

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 642**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013 PCT/CN2013/084383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14048355**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013 E 13841041 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2900664**

54 Título: **Formas cristalinas de derivados de dihidropirimidina**

30 Prioridad:

**27.09.2012 CN 201210369019**  
**04.04.2013 CN 201310117076**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.03.2018**

73 Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)**  
**No. 1, Gongye North Road, Northern Industrial**  
**Area, Songshan Lake**  
**Dongguan, Guangdong 523000, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, YINGJUN;**  
**REN, QINGYUN;**  
**LIU, XINCHANG;**  
**WANG, CHAOLEI;**  
**WANG, TIANMING y**  
**GOLDMANN, SIEGFRIED**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

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

**ES 2 660 642 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 derivados de dihidropirimidina

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de patente china n.º 201210369019,4, presentada el 27 de septiembre de 2012 y n.º 201310117076,8, presentada el 4 de abril de 2013.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas cristalinas de derivados de dihidropirimidina y composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas o tautómeros de las mismas desvelados en el presente documento, que pueden usarse para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad vírica en un paciente, en las que la enfermedad vírica es infección de hepatitis B o una enfermedad causada por la infección de hepatitis B.

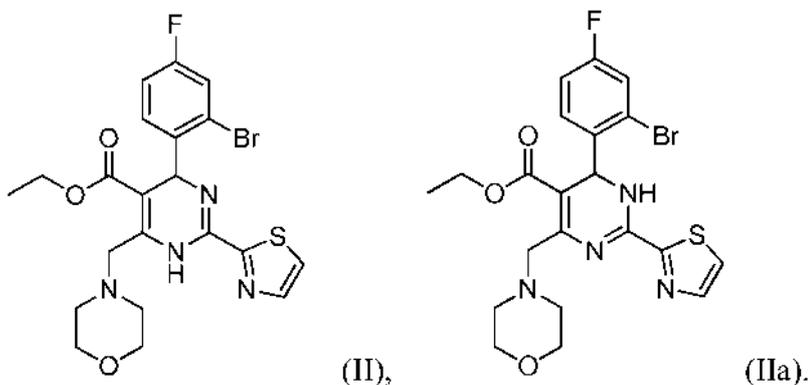
**Antecedentes de la invención**

20 La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido y la "duración de almacenamiento" de la sustancia de fármaco son factores particularmente importantes en la fabricación de un medicamento. La identificación de formas de fármacos que pueden fabricarse, prepararse y aplicarse convenientemente a pacientes es muy importante. Las sustancias de fármaco ideales y una combinación de las mismas pueden almacenarse de manera eficaz durante el período de evaluación y no existen cambios obvios en las propiedades físicas y químicas (*por ejemplo*, composición química, densidad, velocidad de absorción del agua, solubilidad y velocidad de disolución, etc.) del constituyente activo.

30 Una sustancia de fármaco de forma amorfa conocida no puede resolver bien los problemas anteriores. Por ejemplo, una sustancia de fármaco de forma amorfa es difícil de manejar y preparar, su solubilidad es poco fiable y la propiedad química y física es normalmente inestable.

35 Por lo tanto, si los especialistas de Technology R&D hallan una forma cristalina estable durante el proceso de desarrollo del fármaco, pueden resolverse muchos de los problemas anteriores. En la preparación de composiciones farmacéuticas disponibles en el mercado y farmacéuticamente aceptables, si es posible, es importante la provisión de medicación en forma cristalina y estable. Sin embargo, los objetivos descritos en el presente documento no siempre se logran. En realidad, normalmente resulta imposible predecir los comportamientos de la cristalización y los resultados de los compuestos basados únicamente en la estructura molecular, los resultados útiles que se pueden obtener necesitan hacer una gran cantidad de exploraciones experimentales.

