dar el Intermedio 1.

45 Paso 2: Preparación de 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (Intermedio 2). Se añaden juntos 2-amino-6-hidroxibenzotiazol, 2-bromo-4-nitroacetofenona y etanol absoluto y se calientan a reflujo durante aproximadamente 24 horas. Se añade yoduro de tetrabutylamonio y la reacción se calienta a reflujo durante 12 horas más. La suspensión amarilla resultante se enfrió y los sólidos se recogieron y se lavaron con etanol y éter dietílico. Los sólidos se secaron al vacío para dar el Intermedio 2.

50 Paso 3: Preparación de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol (Intermedio 3). Se añaden el intermedio 2, hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina, carbonato de potasio y yoduro de tetrabutylamonio a N,N-dimetilformamida formando una suspensión de color amarillo que se calienta durante más de 3 horas. La reacción se enfría y se recogen los sólidos, se suspendió en agua, se filtró, se suspendió en acetona, se filtró y se lavó con acetona para dar sólidos de color amarillo que se secaron al vacío para dar el Intermedio 3.

Paso 4: Preparación de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol (Intermedio 4). Se disolvió el intermedio 3 en metanol y THF y se colocó en un hidrogenador. Se añadió níquel Raney y el recipiente se presurizó con hidrógeno y se agitó durante > 24 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta conseguir una pasta espesa y se diluyó con metil terc-butil éter. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con metil terc-butil éter y se secaron al vacío para dar el intermedio 4.

Paso 5: Preparación de {[5-(terc-butil)isoxazol-3-ilamino]-N-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)(4-hidroimidazolo[2,1-b]benzotiazol-2-il)]fenil}carboxamida (Compuesto B1). Se añadió 3 amino-5-terc-butil isoxazol en cloruro de metileno a un recipiente que contenía tolueno, que se enfrió a aproximadamente 0°C. A continuación se añadió trifosgeno y la mezcla de reacción se enfrió por debajo de -15°C. Se añadió trietilamina, seguido del intermedio 4. La mezcla se calentó para destilar el cloruro de metileno y después se calentó a más de 60°C durante más de 12 horas y se enfrió a 50-60°C. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con heptano, se suspendieron con solución de hidróxido de sodio al 4% y se filtraron. Los sólidos se lavaron entonces con metil terc-butil éter seguido de acetona y se secaron bajo vacío para dar el Compuesto B1.

6.4 Ejemplo 4. Ejemplos de preparación de la sal de HCl del Compuesto B1

Ejemplo A: Para la preparación de una sal de hidrocloreto del Compuesto B1, clorhidrato de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, la base libre se disolvió en una mezcla de 20 ml de cloruro de metileno y 1 ml de metanol. Se añadió una solución de HCl 1,0 M en éter etílico (1,1 eq.) gota a gota, seguido de la adición de éter etílico. El precipitado se recogió por filtración o centrifugación y se lavó con éter etílico para dar una sal de hidrocloreto del Compuesto B1. Rendimiento: 2,44 g (98%) RMN (DMSO-d₆) δ 1,0 (ancho, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,26 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,50 (t, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,6 (solapamiento, 4H), 3,23 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo B: Se añadió HCl concentrado a una suspensión del Compuesto B1 en metanol caliente formando una solución que poco a poco comienza a precipitar. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante más de 2 horas y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La sal de HCl se recogió y se secó bajo vacío.

Ejemplo C: Materiales: {[5-(terc-butil)isoxazol-3-il]amino}-N-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)(4-hidroimidazolo[2,1-b]benzotiazol-2-il)]fenil}carboxamida (775 g, 1,38 mol, 1,0 eq); HCl al 37% acuoso (288 ml, 3,46 mol, 2,5 eq); metanol (MeOH, AR) (40L). Procedimiento: (Paso 1) Se equipó un matraz de 50L de 3 bocas de fondo redondo con un agitador mecánico, sonda de termopar, entrada de nitrógeno, tubo de secado, condensador de reflujo, embudo de adición y en una manta de calentamiento. (Paso 2) Se cargó el matraz con {[5-(terc-butil)isoxazol-3-il]amino}-N-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)(4-hidroimidazolo[2,1-b]benzotiazol-2-il)]fenil}carboxamida (775 g) y MeOH, AR (40L). Se calentó la suspensión resultante de color blanco a reflujo (68°C). No se formó una disolución clara. (Paso 3) Se añadió HCl (37% acuoso) (228 ml) durante 5 minutos a 68°C. La mezcla de reacción se convirtió en una solución clara y luego se formó un nuevo precipitado a los aproximadamente 3 minutos. Se continuó el calentamiento a reflujo durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. (Paso 4) Se recogieron sólidos de color blanquecino por filtración sobre un filtro de polipropileno, lavando los sólidos con MeOH, AR (2 x 1 L). (Paso 5) Se combinaron dos lotes de materiales preparados de esta manera (740 g y 820 g). Se formó una suspensión espesa de los sólidos combinados en metanol (30 l) durante 30 minutos a reflujo y se enfrió a la temperatura ambiente. (Paso 6) Se recogieron los sólidos por filtración sobre un filtro de polipropileno, enjuagando con metanol (2 x 1,5 L). (Paso 7) Se secaron los sólidos en una estufa al vacío (< 10 mm Hg) a 40°C. Rendimiento: 1,598 g (84%), sólido de color blanquecino; HPLC: 98,2% (área); MS: 561,2 (M+1); ¹H RMN: conformas (300 MHz, DMSO-d₆); Análisis elemental (EA): Teoría = 54,97% C; 5,41% H; 13,26% N; 5,06% S; 11,19% Cl; Real = 54,45% C; 5,46% H; 13,09% N; 4,99% S; 10,91% Cl.

Ejemplos de síntesis de la sal de HCl del Compuesto B1

Base libre del Compuesto B1	HCl (conc.)	Rendimiento	Pureza	Rendimiento en %
5,0 g	0,82 g	4,7 g	EA, conformas	83,0%
5,0 g	0,82 g	4,86 g	EA, conformas	85,0%
5,0 g	0,82 g	4,65 g	EA, conformas	82,0%
50 g	8,2 g	46 g	99,2% (A%)	82,0%
50 g	8,2 g	47 g	98,4% (A%)	82,0%
775 g	125 g	740 g	98,9% (A%)	85,0%
900 g	145 g	820 g	97,2% (A%)	83,0%

		1598 g	98,2% (A%)	100,0%
--	--	--------	------------	--------

Ejemplo D: En un matraz de 50-L de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, manta de calentamiento, condensador y entrada de nitrógeno se cargó el Compuesto BI (1052,4 g, 1,877 mol, 1,00 equiv) y metanol (21 L). El reactor se calentó y se agitó. A una temperatura interna > 50°C, se cargó HCl conc. (398,63 ml, 4,693 mol, 2,5 equiv.) durante 5 minutos a través de un embudo de adición. Con la adición, la reacción cambió de una suspensión de color amarillo palo a una suspensión blanca. La temperatura interna era 55°C en la conclusión de la adición. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, a continuación, el calentamiento se interrumpió y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se filtró en dos porciones, cada torta de filtro se lavó con metanol (2 x 1 L), se transfirió a bandejas y se secó en una estufa al vacío (45°C) hasta conseguir un peso constante. Las bandejas secas se combinaron para producir 1141,9 g, rendimiento del 96%, 99,1% de pureza HPLC, 10,9% de cloruro por titulación.

6.5 Ejemplo 5. Métodos y técnicas para la síntesis y el análisis de la forma sólida

6.5.1 Mediciones de solubilidad

Una muestra pesada se trató con alícuotas del disolvente de ensayo a temperatura ambiente o a temperatura elevada. La disolución completa del material de ensayo se determinó mediante inspección visual. La solubilidad se calculó en base al total del disolvente utilizado para proporcionar una disolución completa. La solubilidad real puede ser mayor que el valor calculado por el uso de partes alícuotas de disolvente que eran demasiado grandes o debido a una velocidad lenta de disolución. La solubilidad se expresa como "menor que" si la disolución no se producía durante el experimento. Si la disolución completa se lograba como resultado de sólo una adición de alícuota, la solubilidad se expresa como "mayor que".

6.5.2 Selección de la forma cristalina

Se emplearon ambas técnicas de cristalización termodinámica y cinética. Estas técnicas se describen con más detalle a continuación. Una vez que las muestras sólidas se recogieron de los intentos de cristalización, se examinaron ya sea bajo un microscopio para la birrefringencia y la morfología o se observaron a simple vista. Se observaron formas cristalinas, pero a veces el sólido exhibía una morfología desconocida, debido al pequeño tamaño de partícula. Las muestras sólidas se analizaron entonces mediante XRPD y los patrones cristalinos se compararon entre sí para identificar nuevas formas cristalinas.

Precipitación en frío (PF). Se prepararon soluciones en varios disolventes a temperatura elevada (aproximadamente 60°C). Las soluciones se filtraron después a través de un filtro de nylon de 0,2 μ m en un antidisolvente a temperatura sub-ambiente. Si no había sólidos presentes, o si la cantidad de sólidos era juzgada demasiado pequeña para el análisis XRPD, el vial se colocaba en un congelador. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se analizaron.

Enfriamiento súbito (ES). Se prepararon soluciones saturadas en diversos disolventes a temperaturas elevadas (aproximadamente 60°C) y se filtraron a través de un filtro de nylon de 0,2 μ m en un vial mientras todavía estaba caliente. Los viales se colocaron después en un refrigerador o en un baño de hielo seco/acetona. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se analizaron.

Evaporación rápida (FE). Se prepararon soluciones en diversos disolventes y se sonicaron entre las adiciones de las alícuotas para ayudar a la disolución. Una vez que la mezcla alcanzó la disolución completa, a juzgar por la observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 μ m. La solución filtrada se dejó evaporar a temperatura ambiente en un vial destapado. Los sólidos que se formaron fueron aislados y analizados.

Liofilización (SC). Se preparó una solución de agua diluida, se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 μ m y se congeló. La muestra congelada se liofilizó utilizando un FTSystems Flexi-Dry.

Evaporación lenta (EL). Se prepararon soluciones en diversos disolventes y se sonicaron entre las adiciones de las alícuotas para ayudar a la disolución. Una vez que la mezcla alcanzó la disolución completa, como se juzgaba por la observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 μ m. La solución filtrada se dejó evaporar a temperatura ambiente en un vial cubierto con papel de aluminio perforado con agujeros de alfiler. Los sólidos que se formaron fueron aislados y analizados.

Molido. Una muestra sólida se colocó en un rotor de molido de acero inoxidable con una bola de metal pequeña. La muestra se molió a 30 Hz en un molino de bolas para una cantidad dada de tiempo. Los sólidos se aislaron y se analizaron.

Enfriamiento lento (EL). Se prepararon soluciones saturadas en diversos disolventes a temperaturas elevadas (aproximadamente 60°C) y se filtraron a través de un filtro de nylon de 0,2 μ m en un vial abierto, mientras todavía estaba caliente. El vial se tapó y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se observó la presencia o ausencia de sólidos. Si no había sólidos presentes, o si la cantidad de sólidos era juzgada demasiado pequeña para

el análisis XRPD, el vial se colocaba en un refrigerador durante la noche. Una vez más, se observó la presencia o ausencia de sólidos y si no había ninguno, el vial se colocaba en un congelador durante la noche. Los sólidos que se formaron se aislaron por filtración y se dejaron secar antes de su análisis.

5 Experimentos en suspensión. Se prepararon soluciones mediante la adición de suficientes sólidos a un disolvente dado de modo que había exceso de sólidos presentes. Después, la mezcla se agitó en un vial sellado, ya sea a la temperatura ambiente o elevada. Después de una determinada cantidad de tiempo, los sólidos se aislaron por filtración al vacío.

10 Experimentos de estrés. Los sólidos se estresaron a condiciones de temperatura diferentes o ambientes de humedad relativa (HR) durante un período de tiempo medido. Los valores específicos de la HR se lograron mediante la colocación de la muestra dentro de las cámaras selladas que contenían soluciones salinas saturadas. Se seleccionaron las soluciones salinas y se prepararon siguiendo un procedimiento estándar ASTM. Las muestras se analizaron por XRPD inmediatamente después de la eliminación del ambiente de estrés.

6.5.3 Selección de la sal

15 Las condiciones experimentales incluyeron diferentes agentes, disolventes, estequiometrias y técnicas de cristalización. Estas técnicas se describen con más detalle a continuación. Una vez que las muestras sólidas se recogieron de los intentos de sal, se examinaron, ya sea bajo un microscopio para la birrefringencia y la morfología o se observaron a simple vista. Se observaron formas cristalinas, pero a veces el sólido exhibía una morfología desconocida, debido al pequeño tamaño de partícula. Las muestras sólidas se analizaron entonces mediante XRPD.

20 Precipitación súbita. Se preparó una solución que contenía la base libre y un ácido a temperatura elevada (aproximadamente 60°C). Después, la solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 micras en un antidisolvente a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se aislaron y se analizaron.

25 Enfriamiento súbito (ES). Se prepararon soluciones que contenían la base libre y un ácido en varios disolventes a temperatura elevada (aproximadamente de 60°C) y pudieron o no haber sido filtradas a través de un filtro de nylon de 0,2 micras en un vial mientras todavía estaban calientes. Los viales se colocaron después en un refrigerador o un congelador. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración al vacío y se analizaron por XRPD.

Evaporación rápida (ER). Se preparó una solución que contenía la base libre y un ácido y se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 μ m. La solución filtrada se dejó evaporar a temperatura ambiente en un vial destapado. Los sólidos que se formaron fueron aislados y analizados.

30 Enfriamiento lento. Se preparó una solución de la base libre y un ácido a temperatura elevada. Después se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se observó la presencia o la ausencia de sólidos. Si no había sólidos presentes, el vial se colocaba en un refrigerador. La presencia o la ausencia de sólidos se observó y se aisló y se analizó el sólido resultante.

35 Lechada. Se preparan soluciones por adición de una solución de ácido a una solución de la base libre con un exceso de sólidos presentes. Después, la mezcla se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente o elevada para una cantidad dada de tiempo. Los sólidos se aislaron y se analizaron.

6.5.4 Técnicas Instrumentales

6.5.4.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

40 Los análisis se llevaron a cabo en un calorímetro 2920 de barrido diferencial de TA Instruments. El instrumento fue calibrado usando indio como material de referencia. La muestra se colocó en una bandeja de DSC de aluminio estándar con una configuración de tapa no engarzada o engarzada y el peso se registró con precisión. La celda de la muestra se equilibró a aproximadamente 25°C y se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de aproximadamente 10°C/min, hasta una temperatura final de aproximadamente 300°C. Para determinar la temperatura de transición vítrea (T_g) del material amorfo, la celda de la muestra se cicló varias veces entre aproximadamente -40 y aproximadamente 70°C. La T_g se informó desde el punto de inflexión de las transiciones como el valor promedio.

45 6.5.4.2 Adsorción/desorción de vapor dinámica (DVS)

50 Los datos se recogieron en un sistema de balanza de humedad SGA-100 VTI. Para las isotermas de adsorción, se utiliza para el análisis un intervalo de adsorción de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de humedad relativa (RH) y un intervalo de desorción de aproximadamente 95 a aproximadamente 5% de humedad relativa en incrementos de 10% de HR. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio utilizados para el análisis fueron menos del 0,0100% de cambio de peso en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas si no se cumplía el criterio del peso. No se corrigieron los datos para el contenido de humedad inicial de las muestras.

6.5.4.3 Calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC)

Se obtuvieron los datos de la calorimetría diferencial de barrido modulada en un calorímetro 2920 de barrido diferencial de TA Instruments equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado (SER). La muestra se colocó en un recipiente de DSC de aluminio, y el peso se registró con precisión. La bandeja se cubrió con una tapa y se dobló. Se obtuvieron los datos de la MDSC utilizando una modulación de amplitud +/- 0,8°C y un período de 60 segundos con una velocidad de calentamiento subyacente de aproximadamente 2°C/min desde aproximadamente -30 a aproximadamente 150°C. La temperatura y la capacidad calorífica fueron calibradas usando el metal indio y zafiro como los estándares de calibración, respectivamente. La temperatura de transición vítrea informada se obtiene de la inflexión del cambio de paso en el flujo de calor reversible frente a la curva de temperatura.

6.5.4.4 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los parámetros de adquisición de espectros ¹H RMN en fase de solución se imprimen en cada espectro. Los espectros tenían como referencia interna el tetrametilsilano a 0,0 ppm.

6.5.4.5 Microscopía óptica

Las observaciones hechas por microscopía óptica se recogieron en un microscopio óptico de polarización Wolfe a un aumento de 4X. Se utilizaron polarizadores cruzados (PC) para observar la birrefringencia en las muestras.

6.5.4.6 Termogravimetría (TG)

Se llevaron a cabo análisis en un analizador termogravimétrico 2950 de TA Instruments. Los estándares de calibración fueron níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de muestras de aluminio y se insertó en una estufa de TG. Las muestras se equilibraron primero a aproximadamente 25°C o empezaron directamente desde las condiciones ambientales y después se calentaron bajo una corriente de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 10°C/min, hasta una temperatura final de aproximadamente 300 o aproximadamente 350°C a menos que se especifique lo contrario.

6.5.4.7 Termogravimetría de infrarrojos (IR-TG)

Los análisis de termogravimetría de infrarrojos (IR-TG) fueron adquiridos en un modelo de analizador 2050 termogravimétrico (TG) de TA Instruments en interfaz con un espectrofotómetro Magna 560® de infrarrojos de transformada de Fourier (FT-IR) (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR Ever-Glo media/lejos, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). El instrumento TG se hizo funcionar bajo un flujo de helio a 90 y 10 cc/min para la purga y el equilibrio, respectivamente. Cada muestra se colocó en un platillo de muestras de platino, insertado en la estufa de TG, se pesó con precisión mediante el instrumento FT-IR, y el horno se calentó desde la temperatura ambiente a aproximadamente 275 o aproximadamente 325°C a una velocidad de aproximadamente 20°C/min. El instrumento TG se inició por primera vez, inmediatamente seguido por el instrumento FT-IR. Cada espectro IR representa 8 exploraciones co-añadidas recogidas a una resolución espectral de 4 cm⁻¹. Los espectros de IR se recogieron cada 1 segundo durante 8 minutos. Una exploración de la línea de fondo se recogió antes del comienzo del experimento. La calibración de longitud de onda se realizó usando poliestireno. Los estándares de calibración de TG fueron níquel y Alumel™. Los volátiles se identificaron a partir de una búsqueda en la biblioteca de espectros de alta resolución Nicolet TGA Fase Vapor [2345-78].

6.5.4.8 Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Se realizaron análisis de difracción de rayos X en polvo en un difractómetro XRG-3000 de Inel, equipado con un detector sensible a la posición curvada con un rango 2θ de 120°. Los datos a tiempo real se recogieron usando una radiación de partida de Cu Kα a aproximadamente 4 °2θ a una resolución de 0,03 °2θ. El voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 30 mA, respectivamente. Se muestran patrones a partir de 2,5 a 40 °2θ. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de paredes delgadas. Cada capilar se montó en un cabezal de goniómetro que estaba motorizado para permitir el giro del capilar durante la adquisición de los datos. La calibración del instrumento se realizó diariamente utilizando un estándar de referencia de silicio.

Los listados de las posiciones de los picos de XRPD se obtuvieron ya sea por inspección visual de los patrones de XRPD o por el uso de la versión 2.3.5 del software Pattern Match (véase Ivanisevic, I. et al, System and method for matching diffraction patterns, Pub. De Solicitud de Patente de EE.UU. N° 20040103130, mayo de 2004). En general, se espera que las posiciones de los picos de XRPD variaban en aproximadamente ± 0,2 °2θ. La determinación de si un patrón de XRPD correspondía a un segundo patrón de XRPD se realizó ya sea por inspección visual de los dos patrones de XRPD o por el uso de la versión 2.3.5 del software Pattern Match. En general, tal como se entiende en la técnica, dos patrones de XRPD se ajustan entre sí, si los picos característicos de la primera patrón se encuentran a aproximadamente las mismas posiciones que los picos característicos del segundo patrón. Tal como se entiende en la técnica, para determinar si los patrones de dos XRPD coinciden entre sí puede requerir la consideración de variables individuales y en parámetros tales como, pero no limitados a, la orientación preferida, las impurezas de fase, el grado de cristalinidad, el tamaño de las partículas, la variación en la configuración del instrumento

difractómetro, la variación de los parámetros de recopilación de datos de XRPD y la variación en el procesamiento de datos de XRPD, entre otros.

6.5.4.9 Difracción de rayos X de un solo cristal

5 La estructura cristalina de la forma cristalina de la Forma B de la sal de HCl del compuesto BI fue resuelta por difracción de rayos X de un solo cristal de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la muestra. La sal de HCl del Compuesto BI se disolvió en 10 ml de metanol y se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 mm en un vial de vidrio de 20 mL. El vial se cubrió con papel de aluminio con 7 agujeros y se dejó a temperatura ambiente hasta evaporarse. Se observaron cristales individuales antes de completar la evaporación.

10 Recopilación de datos. Una aguja incolora de $\text{Cl}_{29}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ que tiene dimensiones aproximadas de 0,35 x 0,13 x 0,04 mm, se aisló y se montó en una fibra de vidrio en una orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de los datos se realizaron con radiación $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) en un difractómetro Nonius KappaCCD. Los refinamientos se realizaron en un PC con Linux usando SHELX97 (véase la referencia i, infra). Se obtuvieron constantes de celda y una matriz de orientación para la recolección de datos a partir del refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de ajuste de 16934 reflexiones en el intervalo de $2^\circ < \Theta < 24^\circ$. La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK fue 0,70° indicando la moderada calidad del cristal. El grupo espacial fue determinado por el programa XPREP (véase la referencia i, infra). A partir de la presencia sistemática de las condiciones siguientes: $h0l \ h+l = 2n, \ 0k0 \ k = 2n$ y a partir de su posterior refinamiento por mínimos cuadrados, el grupo espacial se determinó que era $p2/n$ ($n^\circ. 14$). Los datos fueron recogidos en un valor máximo de 2Θ de $48,32^\circ$, a una temperatura de $150 \pm 1 \text{ K}$.

25 Reducción de datos. Se recogieron un total de 16934 reflexiones, de los cuales 4937 eran únicos. Los marcos se integraron con DENZO-SMN (véase la referencia ii, infra). Las correcciones de Lorentz y de polarización se aplicaron a los datos. El coeficiente de absorción lineal fue $0,316 \text{ mm}^{-1}$ para la radiación de $\text{Mo K}\alpha$. Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SCALEPACK (véase la referencia ii, infra). Los coeficientes de transmisión variaron desde 0,889 hasta 0,988. Se promediaron las intensidades de las reflexiones equivalentes. El factor de acuerdo para el cálculo del promedio fue de 7,6% sobre la base de la intensidad.

30 Solución de estructura y refinamiento. La estructura se resolvió por métodos directos usando SIR2004 (véase la referencia iv, infra). Los átomos restantes se encuentran que tienen éxito en la diferencia de la síntesis de Fourier. Los átomos de hidrógeno se incluyeron en el refinamiento pero se restringieron para montar en el átomo al que están unidos. La estructura fue refinada en la matriz completa de mínimos cuadrados, minimizando la función:

$$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

donde el peso w se define como $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0866P)^2 + (0.0000P)]$, donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

35 Los factores de dispersión fueron tomados de "International Tables for Crystallography" (véase la referencia v, más adelante). De las 4937 reflexiones usadas en el refinamiento, sólo fueron utilizadas las reflexiones con $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ en el cálculo de R . Un total de 3413 reflexiones fueron utilizadas en el cálculo. El ciclo final de refinamiento incluyó 398 parámetros variables y convergentes (el mayor cambio de parámetro fue $< 0,01$ veces su desviación estándar estimada) con factores de acuerdo sin ponderar y ponderados de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,055 \quad \text{y} \quad R_w = \sqrt{\left(\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right)} = 0,134.$$

40 La desviación estándar de una observación de la unidad de peso fue 1,007. El pico más alto de la diferencia final de Fourier tenía una altura de $0,47 \text{ e/\AA}^3$. El pico negativo mínimo tenía una altura de $-0,48 \text{ e/\AA}^3$.

Patrón de difracción de rayos X en polvo simulado (XRPD). Un patrón de XRPD simulado fue generado para la radiación de Cu usando PowderCell 2.3 (véase la referencia vi, infra) y las coordenadas atómicas, grupo espacial y los parámetros de celda unitaria a partir de los datos de cristal único.

45 ORTEP y diagramas de empaquetamiento. Se prepararon diagramas ORTEP utilizando ORTEP III (véase la referencia VII, infra). Los átomos están representados por 50% elipsoides térmicos anisotrópicos probabilidad. diagramas de embalaje se prepararon utilizando el software de modelado CAMERON (véase la referencia viii, más adelante). El enlace de hidrógeno se representa como líneas discontinuas. Cifras adicionales se generaron utilizando la versión 1.4.1 de Mercury. El enlace de hidrógeno se representa como líneas discontinuas.

Resultados de la estructura cristalina única de la forma cristalina de la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI. Los parámetros de la celda aproximada monoclinica y el volumen calculado aproximado se determinaron que eran: $a = 15,6089(11) \text{ \AA}$, $b = 11,9443(6) \text{ \AA}$, $c = 16,9448(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00$, $\beta = 101,249(3)^\circ$, $\gamma = 90,00$, $V = 3098,5(3) \text{ \AA}^3$. Para la sal de di-HCl del Compuesto BI, el peso fórmula es 633,60 g/mol con $Z = 4$ y una densidad calculada de $1,358 \text{ g cm}^{-3}$. El grupo espacial se determinó que era $P2_1/n$ (no. 14). Los datos del cristal y los parámetros de recopilación de datos cristalográficos se resumen en la Tabla 1.

Un dibujo ORTEP de la sal de di-HCl del Compuesto BI se muestra en la figura 19. La estructura del cristal único está de acuerdo con la estructura del Compuesto BI, representado anteriormente como la estructura (I). La unidad asimétrica se muestra que contiene una molécula divalente del Compuesto BI y dos aniones cloruro. La formación de la sal se confirmó mediante la localización de los protones en N1 y N84 a partir del mapa de Fourier. El sistema de marcaje se asignó arbitrariamente.

Se prepararon diagramas de empaquetamiento, tales como el diagrama de empaquetamiento representado en la figura 20. Los átomos de hidrógeno se incluyen en las figuras y el enlace de hidrógeno se representa con líneas de trazos. La estructura puede describirse como capas de moléculas del Compuesto BI separadas por iones cloruro. Los dos iones cloruro están estrechamente asociados con los dos átomos de nitrógeno protonados en la molécula del Compuesto BI. Mientras que un ion cloruro (Cl2) está interactuando con el imidazol fusionado y los dos nitrógenos de la amida N27 y N29, el otro ion haluro no parecen tener interacciones adicionales dentro de los radios de van der Waals de sus vecinos más cercanos.

Los cambios leves en la ubicación del pico entre el patrón de XRPD simulado y los patrones de XRPD experimentales se relacionan con el hecho de que el patrón en polvo experimental fue recogido a temperatura ambiente, mientras que los datos del cristal único se recogieron a 150 K. Se utilizan temperaturas bajas en el análisis de cristal único para mejorar la calidad de la estructura.

Referencias y citas para la recogida de datos DRX de un solo cristal: (i) Sheldrick, G. M. SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement, Universidad de Göttingen, Alemania, 1997; (ii) Otwinowski, Z.; Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307; (iii) Bruker, XPREP en v.6.12 SHELXTL, Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA, 2002; (iv) Burla, M. C., et al., J. Appl. Cryst. 2005, 38, 381; (v) International Tables for Crystallography, vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Países Bajos, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4; (vi) PowderCell para Windows v.2.3 Kraus, W.; Nolze, G. Instituto Federal de Investigación de Materiales y Ensayos, Berlín, Alemania, UE, 1999; (vii) Johnson, C. K. ORTEP-III, Informe ORNL-6895, Laboratorio Nacional de Oak Ridge, TN, EE.UU. 1996. ORTEP-3 para Windows v.1.05, Farrugia, L.J., J. Appl. Cryst. 1997, 30, 565; (viii) Watkin, D. J.; et al. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996.

Tabla 1. Datos del cristal y parámetros de recopilación de datos para la sal de HCl del Compuesto BI de la Forma B

fórmula	$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_4S$
peso de fórmula	633,60
grupo de espacio	$P 2_1/n$ (Nº 14)
a, \AA	15,6089 (11)
b, \AA	11,9443 (6)
c, \AA	16,9448 (12)
β , grados	101,249 (3)
V, \AA^3	3098,5 (3)
Z	4
d_{calc} , g cm^{-3}	1,358
dimensiones del cristal, mm 0,35 x 0,13 x 0,04	
temperatura, K	150
radiación (longitud de onda, \AA)	Mo K_α (0,71073)
monocromador	grafito
coef. de abs. lineal, mm^{-1}	0,316
corrección de absorción aplicada	empírica

factores de transmisión: min, max	0,889, 0,988
Difractómetro	Nonius Kappa CCD
intervalo h, k, l	de -17 a 17 de -13 a 12 de -19 a 19
intervalo 2 Θ , grados	4,20-48,32
mosaicidad, grados	0,70
programas utilizados	SHELXTL
F_{000}	1.328,0
ponderación	
$1/[\sigma^2(F_0^2) + (0,0866P)^2 + 0,0000P]$ donde $P = (F_0^2 + 2F_0^2)/3$	
datos recogidos	16934
datos únicos	4937
R_{int}	0,076
datos utilizados en el refinamiento	4937
corte utilizado en cálculos del R-factor	$F_0^2 > 2,0\sigma(F_0^2)$
datos con $I > 2,0\sigma(I)$	3413
número de variables	398
desplazamiento mayor/esd en el ciclo final	0,00
$R(F_0)$	0,055
$R_w(F_0^2)$	0,134
bondad de ajuste	1,007

Ejemplo 6. Preparación de formas sólidas que comprenden el Compuesto BI

6.6.1 Formas sólidas que comprenden la base libre del compuesto BI

6.6.1.1 Forma A de la base libre del compuesto BI

5 La Forma A de la base libre del Compuesto BI se formó por disolución del Compuesto BI crudo (160 g) en dimetilformamida caliente (DMF; 1,3 L), seguido de filtración en caliente, seguido por agitación a aproximadamente 15°C para obtener un sólido blanco. Otro lote del Compuesto BI bruto (118 g) se disolvió en DMF caliente (0,8 L), seguido de filtración y combinación con la primera porción. Los materiales combinados en DMF se agitaron durante más de 2 horas a aproximadamente 15°C. Un sólido blanco se separó por filtración, se enjuagó dos veces con dos porciones de 500 ml de éter dietílico y se secó al aire. El sólido resultante se determinó mediante XRPD para ser la forma cristalina de la Forma A de la base libre del Compuesto BI. Los datos de XRPD de la Forma A de la base libre del Compuesto BI se ofrece como la figura 2.

6.6.1.2 Forma B de la base libre del compuesto BI

15 La Forma B de la base libre del Compuesto BI se formó por evaporación rápida de una mezcla 1:1 de ácido hipúrico:Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende metanol y hexanos. Esta muestra del material de la Forma B era un sólido blanco, que aparecía por microscopía óptica eran fibras con birrefringencia y extinción. La Forma B de la base libre del Compuesto BI también se formó mediante precipitación súbita de una mezcla 1:1 de ácido maleico:Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende metanol, tetrahidrofurano y hexanos. Esta muestra de material de la Forma B era un sólido de color blanquecino, que aparecía por microscopía óptica que eran láminas pequeñas y delgadas con birrefringencia y extinción. El material de la Forma B cristalina era como se observó por XRPD. Los datos de XRPD de la Forma B de la base libre del Compuesto BI se ofrecen en la figura 5.

6.6.1.3 Solvato de metanol de la base libre del compuesto BI

20 Un solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se formó por refrigeración súbita de una mezcla 1:1 de ácido fumárico:Compuesto BI en un sistema disolvente que comprende metanol y éter. El material resultante era un sólido blanco, que aparece por microscopía óptica que eran fibras con birrefringencia y extinción. Este solvato de

metanol de la base libre del Compuesto BI era cristalino como se observa por XRPD. Los datos de XRPD de este solvato de metanol de la base libre del Compuesto BI se ofrecen en la figura 6.

6.6.2 Formas sólidas que comprenden la sal de HCl del Compuesto BI

6.6.2.1 Preparación de formas sólidas

Disolvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
ACN/agua (1:1)	Enfriamiento súbito (de ~60°C a la nevera)	Sólido blanquecino, partículas irregulares con birrefringencia y extinción	Amorfo + picos
EtOH	Evaporación rápida	Fibras con birrefringencia y extinción	F
EtOH/agua (4:1)	Enfriamiento lento (de ~60°C a ambiente)	Sólido blanquecino, fibras con birrefringencia y extinción	F
MetOH	Evaporación lenta	Láminas con birrefringencia y extinción	B
MetOH	Evaporación lenta	Agujas y láminas con birrefringencia y extinción	B
MetOH	Enfriamiento lento (de ~60°C a la nevera)	Fibras con birrefringencia y extinción	Amorfo
TFE	Evaporación lenta	Sólidos amarillo claro, fibras con birrefringencia y extinción	A desordenado
Agua	Evaporación lenta	Vidrio con birrefringencia	Amorfo
Agua	Evaporación lenta	Vidrio con birrefringencia	Amorfo
Agua	Liofilización	Sólido blando esponjoso, partículas irregulares y agregados	Amorfo
-	Molido	Sólido blanquecino, partículas irregulares	Amorfo

5

6.6.2.2 Experimentos de precipitación en frío

Disolvente	Antidisolvente	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
Metanol	Acetona	Sólido blanquecino, roseta y agujas con birrefringencia y extinción	H
	EtOH	Sólido blanco, trozos	I

6.6.2.3 Experimentos de lodo

Disolvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
Acetona	Mezcla, 13 días	Sólido amarillo, trozos y partículas irregulares con alguna birrefringencia	D
ACN	Mezcla, 13 días	Sólido marrón claro	D

Disolvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
2-Butanona	Mezcla, 13 días	Sólido naranja, trozos	A
DCM	Mezcla, 13 días	Sólido blanquecino, trozos	E
DCM	Mezcla, 19 días	Sólido blanquecino, trozos	E
1,4-Dioxano	Mezcla, 13 días	Sólido blanquecino, trozos	A
1,4-Dioxano/agua (9:1)	Mezcla, 13 días	Sólido blanquecino, trozos	G
EtOAc	Mezcla, 13 días	Sólido blanquecino, trozos	D
EtOH	Mezcla, 15 días	Sólido amarillo claro, láminas pequeñas con birrefringencia y extinción	B
EtOH/agua (24:1)	Mezcla, 1 día (~60°C)	Sólido blanco, partículas irregulares con alguna birrefringencia y extinción	B
IPA	Mezcla, 13 días	Sólido amarillo claro, láminas y partículas irregulares	Amorfo
IPA/agua (24:1)	Mezcla, 1 día (~60°C)	Sólido blanco, partículas irregulares con alguna birrefringencia y extinción	H
Nitrometano	Mezcla, 15 días	Sólido amarillo, láminas	A + picos
THF	Mezcla, 13 días	Sólido amarillo claro, láminas	A
TFT	Mezcla, 13 días	Sólido blanquecino, láminas y partículas irregulares	D

6.6.2.4 Preparación adicional de formas sólidas que comprenden la sal de HCl del Compuesto BI

Disolvente ^a	Condiciones ^a	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
acetona	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
	Mezcla, ~50°C, 5 días	blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B
acetonitrilo	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
	Mezcla, TA, 18 días	amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia parcial, agujas muy pequeñas, birrefringente	B
	Mezcla, ~60°C, 5 días	blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B
2-butanona (MEK)	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
	Mezcla, ~60°C, 5 días	blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B

Disolvente ^a	Condiciones ^a	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
Diclorometano	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B
Diclorometano:TFE 6:1	SE bajo N ₂	blanquecino, agujas dendríticas, desconocida, birrefringente morfología	Cristalino bajo I
p-dioxano	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
	Mezcla, ~60°C, 5 días	blanco, agujas y morfología desconocida, birrefringente	B
etanol	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
	Mezcla, 57°C, 2 días	blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
etanol/TFE 4:1	SE bajo N ₂	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	L
	SE bajo N ₂ , aumento	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	N con desplazamientos de pico
	SE bajo N ₂ , aumento	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Cristalino bajo, picos de K o L
acetato de etilo	Mezcla, TA, 7 días	blanquecino, agujas diminutas, birrefringente	B
isopropanol	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
	Mezcla, ~60°C, 5 días	blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B
metanol	FE bajo N ₂	blanco, agujas delgadas y morfología desconocida, birrefringente	B
	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas y morfología desconocida, birrefringente	B
	CC	blanco, agujas pequeñas, birrefringente; morfología desconocida, no birrefringente	J (posiblemente contiene F)
	CC, aumento	blanco, agujas, birrefringente	M
	CC, aumento	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	F, l.c.

