

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 716**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/16** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2011 PCT/GB2011/000087**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011 WO2011089401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2011 E 11701855 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2526101**

54 Título: **Formas cristalinas de un derivado de purina**

30 Prioridad:

**22.01.2010 GB 201001075**

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

**25.05.2017**

73 Titular/es:

**CYCLACEL LIMITED (100.0%)  
New Bridge Street House, 30 - 34 New Bridge  
Street  
London EC4V 6BJ, GB**

72 Inventor/es:

**SKEAD, BENJAMIN, MARK;  
WORRALL, CHRISTOPHER PETER;  
ATHERTON, JONATHAN, CHARLES, CHRISTIAN;  
NORTHERN, JULIAN, SCOTT y  
FERNANDES, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 613 716 T3**

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

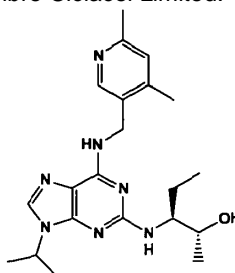
## DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de un derivado de purina

5 La presente invención se refiere a formas cristalinas de un derivado de purina. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene dichas formas cristalinas como principio activo, y al uso de las mismas en la prevención o el tratamiento de una enfermedad. La invención también se refiere a un proceso para preparar las formas cristalinas.

10 Antecedentes de la invención

El derivado de purina de fórmula (I), en lo sucesivo denominado "compuesto (I)", se describió por primera vez en la memoria descriptiva del documento WO 2008/122767 con el nombre Ciclacen Limited.



(I)

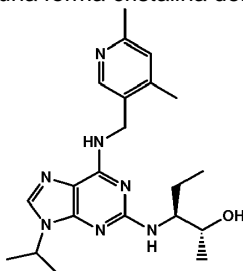
15 Los estudios han demostrado que el compuesto (I), que tiene el nombre químico (2R, 3S)-3-(6-((4,6-dimetilpiridin-3-ilmetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-ilamino)pentan-2-ol, presenta una potente actividad inhibidora de CDK y por lo tanto tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de trastornos proliferativos, trastornos inmunomediados e inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y mediados por autoinmunidad, trastornos renales, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, trastornos víricos, trastornos metabólicos y trastornos respiratorios.

20 Ventajosamente, el compuesto (I) presenta una sorprendente alta potencia en los estudios de toxicidad celular en un intervalo de diferentes líneas celulares.

25 La presente invención busca proporcionar un compuesto (I) en forma cristalina. En particular, la invención busca proporcionar formas cristalinas que conserven la actividad farmacológica deseada del compuesto. Más específicamente, pero no exclusivamente, la presente invención busca proporcionar formas cristalinas del compuesto (I) que muestren una o más propiedades mejoradas sobre la forma amorfa.

30 Declaración de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina del compuesto (I),



(I)

35 en la que dicho compuesto está en forma de una sal L-tartrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

40 (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,67 \pm 0,2$ ,  $8,237 \pm 0,2$ ,  $9,777 \pm 0,2$ ,  $11,96 \pm 0,2$ ,  $12,38 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $13,38 \pm 0,2$ ,  $13,94 \pm 0,2$ ,  $14,90 \pm 0,2$ ,  $15,40 \pm 0,2$ ,  $15,95 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $16,54 \pm 0,2$ ,  $17,36 \pm 0,2$ ,  $17,57 \pm 0,2$ ,  $17,86 \pm 0,2$ ,  $19,64 \pm 0,2$ ,  $19,86 \pm 0,2$ ,  $20,12 \pm 0,2$ ,  $20,73 \pm 0,2$ ,  $21,14 \pm 0,2$ ,  $21,58 \pm 0,2$ ,  $22,57 \pm 0,2$ ,  $22,95 \pm 0,2$ ,  $23,29 \pm 0,2$ ,  $23,57 \pm 0,2$ ,  $24,07 \pm 0,2$ ,  $24,63 \pm 0,2$ ,  $25,30 \pm 0,2$ ,  $26,38 \pm 0,2$ ,  $27,09 \pm 0,2$ ,  $27,67 \pm 0,2$ ,  $27,97 \pm 0,2$ ,  $28,91 \pm 0,2$ ,  $29,28 \pm 0,2$ ,  $30,08 \pm 0,2$ ,  $30,41 \pm 0,2$ ,  $31,90 \pm 0,2$  y  $34,49 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de Cu K $\alpha$  y una velocidad de exploración de 0,146 °/s (Forma E), más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,67 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $13,38 \pm 0,2$ ,  $14,90 \pm 0,2$ ,  $17,36 \pm 0,2$ ,  $17,57 \pm 0,2$ ,  $19,64 \pm$

0,2, 20,73 ± 0,2, 23,57 ± 0,2 y 25,30 ± 0,2 (Forma E); o

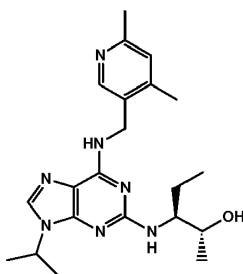
(ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre 176 °C y 185 °C; o

(iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre 3,82 ± 0,2, 7,57 ± 0,2, 8,12 ± 0,2, 10,53 ± 0,2, 11,39 ± 0,2, 12,00 ± 0,2, 13,54 ± 0,2, 15,15 ± 0,2, 16,35 ± 0,2, 16,88 ± 0,2, 17,37 ± 0,2, 18,51 ± 0,2, 18,98 ± 0,2, 19,77 ± 0,2, 21,06 ± 0,2, 22,70 ± 0,2, 23,47 ± 0,2, 24,66 ± 0,2 y 28,73 ± 0,2, cuando se usa radiación de Cu Kα y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma D], más preferiblemente que tiene dos o más

(iv) picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre 3,82 ± 0,2, 7,57 ± 0,2, 15,15 ± 0,2, 16,88 ± 0,2, 19,77 ± 0,2, 22,70 ± 0,2, 23,47 ± 0,2, 24,66 ± 0,2 y 28,73 ± 0,2 [Forma D]; o

(v) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre 145 °C y 154 °C.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina del compuesto (I),



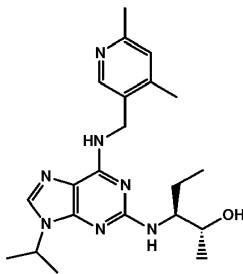
(I)

en la que dicho compuesto está en forma de una sal citrato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

(i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre 5,14 ± 0,2, 7,73 ± 0,2, 10,24 ± 0,2, 12,70 ± 0,2, 13,06 ± 0,2, 14,42 ± 0,2, 15,30 ± 0,2, 15,98 ± 0,2, 16,74 ± 0,2, 17,24 ± 0,2, 18,05 ± 0,2, 19,04 ± 0,2, 20,23 ± 0,2, 21,04 ± 0,2, 22,45 ± 0,2, 22,75 ± 0,2, 24,01 ± 0,2, 25,43 ± 0,2, 26,51 ± 0,2, 27,48 ± 0,2, 28,77 ± 0,2 y 29,71 ± 0,2, cuando se usa radiación de Cu Kα y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma F], más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre 17,24 ± 0,2, 18,05 ± 0,2, 19,04 ± 0,2, 22,45 ± 0,2, 22,75 ± 0,2, 24,01 ± 0,2 y 25,43 ± 0,2 [Forma F]; o

(ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre 145 °C y 155 °C y entre 165 °C y 200 °C.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina del compuesto (I),



(I)

en la que dicho compuesto está en forma de una sal fosfato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

(i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre 6,46 ± 0,2, 8,88 ± 0,2, 9,67 ± 0,2, 10,47 ± 0,2, 12,78 ± 0,2, 15,33 ± 0,2, 16,12 ± 0,2, 16,82 ± 0,2, 18,13 ± 0,2, 19,38 ± 0,2, 19,95 ± 0,2, 20,97 ± 0,2, 24,11 ± 0,2, 24,83 ± 0,2, 26,54 ± 0,2 y 28,11 ± 0,2, cuando se usa radiación de Cu Kα y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma B], más preferiblemente que tiene

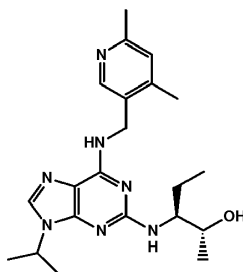
dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,46 \pm 0,2$ ,  $16,12 \pm 0,2$ ,  $18,13 \pm 0,2$ ,  $19,38 \pm 0,2$ ,  $19,95 \pm 0,2$ ,  $20,97 \pm 0,2$ ,  $24,11 \pm 0,2$  y  $24,83 \pm 0,2$  [Forma B]; o

5 (ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre  $65 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  y entre  $114 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $130 \text{ }^\circ\text{C}$ ; o

10 (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,49 \pm 0,2$ ,  $8,91 \pm 0,2$ ,  $9,75 \pm 0,2$ ,  $10,52 \pm 0,2$ ,  $13,03 \pm 0,2$ ,  $15,44 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $17,85 \pm 0,2$ ,  $18,29 \pm 0,2$ ,  $19,52 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,11 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $24,92 \pm 0,2$ ,  $28,33 \pm 0,2$  y  $29,41 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  y una velocidad de exploración de  $0,146 \text{ }^\circ/\text{s}$  [Forma C], más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,49 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $18,29 \pm 0,2$ ,  $19,52 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,11 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $24,92 \pm 0,2$  y  $29,41 \pm 0,2$  [Forma C]; o

15 (iv) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre  $66 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  y entre  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $135 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina del compuesto (I),



(I)

20 en la que dicho compuesto está en forma de una sal fumarato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

25 (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $3,8 \pm 0,2$ ,  $7,7 \pm 0,2$ ,  $8,1 \pm 0,2$ ,  $8,8 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $19,6 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,7 \pm 0,2$ ,  $23,2 \pm 0,2$ ,  $23,8 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $25,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $27,9 \pm 0,2$  y  $28,9 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  y una velocidad de exploración de  $0,146 \text{ }^\circ/\text{s}$  [Forma P]; o

30 (ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura de aproximadamente  $140 \text{ }^\circ\text{C}$ .

35 Las formas cristalinas de la invención demuestran normalmente una o más propiedades mejoradas sobre la forma amorfa. Las propiedades adecuadas incluyen, por ejemplo, mejor estabilidad de almacenaje, facilidad mejorada de manejo (fluidez, compresibilidad, estabilidad), purificación más fácil, y más fácil de subir de escala sintética.

40 Un quinto aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina como se ha descrito anteriormente y un principio activo y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Un sexto aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina como se ha descrito anteriormente para su uso en medicina.

50 Un séptimo aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina como se ha descrito anteriormente para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos proliferativos, trastornos inmunomediados e inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y mediados por autoinmunidad, trastornos renales, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, trastornos víricos, trastornos metabólicos y/o trastornos respiratorios.

55 Un octavo aspecto de la invención se refiere al uso de una forma cristalina como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos proliferativos, trastornos inmunomediados e inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y mediados por autoinmunidad, trastornos renales, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, trastornos víricos, trastornos metabólicos y trastornos respiratorios.

Un noveno aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar una sal L-tartrato cristalina (Forma D) del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

- 5 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico y acetato de etilo; y  
 (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) de la mezcla de reacción.

Un décimo aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar una sal L-tartrato cristalina (Forma E) del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

- 10 A.  
 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico, etanol y agua; y  
 (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción; o
- 15 B.  
 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico y acetato de etilo; y  
 (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) de la mezcla de reacción; y  
 (iii) recrystalizar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) obtenida en la etapa (B)(ii) desde una mezcla de etanol y acetonitrilo; y  
 (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción; o
- 20 C.  
 (i) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma D) mediante el proceso del noveno aspecto;  
 (ii) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma E) mediante el proceso de las etapas (A)(i)-(ii) o B(i)-(iv) anteriores;  
 (iii) formar una suspensión de sal L-tartrato (Forma D) y sal L-tartrato (Forma E) en un disolvente seleccionado entre acetato de etilo, propan-2-ol, IMS y acetonitrilo; y  
 (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la suspensión; o
- 25 D.  
 (i) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma D) mediante el proceso del noveno aspecto;  
 (ii) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma E) mediante el proceso de las etapas (A)(i)-(ii) o B(i)-(iv) anterior;  
 (iii) disolver la sal L-tartrato cristalina (Forma D) obtenida en la etapa (D)(i) en una mezcla de etanol y acetonitrilo y sembrar con sal L-tartrato cristalina (Forma E); y  
 (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción; o
- 30 E.  
 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende un compuesto de base libre (I) en etanol;  
 (ii) añadir una solución de ácido tartárico en agua/etanol a la mezcla de reacción obtenida en la etapa (E)(i);  
 (iii) filtrar la mezcla de reacción formada en la etapa (E)(ii);  
 (iv) sembrar el filtrado con sal L-tartrato cristalina (Forma E) preparada de acuerdo con las etapas (A)(i)-(ii), (B)(i)-(iv) o (C)(i)-(iv) anteriores; y  
 (v) aislar sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción.
- 35
- 40

#### Descripción detallada

45 Las formas cristalinas de la invención pueden caracterizarse por una diversidad de técnicas analíticas diferentes, incluyendo difracción de polvo de rayos X y calorimetría de exploración diferencial. En la sección de ejemplos adjunta se exponen detalles adicionales de estas técnicas y equipos.

50 Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" o "forma solvatada" se refiere a un cristal que tiene una o más moléculas de disolvente asociadas con el mismo como una parte inherente de la estructura cristalina. Preferiblemente, el solvato o forma solvatada es el hidrato.

55 En general, diferentes formas cristalinas plurales (polimorfos) del mismo compuesto pueden producirse variando las condiciones de cristalización usadas. Estas diferentes formas cristalinas tienen diferentes estructuras tridimensionales y diferentes propiedades fisicoquímicas. Sin embargo, la existencia de polimorfos es inherentemente impredecible y los cálculos teóricos para predecir polimorfos son extremadamente poco fiables, con muchos más polimorfos predichos de los que pueden aislarse realmente en la práctica.

60 Preferiblemente, las formas cristalinas de la invención son al menos un 95 % puros (en términos de la pureza de la forma cristalina), más preferiblemente, al menos un 97 % puros, incluso más preferiblemente, al menos el 98 o 99 % puro (por ejemplo, según se analiza por HPLC). Aún más preferiblemente, las formas cristalinas de la invención son al menos un 99,5 % puras.

65 La presente invención abarca formas cristalinas de diversas sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Específicamente, la invención abarca formas cristalinas de las sales L-tartrato, citrato, fumarato y fosfato del compuesto (I).

## ES 2 613 716 T3

Un resumen de las diversas formas cristalinas y sus propiedades se expone en la siguiente tabla. Cada forma se describe con mayor detalle más adelante. Las formas de sal marcadas con un asterisco (\*) en la siguiente tabla, y a las que se hace referencia en las páginas en precedentes, se incluyen únicamente para propósitos de referencia.

Designación de la forma	Forma cristalina	¿Solvatada?	Comienzo de fusión (°C)
*A	Base libre	No	132
B	Fosfato (de IPA)	Hidrato*	116
C	Fosfato (de etanol)	Hidrato <sup>#</sup>	123
D	L-tartrato	No	147
E	L-tartrato	No	178
F	Citrato	No	145
*G	Bencenosulfonato	No	147
*H	Clorhidrato	Hidrato	85
*I	Clorhidrato	No	109
*J	Bromhidrato	No	119
*K	Bromhidrato	Hidrato	90
*L	Mesilato	No	121
*M	Maleato	No	112
*N	Gentisato		
*O	Gentisato	Si	92
P	Fumarato	No	135
*Q	L-malato	No	83
*R	L-malato	No	103

5 El fosfato de Forma B (de IPA) se deshidrata a 67 °C para dar una forma anhidra que se funde a 116 °C.

El fosfato de Forma C (de etanol) se deshidrata a 68 °C para dar una forma anhidra que se funde a 123 °C.

10 Sumario de las formas cristalinas seleccionadas:

Sal/Base libre	Sumario
Base libre	Base libre cristalina anhidra
L-tartrato	Dos polimorfos cristalinos diferentes, una formas metaestable de punto de fusión inferior que se transforma fácilmente en la forma termodinámicamente estable con alto punto de fusión
Fosfato	Cuatro sales fosfato diferentes, 2 obtenidas a partir de isopropanol y 2 de etanol. De cada disolvente hay una forma hidratada que existe a una temperatura inferior que después pierde agua al calentarse para dar lugar a una forma no hidratada
Citrato	Sal mono-citrato anhidra
Bencenosulfonato	Sal mono-bencenosulfonato anhidra
Clorhidrato	Cuatro patrones de XRPD diferentes observados; uno hidratado y un anhidro presuntas sales mono-cloruro caracterizadas, y dos formas no caracterizadas. La forma anhidra se convierte en un presunto hidrato tras almacenaje a 40 °C/75 % de HR
Bromhidrato	Dos patrones de XRPD diferentes observados; sales caracterizadas de un presunto hidrato y un mono-bromuro anhidro. La forma anhidra se convierte en el presunto hidrato tras almacenaje a 40 °C/75 % de HR
Mesilato	Sal mono-mesilato anhidra
Maleato	Sal mono-maleato anhidra
Gentisato	Dos patrones de XRPD diferentes observados; sal mono gentisato parcialmente cristalina; mono-sal cristalina
Fumarato	Sal mono fumarato anhidra
L-malato	Dos patrones de XRPD diferentes observados; ambas sales mono-malato anhidras. Una forma se convierte en la forma de punto de fusión más alto tras almacenaje a 40 °C/75 % de HR

15 La sal clorhidrato mostró varias formas con la observación de cuatro patrones de XRPD con deliquesencia o cambios de forma observados a HR elevada. La sal bromhidrato pareció existir en dos formas, una higroscópica y la otra observada únicamente mediante almacenaje a una HR elevada. La sal mesilato mostró deliquesencia tanto a 25 °C/97 % de HR como a 40 °C/75 % de HR. La sal maleato probó ser higroscópica por encima de 40 °C/70 % de HR. La L-malato mostró dos formas cristalinas, una que mostraba deliquesencia a 40 °C/75 % de HR, probando la segunda que era no higroscópica. La sal gentisato pareció que existía en dos formas, una, una forma particularmente cristalina, y la otra una mono sal cristalina que podría ser un solvato de acetonitrilo.

20 Se encontró que la base libre cristalina (Forma A) era una forma no solvatada del compuesto (I), que se funde a

132 °C, es no higroscópica y tiene una solubilidad acuosa en agua de 0,33 mg/ml.

Los estudios del solicitante han mostrado que las dos sales de fosfato (Formas B y C) pueden deshidratarse al calentarse y/o reducirse la humedad ambiente para dar dos formas anhidras adicionales, respectivamente. La etapa de deshidratación es reversible después de la refrigeración y/o aumentando la humedad. De las dos sales de fosfato, se descubrió que la Forma C es el hidrato más estable, mostrando baja higroscopicidad, deshidratación completa por debajo de 100 °C, fusión de la Forma anhidra respectiva a 125 °C, y alta solubilidad acuosa (> 20 mg.ml<sup>-1</sup>).

Se descubrió que la sal L-tartrato (Forma D) era una sal no hidratada, no solvatada 1:1 con respecto a ácido tartárico y el compuesto (I). Esta muestra una fusión a 147 °C, alta solubilidad acuosa (> 20 mg.ml<sup>-1</sup>) y es higroscópica únicamente por encima de 70 % de HR. La Forma D es metaestable y se transforma fácilmente en el polimorfo de Forma E. Se descubrió que la sal L-tartrato (Forma E) es una sal no hidratada, no solvatada 1:1 con respecto a ácido tartárico y el compuesto (I). Esta muestra una fusión a 178 °C, tiene alta solubilidad acuosa (43,9 mg.ml<sup>-1</sup>) y es únicamente ligeramente higroscópica. De las dos sales tartrato, la Forma E es la forma más estable con un punto de fusión más alto. La Forma E también es menos higroscópica.

Se descubrió que la sal citrato (Forma F) era una sal no hidratada, no solvatada 1:1 con respecto a ácido cítrico y el compuesto (I). Esta muestra una fusión a 145 °C, seguida de descomposición, alta solubilidad acuosa (>15 mg.ml<sup>-1</sup>) y es higroscópica únicamente por encima de 70 % de HR.

Se descubrió que la sal benzenosulfonato (Forma G) es una sal no hidratada, no solvatada 1:1 con respecto a ácido benzenosulfónico y el compuesto (I). Esta muestra una fusión a 147 °C, alta solubilidad acuosa (>20 mg.ml<sup>-1</sup>) y es altamente higroscópica por encima de 75 % de HR.

La base libre cristalina Forma A y la sal L-tartrato Forma E son especialmente preferidas puesto que son no hidratadas, no son altamente higroscópicas y muestran puntos de fusión razonablemente altos.

El L-tartrato de Forma E es el más preferido puesto que tiene un alto punto de fusión, tiene buena solubilidad acuosa y es únicamente ligeramente higroscópica. La sal fumarato (Forma P) también es altamente preferida por las mismas razones.

Cuando las formas cristalinas del compuesto (I) se dejan reposar de manera que estén abiertas a la atmósfera o se mezclan con agua o un disolvente, estas pueden absorber agua o un disolvente para formar un hidrato o solvato. La presente invención abarca estos hidratos y solvatos, así como las formas anhidras/no solvatadas.

El compuesto (I) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2008/122767, o mediante un procedimiento modificado descrito en la sección de ejemplos adjunta.

En una realización preferida, las formas cristalinas de la invención pueden obtenerse a partir de una solución supersaturada. La solución supersaturada puede prepararse a través de disolución del compuesto (I) en un disolvente apropiado, ajuste opcional del pH de dicha solución, concentración de dicha solución, enfriamiento de dicha solución, adición de un disolvente en el que el compuesto (I) sea ligeramente soluble a una solución de compuesto (I) en un disolvente en el que el compuesto (I) sea fácilmente soluble.

En otra realización preferida, una suspensión de un sólido cristalino o amorfo del compuesto (I) en un disolvente apropiado se convierte en una suspensión y después se agita para transformarla en una forma cristalina alternativa. Esto se conoce como transformación mediada por disolvente.

En otra realización preferida, la precipitación de los cristales tiene lugar espontáneamente en el recipiente de reacción o puede iniciarse o acelerarse mediante la adición de una semilla cristalina, mediante estimulación mecánica, tal como a través del uso de ondas ultrasónicas o raspando la interior del recipiente de reacción.

La temperatura para la cristalización del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es típicamente de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 75 °C.

Los cristales precipitados pueden recogerse por métodos de filtración, centrifugación o decantación. Los cristales aislados pueden lavarse con un disolvente apropiado.

Los cristales aislados se secan típicamente a una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C, hasta que el peso de los cristales se hace constante, si es necesario, en presencia de un agente de secado, tal como gel de sílice o cloruro de calcio y opcionalmente a presión reducida.

Los cristales secados pueden absorber agua en condiciones de aproximadamente 20 a 90 % de humedad relativa a

temperaturas de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 °C, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 % de humedad relativa a temperaturas de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 °C, hasta que el peso de la forma cristalina se vuelve constante.

- 5 Los cristales obtenidos de acuerdo con la invención pueden purificarse adicionalmente mediante recristalización o purificación de la suspensión.

La recristalización puede completarse mediante técnicas familiares para los expertos en la materia, incluyendo los siguientes métodos:

- 10 (1) Método de refrigeración: el compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se disuelve en un disolvente caliente y la solución resultante se enfría;  
 (2) Método de concentración: una solución del compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se concentra;  
 15 (3) Método de precipitación: un disolvente en el que el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es ligeramente soluble se añade a una solución del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un disolvente en el que el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es fácilmente soluble.

- 20 La purificación de la suspensión típicamente comprende agitar una suspensión del compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente apropiado.

25 Los disolventes empleados en la preparación de formas cristalinas del compuesto (I) incluyen la clase 2 de ICH o preferiblemente disolventes de clase 3. Por ejemplo ésteres, tales como acetato de etilo, alcoholes, tales como etanol, cetonas tales como metil etil cetona, éteres, tales como metil t-butil éter, alcanos tales como heptano y agua. Estos disolventes pueden usarse individualmente o como mezclas. Los disolventes preferidos incluyen IMS, acetonitrilo, tetralina, cumeno, 3-metil-1-butanol, etanol, metanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, agua, heptano, TBME, THF, MEK, metil isobutil cetona, nPrOH y nBuOAc.

- 30 La presente invención abarca formas cristalinas individuales como se definen en las reivindicaciones, y mezclas de las mismas con una o más de otras formas cristalinas.

En las siguientes páginas, se incluyen formas cristalinas marcadas con un asterisco (\*) únicamente con propósitos de referencia.

- 35 \*Base libre cristalina del Compuesto (I) (Forma A)

40 La forma cristalina puede caracterizarse mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $7,53 \pm 0,2$ ,  $9,60 \pm 0,2$ ,  $10,22 \pm 0,2$ ,  $11,29 \pm 0,2$ ,  $11,66 \pm 0,2$ ,  $12,26 \pm 0,2$ ,  $12,62 \pm 0,2$ ,  $13,17 \pm 0,2$ ,  $14,06 \pm 0,2$ ,  $14,85 \pm 0,2$ ,  $15,15 \pm 0,2$ ,  $15,57 \pm 0,2$ ,  $16,99 \pm 0,2$ ,  $17,68 \pm 0,2$ ,  $18,30 \pm 0,2$ ,  $18,39 \pm 0,2$ ,  $18,63 \pm 0,2$ ,  $18,97 \pm 0,2$ ,  $19,32 \pm 0,2$  y  $20,20 \pm 0,2$ . Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de los picos de difracción mencionados anteriormente. Incluso más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 18 o 19 o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.

45 Incluso más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $7,53 \pm 0,2$ ,  $12,26 \pm 0,2$ ,  $14,06 \pm 0,2$ ,  $14,85 \pm 0,2$  y  $15,57 \pm 0,2$ . Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres, cuatro o cinco de los picos de difracción mencionados anteriormente.

50 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 5 o enumerado en la Tabla 1.

55 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente 130 °C y aproximadamente 140 °C, más preferiblemente entre aproximadamente 132 °C y aproximadamente 138 °C, incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 135 °C y aproximadamente 138 °C, aún más preferiblemente, entre aproximadamente 136 °C y aproximadamente 138 °C.

60 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la mostrada en la Figura 6.

65 Preferiblemente, la forma cristalina es un grupo espacial P21/c monocínico con dimensiones de celdilla unidad de  $a = 15,19 \pm 2 \text{ \AA}$ ,  $b = 18,34 \pm 2 \text{ \AA}$ ,  $c = 8,65 \pm 2 \text{ \AA}$  y  $[\beta] = 95,53 \pm 2^\circ$ .



Un proceso para preparar un compuesto de base libre (I) en forma cristalina, comprende cristalizar el compuesto amorfo (I) en forma de base libre a partir de metil t-butil éter (MTBE).

Preferiblemente, la forma cristalina de la base libre se obtiene a partir de una solución supersaturada.

Preferiblemente, el proceso comprende calentar el compuesto (I) en MTBE a reflujo, dejando que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, filtrar el sólido así formado, lavar el sólido con MTBE y secar al vacío. Más preferiblemente, después de reflujo, la mezcla de reacción se mantiene durante un periodo de 1 a 3 horas a una temperatura por debajo de la de reflujo (por ejemplo, 45-50 °C) antes de que se permita enfriar a temperatura ambiente.

Sal citrato cristalina (Forma F)

En una realización preferida de la invención, la forma cristalina es una sal citrato del compuesto (I).

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $5,14 \pm 0,2$ ,  $7,73 \pm 0,2$ ,  $10,24 \pm 0,2$ ,  $12,70 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $14,42 \pm 0,2$ ,  $15,30 \pm 0,2$ ,  $15,98 \pm 0,2$ ,  $16,74 \pm 0,2$ ,  $17,24 \pm 0,2$ ,  $18,05 \pm 0,2$ ,  $19,04 \pm 0,2$ ,  $20,23 \pm 0,2$ ,  $21,04 \pm 0,2$ ,  $22,45 \pm 0,2$ ,  $22,75 \pm 0,2$ ,  $24,01 \pm 0,2$ ,  $25,43 \pm 0,2$ ,  $26,51 \pm 0,2$ ,  $27,48 \pm 0,2$ ,  $28,77 \pm 0,2$  y  $29,71 \pm 0,2$  [Forma F]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de los picos de difracción mencionados anteriormente. Incluso más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $17,24 \pm 0,2$ ,  $18,05 \pm 0,2$ ,  $19,04 \pm 0,2$ ,  $22,45 \pm 0,2$ ,  $22,75 \pm 0,2$ ,  $24,01 \pm 0,2$  y  $25,43 \pm 0,2$  [Forma F]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres, cuatro o cinco de los picos de difracción mencionados anteriormente. Incluso más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 6 o 7 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 7 o enumerado en la Tabla 3.

En una realización preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre aproximadamente 145 °C y aproximadamente 155 °C y entre aproximadamente 165 °C y aproximadamente 200 °C. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un primer pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente 146 °C y aproximadamente 152 °C, más preferiblemente entre aproximadamente 147 °C y aproximadamente 151 °C, y un segundo pico endotérmico máximo más ancho entre aproximadamente 170 °C y aproximadamente 195 °C, más preferiblemente entre aproximadamente 175 °C y aproximadamente 190 °C.

En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la mostrada en la Figura 8.

En una realización preferida, la forma cristalina de la sal citrato del compuesto (I) se obtiene a partir de una solución supersaturada.

En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal citrato del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso cristalizar la sal citrato en acetato de etilo.

Más preferiblemente, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal citrato del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido cítrico y acetato de etilo; y
- (ii) aislar la sal citrato cristalina de la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido cítrico en acetato de etilo a temperatura ambiente, someter la mezcla a un ciclo de calentamiento/refrigeración (60 °C/TA, 4 horas) durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas, filtrar el sólido así formado, lavar el sólido con acetato de etilo y secar al vacío. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración.

Otro aspecto de la invención se refiere a un producto que puede obtenerse, u obtenido por, el proceso anterior.

Sal fosfato cristalino (Formas B y C)

En una realización preferida de la invención, la forma cristalina es una sal fosfato.

5 Estudios realizados por el solicitante han mostrado que la sal fosfato cristalina existe en al menos dos formas diferentes, dependiendo del disolvente usado para cristalización. A su vez, cada una de estas dos formas diferentes existe en formas hidratadas y anhidras, dando así lugar a al menos cuatro formas cristalinas diferentes. A temperatura y humedad ambiente, las dos formas se designan Formas B y C.

10 En una realización preferida, la sal fosfato se cristaliza en propan-2-ol (Forma B).

En otra realización preferida, la sal fosfato se cristaliza en etanol (Forma C).

Preparación de sal fosfato cristalina - propan-2-ol (Forma B)

15 En una realización preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,46 \pm 0,2$ ,  $8,88 \pm 0,2$ ,  $9,67 \pm 0,2$ ,  $10,47 \pm 0,2$ ,  $12,78 \pm 0,2$ ,  $15,33 \pm 0,2$ ,  $16,12 \pm 0,2$ ,  $16,82 \pm 0,2$ ,  $18,13 \pm 0,2$ ,  $19,38 \pm 0,2$ ,  $19,95 \pm 0,2$ ,  $20,97 \pm 0,2$ ,  $24,11 \pm 0,2$ ,  $24,83 \pm 0,2$ ,  $26,54 \pm 0,2$  y  $28,11 \pm 0,2$  [Forma B]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.