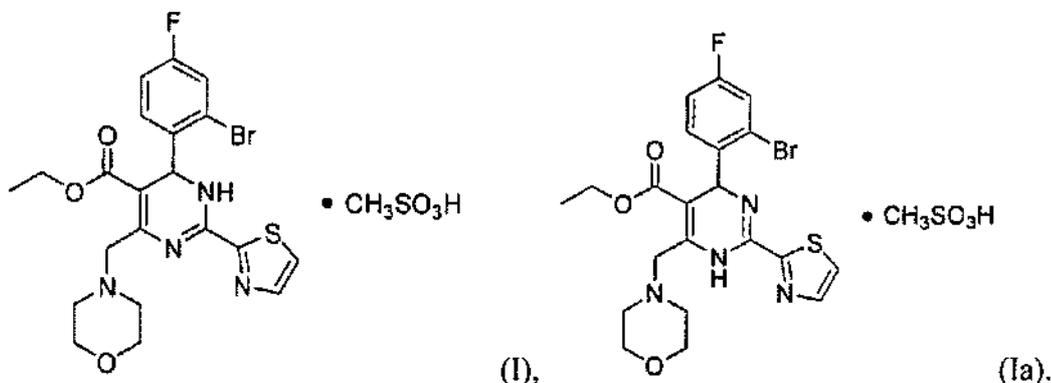
40 La patente WO 2008/154817 desvela una serie de compuestos que se usan para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de las enfermedades víricas en un paciente, especialmente, la infección de hepatitis B o una enfermedad causada por la infección de hepatitis B. La patente WO 2008/154817 desvela el compuesto específico 4[*R,S*]-etil 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato (fórmula (II)), y el compuesto de la Fórmula (II) tiene simultáneamente el tautómero 6[*R,S*]-etil 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato (Fórmula (IIa)). El compuesto y el tautómero tienen una velocidad de transformación superior a temperatura ambiente, que existe como la estructura de 4[*R,S*]-etil 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato a temperatura ambiente. Las Fórmulas (II) y (IIa) son tal y como se muestran a continuación:



50

### Sumario de la invención

Mediante el estudio de los patrones de difracción de monocristal de rayos X del compuesto de la Fórmula (II) y el ácido metanosulfónico del mismo, la presente invención descubre que la sal existe como la estructura de 6[*R,S*]-etil 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato mesilato (Fórmula (I)). Las Fórmulas (I) y (Ia) son tal y como se muestran a continuación:



10 El 6[*R,S*]-etil 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato mesilato (Fórmula (I)) tiene excelente solubilidad, estabilidad y capacidad para convertirse en fármaco en comparación con la forma molecular libre (Fórmula (II)) y otras formas comunes de sales del mismo.

15 En el presente documento se proporcionan formas cristalinas del compuesto representado por la Fórmula (I) o un tautómero (por ejemplo, Fórmula (Ia)), en las que la forma cristalina es la Forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $6,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,65^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,45^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,01^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,19^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,61^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $28,79^\circ \pm 0,2^\circ$ ; en las que la forma cristalina es la Forma C que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $5,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,25^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,27^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,92^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,53^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,56^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,87^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,41^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $32,22^\circ \pm 0,2^\circ$ ; en las que la forma cristalina es la forma H que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $7,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,93^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,48^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,76^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,82^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,01^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o en las que la forma cristalina es la Forma I que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $9,41^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,72^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,15^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,50^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,99^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,32^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,09^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,68^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $30,53^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Las realizaciones preferidas se proporcionan según las reivindicaciones dependientes.

30 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina del compuesto representado por la Fórmula (I) es la Forma A, Forma B, Forma C, Forma G, Forma H, Forma I o una combinación de las mismas.

35 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $6,57^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,38^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,73^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,18^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,63^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $29,01^\circ \pm 0,2^\circ$ .

40 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $6,57^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,38^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,73^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,18^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,43^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,38^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,63^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,93^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $29,01^\circ \pm 0,2^\circ$ .

45 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $6,57^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,73^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,14^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,38^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,73^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,18^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,43^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,20^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,38^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,63^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,93^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,01^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,84^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,78^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $31,68^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1.

50 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma A que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un pico endotérmico a aproximadamente  $162,3^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma A que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 2.

5 En el presente documento se desvela adicionalmente una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina y un portador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

10 En el presente documento se desvela adicionalmente un uso de la Forma A cristalina o la composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de la infección de hepatitis B y una enfermedad causada por la infección de hepatitis B en un paciente.

15 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 3.

Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma B que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 4.

20 En el presente documento se desvela adicionalmente un uso de la Forma B cristalina o una composición farmacéutica que comprende la Forma B cristalina para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de la infección de hepatitis B o una enfermedad causada por la hepatitis B en un paciente.

25 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma C que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 5.

Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma C que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 6.