Disolvente ^a	Condiciones ^a	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
	Filtrado de 2794-31-01, congelador 6 días	blanco, agujas, birrefringente; morfología desconocida, parcialmente birrefringente	F (desplazamientos de pico) + J (menor)
	CC, aumento	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	F
	CC, aumento	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	F, desplazamientos de pico
	CC, aumento	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Forma O (podría contener cantidades menores de J)
Metanol:TFE 50:1	CC	blanco, agujas, birrefringente; morfología desconocida, parcialmente birrefringente	F + J (cantidades menores)
Nitrometano	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas, diminutas, birrefringente	B
Nitrometano:TFE 6:1	Enfriamiento súbito ppt, izquierda para SE	blanquecino; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Cristalino bajo
	Enfriamiento súbito ppt, izquierda para SE	blanco; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Dos picos de I + un pico a $\sim 8,9^\circ 2\theta$
	Enfriamiento súbito ppt, izquierda para SE	Amarillo claro; morfología desconocida, birrefringencia; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino (muestra pequeña)
	Enfriamiento súbito ppt, izquierda para SE	blanco; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino I (podría contener cantidades menores de D)
Nitrometano:TFE 4:1	SE bajo N ₂	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	N menos pico a $\sim 3,5^\circ 2\theta$
Tetrahidrofurano	Mezcla, TA, 7 días	blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B
	Mezcla, $\sim 60^\circ\text{C}$, 5 días	blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B
2,2,2-trifluoroetanol	FE bajo N ₂	Amarillo, esferulitas de agujas, birrefringente	Poco cristalino
	SE bajo N ₂	blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	I
	CP con acetona	blanco, sólido escamoso, no birrefringente	Poco cristalino I

Disolvente ^a	Condiciones ^a	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
	CP con ACN	Blanco y translúcido, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Posiblemente amorfo con dos picos
	CP con MEK	blanco, sólido escamoso, parcialmente birrefringente	Poco cristalino I
	CP con p-dioxano	Blanquecino, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	K
	CP con p-dioxano, aumento	Blanquecino, morfología desconocida, no birrefringente	K
	CP con p-dioxano, aumento	Blanquecino, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	K
	CP con EtOAc	blanco, sólido escamoso, no birrefringente	Poco cristalino
	CP con IPA	Blanquecino, morfología desconocida, no birrefringente	Poco cristalino
	CP con THF	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	N
2,2,2-trifluoroetanol	VD con acetona	Blanco y amarillo, pequeñas agujas y morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Poco cristalino I + D
	VD con ACN	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Probablemente poco cristalino L
	VD con MEK	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	I
	VD con p-dioxano	Blanquecino, agujas, birrefringente, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	D (desplazamientos de pico)
	VD con p-dioxano, aumento	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	N
	VD con etanol	Blanquecino, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Similar al poco cristalino I
	VD con EtOAc	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	I
	VD con EtOAc, aumento	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	(pico a ~4 °2θ)

Disolvente ^a	Condiciones ^a	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
	VD con IPA	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	I
	VD con nitrometano	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Pequeña muestra; relación baja señal/ruido, difícil de interpretar
	VD con THF	Blanquecino, agujas y morfología desconocida, birrefringente	Poco cristalino I
TFE:2-butanona 4:1	SE	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino I + D, similar a 229632
TFE:acetona 4:1	SE	Amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia parcial	F
TFE:acetonitrilo 4:1	SE	Amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia parcial	F
TFE:acetato de etilo 4:1	SE	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringencia parcial, morfología tipo agujas, birrefringencia parcial	Poco cristalino I con desplazamientos de pico + un pico a $\sim 3^\circ 2\theta$
TFE:p-dioxano 5:1	SE	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino I; similar a 229634
TFE:isopropanol 5:3	SE	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringencia parcial	cristalino I + cantidades menores de D
TFE:tetrahidrofurano 5:1	SE	Amarillo claro, tipo, aguja, birrefringencia parcial, morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino I + cantidades menores de D
Trifluorotolueno	Mezcla, TA, 7 días	Blanco, agujas diminutas, birrefringente	B
	SE bajo N ₂	Blanquecino, sólidos espumosos, no birrefringente	I
Trifluorotolueno:TFE 5:1	Enfriamiento súbito ppt., izquierda para SE	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringencia ligera	Poco cristalino I (podría contener cantidades menores de D)
Agua	RE	Blanquecino, sólido vidrioso y morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Poco cristalino
Acetona:agua 50:50	SE	Blanquecino, agregados de partículas esféricas y morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Relación señal/ruido, difícil de interpretar

Disolvente ^a	Condiciones ^a	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
Acetona:agua 80:20	Mezcla, TA, 7 días	Blanco, agujas y morfología desconocida, birrefringente	B
Acetonitrilo:agua 50:50	SE	Blanco, morfología desconocida, birrefringente	Poco cristalino
p-dioxano:agua 50:50	Secado bajo N ₂	Amarillo, sólido vidrioso, morfología desconocida, birrefringente	Muy poco cristalino
	SC	Blanco, agujas delgadas y esferulitas, birrefringente; morfología desconocida, no birrefringente	Posiblemente poco cristalino A
	CC	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	F
p-dioxano:agua 80:20	Mezcla, TA, 7 días	Blanco, agujas pequeñas, birrefringente	B
etanol:agua 50:50	SE	Blanco, agujas y morfología desconocida, birrefringente; claro, sólido tipo gelatina, no birrefringente	Muy poco cristalino
etanol:agua 80:20	Mezcla, TA, 7 días	Blanco, agujas y morfología desconocida, birrefringente	B
isopropanol:agua 20:80	SE	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Poco cristalino
	SC	Traslúcido, partículas esféricas y morfología desconocida, parcialmente birrefringente	Muy poco cristalino
	CC	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	Relación baja señal/ruido, difícil de interpretar
isopropanol:agua 80:20	Mezcla, TA, 7 días	Blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	B
Tetrahidrofurano:agua 50:50	SE	Amarillo, morfología desconocida, birrefringente	Muy poco cristalino

^aAbreviaturas en la tabla: CC = enfriamiento súbito, CP = precipitación súbita, EtOAc = acetato de etilo, FE = evaporación rápida, VD = difusión de vapor, IPA = isopropanol, MEK = metil-etil-cetona (2-butanona), RE = evaporación rotatoria, TA = temperatura ambiente, SC = enfriamiento lento, SE = evaporación lenta, THF = tetrahidrofurano, TFE = 2,2,2 = trifluoroetano.

5 6.6.2.5 Experimentos de ampliación de participación de las formas cristalinas que comprenden la sal de HCl del Compuesto B1

Forma partida de	Disolvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
------------------	------------	-------------	--------------------	----------------

Forma partida de	Disolvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
B	TFE	SE	Amarillo/amarillo claro, morfología desconocida, no birrefringente; esferulitas, birrefringente	Poco cristalino
B	metanol	SE	Amarillo claro, agujas, birrefringente; morfología desconocida, birrefringencia muy parcial	F + B
B	Agua	SE bajo N ₂	Amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino
	Agua	SE	Amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino
	Agua	SE	Amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia parcial; morfología desconocida, birrefringencia	Poco cristalino, picos a partir de D y I
B	Acetona	Mezcla TA, 7 días	Blanco/amarillo, morfología desconocida, birrefringencia parcial; morfología desconocida, birrefringente	B
B	Cloruro de metileno	Mezcla TA, 7 días	Blanco/amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia parcial; morfología desconocida, birrefringente	B
B	EtOH:agua (4:1)	Enfriamiento lento, de ~63°C a temperatura ambiente, congelador X días	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringencia; morfología desconocida, birrefringencia parcial	F
	EtOH:agua (4:1)	Enfriamiento lento, de ~63°C a temperatura ambiente	Blanco, morfología desconocida, birrefringencia parcial; morfología desconocida, birrefringencia parcial; agujas delgadas, birrefringente	F
	EtOH:agua (4:1)	Enfriamiento lento, de ~63°C a temperatura ambiente, congelador 6 días	Blanco, morfología desconocida, birrefringencia parcial	F

Forma partida de	Disolvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
B	dioxano:agua (9:1)	Rueda rotatoria, 7 días	Amarillo claro o blanco palo, morfología desconocida, no birrefringente; morfología desconocida, birrefringente	B
B	metanol:acetona	Precipitación en frío, congelador X días	Blanco, agujas, birrefringencia; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Algo de H y B
	IPA:agua (24:1)	Mezcla, 1 día, ~60°C	Blanco/amarillento, morfología desconocida, no birrefringente; pequeñas agujas, birrefringente	B
	IPA:agua (24:1)	Mezcla, 7 días, ~60°C	Amarillo claro, agujas muy pequeñas; birrefringente; marrón claro, morfología desconocida, birrefringencia parcial; Amarillo claro, morfología desconocida, birrefringente parcial	B + cantidades minoritarias de H
	metanol:acetona	Precipitación en frío, congelador 11 días	Blanco, agujas, birrefringente; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Similar a H (menos el pico a $\sim 4^\circ 2\theta$, desplazamientos de pico)
A	Agua	Gel; FE usando nitrógeno	Amarillo claro, morfología desconocida, birrefringencia; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco cristalino
A	IPA/agua (24:1)	Mezcla, 1 día, ~60°C	Blanco, agujas, birrefringencia; morfología desconocida, birrefringencia parcial	Similar a H (desplazamientos de pico, picos perdidos)
	IPA/agua (24:1)	Mezcla, 2 días, ~60°C	Blanquecino, morfología desconocida, birrefringencia parcial	Poco ángulo (hombro 2θ)

Abreviaturas en la tabla: CC = enfriamiento súbita, CP = precipitación súbita, EtOAc = acetato de etilo, FE = evaporación rápida, IPA = isopropanol, MEK = metil etil cetona (2-butanona), RE = evaporación rotatoria, TA = temperatura ambiente, SC = enfriamiento lento, SE = evaporación lenta, THF = tetrahidrofurano, TFE = 2,2,2-trifluoroetanol.

5

6.6.2.6 Estudios sobre el estrés

Estudios de estrés de humedad

Forma partida de	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
------------------	-------------	--------------------	----------------

Forma partida de	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado XRPD
A	75% HR 4 días: 3,4% de ganancia de peso	Sólido blanco; partículas irregulares	D
A	75% HR 1 día: 4,2% de ganancia de peso 2 días: 3,8% de ganancia de peso 4 días: 3,8% de ganancia de peso	Sólido blanquecino; partículas irregulares	D
A	Estufa: 40°C 4 días: 3,0% de pérdida de peso	Sólido blanco; partículas irregulares	A + E
B	75% HR 1 día: 4,2% de ganancia de peso 2 días: 3,8% de ganancia de peso 4 días: 3,8% de ganancia de peso	Sólido amarillo claro; láminas pequeñas con	
A	Estufa: 40°C 4 días: 3,0% de pérdida de peso	Sólido blanco; partículas irregulares	A + E
B	75% HR 2 y 4 días: sin cambio de peso	Sólido amarillo claro, láminas pequeñas con birrefringencia y extinción	B
D	Estufa: 80°C, 3 días	Sólido amarillo claro, partículas irregulares	D
F	Estufa: 80°C, 3 días	Sólido blanquecino, fibras	Desordenado + F
Amorfo	75% HR, 3 días	Sólido blanco, partículas irregulares, 11,8% de ganancia de peso	Amorfo
Amorfo	Estufa: 40°C, 8 días	Sólido blanco, partículas irregulares	Amorfo

Abreviaturas en la Tabla: HR = humedad relativa

Estudios sobre el estrés mecánico que implican a formas de cristal que comprenden la sal de HCl del Compuesto BI

Forma partida de	Método	Resultado XRPD
Forma B	Compresión, ~ toneladas métricas, 1 min	B

Forma B	Moler con un mortero y mezclar, secar, 1 min	B
Forma B	Moler con un mortero y mezclar, acetona, 1 min	B
Forma B	Moler con un mortero y mezclar, agua, 1 min	B + pico pequeño a aprox. 3 °Θ
Forma B	Moler, secar, 10 min	B
Forma B	Moler, acetona, 10 min	B
Forma B	Moler, 2,2,2-trifluoroetanol, 10 min	B + pico grande a aprox. 3 °Θ
Forma B	Moler, agua, 10 min	B

6.6.2.7 Datos de solubilidad para las Formas A y B de la sal de HCl del Compuesto BI

Datos de Solubilidad de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto BI

Sistema disolvente	Temperatura (°C)	Solubilidad aproximada (ng/mL)
Acetona	Ambiente	< 2
Acetonitrilo (ACN)	Ambiente	< 2
2-Butanona	Ambiente	< 2
Diclorometano (DCM)	Ambiente	< 2
1,4-Dioxano	Ambiente	< 2
Acetato de etilo (EtOAc)	Ambiente	< 2
Etanol (EtOH)	Ambiente	1
Isopropanol (IPA)	Ambiente	< 2
Metanol (MeOH)	Ambiente	3
Nitrometano	Ambiente	< 2
Tetrahidrofurano (THF)	Ambiente	< 2
Trifluoroetanol (TFE)	Ambiente	> 72
Trifluorotolueno (TFT)	Ambiente	< 2
Agua	Ambiente	36 ^a
ACN/agua (1:1)	60°C	≥ 110
Etanol/agua (24:1)	60°C	< 2
Etanol/agua (4:1)	60°C	≥ 39
Isopropanol/agua (24:1)	60°C	< 2

- 5 ^aCiertas muestras formaron un gel tras la adición de agua; la solubilidad real puede diferir sustancialmente del valor reportado.

Datos de solubilidad para la Forma B de la sal de HCl del Compuesto BI

ES 2 573 292 T3

Sistema disolvente	Temperatura (°C)	Solubilidad aproximada (ng/mL)
Acetona	Ambiente	< 1
Acetonitrilo	Ambiente	< 1
2-Butanona (MEK)	Ambiente	< 1
Diclorometano	Ambiente	< 1
p-Dioxano	Ambiente	< 1
Etanol	Ambiente	< 1
Acetato de etilo	Ambiente	< 1
Isopropanol (IPA)	Ambiente	< 1
Metanol	Ambiente	1
Nitrometano	Ambiente	< 1
Tetrahidrofurano	Ambiente	< 1
2,2,2-Trifluoroetanol	Ambiente	52
Trifluorotolueno	Ambiente	< 1
Agua	Ambiente	1
Acetona/agua 50:50	Ambiente	13
Acetonitrilo/agua 50:50	Ambiente	51
p-Dioxano/agua 50:50	Ambiente	6
Etanol/agua 50:50	Ambiente	13
Isopropanol/agua 20:80	Ambiente	5
Tetrahidrofurano/agua 50:50	Ambiente	24
Acetona	54	< 1
Acetonitrilo	60	< 1
2-Butanona (MEK)	62	< 1
p-Dioxano	63	< 1
Etanol	60	< 2
Isopropanol	63	< 1
Metanol	62	2
Nitrometano	64	< 1
Tetrahidrofurano	64	< 1
2,2,2-Trifluoroetanol	67	53
Agua	68	< 3
Dioxano/agua 50:50	62	23
Isopropanol/agua 20:80	62	54

6.6.2.8 Datos de caracterización de formas sólidas que comprenden la sal de HCl del Compuesto BI

Forma sólida	Técnica analítica	Resultados
A	XRPD	Véase Fig. 8
A	DSC	Endotermia a ~77, ~143, ~190, ~242 y ~272°C
A	TGA	~5,2% de pérdida de peso hasta ~95°C
A	TGIR-TGA	~6,1% de pérdida de peso hasta ~90°C, volatilización de THF ~6,2% de pérdida de peso desde ~90°C a ~200°C, pérdida de HCl ~9,0% de pérdida de peso desde ~200°C a ~250°C, pérdida de HCl + descomposición
A	TGIR-IR	Volatilización de THF (~100°C), pérdida de HCl y descomposición (> ~200°C)
A	RMN	Correspondiente con la estructura del Compuesto BI HCl, disolvente THF (~1,76 y ~3,60 ppm)
A	Balanza de humedad	~3,9% de pérdida de peso en el equilibrio a 5% de HR ~16,7% de ganancia de peso de 5 a 95% de HR, correspondiente a 6,5 moles de agua. ~16,6% de pérdida de peso de 95 a 5% de HR.
A	XRPD Balanza post-humedad	Forma D
B	XRPD	Véase Fig. 13
B	DSC	Endotermias con señal máxima a ~58, ~178 y ~284°C (temperatura de inicio a 260°C)
B	TGA	~1,0% de pérdida de peso hasta ~200°C ~41,8% de pérdida de peso desde ~200°C hasta ~347°C
B	Balanza de humedad	~3,6% de ganancia de peso, correspondiente a ~1,2 moles de agua desde ~5 hasta ~95% de HR, ~3,2% de pérdida de peso desde ~95 hasta ~5% de HR
B	XRPD Balanza post-humedad	Forma B
B	RMN	Estructura intacta del Compuesto BI HCl, desplazamiento de pico, metanol residual (~3,17 ppm)
B (lote 2)	XRPD	Véase Fig. 13
B (lote 2)	DSC	Endotermias con señal máxima a ~56, ~285°C (temperatura de inicio a ~259°C)
B (lote 2)	TGIR-TGA	~1,0% de pérdida de peso hasta ~200°C, volatilización de agua ~32,4% de pérdida de peso desde ~200°C a ~300°C, pérdida de HCl y descomposición
B (lote 2)	TGIR-IR	Volatilización de agua (~80°C) pérdida de HCl y descomposición (> ~200°C)

Forma sólida	Técnica analítica	Resultados
B (lote 3)	XRPD	Véase Fig. 13
B (lote 3)	DSC	Endotermia con señal máxima a ~64, ~288°C (temperatura de inicio a ~260°C)
D	XRPD	Véase Fig. 23
D	DSC	Endotermias a ~62, ~228, ~268°C
D	TGA	~4,1% de pérdida de peso hasta ~100°C
E	XRPD	Véase Fig. 26
E	DSC	Endotermias a ~82, ~240 y ~269°C
E	TGA	Pérdida de peso en cuatro pasos hasta ~300°C, ~2,6% de pérdida de peso hasta ~85°C
F	XRPD	Véase Fig. 29
F	DSC	Endotermias a ~85, ~237 y ~272°C
F	TGA	Pérdida de peso en cuatro pasos, 4,6% de pérdida de peso hasta ~110°C
G	XRPD	Véase Fig. 32
G	DSC	Endotermias a ~67, ~115, ~241 y ~267°C
G	TGA	~13,7% de pérdida de peso hasta ~85°C
H	XRPD	Véase Fig. 35
H	DSC	Endotermias a ~86, ~178, ~248, y ~273°C
H	TGA	~2,7% de pérdida de peso hasta ~150°C, ~5,3% de pérdida de peso desde ~150°C a ~200°C
Amorfo	XRPD	Véase Fig. 45
Amorfo	MDSC	Tg no observada

6.6.3 Formas sólidas de la sal de HBr del Compuesto BI

5 La Forma A de la sal de HBr del compuesto BI se formó suspendiendo una mezcla 2,5:1 de ácido bromhídrico:Compuesto BI en un sistema disolvente de metanol/agua, en el que el agua era un componente minoritario. La reacción se mezcló a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos, y la Forma A de la sal de HBr se aisló. El material de la Forma A de HBr era un sólido blanco, que aparecía por microscopía óptica que eran fibras con birrefringencia y extinción. El ¹H RMN indicó que la estructura del Compuesto BI original estaba intacta. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El sólido blanco aislado no era deliquescente tras el almacenamiento a 75% de humedad relativa durante 4 días. Los datos de XRPD y ¹H RMN para la Forma A de la sal de HBr del Compuesto BI se proporcionan en la figura 47 y la fig. 48.

6.6.4 Formas sólidas de la sal de sulfato del Compuesto BI

15 La Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se formó mediante precipitación súbita de una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico:Compuesto BI en un sistema disolvente de agua/acetronitrilo/dioxano. El material de sulfato de la forma A aislada apareció como un sólido rosa que comprendía trozos. El material era cristalino como se observó por XRPD. Los datos de XRPD de la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto BI se proporciona en la figura 49.

La Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se formó suspendiendo una mezcla 1,5:1 de ácido sulfúrico:Compuesto BI en agua. La reacción se suspendió a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos, y se aisló la Forma B de la sal de sulfato. El material de sulfato de la Forma B aislado apareció como un sólido de color blanquecino que comprendía partículas irregulares con un poco de birrefringencia. El material era

cristalino como se observó por XRPD. Los datos de XRPD para la Forma B de la sal de sulfato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 49.

5 La Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se formó suspendiendo una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico:Compuesto BI en un sistema disolvente que comprendía metanol, acetonitrilo, acetona y agua, en la que el agua era un componente minoritario. La reacción se mezcló durante aproximadamente 17 días, y la Forma C de la sal de sulfato fue aislada. El material de sulfato de la Forma C aislada apareció como un sólido rosa que comprende trozos con cierta birrefringencia. El material fue cristalino como se observó por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del compuesto BI original estaba intacta. El sólido aislado no fue deliquescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 7 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN para la Forma C de la sal de sulfato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 49 y la fig. 50.

6.6.5 Formas sólidas de la sal de mesilato del Compuesto BI

15 La Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla de 1,2:1 de ácido metanosulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de mesilato de la Forma A apareció como un sólido de color blanquecino que comprendía partículas irregulares con un poco de birrefringencia y extinción, y trozos. El material era cristalino como se observó por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del compuesto BI original estaba intacta y la integración de un pico a aproximadamente 2,34 ppm, asignada al ácido metanosulfónico, indicó aproximadamente 1 equivalente molar de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no fue deliquescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 5 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN para la Forma A de la sal de mesilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 51 y la fig. 52.

20 La Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 2,2:1 de ácido metanosulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de mesilato de la Forma B aislado aparecía como un sólido blanco que comprende partículas pequeñas con un poco de birrefringencia y extinción. El material era cristalino como se observa por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del Compuesto B1 original estaba intacta y la integración de un pico a aproximadamente 2,34 ppm, asignada a ácido metanosulfónico, indicó aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era deliquescente tras el almacenamiento a 75% de humedad relativa durante 4 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN para la Forma B de la sal de mesilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 51 y la fig. 53.

6.6.6 Las formas sólidas de la sal de esilato del Compuesto BI

30 La Forma A de la sal de esilato del Compuesto BI se formó por precipitación súbita de una mezcla 1:1 del ácido etanosulfónico:Compuesto BI en un sistema disolvente de metanol/éter. El material de mesilato de la Forma A aislado aparecía como un sólido blanco que comprendía trozos. El material era cristalino como se observa por XRPD. Los datos de XRPD de la Forma A de la sal de esilato del Compuesto BI se proporciona en la figura 54.

35 La Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se formó por evaporación rápida de una mezcla 1:1 de ácido etanosulfónico:Compuesto BI en un sistema disolvente de metanol/éter. El material de esilato de la Forma B aislado aparecía como un sólido de color amarillo claro de fibras que comprendía con birrefringencia y extinción. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del Compuesto BI original estaba intacta y la integración de picos a aproximadamente 1,07 y aproximadamente 2,41 ppm, asignada al ácido etanosulfónico, indicó aproximadamente 1 equivalente molar de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era deliquescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 7 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN para la Forma B de la sal de esilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 54 y la fig. 55.

40 La Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 2,5:1 de ácido etanosulfónico:Compuesto BI en un sistema disolvente de metanol. El material de esilato de la Forma C aislado que aparecía como un sólido blanco que comprendía fibras y partículas pequeñas con un poco de birrefringencia y extinción. El material era cristalino como se observaba por XRPD. Los datos de XRPD de la Forma C de la sal de esilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 54.

6.6.7 Formas sólidas de la sal de edisilato del Compuesto BI

50 La Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 1,5:1 ácido etanodisulfónico:Compuesto BI en un sistema disolvente de metanol/éter. El material de edisilato de la forma A aislado aparecía como un sólido de color blanquecino que comprende trozos y partículas irregulares con cierta birrefringencia. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del compuesto BI original estaba intacta y la integración de un pico a aproximadamente 2,69 ppm, asignada al ácido etanodisulfónico, indicó aproximadamente 1 equivalente molar de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era deliquescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 7 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN para la Forma A de la sal de edisilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 56 y en la fig. 57.

55 6.6.8 Formas sólidas de la sal de besilato del Compuesto BI

La Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 1:1 de ácido bencenosulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de besilato de la forma A aislado aparecía como un sólido que comprendía partículas irregulares de color blanco con un poco de birrefringencia y extinción. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del Compuesto BI original estaba intacta y la integración de picos a aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,6 ppm, asignada al ácido bencenosulfónico, indicó aproximadamente 1 equivalente molar de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era delicuescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 3 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN para la Forma A de la sal de besilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 58 y en la fig. 59.

La Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 2,5:1 de ácido bencenosulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de besilato de la Forma B aislado aparecía como un sólido que comprendía partículas irregulares de color blanco con un poco de birrefringencia y extinción. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del Compuesto BI original estaba intacta y la integración de picos a aproximadamente 7,3 y 7,6 ppm, asignada al ácido bencenosulfónico, indicó aproximadamente 1,6 equivalentes molares del ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era delicuescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 7 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN para la Forma B de la sal de besilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 58 y en la fig. 60.

6.6.9 Formas sólidas de la sal de tosilato del Compuesto BI

La Forma A de la sal de tosilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 1:1 de ácido toluenosulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de tosilato de la Forma A aparecía como un sólido blanco que comprendía trozos. El material era cristalino como se observaba por XRPD. Los datos de XRPD de la Forma A de la sal de tosilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 61.

La Forma B de la sal de tosilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 1,5:1 de ácido toluenosulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de tosilato de la Forma B aislado aparecía como un sólido que comprendía partículas irregulares blancas y trozos. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del compuesto BI original estaba intacta y la integración de picos a aproximadamente 2,29, 7,11 y 7,48 ppm, asignada al ácido toluenosulfónico, indicó aproximadamente 1 equivalente molar de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era delicuescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 5 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN de la Forma B de la sal de tosilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 61 y en la fig. 62.

La Forma C de la sal de tosilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 2,5:1 de ácido toluenosulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de tosilato de la Forma C aislado aparecía como un sólido blanco que comprendía partículas irregulares y trozos. El material era cristalino como se observaba por XRPD. Los datos de XRPD de la Forma C de la sal de tosilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 61.

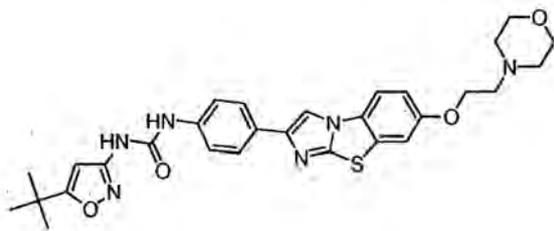
6.6.10 Formas sólidas de la sal de napsilato del Compuesto BI

La Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 1,5:1 de ácido naftaleno-2-sulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de napsilato de la Forma A aislado aparecía como un sólido blanco que comprendía trozos. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del Compuesto BI original estaba intacta y la integración de un pico a aproximadamente 8,14 ppm, asignada al ácido naftaleno-2-sulfónico, indicó aproximadamente 1 equivalente molar de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era delicuescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 7 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN de la Forma A de la sal de napsilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 63 y en la fig. 64.

La Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se formó por enfriamiento súbito de una mezcla 2,5:1 de ácido naftaleno-2-sulfónico:Compuesto BI en metanol. El material de napsilato de la Forma B aislado aparecía como un sólido blanquecino que comprendía partículas granulares. El material era cristalino como se observaba por XRPD. El ^1H RMN indicó que la estructura del compuesto BI original estaba intacta y la integración de un pico a aproximadamente 8,14 ppm, asignada al ácido naftaleno-2-sulfónico, indicó aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido por mol del Compuesto BI. El sólido aislado no era delicuescente tras el almacenamiento a 75% de HR durante 7 días. Los datos de XRPD y ^1H RMN de la Forma B de la sal de napsilato del Compuesto BI se proporcionan en la figura 63 y en la fig. 65.

REIVINDICACIONES

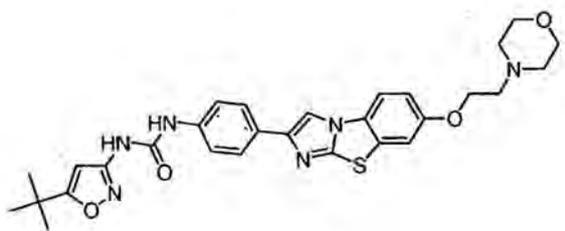
1. Una forma sólida que comprende una sal del compuesto de fórmula (I):



(I).

en el que la sal se selecciona de entre el grupo que consiste en: sales de bromhidrato, besilato, esilato, edisilato, mesilato, napsilato, sulfato y tosilato.

2. Una forma sólida que comprende una sal de bis-HCl del compuesto de fórmula (I):



(I).

3. La forma sólida de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además disolvente o que comprende además agua.

4. La forma sólida de la reivindicación 2, que está sustancialmente libre de disolvente o que está sustancialmente libre de agua o que es anhidra.

5. La forma sólida de la reivindicación 2 que es la forma cristalina de la Forma B de la sal de bis-HCl del compuesto de fórmula (I); que tiene un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 6,98; 10,7; 20,82 y 27,6 °2 θ cuando se analiza utilizando radiación de cobre K α , que comprende opcionalmente además picos a aproximadamente 15,78; 18,48; 22,62 y 27,08 °2 θ cuando se analiza utilizando radiación de cobre K α , que comprende opcionalmente además picos a aproximadamente 13,04; 18,8; 24,38 y 26,16 °2 θ cuando se analiza utilizando radiación de cobre K α .

6. La forma sólida de la reivindicación 2 que tiene un patrón de XRPD que coincide con los patrones de XRPD presentados en la Figura 13a; o

que tiene un patrón de XRPD que coincide con el patrón de XRPD presentado en la figura 13b; o

que tiene un termograma de DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 260°C; o

que tiene parámetros de celda unitaria de acuerdo con los siguientes parámetros de celda unitaria aproximados: a = 15,6089 Å, b = 11,9443 Å, c = 16,9448 Å, β = 101,249°, V = 3098,5 Å³ y Z = 4; o

que es físicamente estable a aproximadamente 75% de humedad relativa a aproximadamente la temperatura ambiente.

7. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 que es sustancialmente pura; o

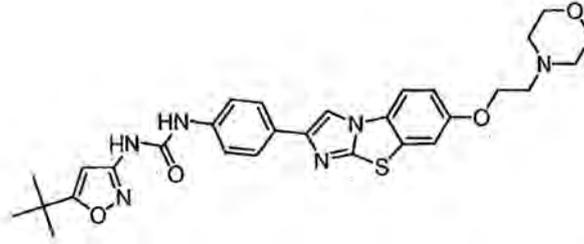
que está sustancialmente libre de impurezas químicas; o

que está sustancialmente libre de impurezas físicas.

8. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

9. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 para uso en el tratamiento de un carcinoma, un sarcoma, leucemia, mieloma, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad infecciosa.

10. Una forma amorfa que comprende el compuesto de la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

DMSO-d6 con TMS, 1H RMN, referido a TMS a 0,0 ppm

Fecha de adquisición: 9 de marzo de 2006
Disolvente: DMSO
Temperatura ambiente
Velocidad de rotación: 20 Hz
Secuencia de pulso: z2pμl
Retraso de relajación: 5000 s
Anchura de pulso: 8,4 s (90,0 grados)
Tiempo de adquisición: 2500 s
Anchura espectral: 6400,0 Hz (16008 ppm)
40 exploraciones
Puntos adquiridos: 32000
Núcleo observado: H1 (399.8031461 MHz)
PROCESAMIENTO DE LOS DATOS
Ampliación de la línea: 0,2 Hz
Tamaño FT: 65536