25 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,46 \pm 0,2$ ,  $16,12 \pm 0,2$ ,  $18,13 \pm 0,2$ ,  $19,38 \pm 0,2$ ,  $19,95 \pm 0,2$ ,  $20,97 \pm 0,2$ ,  $24,11 \pm 0,2$  y  $24,83 \pm 0,2$  [Forma B]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres, cuatro o cinco de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 6, 7 u 8 de los picos de difracción mencionados anteriormente

30 En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 11 o enumerado en la Tabla 6.

35 En una realización preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre aproximadamente  $65 \text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  y entre aproximadamente  $114 \text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $130 \text{ }^\circ\text{C}$ . Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un primer pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $88 \text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente, entre

40 aproximadamente  $75 \text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $85 \text{ }^\circ\text{C}$ . Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un segundo pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente  $118 \text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $125 \text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente, entre aproximadamente  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $125 \text{ }^\circ\text{C}$ .

45 En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la mostrada en la Figura 12.

La presente invención abarca las sales fosfato cristalinas en formas anhidra e hidratada.

50 En una realización preferida, la forma cristalina de la sal fosfato del compuesto (I) se obtiene mediante precipitación.

En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal fosfato del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso cristalizar la sal fosfato a partir de una solución de propan-2-ol.

55 Más preferiblemente, la invención se refiere a un proceso para preparar una sal fosfato cristalina del compuesto (I), comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, propan-2-ol y una solución de ácido fosfórico en agua; y
- (ii) aislar la sal fosfato cristalina de la mezcla de reacción.

60 Preferiblemente, el proceso comprende añadir una solución de ácido fosfórico en agua a una solución en agitación del compuesto (I) en propan-2-ol a temperatura ambiente en un baño de agua fría. Más preferiblemente, el proceso comprende añadir adicionalmente propan-2-ol a la mezcla y agitar durante al menos 1 hora antes de filtrar el sólido así formado, lavar el sólido con propan-2-ol y secar al vacío. Preferiblemente, el sólido se aísla por filtración al vacío.

65 Preferiblemente, la solución de ácido fosfórico en agua es una solución al 85 % (p/p).

Otro aspecto de la invención se refiere a un producto que puede obtenerse, u obtenido por, el proceso anterior.

Preparación de sal fosfato cristalina - etanol (Forma C)

5 En otra realización preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,49 \pm 0,2$ ,  $8,91 \pm 0,2$ ,  $9,75 \pm 0,2$ ,  $10,52 \pm 0,2$ ,  $13,03 \pm 0,2$ ,  $15,44 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $17,85 \pm 0,2$ ,  $18,29 \pm 0,2$ ,  $19,52 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,11 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $24,92 \pm 0,2$ ,  $28,33 \pm 0,2$  y  $29,41 \pm 0,2$  [Forma C]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.  
10 Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,49 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $18,29 \pm 0,2$ ,  $19,52 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,11 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $24,92 \pm 0,2$  y  $29,41 \pm 0,2$  [Forma C]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres, cuatro o cinco de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 6, 7, 8 o 9 de los picos de difracción mencionados anteriormente.  
15

20 En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 13 o enumerado en la Tabla 5.

En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre aproximadamente  $66\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y entre aproximadamente  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un primer pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $88\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente, entre aproximadamente  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $87\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un segundo pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente  $125\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente, entre aproximadamente  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  
25  
30

En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la mostrada en la Figura 14.  
35

La presente invención abarca las sales fosfato cristalinas en formas anhidra e hidratada.

En una realización preferida, la forma cristalina de la sal fosfato del compuesto (I) se obtiene mediante precipitación.

40 En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal fosfato del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso cristalizar la sal fosfato en etanol.

Más preferiblemente, la invención se refiere a un proceso para preparar una sal fosfato cristalina del compuesto (I), comprendiendo dicho proceso las etapas de:  
45

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, etanol y una solución de ácido fosfórico en agua; y
- (ii) aislar la sal fosfato cristalina de la mezcla de reacción.

50 Preferiblemente, el proceso comprende añadir una solución de ácido fosfórico en agua a una solución en agitación del compuesto (I) en etanol a temperatura ambiente en un baño de agua fría. Más preferiblemente, el proceso comprende además agitar la mezcla a temperatura ambiente durante al menos 2 horas antes de filtrar el sólido así formado, lavar el sólido con etanol y secar al vacío. Preferiblemente, el sólido se aísla por filtración al vacío. Preferiblemente, el sólido se seca en un horno de vacío, por ejemplo, a una temperatura de al menos  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos 12, más preferiblemente 24 horas.  
55

Preferiblemente, la solución de ácido fosfórico en agua es una solución al 85 % (p/p).

Otro aspecto de la invención se refiere a un producto que puede obtenerse, u obtenido por, el proceso anterior.  
60

Sal L-tartrato cristalina

En una realización preferida de la invención, la forma cristalina es una sal tartrato, más preferiblemente, la sal L-tartrato. Estudios realizados por el solicitante han revelado que la sal tartrato existe en al menos dos formas diferentes, designadas en lo sucesivo en el presente documento como Forma D y Forma E.  
65

## ES 2 613 716 T3

### Sal L-tartrato (Forma D)

En una realización preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $3,82 \pm 0,2$ ,  $7,57 \pm 0,2$ ,  $8,12 \pm 0,2$ ,  $10,53 \pm 0,2$ ,  $11,39 \pm 0,2$ ,  $12,00 \pm 0,2$ ,  $13,54 \pm 0,2$ ,  $15,15 \pm 0,2$ ,  $16,35 \pm 0,2$ ,  $16,88 \pm 0,2$ ,  $17,37 \pm 0,2$ ,  $18,51 \pm 0,2$ ,  $18,98 \pm 0,2$ ,  $19,77 \pm 0,2$ ,  $21,06 \pm 0,2$ ,  $22,70 \pm 0,2$ ,  $23,47 \pm 0,2$ ,  $24,66 \pm 0,2$  y  $28,73 \pm 0,2$  [Forma D]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $3,82 \pm 0,2$ ,  $7,57 \pm 0,2$ ,  $15,15 \pm 0,2$ ,  $16,88 \pm 0,2$ ,  $19,77 \pm 0,2$ ,  $22,70 \pm 0,2$ ,  $23,47 \pm 0,2$ ,  $24,66 \pm 0,2$  y  $28,73 \pm 0,2$  [Forma D]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres, cuatro o cinco de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 6, 7, 8 o 9 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 3 o enumerado en la Tabla 2.

En una realización preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente  $145\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $154\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente entre aproximadamente  $148\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $153\text{ }^\circ\text{C}$ , incluso más preferiblemente, entre aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $152\text{ }^\circ\text{C}$ .

En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la mostrada en la Figura 4.

En una realización preferida, la forma cristalina de la sal tartrato del compuesto (I) se obtiene mediante precipitación.

En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal L-tartrato del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso cristalizar la sal L-tartrato en una solución de acetato de etilo.

Más preferiblemente, la invención se refiere a un proceso para preparar una forma cristalina de la sal L-tartrato del compuesto (I), comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico y acetato de etilo; y
- (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) de la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla de ácido L-tartárico, compuesto (I) y acetato de etilo en condiciones ambientales durante al menos 1 hora, más preferiblemente, al menos 2 horas, y aislar el precipitado así formado, lavar con acetato de etilo y secar en un horno de vacío. Preferiblemente, el precipitado se aísla por filtración al vacío. Preferiblemente, el precipitado se seca a una temperatura de al menos  $40\text{ }^\circ\text{C}$  durante al menos 12, más preferiblemente 24 horas.

Otro aspecto de la invención se refiere a un producto que puede obtenerse, u obtenido por, el proceso anterior.

### Sal L-tartrato (Forma E)

En una realización preferida de la invención, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,67 \pm 0,2$ ,  $8,237 \pm 0,2$ ,  $9,777 \pm 0,2$ ,  $11,96 \pm 0,2$ ,  $12,38 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $13,38 \pm 0,2$ ,  $13,94 \pm 0,2$ ,  $14,90 \pm 0,2$ ,  $15,40 \pm 0,2$ ,  $15,95 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $16,54 \pm 0,2$ ,  $17,36 \pm 0,2$ ,  $17,57 \pm 0,2$ ,  $17,86 \pm 0,2$ ,  $19,64 \pm 0,2$ ,  $19,86 \pm 0,2$ ,  $20,12 \pm 0,2$ ,  $20,73 \pm 0,2$ ,  $21,14 \pm 0,2$ ,  $21,58 \pm 0,2$ ,  $22,57 \pm 0,2$ ,  $22,95 \pm 0,2$ ,  $23,29 \pm 0,2$ ,  $23,57 \pm 0,2$ ,  $24,07 \pm 0,2$ ,  $24,63 \pm 0,2$ ,  $25,30 \pm 0,2$ ,  $26,38 \pm 0,2$ ,  $27,09 \pm 0,2$ ,  $27,67 \pm 0,2$ ,  $27,97 \pm 0,2$ ,  $28,91 \pm 0,2$ ,  $29,28 \pm 0,2$ ,  $30,08 \pm 0,2$ ,  $30,41 \pm 0,2$ ,  $31,90 \pm 0,2$  y  $34,49 \pm 0,2$  (Forma E). Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 7, 8, 9, 10....38 o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,67 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $13,38 \pm 0,2$ ,  $14,90 \pm 0,2$ ,  $17,36 \pm 0,2$ ,  $17,57 \pm 0,2$ ,  $19,64 \pm 0,2$ ,  $20,73 \pm 0,2$ ,  $23,57 \pm 0,2$  y  $25,30 \pm 0,2$  (Forma E). Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres, cuatro o cinco de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 6, 7, 8, 9 o 10 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

5 En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 1 o enumerado en la Tabla 7.

10 En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente 176 °C y aproximadamente 185 °C, más preferiblemente, entre aproximadamente 178 °C y aproximadamente 184 °C, incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 180 °C y aproximadamente 183 °C.

15 En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la mostrada en la Figura 2.

En una realización preferida, la sal L-tartrato de Forma E se obtiene mediante recristalización de la sal L-tartrato de Forma D del compuesto (I) en una mezcla de etanol y acetonitrilo

20 En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal L-tartrato (Forma E) del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso cristalizar la sal L-tartrato (Forma D) en una mezcla de etanol y acetonitrilo. Preferiblemente, la sal L-tartrato (Forma E) se recristaliza en una mezcla de etanol y acetonitrilo.

25 Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar la sal L-tartrato de Forma E del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico y acetato de etilo;
- 30 (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) de la mezcla de reacción;
- (iii) recristalizar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) obtenida en la etapa (ii) desde una mezcla de etanol y acetonitrilo; y
- (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción.

35 Preferiblemente, la etapa (iii) comprende formar una suspensión de la sal L-tartrato cristalina (Forma D) obtenida en la etapa (ii) en etanol y calentar a al menos 60 °C, añadir acetonitrilo a la mezcla y calentar la mezcla a reflujo para formar una solución. Preferiblemente, después la solución se filtra en caliente y se deja enfriar a temperatura ambiente, más preferiblemente a una tasa de aproximadamente 5-10 °C/hora. Preferiblemente, después la suspensión resultante se agita durante al menos 12 horas a temperatura ambiente antes de retirar el sólido por filtración, lavar con etanol y secar. Preferiblemente, el sólido se seca en un horno de vacío a una temperatura de al menos 50 °C durante al menos 12, más preferiblemente 24 horas. Este proceso se denomina en lo sucesivo en el presente documento como el proceso "sin siembra".

45 Preferiblemente, la proporción de etanol con respecto a acetonitrilo es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1. Más preferiblemente, la proporción de etanol con respecto a acetonitrilo es 4:1 o 6:1. Incluso más preferiblemente, la proporción de etanol con respecto a acetonitrilo es 4:1, 5:1 o 6:1.

En otra realización, la sal L-tartrato de Forma E se prepara a partir de una conversión de suspensión de una mezcla de sal L-tartrato de Forma D del compuesto (I) y sal L-tartrato de Forma E del compuesto (I).

50 Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar la sal L-tartrato de Forma E del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma D) mediante el proceso descrito anteriormente;
- 55 (ii) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma E) mediante el proceso descrito anteriormente;
- (iii) formar una suspensión de sal L-tartrato (Forma D) y sal L-tartrato (Forma E) en un disolvente seleccionado entre acetato de etilo, propan-2-ol, IMS y acetonitrilo; y
- (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la suspensión.

60 En una realización preferida, la suspensión en la etapa (iii) es una mezcla de 50-99 % en peso de la sal L-tartrato (Forma D) y 1-50 % en peso de sal L-tartrato (Forma E). Más preferiblemente, la suspensión en la etapa (iii) es una mezcla 50:50 de sal L-tartrato (Forma D) y sal L-tartrato (Forma E).

65 Preferiblemente, la suspensión se calienta a una temperatura de al menos 40 °C, más preferiblemente al menos 45 °C durante al menos 24 horas, más preferiblemente al menos 48 horas, antes de aislar el sólido por filtración, lavar y secar al vacío.

En una realización preferida, la sal L-tartrato de Forma E se obtiene recristalizando la sal L-tartrato de Forma D en una mezcla de etanol y acetonitrilo, sembrando con uno o más cristales de la sal L-tartrato de Forma E.

5 Por lo tanto, un aspecto se refiere a un proceso para preparar sal L-tartrato de Forma E que comprende recristalizar la sal L-tartrato de Forma D en una mezcla de etanol y acetonitrilo, preferiblemente con siembra usando uno o más cristales de la sal L-tartrato de Forma E.

10 Por lo tanto, más preferiblemente la invención se refiere a un proceso para preparar sal L-tartrato de Forma E del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma D) mediante el proceso descrito anteriormente;
- (ii) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma E) mediante el proceso descrito anteriormente;
- (iii) disolver la sal L-tartrato cristalina (Forma D) obtenida en la etapa (i) en una mezcla de etanol y acetonitrilo y sembrar con sal L-tartrato cristalina (Forma E); y
- 15 (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción.

20 Este proceso se denomina en lo sucesivo en el presente documento como el proceso de "siembra". Las realizaciones preferidas de este aspecto son idénticas a las establecidas anteriormente para el proceso "sin siembra".

Otro aspecto más de la invención se refiere a un proceso para preparar sal L-tartrato de Forma E del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma E) mediante el proceso descrito anteriormente;
- 25 (ii) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico y acetato de etilo;
- (iii) sembrar la mezcla obtenida en la etapa (ii) con sal L-tartrato cristalina (Forma E); y
- (iv) aislar sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción.

30 Por lo tanto, un aspecto se refiere a un proceso para preparar sal L-tartrato de Forma E que comprende cristalizar la sal L-tartrato de Forma E a partir de una solución de acetato de etilo, preferiblemente sembrar con uno o más cristales de la sal L-tartrato de Forma E.

35 En una realización preferida, la sal L-tartrato de Forma E se prepara a partir del compuesto (I) en forma de base libre. Preferiblemente, la sal L-tartrato de Forma E se obtiene tratando el compuesto (I) en forma de base libre con una solución de ácido tartárico en agua/etanol, y sembrando la mezcla resultante con un cristal de la sal L-tartrato de Forma E obtenida mediante uno cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

40 Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la invención se refiere a un proceso para preparar la sal L-tartrato de Forma E del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende un compuesto de base libre (I) en etanol;
- (ii) añadir una solución de ácido tartárico en agua/etanol a la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i);
- (ii) filtrar la mezcla de reacción formada en la etapa (ii);
- 45 (iii) sembrar el filtrado con sal L-tartrato cristalina (Forma E) preparada de acuerdo con uno de los métodos descritos anteriormente; y
- (iv) aislar sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción.

50 Preferiblemente, para esta realización, la mezcla de reacción formada en la etapa (i) se calienta a reflujo. Preferiblemente, la solución de ácido tartárico en agua/etanol se añade mientras se mantienen la temperatura a reflujo. Preferiblemente, la etapa (ii) comprende filtrar perfectamente la mezcla de reacción antes de enfriar a aproximadamente 70 °C. Preferiblemente, después de la adición del cristal de siembra, la mezcla se agita a una temperatura de al menos 70 °C durante al menos 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. Preferiblemente, después la mezcla se agita durante al menos 1 hora, más preferiblemente al menos 2 horas, antes de filtrar.

55 Preferiblemente, el producto obtenido en la etapa de filtración se lava con etanol y se seca.

Otro aspecto de la invención se refiere a un producto que puede obtenerse, u obtenido por, los procesos anteriores.

60 \*Sal de ácido bencenosulfónico cristalina (Forma G)

La forma cristalina puede caracterizarse mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $5,72 \pm 0,2$ ,  $11,45 \pm 0,2$ ,  $11,79 \pm 0,2$ ,  $15,56 \pm 0,2$ ,  $16,57 \pm 0,2$ ,  $18,04 \pm 0,2$ ,  $19,14 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,05 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $23,16 \pm 0,2$ ,  $24,44 \pm 0,2$ ,  $25,40 \pm 0,2$  y  $28,74 \pm 0,2$  [Forma G]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 o más de los picos de difracción mencionados anteriormente.

65

Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $15,56 \pm 0,2$ ,  $16,57 \pm 0,2$ ,  $18,04 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,05 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $23,16 \pm 0,2$  y  $24,44 \pm 0,2$  [Forma G]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener tres, cuatro o cinco de los picos de difracción mencionados anteriormente. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

En una realización altamente preferida, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 9 o enumerado en la Tabla 4.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre aproximadamente  $145\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $155\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente, entre aproximadamente  $146\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $154\text{ }^\circ\text{C}$ , incluso más preferiblemente, entre aproximadamente  $147\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $154\text{ }^\circ\text{C}$ .

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con la mostrada en la Figura 10.

Preferiblemente, la forma cristalina de la sal de ácido bencenosulfónico del compuesto (I) se obtiene a partir de una solución supersaturada.

Un proceso para preparar la sal de ácido bencenosulfónico del compuesto (I) en forma cristalina, comprende cristalizar la sal de ácido bencenosulfónico en una solución de metil t-butil éter (MTBE).

Otro proceso para preparar la sal de ácido bencenosulfónico del compuesto (I) en forma cristalina, comprende las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido bencenosulfónico y metil t-butil éter (MTBE); y
- (ii) aislar la sal de ácido bencenosulfónico cristalina de la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido bencenosulfónico en MTBE a temperatura ambiente durante al menos 24 horas. Preferiblemente, después la mezcla se somete a un ciclo de calentamiento/refrigeración ( $60\text{ }^\circ\text{C}/\text{TA}$ , 4 horas) durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas, filtrar el sólido así formado, lavar el sólido con MTBE y secar al vacío. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración.

Sal clorhidrato cristalina (Forma H)

La forma cristalina puede caracterizarse mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $5,6 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $9,5 \pm 0,2$ ,  $10,9 \pm 0,2$ ,  $11,2 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $14,3 \pm 0,2$ ,  $16,0 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $22,9 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $25,8 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$  y  $29,1 \pm 0,2$  [Forma H]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4...22 o 23 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 19 o enumerado en la Tabla 8.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra pocos endotérmicos a temperaturas con inicio a aproximadamente  $51\text{ }^\circ\text{C}$ , aproximadamente  $84\text{ }^\circ\text{C}$ , aproximadamente  $97\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $144\text{ }^\circ\text{C}$ .

Preferiblemente, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal clorhidrato (Forma H) del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso cristalizar la sal clorhidrato (Forma H) en metil t-butil éter (MTBE).

Un proceso para preparar la sal de ácido clorhídrico del compuesto (I) en forma cristalina, comprende las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido clorhídrico y metil t-butil éter (MTBE); y
- (ii) aislar la sal de ácido clorhídrico cristalina de la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido clorhídrico en MTBE a temperatura ambiente. Preferiblemente, después la mezcla se somete a un ciclo de calentamiento/refrigeración

## ES 2 613 716 T3

(40 °C/TA, 4 horas) durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas, filtración del sólido así formado, lavado del sólido con MTBE y secado al vacío. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración.

Sal clorhidrato cristalina (Forma I)

5 La forma cristalina de la sal clorhidrato puede caracterizarse mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $4,9 \pm 0,2$ ,  $6,4 \pm 0,2$ ,  $7,5 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $23,4 \pm 0,2$  y  $25,7 \pm 0,2$  [Forma I]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

10 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 20 o enumerado en la Tabla 9.

15 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra picos endotérmicos con inicio de temperaturas a aproximadamente 98 °C y aproximadamente 130 °C.

20 Un proceso para preparar la sal clorhidrato (Forma I) del compuesto (I) en forma cristalina, comprende cristalizar la sal clorhidrato (Forma I) en acetato de etilo.

Otro proceso para preparar la sal de ácido clorhídrico del compuesto (I) en forma cristalina, comprende las etapas de:

25 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido clorhídrico y acetato de etilo; y  
(ii) aislar la sal de ácido clorhídrico cristalina de la mezcla de reacción.

30 Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido clorhídrico en acetato de etilo a temperatura ambiente. Preferiblemente, después la mezcla se somete a un ciclo de calentamiento/refrigeración (40 °C/TA, 4 horas) durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas. Preferiblemente, el sólido así formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca al vacío. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración.

35 Sal bromhidrato cristalina (Forma J)

La forma cristalina del compuesto (I) puede ser una sal bromhidrato.

40 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,4 \pm 0,2$ ,  $7,2 \pm 0,2$ ,  $12,0 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,6 \pm 0,2$ ,  $21,4 \pm 0,2$  y  $25,5 \pm 0,2$  [Forma J]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

45 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 21 o enumerado en la Tabla 10.

50 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo con un inicio a una temperatura de aproximadamente 138 °C.

Un proceso para preparar la sal de ácido bromhídrico (Forma J) del compuesto (I) en forma cristalina, comprende cristalizar la sal de ácido bromhídrico (Forma J) en acetato de etilo.

55 Otro proceso para preparar la sal de ácido bromhídrico del compuesto (I) en forma cristalina, comprende las etapas de:

60 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido bromhídrico y acetato de etilo; y  
(ii) aislar la sal de ácido bromhídrico cristalina de la mezcla de reacción.

65 Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido bromhídrico en acetato de etilo a temperatura ambiente. Preferiblemente, después la mezcla se somete a un ciclo de calentamiento/refrigeración (40 °C/TA, 4 horas) durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas. Preferiblemente, el sólido así formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca al vacío. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración.



## \*Sal bromhidrato cristalina (Forma K)

La forma cristalina del compuesto (I) puede caracterizarse mediante una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra pico endotérmico máximo a temperaturas de aproximadamente 51 °C y 90 °C.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $5,7 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,6 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$ ,  $25,3 \pm 0,2$ ,  $26,0 \pm 0,2$  y  $28,1 \pm 0,2$  [Forma K]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 28 o enumerado en la Tabla 17.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza mediante una traza de DSC/TGA sustancialmente de acuerdo con la Figura 29.

Un proceso para preparar la sal de ácido bromhídrico del compuesto (I) (Forma K) en forma cristalina comprende someter la sal de ácido bromhídrico de Forma J a una temperatura de al menos 40 °C a una humedad relativa del al menos 75 % durante 7 días.

Otro proceso para preparar la sal de ácido bromhídrico del compuesto (I) (Forma K) en forma cristalina, comprende las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido bromhídrico y acetato de etilo;
- (ii) aislar la sal de ácido bromhídrico cristalina (Forma J) de la mezcla de reacción;
- (iii) almacenar la sal de ácido bromhídrico cristalina (Forma J) de la etapa (ii) a 40 °C/75 % de HR para formar sal de ácido bromhídrico cristalina (Forma K).

Preferiblemente, la etapa (iii) comprende almacenar la sal de ácido bromhídrico cristalina (Forma J) durante un periodo prolongado, más preferiblemente, durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas, incluso más preferiblemente durante al menos 7 días. Después, el producto cristalino se filtra, se lava y se seca al vacío.

## \*Sal mesilato cristalina (Forma I)

La forma cristalina del compuesto (I) puede ser una sal mesilato.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,3 \pm 0,2$ ,  $7,9 \pm 0,2$ ,  $12,5 \pm 0,2$ ,  $13,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,9 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,3 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $20,6 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $22,6 \pm 0,2$ ,  $23,8 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$ ,  $29,1 \pm 0,2$ ,  $29,7 \pm 0,2$  y  $30,3 \pm 0,2$  [Forma L]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5.....25 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 22 o enumerado en la Tabla 11.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo con una temperatura de inicio de aproximadamente 126 °C.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de DSC/TGA sustancialmente de acuerdo con la Figura 30.

Un proceso para preparar la sal mesilato del compuesto (I) en forma cristalina, comprende cristalizar la sal mesilato desde TBME.

Otro proceso para preparar la sal mesilato del compuesto (I) en forma cristalina, comprende las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido metanosulfónico y TBME; y
- (ii) aislar la sal mesilato cristalina de la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido metanosulfónico en TBME a temperatura ambiente durante al menos 12 horas, más preferiblemente al menos 16 horas, o al menos 24 horas. Preferiblemente, después la mezcla se calienta a al menos 40 °C y se agita durante al menos 1 hora, antes de enfriar a temperatura ambiente y de agitar durante al menos 12 horas. Preferiblemente, se añade THF a la mezcla y la agitación se continúa durante al menos 2 horas más. Preferiblemente, después la mezcla se somete a un ciclo de calentamiento/refrigeración (40 °C/TA, 4 horas) durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas. Preferiblemente, se añade TBME a la mezcla y el sólido resultante se filtra, se lava con TBME y se seca al vacío. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración.

\* Sal maleato cristalina (Forma M)

La forma cristalina del compuesto (I) es una sal maleato.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $3,8 \pm 0,2$ ,  $7,6 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,2 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,0 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$ ,  $22,6 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $26,0 \pm 0,2$ ,  $27,2 \pm 0,2$ ,  $27,9 \pm 0,2$ ,  $28,2 \pm 0,2$ ,  $28,8 \pm 0,2$ ,  $29,9 \pm 0,2$ ,  $30,2 \pm 0,2$ ,  $31,7 \pm 0,2$ ,  $32,7 \pm 0,2$  y  $33,2 \pm 0,2$  [Forma M]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6...o 28 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 23 o enumerado en la Tabla 12.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura de inicio de aproximadamente 116 °C.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de DSC/TGA sustancialmente de acuerdo con la Figura 31.

Un proceso para preparar la sal maleato del compuesto (I) en forma cristalina, comprende cristalizar la sal maleato en TBME.

Otro proceso para preparar la sal maleato del compuesto (I) en forma cristalina, comprende las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido maleico y TBME; y
- (ii) aislar la sal maleato cristalina de la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido maleico en TBME a temperatura ambiente durante al menos 12 horas, más preferiblemente, al menos 16 horas. Preferiblemente, el sólido así formado se filtra, se lava con TBME y se seca al vacío. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración.

\* Sal gentisato cristalina (Forma O)

La forma cristalina del compuesto (I) puede ser una sal gentisato.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,32 \pm 0,2$ ,  $12,16 \pm 0,2$ ,  $12,45 \pm 0,2$ ,  $13,13 \pm 0,2$ ,  $14,41 \pm 0,2$ ,  $14,83 \pm 0,2$ ,  $16,37 \pm 0,2$ ,  $17,12 \pm 0,2$ ,  $18,79 \pm 0,2$ ,  $19,49 \pm 0,2$ ,  $20,42 \pm 0,2$ ,  $23,37 \pm 0,2$  y  $23,77 \pm 0,2$  [Forma O]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 24 o enumerado en la Tabla 13.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo con un inicio a una temperatura de aproximadamente 92 °C.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de DSC/TGA sustancialmente de acuerdo con la Figura 32.

Un proceso para preparar la sal gentisato del compuesto (I) en forma cristalina, comprende cristalizar la sal gentisato en acetonitrilo.

5 Otro proceso para preparar la sal gentisato del compuesto (I) en forma cristalina (Forma O), comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido gentísico y acetato de etilo; y
- 10 (ii) aislar la sal gentisato del compuesto (I) de la mezcla de reacción;
- (iii) cristalizar la sal gentisato formada en la etapa (ii) en acetonitrilo.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido gentísico en acetato de etilo a temperatura ambiente. Preferiblemente, después la mezcla se somete a un ciclo de calentamiento/refrigeración (40 °C/TA, 4 horas) durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas. Más preferiblemente, la mezcla se almacena en un agitador durante el ciclo de calentamiento/refrigeración. Preferiblemente, después la mezcla se enfría a aproximadamente 5 °C durante al menos 24 horas, y después a aproximadamente -18 °C durante al menos 24 horas. Preferiblemente, la sal gentisato formada en la etapa (ii) se seca al vacío y después se cristaliza en acetonitrilo. Más preferiblemente, se añade acetonitrilo a la sal gentisato formada en la etapa (ii) y la mezcla se almacena en un agitador a aproximadamente 26 °C durante al menos 6 horas. Preferiblemente, después la mezcla se enfría a 5 °C durante al menos 12 o 16 horas, y después se enfría a -18 °C durante al menos 24 horas. Preferiblemente, la sal gentisato cristalina de fórmula (I) se obtiene mediante evaporación lenta del acetonitrilo.

25 Sal fumarato cristalina (Forma P)

En una realización preferida, la forma cristalina del compuesto (I) es una sal fumarato.

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $3,8 \pm 0,2$ ,  $7,7 \pm 0,2$ ,  $8,1 \pm 0,2$ ,  $8,8 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $19,6 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,7 \pm 0,2$ ,  $23,2 \pm 0,2$ ,  $23,8 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $25,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $27,9 \pm 0,2$  y  $28,9 \pm 0,2$  [Forma P]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7....o 26 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

35 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 25 o enumerado en la Tabla 14.

40 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo con un inicio a una temperatura de aproximadamente 140 °C.

45 En una realización preferida, la forma cristalina se caracteriza por una traza de DSC/TGA sustancialmente de acuerdo con la Figura 33.

En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para preparar la sal fumarato del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso cristalizar la sal fumarato en acetato de etilo.

50 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un proceso para preparar la sal fumarato del compuesto (I) en forma cristalina, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido fumárico y acetato de etilo; y
- 55 (ii) aislar la sal fumarato cristalina de la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido fumárico en acetato de etilo a temperatura ambiente y agitar durante al menos 12 horas, más preferiblemente al menos 16 horas. Preferiblemente, el sólido así formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca al vacío.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a un producto que puede obtenerse, u obtenido por, el proceso anterior.

\*Sal L-malato cristalina (Forma Q)

La forma cristalina del compuesto (I) puede ser una sal L-malato.

65 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o

más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,7 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $9,3 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $13,6 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $15,1 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,5 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$  y  $25,7 \pm 0,2$  [Forma Q]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.....o 19 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

5 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 26 o enumerado en la Tabla 15.

10 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  por minuto que muestra un pico endotérmico máximo con un inicio a una temperatura de aproximadamente  $81\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

15 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de DSC/TGA sustancialmente de acuerdo con la Figura 34.

Un proceso para preparar la sal L-malato del compuesto (I) en forma cristalina, comprende cristalizar la sal L-malato en acetato de etilo.