30 En el presente documento se desvela adicionalmente un uso de la Forma C cristalina o una composición farmacéutica que comprende la Forma C cristalina para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de la infección de hepatitis B y una enfermedad causada por la infección de hepatitis B en un paciente.

35 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma G que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $16,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,82^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,21^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,94^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,87^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,02^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,11^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $30,27^\circ \pm 0,2^\circ$ .

40 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma G que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $9,99^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,30^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,30^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,82^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,21^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,94^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,87^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,02^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,18^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,11^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,98^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,27^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,14^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,42^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $33,11^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $33,34^\circ \pm 0,2^\circ$ .

45 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma G que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $7,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,99^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,30^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,14^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,20^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,36^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,30^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,73^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,85^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,82^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,21^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,83^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,94^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,87^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,02^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,18^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,79^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,11^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,98^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,27^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,14^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,11^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,42^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,76^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $33,11^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $33,34^\circ \pm 0,2^\circ$ .

50 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma G que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 7.

Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma G que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un pico endotérmico a aproximadamente  $134,3^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

55 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma G que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 8.

60 En el presente documento se desvela adicionalmente una composición farmacéutica que comprende la Forma G cristalina y un portador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

65

En el presente documento se desvela adicionalmente un uso de la Forma G cristalina o una composición farmacéutica que comprende la Forma G cristalina para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de la infección de hepatitis B y una enfermedad causada por la infección de hepatitis B en un paciente.

5 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma H que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 9.

10 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma H que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 10.

15 En el presente documento se desvela adicionalmente un uso de la Forma H cristalina o una composición farmacéutica que comprende la Forma H cristalina para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de la infección de hepatitis B y una enfermedad causada por la infección de hepatitis B en un paciente.

Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma I que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 11.

20 Se desvela adicionalmente que la forma cristalina es la Forma I que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC), sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 12.

25 En el presente documento se desvela adicionalmente un uso de la Forma I cristalina o una composición farmacéutica que comprende la Forma I cristalina para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de la infección de hepatitis B y una enfermedad causada por la infección de hepatitis B en un paciente.

30 En el presente documento se desvela adicionalmente una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina desvelada en el presente documento, tal como Forma A, Forma B, Forma C, Forma G, Forma H, Forma I o un tautómero o una combinación de los mismos; y un portador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

35 En el presente documento se desvela adicionalmente un uso de una forma cristalina desvelada en el presente documento o un tautómero o una combinación de los mismos o una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de una enfermedad vírica en un paciente.

40 Además, en el presente documento se desvela el uso, en el que la enfermedad vírica es la infección de hepatitis B o una enfermedad causada por la infección de hepatitis B.

Además, en el presente documento se desvela el uso, en el que la enfermedad causada por la infección de hepatitis B es la cirrosis o el carcinoma hepatocelular.

45 En el presente documento se desvela adicionalmente un método para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de enfermedades víricas en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina o una composición farmacéutica desvelada en el presente documento.

50 Además, en el presente documento se desvela el método, en el que la enfermedad vírica es la infección de hepatitis B o una enfermedad causada por la infección de hepatitis B.

Además, en el presente documento se desvela el método, en el que la enfermedad causada por la infección de hepatitis B es la cirrosis o el carcinoma hepatocelular.

55 En el presente documento se desvela adicionalmente una forma cristalina desvelada en el presente documento o un tautómero o una combinación de los mismos o una composición farmacéutica para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de una enfermedad vírica.

60 Además, en el presente documento se desvela una forma cristalina desvelada en el presente documento o un tautómero o una combinación de los mismos o una composición farmacéutica, en donde la enfermedad vírica es la infección de hepatitis B o una enfermedad causada por la infección de hepatitis B.

65 Además, en el presente documento se desvela una forma cristalina desvelada en el presente documento o un tautómero o una combinación de los mismos o una composición farmacéutica, en donde la enfermedad causada por la infección de hepatitis B es la cirrosis o el carcinoma hepatocelular.

Además, en el presente documento se desvela el uso de las formas cristalinas desveladas en el presente documento, una combinación de las mismas o las composiciones farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o la disminución de la gravedad de la infección de hepatitis B o una enfermedad causada por la hepatitis B, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento.