FIG.1

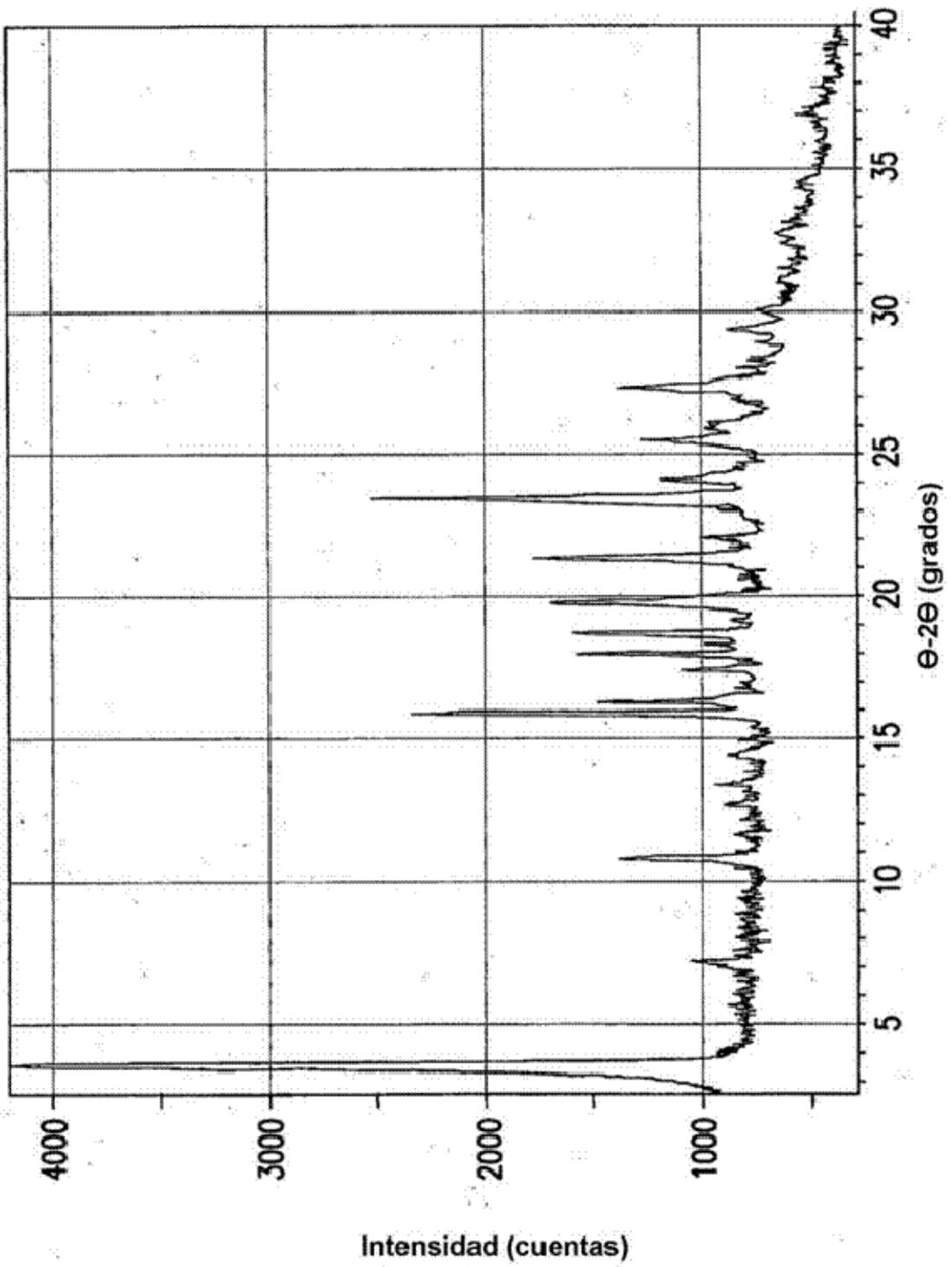


FIG.2

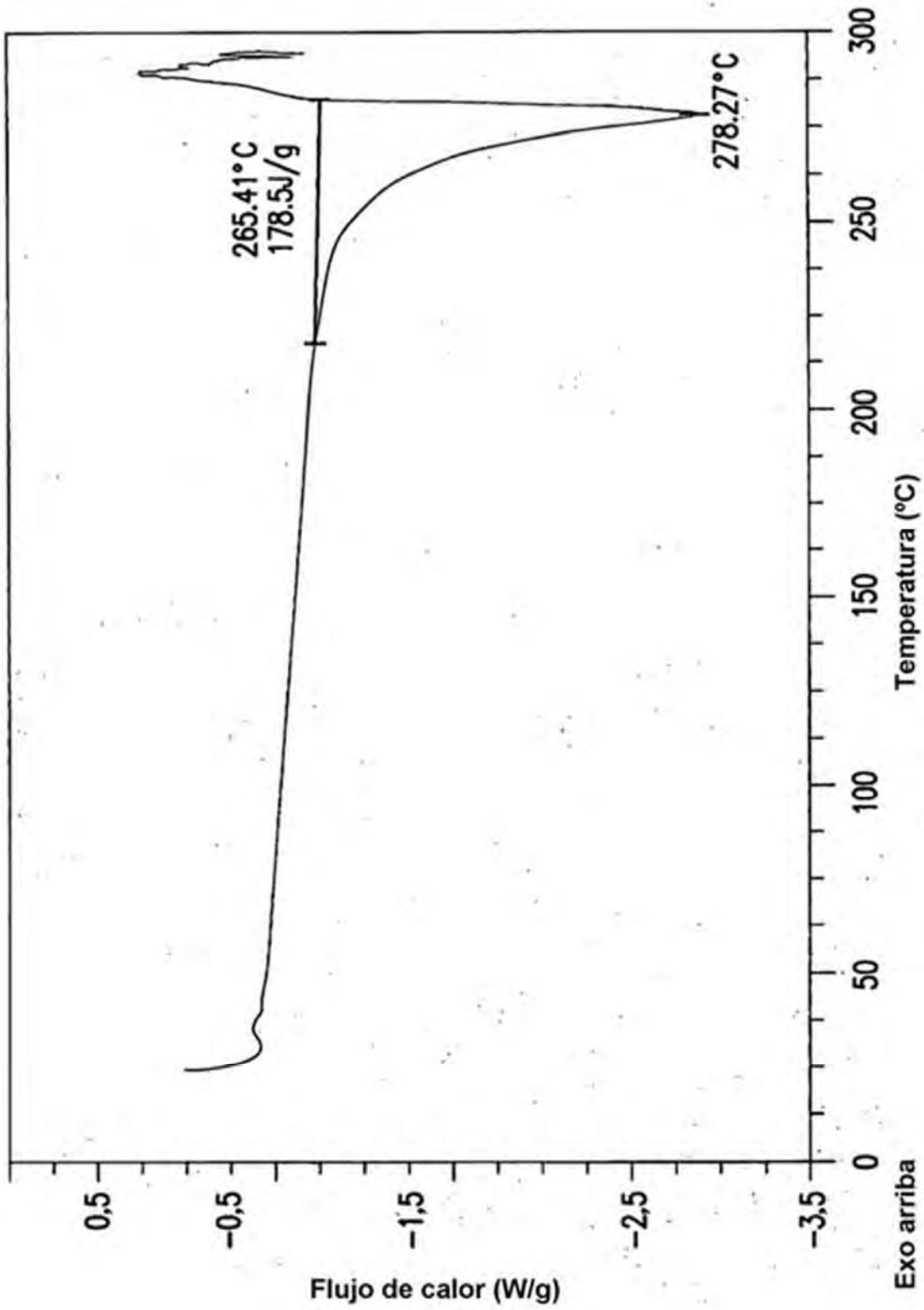


FIG.3

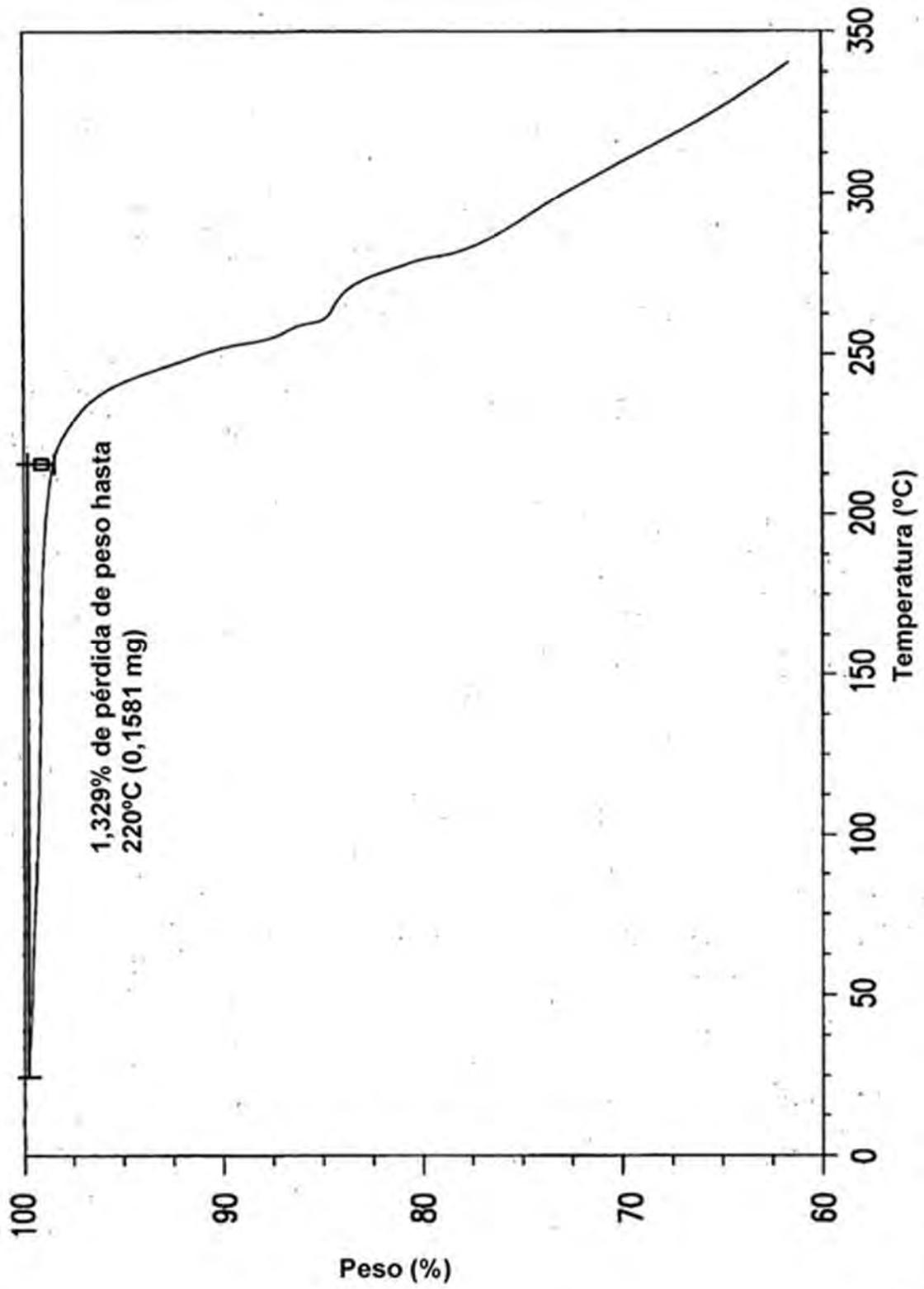


FIG.4

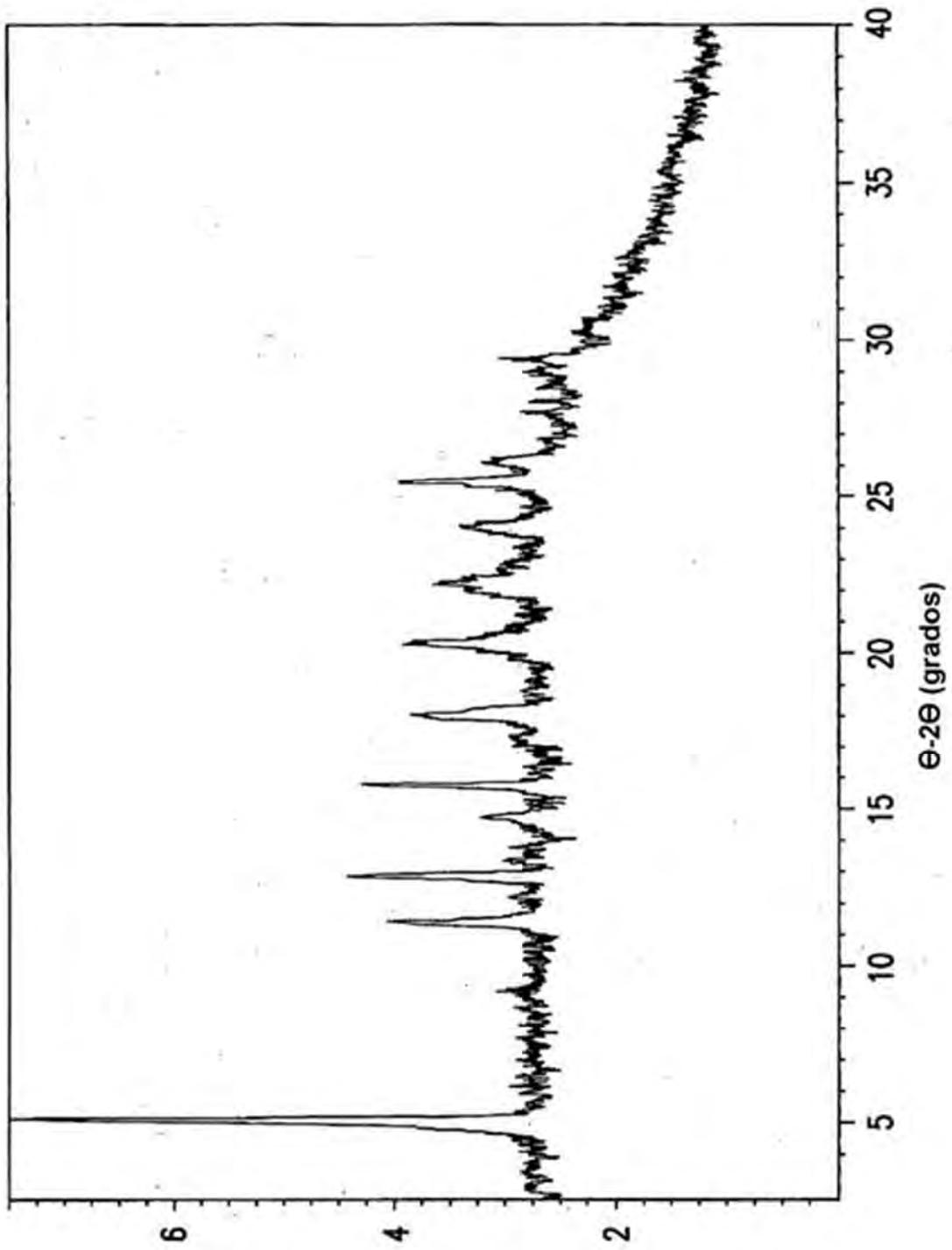


FIG.5

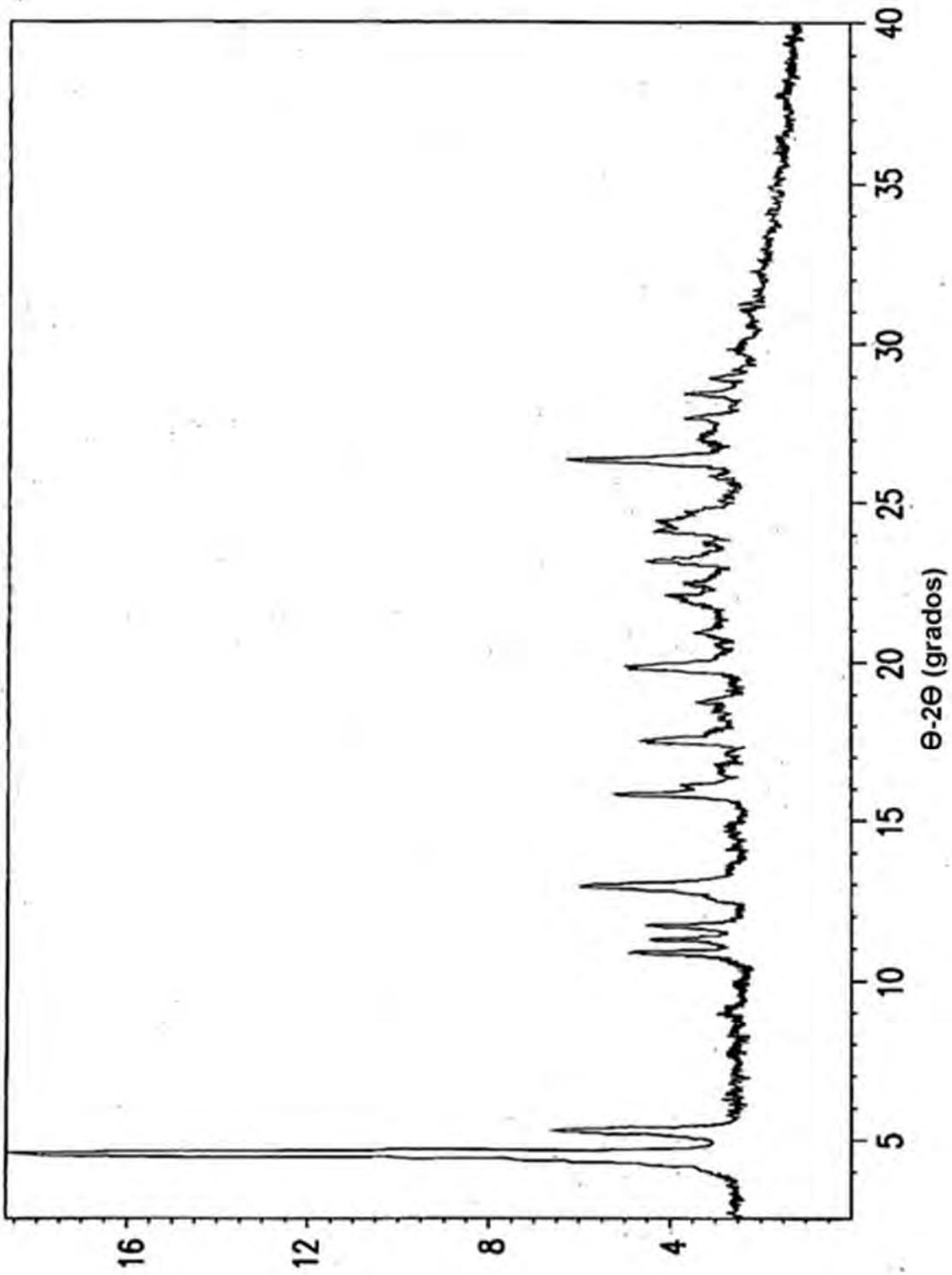


FIG.6

DMSO-d6 con TMS, 1H RMN, referido a TMS a 0,0 ppm

Disolvente: DMSO
Temperatura ambiente
Velocidad de rotación: 20 Hz
Secuencia de pulso: z2pμl
Retraso de relajación: 5000 s
Anchura de pulso: 8,4 s (90,0 grados)
Tiempo de adquisición: 2500 s
Anchura espectral: 6400,0 Hz (16008 ppm)
40 exploraciones
Puntos adquiridos: 32000
Núcleo observado: H1 (399.8031461 MHz)
PROCESAMIENTO DE LOS DATOS
Ampliación de la línea: 0,2 Hz
Tamaño FT: 65536

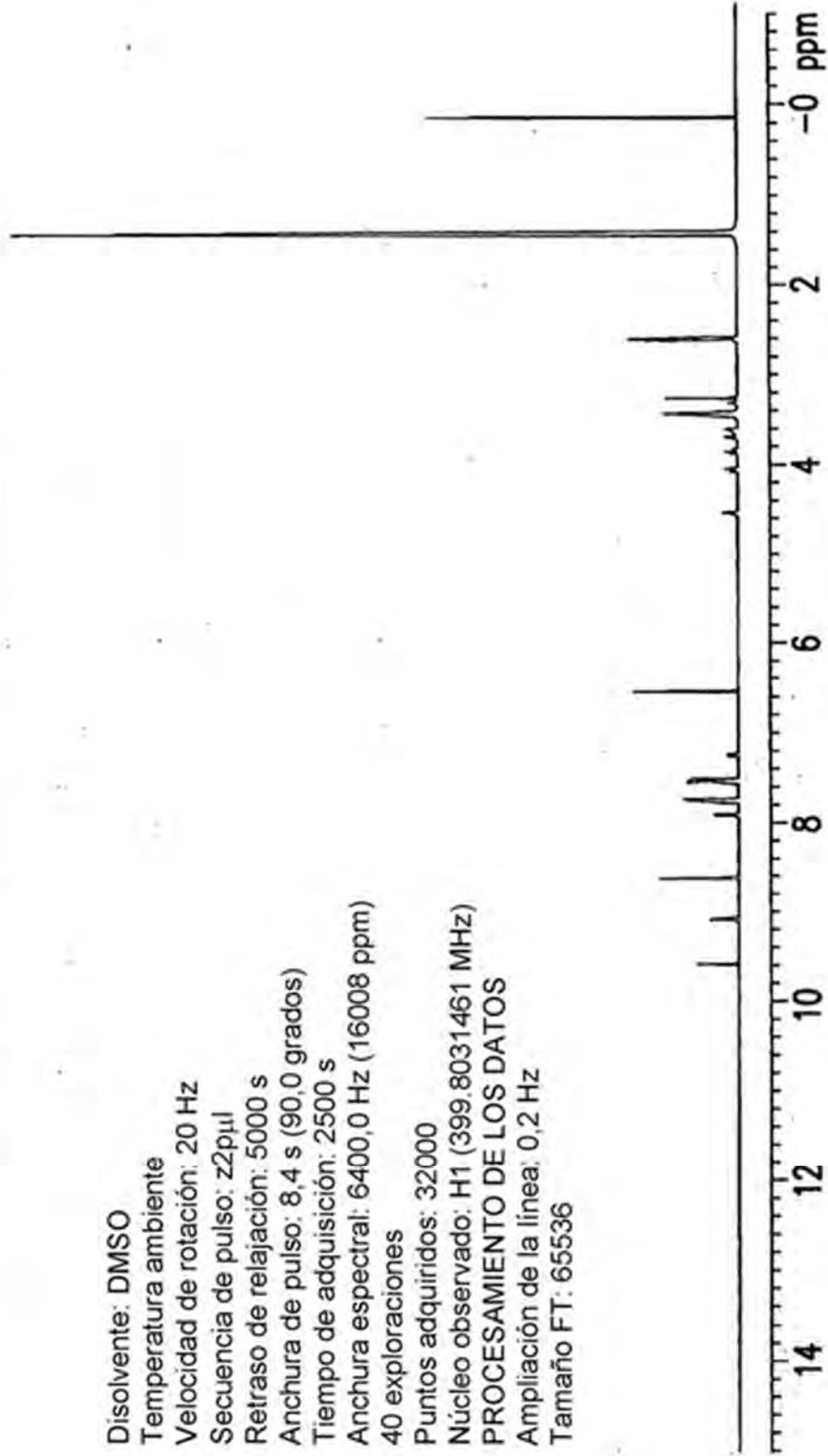


FIG.7

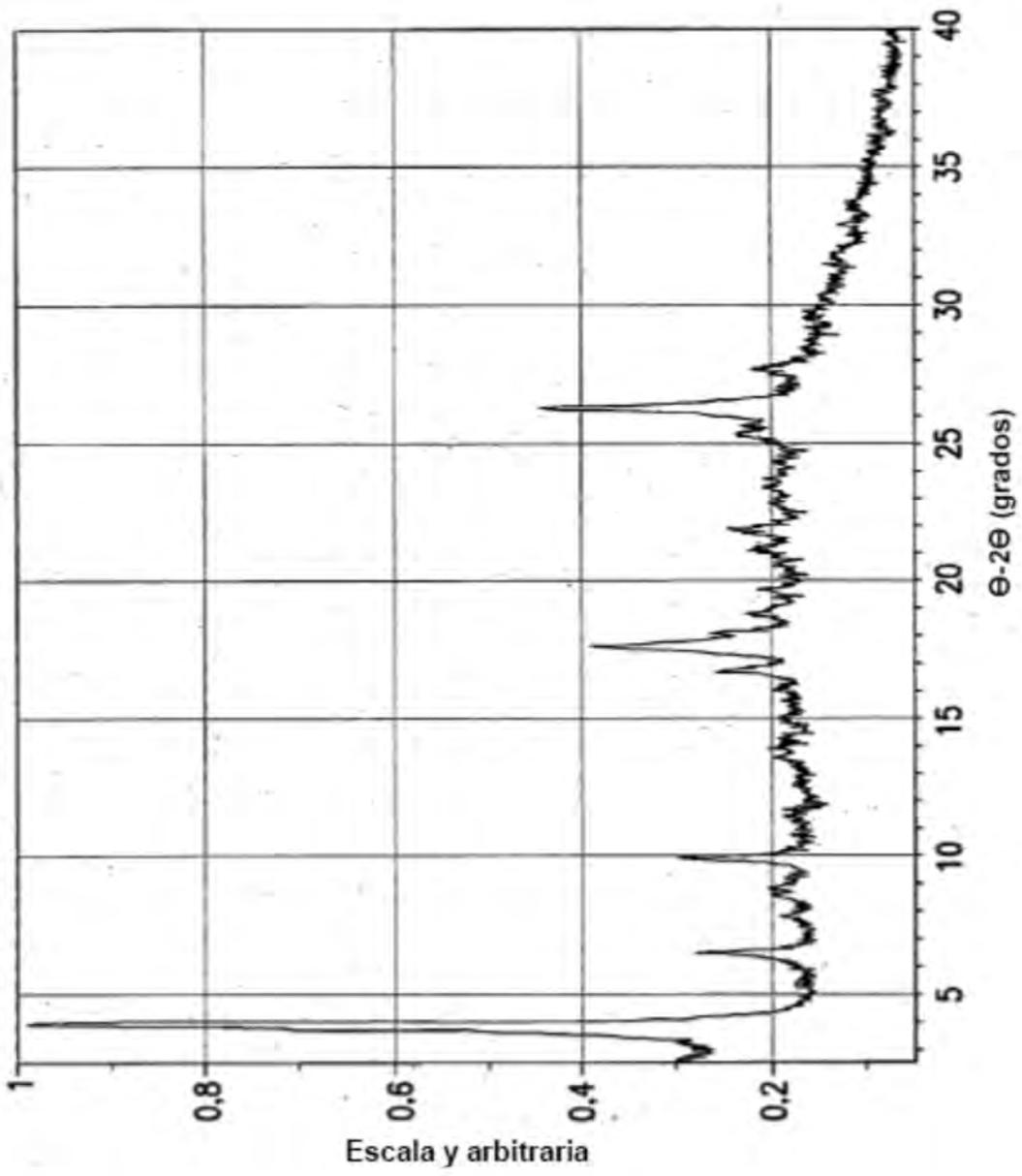


FIG.8

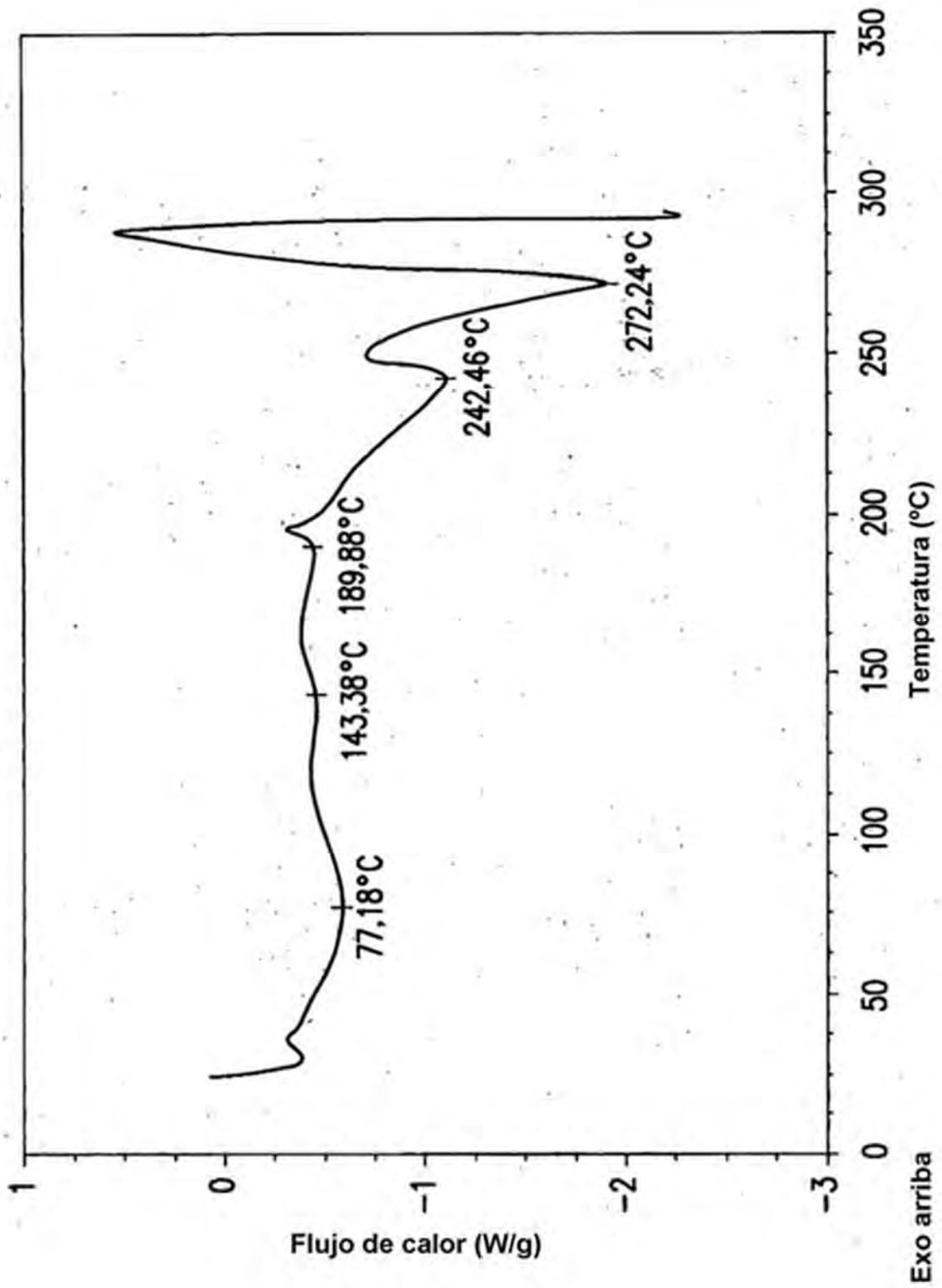


FIG.9

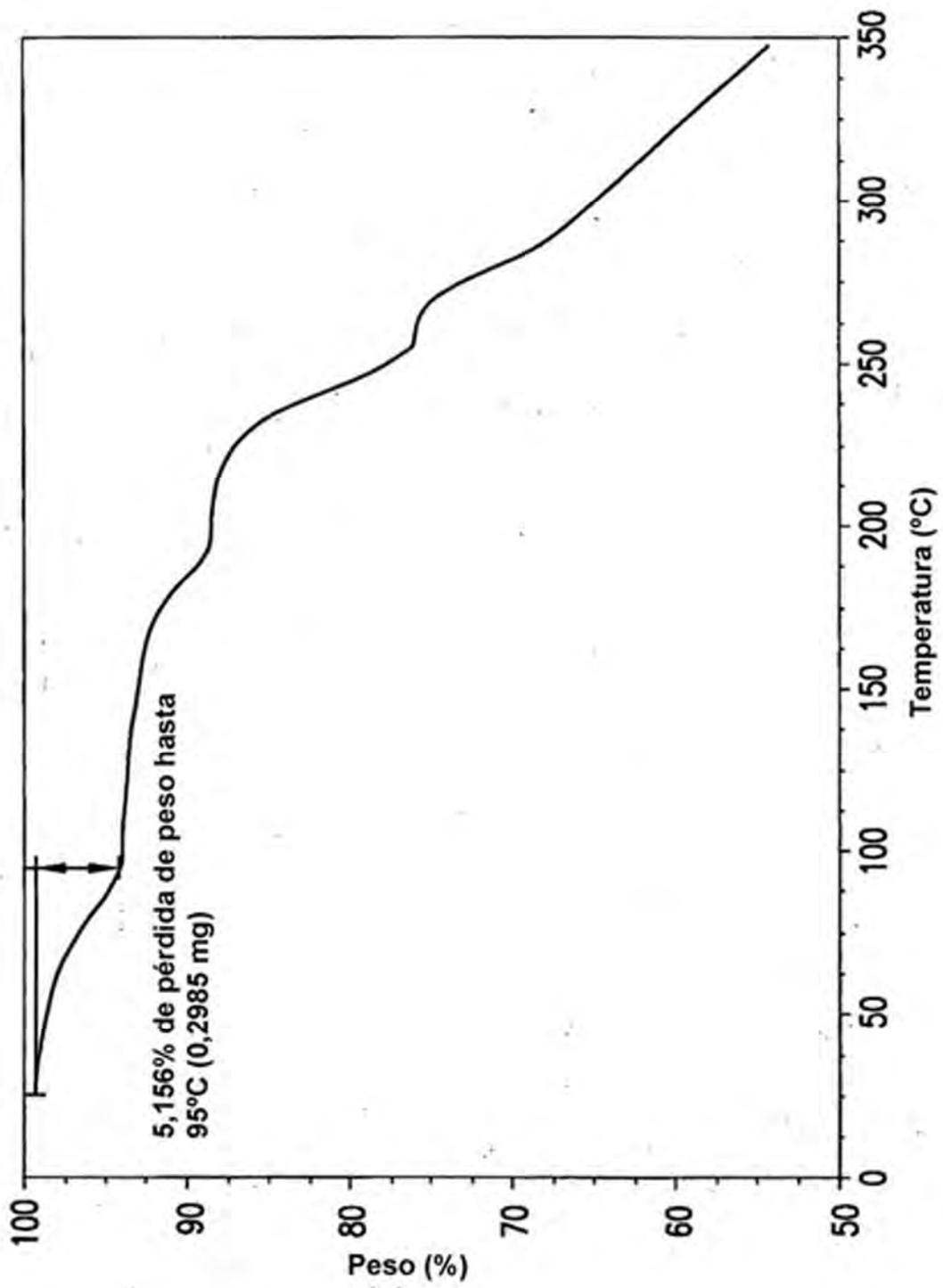


FIG.10

DMSO-d6 con TMS, 1H RMN, referido a TMS a 0,0 ppm

Disolvente: DMSO
Temperatura ambiente
Velocidad de rotación: 20 Hz
Secuencia de pulso: z2pμl
Retraso de relajación: 5000 s.
Anchura de pulso: 8,4 s (90,0 grados)
Tiempo de adquisición: 2500 s
Anchura espectral: 6400,0 Hz (16008 ppm)
40 exploraciones
Puntos adquiridos: 32000
Núcleo observado: H1 (399.8031461 MHz)
PROCESAMIENTO DE LOS DATOS
Ampliación de la línea: 0,2 Hz
Tamaño FT: 65536