20 Otro proceso para preparar la sal L-malato del compuesto (I) en forma cristalina, comprende las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-málico y acetato de etilo; y
- (ii) aislar la sal L-malato cristalina de la mezcla de reacción.

25 Preferiblemente, el proceso comprende agitar una mezcla del compuesto (I) y ácido L-málico en acetato de etilo a temperatura ambiente durante al menos 24 horas. Preferiblemente, después la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agita durante al menos 1 hora, antes de enfriar a temperatura ambiente y de agitar durante al menos 12 horas. Preferiblemente, después la mezcla se enfría a aproximadamente  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos 72 horas, antes de enfriar a aproximadamente  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos 30 horas. Preferiblemente, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de filtrar el sólido así formado, lavar con acetato de etilo y secar al vacío.

35 Sal L-malato cristalina (Forma R)

La forma cristalina puede caracterizarse mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,77 \pm 0,2$ ,  $9,85 \pm 0,2$ ,  $12,19 \pm 0,2$ ,  $13,36 \pm 0,2$ ,  $13,59 \pm 0,2$ ,  $14,15 \pm 0,2$ ,  $15,88 \pm 0,2$ ,  $16,44 \pm 0,2$ ,  $17,33 \pm 0,2$ ,  $17,75 \pm 0,2$ ,  $19,73 \pm 0,2$ ,  $20,11 \pm 0,2$ ,  $20,50 \pm 0,2$ ,  $20,84 \pm 0,2$ ,  $21,30 \pm 0,2$ ,  $22,23 \pm 0,2$ ,  $23,27 \pm 0,2$ ,  $23,83 \pm 0,2$ ,  $24,19 \pm 0,2$ ,  $24,61 \pm 0,2$ ,  $25,18 \pm 0,2$ ,  $25,67 \pm 0,2$ ,  $26,03 \pm 0,2$ ,  $26,31 \pm 0,2$ ,  $26,91 \pm 0,2$ ,  $27,78 \pm 0,2$ ,  $28,76 \pm 0,2$ ,  $31,11 \pm 0,2$ ,  $32,35 \pm 0,2$  y  $33,24 \pm 0,2$  [Forma R]. Más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.....o 30 de los picos de difracción mencionados anteriormente.

45 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X en el que las posiciones de pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de pico del patrón mostrado en la Figura 27 o enumerado en la Tabla 16.

50 Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  por minuto que muestra un pico endotérmico máximo con un inicio a una temperatura de aproximadamente  $104\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por una traza de DSC/TGA sustancialmente de acuerdo con la Figura 35.

55 Un proceso para preparar la sal L-malato (Forma R) del compuesto (I) en forma cristalina, comprende someter la sal L-malato (Forma Q) a una temperatura de al menos  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de al menos el 75 % durante 7 días.

60 Otro proceso para preparar la sal L-malato del compuesto (I) (Forma R) en forma cristalina, comprende las etapas de:

- (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-málico y acetato de etilo;
- (ii) aislar la sal L-malato cristalina (Forma Q) de la mezcla de reacción;
- (iii) almacenar la sal L-malato cristalina (Forma Q) de la etapa (ii) a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}/75\%$  de HR para formar la sal L-malato cristalina (Forma R).

65

Preferiblemente, la etapa (iii) comprende almacenar la sal de ácido bromhídrico cristalina (Forma J) durante un periodo prolongado, más preferiblemente, durante al menos 24 horas, más preferiblemente, 48 horas, incluso más preferiblemente 72 horas, más preferiblemente durante al menos 7 días. Después, el producto cristalino se filtra, se lava y se seca al vacío.

5            **Uso terapéutico**

10            El compuesto (I) ha demostrado que presenta una potente actividad inhibidora sobre las cinasas dependientes de ciclina, que regulan la proliferación, transcripción y organización citoesquelética y por lo tanto se cree que se puede utilizar en el tratamiento de trastornos proliferativos (tales como el cáncer y alopecia), trastornos inmunomediados e inflamatorios (tales como enfermedad de huésped contra el injerto (GvHD), rechazo de trasplantes y psoriasis), trastornos autoinmunes y mediados por autoinmunidad (tales como tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes tipo I, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso inducido por fármacos, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Reiter y enfermedad de Grave, pénfigo vulgar), trastornos renales (tales como glomerulonefritis y enfermedad de riñón poliquístico), trastornos cardiovasculares (tales como re-estenosis y cardiomiopatía), trastornos oftálmicos (tales como glaucoma, degeneración macular exudativa relacionada con la edad y retinopatía diabética proliferativa), trastornos neurodegenerativos (tales como enfermedad de Alzheimer e ictus), trastornos psiquiátricos (tales como enfermedad bipolar), trastornos víricos (tales como citomegalovirus humano (HCMV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), y virus de varicela zoster (VZV), trastornos metabólicos (diabetes tipo II, neuropatía diabética), y trastornos respiratorios (fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística y trastorno pulmonar obstructivo crónico).

20            Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina como se describe en las reivindicaciones para su uso en medicina.

25            Otro aspecto más de la invención se refiere a una forma cristalina como se describe en las reivindicaciones para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno proliferativo.

30            Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una forma cristalina como se describe en las reivindicaciones en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno proliferativo.

35            Como se utiliza en el presente documento, la frase "preparación de un medicamento" incluye el uso de uno o más de las formas descritas anteriormente directamente como el medicamento además de para su uso en un programa de exploración para agentes antiproliferativos adicionales o en cualquier estadio de la fabricación de dicho medicamento.

40            Como se define en el presente documento, un efecto anti-proliferativo en el alcance de la presente invención puede demostrarse por la capacidad para inhibir la proliferación celular en un ensayo con células completas in vitro. Utilizando dichos ensayos se puede determinar si un compuesto es anti-proliferativo en el contexto de la presente invención.

45            Una realización preferida se refiere al uso de uno o más compuestos de la invención en el tratamiento de trastornos proliferativos. Preferentemente el trastorno proliferativo es un cáncer o leucemia. La expresión trastorno proliferativo se utiliza en el presente documento en un sentido amplio e incluye cualquier trastorno que necesita el control del ciclo celular, por ejemplo, trastornos cardiovasculares tales como la re-estenosis y cardiomiopatía, enfermedades proliferativas congénitas tales como enfermedad renal poliquística.

50            En una realización preferida, el trastorno proliferativo es un tumor sólido.

55            En otra realización preferida, el trastorno proliferativo es un cáncer hematológico. Preferentemente, el cáncer hematológico es leucemia, más preferentemente, leucemia avanzadas o síndromes mielodisplásicos (MDS). Otros ejemplos incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia linfocítica crónica (CLL).

60            En otra realización preferida, el trastorno proliferativo se selecciona de entre glomerulonefritis, artritis reumatoide, psoriasis, y trastorno pulmonar obstructivo crónico.

65            Los compuestos de la invención son útiles en la preparación de medicamentos para distintos trastornos oftálmicos. Preferentemente, el trastorno oftálmico es el glaucoma, la degeneración macular exudativa relacionada con la edad (AMD) o retinopatía diabética proliferativa (PDR).

**Composición farmacéutica**

70            Cuando se utilizan las formas cristalinas de la invención como un medicamento, preferentemente como un agente para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, la forma cristalina se puede administrar sola, o como

una mezcla de la forma cristalina con un excipiente(s) y/o diluyente(s) y/o vehículo apropiado farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina según se describe en las reivindicaciones y un diluyente, excipiente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones de acuerdo con la presente invención puede ser una forma de dosificación unitaria tal como comprimidos, capsulas, gránulos, polvos, jarabes, inyecciones, ungüentos, soluciones, suspensiones, aerosoles, trociscos, o similares, para administración oral, tópica (por ejemplo, en la psoriasis) o parenteral.

15 La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración que se pretenda y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el vehículo, excipiente o diluyente, cualquiera de los aglutinantes, lubricantes, agentes suspensores, agentes de revestimiento, agentes solubilizantes adecuados. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para su uso en seres humanos o animales en medicina humana o veterinaria.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar de una manera conocida utilizando aditivos tales como excipientes, agentes aglutinantes, agentes disgregantes, agentes lubricantes, agentes estabilizantes, correctores, agentes suspensores, diluyentes y disolventes.

25 Ejemplos de dichos excipientes adecuados para las distintas formas diferentes de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden encontrar en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Edición, (1994), editado por A Wade y PJ Weller. Un ejemplo de un excipiente incluye un derivado de azúcar tal como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; un derivado del almidón tal como almidón de maíz, almidón de patata, almidón alfa, dextrina, carboximetil almidón; un derivado de la celulosa tal como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica reticulada interna; goma arábica; dextrano; pululano, un derivado de silicato tal como un anhídrido del ácido silícico débil silicato de aluminio sintético, metasilicato de aluminato magnésico; un derivado del fosfato, tal como fosfato cálcico; un derivado de carbonato, tal como carbonato cálcico; un derivado del sulfato tal como el sulfato cálcico; o similares.

35 Los vehículos o diluyentes aceptables para su uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Ejemplos de vehículos adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato magnésico, manitol, sorbitol y similares. Ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua.

40 Un ejemplo de un agente disgregante incluye un excipiente de los mencionados anteriormente en el presente documento, un almidón modificado químicamente o un derivado de celulosa tal como cros-carmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada o similares.

45 Se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes saborizantes en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen, benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden utilizar antioxidantes y agentes suspensores.

50 Un ejemplo de agente estabilizante incluye un derivado del éster del ácido para-hidroxibenzoico tal como metilparabeno, propilparabeno; un derivado de alcohol tal como clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, cloruro de benzalconio; un derivado de fenol, tal como fenol, cresol; timerosal, anhídrido acético; ácido sórbico; o similares. Un ejemplo de un corrector incluye un edulcorante, agriante, y agentes saborizantes o similares que se utilizan habitualmente.

Un ejemplo de disolvente incluye, agua, etanol, glicerina o similares.

55 Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen un excipiente que se ha descrito anteriormente en el presente documento; gelatina, polivinilpirrolidona; macrogol; o similares, almidón, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

60 Un ejemplo de agente lubricante incluye, talco, ácido esteárico; un derivado de estearato metálico tal como el estearato cálcico, estearato magnésico, estearato sódico; silicio coloidal; veegum; una cera tal como cera de abeja o esperma de ballena; ácido bórico; un glicol; un derivado del ácido carboxílico tal como ácido fumárico, ácido adípico; un carboxilato sódico tal como benzoato sódico; un sulfato tal como sulfato sódico; leucina; un lauril sulfato tal como lauril sulfato sódico, o lauril sulfato magnésico; un derivado del ácido silícico tal como ácido silícico anhidro, hidrato de ácido silícico; un derivado de almidón que se ha descrito anteriormente como excipiente; oleato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, o similares.

65

## Administración

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede adaptar para las vías de administración oral, rectal, vaginal, parenteral, intramuscular, intraperitoneal, intra-arterial, intratecal, intrabronquial, subcutánea, intradérmica, intravenosa, nasal, bucal o sublingual.

Para la administración oral, se hace el uso en particular de comprimidos, píldoras, comprimidos, cápsulas blandas, gotas y cápsulas. Preferentemente, estas composiciones contienen desde 1 a 250 mg y más preferentemente desde 10-100 mg, de principio activo por dosis.

Otras formas de administración comprende soluciones o emulsiones que se pueden inyectar por vía intravenosa, intra-arterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o que se pueden esterilizar. Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios, pesarios, suspensiones, emulsiones, lociones, ungüentos, cremas, geles, pulverizadores, soluciones o polvos muy finos.

Un medio alternativo de administración es por el uso de parches cutáneos. Por ejemplo, se puede incorporar el principio activo en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El principio activo se puede incorporar también a una concentración de entre un 1 y 10 % por peso, en un ungüento que consiste en una base de cera blanca o parafina blanda blanca junto con dichos estabilizantes y conservantes según se necesite.

Las formas inyectables pueden contener entre 10-1000 mg, preferentemente entre 10-250 mg, del principio activo por dosis.

Las composiciones se pueden formular en formas de dosificación unitaria, es decir en forma de partes separadas que contienen una dosis unitaria, o múltiple o subunidad de una dosis unitaria.

## Dosificación

La dosis de la forma cristalina del compuesto (I) dependerá de factores tales como el síntoma, peso corporal y edad del paciente. Un nivel de dosificación adecuado es 0,1 mg (preferentemente 1 mg) por día a 100 mg (preferentemente 50 mg) por día. La forma cristalina del compuesto de fórmula (I) se puede administrar como una dosificación unitaria única, o si se desea, la dosificación se puede dividir en subunidades convenientes que se administran en una o varias veces a lo largo del día dependiendo de los síntomas del paciente.

Un experto habituado en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las presentes composiciones para administrarla a un sujeto sin experimentación innecesaria. Normalmente, un médico determinara la dosificación actual que será más adecuada para un paciente individual y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad de compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular, y si el individuo está sometido a terapia. Las dosificaciones desveladas en el presente documento son ejemplares del caso medio. Por supuesto hay casos individuales que se merecen dosificaciones mayores o menores, las cuales están en el alcance de la invención.

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a las siguientes figuras. Las Figuras marcadas con un asterisco (\*) se incluyen únicamente para propósitos de referencia.

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma E de la sal L-tartrato del compuesto (I), según se obtuvo mediante el Ejemplo 5,2. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un difractómetro PANalytical.

La Figura 2 es un termograma de DSC de la Forma E de la sal L-tartrato del compuesto (I) obtenido usando un PerkinElmer DSC4000 a una tasa de calentamiento de 20 °C.min<sup>-1</sup>. El pico máximo se observa a 182,40 °C.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma D de la sal L-tartrato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 4. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS C2 GADDS.

La Figura 4 es un termograma de DSC de la Forma D de la sal L-tartrato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 4, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de 20 °C.min<sup>-1</sup>. El pico máximo se observa a 151,83 °C.

La \*Figura 5 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la base libre cristalina (Forma A) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 1. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del

producto cristalino usando un difractómetro PANalytical.

La \*Figura 6 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la base libre cristalina (Forma A) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 1, usando un PerkinElmer Piris 6 a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (el pico máx se observa a  $137,63\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra TGA para la misma sal medido usando un TGA Piris 1 a una tasa de calentamiento de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ . No se observó ninguna pérdida de masa significativa hasta  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ , inicio observado a  $369,39\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

La Figura 7 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal citrato (Forma F) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 2. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando Bruker AXS C2 GADDS.

La Figura 8 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la sal citrato (Forma F) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 2, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a  $150,83\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $187,83$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La \*Figura 9 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal de ácido bencenosulfónico (Forma G) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 3. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando Bruker AXS C2 GADDS.

La \*Figura 10 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la sal de ácido bencenosulfónico (Forma G) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 3, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a  $153,00$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La Figura 11 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal fosfato (Forma B) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 7. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS C2 GADDS.

La Figura 12 es un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma 1 la sal fosfato (Forma B) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 7, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a  $84,95$  y  $123,93$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e con una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La Figura 13 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal fosfato (Forma C) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 6. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando Bruker AXS C2 GADDS.

La Figura 14 es un termograma de DSC de la Forma 2 de la sal fosfato (Forma C) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 6, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a  $86,50$  y  $132,17$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e con una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La \*Figura 15 muestra una representación isotérmica para la Forma A (% de cambio de peso frente a % de HR) según se midió usando un analizador de sorción de humedad Hiden Isochema.

La \*Figura 16 muestra una representación cinética de cambio de peso (%) de la Forma A frente al tiempo y % de humedad relativa.

La \*Figura 17 muestra un análisis de XRPD de la Forma A frente a GVS.

La \*Figura 18 muestra un análisis de XRPD de la Forma A pre y post estudio de solubilidad.

La \*Figura 19 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal clorhidrato (Forma H) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 8. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.

La \*Figura 20 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal clorhidrato (Forma I) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 9. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.

La \*Figura 21 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal bromhidrato (Forma J) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 10. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8.



- La \*Figura 22 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal mesilato (Forma I) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 12. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.
- 5 La \*Figura 23 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal maleato (Forma M) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 13. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.
- 10 La \*Figura 24 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal gentisato (Forma O) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 15. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.
- 15 La Figura 25 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal fumarato (Forma P) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 16. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.
- 20 La \*Figura 26 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal L-malato (Forma Q) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 17. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.
- 25 La \*Figura 27 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal L-malato (Forma R) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 18. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.
- 30 La \*Figura 28 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal bromuro (Forma K) del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 11. El patrón de difracción se obtuvo mediante irradiación del producto cristalino usando un Bruker AXS D8 Advance.
- 35 La \*Figura 29 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma K de sal de HBr del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 11, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 74 y 95  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- 40 La \*Figura 30 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma I de sal mesilato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 12, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 132  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- 45 La \*Figura 31 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma M de sal maleato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 13, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 123  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- 50 La \*Figura 32 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma O de sal gentisato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 15, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 99  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- 55 La Figura 33 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma P de sal fumarato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 16, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 143  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- 60 La \*Figura 34 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma Q de sal L-malato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 17, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 92  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- 65 La \*Figura 35 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma R de sal L-malato del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 18, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 114  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- La \*Figura 36 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma H de sal de HCl del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 8, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 68, 87, 104 y 148  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal

usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La \*Figura 37 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma I de sal de del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 9, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 120 y 139  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando un Mettler TGA/SDTA 851 e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La \*Figura 38 muestra un termograma de DSC (traza inferior) de la Forma J de sal de HBr del compuesto (I) según se obtuvo mediante el Ejemplo 10, usando un Mettler DSC823e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (pico máx observado a 142  $^{\circ}\text{C}$ ). La traza superior muestra un análisis TGA para la misma sal usando a Mettler TGA/SDTA 851e a una tasa de calentamiento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes. Los Ejemplos marcados con un asterisco (\*) se incluyen únicamente para propósitos de referencia.

## Ejemplos

Detalles de instrumentos y metodología

Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Todos los patrones de XRPD a los que se hace referencia en el presente documento se obtienen usando radiación de cobre K-alfa. Como se usa en el presente documento, los valores de XRPD como se describen en la memoria descriptiva adjunta, figuras o tablas se refieren a valores aproximados. Donde la referencia es a valores de XRPD enumerados en las tablas, esta se refiere a los valores de 2-theta, independientemente de cualquiera de otros parámetros enumerados en las tablas, tales como intensidad de pico o similares.

Se realizaron XRPD en las sales fosfato (Formas B, C), citrato (Forma F), ácido bencenosulfónico (Forma G) y L-tartrato (Forma D) usando un difractor Bruker AXS C2 GADDS como se describe a continuación.

Se realizaron XRPD en las sales clorhidrato (Formas H, I), bromhidrato (Formas J, K), mesilato (Forma L), maleato (Forma M), genticato (Forma O), fumarato (Forma P) y L-malato (Formas Q, R) usando un difractor Bruker AXS D8 Advance como se describe a continuación. Se realizó XRPD en la base libre (Forma A) compuesto (I) y la sal L-tartrato (Forma E) usando un difractor PANalytical como se describe a continuación.

Bruker AXS C2 GADDS

Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractor Bruker AXS C2 GADDS usando radiación de Cu K $\alpha$  (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automatizada, microscopio láser de video para posicionamiento de automuestreo y un detector de área bidimensional HiStar. Las ópticas de rayos X consistieron en un solo espejo multicapa Göbel acoplado con un colimador de poro de 0,3 mm. La divergencia del haz, es decir el tamaño eficaz del haz de rayos X sobre la muestra, fue aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de exploración continua  $\theta$ - $\theta$  con una distancia de detector de muestra de 20 cm que da un intervalo de  $2\theta$  eficaz de  $3,2^{\circ}$ - $29,7^{\circ}$ . Típicamente, la muestra se expondría al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recogida de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y presentaron usando *Diffrac Plus* EVA v 9.0.0.2 o v 13.0.0.2.

Bruker AXS D8 Advance

Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractor Bruker D8 usando radiación de Cu K $\alpha$  (40kV, 40mA), un goniómetro  $\theta$ - $2\theta$ , y una divergencia de V4 y rendijas receptoras, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. Se comprueba el funcionamiento del instrumento usando un patrón Corundum certificado (NIST 1976). El software usado para recogida de datos fue *Diffrac Plus* XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y presentaron usando *Diffrac Plus* EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2. A menos que se indique otra cosa, los patrones de XRPD recogidos en este instrumento se usaron para producir las listas de picos de XRPD.

Las muestras se desarrollaron en condiciones ambientales como muestras de ensayo de placa plana usando polvo según se recibió. Aproximadamente 10 mg de la muestra se envasaron cuidadosamente una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida de fondo cero (510). La muestra se rotó en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- Intervalo angular: de  $2$  a  $42\text{ }^{\circ}2\theta$
- Tamaño de etapa:  $0,05\text{ }^{\circ}2\theta$
- Tiempo de recogida:  $0,5\text{ s}\cdot\text{etapa}^{-1}$

## ES 2 613 716 T3

### Condiciones ambientales

5 Las muestras desarrolladas en condiciones ambientales se prepararon como muestras de ensayo de placa plana usando polvo según se recibió sin molienda. Aproximadamente 1-2 mg de la muestra se presionaron ligeramente sobre un portaobjetos de cristal para obtener una superficie plana.

### Condiciones no ambientales

10 Las muestras desarrolladas en condiciones no ambientales se montaron en una oblea de sílice con un compuesto conductor de calor. Después, la muestra se calentó a la temperatura apropiada a aprox.  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  y posteriormente se mantuvieron isotérmicamente durante aprox. 1 minuto antes de iniciar la recogida de datos.

### PANalytical X'Pert PRO

15 Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractómetro PANalytical usando radicación de  $\text{Cu K}\alpha$  (45kV, 40mA), un goniómetro, un espejo de enfoque, una ranura de divergencia (1,27 cm (1/2")), rendijas Soller en el haz incidente y divergente (4 mm) y un detector PIXcel. El software usado para la recogida de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2.2f y los datos se presentaron usando X'Pert Data Viewer, versión 1.2d.

20 Las muestras se desarrollaron en condiciones ambientales y se analizaron mediante XRPD de lámina de transmisión, usando la muestra de polvo según se recibió. Aproximadamente 2-5 mg de la muestra se montaron en una placa de muestras de 96 posiciones soportada sobre una película de poliimida (Kapton, espesor de 12,7  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron datos en el intervalo de  $3 - 40\text{ }^{\circ}2\theta$  con una exploración continua (velocidad de 0,146  $^{\circ}/\text{s}$ ). Las muestras se oscilaron  $\pm 2\text{ mm}$  en el plano x a una velocidad de  $2\text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$  a lo largo de la recogida de datos para maximizar el muestreo de partícula y minimizar los efectos de orientación preferida.

25

### Resonancia magnética nuclear(RMN)

30 Se recogieron espectros de RMN  $^1\text{H}$  se recogieron en un instrumento Bruker 400 MHz equipado con un automuestreador y controlado mediante una consola DRX400. Se adquirieron experimentos automatizados usando ICONRMN v4.0.4 (compilación 1) funcionando con Topspin v1.3 (nivel de parche 8) usando los experimentos cargados de Bruker convencionales. Para espectroscopía no rutinaria, se adquirieron datos a través del uso de únicamente Topspin. Las muestras se prepararon en  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , a menos que se indique otra cosa. Se realizaron análisis fuera de línea usando ACD SpecManager v9.09 (compilación 7703).

35

### Calorimetría de exploración diferencial (DSC)

40 Se realizaron estudios de DSC en las sales fosfato (Formas B, C), citrato (Forma F), bencenosulfonato (Forma G), L-tartrato (Forma D), clorhidrato (Formas H e I), bromhidrato (Formas J y K), mesilato (Forma I), maleato (Forma M), gentisato (Forma O), fumarato (Forma P), L-malato (Forma Q y R) usando un Mettler DSC 823e como se describe a continuación.

45 Se realizaron estudios de DSC en la base libre (Forma A) compuesto (I) usando un PerkinElmer Piris 6 DSC descrito a continuación.

Se realizaron estudios de DSC en la sal L-tartrato (Forma E) usando un PerkinElmer DSC 4000 DSC descrito a continuación.

### Mettler DSC 823e

50 Se recogieron datos de DSC e un Mettler DSC 823e equipado con un automuestreador de 50 posiciones. Se calibró la energía y temperatura del instrumento usando indio certificado. Típicamente 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio perforado pin, se calentaron a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno a  $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  sobre la muestra. El software de análisis y control del instrumento fue STARe v9.10.

55

### PerkinElmer Piris 6 DSC/DSC 4000

60 Se recogieron datos de DSC en un PerkinElmer Piris 6 DSC o DSC 4000. Se verificó la calibración de energía y temperatura del instrumento usando indio certificado. Una cantidad predefinida de muestra (en mg) se puso en un recipiente de aluminio perforado y se calentó a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $320\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El análisis de datos y control del instrumento se realizó mediante Piris Software v9.0.1.0174.

### Análisis termogravimétrico (TGA)

65 Mettler TGA/SDTA 851e

5 Se recogieron datos de TGA en un Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. La temperatura del instrumento se calibró usando indio certificado. Típicamente 5-30 mg de cada muestra se cargó sobre un crisol de aluminio pre-pesado y se calentó a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de temperatura ambiente a  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno a  $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  sobre la muestra. El software de análisis de datos y control del instrumento fue STARe v9.10.

Piris 1 TGA

10 Se recogieron datos de TGA en un Piris 1 TGA equipado con un automuestreador de 20 posiciones. El instrumento se calibró usando indio certificado. Se cargaron 6,329 mg de la muestra sobre un crisol de aluminio pre-pesado y se calentó a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (o  $40\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ) de temperatura ambiente a  $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno a  $20\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  sobre la muestra. El análisis de datos y control del instrumento se realizó mediante Piris Software v9.0.1.0174.

15 Microscopía de luz polarizada (PLM)

20 Se estudiaron muestras en un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM con una videocámara digital para captura de imágenes. Una pequeña cantidad de cada muestra se puso un portaobjetos de cristal, montado en aceite de inmersión y cubierto con un cubreobjetos de cristal, estando las partículas individuales separadas tanto como fue posible. La muestra se observó con un aumento adecuado y luz parcialmente polarizada, acoplado a un filtro  $\lambda$  de color falso.

Microscopía

25 Se estudiaron muestras en un microscopio de luz polarizada Leica DME con una videocámara digital para captura de imágenes. Una pequeña cantidad de la muestra se puso un portaobjetos de cristal y se cubrió con un cubreobjetos de cristal, estando las partículas individuales tan separadas como fue posible. La muestra observó con un aumento adecuado ( $10\times/0,22$ ) y luz totalmente polarizada para asegurar cristalinidad.

30 Microscopía de etapa caliente (HSM)

35 Se realizó microscopía de etapa caliente usando un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM combinado con una etapa caliente Mettler-Toledo MTFP82HT y una videocámara digital para captura de imágenes. Una pequeña cantidad de cada muestra se puso en un portaobjetos de cristal con partículas individuales separadas tanto como fue posible. La muestra se observó con un aumento adecuado y luz parcialmente polarizada, acoplado a un filtro  $\lambda$  de falso color, mientras se calentaba de temperatura ambiente típicamente a  $10\text{-}20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Sorción de vapor gravimétrico (GVS)

40 SMS DVS Intrinsic

45 Se obtuvieron isotermas de sorción usando un analizador de sorción de humedad SMS DVS Intrinsic, controlado mediante el software SMS Análisis Suite. La temperatura de la muestra se mantuvo a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de  $200\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ . La humedad relativa se midió mediante una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de 1,0-100 % de HR), situada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de masa) de la muestra en función del % de HR se supervisó constantemente mediante la microbalanza (precisión  $\pm 0,005\text{ mg}$ ). Típicamente se pusieron 5-20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales.

50 La muestra se cargó y se descargó a 40 % de HR y  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  (condiciones ambientales típicas). Se realizó una isoterma de sorción de humedad como se indica a continuación (2 exploraciones dando 1 ciclo completo). La isoterma convencional se realizó a intervalos de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a 10 % de HR sobre un intervalo de 0,5-90 % de HR.

Parámetros de método para Experimentos de SMS DVS Intrinsic:

55

Parámetros	Valores
Adsorción - Exploración 1	40 - 90
Desorción/Adsorción - Exploración 2	85 - Seco, Seco - 40
Intervalos (% de HR)	10
Número de exploraciones	2
Caudal ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )	200
Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	25
Estabilidad ( $\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ )	0,2
Tiempo de sorción (horas)	tiempo de espera 6 horas

## ES 2 613 716 T3

La muestra se recuperó después de la finalización de la isoterma y se analizó de nuevo mediante XRPD.

Analizador de sorción de humedad Hiden Isochema (IGAsorp)

5 Se obtuvieron isotermas de sorción usando un analizador de sorción de humedad Hiden Isochema (IGAsorp) controlado por IGAsorp Systems Software V6.50.48. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 250 ml.min<sup>-1</sup>. Se verificó el contenido de humedad relativa del instrumento midiendo tres soluciones salinas Rotronic calibradas (10-50-88 %). El cambio de peso de la muestra en función del % de HR se controló mediante una microbalanza (precisión ± 0,005 mg). Una cantidad definida de muestra se puso en una cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales. Un ciclo experimental completo consistió en dos exploraciones (sorción y desorción) a una temperatura constante (25 °C) e intervalos de 10 % de HR durante un intervalo de 10-90 % de HR (90 minutos para cada nivel de humedad relativa).

15 Determinación de agua mediante valoración de Karl Fischer (KF)

El contenido de agua de cada muestra se midió en un colorímetro Mettler Toledo DL39 usando reactivo Hidranal Coulomat AG y una purga de argón. Se introdujeron muestras sólidas pesadas en el recipiente en una bandeja TGA de platino que estaba conectada a un septo Subaseal para evitar la entrada de agua. Se usaron aprox. 10 mg de muestra por valoración y se hicieron determinaciones duplicadas.

Solubilidad acuosa termodinámica

25 Se determinó la solubilidad acuosa suspendiendo suficiente compuesto en agua de calidad de HPLC para dar una concentración máxima final de ≥10 mg.ml<sup>-1</sup> de la forma libre precursora del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 horas y después se midió el pH. Después, la suspensión se filtró a través de un filtro C de fibra de vidrio en una placa de 96 pocillos. Después, el filtrado se diluyó a un factor de 101. La cuantificación fue mediante HPLC con referencia a una solución patrón de aproximadamente 0,1 mg.ml<sup>-1</sup> en DMSO. Se inyectaron volúmenes diferentes de las soluciones de muestra patrón, diluidas y no diluidas. La solubilidad se calculó usando las áreas máximas determinadas mediante integración del pico encontrado al mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección convencional.

Parámetros de método de HPLC para mediciones de solubilidad

Tipo de método:	Fase inversa con elusión en gradiente		
Columna:	Phenomenex Luna. C18 (2) 5 µm 50 x 4,6 mm		
Temperatura de columna (°C)	25		
Inyecciones patrón(µl):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Inyecciones de ensayo (µl):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Detección:	260, 80		
Longitud de onda, anchura de banda (nm):	260, 80		
Caudal (ml.min <sup>-1</sup> ):	2		
Fase A:	Q1 % de TFA en agua		
Fase B:	0,085 % de TFA en acetonitrilo		
Tabla de tiempos:	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

35 El análisis se realizó en un sistema Agilent HP1100 series con un detector de matriz de diodos y usando software ChemStation vB.02.01-SR1.