Tal y como se conoce bien, en el área de difracción de rayos X en polvo (XRPD), la altura relativa del pico del patrón de XRPD depende de muchos factores relacionados con la preparación de la muestra y las formas geométricas del instrumento, mientras que la posición del pico es relativamente insensible a los datos experimentales. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos cristalinos desvelados en el presente documento caracterizados por el patrón de XRPD con algunas posiciones del pico tienen esencialmente las mismas características que el patrón de XRPD proporcionado en los dibujos adjuntos de la presente invención. Según el estado del instrumento para el experimento, el margen de error en  $2\theta$  de los picos característicos es  $\pm 0,2^\circ$ .

De manera similar, tal y como se conoce bien en el área de la calorimetría de barrido diferencial (DSC), la altura relativa del pico del termograma de DSC depende de muchos factores relacionados con la preparación de la muestra y las formas geométricas del instrumento, mientras que la posición del pico es relativamente insensible a los datos experimentales. Por lo tanto, los compuestos cristalinos desvelados en el presente documento caracterizados por el termograma de DSC con algunas posiciones del pico tienen esencialmente las mismas características que el termograma de DSC proporcionado en los dibujos adjuntos de la presente invención. Según el estado del instrumento para el experimento, el margen de error en los picos de fundición es  $\pm 3^\circ\text{C}$ .

Siempre que se desvela un número que tiene un valor N, cualquier número que tiene el valor  $N\pm 0,01$ ,  $N\pm 0,02$ ,  $N\pm 0,03$ ,  $N\pm 0,05$ ,  $N\pm 0,07$ ,  $N\pm 0,08$ ,  $N\pm 0,1$ ,  $N\pm 0,15$ ,  $N\pm 0,2$ ,  $N\pm 1$ ,  $N\pm 2$ ,  $N\pm 1,5$ ,  $N\pm 3$ ,  $N\pm 4$ ,  $N\pm 5$ ,  $N\pm 6$ ,  $N\pm 7$ ,  $N\pm 8$ ,  $N\pm 9$ ,  $N\pm 10$ ,  $N\pm 15$  o  $N\pm 20$  se desvela de manera específica, en el que " $\pm$ " se refiere a más o menos. Siempre que se desvela un intervalo numérico con un límite inferior, RL, y un límite superior, RU, se desvela específicamente cualquier número que se encuentra dentro del intervalo.

La forma cristalina novedosa del 6[R,S]-etil 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato mesilato desvelado en el presente documento es sustancialmente pura, en la que la forma cristalina es la Forma A, Forma B, Forma C, Forma G, Forma H o Forma I.

Tal y como se usa en el presente documento, el eje X del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) es  $2\theta$  en grados.

Tal y como se usa en el presente documento, un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) o un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que son "sustancialmente los mismos que se muestran" en una figura se refieren a un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) o un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que tienen al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 99 % de los picos mostrados en la figura.

Tal y como se usa en el presente documento, una forma cristalina que es "sustancialmente pura" se refiere a una forma cristalina que está sustancialmente libre de una o más formas cristalinas diferentes, es decir, la forma cristalina tiene una pureza de al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, al menos aproximadamente el 99 %, al menos aproximadamente el 99,5 %, al menos aproximadamente el 99,6 %, al menos aproximadamente el 99,7 %, al menos aproximadamente el 99,8 % o al menos aproximadamente el 99,9 %; o la forma cristalina tiene menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 3 %, menos del 1 %, menos del 0,5 %, menos del 0,1 % o menos del 0,01 % de la una o más formas cristalinas diferentes, basándose en el volumen o el peso total de la forma cristalina y la una o más formas cristalinas diferentes.

Tal y como se usa en el presente documento, una forma cristalina que está "sustancialmente libre" de una o más formas cristalinas diferentes se refiere a una forma cristalina que contiene menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,5 %, menos del 0,1 % o menos del 0,01 % de la una o más formas cristalinas diferentes, basándose en el volumen o el peso total de la forma cristalina y la una o más formas cristalinas diferentes.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "intensidad relativa" se refiere a la intensidad de un pico con respecto a la intensidad del pico más fuerte en el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que se considera como el 100 %.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "combinación" se refiere a una forma cristalina que contiene un tautómero de la misma, es decir, la forma cristalina tiene una pureza de al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 95 %, al