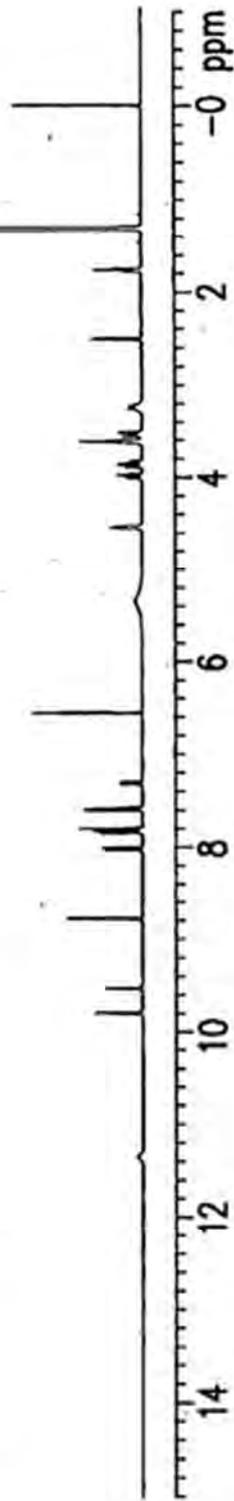


FIG.11

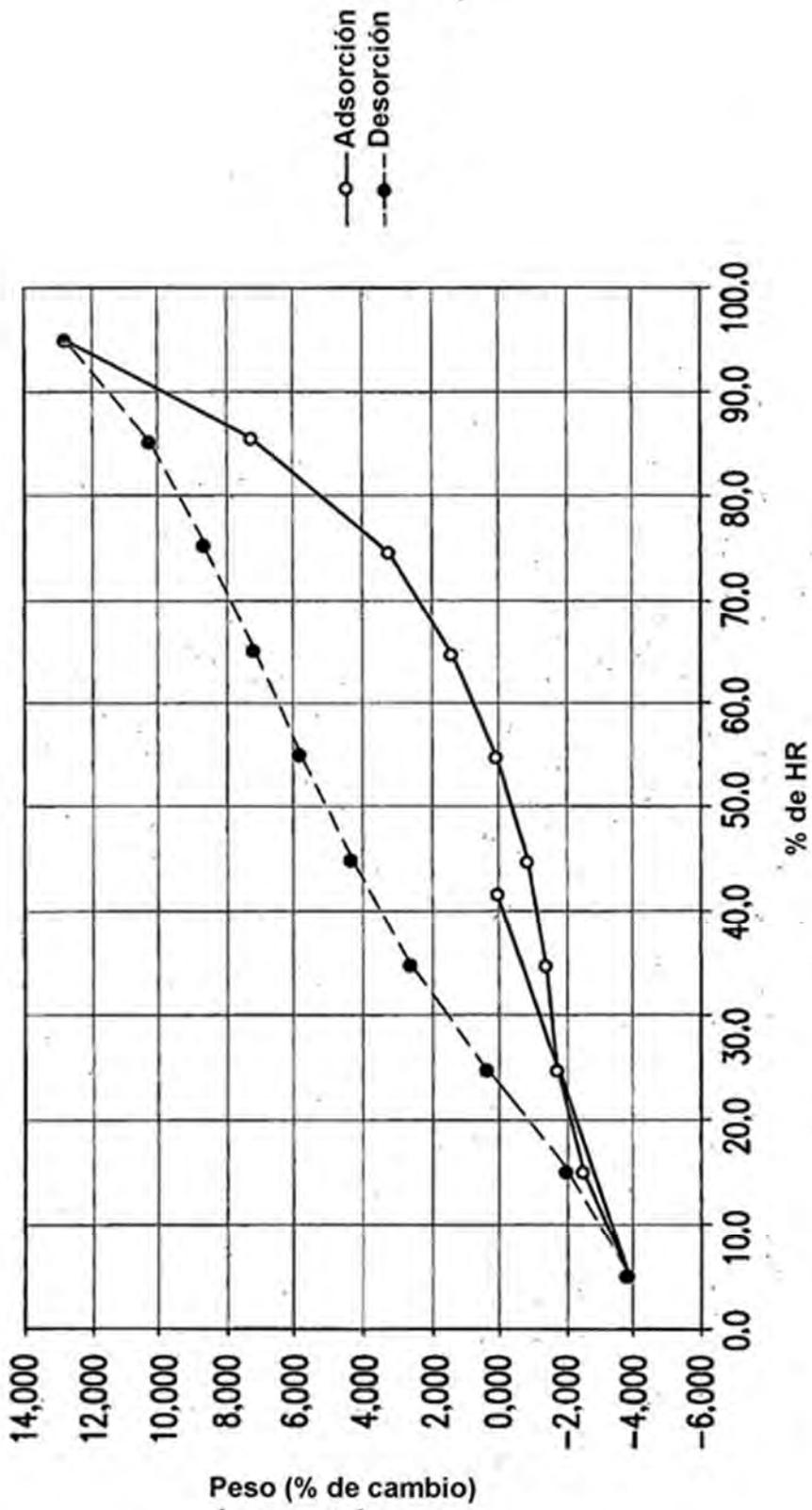


FIG.12

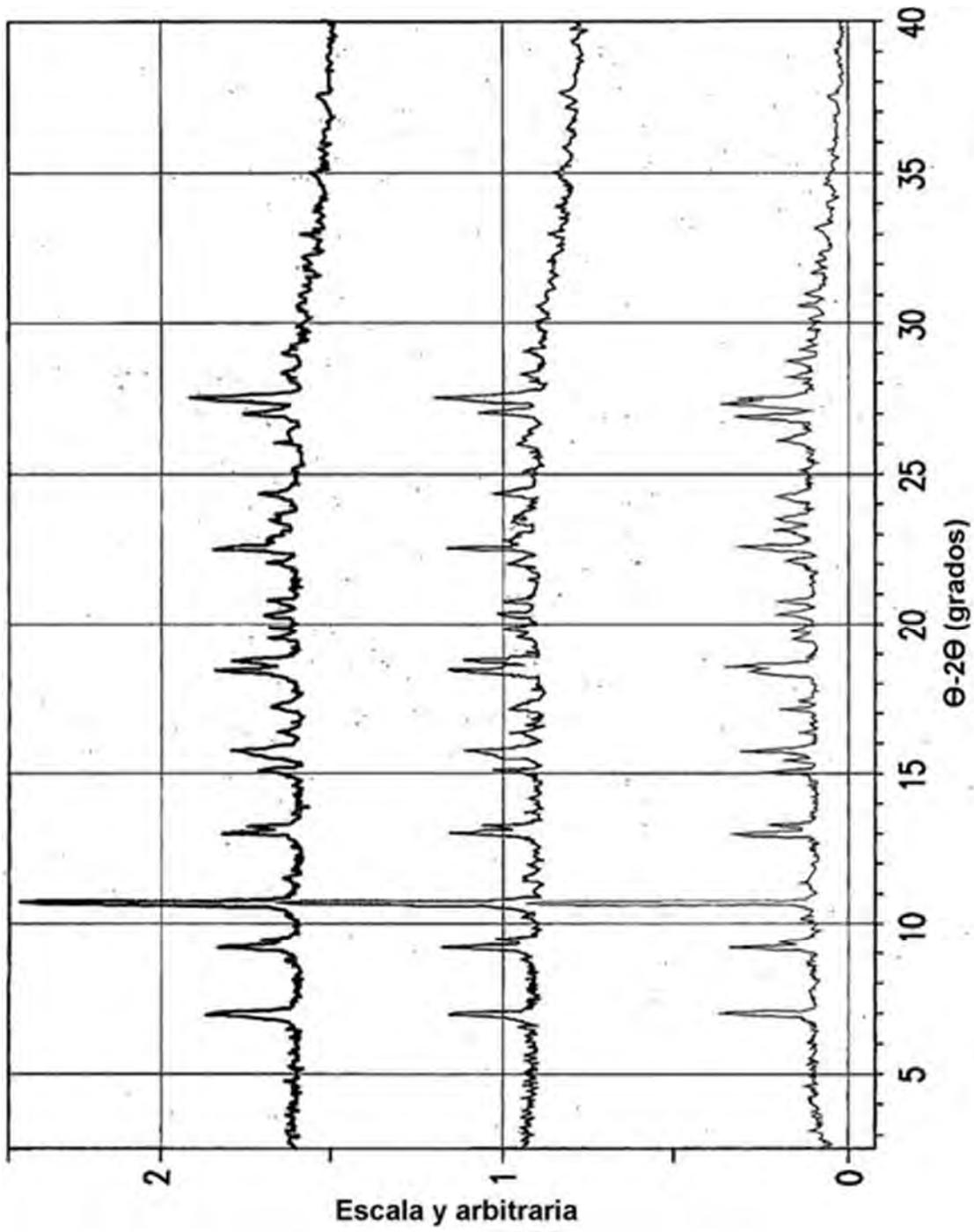


FIG.13a

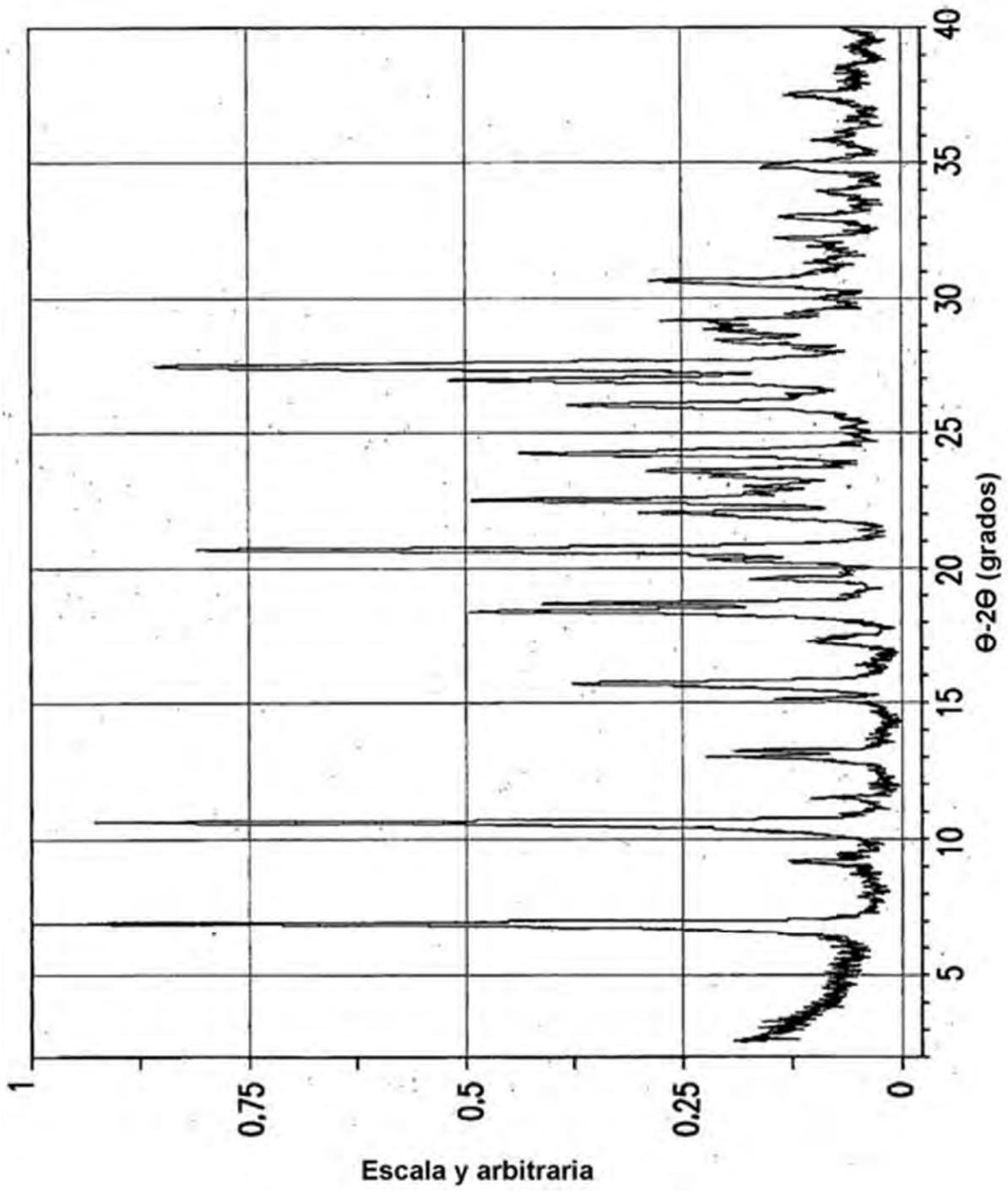


FIG. 13b

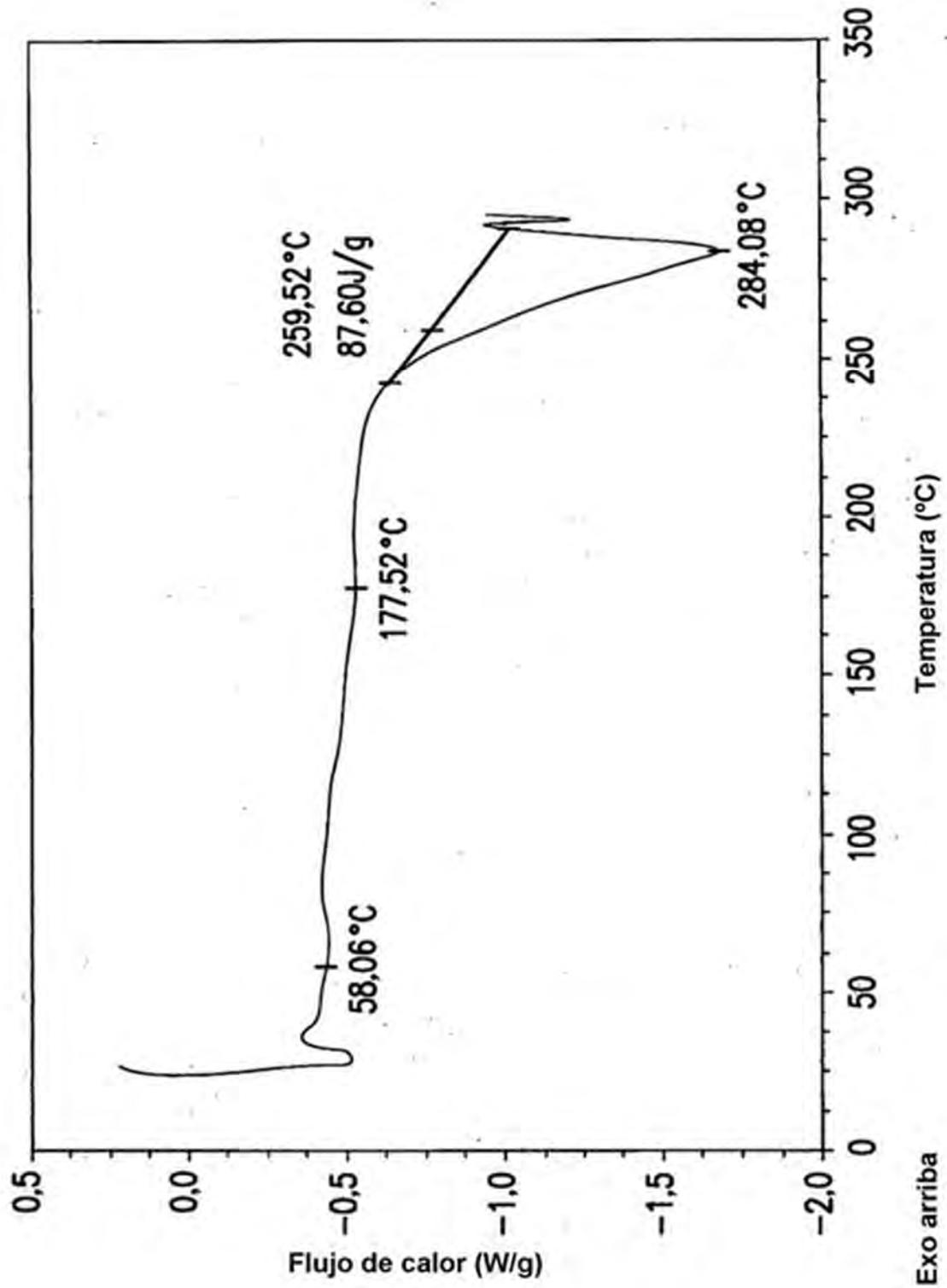


FIG.14

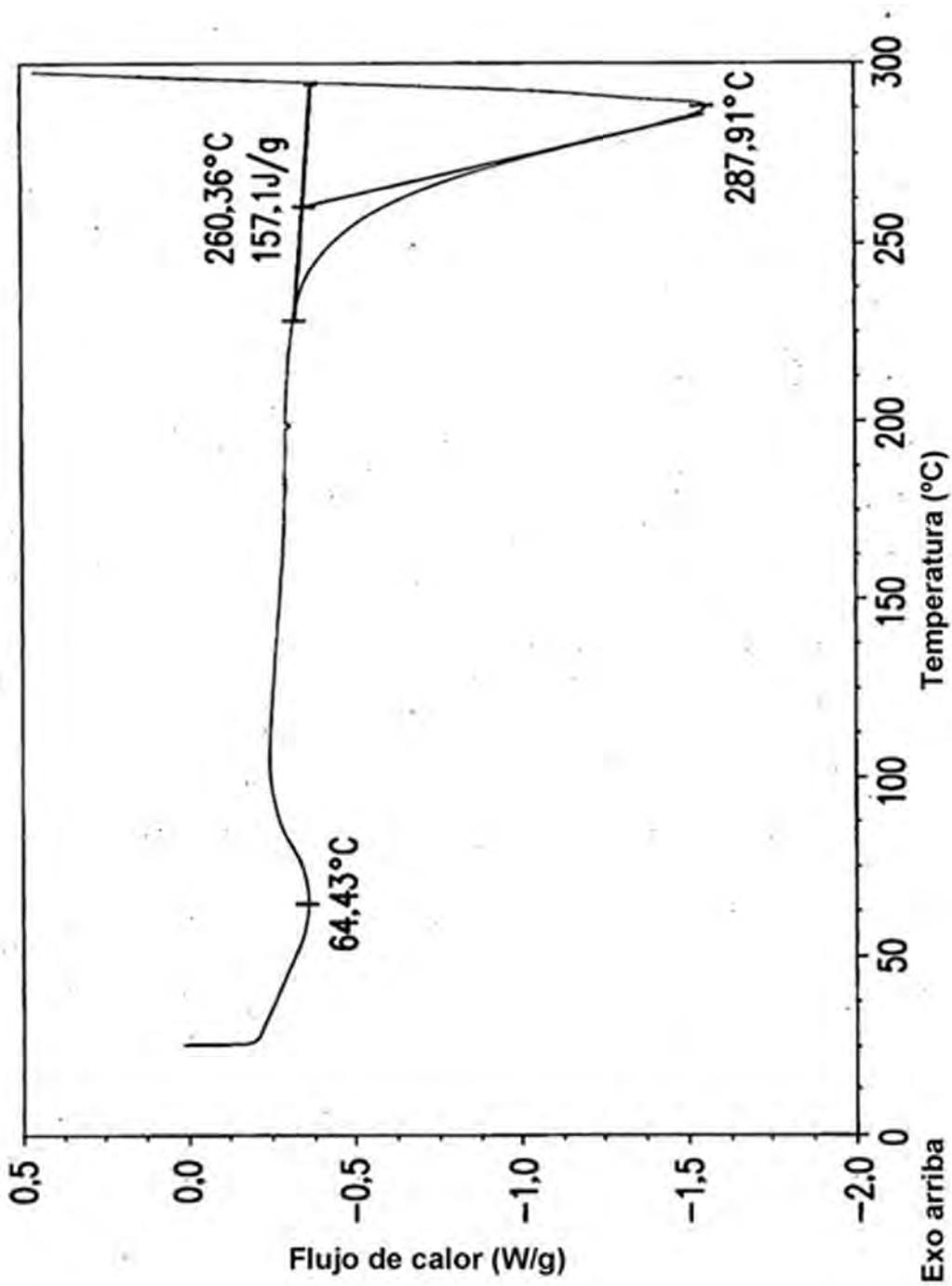


FIG.15

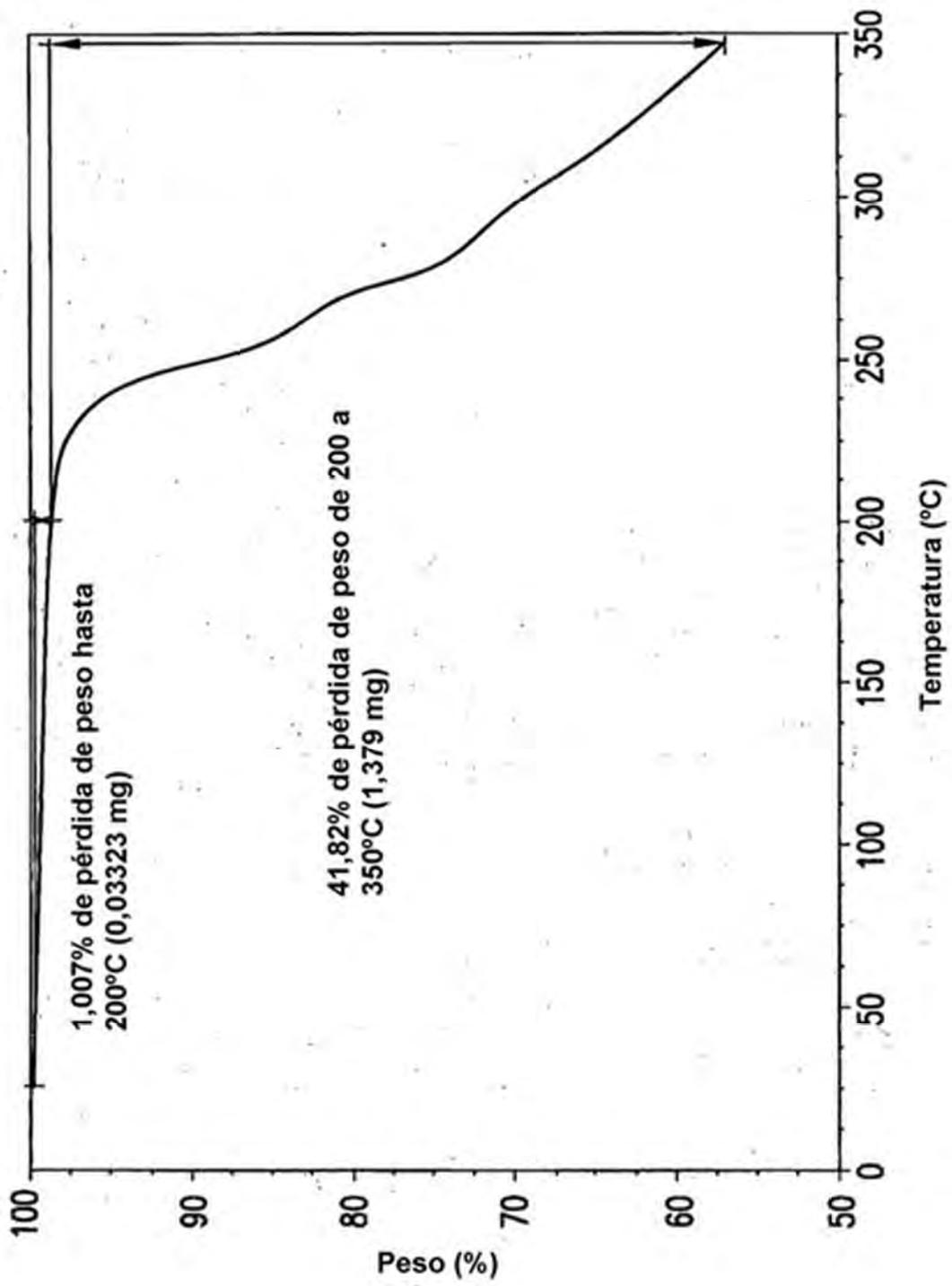
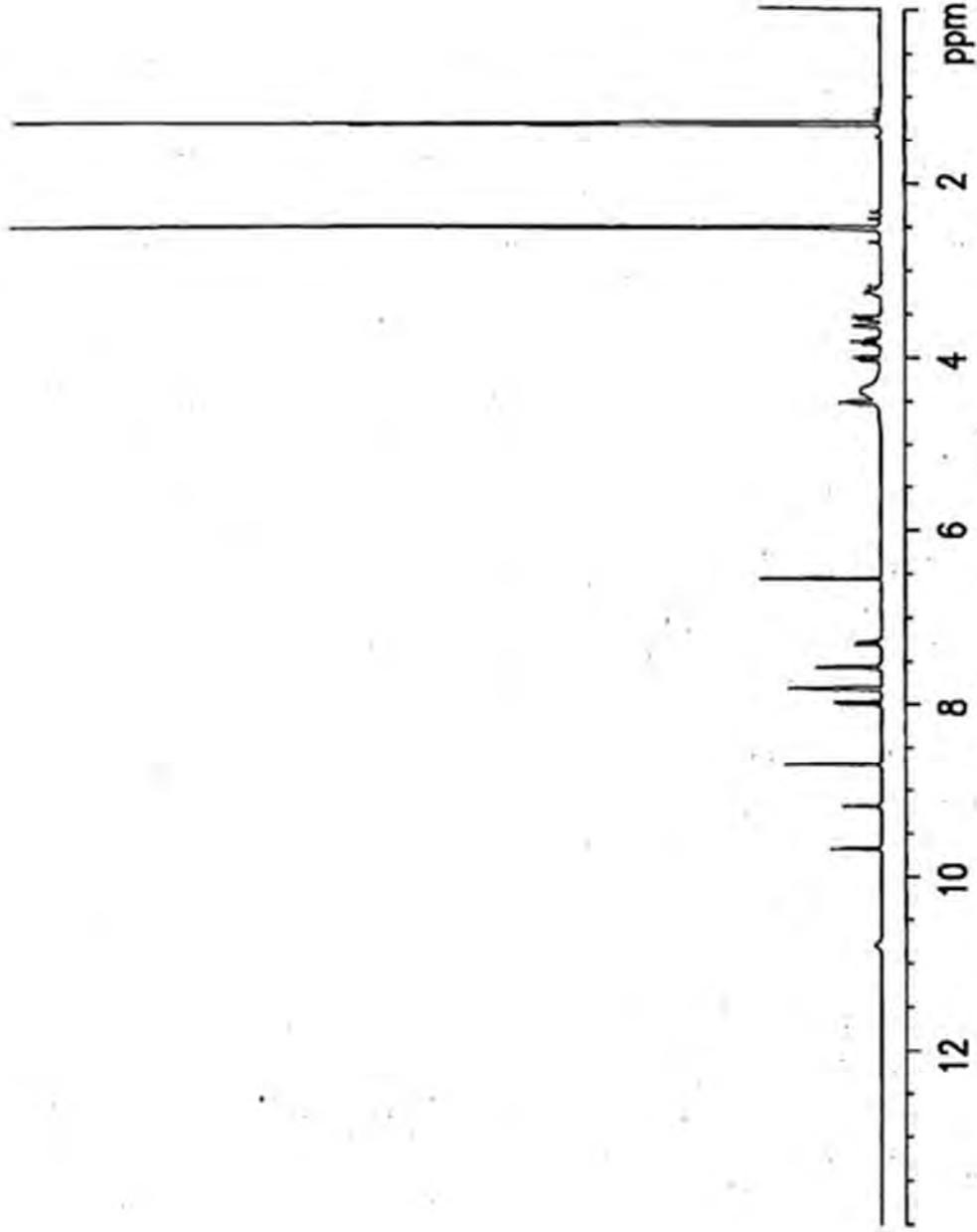


FIG.16



DMSO-d6 Soln. 1H.400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823.5	PTS1d: 32768
PW: 7,0 μs	PD: 5,0 s	NA: 40	LB: 0.2	