Determinación de pureza química por HPLC

40 Se realizó análisis de pureza en un sistema Agilent HP1100 series equipado con un detector de matriz de diodos y usando software ChemStation vB.02.01-SR1.

Parámetros de método de HPLC para determinaciones de pureza química

Preparación de muestra:	0,5 mg.ml <sup>-1</sup> en 1:1 v/v de acetonitrilo:agua
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 4,6 mm, 5 µm
Temperatura de columna (°C)	25
Inyección (µl):	5

## ES 2 613 716 T3

Detección:	255, 90		
Longitud de onda, anchura de banda (nm):			
Caudal (ml.min <sup>-1</sup> ):	1		
Fase A:	0,1 % de TFA en agua		
Fase B:	0,085 % de TFA en acetonitrilo		
Tabla de tiempos:	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0	95	5
	25	5	95
	25,2	95	5
	30	95	5

### Cromatografía iónica (IC)

5 Se recogieron datos en una cromatografía Metrohm 761 Compaction (para cationes) y una cromatografía Metrohm 861 Advanced Compaction (para aniones) usando Chromatography iónica Net software v2.3. Se prepararon muestras pesadas precisamente como soluciones madre en DMSO y diluidas 1:9 con DMSO o agua antes del ensayo. Se consiguió la cuantificación mediante comparación con soluciones patrón de concentración conocida del ion que se estaba analizando.

### 10 Parámetros de método de HPLC para cromatografía aniónica

Tipo de método	Intercambio aniónico
Columna:	Metrosep A Supp 5 - 250 (4,0 x 250 mm)
Temperatura de columna (°C):	Ambiente
Inyección (µl):	20
Detección:	Detector de conductividad
Caudal (ml.min <sup>-1</sup> ):	0,7
Eluyente:	carbonato sódico 3,2 mM, hidrogenocarbonato sódico 1,0 mM en acetona acuosa al 5 %.

### Predicción y determinación de pKa

#### 15 Determinación.

Se recogieron datos en un instrumento Sirius GlpKa con un acoplamiento de D-PAS. Se hicieron mediciones a 25 °C en solución acuosa mediante UV y en mezclas de metanol agua mediante potenciometría. Se ajustó la fuerza iónica del medio de valoración (ISA) con KCl 0,15 M (ac.). Los valores encontrados en las mezclas de metanol agua se corrigieron a 0 % de co-disolvente mediante una extrapolación de Yasuda-Shedlovsky. Los datos se refinaron usando software Refinement Pro v2.2.

#### Predicción

25 La predicción de los valores de pKa se realizó usando software de predicción ACD pKa v11.

#### Determinación de log P

30 Se recogieron datos mediante valoración potenciométrica en un instrumento Sirius GlpKa usando tres proporciones de octanol: agua con potencia iónica ajustada (ISA) para generar valores de Log P, Log Pion y Log D. Los datos se refinaron usando software dRefinement Pro v2.2. La predicción de los valores de Log P se hizo usando ACD v11.

#### Preparación del compuesto

35 El compuesto (I) puede prepararse de acuerdo con la metodología descrita en el documento WO 2008/122767 (Cyclacel Limited).

Como alternativa, el compuesto (I) puede prepararse mediante el siguiente procedimiento:

40 Una solución de (4,6-dimetilpiridin-3-ilmetil)-(2-fluoro-9-isopropil 9H-purin-6-il)-amina (30 g), (2R,3S)-3-amino-pentan-2-ol (29,5 g) y DIEA (33,0 ml) en etilenglicol (270 ml) se calentó a 125 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron 0,5 equivalentes más de (2R,3S)-3-amino-pentan-2-ol (4,9 g) y la reacción se agitó durante 6 horas más. El análisis por HPLC indicó que quedaba un 1,9 % de (4,6-dimetilpiridin-3-ilmetil)-(2-fluoro-9-isopropil 9H-purin-6-il)-amina. Por tanto, la reacción se dejó en agitación a 125 °C durante una noche. Ahora, el análisis por HPLC indicó únicamente un 0,35 % restante de (4,6-dimetilpiridin-3-ilmetil)-(2-fluoro-9-isopropil 9H-purin-6-il)-amina. Por tanto, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a acetato de etilo (2460 ml). Se añadió agua

(1320 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 2460 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 2460 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se separaron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice de 1500 g, MeOH al 3 % en DCM como eluyente) dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. El secado en un horno de vacío durante una noche dio el compuesto (I) con un rendimiento del 59 % (22,3 g, JCCA824). La RMN de  $^1H$  confirmó la identidad del producto y la HPLC dio una pureza del 99,16 %.

\*Ejemplo 1: Cristalización de un compuesto de base libre (I) para dar la Forma A

El compuesto (I) se cristalizó en MTBE mediante el siguiente método. Se añadió MTBE (2 vol) al compuesto (I) y se calentó a reflujo. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 30-60 minutos antes de reducir la temperatura a 50 °C (mantenida durante 2 horas). La suspensión se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente antes de filtrarse y de enjuagarse con MTBE (3 x 1 vol). Los sólidos se secaron en horno de vacío a 40 °C durante 8 horas para proporcionar la base libre cristalina deseada (recuperación de masa 84,5 %, pureza de CL 97,4 %).

La información de XRPD en la Forma A se encuentra en la Tabla 1.

Sorción de vapor gravimétrico en la Forma A

Se pusieron 11,254 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable de malla alquitranada en condiciones ambientales. Un ciclo experimental completo consistió en dos exploraciones (sorción y desorción) a una temperatura constante (25 °C) e intervalos de 10 % de HR durante un intervalo del 40 - 90 % (180 minutos para cada nivel de humedad relativa). El aumento de masa de aproximadamente 0,09 mg (~0,8 %) y la fácil captación y pérdida relativa a nivel de humedad indica una muestra no higroscópica que se humedece únicamente con humedad superficial. La Figura 15 muestra una representación isotérmica para la Forma A (% de cambio de peso frente a % de HR), mientras que la Figura 16 muestra una representación cinética de % de cambio de peso frente al tiempo y % de humedad relativa. El análisis de la muestras tras un ciclo de GVS no mostró ningún cambio según XRPD (Figura 17).

Solubilidad acuosa termodinámica de la Forma A

La solubilidad acuosa se determinó suspendiendo suficiente compuesto en agua de calidad de HPLC para dar una concentración máxima final de  $\geq 10 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  de la forma libre precursora del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 horas. Después, la suspensión se filtró a través de un filtro en un vial de HPLC. Después, el filtrado se diluyó a un factor adecuado. La cuantificación se ejecutó mediante HPLC con referencia a una solución patrón de 0,5 mg en 1 ml de acetonitrilo/agua (1:1). Se inyectaron diferentes volúmenes de las soluciones de muestra patrón, diluidas y no diluidas. La solubilidad se calculó usando las áreas máximas determinadas mediante integración del pico encontrado al mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección convencional. Se determinó que la solubilidad acuosa era 0,329 mg/ml. El análisis de la Forma A tras el estudio de solubilidad no mostró ningún cambio según XRPD (Figura 18).

Ejemplo 2: Preparación de sal citrato (Forma F) del Compuesto (I)

El compuesto (I) (100 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.), ácido cítrico (49 mg, 0,26 mmol, 1,02 equiv.) y acetato de etilo (1 ml, 10 vol) se cargaron en un vial y se agitaron en condiciones ambientales durante 24 horas - un pequeño conglomerado de sólido pegajoso permaneció sin disolver. La mezcla se almacenó en un agitador en un ciclo de calentamiento/refrigeración (60 °C/TA, 4 h) durante 68 h. El precipitado de color blanco resultante se aisló por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (2 x 500  $\mu\text{l}$ , 2 x 5 vol) y se secó en un horno de vacío a 30 °C durante 16 horas para producir la sal citrato en forma de un sólido de color blanco (53 mg, rendimiento del 40 %).

El espectro de RMN  $^1H$  de la sal citrato fue coherente con la estructura y estaba presente un conjunto de picos diastereotópicos correspondientes al anión citrato. Los análisis de RMN  $^1H$  también confirmaron la presencia de acetato de etilo residual. Los análisis de XRPD confirmaron que el material era cristalino. Los análisis de DSC mostraron dos sucesos endotérmicos: un pico agudo, correspondiente a la fusión, con un comienzo de 145 °C y un suceso ancho con un comienzo de 165 °C. Los análisis de TGA no mostraron pérdida de peso antes o durante la fusión, seguido de descomposición por encima de 180 °C, confirmando el segundo suceso endotérmico en la DSC que la descomposición sea probable. El análisis de TGA también demostró que el material no es un solvato.

Una muestra del producto se almacenó en una cámara de humedad a 25 °C y 94 % de HR durante 3 días, tiempo después del cual el material era ligeramente pegajoso, aunque no tenía deliquescencia. Los análisis de XRPD de este material mostraron el mismo patrón que el obtenido para el producto inicial, pero con un halo amorfo significativo. Una segunda muestra se almacenó en una cámara de humedad a 25 °C y 75 % de HR durante 70 horas, tiempo después del cual la muestra parecía intacta y el patrón de XRPD obtenido para este material fue coherente con el del producto original. El análisis de GVS confirmó que no se había formado hidrato a HR alta, aunque demostró que el material era higroscópico por encima de 70 % de HR. La información de XRPD de la sal citrato se encuentra en la Tabla 3.

Sumario de resultados para la sal citrato:

Comienzo de fusión	pureza de HPLC	Solubilidad acuosa
145 °C	99,9 %	> 15 mg. ml <sup>-1</sup>

\*Ejemplo 3: Preparación de sal de ácido bencenosulfónico (Forma G) del Compuesto (I)

5 El compuesto (I) (100 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.), ácido bencenosulfónico (41 mg, 0,26 mmol, 1,02 equiv.) y *tert*-butilmetiléter (1 ml, 10 vol) se cargaron en un vial y en condiciones ambientales y se inició la agitación, la mezcla nunca entró en solución. La mezcla se agitó durante 30 minutos, tiempo después del cual la muestra contenía una cantidad significativa de sólido pegajoso. La mezcla se agitó durante 23,5 horas más y no mostró ningún cambio. La mezcla se almacenó en un agitador en un ciclo de calentamiento/refrigeración (60 °C/TA, 4 h) durante 68 h. El precipitado de color blanco resultante se aisló por filtración al vacío, se lavó con TBME (3 x 500 µl, 3 x 5 vol) y se secó en un horno de vacío a 30 °C durante 16 horas para producir la sal de ácido bencenosulfónico en forma de un sólido de color blanco (65 mg, rendimiento del 47 %).

10 El espectro de RMN <sup>1</sup>H de la sal bencenosulfonato mostró claramente picos aromáticos correspondientes al bencenosulfonato. Sin embargo, una gran proporción de los picos correspondía al compuesto (I) apareciendo como multipletes ensanchados, debido probablemente a la presencia del grupo de ácido sulfónico, haciendo la afinación no trivial exitosa. Una cantidad significativa de TBME residual también fue visible, aunque se cree que se trata de un disolvente no enlazado en lugar de un solvato. El análisis de XRPD confirmó que el material era cristalino. El análisis de DSC mostró únicamente un suceso endotérmico con un comienzo de 147 °C, y la microscopía de etapa caliente confirmó que este suceso era una fusión. El análisis de TGA mostró una pérdida de peso del 1,1 % entre 75 y 120 °C que no estaba acompañada de una endotermia en la DSC y se atribuye a la pérdida de disolvente no enlazado, probando que el material no es solvatado. Se observó delicuescencia de una muestra del producto después de almacenamiento en una cámara de humedad a 25 °C y 94 % de HR durante 2 horas. Una segunda muestra se almacenó en una cámara de humedad a 25 °C y 75 % de HR durante 70 horas, tiempo después del cual la muestra era ligeramente pegajosa. El patrón de XRPD obtenido para este material fue coherente con el del producto original, pero con un halo amorfo ligeramente mayor.

La información de XRPD en la sal de ácido bencenosulfónico se encuentra en la Tabla 4.

30 Sumario de resultados para sal de ácido bencenosulfónico:

Comienzo de fusión	pureza de HPLC	Solubilidad acuosa
147 °C	98,9 %	> 20 mg. ml <sup>-1</sup>

Ejemplo 4: Preparación de sal L-tartrato (Forma D) del Compuesto (I)

35 El compuesto (I) (500 mg, 1,26 mmol, 1 equiv.), ácido L-tartárico (193 mg, 1,28 mmol, 1,02 equiv.) y acetato de etilo (5 ml, 10 vol) se cargaron en un matraz y se agitaron en condiciones ambientales durante 2 horas, sucedió precipitación en 1 hora. El precipitado de color blanco se aisló por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3 x 0,5 ml, 2 x 1 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 16 horas para producir la sal L-tartrato en forma de un sólido de color blanco (565 mg, rendimiento del 82 %).

40 El espectro de RMN <sup>1</sup>H de la sal tartrato fue coherente con la estructura y mostró un singlete 4,31 ppm correspondiente al anión tartrato. El análisis de XRPD confirmó que el material era cristalino. El análisis de DSC mostró un solo suceso endotérmico con un comienzo de 147 °C que se confirmó que era, mediante microscopía de etapa caliente, una fusión. El análisis de TGA no mostró pérdida de peso antes o durante la fusión, seguido de descomposición por encima de 200 °C, mostrando que este material no era un solvato.

45 Una muestra de producto se almacenó en una cámara de humedad a 25 °C y 94 % de HR durante 70 horas, tiempo después del cual el material era ligeramente pegajoso, aunque no tenía delicuescencia. Los análisis de XRPD de este material mostraron la presencia de algunos picos correspondientes a aquellos en el patrón adquirido para el producto original, aunque también fue visible un halo amorfo significativo, debido a la captación de agua. Una segunda muestra se almacenó en una cámara de humedad a 25 °C y 75 % de HR durante 4 días, tiempo después del cual la muestra no había cambiado. El patrón de XRPD obtenido para este material fue coherente con el del producto original. El análisis de GVS confirmó que no se forma ningún hidrato a HR alta, aunque se probó el material era higroscópico por encima de 70 % de HR.

55 La información de XRPD en la sal L-tartrato (Forma D) se encuentra en la Tabla 2.

Sumario de resultados para sal L-tartrato (Forma D):

Comienzo de fusión	pureza de HPLC	Solubilidad acuosa
147 °C	99,4 %	> 20 mg. ml <sup>-1</sup>



## Ejemplo 5: Preparación de sal L-tartrato (Forma E) del Compuesto (I)

## Ejemplo 5.1

5 (a) Una suspensión de sal L-tartrato de Forma D del compuesto (I) (1,0 g) en etanol (12 ml) se calentó a reflujo. Se añadió en porciones acetonitrilo (3 ml) durante 30 minutos. Después de esta adición, no se obtuvo ninguna solución. Se añadieron porciones adicionales de etanol (4,5 ml) y acetonitrilo (1 ml) hasta que se obtuvo una solución. La solución se filtró cuidadosamente (caliente), después se enfrió a temperatura ambiente a una tasa de 10 °C/hora (cristalización iniciada a ~65 °C). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el sólido resultante se filtró, se lavó con etanol frío (5 ml) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío a 50 °C produjo el producto deseado en forma de un sólido cristalino de color blanco (0,725 g, 73 %). El análisis de RMN <sup>1</sup>H confirmó una sal 1:1 y el XRPD confirmó la Forma E.

15 Un estudio de solubilidad a 25 °C indicó una solubilidad para la Forma E de 43,905 mg/ml (24 horas de incubación en agua con agitación constante). El sólido restante se secó y el análisis de XRPD no mostró diferencias en el patrón de polvo tras la suspensión acuosa. El pH de la solución tras la solubilidad fue pH 5.

También se realizó un estudio de TGA para la Forma E (mantenida a 100 °C durante 24 horas). Los resultados indicaron que el material era estable a esta temperatura y el análisis de XRPD del material tras el estudio de estabilidad de TGA no mostró diferencias en el patrón de polvo. La información de XRPD en la sal L-tartrato (Forma E) se encuentra en la Tabla 7.

## Ejemplo 5.2

25 Una suspensión de la sal L-tartrato de Forma D del compuesto (I) (10,2 g) en etanol (120 ml) se calentó a 65 °C. Se añadió acetonitrilo (20 ml) y la suspensión calentó a reflujo durante 10 minutos, tiempo después del cual se obtuvo una solución. La solución se enfrió a temperatura ambiente durante 2-3 horas con inicio de cristalización a ~50 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se filtró, se lavó con etanol (10 ml) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío a 50 °C produjo el producto deseado en forma de un sólido cristalino de color blanco (8,76 g, 88 %). El análisis de RMN <sup>1</sup>H confirmó una sal 1:1 y el XRPD confirmó la Forma E.

## Ejemplo 5.3 - Conversión de suspensión

35 La Forma E de la sal L-tartrato del compuesto (I) también se preparó mediante conversión de suspensión a partir de cuatro disolventes diferentes (acetato de etilo, IPA, IMS o acetonitrilo). Una mezcla 1:1 de la Forma en peso de D:sal L-tartrato de Forma E (200 mg total) se calentó a 45 °C durante 48 horas en 2 ml de disolvente antes de filtración y análisis. La Forma E se produjo en cada suspensión (pureza ≥ 98 %).

## Ejemplo 5.4 - Siembra

45 Una suspensión de sal L-tartrato de Forma D del compuesto (I) (10,2 g) en etanol (120 ml) se calentó a 65 °C. Se añadió acetonitrilo (20 ml) y la suspensión calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se filtró cuidadosamente a través de fritas de filtro de HPLC. No se observó ninguna precipitación en el proceso. Después, el material se enfrió desde reflujo y se sembró a 70 °C con sal L-tartrato de Forma E (como se había preparado anteriormente), enfriando a una tasa de 10 °C cada 1,5 horas. La primera semilla se disolvió completamente y se repitió la siembra a 60 °C. La semilla se mantuvo y la solución pasó a mostrar una fase opaca muy débil. La cristalización comenzó a aproximadamente 50 °C. Se obtuvo un rendimiento aislado del 80 %.

## Ejemplo 5.5 - Formación a partir de base libre del Compuesto (I)

50 Se disolvió la Forma A de base libre de CYC065 (0,2 g) en etanol (9 vol, 1,8 ml) y se calentó a reflujo. Una solución de ácido tartárico (1 equiv., 0,076 g) en agua (1,7 vol, 0,34 ml) / etanol (1 vol, 0,2 ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura a reflujo. Después la solución resultante se filtró cuidadosamente antes de enfriar a 70 °C. Se añadió una semilla de la Forma E, dando una solución turbia. El lote se agitó a 70 °C durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el sólido se filtró, se lavó con etanol (2 x 0,5 ml) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío a 50 °C produjo la Forma E de sal L-tartrato de CYC065 en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, 72 %). La RMN <sup>1</sup>H confirmó una sal 1:1 y la HPLC indicó una pureza del 97,97 %. El XRPD y la DSC confirmaron la Forma E.

## Ejemplo 6: Preparación de la sal fosfato (Forma C) del Compuesto (I) en Etanol

65 Una solución de ácido fosfórico en agua (85 % p/p) (192 µl, 1,67 mmol, 1,02 equiv.) se añadió a una solución en agitación del compuesto (I) (650 mg, 1,64 mmol, 1 equiv.) en etanol (6,5 ml, 10vol) a TA en un baño de agua fría durante un periodo de 2 minutos, la mezcla conservó una solución de color amarillo claro a lo largo de la adición. El baño de agua se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas y el precipitado de color blanco resultante se aisló

por filtración al vacío, se lavó con etanol (2 x 1,3 ml, 2 x 2 vol) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 16 horas para producir la sal fosfato en forma de un sólido de color blanco (641 mg, rendimiento del 66 %).

5 El patrón de XRPD obtenido para el producto fue similar, aunque no idéntico, al material correspondiente cristalizado en IPA (véase Ejemplo 7). Estos resultados sugieren que la cristalización en etanol produce un polimorfo diferente de la sal fosfato resultante al de la cristalización en IPA. El análisis de DSC mostró dos sucesos endotérmicos anchos con comienzos de 67 y 125 °C. La primera endotermita fue comparable con el primer suceso observado en las trazas de DSC del material formado en IPA (véase Ejemplo 7). De manera interesante, la segunda endotermita tuvo un comienzo significativamente mayor (123 °C) que el material comparable obtenido de IPA (116 °C), sugiriendo de nuevo la presencia de una forma sólida diferente.

10 El espectro de RMN <sup>1</sup>H obtenido fue coherente con la estructura y mostró una cantidad menor de etanol residual.

15 El análisis de TGA mostró una pérdida de peso del 2,9 %, entre 45 y 98 °C, correspondiente a la primera endotermita en la DSC, confirmando así que la primera endotermita observada en la DSC fue debida a la pérdida de disolvente enlazado. En esta etapa, no se confirmó si esta pérdida de disolvente fue debida a la pérdida de IPA o agua, o una mezcla de ambos. El análisis de TGA no mostró pérdida de peso asociada con el segundo suceso observado en la DSC, seguido de descomposición por encima de 220 °C. La microscopía de etapa caliente confirmó que la segunda endotermita observada en la DSC era una fusión.

20 El análisis de GVS se emprendió a 25 °C y mostró que el material no era higroscópico puesto que se observó una captación gradual de 0,5 % en peso de agua entre 60 y 90 % de HR. Una pérdida de peso del 0,5 % se observó entre 10 y 0 % de HR, que es inferior a la pérdida de peso observada en la TGA.

25 Se emprendió una análisis de XRPD de temperatura variable en una muestra de la Forma C para elucidar si la pérdida de peso de disolvente observada en la DSC resultaba en un cambio de forma. La muestra se calentó a cada temperatura, mantenida durante 3 minutos para permitir el equilibrado y se recogió un patrón de XRPD. El material se recogió a 100 °C, en incrementos de 10 grados, se recogió un patrón, la muestra se mantuvo a 100 °C durante 15 minutos y se recogió un segundo patrón. La muestra se enfrió de nuevo a TA y se obtuvo un patrón de referencia final.

30 Se observaron cambios sutiles entre los patrones de XRPD adquiridos a TA, tanto antes como después de enfriamiento, y el patrón obtenido a 100 °C. Esto sugiere que la pérdida de disolvente provoca un cambio en la forma y que este proceso es reversible en presencia de aire. El análisis de DSC de la muestra después de haberse sometido a análisis de VT XRPD mostró dos endotermias anchas, con comienzos de 67 y 124 °C, y fue análogo a la traza de DSC obtenida para la muestra antes de someterse al experimento de VT XRPD. Este resultado confirma que la pérdida de disolvente es reversible en el aire, lo que implica que el producto existe en forma hidratada en condiciones ambientales y no como un solvato alcohólico.

35 Para añadir peso adicional a esta hipótesis se emprendí un análisis de DSC de calor/frío/calor. En este experimento, una muestra de producto se calentó a 100 °C, se mantuvo durante 10 minutos, se enfrió a 30 °C, se mantuvo durante 5 minutos y después se calentó de nuevo a 250 °C. Como se anticipó, el primer calentamiento mostró la endotermita deseada correspondiente a la pérdida de agua. El segundo calentamiento solo mostró una endotermita individual, correspondiente a la fusión de la forma anhidra, confirmando por tanto que la pérdida de agua es irreversible en una atmósfera inerte de nitrógeno.

40 La información de XRPD en la sal fosfato preparada a partir de etanol (Forma C) se encuentra en la Tabla 5.

45 Sumario de resultados para la sal fosfato preparada a partir de etanol:

50

Comienzo de deshidratación	Comienzo de fusión	TGA de pérdida de peso	pureza de HPLC	Solubilidad acuosa	% de H <sub>2</sub> O de Karl Fischer
68 °C	123 °C	2,8	99,6 %	> 20 mg. ml <sup>-1</sup>	3,5

55 La retirada de todo el etanol residual se consiguió secando en un horno de vacío a 60 °C durante 24 horas (escala de 76 mg, Muestra A) o a 50 °C durante 68 horas (escala de 346 mg, Muestra B). Los análisis de RMN <sup>1</sup>H, pureza de HPLC, XRPD y DSC confirmaron todos que los materiales secos eran análogos al producto de partida y no se habían degradado durante el proceso de secado. Se usaron análisis de TGA y Karl Fischer para calcular los equivalentes de agua.

	Comienzo de deshidratación	Comienzo de fusión	TGA de pérdida de peso	pureza de HPLC	Equiv H <sub>2</sub> O	% de H <sub>2</sub> O de Karl Fischer
Muestra A	67 °C	122 °C	2,5	99,6 %	0,83	N/A

	Comienzo de deshidratación	Comienzo de fusión	TGA de pérdida de peso	pureza de HPLC	Equiv H <sub>2</sub> O	% de H <sub>2</sub> O de Karl Fischer
Muestra B	70 °C	123 °C	2,4	N/A	0,82	3,0

Ejemplo 7: Preparación de la sal fosfato (Forma B) del Compuesto (I) a partir de Propan-2-ol

5 Una solución de ácido fosfórico en agua (85 % p/p) (147 µl, 1,28 mmol, 1,02 equiv.) se añadió a una solución en agitación del compuesto (I) (500 mg, 1,26 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (5 ml, 10 vol) a TA en un baño de agua fría durante un periodo de 2-3 minutos. Se formó un material pegajoso de color blanco en un disco durante la adición. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, tiempo después del cual la mezcla se había vuelto un lodo espeso de color amarillo y la agitación era pobre. Se añadieron 750 µl más de IPA y la mezcla se agitó durante 1 h más. El precipitado de color blanco resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con IPA (2 x 1,5 ml, 2 x 3 vol) y se secó con succión. Dos tipos distintos de material fueron claramente visibles en la torta - un sólido en polvo de color blanco seco rodeando el exterior y un sólido blanquecino pegajoso en el centro. El sólido seco se aisló para producir la sal fosfato en forma de un sólido de color blanco (110 mg, rendimiento del 15 %).

15 El espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto fue coherente con la estructura, también se indicó una cantidad menor de IPA residual. El XRPD confirmó que el producto estaba en forma cristalina. La traza de DSC mostró dos sucesos con comienzos de 67 y 116 °C y el TGA mostró una pérdida de peso del 2,6 %, entre 45 y 98 °C, correspondiente a la pérdida de disolvente enlazado durante el primer suceso endotérmico en la DSC. En esta etapa, no se confirmó si la pérdida de peso era debida a la pérdida de IPA o agua, o una mezcla de ambos. La TGA no mostró pérdida de peso asociada con el segundo suceso en la DSC, seguido de descomposición por encima de 220 °C. La microscopía de etapa caliente confirmó que la segunda endotermia observada en la DSC era una fusión.

La información de XRPD en la sal fosfato preparada a partir del propan-2-ol (Forma B) se encuentra en la Tabla 6.

Sumario de resultados para la sal fosfato preparada a partir de propan-2-ol:

Comienzo de deshidratación	Comienzo de fusión	TGA de pérdida de peso	pureza de HPLC
67 °C	116 °C	2,6 %	99,5 %

30 Se emprendió un análisis XRPD de temperatura variable en el producto para elucidar si la pérdida de disolvente observada en la DSC resultó en un cambio de forma. La muestra se calentó a cada temperatura, se mantuvo durante 3 minutos para permitir el equilibrio y se recogió un patrón de XRPD. El material se tomó a 100 °C, en incrementos de 10 grados, se recogió un patrón, después la muestra se mantuvo a 100 °C durante 15 minutos y se recogió un segundo patrón. La muestra se enfrió de nuevo a TA y se obtuvo un patrón de referencia final.

Hay solo cambios muy sutiles en los patrones de XRPD obtenidos a TA y a 100 °C, aunque parecen ser reversibles puesto que las diferencias desaparecen de nuevo tras enfriar a TA.

35 Dada la sugerencia, a partir de los análisis de VT XRPD, de que el producto puede ser un hidrato que puede perderse de modo reversible y después adquirir de nuevo agua con calentamiento, se emprendió un experimento de DSC de calor/frío/calor en una atmósfera inerte de nitrógeno. Una muestra de producto se calentó a 100 °C, se mantuvo durante 10 minutos, se enfrió a 30 °C, se mantuvo durante 5 minutos y después se calentó de nuevo a 250 °C. El primer calentamiento mostró, según se anticipó, la pérdida de disolvente. Sin embargo, el segundo calentamiento no mostró ningún suceso endotérmico correspondiente a la pérdida de disolvente, mostrando por tanto que este proceso es irreversible en una atmósfera inerte de nitrógeno.

45 Para investigar si la sal fosfato existe en forma de un hidrato en condiciones ambientales que puedan deshidratarse de modo reversible a una temperatura en presencia de aire, se emprendió una serie de experimentos de TGA para aclarar cómo de rápido se rehidrata el material en condiciones ambientales. Se tomaron una serie de muestras a 100 °C, después se enfriaron a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno usando el equipo de TGA. Las muestras se almacenaron en condiciones ambientales (TA al aire) durante tiempos variables y después se ejecutó de nuevo el experimento de TGA. Como comparación, se emprendió un experimento de calor/frío/calor en una atmósfera inerte de nitrógeno usando el TGA; una muestra se calentó a 100 °C, se enfrió a 25 °C y se calentó a 100 °C una segunda vez.

55 Estos resultados mostraron que la sal fosfato se rehidrata fácilmente en condiciones ambientales (asumidas que son aproximadamente 25 °C y 40 % de HR). En 30 minutos, una muestra de 8 mg de producto en un recipiente de TGA abierto se había rehidratado por completo. Este resultado es prometedor para cualquier sobre escalado potencial puesto que muestra que incluso si, durante el proceso de secado, un poco, o todo, el agua se pierde de la muestra, se rehidratará tras almacenaje en condiciones ambientales.

Una muestra de producto se almacenó en una cámara de humedad a 25 °C y 94 % de HR durante 88 horas, tiempo

después del cual no se observó deliquesencia. El patrón de XRPD obtenido para este material coincidió con los adquiridos para la sal fosfato cristalizada en etanol (véase Ejemplo 6), en lugar de aquel del compuesto precursor. El análisis de DSC mostró dos fusiones discretas, correspondientes a la forma cristalina producida por cristalización en IPA y la producida a partir de etanol, con la fusión de la forma de etanol pareciendo ser el suceso dominante. Se emprendió un análisis de GVS a 25 °C y mostró que material no era higroscópico puesto que se observó una captación gradual de solo ~ 1,5 % en peso de agua por encima del 80 % de HR. De un modo interesante, al tomar 0 % de HR únicamente se perdió un 0,5 % en peso de agua, en comparación con >2 % observado en el TGA. El patrón de XRPD obtenido para este material coincidió con aquellos adquiridos a partir del producto cristalizado en etanol, en lugar de aquel de compuesto precursor. El análisis de DSC mostró un ensanchamiento de la endotermia correspondiente con la fusión, aunque aún aparecía en forma de un solo suceso

Se postuló que la pérdida completa de agua podía suceder únicamente a temperatura elevada, por tanto se ejecutó un segundo experimento de GVS a 40 °C. A 40 °C, el producto mostró una captación gradual de ~2 % en peso de agua por encima de 80 % de HR, probando de nuevo que el material no era higroscópico. En esta ocasión, al tomar 0 % de HR, el material perdió ~2,6 % en peso de agua, que está estrechamente de acuerdo con la pérdida de masa observada en el TGA. El patrón de XRPD obtenido para este material coincidió con aquellos adquiridos a partir del producto cristalizado en etanol, en lugar de aquel de compuesto precursor. El análisis de DSC mostró dos fusiones discretas correspondientes a la forma cristalina producida por cristalización en IPA y aquella producida a partir de etanol, pareciendo ser dominante la fusión de la forma de etanol.