menos aproximadamente el 98 %, al menos aproximadamente el 99 %, al menos aproximadamente el 99,5 %, al menos aproximadamente el 99,6 %, al menos aproximadamente el 99,7 %, al menos aproximadamente el 99,8 % o al menos aproximadamente el 99,9 %; una forma cristalina que contiene una o más formas cristalinas diferentes, *es decir*, la forma cristalina tiene una pureza de al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, al menos aproximadamente el 99 %, al menos aproximadamente el 99,5 %, al menos aproximadamente el 99,6 %, al menos aproximadamente el 99,7 %, al menos aproximadamente el 99,8 % o al menos aproximadamente el 99,9 %; una forma cristalina que contiene formas cristalinas diferentes, *es decir*, las formas cristalinas diferentes tienen menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 3 %, menos del 1 %, menos del 0,5 %, menos del 0,1 % o menos del 0,01 % de la forma cristalina, basándose en el volumen o el peso total de la forma cristalina y la una o más formas cristalinas diferentes.

Tal y como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a un espectro y/o a los datos presentados en un gráfico, el término "pico" se refiere a una característica que un experto en la materia reconocería como no atribuible a ruido de fondo.

Tal y como se usa en el presente documento, todos los números desvelados en el presente documento son valores aproximados, independientemente de si se usa la palabra "aproximadamente" en conexión con los mismos. El valor de cada número puede diferir en el 1 %, 2 %, 5 %, 7 %, 8 %, 10 %, 15 % o 20 %. Por lo tanto, siempre que se desvela un número que tiene un valor N, cualquier número que tiene el valor N+/-1 %, N+/-2 %, N+/-3 %, N+/-5 %, N+/-7 %, N+/-8 %, N+/-10 %, N+/-15 % o N+/-20 % se desvela de manera específica, en el que "+/-" se refiere a más o menos. Siempre que se desvela un intervalo numérico con un límite inferior, RL, y un límite superior, RU, se desvela específicamente cualquier número que se encuentra dentro del intervalo. En particular, se desvelan específicamente los siguientes números dentro del intervalo:  $R=RL+K*(RU-RL)$ , en donde K es una variable que varía del 1 % al 100 % con un 1 % de incremento, *es decir*, K es el 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 50 %, 51 %, 52 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. Además, cualquier intervalo numérico definido por los dos números R, tal y como se define anteriormente, también se desvela de manera específica.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace de (Z) y (E) y los isómeros conformacionales de (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas o geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance desvelado en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento se deducen de Parker, et al., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York and Eliel, et al., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, *es decir*, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares el uno del otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se conoce como una mezcla racémica o un racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químicos. Las expresiones "mezcla racémica" o "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Algunos ejemplos no limitantes de tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Tal y como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables desveladas en el presente documento comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal y como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes o vehículos de líquidos diferentes, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. En Troy et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia y Swarbrick et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, todas las cuales se incorporan al presente documento por referencia en sus totalidades, se desvelan diversos portadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de portador convencional sea incompatible con los compuestos desvelados en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseable o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones, aluminio, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliácrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógeno; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol de etilo y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones desveladas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica, bucal o a través de un depósito explantado. El término "parenteral", tal y como se usa en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracranial o técnicas de infusión. En algunas realizaciones, se prefieren las composiciones que se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones desveladas en el presente documento incluyen suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular según las técnicas conocidas en la materia que usan agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables desveladas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol de etilo, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semillas de algodón, cacahuete, maíz, microorganismos, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas pueden formularse según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer,

U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio de disolvente o de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

5 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto desvelado en el presente documento, a menudo resulta deseable  
10 ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende, por tanto, de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso logra una absorción retardada de una forma del compuesto administrada por vía parenteral.

15 Las formas de depósito inyectable se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de otros polímeros biodegradables incluyen  
20 poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan mediante el atrapado del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como citrato de sodio o fosfato de calcio y/o a) cargas o  
25 extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, povidona, sacarosa y acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol de cetilo y/o monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolina y arcilla de bentonita; y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también  
30 puede comprender agentes tamponantes.