FIG.17

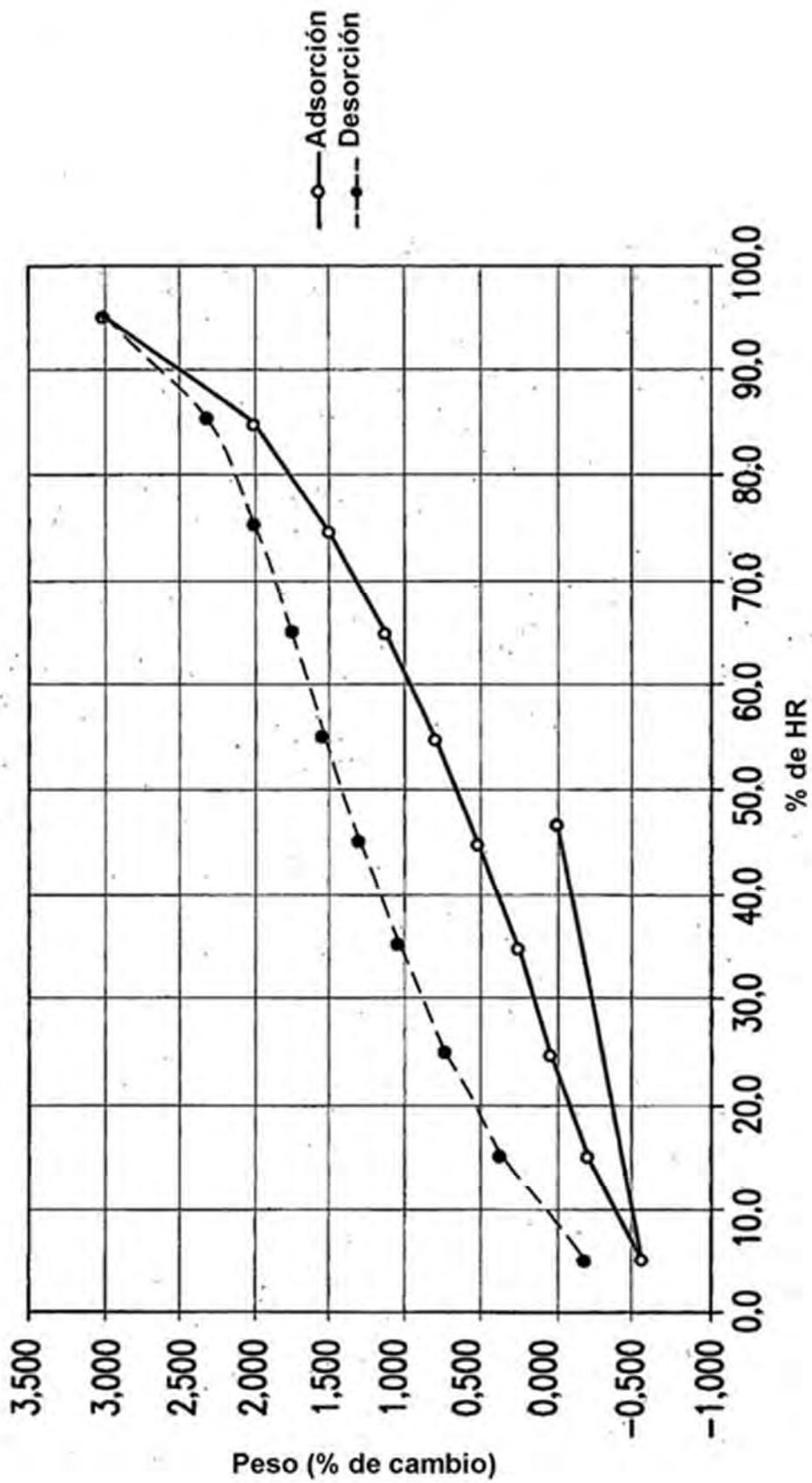


FIG.18

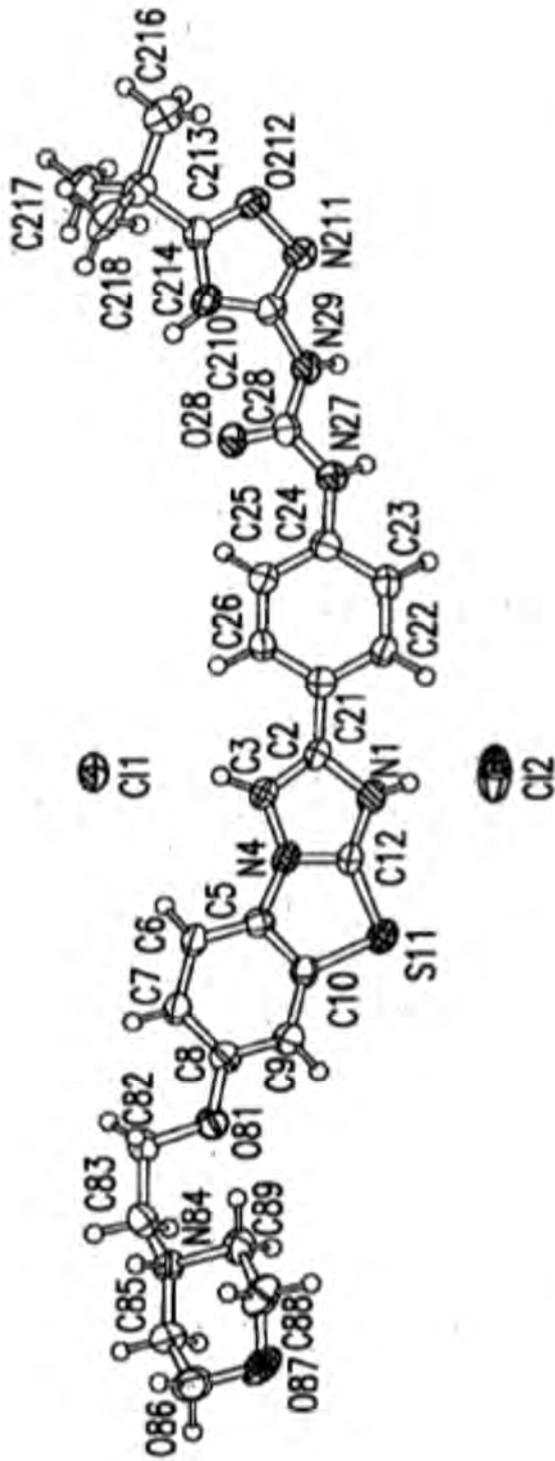


FIG.19

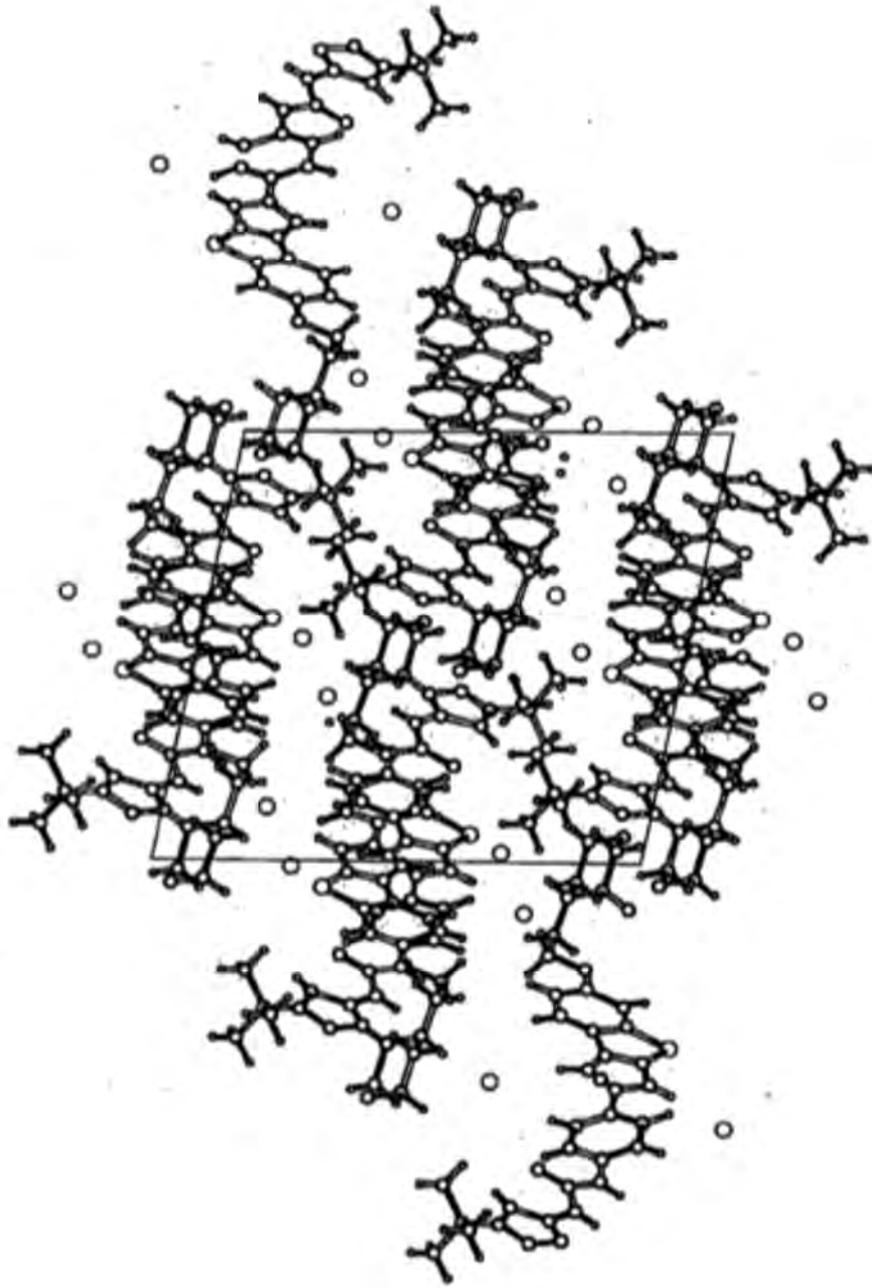


FIG.20

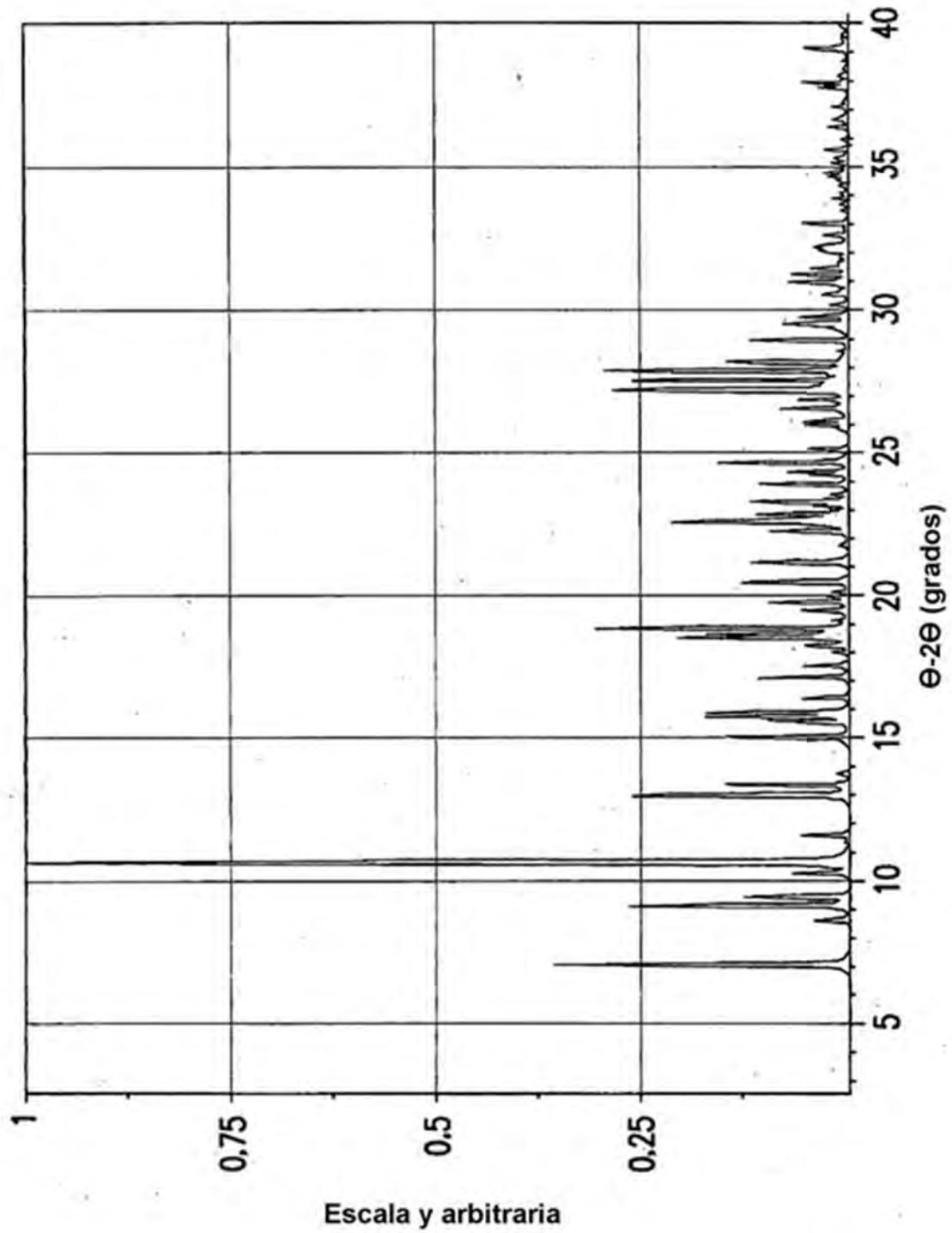


FIG.21

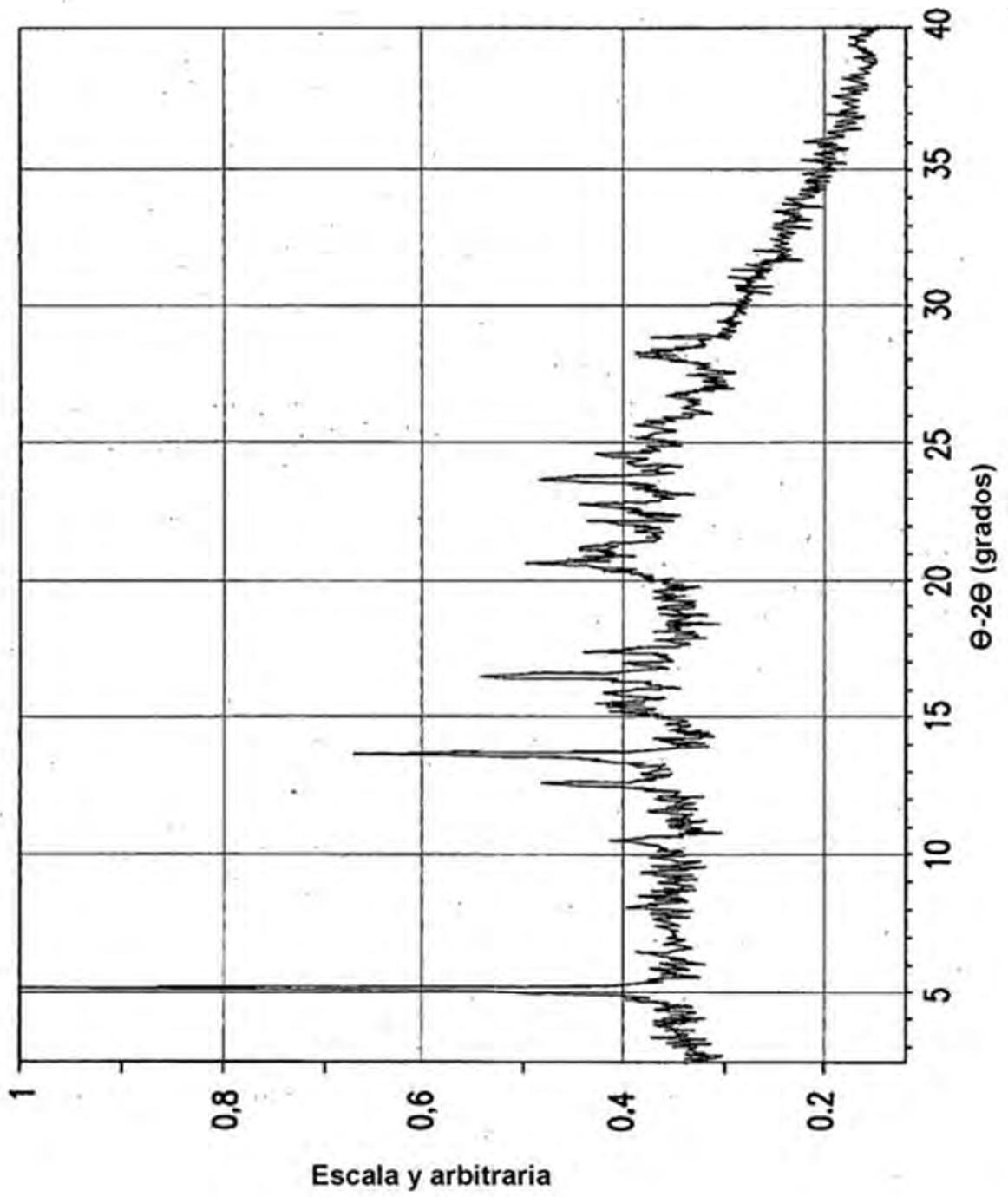


FIG.22

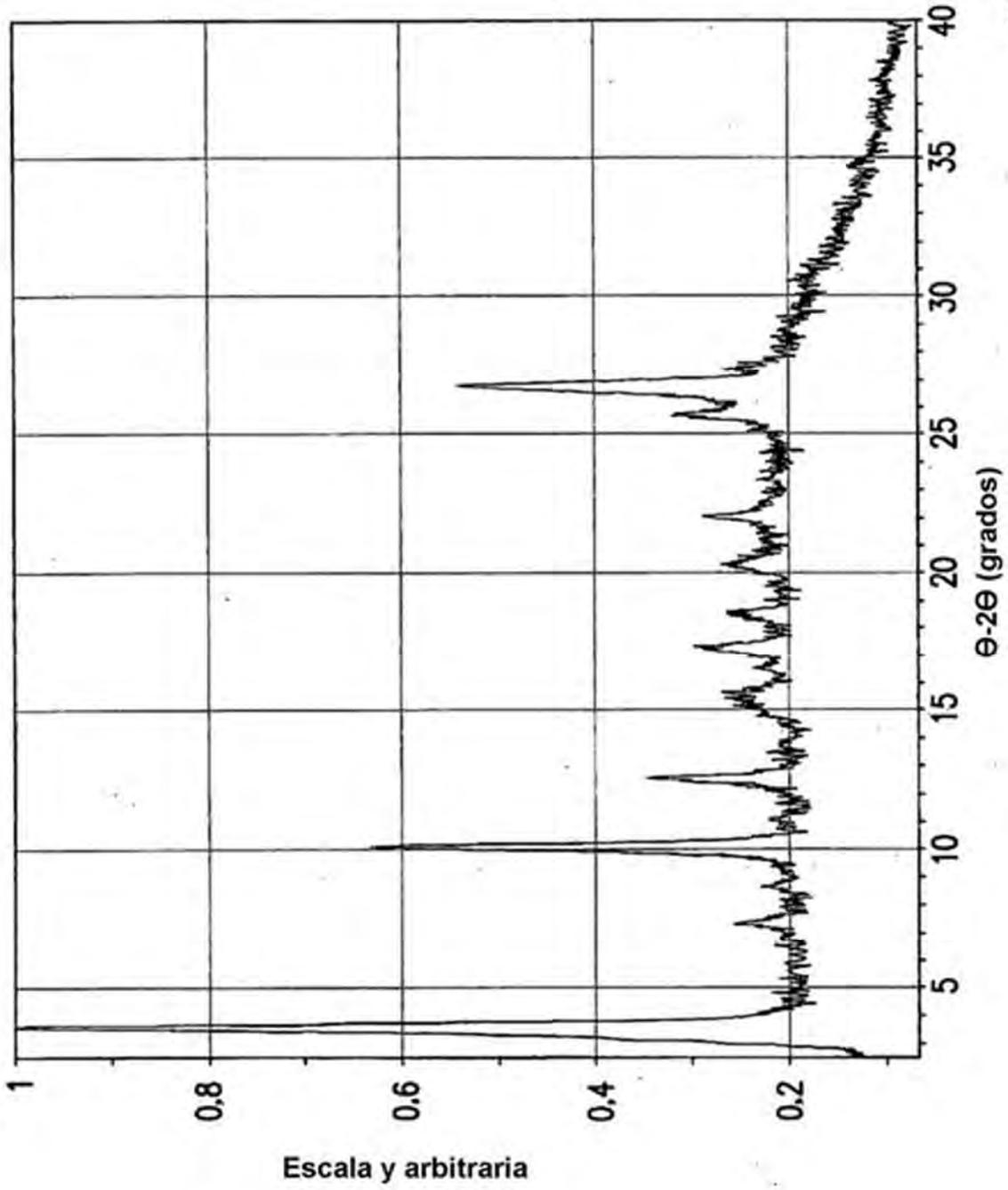


FIG.23

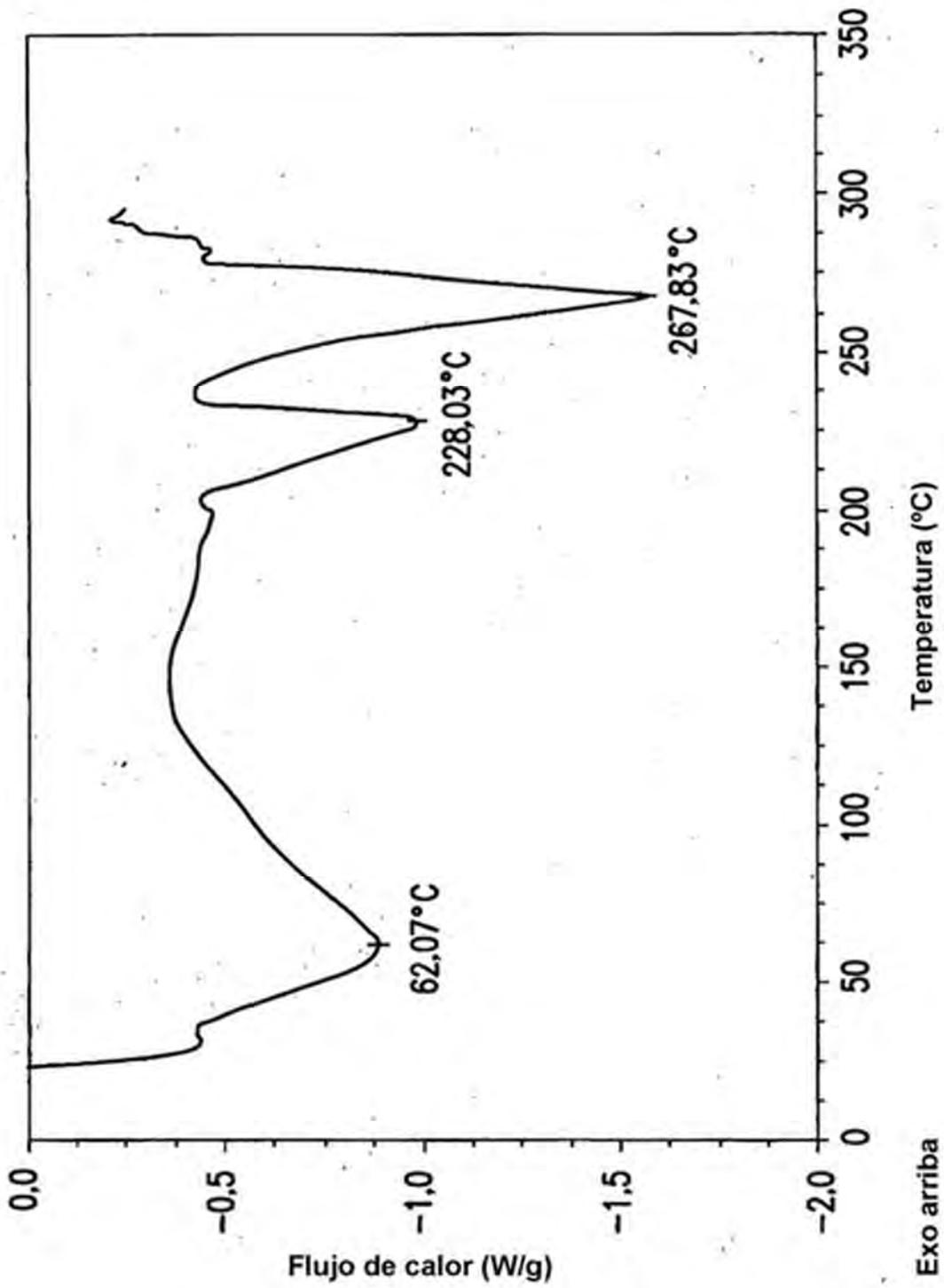


FIG.24

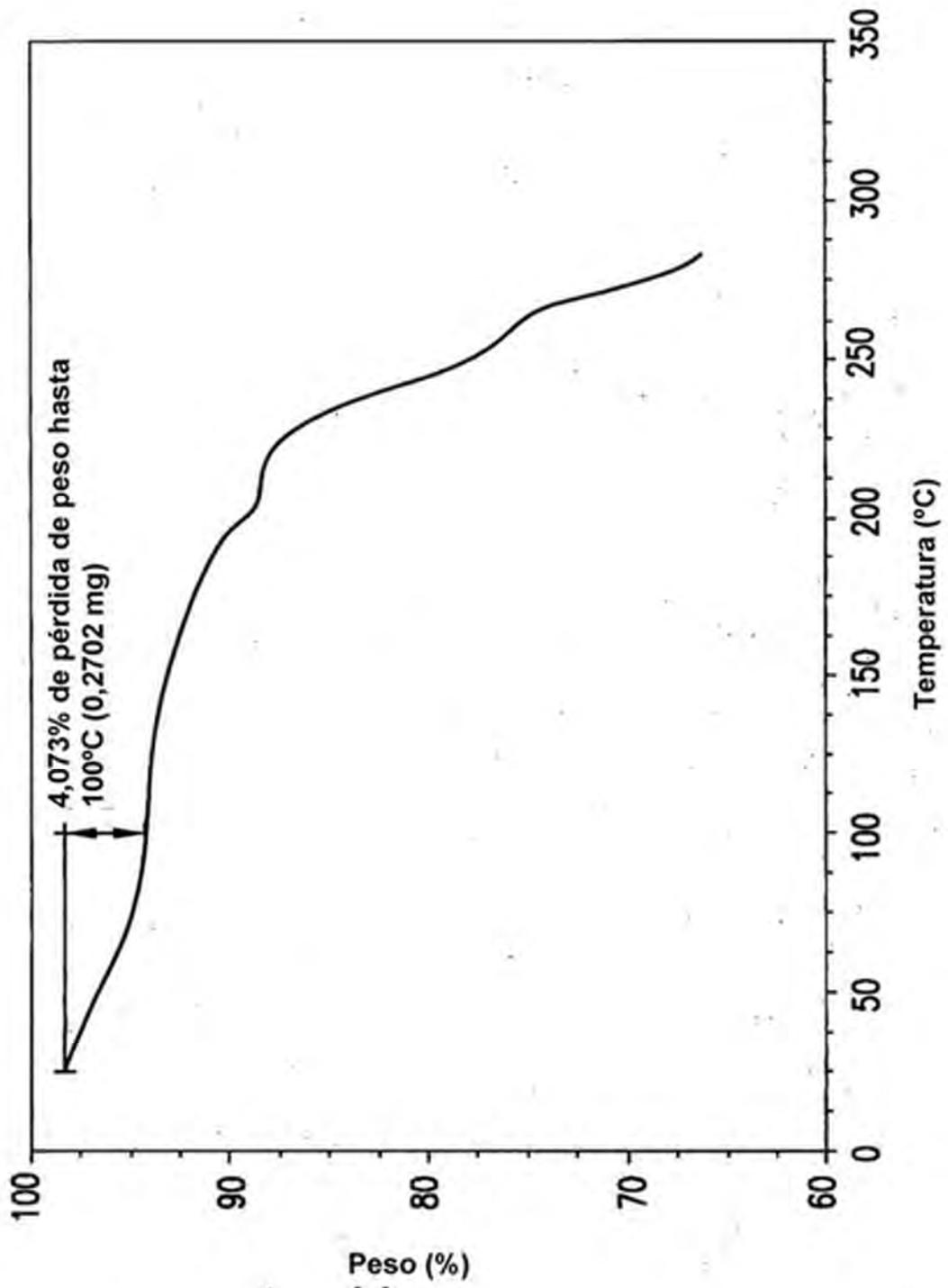


FIG.25

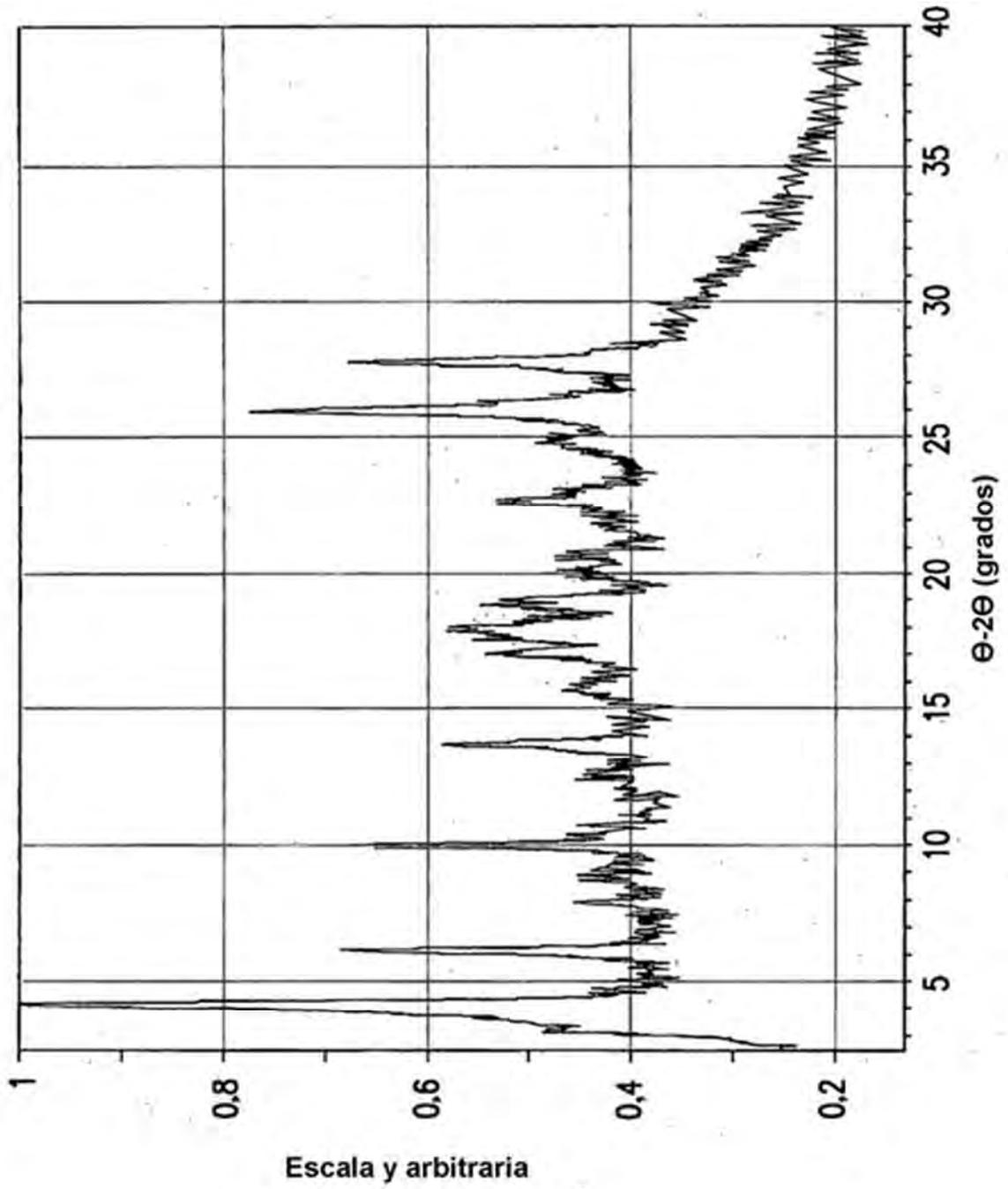


FIG.26

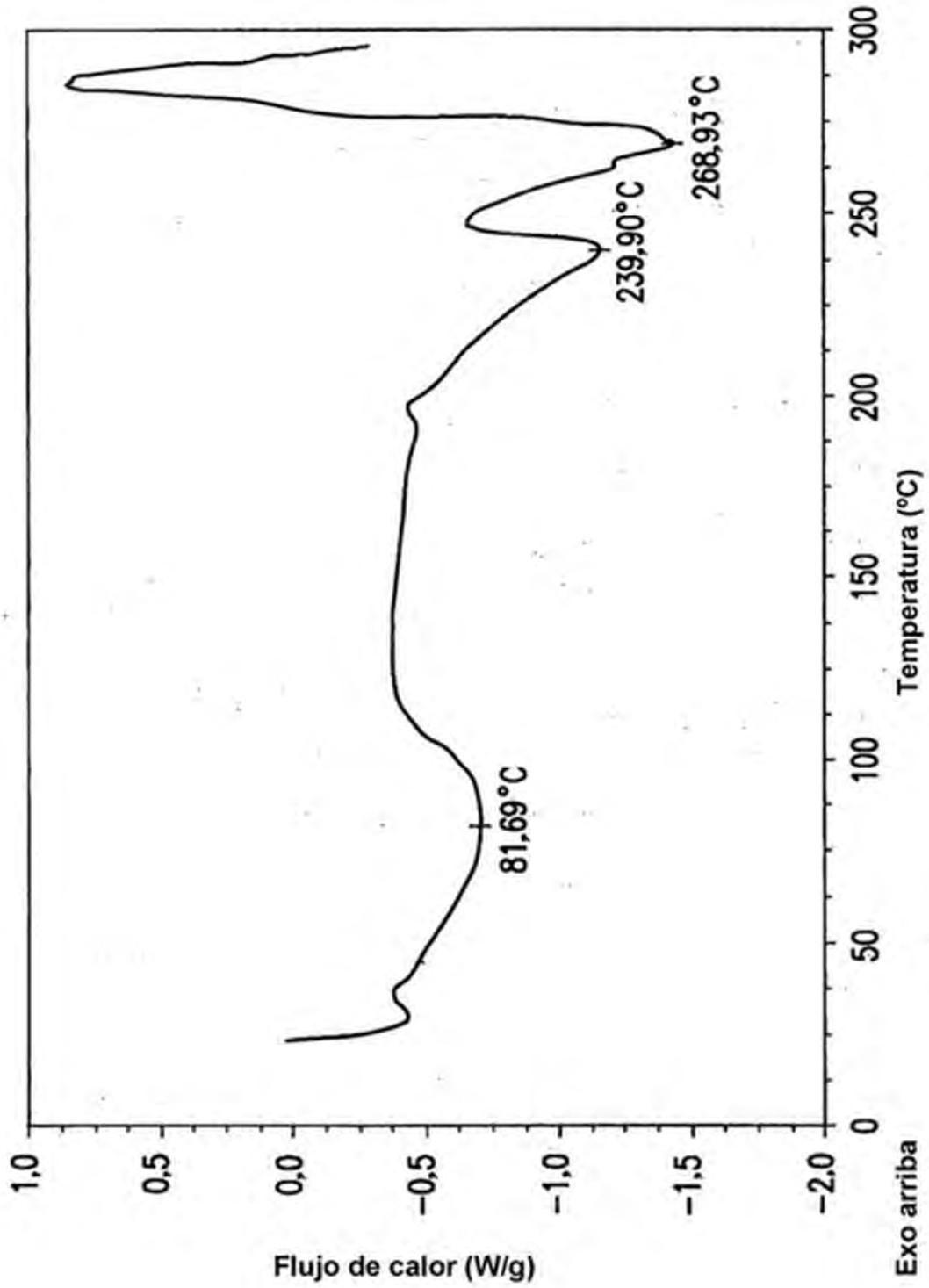


FIG.27

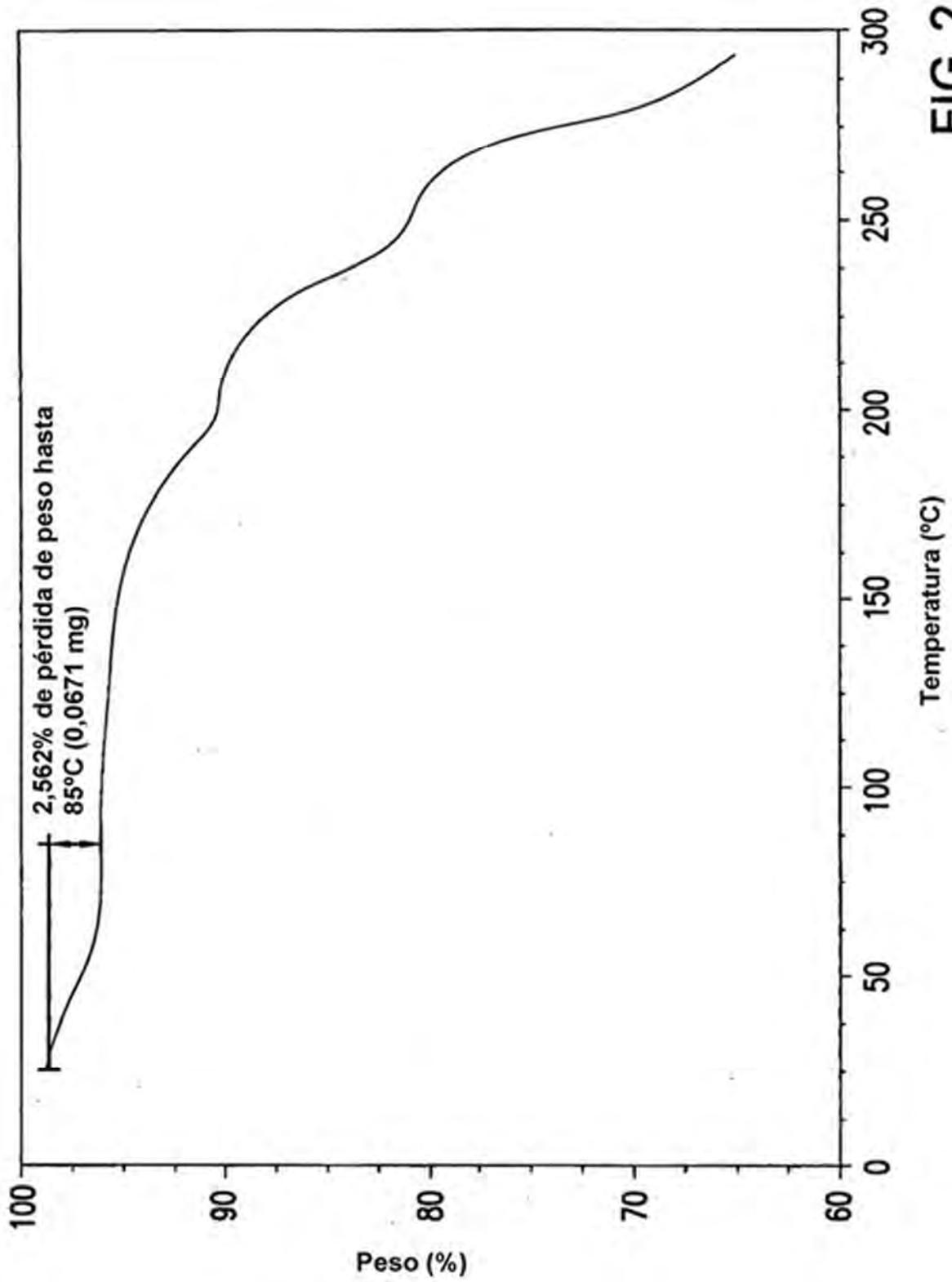


FIG.28

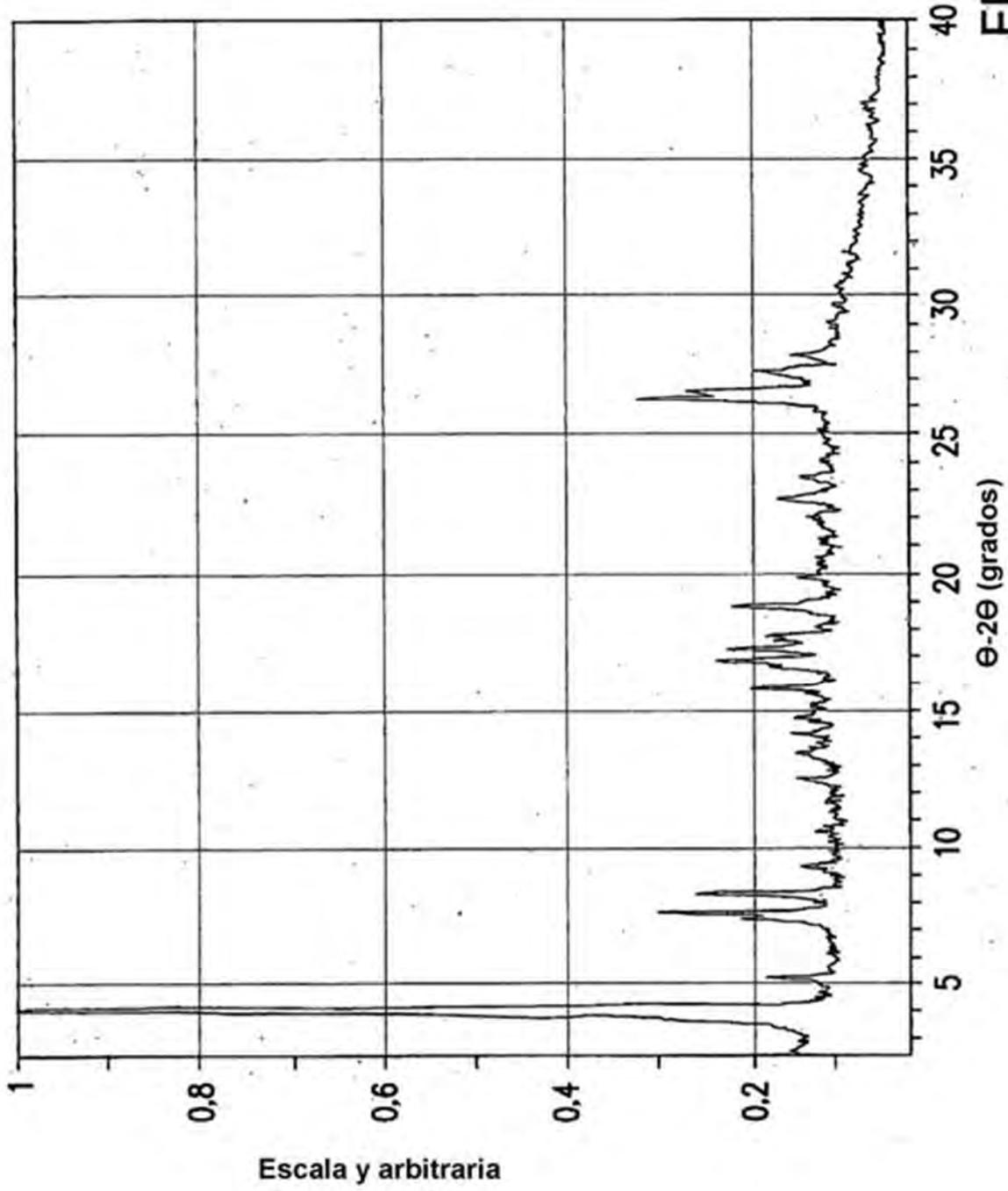


FIG.29

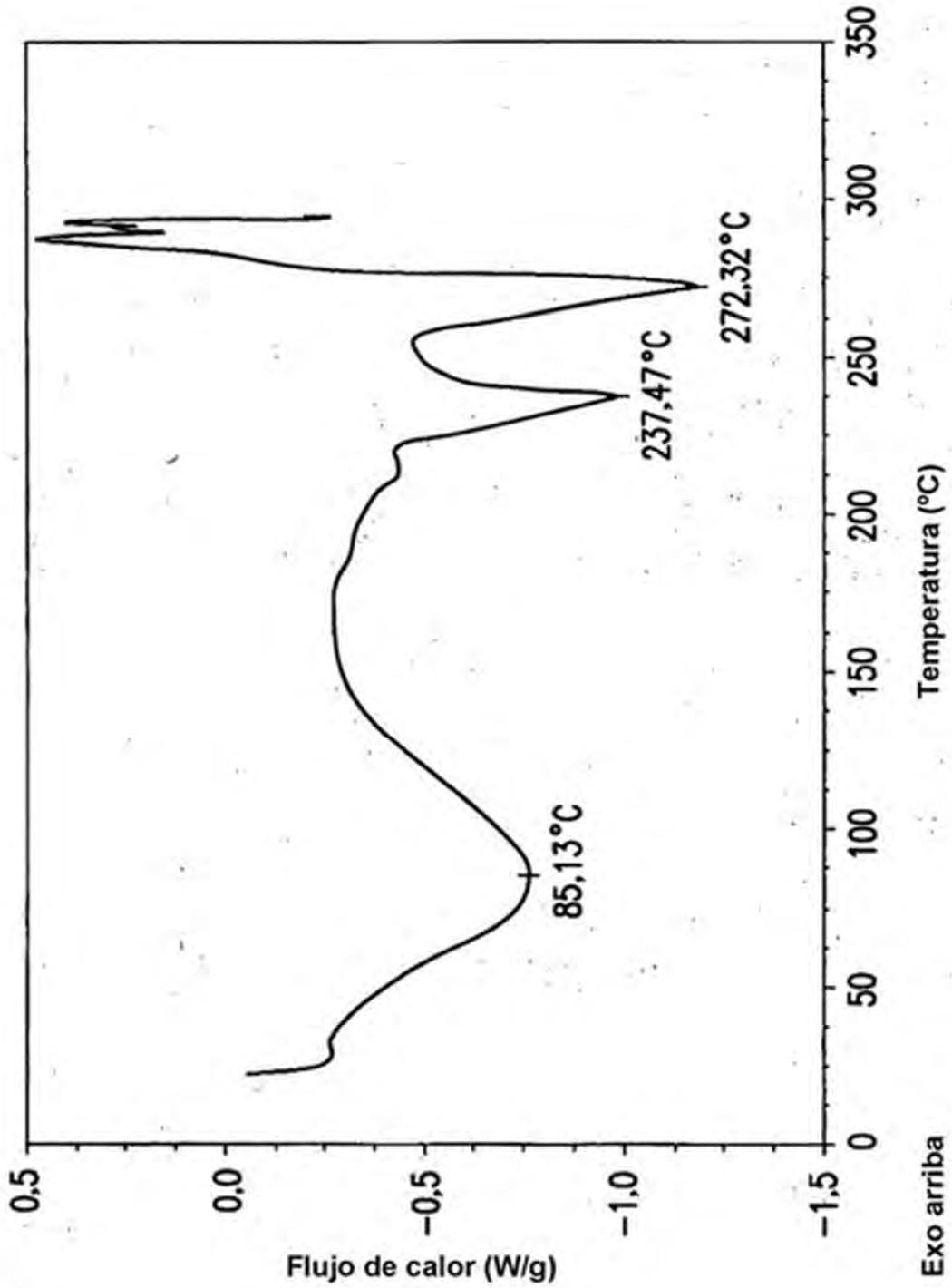


FIG.30

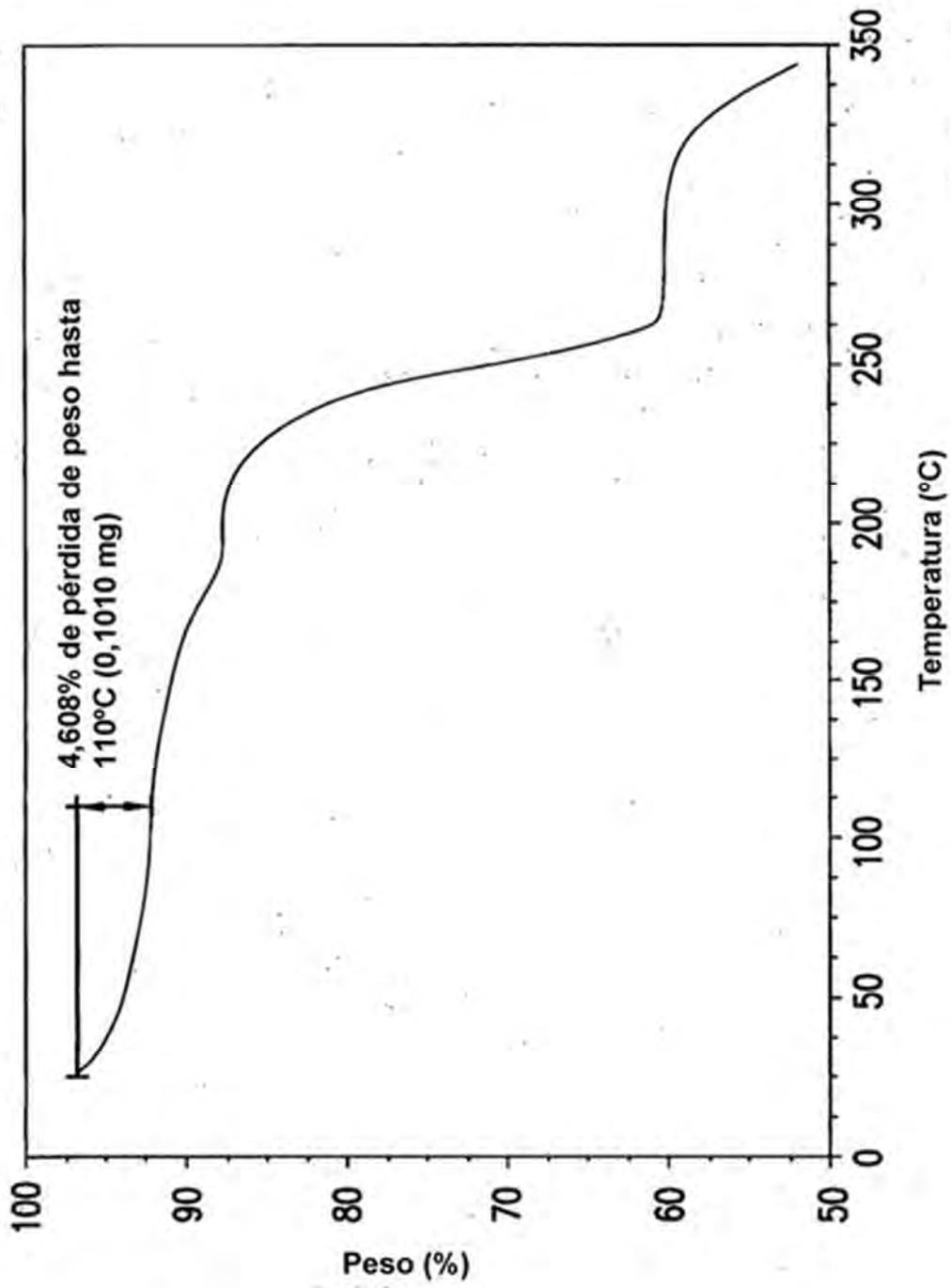


FIG.31

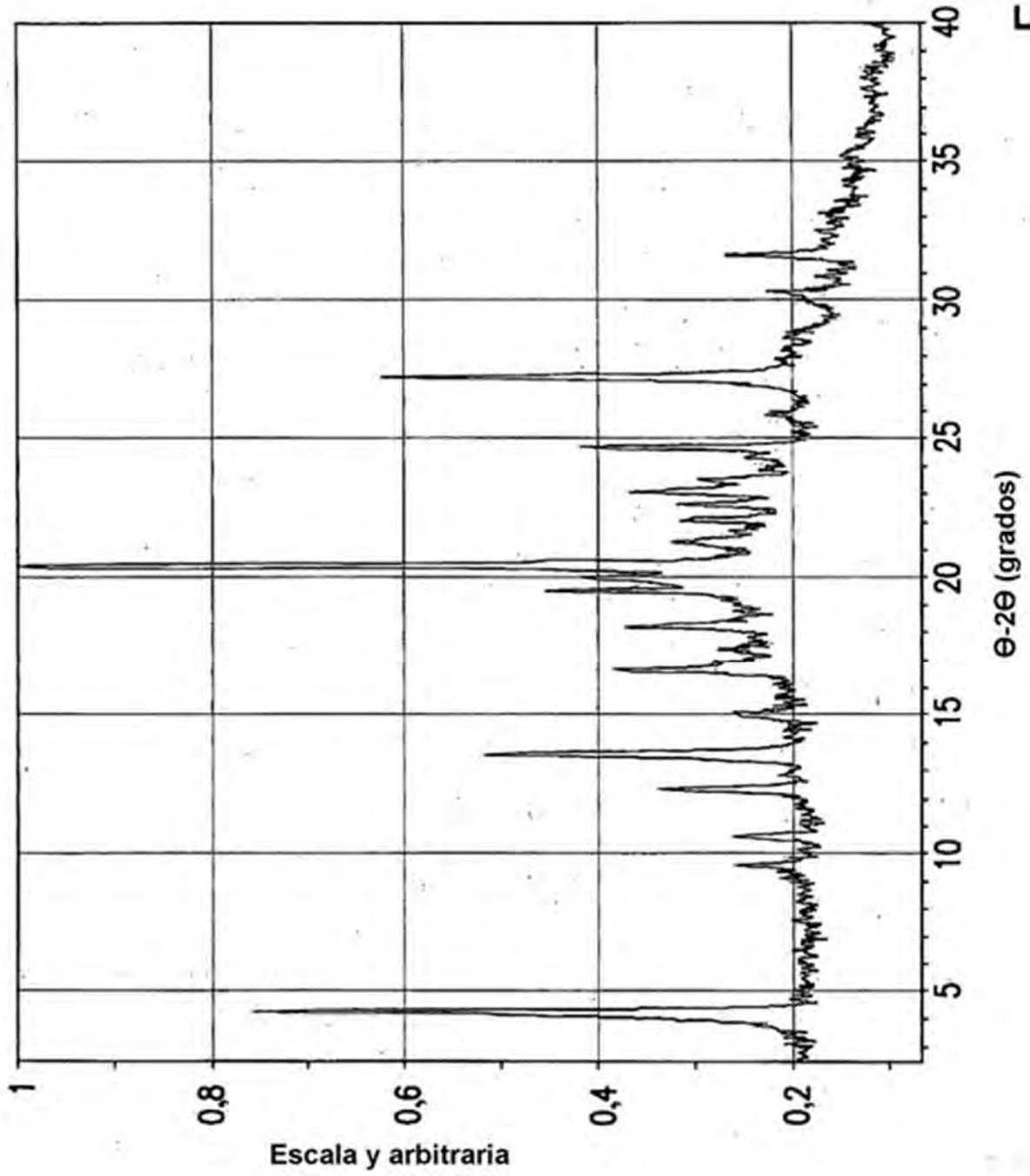


FIG.32

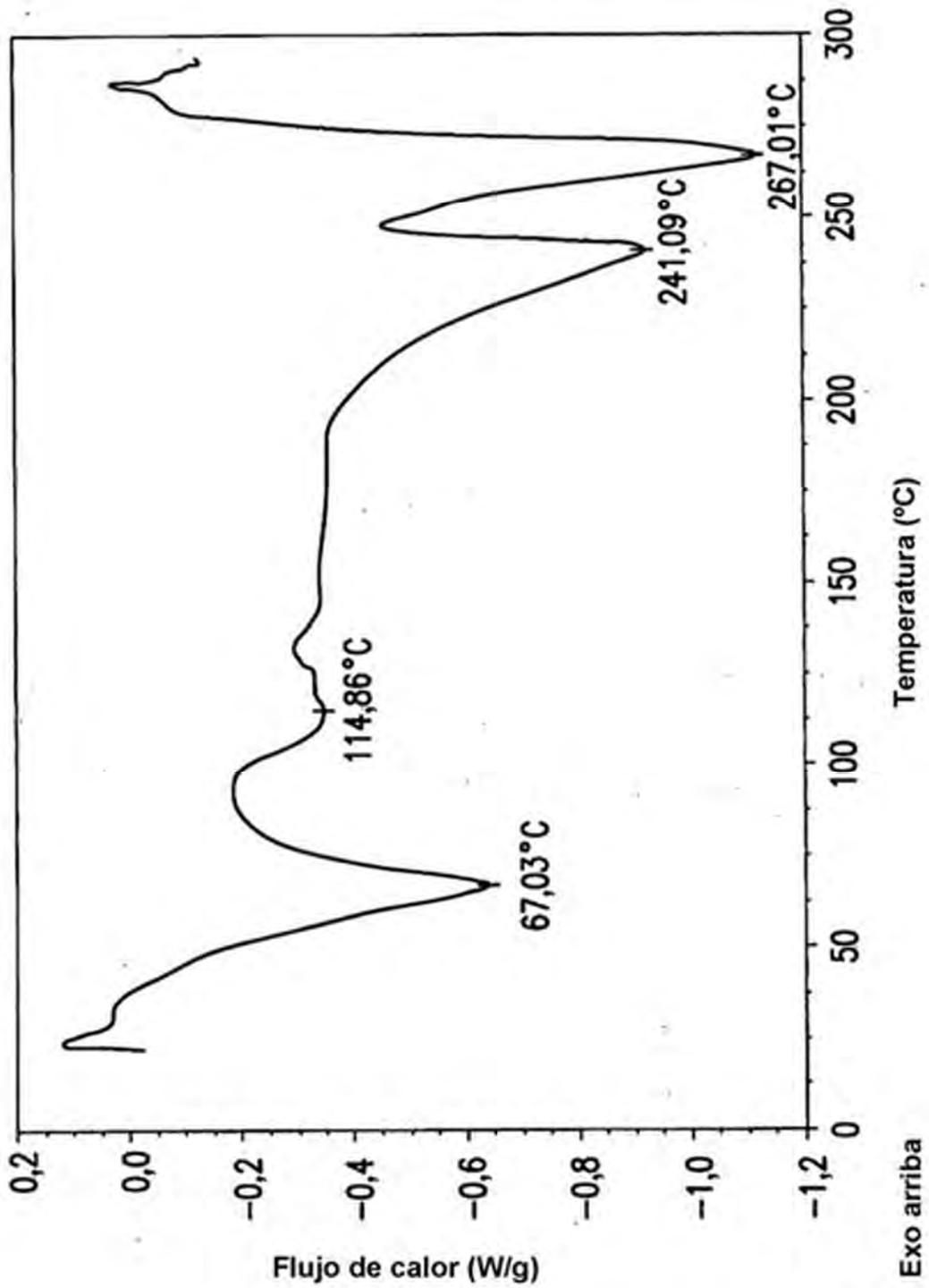