\*Ejemplo 8: Preparación de sal clorhidrato (Patrón 1; designado Forma H) del Compuesto (I)

Se añadió gota a gota HCl (solución al 37 % en peso en agua) (88 µl, 0,88 mmol, 1 equiv.) a una solución de un compuesto de base libre (I) (350,22 mg, 0,88 mmol, 1 equiv.) en TBME (17,5 ml, 50 volúmenes relativos) a TA con vórtice - se formó instantáneamente un sólido pegajoso de color blanco. La muestra se almacenó en un agitador en un ciclo de calor/frío (40 °C/TA, 4 h para cada uno) durante 63 h. La mezcla se había concentrado a aproximadamente 1/3 del volumen original durante la maduración. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con TBME (2 x 5 ml). El sólido se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 20 h para producir la sal clorhidrato en forma de un sólido de color blanco (158,69 mg, 42 % basado en formación de sal mono-cloruro).

Sumario de datos para sal clorhidrato (Forma H) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	Cambios coherentes con formación de sal, diferente a Patrón 2 de (Forma I) 2,7 % de TBME residual(0,1 equiv.)
XRPD	Coherente con Patrón 1 de HCl (Forma H)
VT-XRPD	Conversión en un nuevo patrón >80 °C, la muestra se volvió amorfa >100 °C
IC	2,2 equiv de cloruro
DSC	Cuatro endotermias anchas con temperaturas de comienzo a 51,4, 83,7, 97,1 y 144,0 °C (ΔH 3, 1, 8 y 18, respectivamente)
TGA	pérdida de 3,4 % en peso de 45 a 105 °C iguales a 0,8 equiv de agua pérdida de 2,6 % en peso de 130 a 170 °C - ¿pérdida de TBME?
HSM	Pérdida de birrefringencia a 60 °C, fusión / formación de una goma acompañada por pérdida de disolvente desde 85 °C
Karl Fischer	8,6 % de agua igual a 2,3 equiv de agua
HPLC	98,8 % (mayor% imp 0,46 a 1,11 RRT)

\*Ejemplo 9: Preparación de sal clorhidrato (Patrón 2; designada Forma I) del compuesto (I)

Se añadió gota a gota HCl (solución al 37 % en peso en agua) (95 µl, 0,95 mmol, 0,9 equiv.) a una solución de un compuesto de base libre (I) (399,72 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (12 ml, 30 volúmenes relativos) a TA con vórtice - se formó instantáneamente un sólido pegajoso de color blanco. La muestra se almacenó en un agitador en un ciclo de calor/frío (40 °C/TA, 4 h en cada uno) durante 63 h. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con EtOAc (2 x 3 ml). El sólido se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 20 h para producir el clorhidrato (Forma I) en forma de un sólido de color amarillo (151,71 mg, 35 % basado en formación de sal mono-cloruro).

Sumario de datos para sal clorhidrato (Forma I) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	Cambios coherentes con formación de sal, diferentes de HCl 1 (Forma H) 5,0 % de EtOAc residual (~0,2 equiv.)
XRPD	Parcialmente cristalino, coherente con Patrón 2 de HCl (Forma I). Coincidió con Patrón 1 de HBr (Forma K)

Análisis	Resultado
VT-XRPD	Ningún cambio hasta 120 °C, fusión a 140 °C
IC	1,0 equiv de cloruro
DSC	Dos solapamientos endotérmicos 97,7 y 129,7 °C ( $\Delta H$ 12 y 50 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 3,6 % en peso de 100 a 140 °C, ¿pérdida de EtOAc?
HSM	Fusión extendida con un comienzo de 109 °C, un poco de degradación por encima de 125 °C
HPLC	99,1 % (mayor % imp 0,33 a 1,07 RRT)
Solubilidad AC	>79 mg. ml <sup>-1</sup> , pH 4,4
40 °C/75 % de HR	7 d - Sólido pegajoso, el XRPD mostró conversión en Patrón 1 de HCl (Forma H)

La información de XRPD en la sal clorhidrato (Forma I) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 9 y la Figura 20.

- 5 El análisis del producto confirmó que el material de Patrón 2 de HCl (Forma I) era una sal mono-cloruro que parece ser isoestructural con el Patrón 1 de HBr. El HSM muestra una fusión correspondiente con las endotermias anchas observadas en la DSC, mientras que el VT-XRPD no mostró

Ejemplo 9: Preparación de sal clorhidrato (Patrón 2; designado Forma I) del compuesto (I)

- 10 Se añadió gota a gota HCl (solución al 37 % en peso en agua) (95 µl, 0,95 mmol, 0,9 equiv.) a una solución de un compuesto de base libre (I) (399,72 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (12 ml, 30 volúmenes relativos) a TA con vórtice - se formó instantáneamente un sólido pegajoso de color blanco. La muestra se almacenó en un agitador en un ciclo de calor/frío (40 °C/TA, 4 h en cada uno) durante 63 h. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con EtOAc (2 x 3 ml). El sólido se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 20 h para producir el clorhidrato (Forma I) en forma de un sólido de color amarillo (151,71 mg, 35 % basado en formación de sal mono-cloruro).
- 15

Sumario de datos para sal clorhidrato (Forma I) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	Cambios coherentes con formación de sal, diferentes de HCl 1 (Forma H) 5,0 % de EtOAc residual (~0,2 equiv.)
XRPD	Parcialmente cristalino, coherente con Patrón 2 de HCl (Forma I). Coincidió con Patrón 1 de HBr (Forma K)
VT-XRPD	Ningún cambio hasta 120 °C, fusión a 140 °C
IC	1,0 equiv de cloruro
DSC	Dos solapamientos endotérmicos 97,7 y 129,7 °C ( $\Delta H$ 12 y 50 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 3,6 % en peso de 100 a 140 °C, ¿pérdida de EtOAc?
HSM	Fusión extendida con un comienzo de 109 °C, un poco de degradación por encima de 125 °C
HPLC	99,1 % (mayor % imp 0,33 a 1,07 RRT)
Solubilidad AC	>79 mg. ml <sup>-1</sup> , pH 4,4
40 °C/75 % de HR	7 d - Sólido pegajoso, el XRPD mostró conversión en Patrón 1 de HCl (Forma H)

- 20 La información de XRPD en la sal clorhidrato (Forma I) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 9 y la Figura 20.

- 25 El análisis del producto confirmó que el material de Patrón 2 de HCl (Forma I) era una sal mono-cloruro que parece ser isoestructural con el Patrón 1 de HBr. El HSM muestra una fusión correspondiente con las endotermias anchas observadas en la DSC, mientras que el VT-XRPD no muestra ningún cambio de forma antes de la fusión. Estos resultados sugieren que el material es no solvatado, por tanto el disolvente residual observado en la RMN es probable que esté atrapado dentro de la red cristalina y se pierda al fundirse, como se observó en el TGA. El almacenaje del material de Patrón 2 de HCl (Forma I) a 40 °C/75 % de HR mostró que este era inestable a niveles elevados de humedad relativa.

- 30 Análisis de Patrón 1 de HCl (Forma H)

- 35 El Patrón 2 de HCl (Forma I) mostró conversión en el Patrón 1 de HCl (Forma H) tras almacenaje a 40 °C/75 %. Este resultado puede indicar que el Patrón 1 de HCl (Forma H) es probable que sea una sal mono-cloruro. Se emprendieron análisis de RMN de protón y TGA sobre esta muestra en un intento de clarificar las propiedades del material de Patrón 1 de HCl (Forma H), puesto que el análisis de la muestra del Ejemplo 8 fue complicado por la presencia de TBME residual y posiblemente HCl en exceso. La RMN de protón confirmó la ausencia de TBME residual, mientras que el TGA mostró una pérdida de peso escalonada de 4,6 %, equivalente a 1,2 equiv de agua.

Estos resultados sugieren que el material de Patrón 1 de HCl (Forma H) es una sal mono-cloruro mono-hidratada del compuesto (I).

\*Ejemplo 10: Preparación de sal bromhidrato (Patrón 1; designado Forma J) del compuesto (I)

Se añadió gota a gota HBr (solución al 48 % en peso en agua) (77 µl, 0,45 mmol, 0,9 equiv.) a una solución de base libre del compuesto (I) (200,46 mg, 0,50 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (10 ml, 50 volúmenes relativos) a TA con vórtice - se formó instantáneamente un sólido pegajoso de color blanco. La muestra se almacenó en un agitador en un ciclo de calor/frío (40 °C/TA, 4 h en cada uno) durante 18 h. El sólido pegajoso resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con EtOAc (2 x 2 ml). El sólido se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 14 h para producir la sal bromhidrato en forma de un sólido de color amarillo (86,54 mg, 40 % basado en formación de sal mono-bromuro).

Sumario de datos para sal bromhidrato (Forma J) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	Cambios coherentes con formación de sal, 5 % de EtOAc residual (-0,2 equiv.)
XRPD	Parcialmente cristalino, coherente con Patrón 1 de HBr (Forma J) Coincidió con Patrón 2 de HCl (Forma I)
IC	1,1 equiv de bromuro
DSC	Endoterminia ancha a 138,2 °C (ΔH 35 J.g <sup>-1</sup> )
HSM	Fusión observada con un comienzo de 119 °C
TGA	Pérdida de 2,2 % en peso de 105 a 150 °C, ¿pérdida de EtOAc?
HPLC	99,0 % (mayor % imp 0,34 a 1,07 RRT)
Solubilidad AC	>30 mg. ml <sup>-1</sup> , pH 4,7
40 °C/75 % de HR	15 h - Delicuescencia 7 d - Sólido pegajoso, el XRPD mostró conversión en un nuevo Patrón; 2 de HBr (Forma K)

La información de XRPD en la sal bromhidrato (Forma J) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 10 y la Figura 21.

El análisis confirmó que el Patrón 1 de HBr (Forma J) era una sal mono-bromuro parcialmente cristalina que parece ser isoestructural con el Patrón 2 de HCl (Forma I). Los análisis de HSM y DSC sugieren una fusión con un comienzo de aproximadamente 138 °C. Como con el Patrón 2 de HCl (Forma I), se propone que el material no esté solvatado y que la pérdida de peso observada en el TGA se debe a la pérdida de disolvente atrapado dentro de la red cristalina al fundirse. El almacenaje a 40 °C/75 % de HR mostró conversión en un nuevo Patrón - Patrón 2 de HBr (Forma K).

\*Ejemplo 11: Preparación de sal bromhidrato (Patrón 2; designado Forma K) del compuesto (I)

Se obtuvo un nuevo patrón de XRPD correspondiente a la sal de HBr tras almacenaje del Patrón 1 de HBr (Forma J) a 40 °C/75 % de humedad relativa. El Patrón 1 de HBr (Forma J) mostró delicuescencia después de 15 h, pero la cristalización se observó tras un almacenaje prolongado de 7 días.

Sumario de datos para bromhidrato (Forma K) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
XRPD	Diferente a Patrón 1 de HBr (Forma J) - Patrón 2 de HBr (Forma K) (inconsistente con 1 de HCl (Forma H))
DSC	Endoterminia ancha a 51,0 °C (ΔH 70 J.g <sup>-1</sup> ), seguido inmediatamente por una endoterminia aguda a 90,3 °C (ΔH 75 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 3,0 % en peso de 45 a 70 °C igual a 0,8 equiv de agua
IC	1,0

El análisis sugiere que el Patrón 2 de HBr (Forma K) es una sal mono-bromuro mono-hidratada, que muestra deshidratación con un comienzo de aproximadamente 50 °C. Una escala más amplia adicional y un análisis de este material pueden ser beneficiosos para confirmar adicionalmente estas observaciones.

\*Ejemplo 12: Preparación de sal mesilato (Forma I) del compuesto (I)

Se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (59 µl, 0,91 mmol, 0,9 equiv.) a una solución en agitación de un compuesto de base libre (I) (400,08 mg, 1,0 mmol, 1 equiv.) en TBME (20 ml, 50 volúmenes relativos) a TA - se formó instantáneamente un sólido pegajoso de color blanco - y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Pareció que se había formado un precipitado y una alícuota se recogió y se aisló por filtración al vacío. Se obtuvo un sólido pegajoso de la muestra aislada que no mejoró con el secado. La muestra restante se agitó a TA durante 8 h más, se

calentó a 40 °C y se agitó durante 1,5 h más, después se enfrió a TA y se agitó durante 14 h. Se recogió una alícuota y el sólido se aisló por filtración al vacío, produciendo un sólido pegajoso. Se añadió THF (1 ml) a la mezcla restante y la muestra se agitó durante 3 h. La mezcla se almacenó en un agitador en un ciclo de calor/frío (40 °C/TA, 4 h en cada uno) durante 63 h - se observó evaporación. Se añadió TBME (10 ml) y el sólido se aisló por filtración al vacío y se lavó con TBME (2 x 2 ml). El sólido se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 20 h para producir la sal mesilato (Forma I) en forma de un sólido de color blanco (256,73 mg, 51 % basado en formación de sal mono -mesilato).

Sumario de datos para Mesilato (Forma I) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	1 equiv de ácido metanosulfónico, 0,4 % de TBME
XRPD	Coherente con Patrón 1 de mesilato
IC	0,7 equiv de ácido metanosulfónico
DSC	Comienzo endotérmico agudo a 126,1 °C ( $\Delta H$ 86 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 0,2 % en peso de 110 a 135 °C asociada con endotermia - pérdida de TBME
HSM	Fusión observada con un comienzo de 121 °C
HPLC	98,8 % (mayor % imp 0,45 a 1,11 RRT)
Solubilidad AC	137 mg. ml <sup>-1</sup> , pH 4,53
40 °C/75 % de HR	15 h - licuado
	7 d - Ningún cambio

La información de XRPD en la sal mesilato (Forma I) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 11 y la Figura 22.

El análisis sugirió que el Patrón 1 de mesilato era una sal mono-mesilato no solvatada con una fusión a aproximadamente 126 °C. Se determinó que la solubilidad acuosa era ~140 mg.ml<sup>-1</sup>, la mayor de las sales obtenidas en el transcurso de este trabajo. Se descubrió que la muestra era higroscópica puesto que se observó deliquesencia en 15 h a 40 °C y 75 % de HR.

\*Ejemplo 13: Preparación de sal maleato (Forma M) del Compuesto (I)

Un compuesto de base libre (I) (400,85 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.), ácido maleico (117,01 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.) y TBME (20 ml, 50 volúmenes relativos) se cargaron en un matraz y se agitaron a TA durante 16 h. Se observó una suspensión fina de color amarillo junto con unos pocos conglomerados de sólido de color amarillo. Se recogió una alícuota, el sólido se aisló por filtración al vacío, se secó con succión y se analizó por XRPD (coherente con Patrón 1 de maleato). La mezcla restante se agitó a TA durante 8 h más. El sólido se aisló por filtración al vacío, se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 15 h para producir la sal maleato (Forma M) en forma de un sólido de color amarillo (279,67 mg, rendimiento del 54 % basado en formación de sal mono-maleato).

Sumario de datos para maleato (Forma M) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	~1 equiv de ácido maleico (el pico se solapa con el Compuesto (I)), 1,3 % de TBME
XRPD	Coherente con Patrón 1 de maleato
IC	1,1 equiv de ácido maleico
DSC	Endotermia aguda, comienzo a 116,1 °C ( $\Delta H$ 75 J.g <sup>-1</sup> )
HSM	Fusión observada con un comienzo de 112 °C
TGA	Pérdida de 11,1 % en peso de 135 a 195 °C (~0,4 equiv de ácido maleico)
HPLC	99,0 % (mayor % imp 0,31 a 1,11 RRT)
Solubilidad AC	73 mg.ml <sup>-1</sup> , pH 3,9
40 °C/75 % de HR	7 d - Sólido pegajoso, XRPD coherente con Patrón 1 de maleato

La información de XRPD en la sal maleato (Forma M) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 12 y la Figura 23.

El análisis sugirió que el Patrón 1 de maleato era una sal mono-maleato no solvatada con una fusión a aproximadamente 116 °C. El material que da el Patrón 1 de maleato parece ser higroscópico por encima de 75 % de HR, se observó deliquesencia a 25 °C/97 % y se obtuvo un sólido pegajoso, aunque coherente con el Patrón 1 de maleato según XRPD, a 40 °C/75 % de HR.

\*Ejemplo 14: Preparación de sal gentisato (Forma N) del compuesto (I)

Un compuesto de base libre (I) (400,27 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.), ácido gentísico (155,25 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.) y EtOAc (8 ml, 20 volúmenes relativos) se cargaron en un matraz a TA. La mezcla se almacenó en un agitador en un ciclo de calor/frío (40 °C/TA, 4 h en cada uno) durante 63 h para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla se enfrió a 5 °C durante 24 h - no se observó ninguna precipitación. La mezcla se enfrió a -18 °C durante 24 h - se

formó un sólido de color amarillo claro. El sólido se aisló por filtración al vacío usando objetos de cristal preenfriados a -18 °C. Al aislarse y calentarse hacia TA, la muestra se volvió un aceite de color amarillo. La muestra húmeda se secó en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 20 h para producir la sal gentisato en forma de una espuma de color amarillo (160,61 mg, 29 % basado en la formación de sal mono-gentisato).

5

Sumario de datos para gentisato (Forma N) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
<sup>1</sup> H RMN	1,1 equiv de ácido gentísico, 11,8 % de EtOAc (~0,5 equiv.)
XRPD	Amorfo
mDSC	Tg 29 °C (límites 14 y 42 °C)

10 No se observó formación del Patrón 1 de gentisato parcialmente cristalino deseado, en su lugar se observó la formación de una sal mono-gentisato amorfa. En un intento para cristalizar el material, las muestras se maduraron en un pequeño intervalo de disolventes y los resultados se resumen en la siguiente tabla.

\*Ejemplo 15: Preparación de sal gentisato (Forma O) del compuesto (I)

15 La sal gentisato amorfa (Forma N) según se preparó en el ejemplo 14 (15 mg) se disolvió en acetonitrilo (20 vol) para dar una solución a temperatura ambiente. Se dejó que el disolvente se evaporara lentamente a la mitad del volumen original para dar sal gentisato cristalina (Forma O).

Sumario de datos para gentisato (Forma O) del compuesto (I)

20

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	1,0 equiv de ácido gentísico, 5,3 % de MeCN (0,5 equiv.)
DSC	Endotermia, comienzo a 92,1 °C ( $\Delta H$ 54 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 1,7 % en peso de 85 a 115 °C

La lista de picos de XRPD y difractograma de XRPD marcado para el Patrón 2 de gentisato, usando un instrumento Bruker AXS C2 GADDS, puede encontrarse más adelante en la Tabla 13 y la Figura 24, respectivamente.

25 Estos resultados sugieren que el material de Patrón 2 de gentisato (Forma O) es una sal de ácido mono gentisato que contiene aproximadamente 0,5 equiv de acetonitrilo, que se pierde junto con un suceso endotérmico. No fueron posibles análisis adicionales para dilucidar si la muestra es un hemi-solvato o contiene disolvente atrapado debido a la menor cantidad de material producida.

30 Ejemplo 16: Preparación de sal fumarato (Forma P) del compuesto (I)

Un compuesto de base libre (I) (400,18 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.), ácido fumárico (116,71 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.) y EtOAc (4 ml, 10 volúmenes relativos) se cargaron en un matraz y se agitaron a TA durante 16 h. Se obtuvo una suspensión muy espesa de color blanco. Se añadió EtOAc (2 ml) y se recogió una alícuota. El sólido se aisló por filtración al vacío, se secó con succión y se analizó por XRPD (coherente con Patrón 1 de fumarato). La mezcla restante se agitó a TA durante 3 h más. El sólido se aisló por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (3 x 2 ml), se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 15 h para producir la sal fumarato en forma de un sólido de color amarillo (261,35 mg, rendimiento del 50 % en base a la formación de sal mono-fumarato).

40 Sumario de datos para fumarato (Forma P) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN de <sup>1</sup> H	1,0 equiv de ácido fumárico, ningún disolvente residual
XRPD	Coherente con Patrón 1 de fumarato
DSC	Endotermia aguda a 139,5 °C ( $\Delta H$ 102 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 16,3 % en peso de 170 a 250 °C (~0,7 equiv de ácido fumárico)
HSM	Fusión observada con un comienzo de 135 °C
HPLC	99,1 % (mayor % imp 0,28 a 1,1 RRT)
Solubilidad AC	54 mg.ml <sup>-1</sup> , pH 4,1
40 °C/75 % de HR	7d - Ningún cambio visual, XRPD coherente con Patrón 1 de fumarato
GVS	No higroscópico, captación reversible de <0,4 % en peso de 0 a 90 % de HR

La información de XRPD en la sal fumarato (Forma P) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 14 y la Figura 25.

45 El análisis sugirió que el Patrón 1 de fumarato era una sal mono-fumarato no solvatada con una fusión a aproximadamente 140 °C. Se determinó que la solubilidad acuosa era aproximadamente 50 mg.ml<sup>-1</sup> y estaba entre las más bajas de las sales obtenidas durante este trabajo. El análisis de GVS confirmó que el material era no



higroscópico con menos del 0,4 % en peso de agua adsorbida de 0 a 90 % de HR.

\*Ejemplo 17: Preparación de sal L-malato (Forma Q) del compuesto (I)

- 5 Un compuesto de base libre (I) (400,19 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.), ácido L-málico (135,35 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.) y EtOAc (20 ml, 50 volúmenes relativos) se cargaron en un matraz y se agitaron a TA durante 24 h. Se observó disolución incompleta del ácido. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 1,5 h, después se enfrió a TA y se agitó durante 14 h más. La mezcla se enfrió a 5 °C durante 72 h - no se observó ninguna precipitación principal. La mezcla se enfrió a -18 °C durante 30 h - se había formado un poco de precipitado. La muestra se agitó a TA durante 1 h para producir una suspensión móvil. El sólido se aisló por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (2 x 3 ml), se secó con succión y en un horno de vacío a 30 °C/3 mbar durante 14 h para producir la sal L-malato en forma de un sólido de color blanco (325,99 mg, rendimiento del 61 % en base a la formación de sal mono-L-malato).

Sumario de datos para L-malato (Forma Q) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	1,0 equiv de ácido málico, 0,6 % de EtOAc residual
XRPD	Coherente con Patrón 1 de L-malato
DSC	Endotermia a 80,9 °C ( $\Delta H$ 30 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 18,7 % en peso de 150 a 250 °C (~0,7 equiv de ácido málico)
HSM	Fusión observada con un comienzo de 83 °C
HPLC	98,8 % (mayor % imp 0,52 a 1,1 RRT)
Solubilidad AC	92 mg. ml <sup>-1</sup> , pH 4,3
40 °C/75 % de HR	15 h - Delicuescencia 7 d - Sólido de color blanco, el XRPD mostró cristalización de un nuevo patrón; Patrón 2 de L-malato (Forma R)

La información de XRPD en la sal L-malato (Forma Q) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 15 y la Figura 26.

- 20 El análisis sugirió que el material de Patrón 1 de L-malato era una sal mono-malato no solvatada con una fusión a aproximadamente 81 °C. El material de Patrón 1 de L-malato pareció ser higroscópico, puesto que la delicuescencia sucedió en 15 h a 40 °C/75 % de HR. Sin embargo, tras un almacenaje prolongado a 40 °C/75 % de HR (72 h) se observó cristalización de una nueva forma sólida. El análisis de XRPD confirmó que este material no era coherente con el Patrón 1 de L-malato (Forma Q) y se le dio la identificación de Patrón 2 de L-malato (Forma R).

25 \*Ejemplo 18: Preparación de sal L-malato (Forma R) del compuesto (I)

- 30 Una muestra de la Forma Q de L-malato (75,45 mg) se almacenó a 40 °C/75 % de HR durante 72 h -se observó delicuescencia en 2 h y la cristalización había sucedido en 72 h. La muestra se secó en un horno de vacío a 40 °C/3 mbar durante 18 h para producir el L-malato (Forma R) en forma de un sólido de color blanco. El análisis de RMN de la muestra de la Forma R formada durante el almacenaje de la Forma Q a 40 °C/75 % de HR confirmó que esta era una sal mono-malato. De manera interesante, el análisis de DSC pareció sugerir que el material no estaba solvatado con un punto de fusión más alto (103,5 °C) que la Forma Q de L-malato.

Sumario de datos para L-malato (Forma R) del compuesto (I)

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	1,1 equiv de ácido málico, ningún disolvente residual
DSC	Endotermia a 103,5 °C (81 J.g <sup>-1</sup> )

- 40 Se intentó la formación de una cantidad más grande del Patrón 2 de L-malato. Una muestra del compuesto (75,45 mg) se almacenó a 40 °C/75 % de HR durante 72 h - se observó delicuescencia en 2 h y la cristalización había sucedido en 72 h. La muestra se secó en un horno de vacío a 40 °C/3 mbar durante 18 h para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Sumario de datos para L-malato (Forma R) del compuesto (I) - sobre escalado

Análisis	Resultado
RMN <sup>1</sup> H	1,1 equiv de ácido málico, ningún disolvente residual
XRPD	Coherente con Patrón 2 de L-malato (Forma R)
DSC	Endotermia a 103,6 °C ( $\Delta H$ 84 J.g <sup>-1</sup> )
TGA	Pérdida de 17,5 % en peso de 175 a 255 °C (~0,6 equiv de ácido málico)
GVS	Captación reversible de ~2,5 % en peso de H <sub>2</sub> O de 0 a 90 % de HR

- 45 La información de XRPD en la sal L-malato (Forma R) del compuesto (I) se encuentra en la Tabla 16 y la Figura 27.

## ES 2 613 716 T3

Estos resultados parecen confirmar que el Patrón 2 de L-malato (Forma R) es una sal mono L-malato anhidra. El análisis de GVS mostró que el material era menos higroscópico que las sales bencenosulfonato y citrato.

5 Diversas modificaciones y variaciones de los aspectos descritos de la invención serán evidentes para los expertos en la materia sin alejarse del alcance y espíritu de la invención. Aunque la invención se ha descrito en conexión con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención según se reivindica no debe limitarse excesivamente a tales realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos de llevar a cabo la invención descritos que son obvias para los expertos en los campos pertinentes están destinadas a estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

Tabla 1: picos de XRPD para base libre cristalina (Forma A) del compuesto (I)

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	distancia interplanar [Å]	Int. Rel. [%]	Ancho de punta [°2Th.]
7,5313	21162,64	0,0768	11,73852	100,00	0,0921
9,6026	846,92	0,0768	9,21066	4,00	0,0921
10,2275	400,15	0,1023	8,64925	1,89	0,1228
11,2954	1863,94	0,1023	7,83384	8,81	0,1228
11,6652	300,53	0,1023	7,58631	1,42	0,1228
12,2672	3812,02	0,1023	7,21534	18,01	0,1228
12,6242	497,83	0,1023	7,01205	2,35	0,1228
13,1780	953,85	0,1023	6,71859	4,51	0,1228
14,0653	4092,77	0,1023	6,29672	19,34	0,1228
14,8535	1458,15	0,0768	5,96431	6,89	0,0921
15,1515	343,64	0,0768	5,84765	1,62	0,0921
15,5775	2894,50	0,1279	5,68868	13,68	0,1535
16,9914	2108,17	0,1023	5,21838	9,96	0,1228
17,6862	1501,97	0,1279	5,01490	7,10	0,1535
18,3040	644,51	0,0591	4,84701	3,05	0,0709
18,3954	1212,49	0,0768	4,82314	5,73	0,0921
18,6301	1666,18	0,1023	4,76289	7,87	0,1228
18,9784	1639,81	0,1279	4,67626	7,75	0,1535
19,3292	475,31	0,1023	4,59219	2,25	0,1228
20,2061	1067,39	0,1023	4,39483	5,04	0,1228

Tabla 2: picos de XRPD para sal L-tartrato (Forma D) del compuesto (I)

Ángulo 2-Theta °	Intensidad %
3,82	51,2
7,57	100,0
8,12	14,6
10,53	17,1
11,39	15,0
12,00	15,3
13,54	27,4
15,15	52,6
16,35	20,2
16,88	41,0
17,37	21,7
18,51	24,8
18,98	20,6
19,77	69,9
21,06	31,6
22,70	55,2
23,47	77,1
24,66	43,7
28,73	59,2

Tabla 3: picos de XRPD para sal citrato (Forma F) del compuesto (I)

Ángulo 2-Theta °	Intensidad %
5,14	21,4
7,73	17,5
10,24	30,8
12,70	19,8

Ángulo	Intensidad
2-Theta °	%
13,06	23,2
14,42	10,0
15,30	22,7
15,98	11,4
16,74	23,9
17,24	33,1
18,05	42,3
19,04	35,8
20,23	17,0
21,04	22,7
22,45	40,3
22,75	37,9
24,01	82,5
25,43	100,0
26,51	29,7
27,48	24,0
28,77	28,8
29,71	27,0

Tabla 4: picos de XRPD para sal bencenosulfonato (Forma G) del compuesto (I)

Ángulo	Intensidad
2-Theta °	%
5,72	17,5
11,45	22,8
11,79	24,3
15,56	100,0
16,57	61,1
18,04	63,9
19,14	52,7
20,02	71,1
21,05	57,5
22,80	85,1
23,16	86,6
24,44	68,9
25,40	49,7
28,74	54,7

Tabla 5: picos de XRPD para sal fosfato a partir de etanol (Forma C) del compuesto (I)

Ángulo	Intensidad
2-Theta °	%
6,49	100,0
8,91	14,7
9,75	16,8
10,52	15,6
13,03	7,1
15,44	11,7
16,27	68,6
17,85	15,5
18,29	20,7
19,52	72,1
20,02	32,5
21,11	20,7
22,80	21,1
24,92	47,1
28,33	18,6
29,41	21,4

Tabla 6: picos de XRPD para sal fosfato a partir de IPA (Forma B) del compuesto (I)

Ángulo	Intensidad
2-Theta °	%
6,46	100,0

ES 2 613 716 T3

Ángulo	Intensidad
2-Theta°	%
8,88	15,3
9,67	14,6
10,47	13,3
12,78	9,5
15,33	9,3
16,12	48,1
16,82	9,8
18,13	22,5
19,38	46,8
19,95	19,2
20,97	17,9
24,11	17,4
24,83	28,7
26,54	14,7
28,11	16,8

Tabla 7: picos de XRPD para sal L-tartrato (Forma E) del compuesto (I)