35 Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura o blanda usando excipientes, tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como el recubrimiento entérico y otros recubrimientos bien  
40 conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, estas pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el principio o los principios activos únicamente o, preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

45 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, tal y como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales  
50 formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, estas pueden contener agentes opacificantes y también pueden  
55 ser de una composición que libera el principio o los principios activos únicamente o, en otras realizaciones, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

60 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto desvelado en el presente documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas  
65 oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, en el presente documento se contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la

absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse mediante la provisión de una membrana de control de la velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

- 5 Los compuestos desvelados en el presente documento se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente concreta de agente adecuada para el paciente que va a tratarse. Sin embargo, se entenderá que el médico responsable decidirá el uso diario total de los compuestos y las composiciones desvelados en el presente documento dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo particular dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

### Descripción de las figuras

20 La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma A cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

La Figura 2 muestra el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma A cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

25 La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma B cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

La Figura 4 muestra el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma B cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

30 La Figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma C cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

35 La Figura 6 muestra el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma C cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

La Figura 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma G cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

40 La Figura 8 muestra el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma G cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

La Figura 9 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma H cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

45 La Figura 10 muestra el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma H cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

50 La Figura 11 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma I cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

La Figura 12 muestra el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma I cristalina de un derivado de dihidropirimidina que se prepara según la presente invención.

### 55 Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como limitantes de la invención en su alcance.

60 Los ejemplos que no se encuentran en las presentes reivindicaciones deben considerarse como ejemplos de referencia únicamente.

Dichas formas cristalinas, según la invención, están caracterizadas por la difracción de rayos X en polvo (XRPD) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC), tal y como se muestra a continuación.

65 Difracción de rayos X en polvo (XRPD): el diagrama de difracción de rayos X en polvo se registra en un difractómetro

de rayos X PANalytical Empyrean usando radiación de Cu-Ka (45 KV, 40 mA). Una capa fina se prepara a partir de una muestra de polvo sobre la oblea de silicio de monocristal y se usa una centrifugadora de muestras. El intervalo angular se extiende de 0° a 40° en 2θ con un tamaño de etapa de 0,0168° en 2θ.

- 5 Calorimetría de barrido diferencial (DSC): el termograma de calorimetría de barrido diferencial se graba en un instrumento Q2000 de TA con un controlador de termoanálisis. Los datos se guardan y analizan mediante soporte lógico de TA Instruments Thermal Solutions. Una muestra de aproximadamente 1-5 mg se pesa con precisión en cestas de aluminio especiales con una tapa de recubrimiento y se calentó en una purga de nitrógeno seco. La velocidad de barrido es 10 °C/min y la muestra se calienta desde temperatura ambiente hasta 200 °C.

10

### Ejemplo 1

Preparación del 6[R,S]-etil 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato mesilato amorfo (Compuesto Z)

15

Una botella con forma de berenjena de 1.000 ml equipada con un agitador magnético se cargó con 4[R,S]-etil 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato (100 g, 196 mmol, el compuesto se sintetizó según los procedimientos descritos en la patente WO 2008/154817) y acetona (600 ml). La suspensión agitada se calentó a reflujo hasta que se disolvió todo el sólido seguido de filtración. El filtrado se añadió lentamente al ácido metanosulfónico (25,5 ml, 392 mmol) y el color de la solución se oscureció gradualmente. El color finalmente cambió a naranja de amarillo. La solución se agitó adicionalmente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (1.000 ml) y la solución se lavó con salmuera después de la clarificación, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de espuma, que se secó en un horno de vacío a 55 °C para dar el producto como un sólido de color amarillo (76,8 g, 64,8 %). El compuesto estuvo caracterizado por los siguientes datos espectroscópicos:

20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 10,18 (br.s, 1H), 9,67 (br.s, 1H), 8,13 (br.s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,31-7,61 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,97 (br.s, 4H), 3,49 (br.s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

30

### Ejemplo 2

Preparación de la Forma A cristalina

35 Una botella con forma de berenjena de 500 ml se cargó con 4[R,S]-etil 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato (5 g, 9,8 mmol, el compuesto se sintetizó según los procedimientos descritos en la patente WO 2008/154817) y 2,2-dimetoxipropano (200 ml). La suspensión se calentó a 90 °C en N<sub>2</sub> hasta que se disolvió todo el sólido, y la solución se añadió después al ácido metanosulfónico (1,88 g, 19,6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. Mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, los cristales se precipitaron y se recogieron mediante filtración, se lavaron con 2,2-dimetoxipropano y se secaron en un horno de vacío a 55 °C para dar el producto como un sólido de color amarillo (2,9 g, 48,9 %).