FIG.33

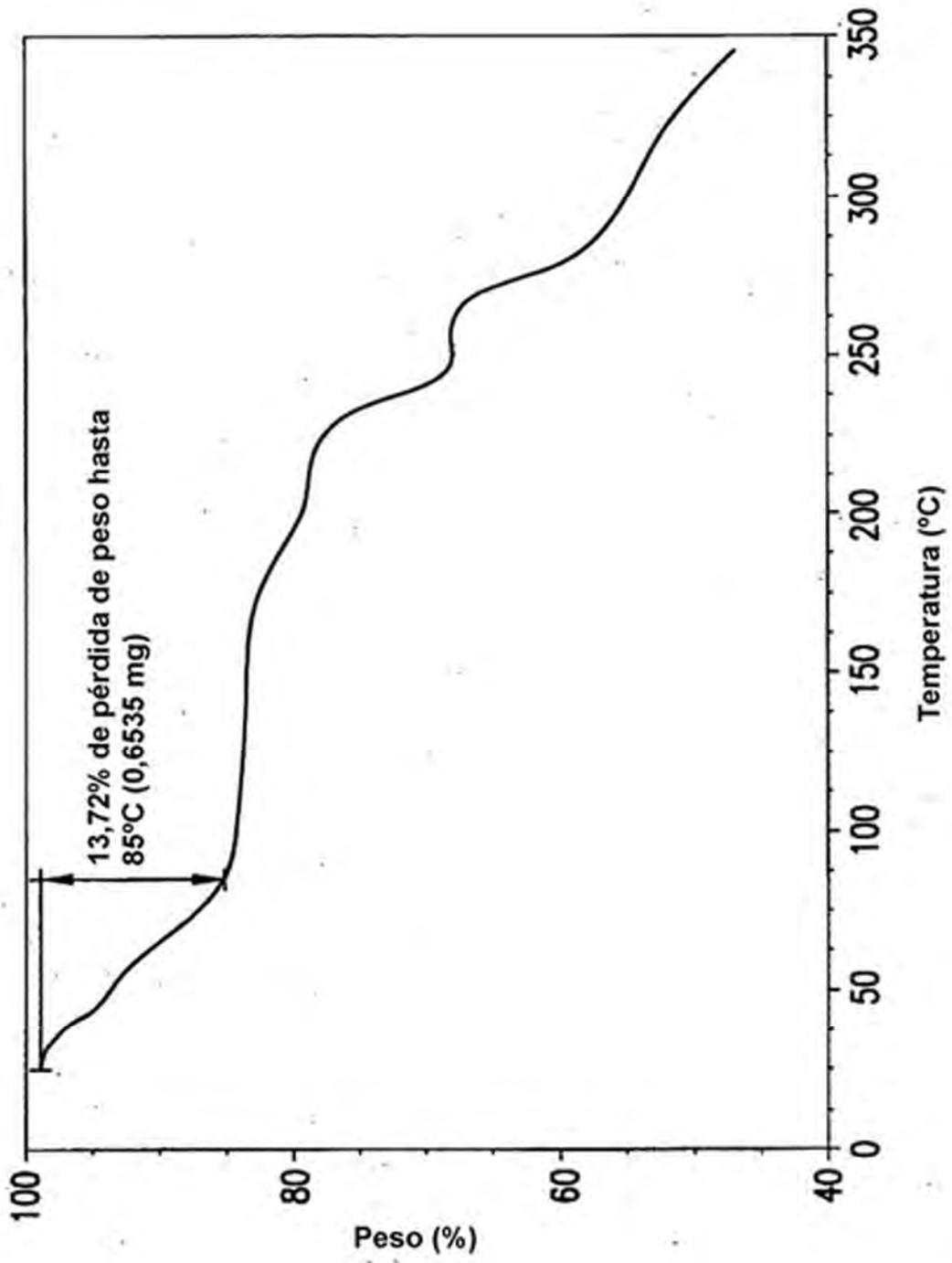


FIG.34

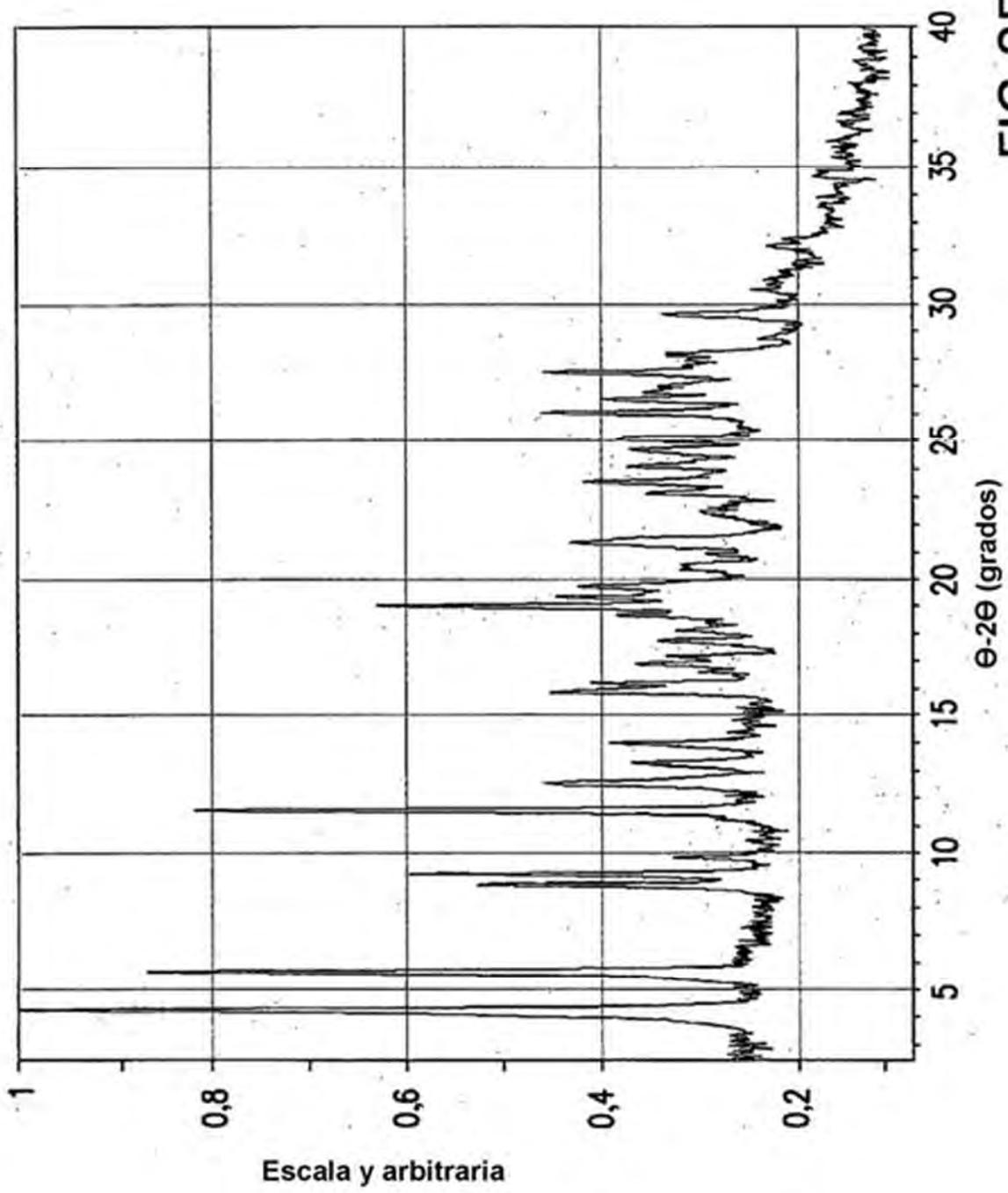


FIG. 35

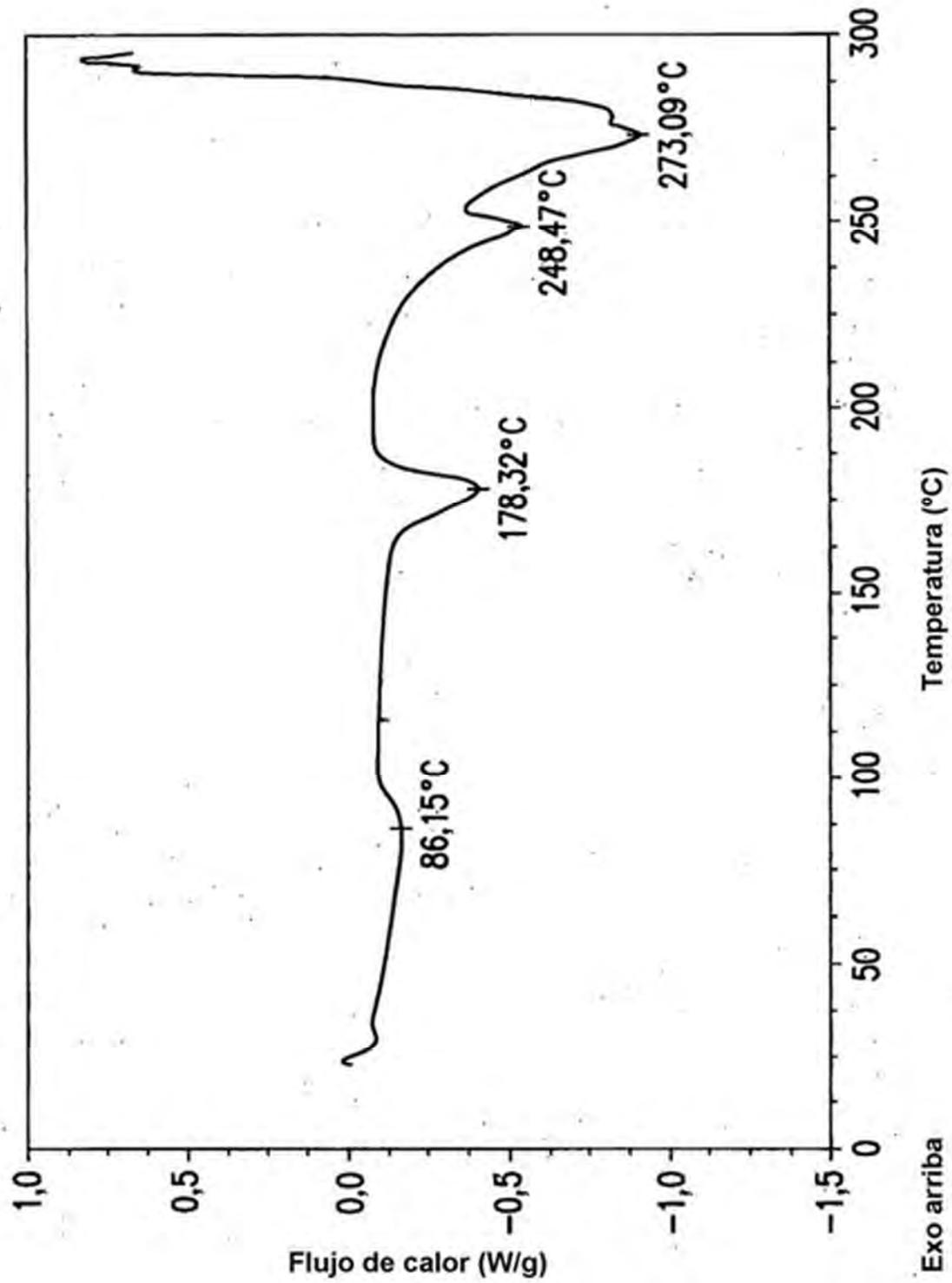


FIG.36

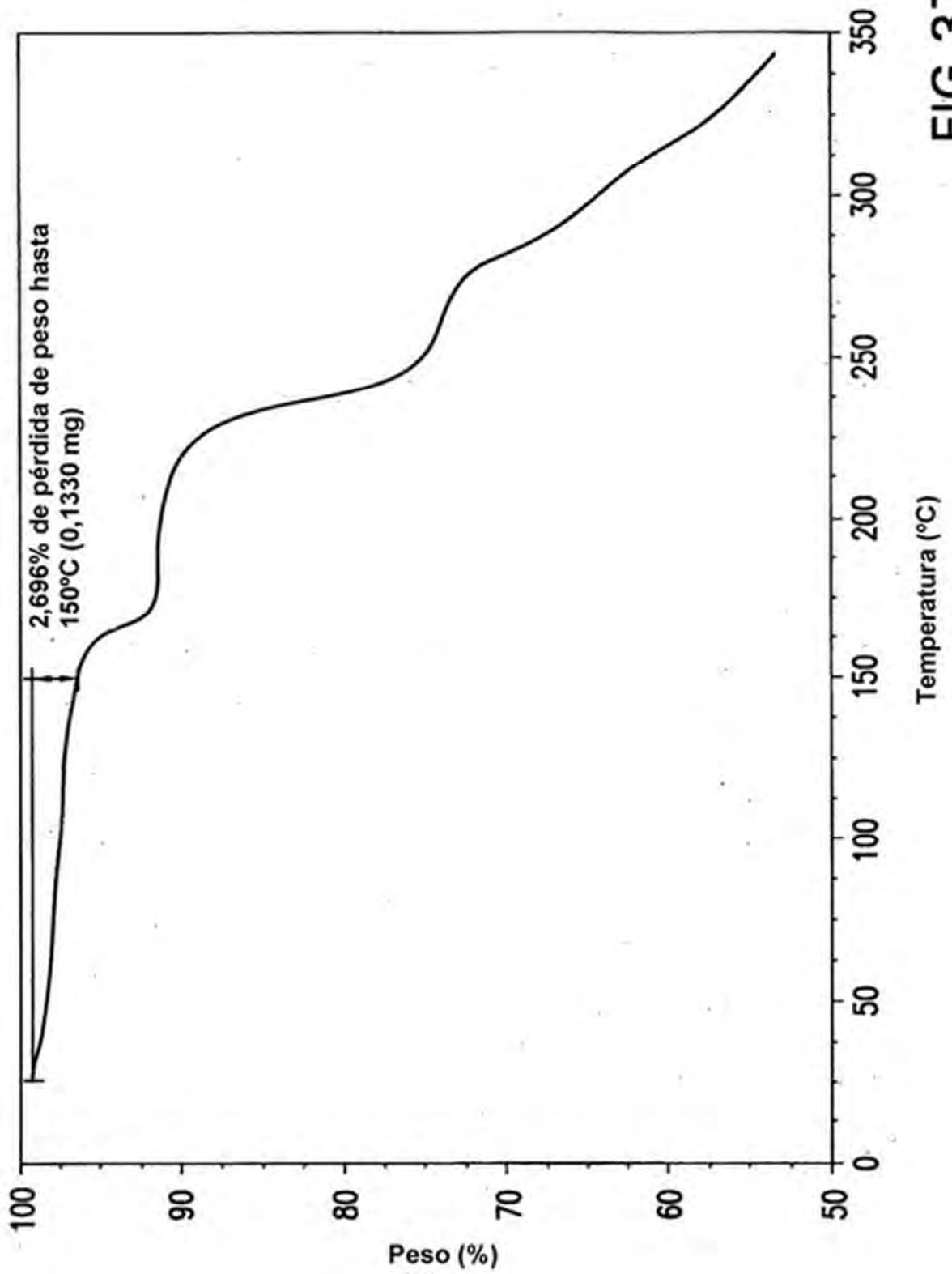


FIG.37

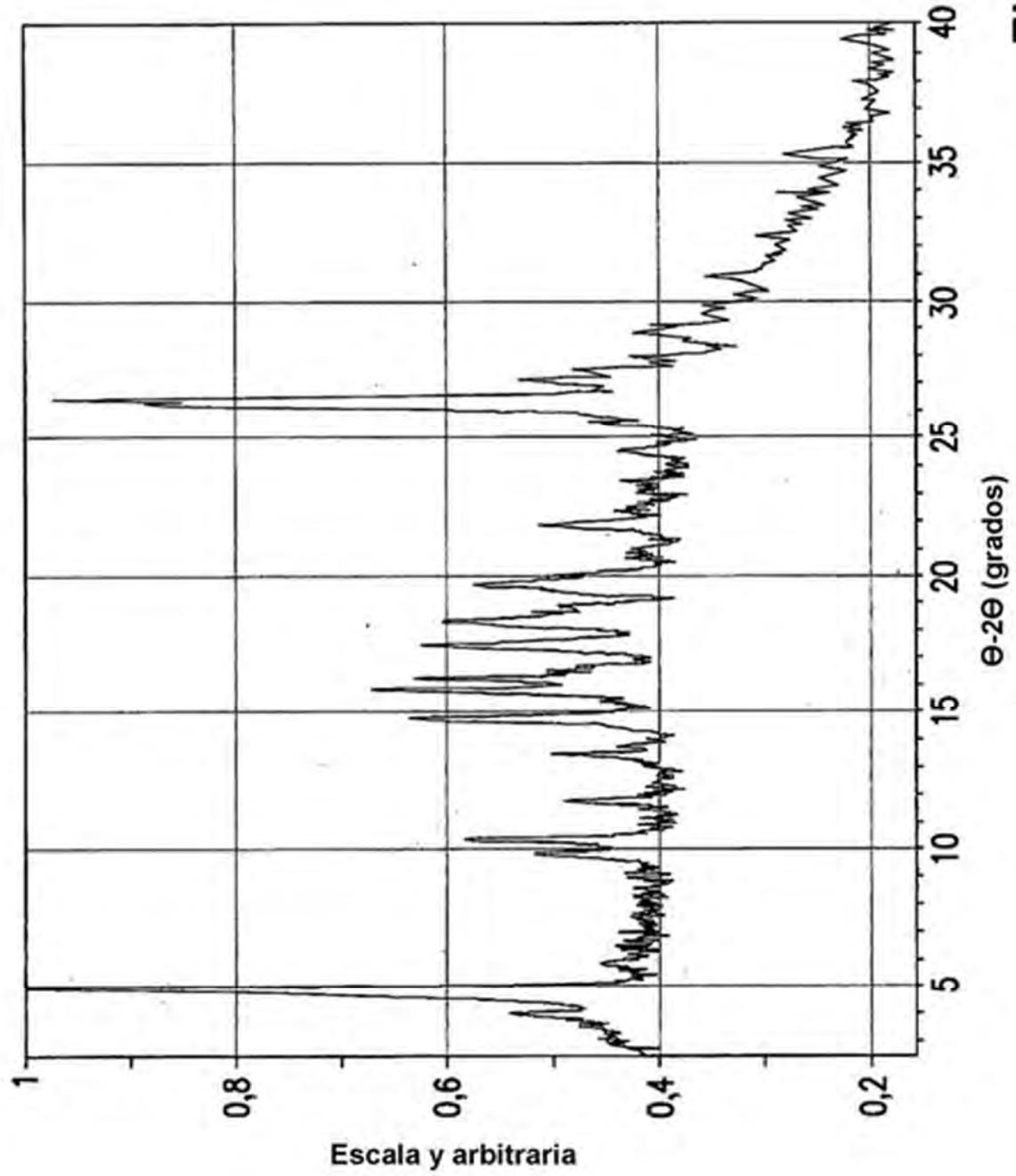


FIG.38

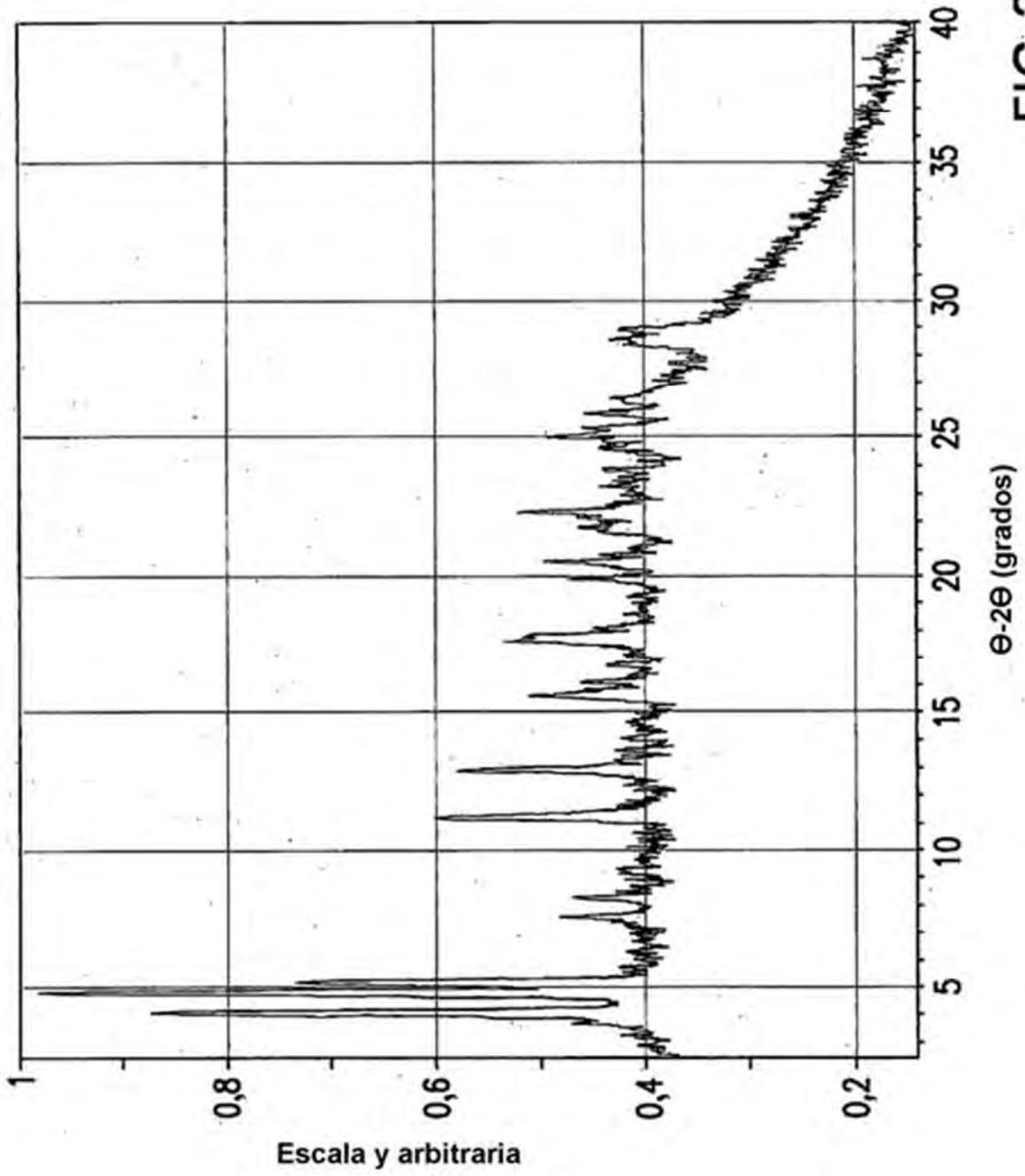


FIG.39

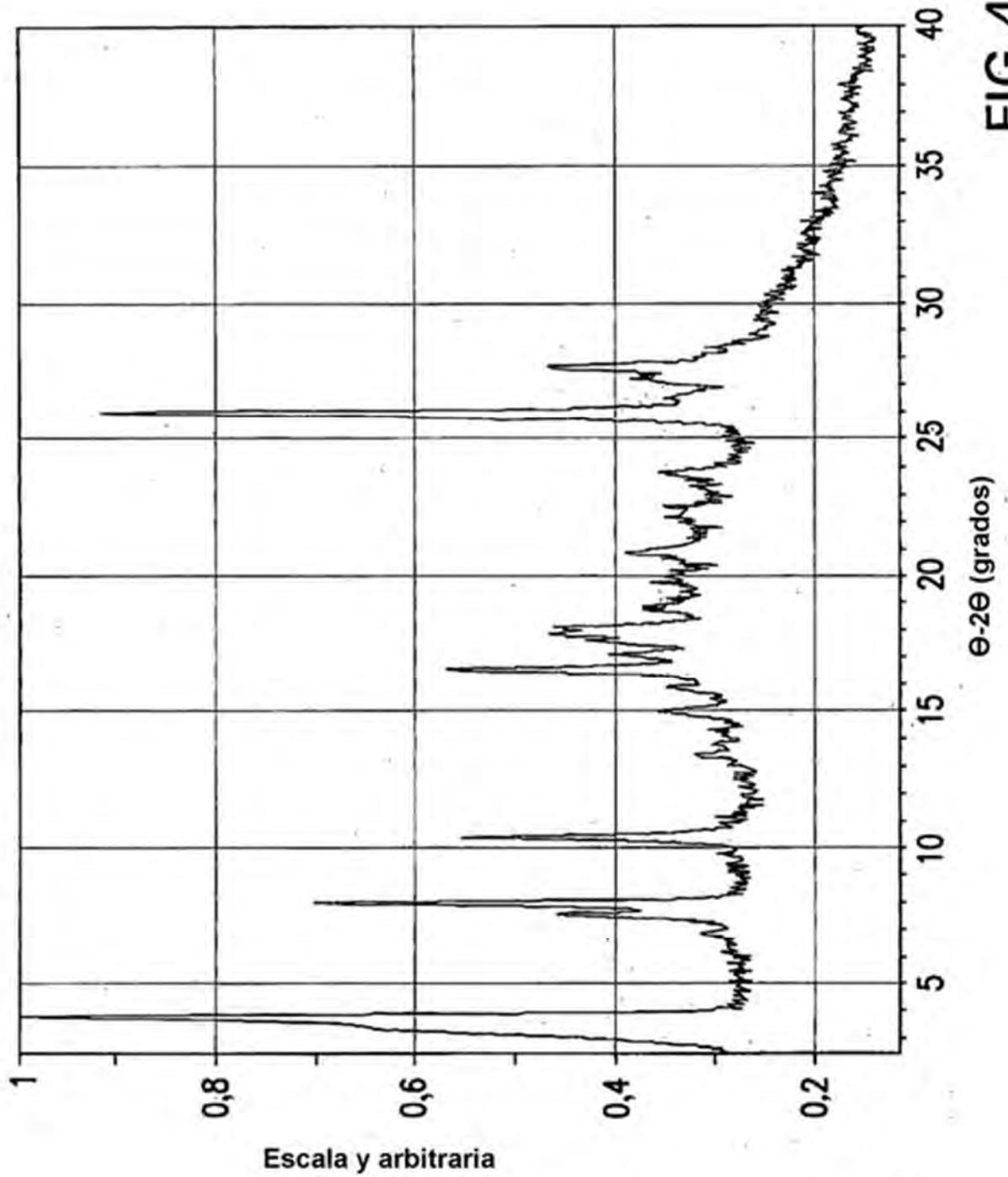


FIG.40

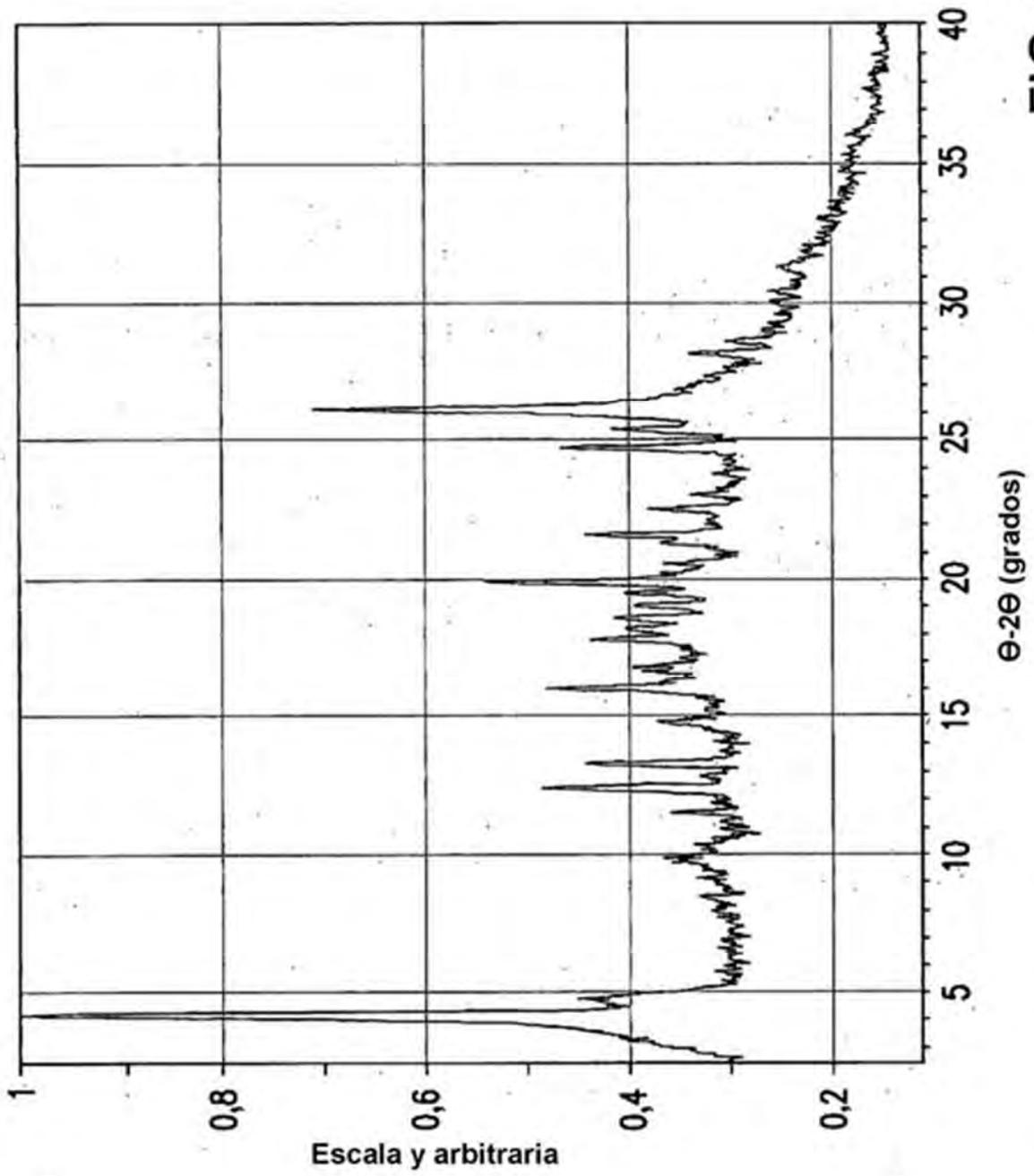


FIG.41

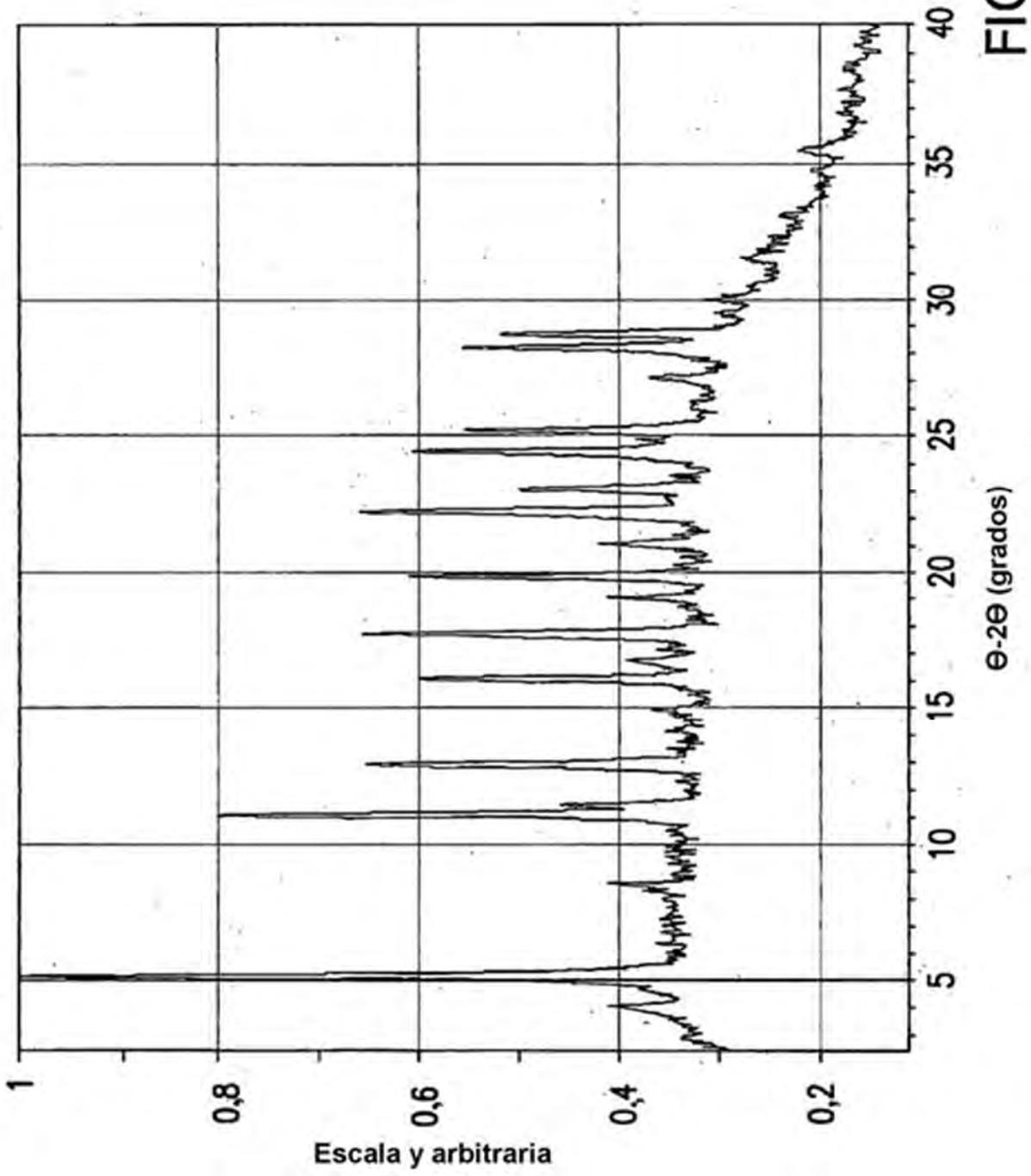


FIG.42

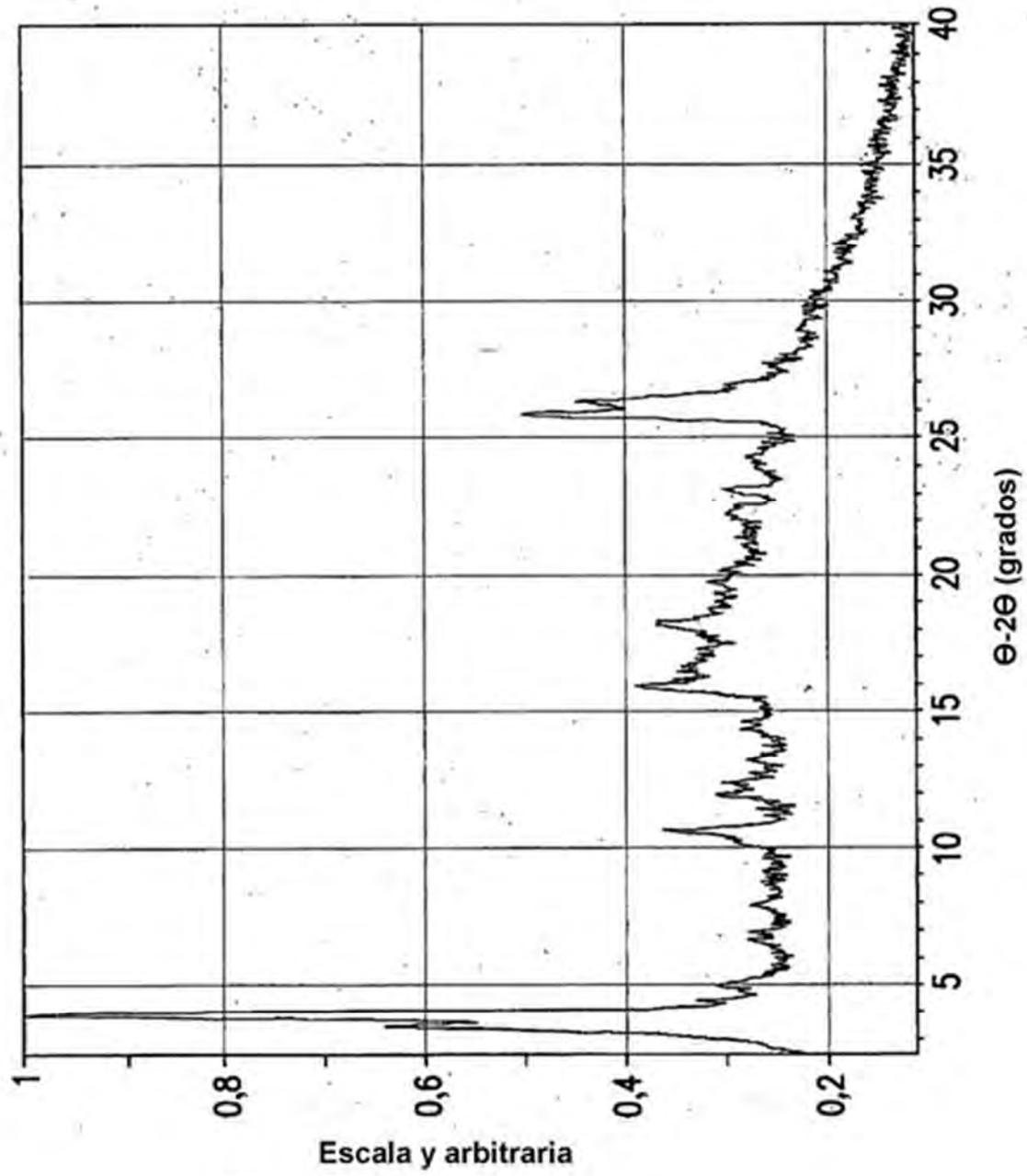


FIG.43

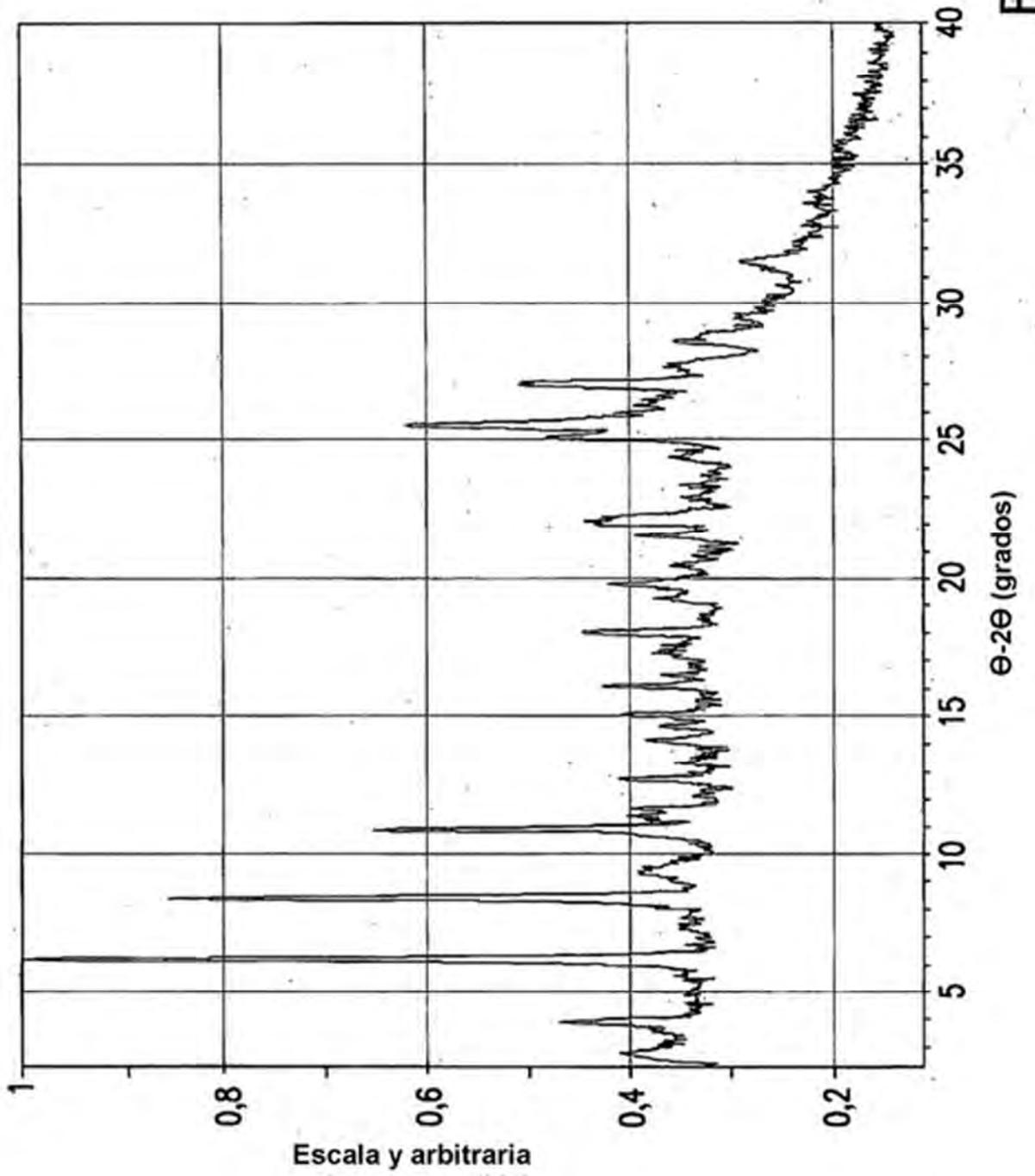


FIG.44

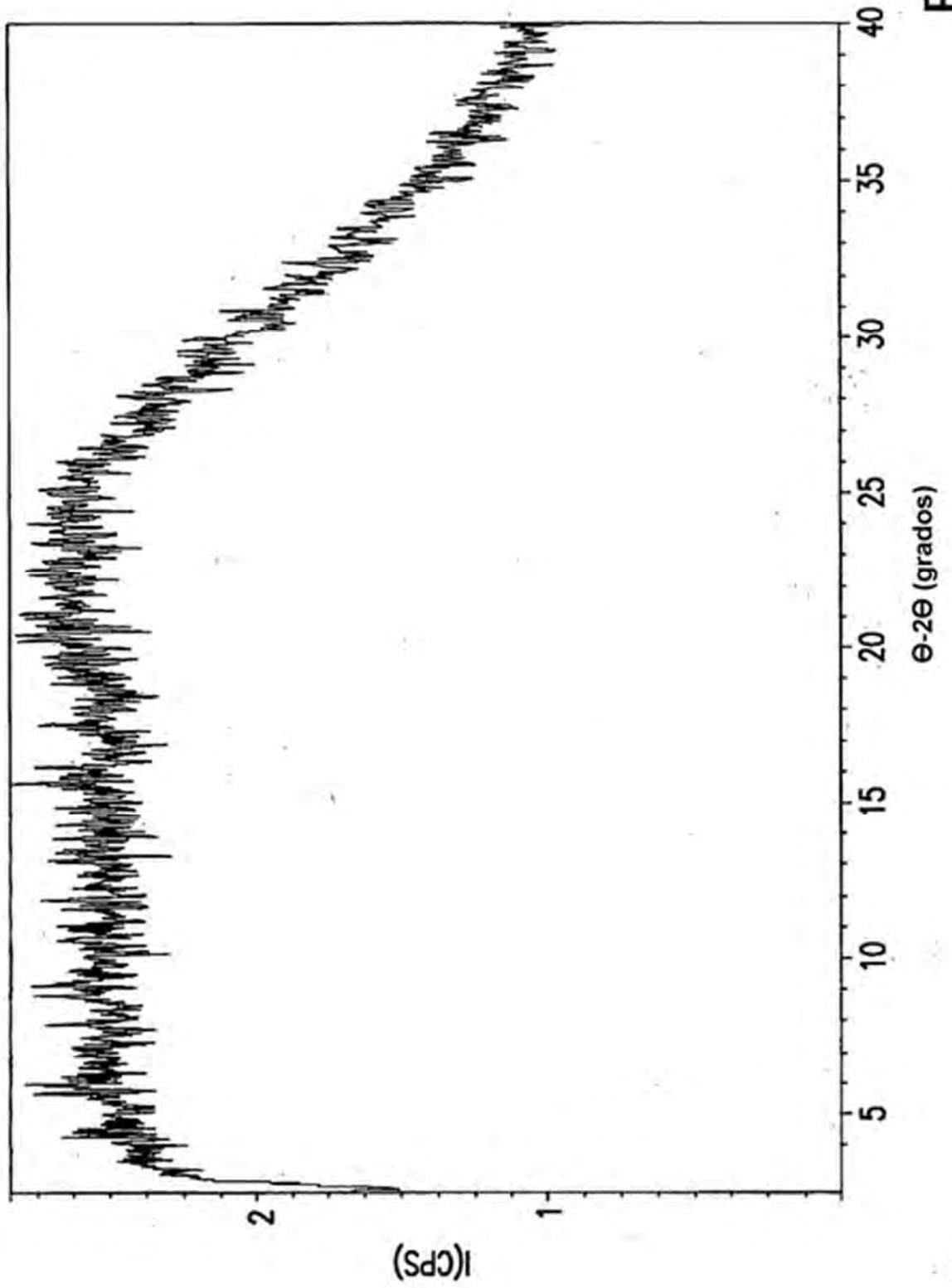


FIG.45

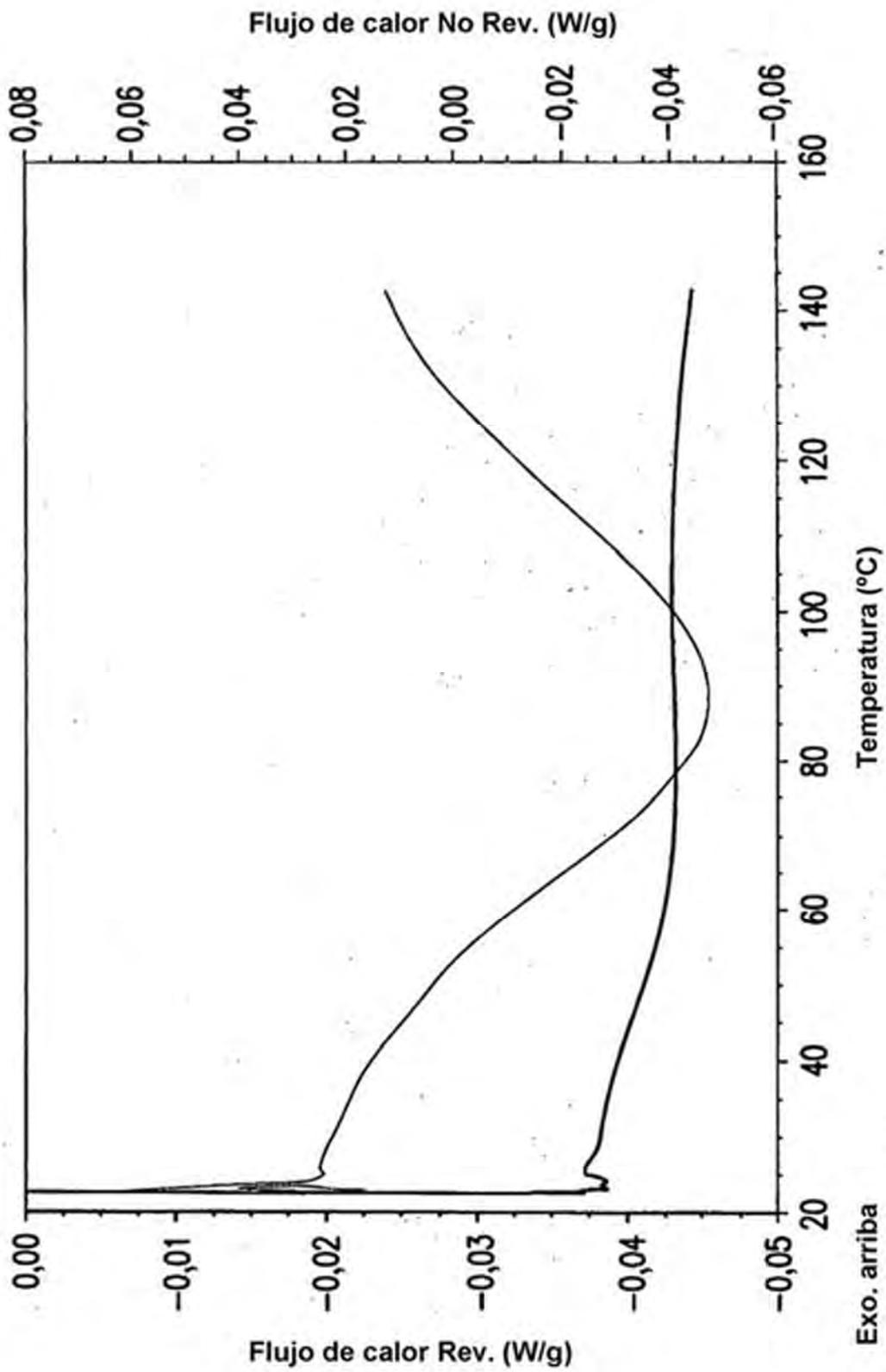


FIG.46

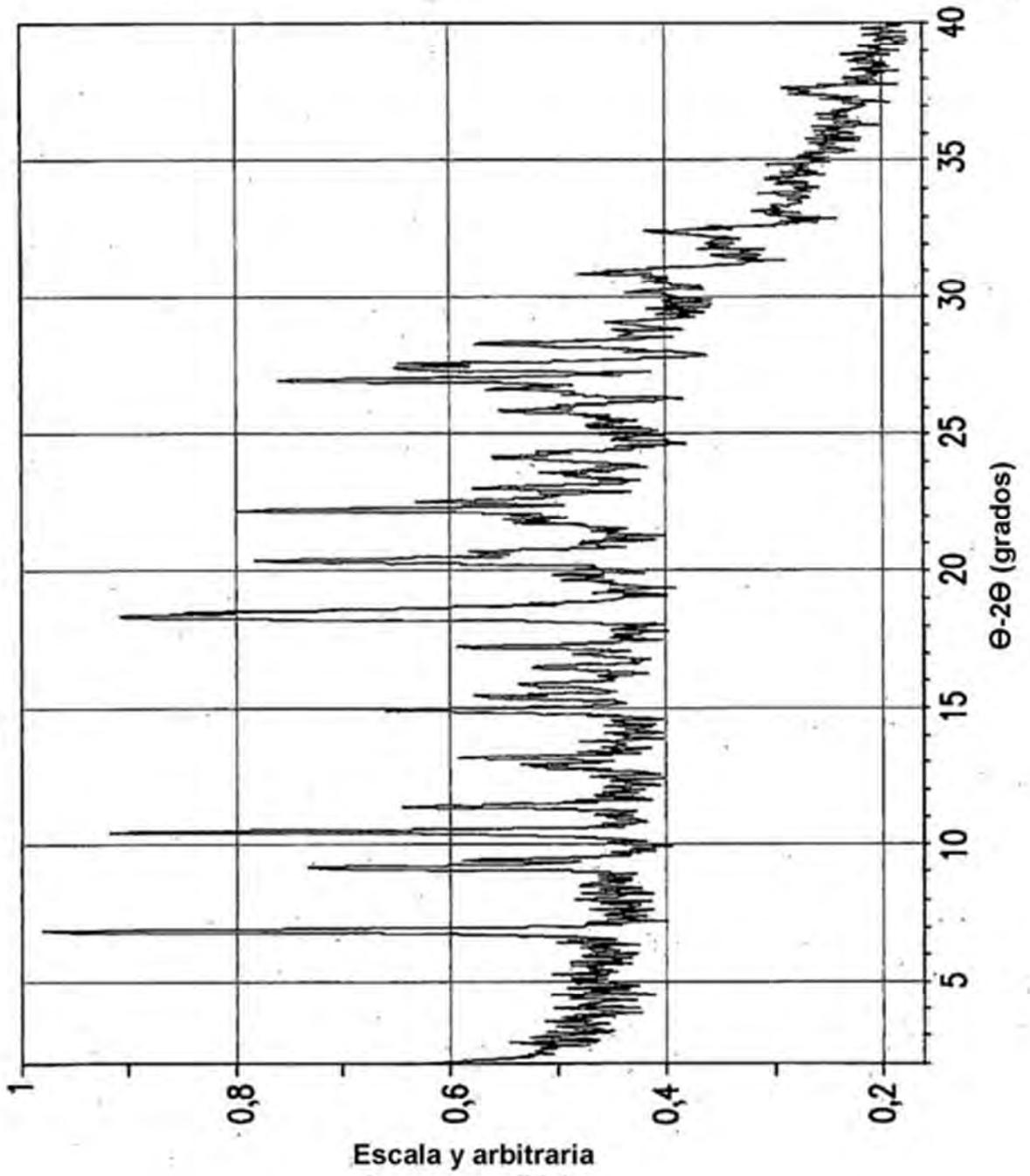
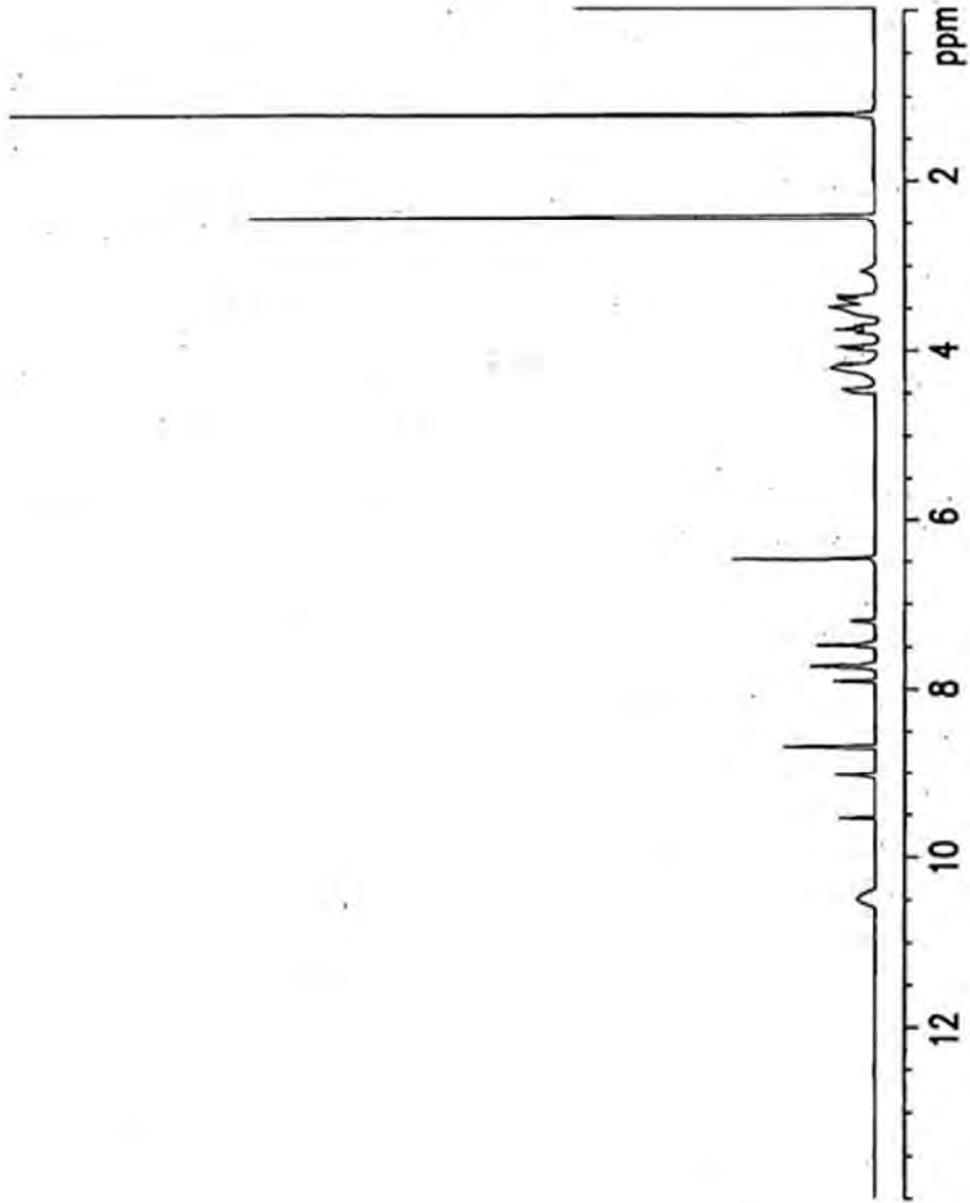


FIG.47



DMSO-d6 Soln. 1H.400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823,7	PTS1d: 32768