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	distancia interplanar [Å]	Int. Rel. [%]	Ancho de punta [°2Th.]
6,6675	15483,76	0,0768	13,25733	100,00	0,0921
8,2340	241,15	0,1023	10,73824	1,56	0,1228
9,7722	479,22	0,1023	9,05118	3,09	0,1228
11,9598	926,89	0,1023	7,40005	5,99	0,1228
12,3792	494,24	0,0768	7,15029	3,19	0,0921
13,0632	4104,92	0,0768	6,77739	26,51	0,0921
13,3777	2386,00	0,1023	6,61876	15,41	0,1228
13,9359	413,30	0,0768	6,35490	2,67	0,0921
14,9035	1349,55	0,1023	5,94439	8,72	0,1228
15,4032	975,17	0,0768	5,75266	6,30	0,0921
15,9507	949,23	0,1023	5,55642	6,13	0,1228
16,2665	488,77	0,1023	5,44926	3,16	0,1228
16,5423	792,08	0,1023	5,35902	5,12	0,1228
17,3614	2687,54	0,1023	5,10799	17,36	0,1228
17,5690	1410,91	0,1023	5,04809	9,11	0,1228
17,8630	201,26	0,1023	4,96566	1,30	0,1228
19,6395	1756,56	0,0768	4,52032	11,34	0,0921
19,8636	777,97	0,0768	4,46982	5,02	0,0921
20,1195	549,42	0,1023	4,41355	3,55	0,1228
20,7288	1423,91	0,1279	4,28518	9,20	0,1535
21,1373	389,18	0,1279	4,20327	2,51	0,1535
21,5804	674,89	0,1535	4,11797	4,36	0,1842
22,5683	459,02	0,1535	3,93989	2,96	0,1842
22,9541	780,05	0,1279	3,87454	5,04	0,1535
23,2869	904,34	0,1023	3,81992	5,84	0,1228
23,5693	1652,40	0,1535	3,77478	10,67	0,1842
24,0730	899,56	0,1535	3,69692	5,81	0,1842
24,6316	316,32	0,1791	3,61434	2,04	0,2149
25,2971	1357,36	0,1535	3,52074	8,77	0,1842
26,3772	346,67	0,1023	3,37898	2,24	0,1228
27,0905	141,69	0,1023	3,29160	0,92	0,1228
27,6723	474,86	0,1023	3,22371	3,07	0,1228
27,9727	708,87	0,1535	3,18977	4,58	0,1842
28,9051	262,52	0,1535	3,08896	1,70	0,1842
29,2843	136,18	0,1535	3,04982	0,88	0,1842
30,0801	73,71	0,1535	2,97092	0,48	0,1842
30,4059	137,17	0,1279	2,93982	0,89	0,1535
31,9006	27,79	0,1535	2,80541	0,18	0,1842
34,4898	70,18	0,2047	2,60050	0,45	0,2456

Tabla 8: picos de XRPD para clorhidrato (Forma H) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
5,6	100,0
8,6	8,0
9,5	6,2

## ES 2 613 716 T3

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
10,9	10,2
11,2	12,2
12,7	20,5
13,0	8,9
14,3	5,9
16,0	10,9
17,3	8,0
17,7	9,4
18,8	15,9
19,1	9,8
20,3	8,5
20,7	9,4
22,9	8,1
23,6	10,1
24,5	10,7
25,0	8,4
25,5	9,9
25,8	10,2
26,4	8,4
29,1	10,2

Tabla 9: picos de XRPD para clorhidrato (Forma I) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
4,9	41,7
6,4	100,0
7,5	65,5
12,1	19,0
14,4	30,3
19,8	25,1
21,5	31,0
23,4	26,2
25,7	28,8

Tabla 10: picos de XRPD para bromhidrato (Forma J) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
6,4	100,0
7,2	57,0
12,0	20,5
14,4	38,7
17,1	22,7
19,6	35,3
21,4	37,9
25,5	40,4

Tabla 11: picos de XRPD para Mesilato (Forma I) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
6,3	100,0
7,9	6,4
12,5	18,6
13,4	3,7
14,6	9,5
15,9	5,4
16,5	26,4
17,5	23,5
18,1	18,6
18,7	4,1
19,3	5,5
20,0	12,9
20,6	10,5
20,9	8,3
21,7	20,2
22,6	18,0

## ES 2 613 716 T3

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
23,8	9,8
24,5	5,6
25,1	10,5
25,5	7,0
26,1	10,4
27,5	5,1
29,1	4,9
29,7	6,3
30,3	4,2

Tabla 12: picos de XRPD para maleato (Forma M) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
3,8	21,7
7,6	100,0
8,5	28,0
10,8	5,6
11,4	8,6
12,2	37,2
15,2	48,5
15,8	11,1
17,0	10,0
18,0	18,1
18,8	13,5
19,4	24,1
20,3	8,9
21,6	6,0
22,6	6,2
23,6	23,2
24,3	22,0
24,8	20,5
26,0	14,7
27,2	10,6
27,9	16,2
28,2	8,6
28,8	4,8
29,9	5,9
30,2	5,0
31,7	5,1
32,7	4,2
33,2	4,7

Tabla 13: picos de XRPD para Gentisato (Forma O) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
6,318	20,5
12,161	21,3
12,449	19,6
13,13	59,5
14,414	21,2
14,831	18,5
16,369	17,2
17,122	18,1
18,787	25,7
19,485	19
20,419	17,2
23,371	100
23,769	54,1

Tabla 14: picos de XRPD para Fumarato (Forma P) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
3,8	14,1
7,7	100,0
8,1	14,6

## ES 2 613 716 T3

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
8,8	44,6
10,2	11,2
11,3	9,9
13,1	45,4
15,2	28,7
15,5	16,7
16,5	27,1
17,7	60,0
19,1	13,7
19,6	10,9
20,0	6,0
20,9	5,0
21,5	5,4
21,9	11,2
22,7	9,9
23,3	28,6
23,8	25,4
24,1	18,3
25,0	20,0
25,3	9,6
26,7	17,7
27,9	8,8
28,9	8,9

Tabla 15: picos de XRPD para L-malato (Forma Q) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
6,7	39,7
8,6	60,0
9,3	44,4
11,0	19,7
12,7	100,0
13,6	41,4
14,1	37,1
15,1	47,5
15,8	27,5
16,5	26,9
17,8	38,2
18,7	56,4
19,5	41,9
19,8	43,9
21,2	28,2
22,5	33,2
23,5	29,4
24,9	37,3
25,7	42,3

Tabla 16: picos de XRPD para L-malato (Forma R) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
6,773	100
9,851	10,7
12,191	6,9
13,364	39,3
13,587	37,3
14,145	6,3
15,883	17,5
16,44	22,9
17,331	22,2
17,753	17,8
19,733	27,6
20,118	13,4
20,496	29,8
20,837	15,7

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
21,299	12,4
22,231	29,3
23,273	28,7
23,828	11,5
24,19	15
24,606	11,8
25,182	14,7
25,673	13,6
26,026	23,3
26,31	13,9
26,905	10,2
27,779	9,9
28,775	17,9
31,109	8,9
32,352	7
33,239	9,3

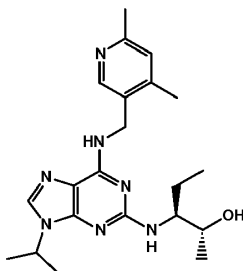
Tabla 17: picos de XRPD para bromuro (Forma K) del compuesto (I)

Ángulo / 2-Theta °	Intensidad /%
5,732	100
16,386	32,1
17,675	31,8
18,369	46,3
19,633	45,9
20,542	59
24,136	85,3
25,272	59,5
25,976	46,4
28,119	45,2



## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto (I),



(I)

5 en la que dicho compuesto está en forma de una sal L-tartrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

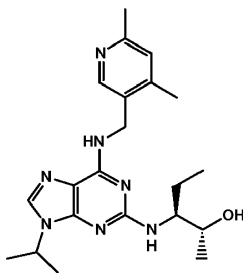
10 (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre  $6,67 \pm 0,2$ ,  $8,237 \pm 0,2$ ,  $9,777 \pm 0,2$ ,  $11,96 \pm 0,2$ ,  $12,38 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $13,38 \pm 0,2$ ,  $13,94 \pm 0,2$ ,  $14,90 \pm 0,2$ ,  $15,40 \pm 0,2$ ,  $15,95 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $16,54 \pm 0,2$ ,  $17,36 \pm 0,2$ ,  $17,57 \pm 0,2$ ,  $17,86 \pm 0,2$ ,  $19,64 \pm 0,2$ ,  $19,86 \pm 0,2$ ,  $20,12 \pm 0,2$ ,  $20,73 \pm 0,2$ ,  $21,14 \pm 0,2$ ,  $21,58 \pm 0,2$ ,  $22,57 \pm 0,2$ ,  $22,95 \pm 0,2$ ,  $23,29 \pm 0,2$ ,  $23,57 \pm 0,2$ ,  $24,07 \pm 0,2$ ,  $24,63 \pm 0,2$ ,  $25,30 \pm 0,2$ ,  $26,38 \pm 0,2$ ,  $27,09 \pm 0,2$ ,  $27,67 \pm 0,2$ ,  $27,97 \pm 0,2$ ,  $28,91 \pm 0,2$ ,  $29,28 \pm 0,2$ ,  $30,08 \pm 0,2$ ,  $30,41 \pm 0,2$ ,  $31,90 \pm 0,2$  y  $34,49 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de Cu K $\alpha$  y una velocidad de exploración de 0,146 °/s (Forma E), más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre  $6,67 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $13,38 \pm 0,2$ ,  $14,90 \pm 0,2$ ,  $17,36 \pm 0,2$ ,  $17,57 \pm 0,2$ ,  $19,64 \pm 0,2$ ,  $20,73 \pm 0,2$ ,  $23,57 \pm 0,2$  y  $25,30 \pm 0,2$  (Forma E); o

15 (ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 20 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre 176 °C y 185 °C; o

20 (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre  $3,82 \pm 0,2$ ,  $7,57 \pm 0,2$ ,  $8,12 \pm 0,2$ ,  $10,53 \pm 0,2$ ,  $11,39 \pm 0,2$ ,  $12,00 \pm 0,2$ ,  $13,54 \pm 0,2$ ,  $15,15 \pm 0,2$ ,  $16,35 \pm 0,2$ ,  $16,88 \pm 0,2$ ,  $17,37 \pm 0,2$ ,  $18,51 \pm 0,2$ ,  $18,98 \pm 0,2$ ,  $19,77 \pm 0,2$ ,  $21,06 \pm 0,2$ ,  $22,70 \pm 0,2$ ,  $23,47 \pm 0,2$ ,  $24,66 \pm 0,2$  y  $28,73 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de Cu K $\alpha$  y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma D], más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre  $3,82 \pm 0,2$ ,  $7,57 \pm 0,2$ ,  $15,15 \pm 0,2$ ,  $16,88 \pm 0,2$ ,  $19,77 \pm 0,2$ ,  $22,70 \pm 0,2$ ,  $23,47 \pm 0,2$ ,  $24,66 \pm 0,2$  y  $28,73 \pm 0,2$  [Forma D]; o

25 (iv) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura entre 145 °C y 154 °C.

2. Una forma cristalina del compuesto (I),



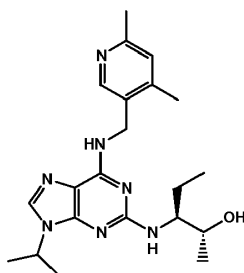
(I)

30 en la que dicho compuesto está en forma de una sal citrato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

35 (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre  $5,14 \pm 0,2$ ,  $7,73 \pm 0,2$ ,  $10,24 \pm 0,2$ ,  $12,70 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $14,42 \pm 0,2$ ,  $15,30 \pm 0,2$ ,  $15,98 \pm 0,2$ ,  $16,74 \pm 0,2$ ,  $17,24 \pm 0,2$ ,  $18,05 \pm 0,2$ ,  $19,04 \pm 0,2$ ,  $20,23 \pm 0,2$ ,  $21,04 \pm 0,2$ ,  $22,45 \pm 0,2$ ,  $22,75 \pm 0,2$ ,  $24,01 \pm 0,2$ ,  $25,43 \pm 0,2$ ,  $26,51 \pm 0,2$ ,  $27,48 \pm 0,2$ ,  $28,77 \pm 0,2$  y  $29,71 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de Cu K $\alpha$  y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma F], más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de 2[theta] seleccionados entre  $17,24 \pm 0,2$ ,  $18,05 \pm 0,2$ ,  $19,04 \pm 0,2$ ,  $22,45 \pm 0,2$ ,  $22,75 \pm 0,2$ ,  $24,01 \pm 0,2$  y  $25,43 \pm 0,2$  [Forma F]; o

40 (ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre 145 °C y 155 °C y entre 165 °C y 200 °C.

45 3. Una forma cristalina del compuesto (I),

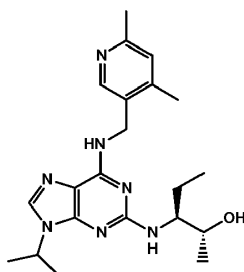


(I)

en la que dicho compuesto está en forma de una sal fosfato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

- 5 (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,46 \pm 0,2$ ,  $8,88 \pm 0,2$ ,  $9,67 \pm 0,2$ ,  $10,47 \pm 0,2$ ,  $12,78 \pm 0,2$ ,  $15,33 \pm 0,2$ ,  $16,12 \pm 0,2$ ,  $16,82 \pm 0,2$ ,  $18,13 \pm 0,2$ ,  $19,38 \pm 0,2$ ,  $19,95 \pm 0,2$ ,  $20,97 \pm 0,2$ ,  $24,11 \pm 0,2$ ,  $24,83 \pm 0,2$ ,  $26,54 \pm 0,2$  y  $28,11 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de Cu K $\alpha$  y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma B], más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,46 \pm 0,2$ ,  $16,12 \pm 0,2$ ,  $18,13 \pm 0,2$ ,  $19,38 \pm 0,2$ ,  $19,95 \pm 0,2$ ,  $20,97 \pm 0,2$ ,  $24,11 \pm 0,2$  y  $24,83 \pm 0,2$  [Forma B]; o
- 10 (ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre 65 °C y 90 °C y entre 114 °C y 130 °C; o
- 15 (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,49 \pm 0,2$ ,  $8,91 \pm 0,2$ ,  $9,75 \pm 0,2$ ,  $10,52 \pm 0,2$ ,  $13,03 \pm 0,2$ ,  $15,44 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $17,85 \pm 0,2$ ,  $18,29 \pm 0,2$ ,  $19,52 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,11 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $24,92 \pm 0,2$ ,  $28,33 \pm 0,2$  y  $29,41 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de Cu K $\alpha$  y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma C], más preferiblemente que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $6,49 \pm 0,2$ ,  $16,27 \pm 0,2$ ,  $18,29 \pm 0,2$ ,  $19,52 \pm 0,2$ ,  $20,02 \pm 0,2$ ,  $21,11 \pm 0,2$ ,  $22,80 \pm 0,2$ ,  $24,92 \pm 0,2$  y  $29,41 \pm 0,2$  [Forma C]; o
- 20 (iv) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra picos endotérmicos máximos a una temperatura entre 66 °C y 90 °C y entre 120 °C y 135 °C.

4. Una forma cristalina del compuesto (I),



(I)

25 en la que dicho compuesto está en forma de una sal fumarato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizada por:

- 30 (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción a valores de  $2[\theta]$  seleccionados entre  $3,8 \pm 0,2$ ,  $7,7 \pm 0,2$ ,  $8,1 \pm 0,2$ ,  $8,8 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $19,6 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,7 \pm 0,2$ ,  $23,2 \pm 0,2$ ,  $23,8 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $25,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $27,9 \pm 0,2$  y  $28,9 \pm 0,2$ , cuando se usa radiación de Cu K $\alpha$  y una velocidad de exploración de 0,146 °/s [Forma P]; o
- 35 (ii) una traza de calorimetría de exploración diferencial registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura de aproximadamente 140 °C.

5. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en medicina.

7. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos proliferativos, trastornos inmunomediados e inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y mediados por autoinmunidad, trastornos renales, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, trastornos víricos, trastornos metabólicos y/o trastornos respiratorios.

45

8. Un proceso para preparar una sal L-tartrato cristalina (Forma D) del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 5 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico y acetato de etilo; y  
 (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) de la mezcla de reacción.

9. Un proceso para preparar una sal L-tartrato cristalina (Forma E) del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 10 (A)
- 15 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico, etanol y agua; y  
 (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción; o
- (B)
- 20 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (I) en forma de base libre, ácido L-tartárico y acetato de etilo; y  
 (ii) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) de la mezcla de reacción; y  
 (iii) recristalizar la sal L-tartrato cristalina (Forma D) obtenida en la etapa (B)(ii) desde una mezcla de etanol y acetonitrilo; y  
 (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción; o
- 25 (C)
- 30 (i) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma D) mediante el proceso de la reivindicación 8;  
 (ii) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma E) mediante el proceso de las etapas (A)(i)-(ii) o B(i)-(iv) anteriores;  
 (iii) formar una suspensión de sal L-tartrato (Forma D) y sal L-tartrato (Forma E) en un disolvente seleccionado entre acetato de etilo, propan-2-ol, IMS y acetonitrilo; y  
 (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la suspensión; o
- 35 (D)
- 40 (i) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma D) mediante el proceso de la reivindicación 8;  
 (ii) preparar sal L-tartrato cristalina (Forma E) mediante el proceso de las etapas (A)(i)-(ii) o B(i)-(iv) anteriores;  
 (iii) disolver la sal L-tartrato cristalina (Forma D) obtenida en la etapa (D)(i) en una mezcla de etanol y acetonitrilo y sembrar con sal L-tartrato cristalina (Forma E); y  
 (iv) aislar la sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción; o
- 45 (E)
- 50 (i) preparar una mezcla de reacción que comprende un compuesto de base libre (I) en etanol;  
 (ii) añadir una solución de ácido tartárico en agua/etanol a la mezcla de reacción obtenida en la etapa (E)(i);  
 (iii) filtrar la mezcla de reacción formada en la etapa (E)(ii);  
 (iv) sembrar el filtrado con sal L-tartrato cristalina (Forma E) preparada de acuerdo con las etapas (A)(i)-(ii), (B)(i)-(iv) o (C)(i)-(iv) anteriores; y  
 (iv) aislar sal L-tartrato cristalina (Forma E) de la mezcla de reacción.

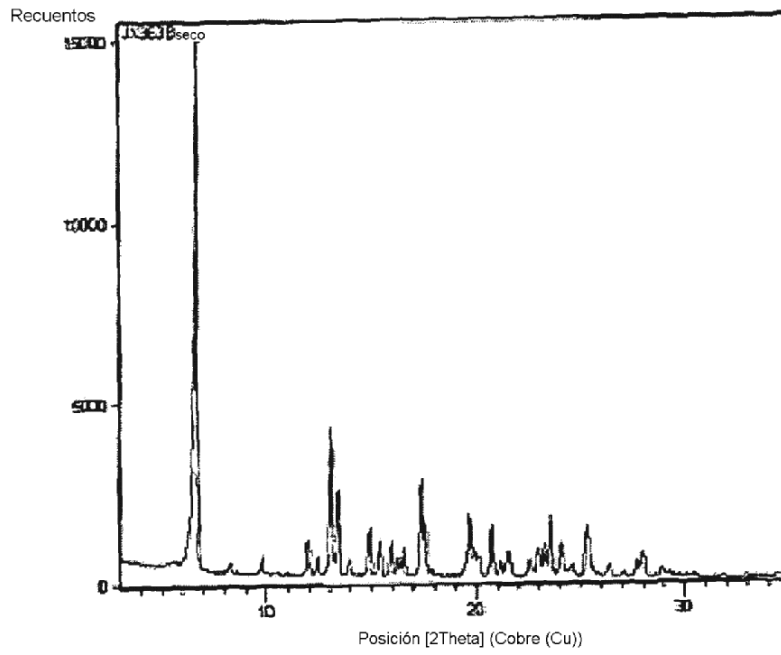


FIGURA 1

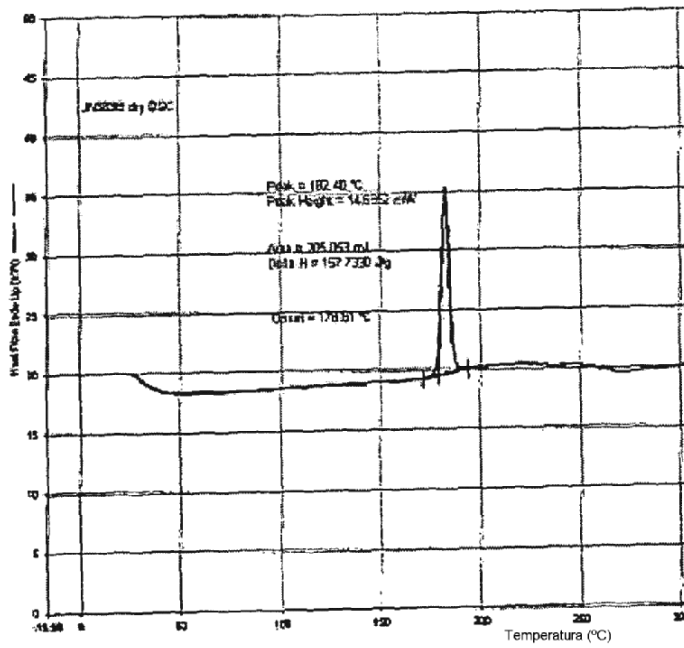


FIGURA 2



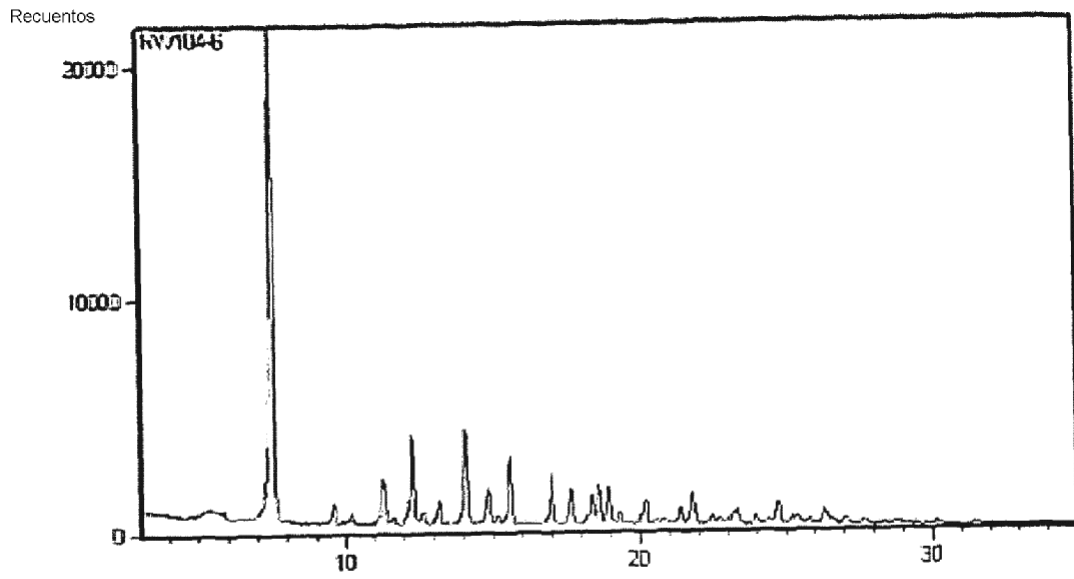


FIGURA 5

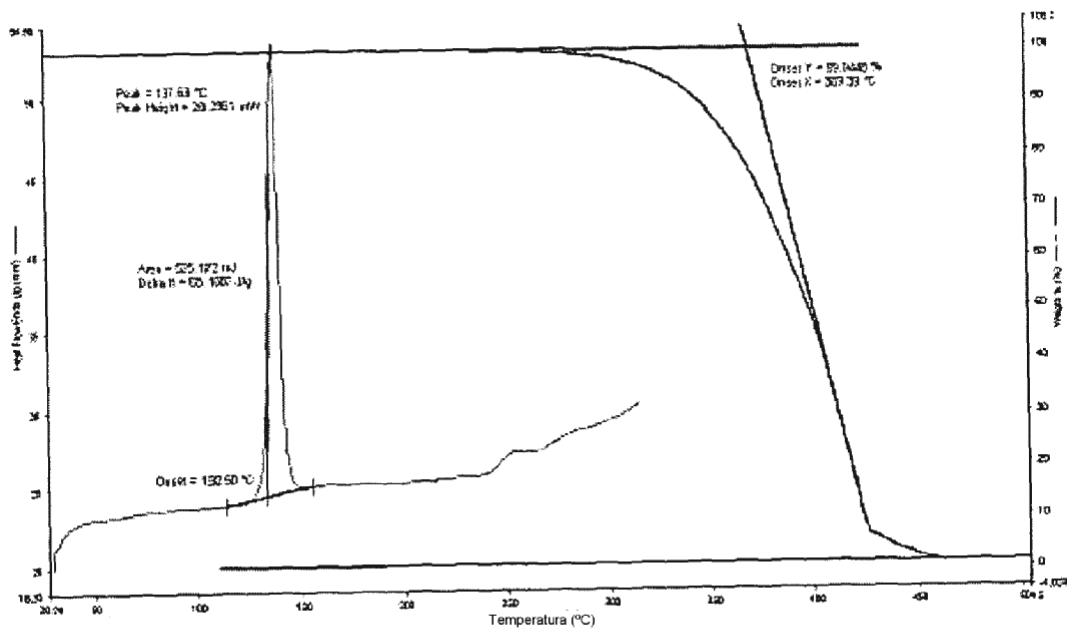


FIGURA 6

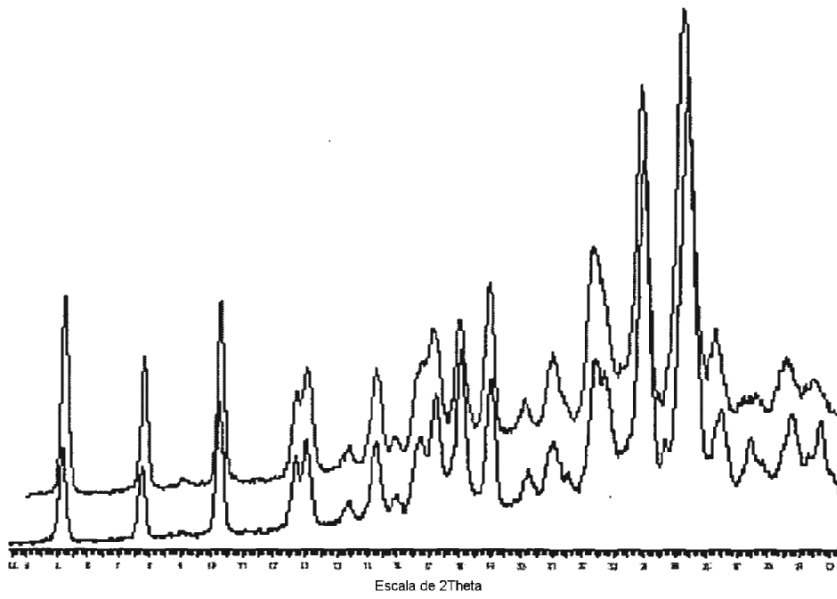


FIGURA 7

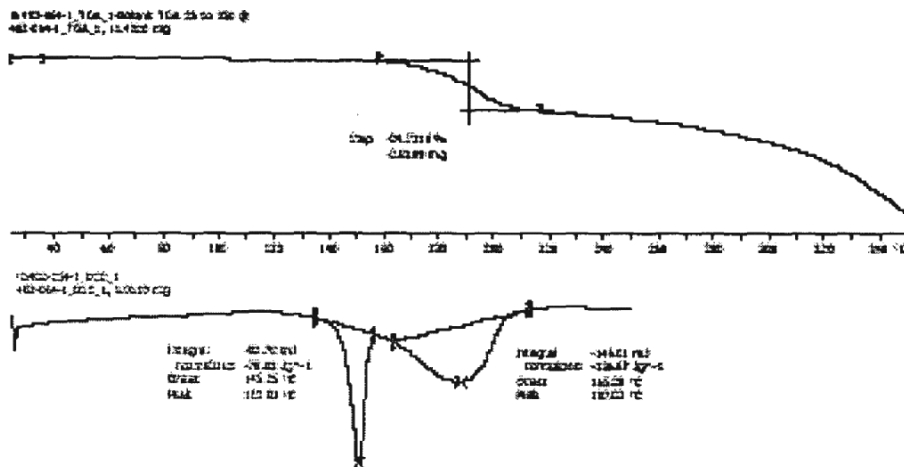


FIGURA 8





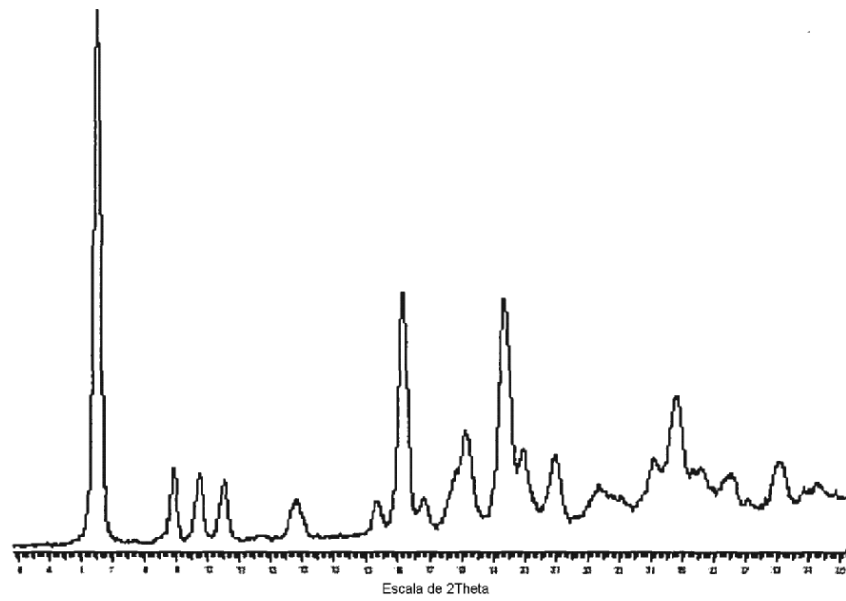


FIGURA 11

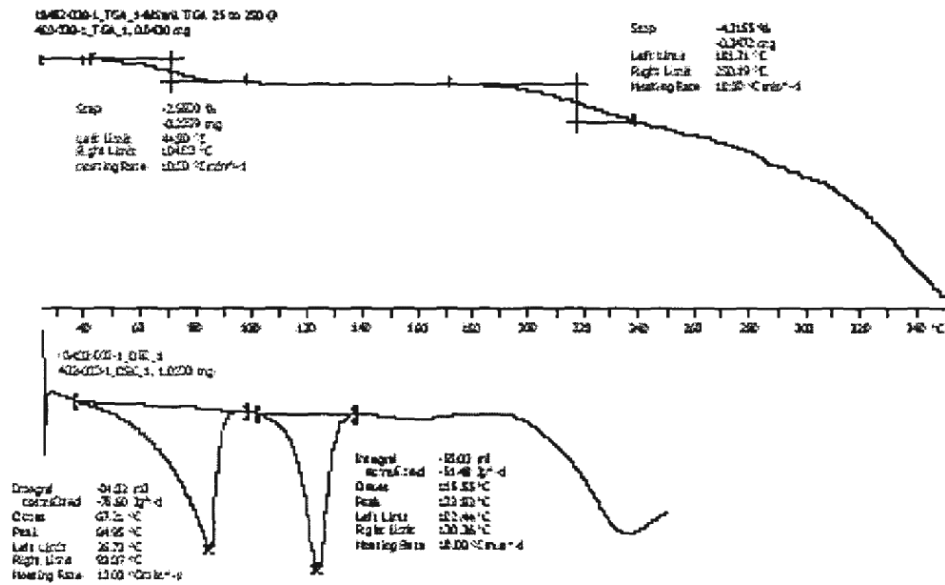


FIGURA 12

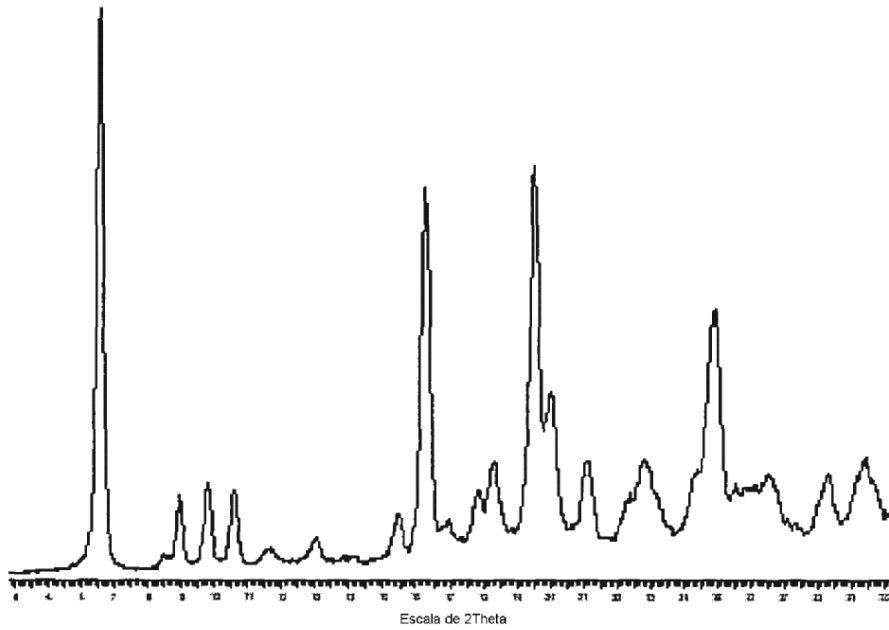


FIGURA 13

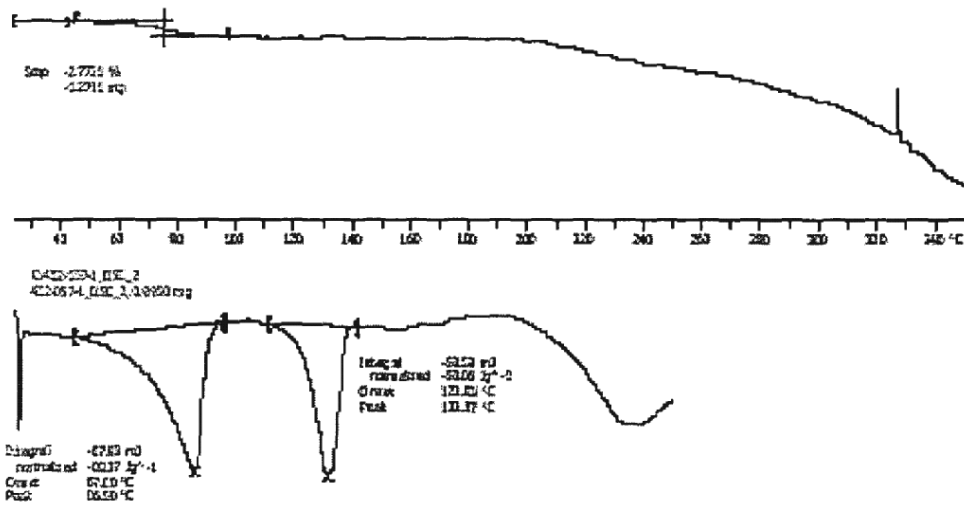


FIGURA 14

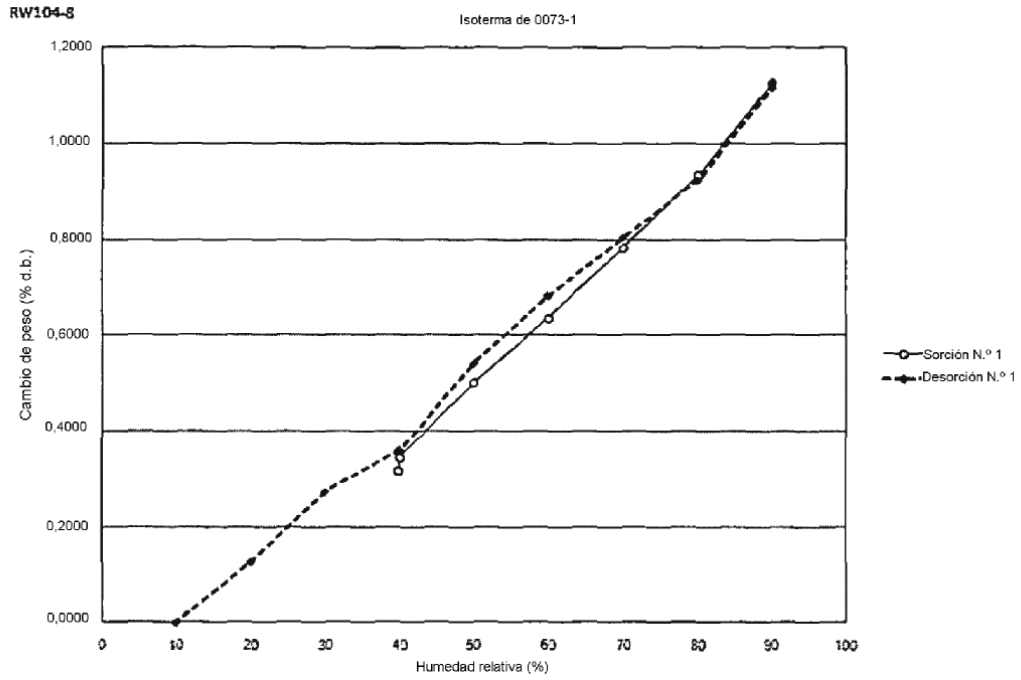


FIGURA 15

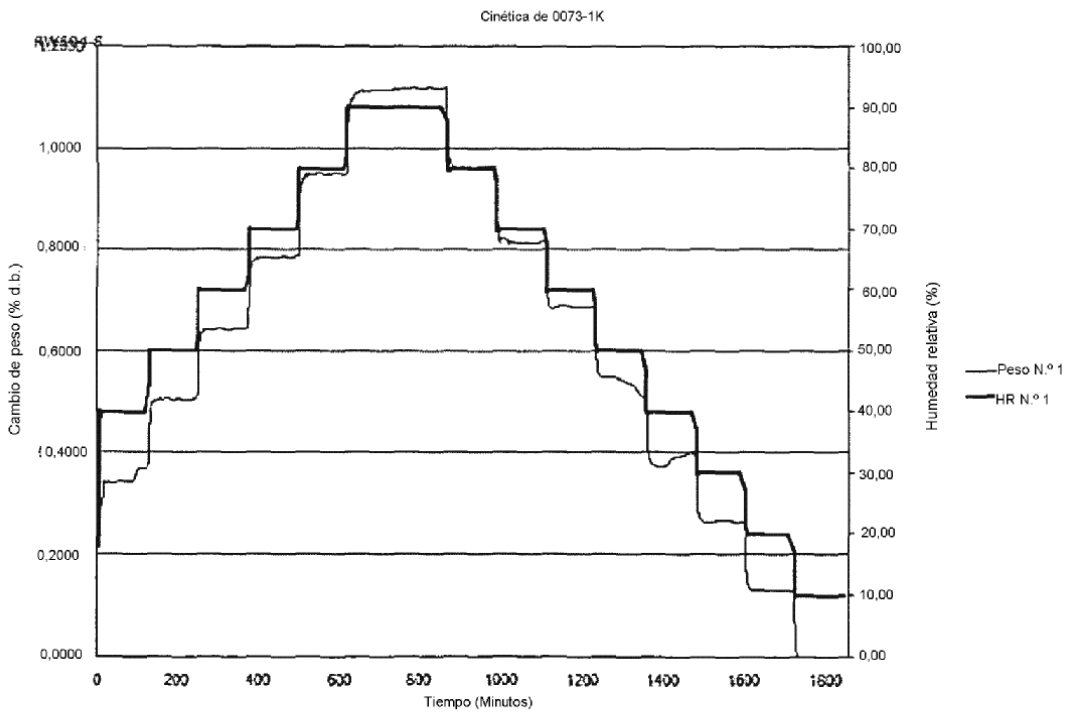


FIGURA 16

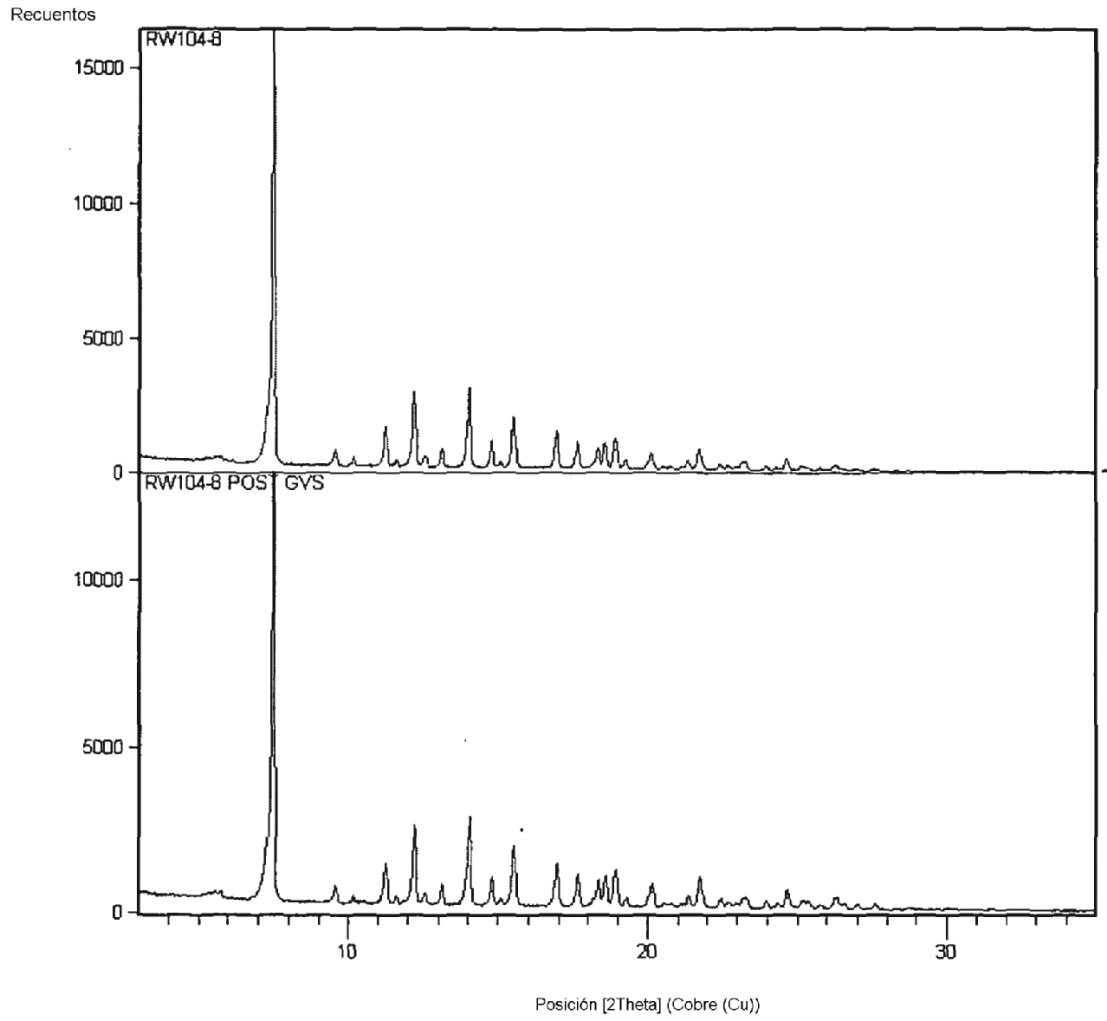


FIGURA 17

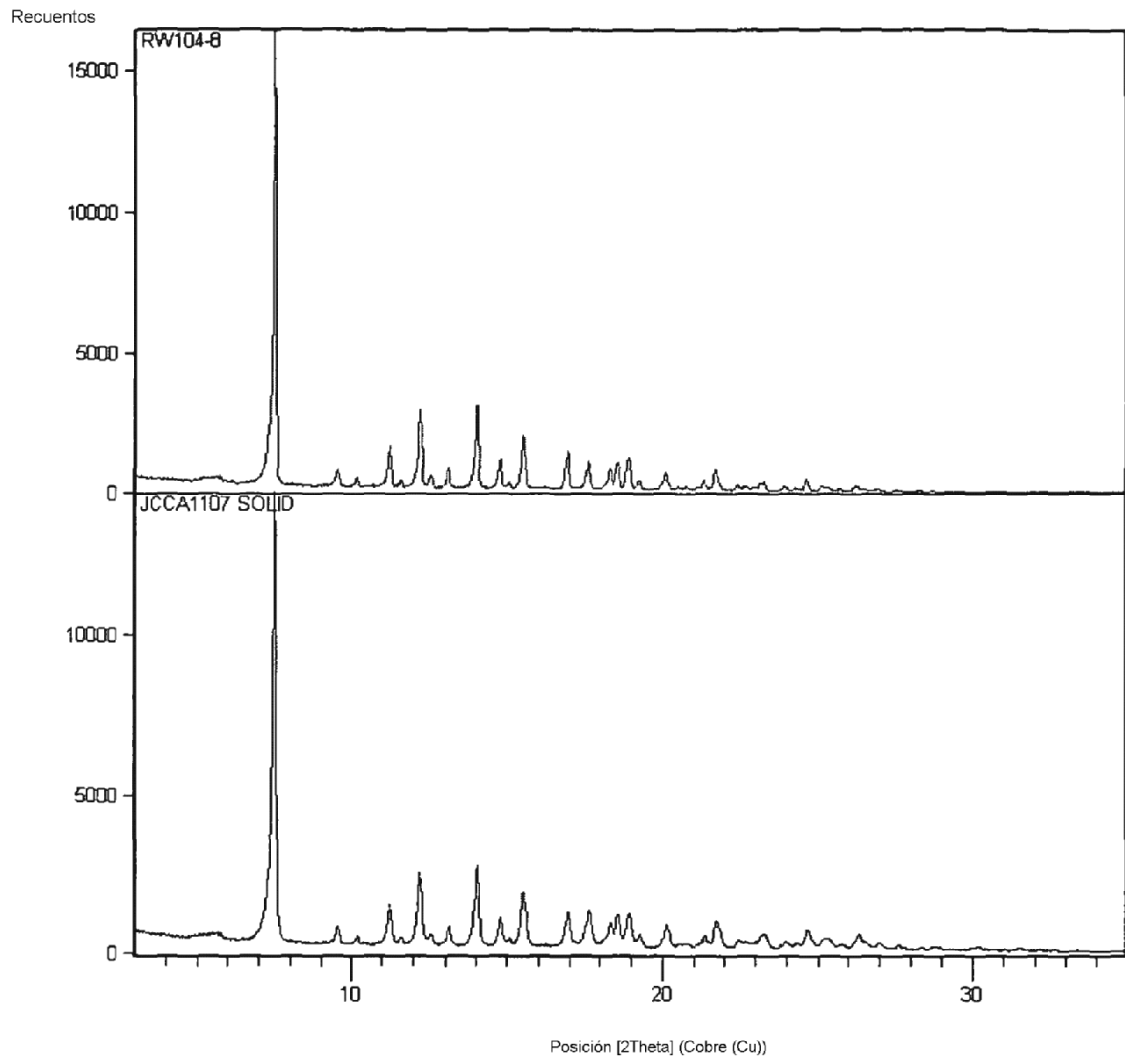


FIGURA 18

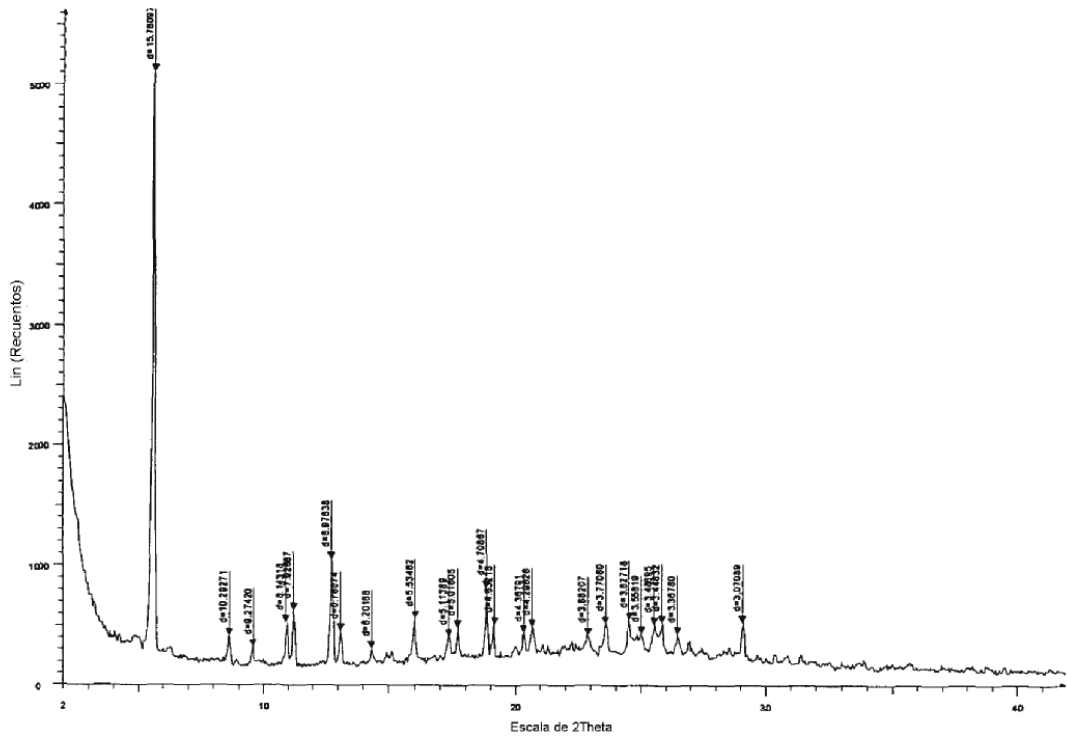


FIGURA 19

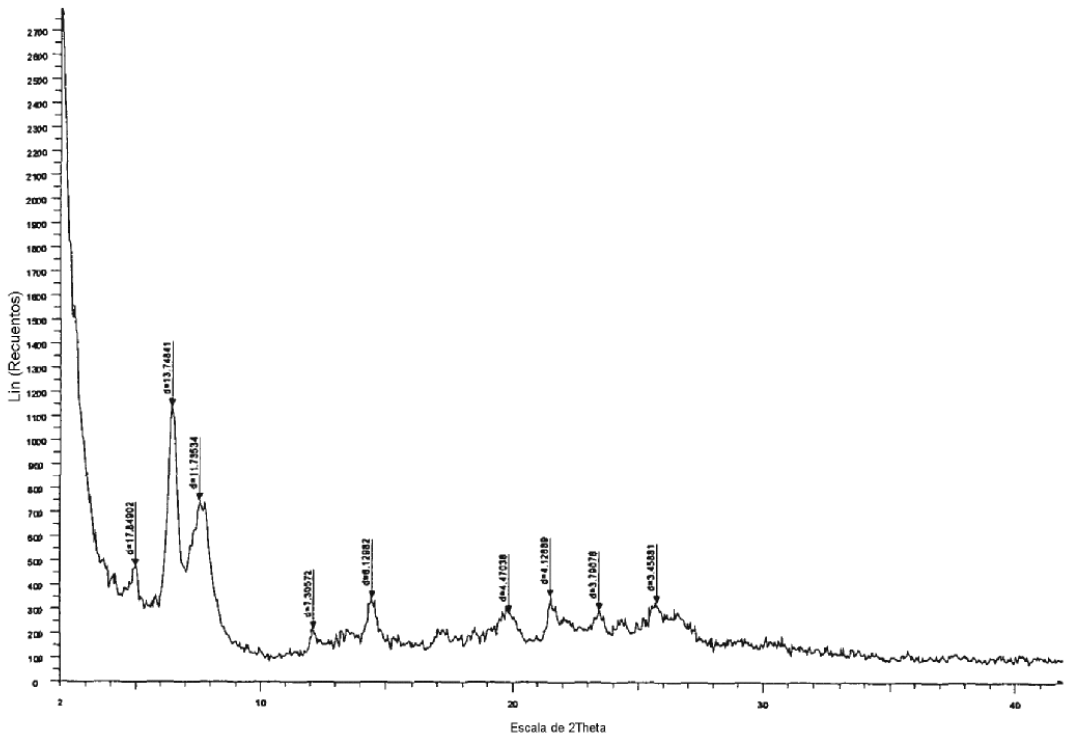


FIGURA 20