PW: 7,0 µs		PD: 5,0 s	NA: 40	LB: 0,2

Ex: s2pµl

FIG.48

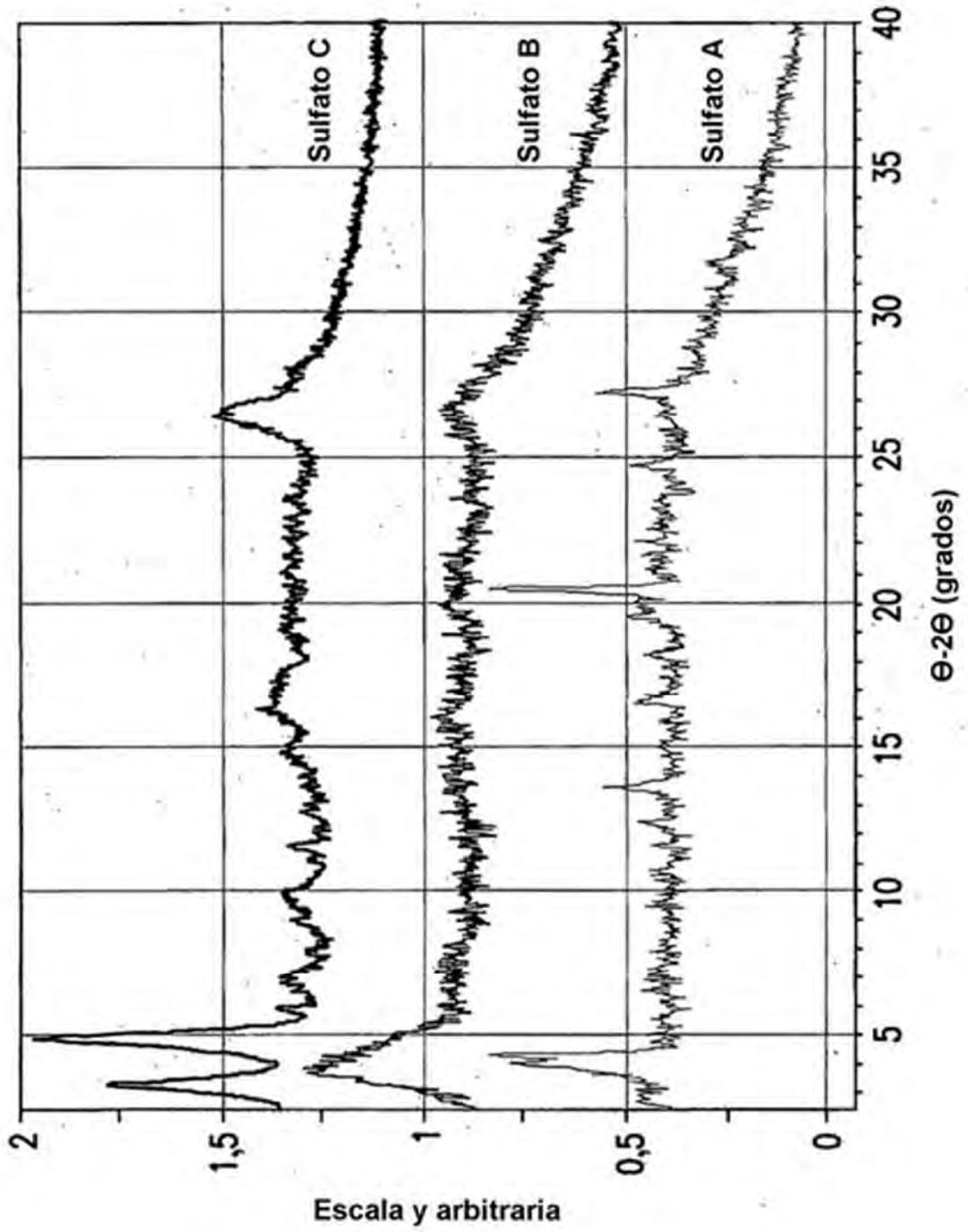


FIG.49

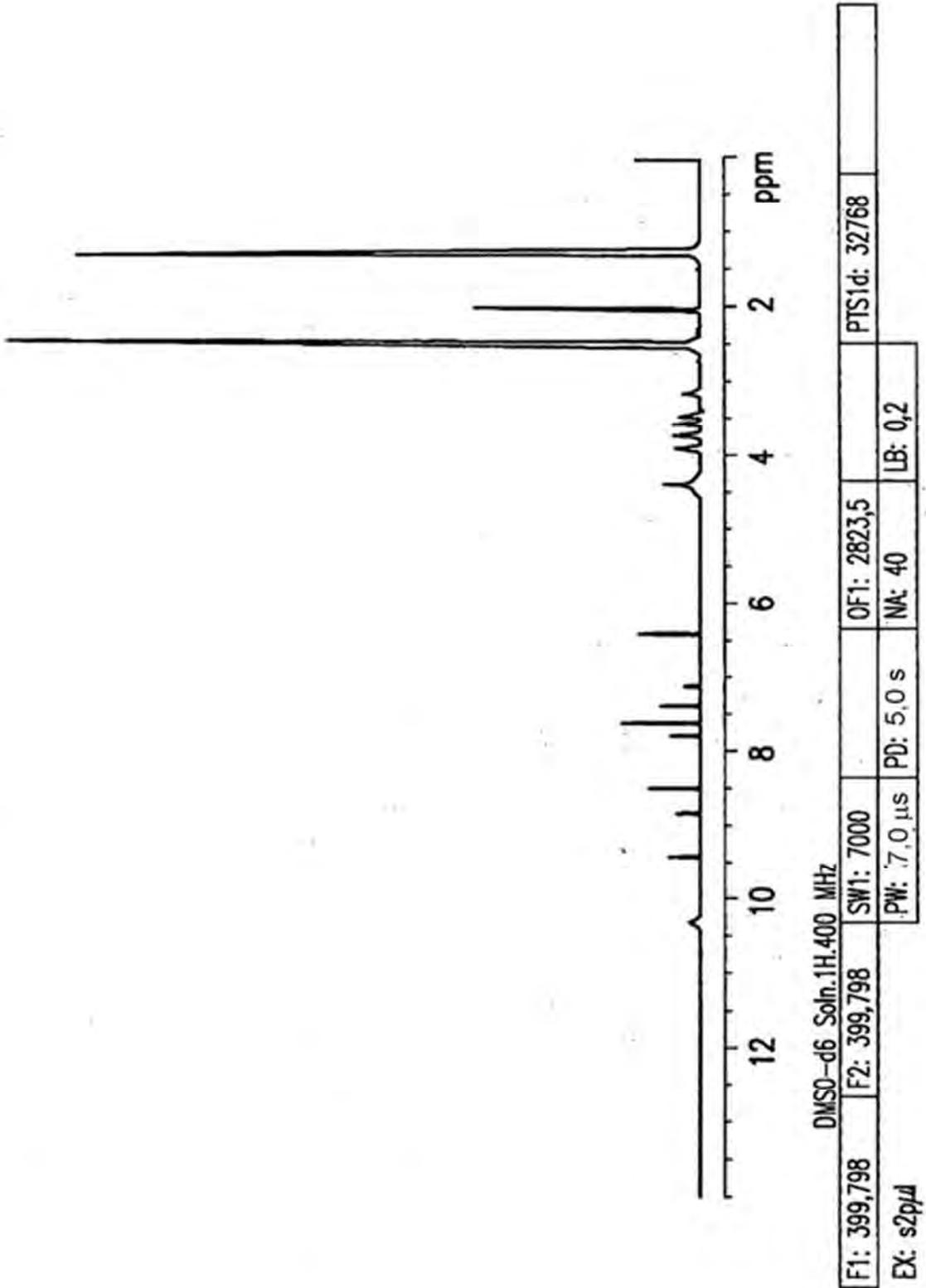


FIG.50

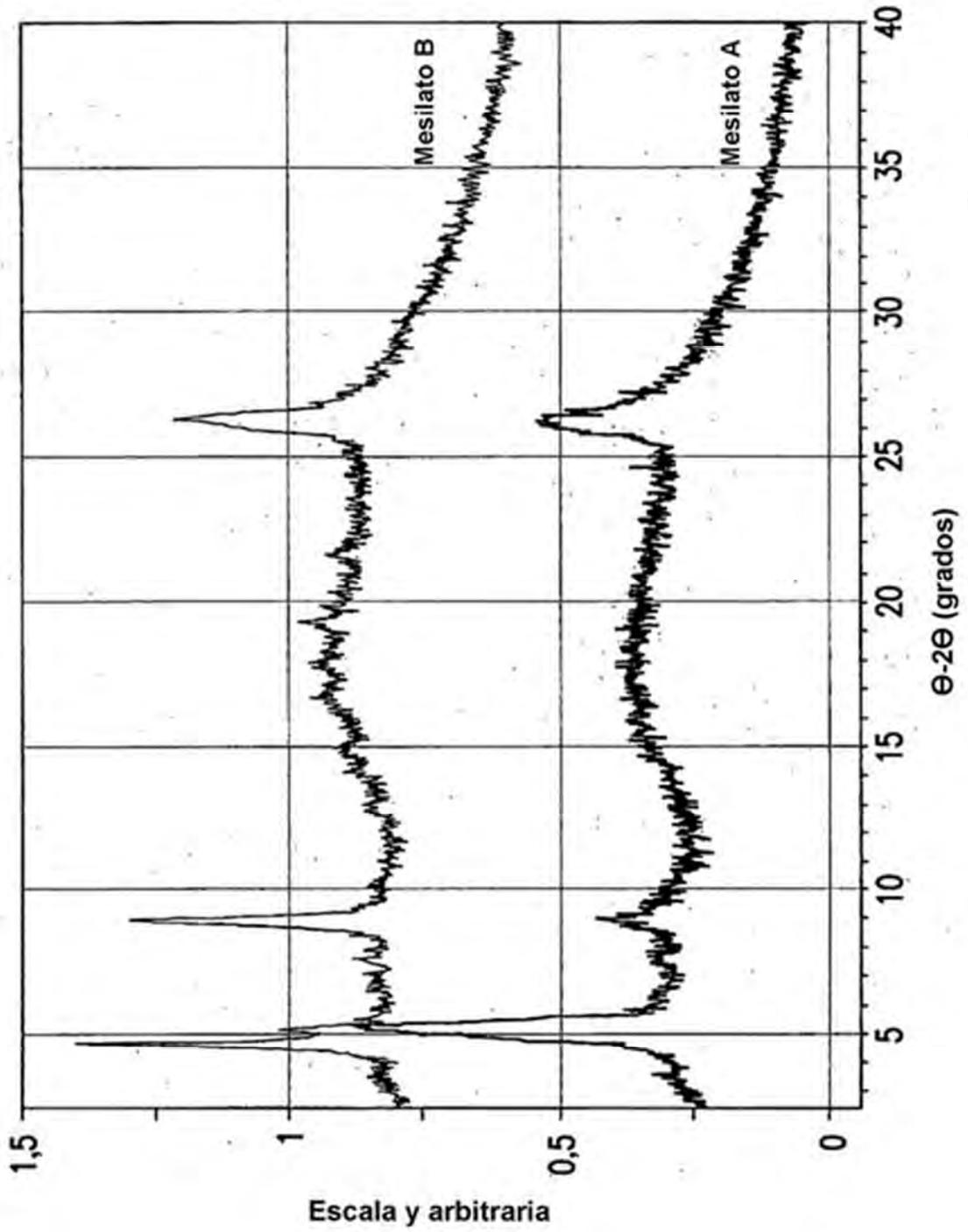


FIG.51

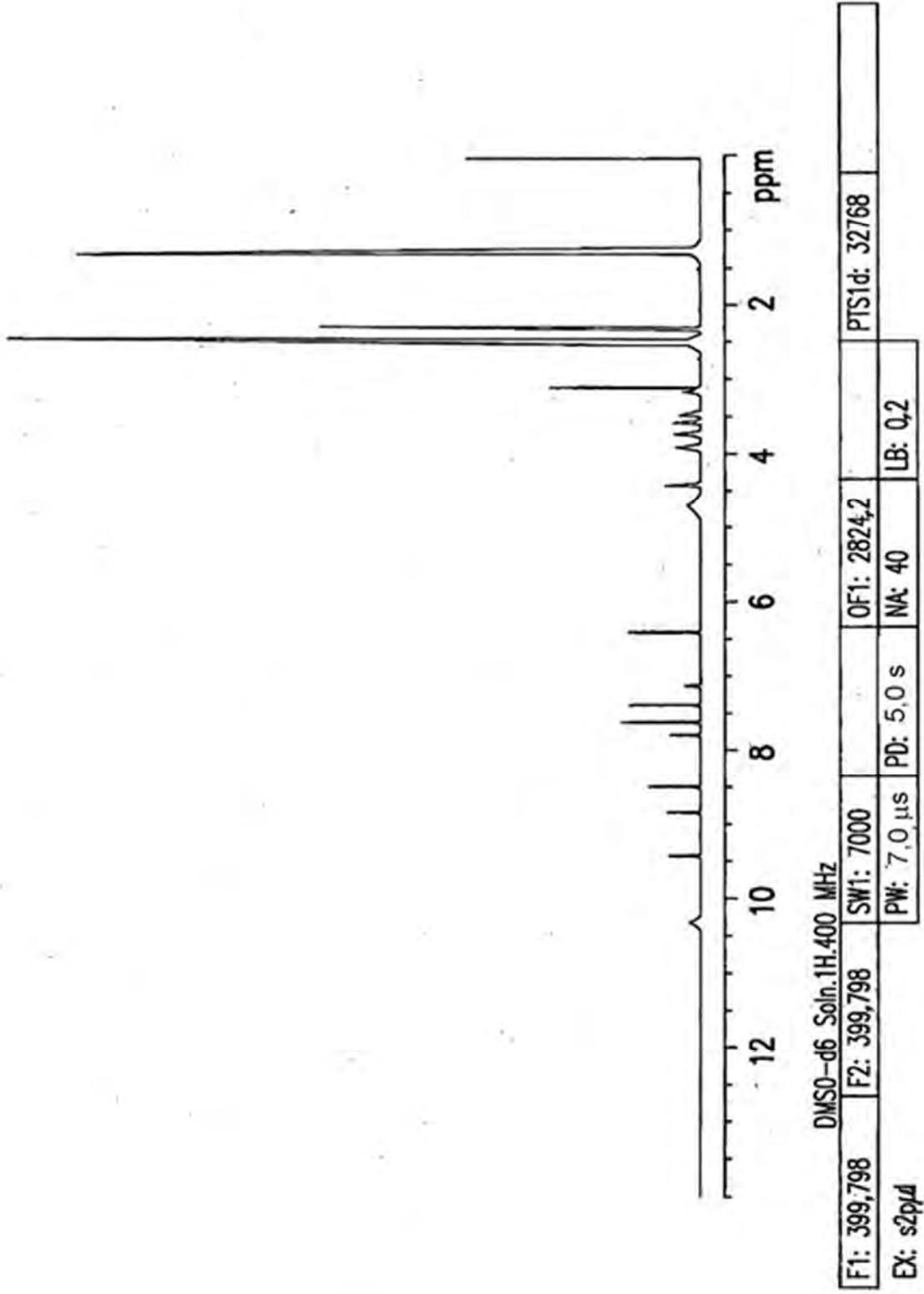
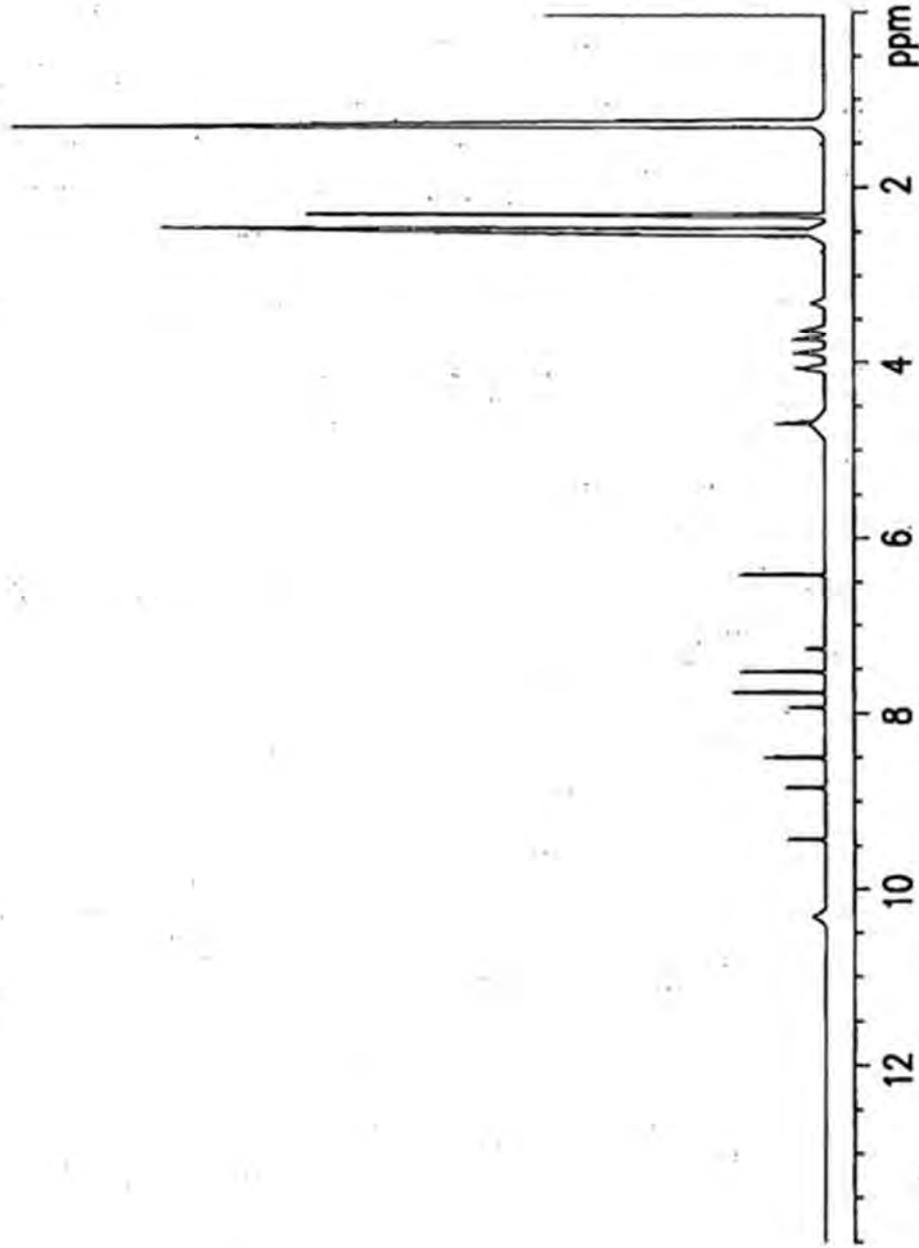


FIG.52



DMSO-d6 Soln. 1H. 400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2824,0	PTS1d: 32768
PW: 7,0 μs		PD: 5,0 s	NA: 40	LB: 0,2

Ex: s2p4

FIG. 53

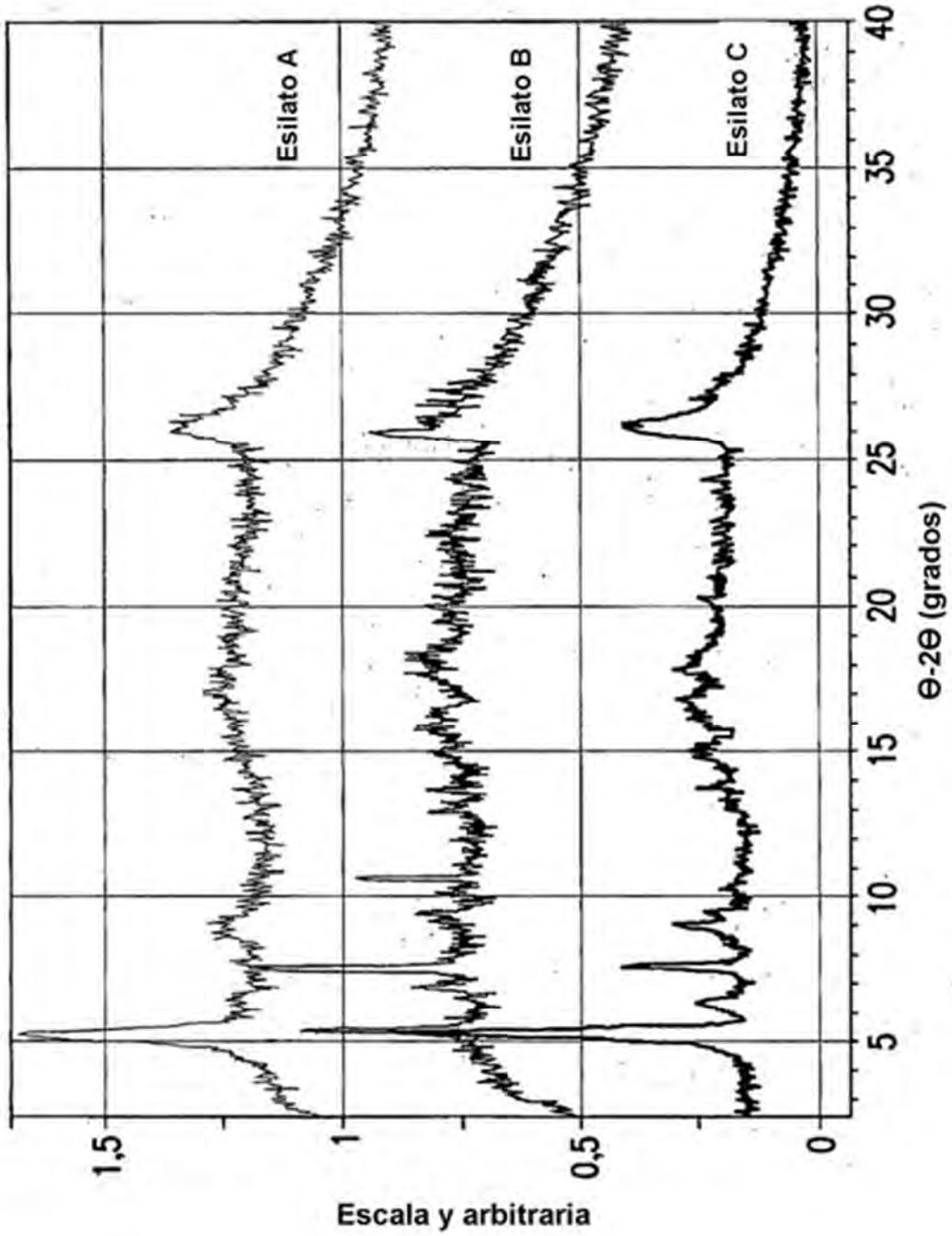
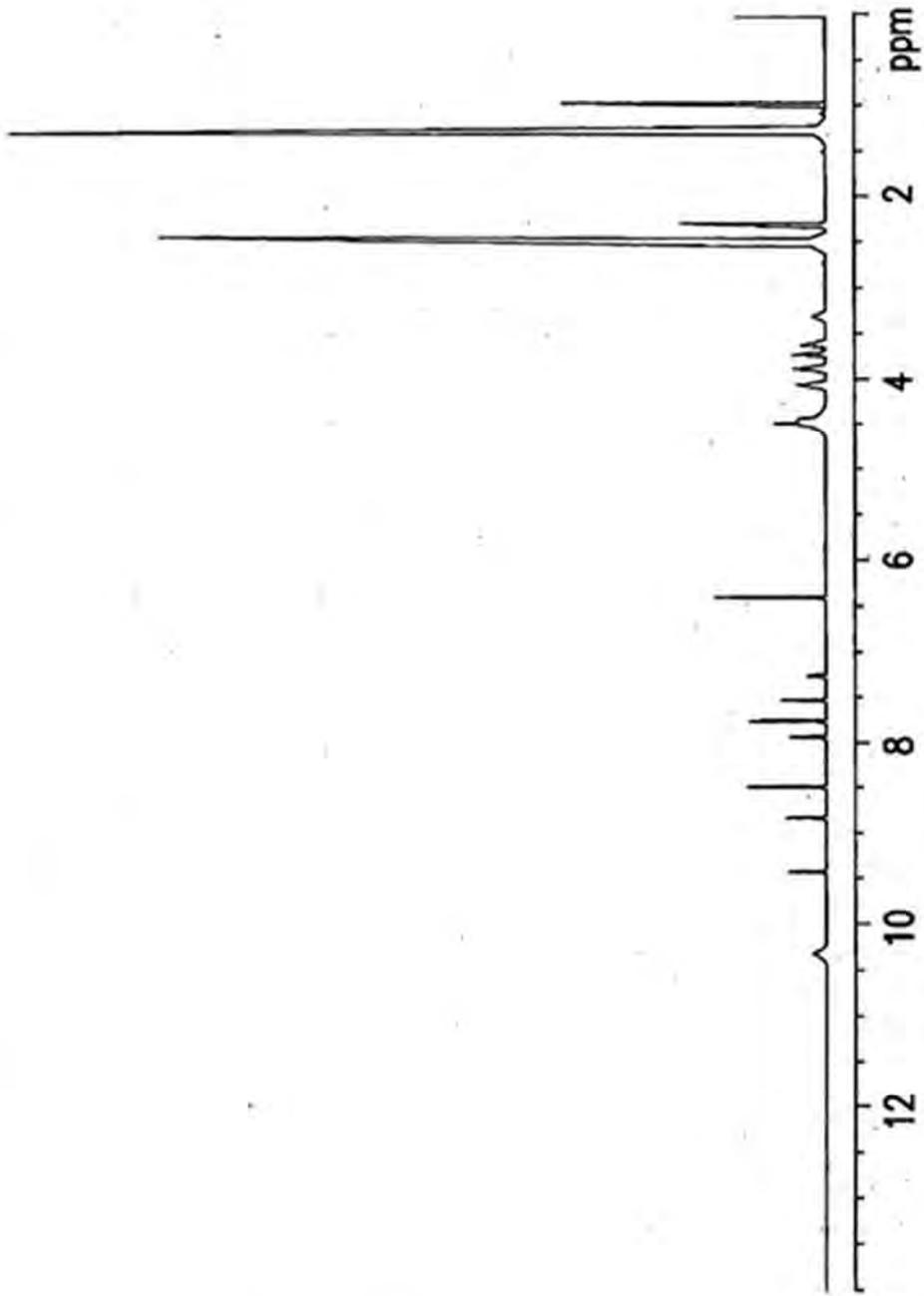


FIG.54



DMSO-d6 Soln. 1H.400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823,5	PTS1d: 32768
EX: s2p/d	PW: 7,0 µs	PD: 5,0 s	NA: 40	LB: 0,2

FIG. 55

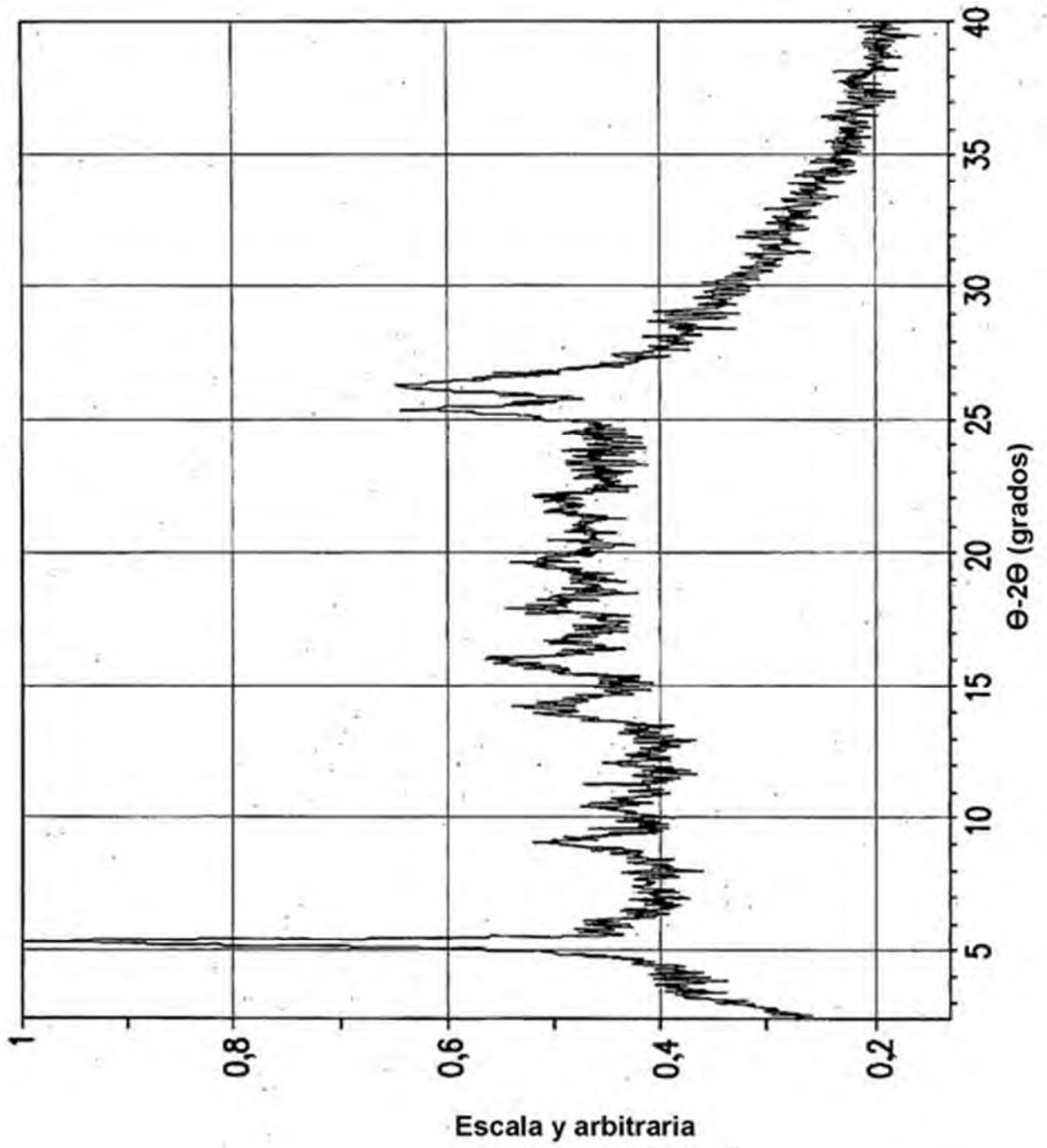
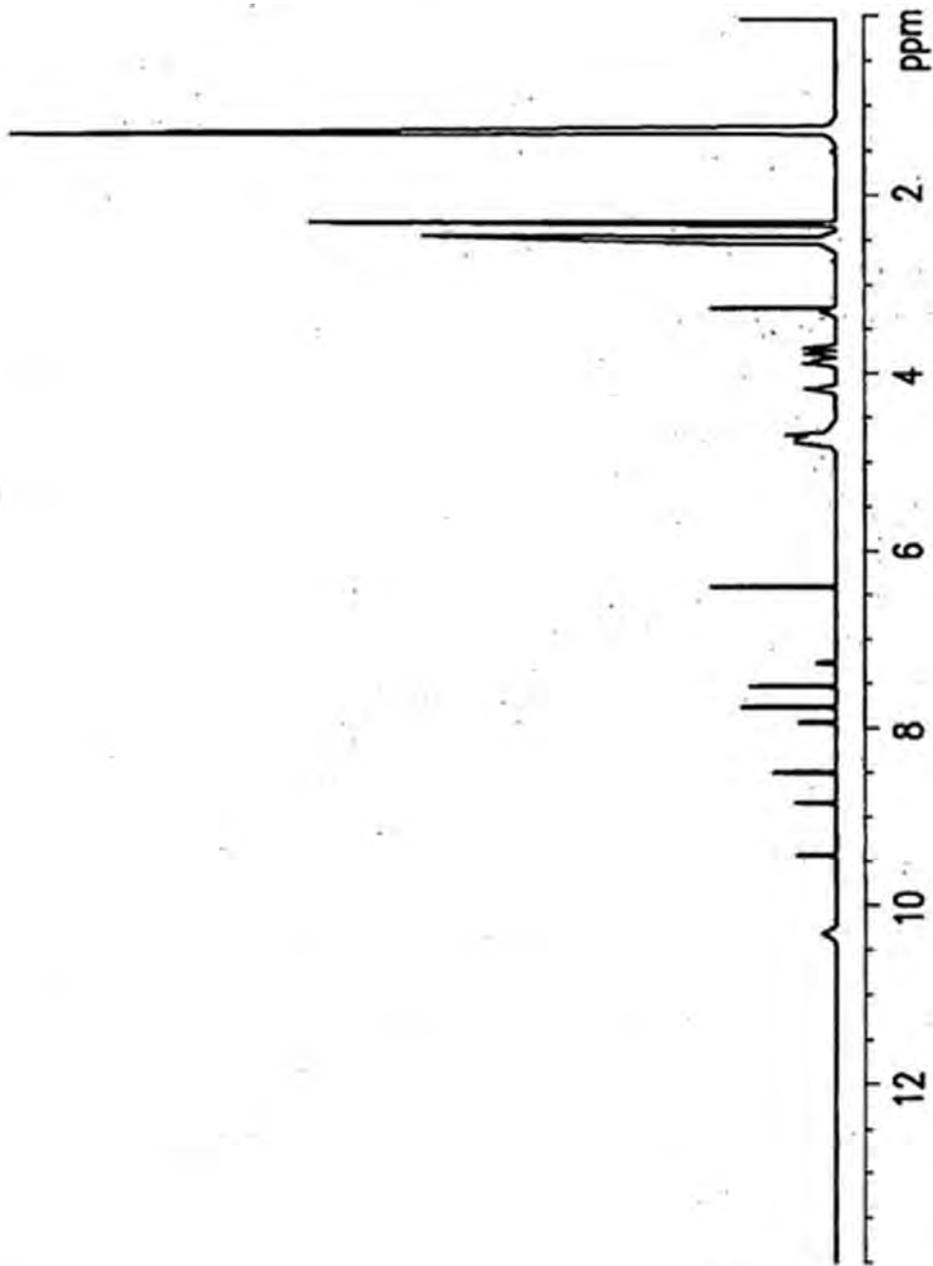


FIG.56



DMSO-d6 Soln. 1H. 400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823.8	PTS1d: 32768
EX: s2p/d	PW: 77.0 μ s	PD: 5.0 s	NA: 40	LB: 0.2

FIG.57

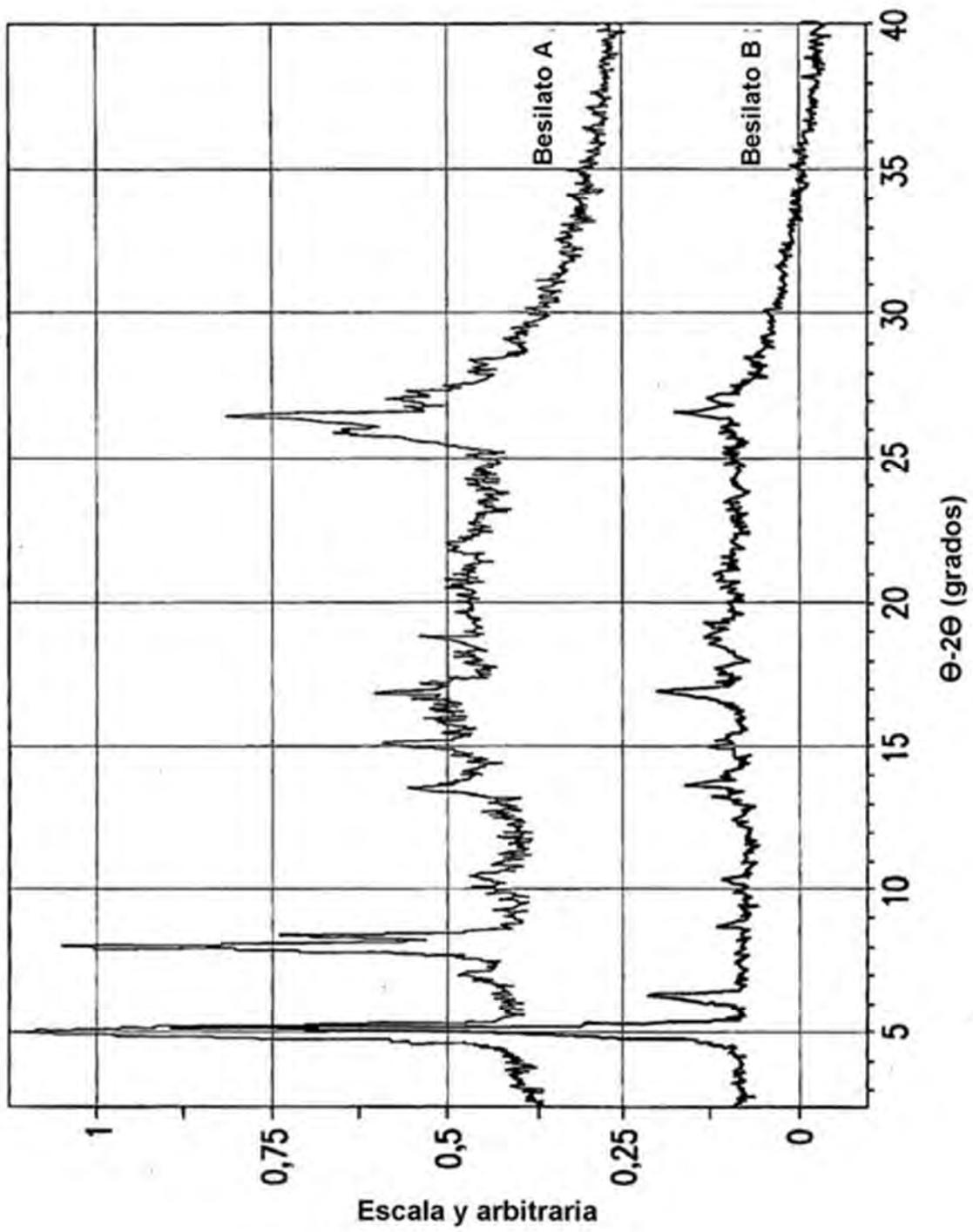


FIG.58

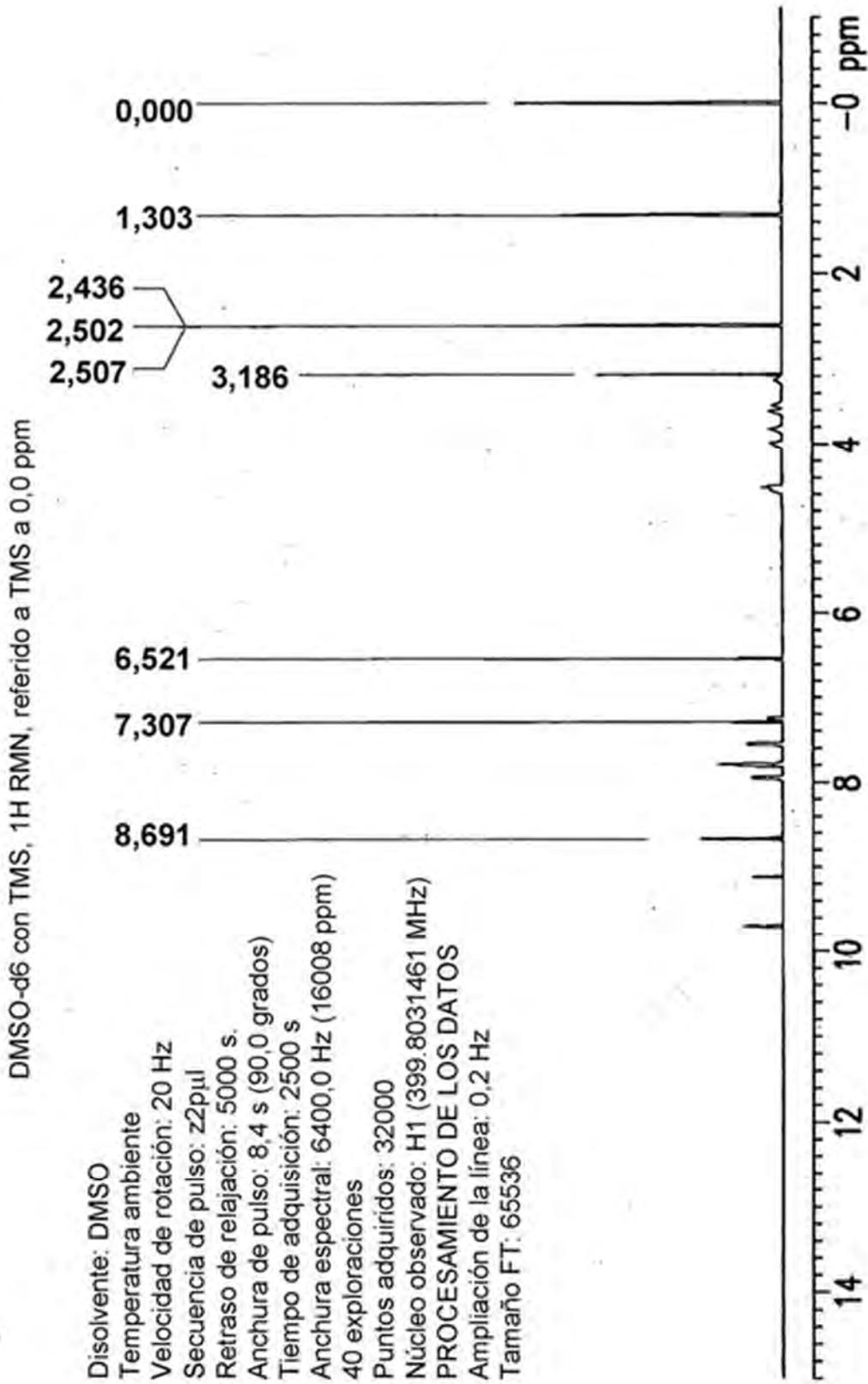
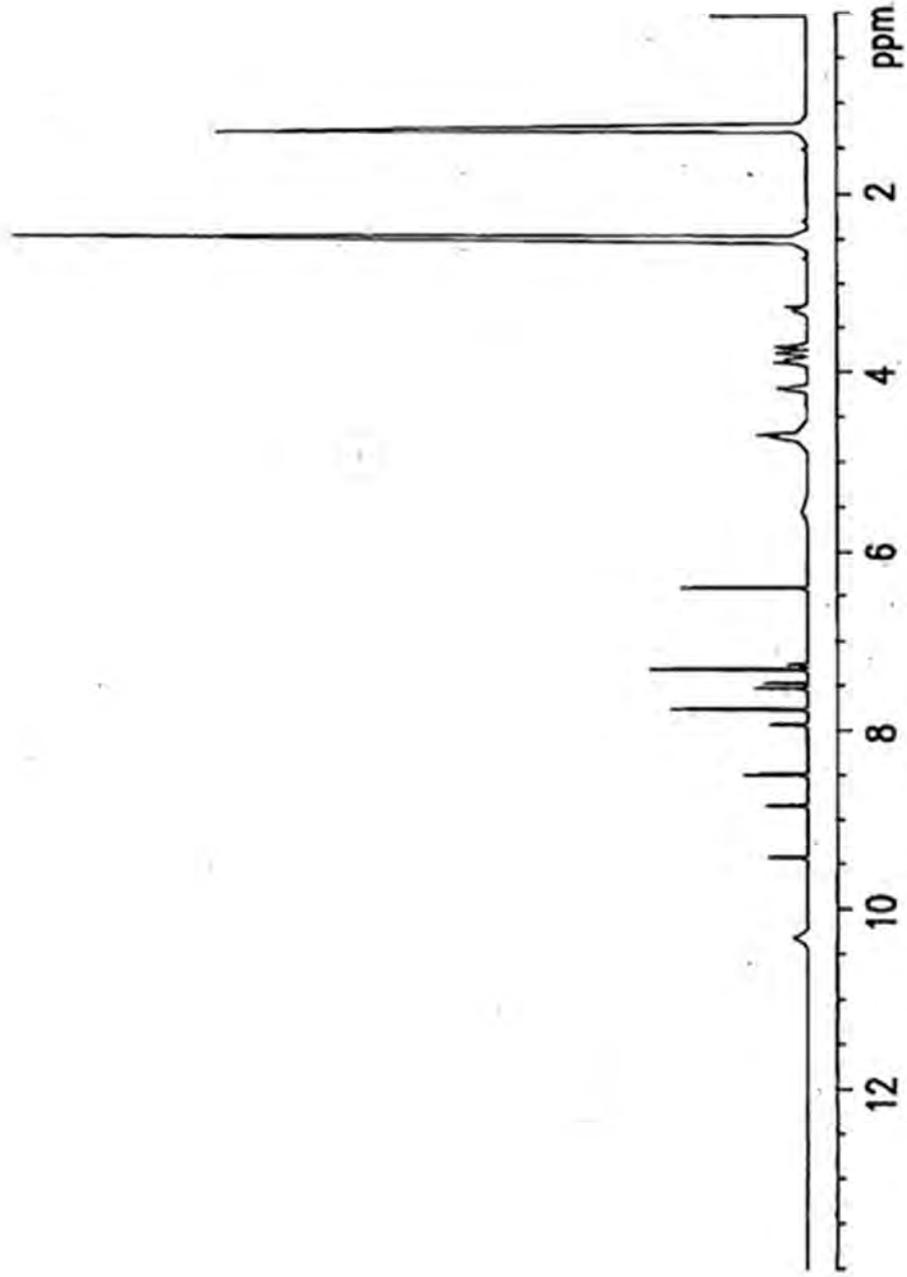


FIG.59



DMSO-d6 Soln. 1H.400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823,6	PTSid: 32768
EX: s2pμ	PW: 7,0 μs	PD: 5,0 s	NA: 40	LB: 0,2

FIG.60

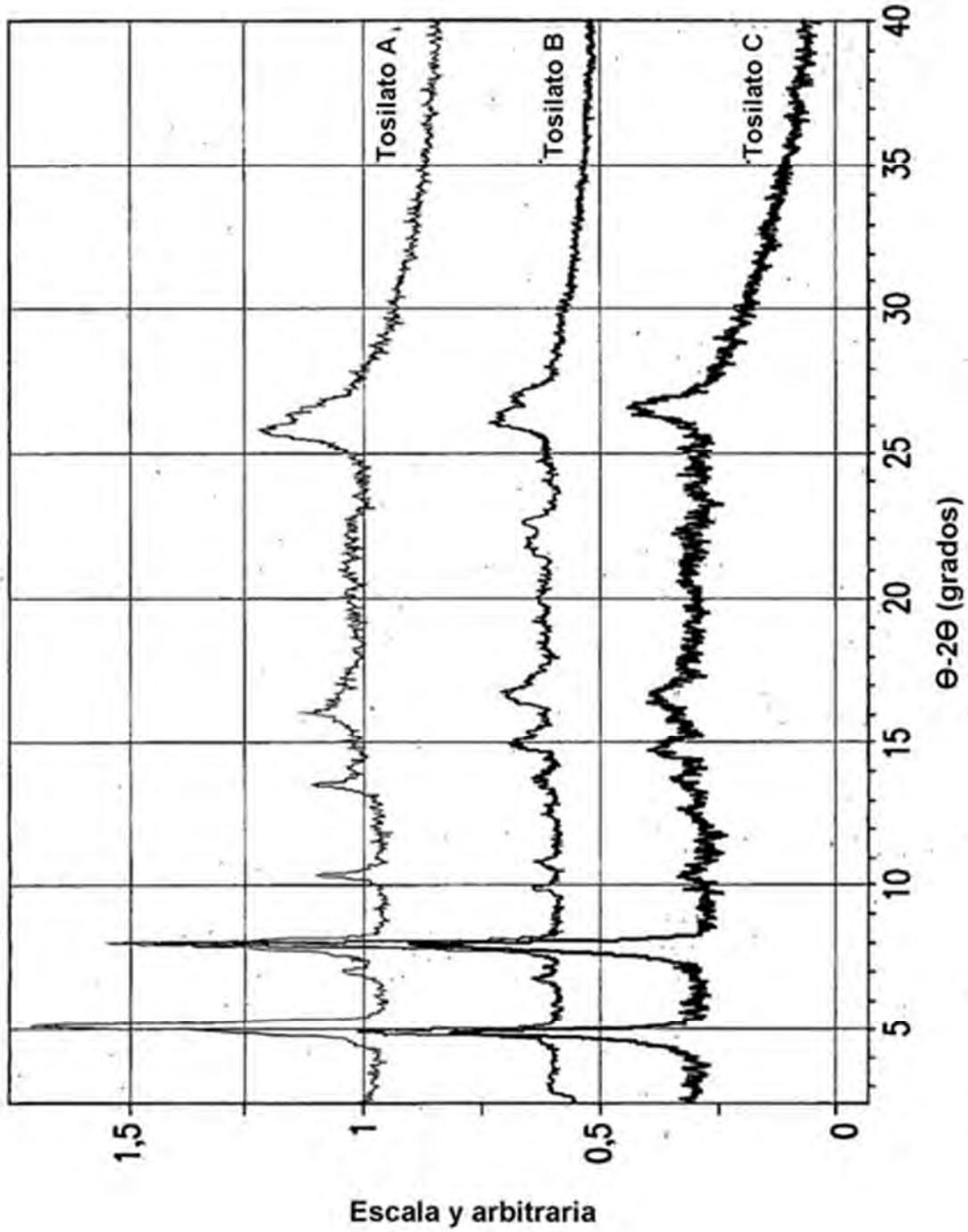
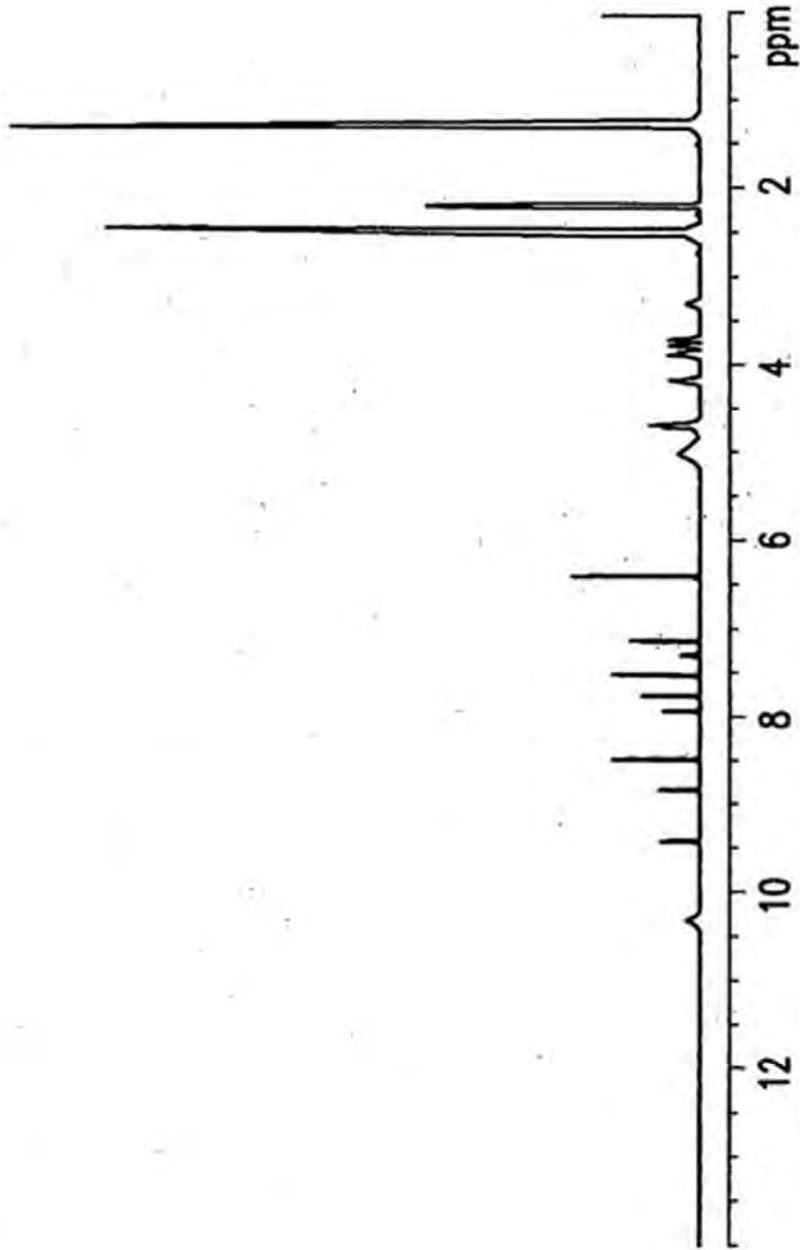


FIG.61



DMSO-d6 Soln. 1H, 400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823,6	PTS'd: 32768
EX: s2pμ		PW: 7,0 μs	NA: 40	LB: 0,2

FIG. 62

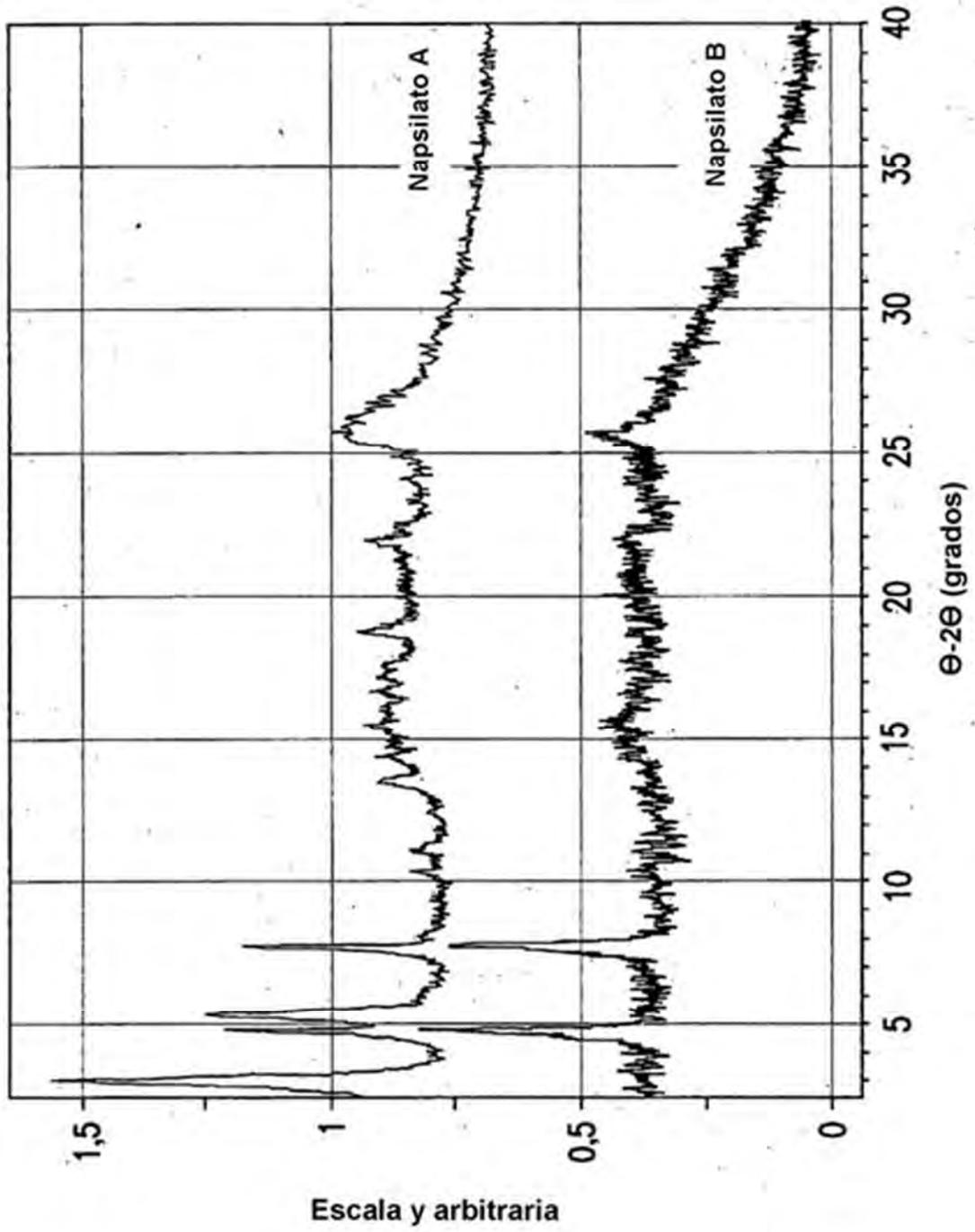
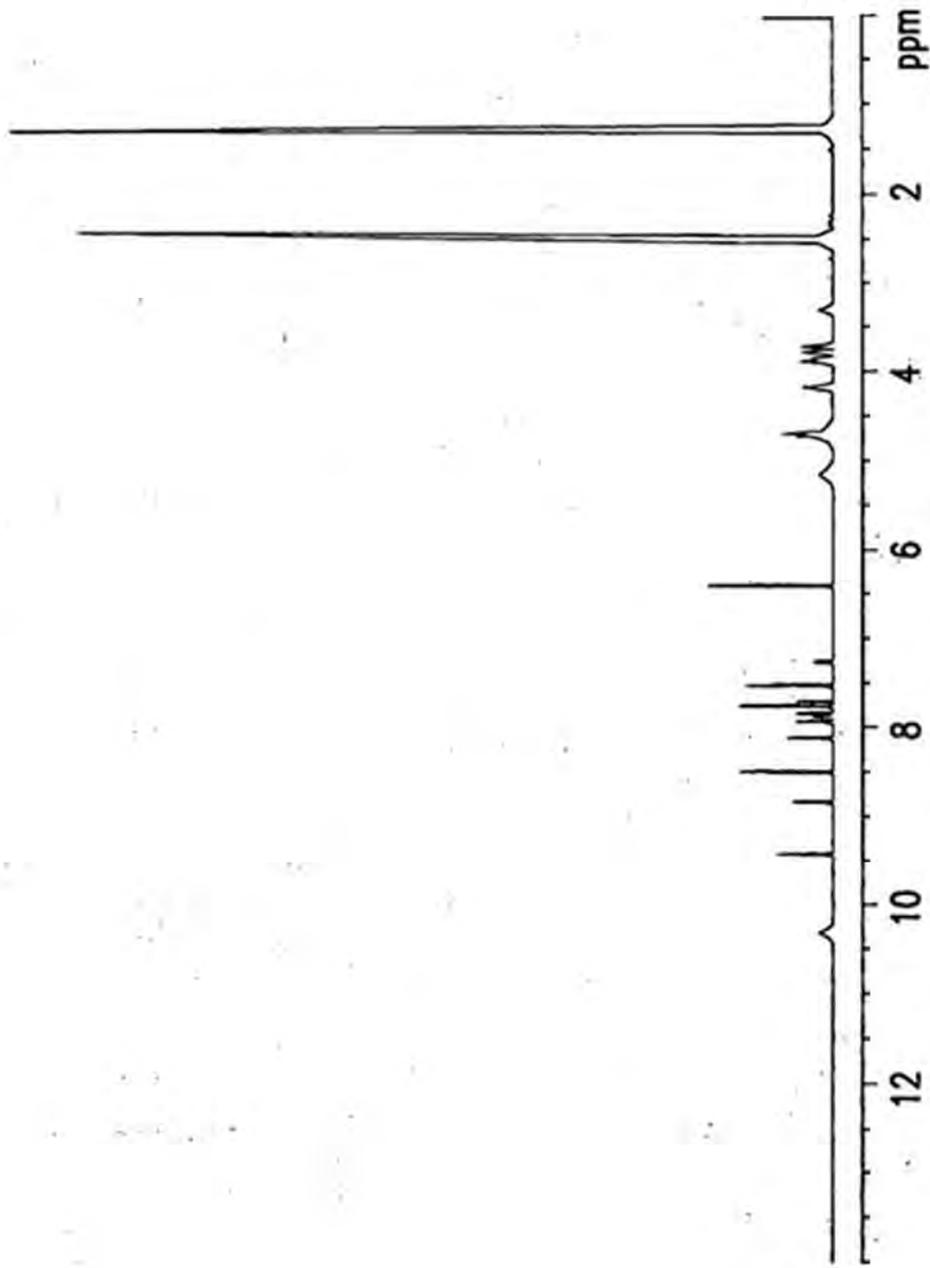


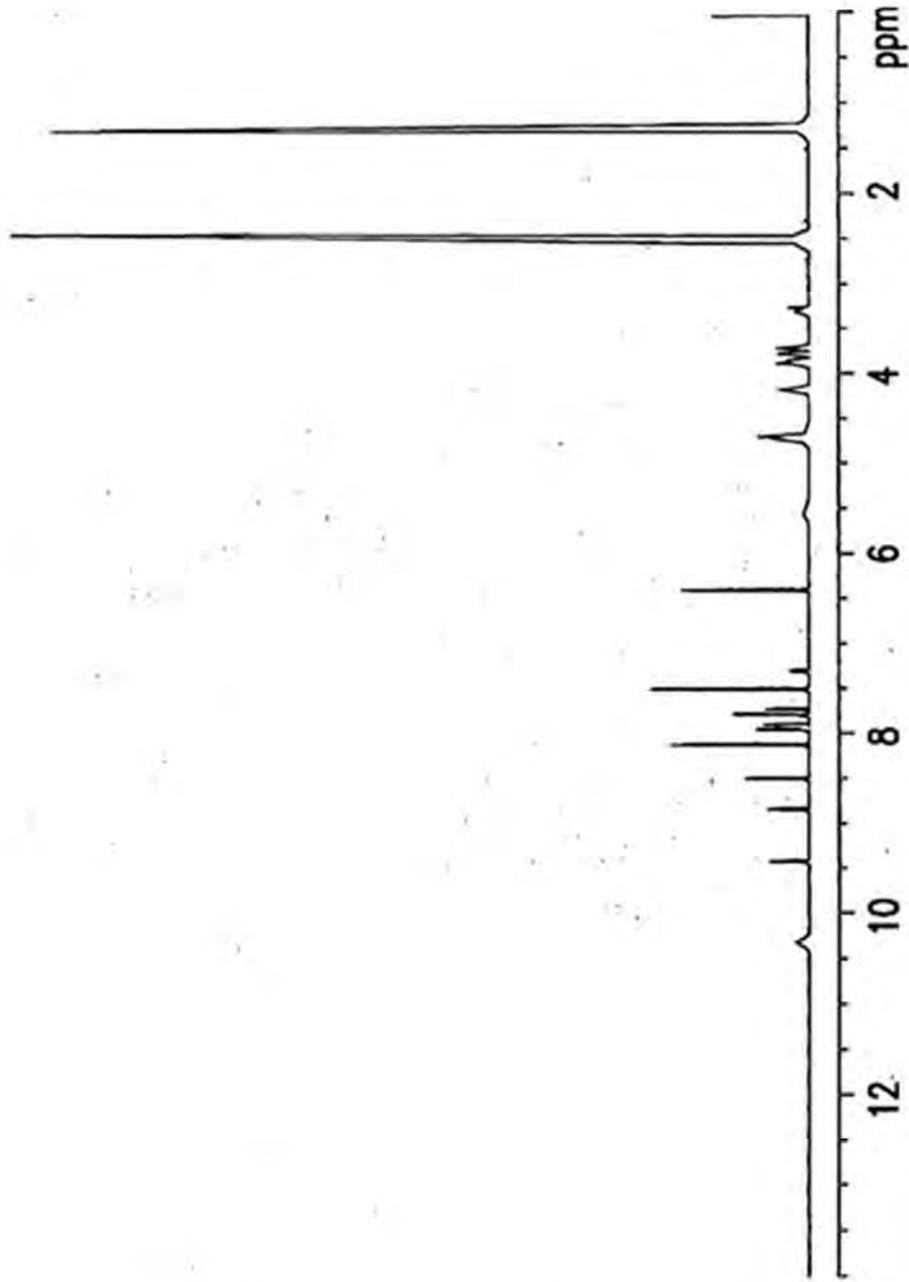
FIG.63



DMSO-d6 Soln. 1H.400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823,6	PTS1d: 32768
Ex: s2pμl	PW: 7,0 μs	PD: 5,0 s	NA: 40	LB: 0,2

FIG.64

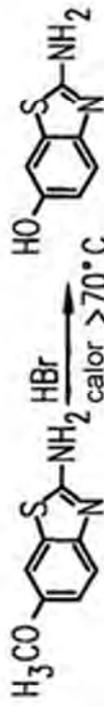


DMSO-d6 Soln. 1H. 400 MHz

F1: 399,798	F2: 399,798	SW1: 7000	OF1: 2823,8	PTS1d: 32768
EX: s2pμ		PW: 7,0 μs	NA: 40	LB: 0,2
		PD: 5,0 s		

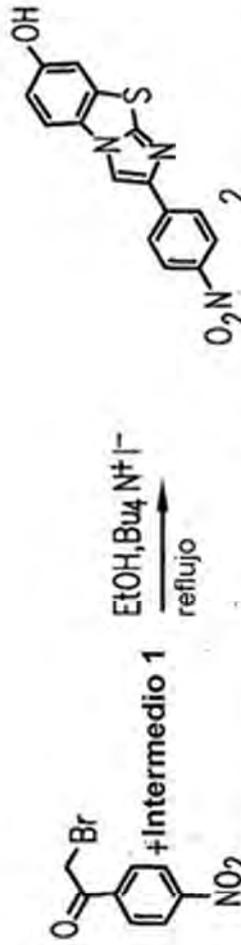
FIG. 65

Etapa 1



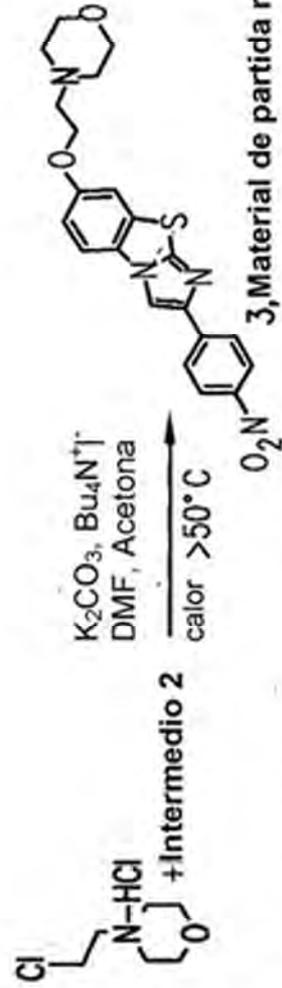
2-amino-6-metoxi-6- metoxibenzotiazol 2-amino-6-hidroxi-benzotiazol

Etapa 2



2-Bromo-4'-nitroacetofenona 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol

Etapa 3



Hidrocloruro de 4-(2-cloroetil)morfolina 3, Material de partida regulado 7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo [2,1-b]benzotiazol (no menos que un 96% puro)

FIG. 66a

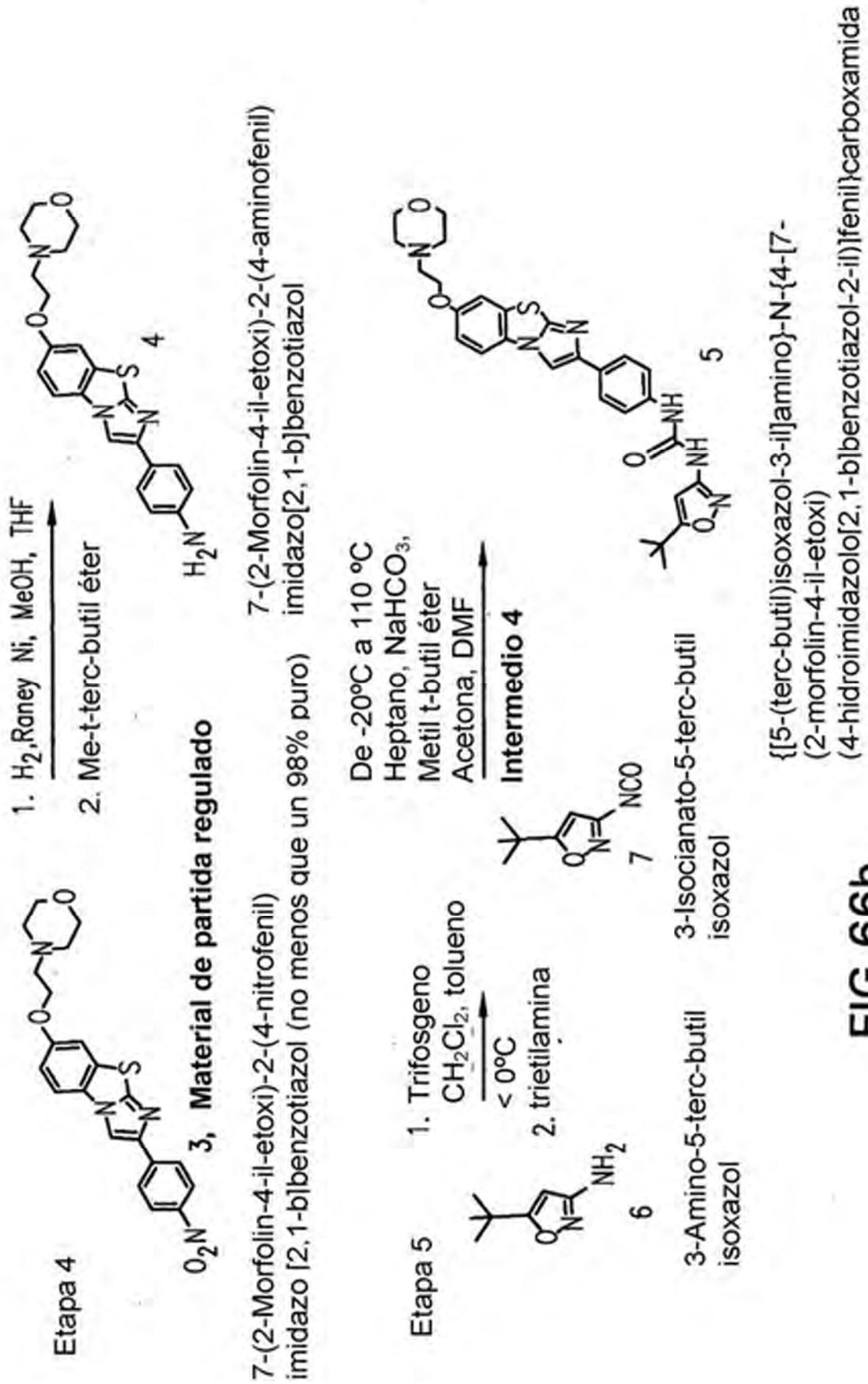


FIG. 66b