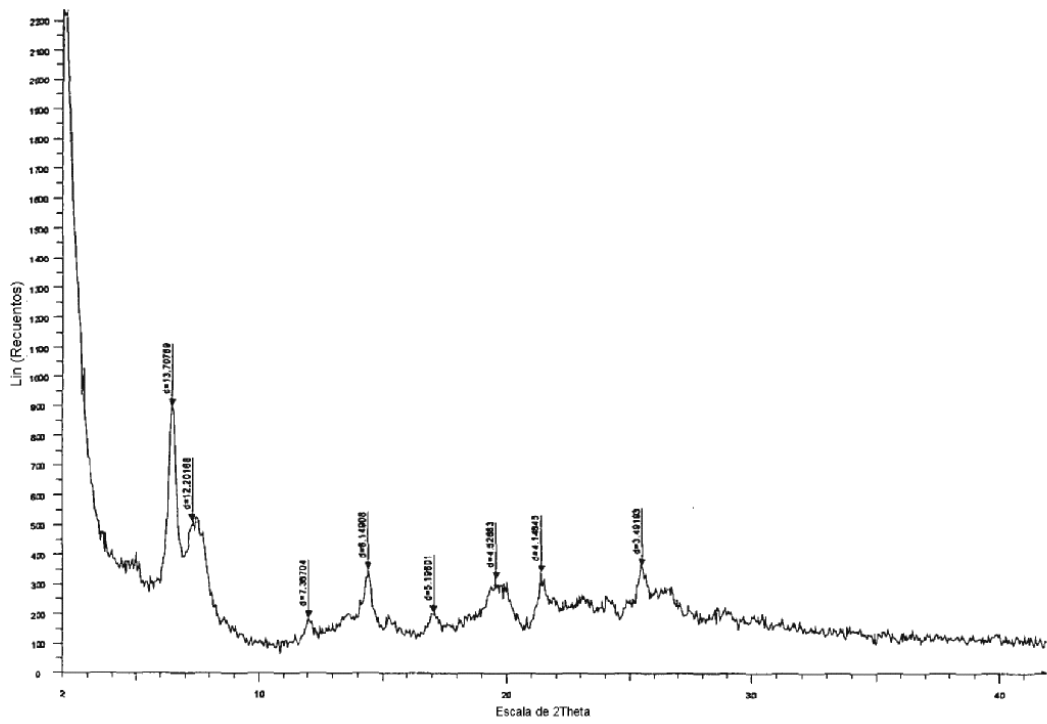


FIGURA 21

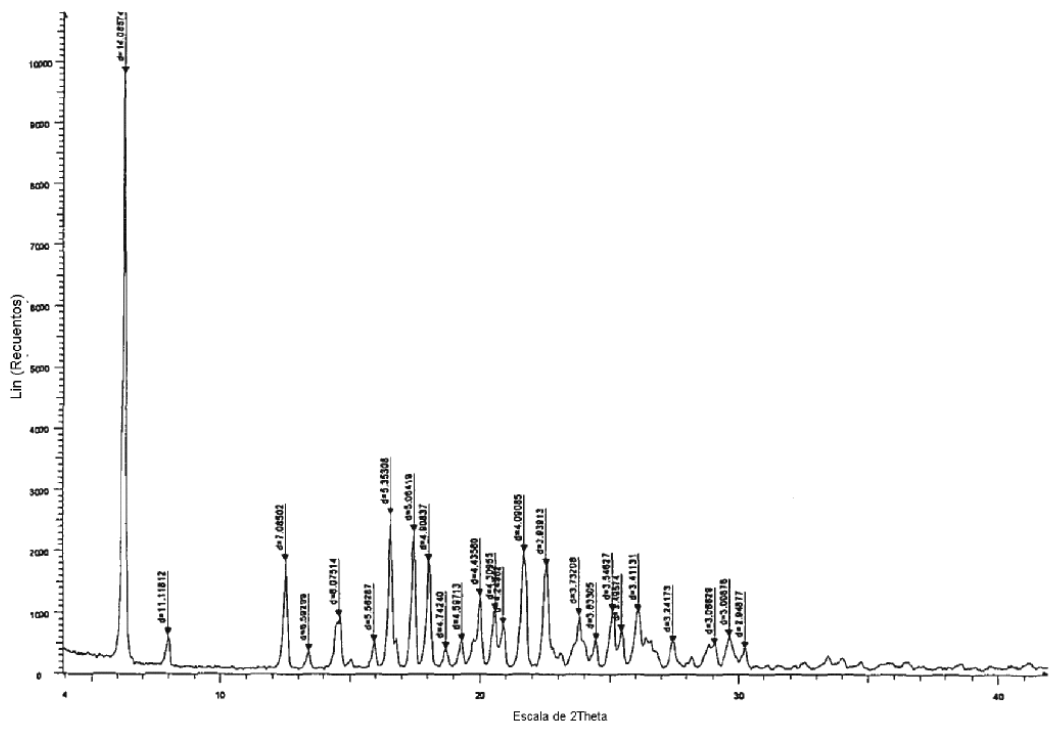


FIGURA 22





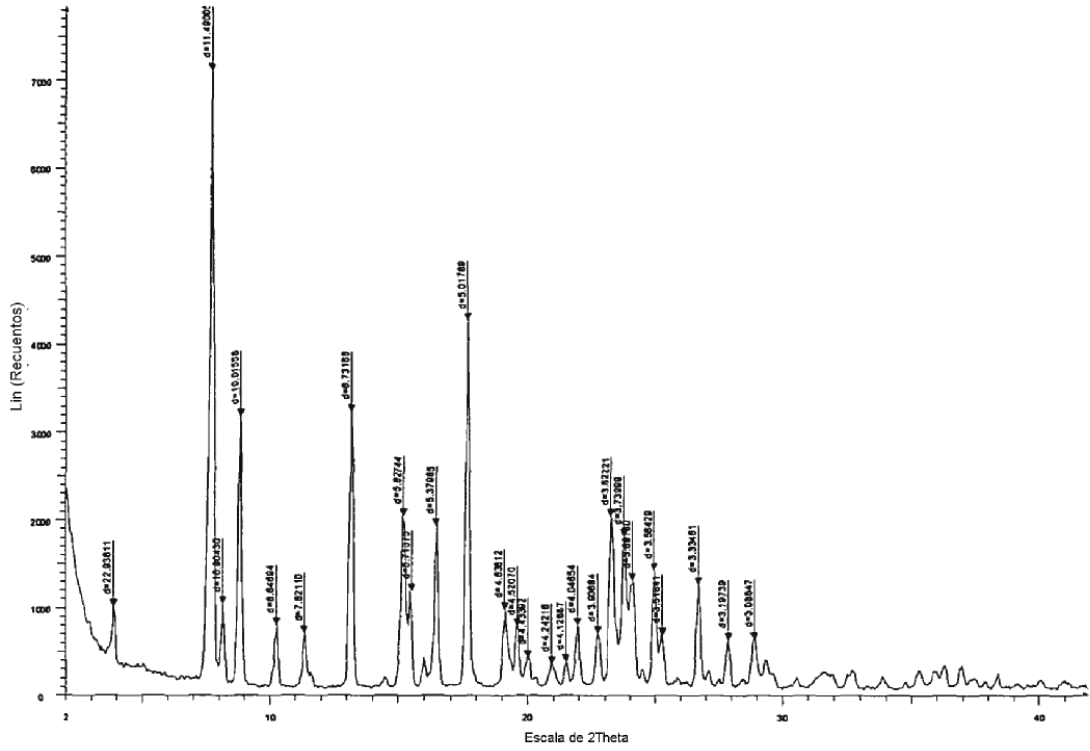


FIGURA 25

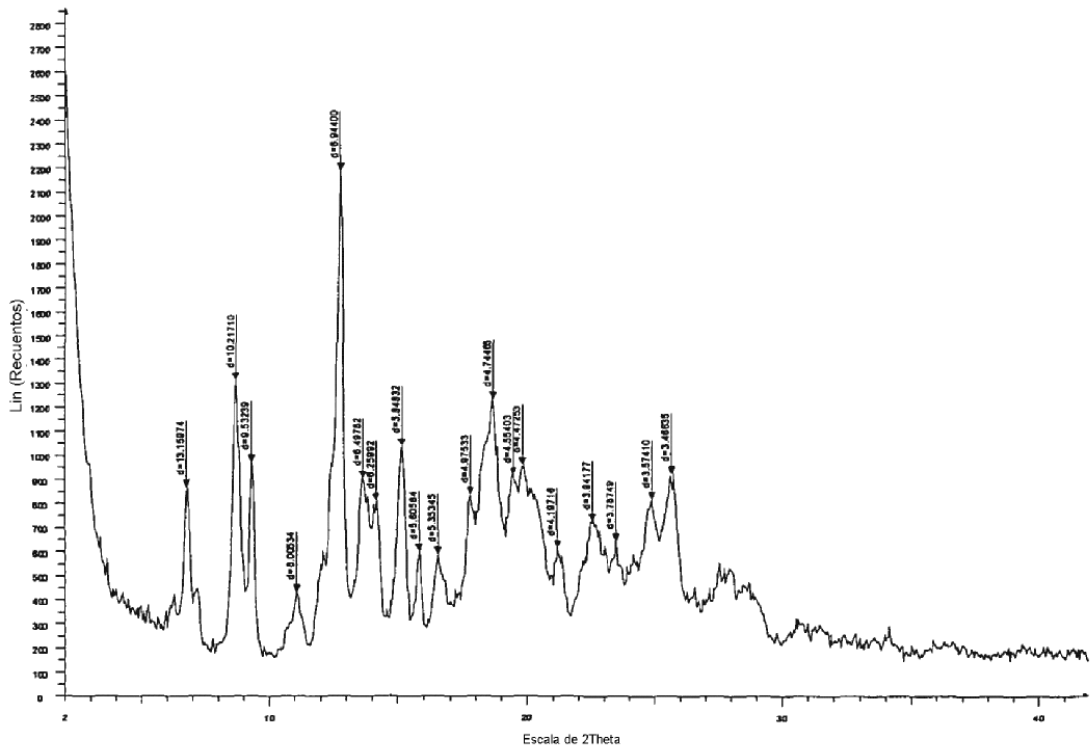


FIGURA 26

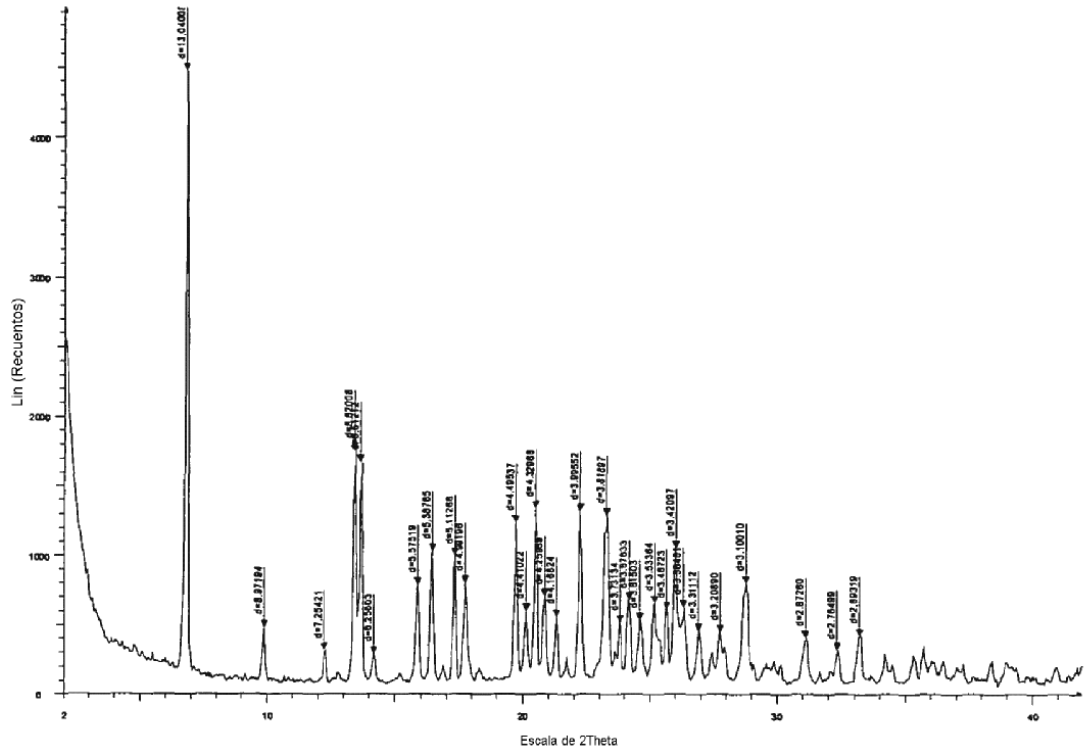


FIGURA 27

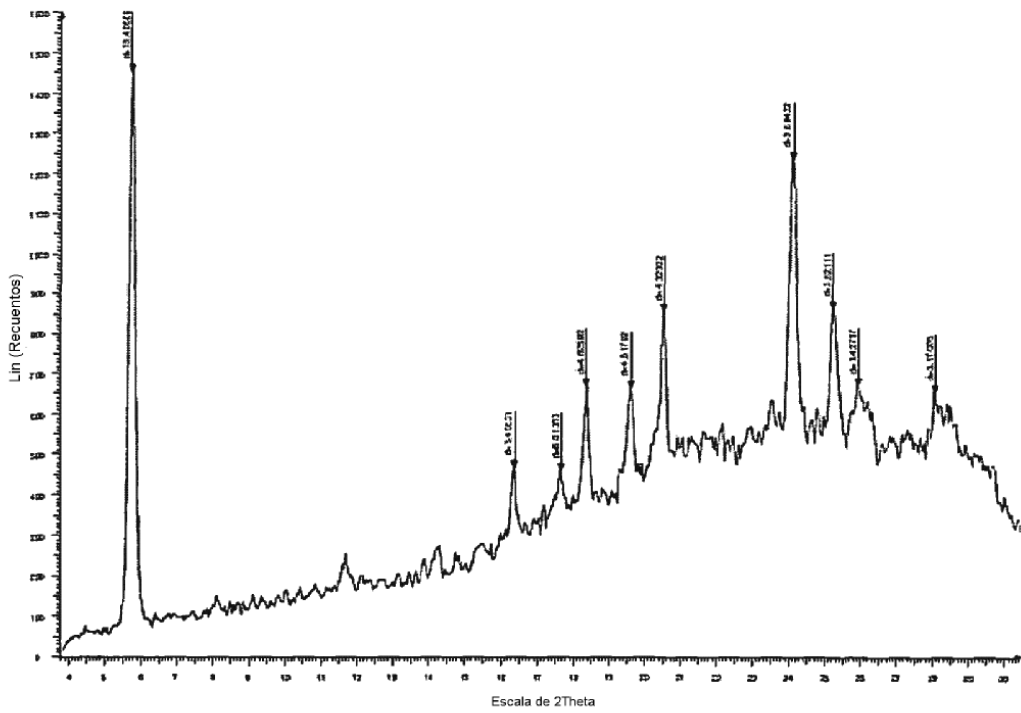


FIGURA 28

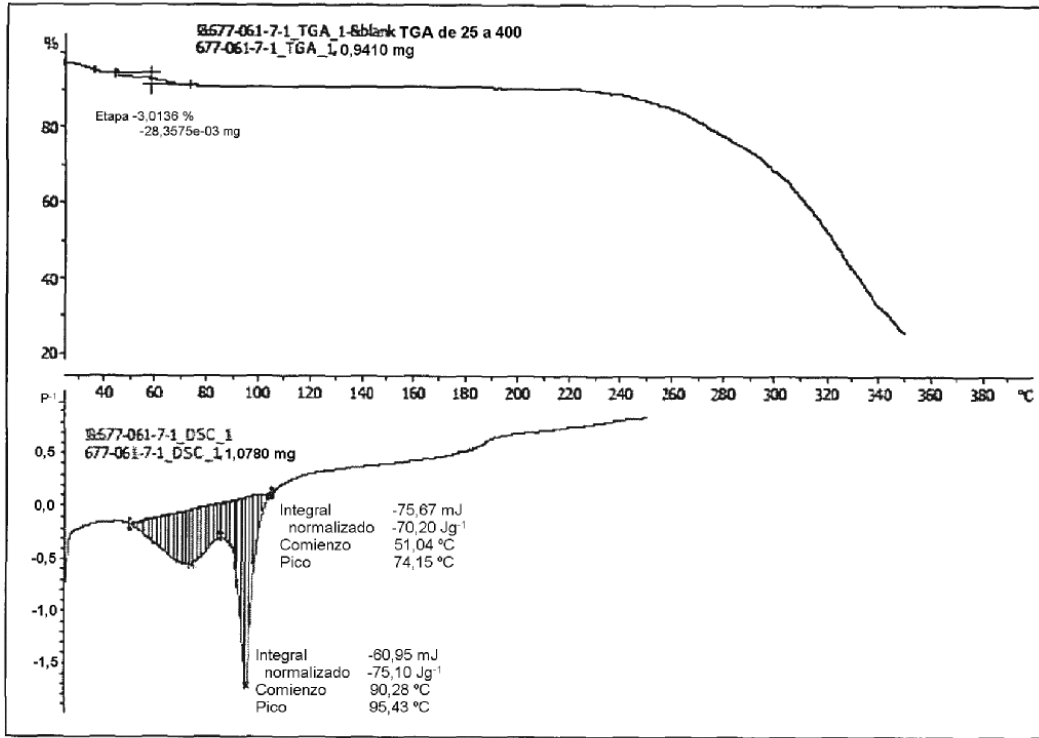


FIGURA 29

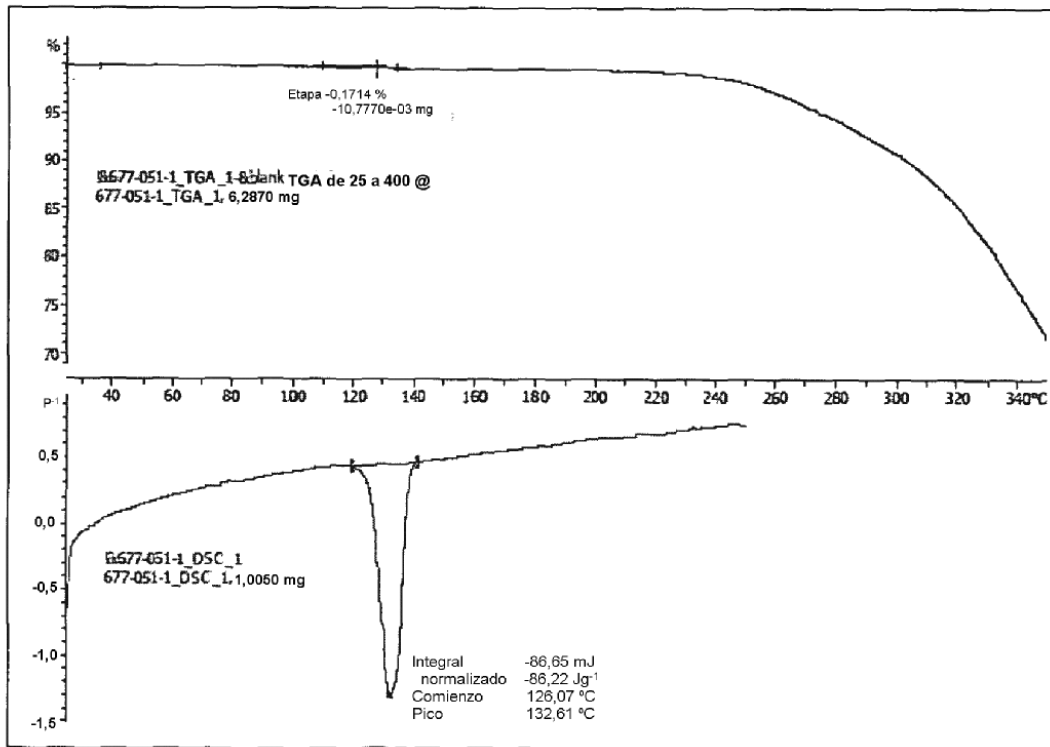


FIGURA 30

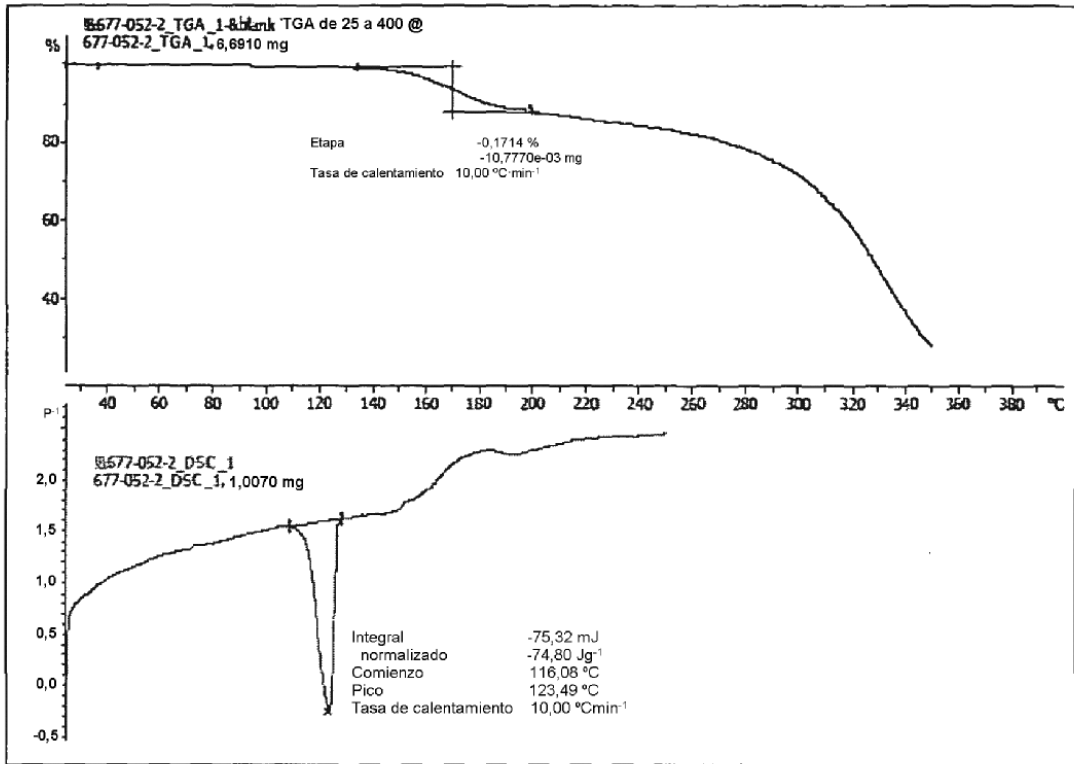


FIGURA 31

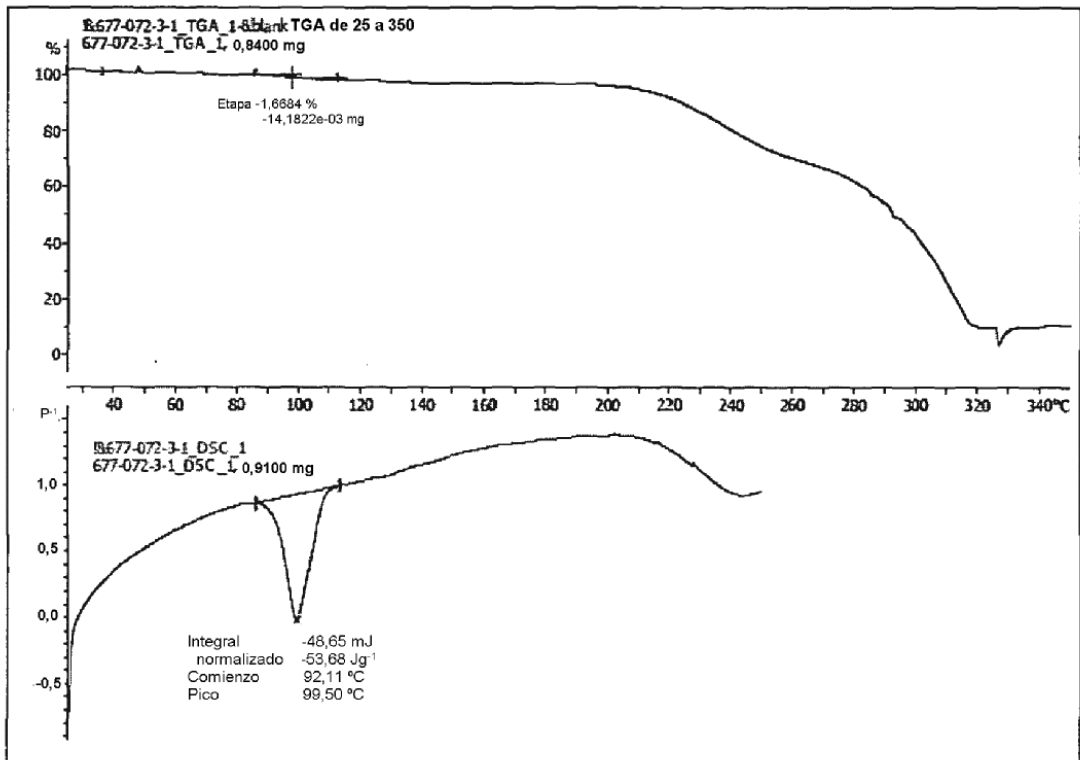


FIGURA 32

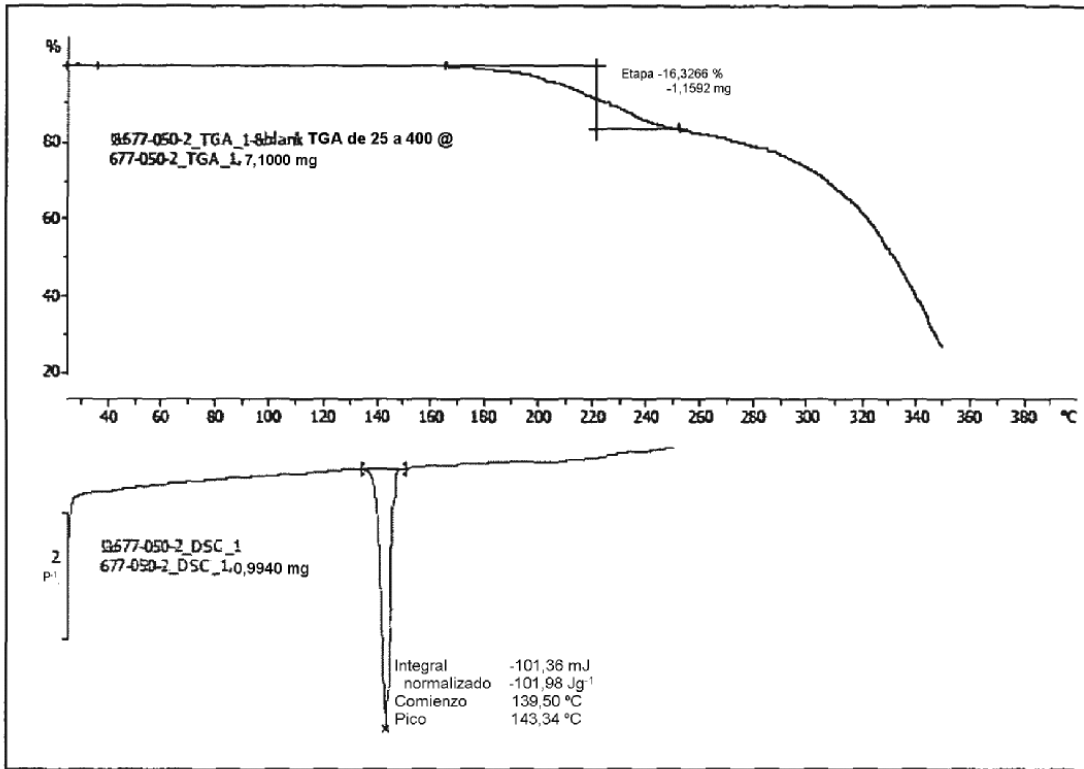


FIGURA 33

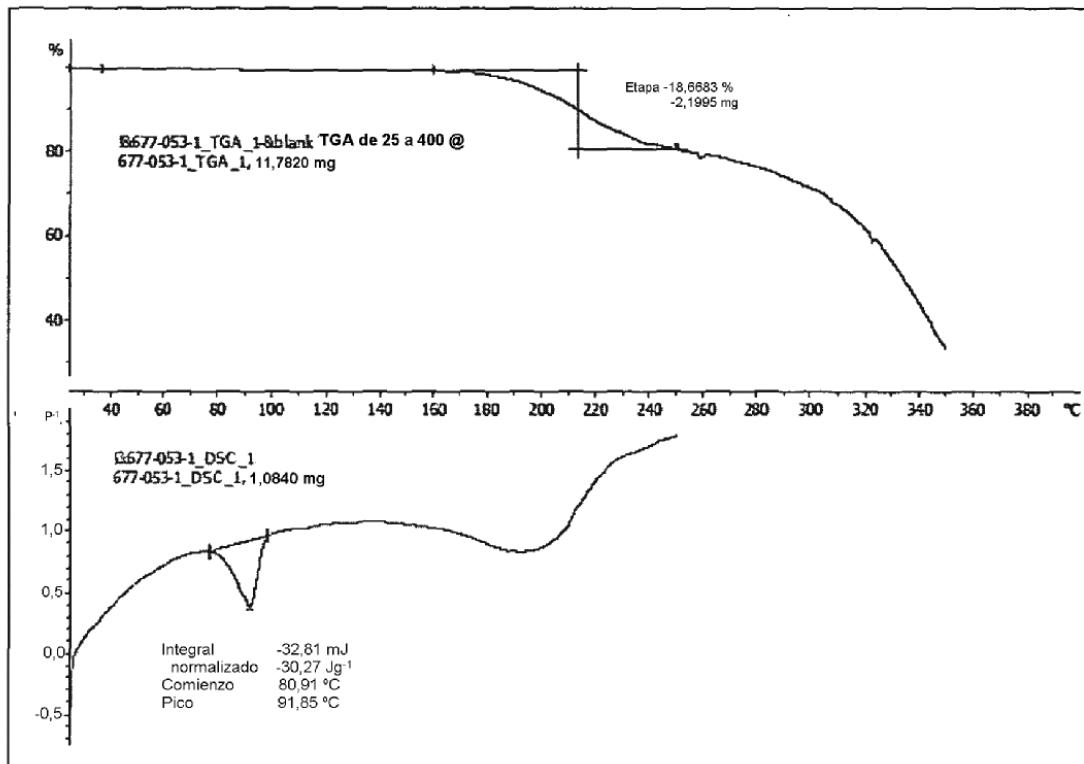


FIGURA 34

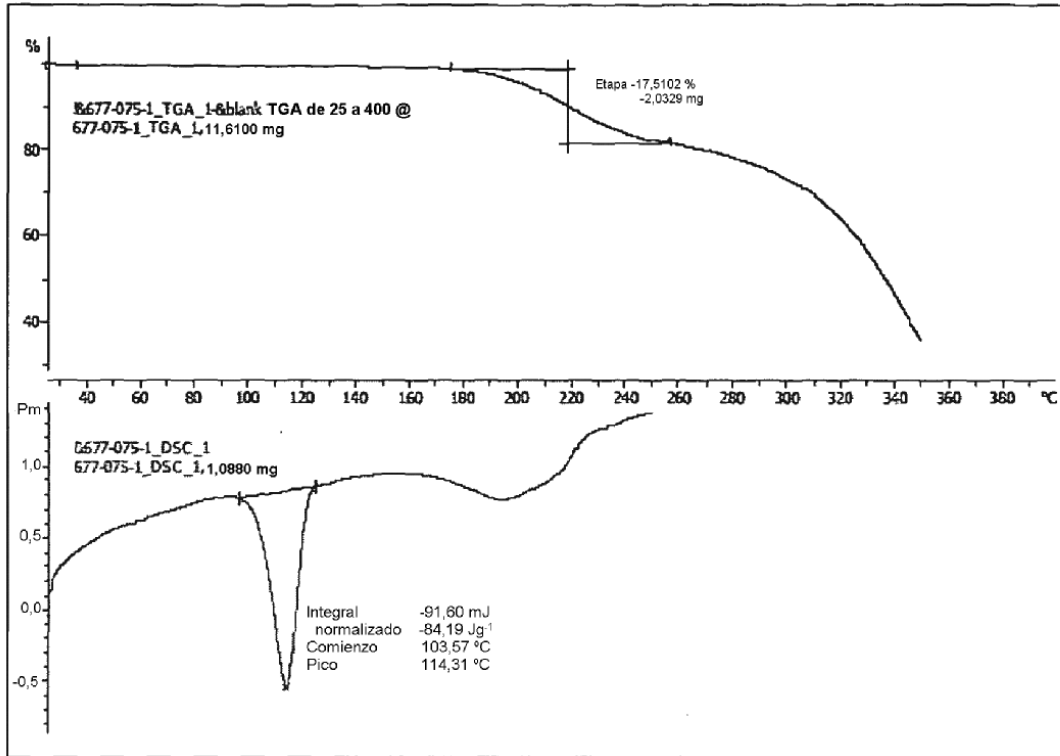


FIGURA 35

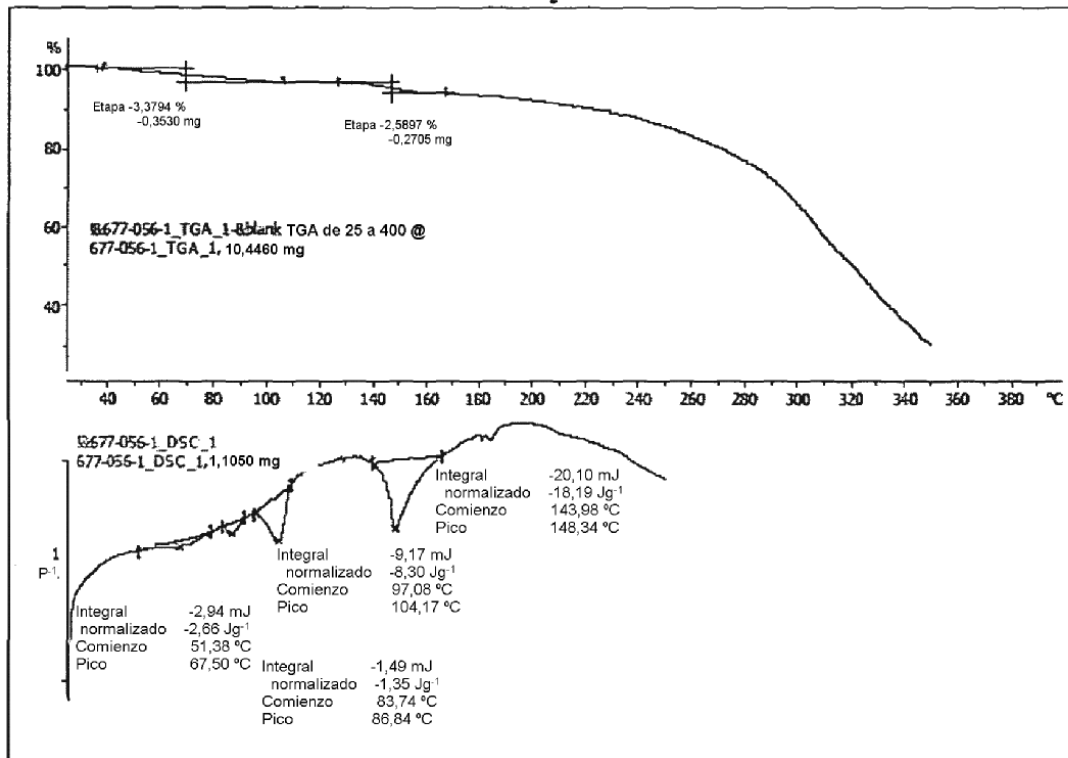


FIGURA 36

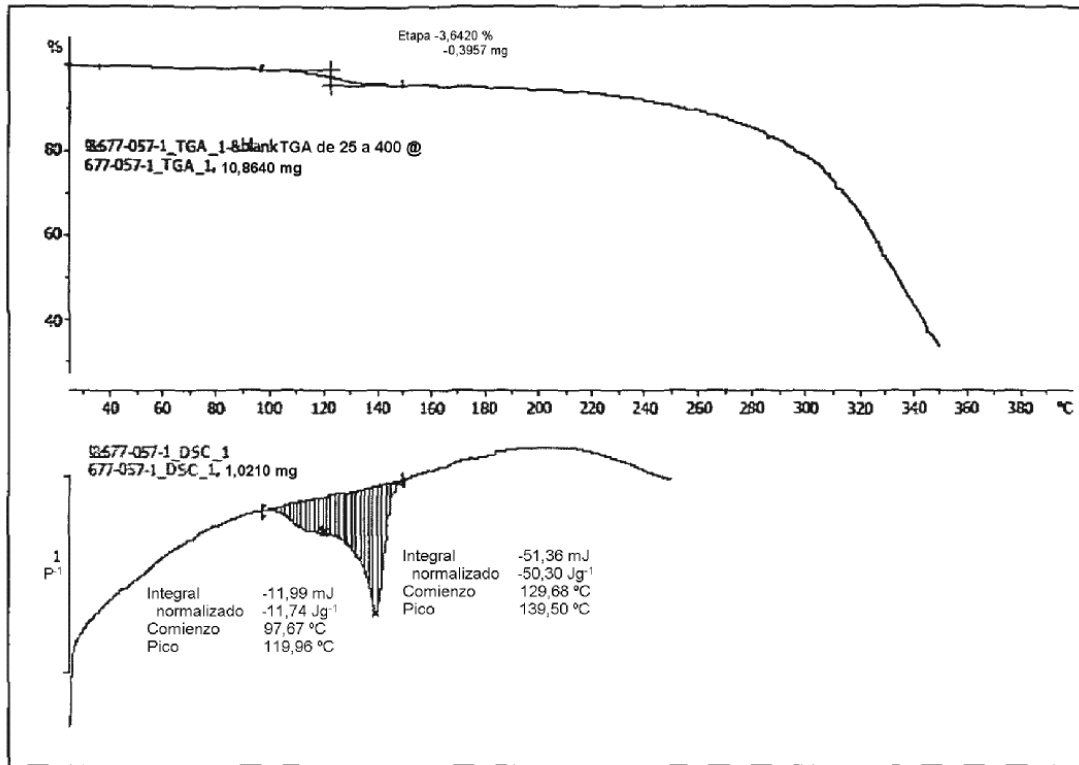


FIGURA 37

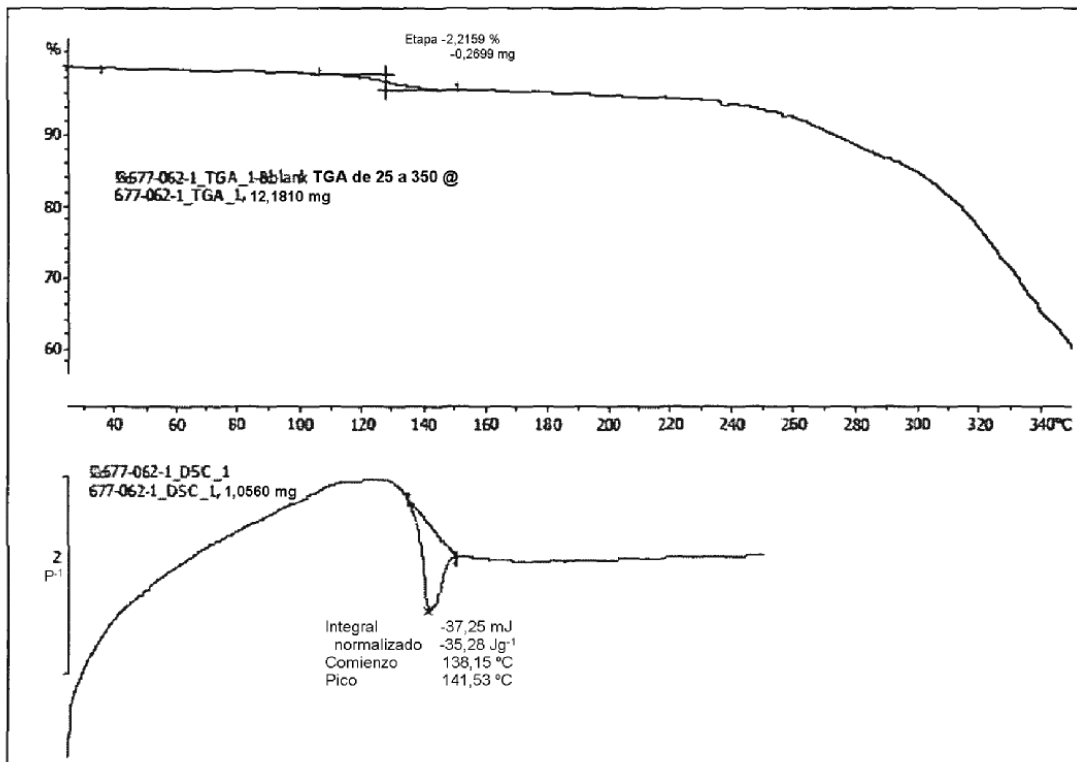


FIGURA 38