40

Identificación de la Forma A cristalina

45

1) El patrón de XRPD de la Forma A cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la difracción de rayos X en polvo Empyrean (XRPD) con radiación de Cu-Ka, que tiene los siguientes picos característicos expresados en grados 2θ a 6,57°, 9,73°, 11,14°, 13,13°, 13,38°, 19,73°, 20,18°, 20,90°, 22,43°, 23,20°, 24,38°, 24,90°, 26,63°, 27,93°, 29,01°, 29,84°, 30,78° y 31,68°. El margen de error en 2θ de los picos característicos es ± 0,2°.

50

2) El termograma de DSC de la Forma A cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) Q2000 de TA con una velocidad de barrido de 10 °C/min, que comprende un pico endotérmico a 162,3 °C. El margen de error en los picos de fundición es ±3 °C.

### 55 Ejemplo 3

Preparación de la Forma B cristalina

60 Una botella con forma de berenjena de 1.000 ml se cargó con 4[R,S]-etil 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato (5 g, 9,8 mmol, el compuesto se sintetizó según los procedimientos descritos en la patente WO 2008/154817) y éter de isopropilo (500 ml). La suspensión se calentó a 75 °C en N<sub>2</sub> hasta que se disolvió todo el sólido, y la solución se añadió al ácido metanosulfónico (2,35 g, 24,5 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. Mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, los cristales se precipitaron y se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter de isopropilo y se secaron en un horno de vacío a 50 °C para dar el producto como un sólido de color amarillo (3,3 g, 55,6 %).

65

## Identificación de la Forma B cristalina

- 5 1) El patrón de XRPD de la forma cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la difracción de rayos X en polvo Empyrean (XRPD) con radiación de Cu-K $\alpha$ , que tiene los siguientes picos característicos expresados en grados  $2\theta$  a 6,68°, 9,77°, 9,98°, 11,88°, 13,39°, 14,62°, 16,65°, 17,66°, 19,08°, 19,65°, 20,26°, 20,81°, 20,97°, 22,07°, 22,45°, 24,80°, 25,01°, 25,45°, 26,19°, 26,61°, 27,85°, 28,15°, 28,79°, 29,35°, 29,78°, 30,13°, 30,51°, 31,29°, 31,61°, 31,92°, 32,45° y 35,41°. El margen de error en  $2\theta$  de los picos característicos es  $\pm 0,2^\circ$ .
- 10 2) El termograma de DSC de la Forma B cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) Q2000 de TA con una velocidad de barrido de 10 °C/min, que comprende un pico endotérmico a 165,8 °C. El margen de error en los picos de fundición es  $\pm 3^\circ\text{C}$ .

**Ejemplo 4**

## 15 Preparación de la Forma C cristalina

Una botella con forma de berenjena de 100 ml se cargó con 4[R,S]-etil 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato (5 g, 9,8 mmol, el compuesto se sintetizó según los procedimientos descritos en la patente WO 2008/154817) y acetonitrilo (50 ml). La suspensión se calentó hasta reflujo hasta que se disolvió todo el sólido y se añadió una solución de ácido metanosulfónico (2,17 g, 22,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. Mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, los cristales se precipitaron y se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetonitrilo y se secaron en un horno de vacío a 50 °C para dar el producto como un sólido de color amarillo (3,56 g, 60,0 %).

## 25 Identificación de la Forma C cristalina

- 30 1) El patrón de XRPD de la Forma C cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la difracción de rayos X en polvo Empyrean (XRPD) con radiación de Cu-K $\alpha$ , que tiene los siguientes picos característicos expresados en grados  $2\theta$  a 5,39°, 10,42°, 10,69°, 12,04°, 13,25°, 13,56°, 16,00°, 17,27°, 19,61°, 19,86°, 20,02°, 20,31°, 21,33°, 21,92°, 22,17°, 22,29°, 22,53°, 23,47°, 23,58°, 24,35°, 24,96°, 25,10°, 26,39°, 26,56°, 26,87°, 27,25°, 27,64°, 29,41°, 29,90°, 30,31°, 30,52°, 31,35°, 32,05°, 32,22°, 32,96°, 33,71°, 34,11°, 34,88°, 36,23° y 36,46°. El margen de error en  $2\theta$  de los picos característicos es  $\pm 0,2^\circ$ .
- 35 2) El termograma de DSC de la Forma C cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) Q2000 de TA con una velocidad de barrido de 10 °C/min, que comprende un pico endotérmico a 172,6 °C. El margen de error en los picos de fundición es  $\pm 3^\circ\text{C}$ .

**Ejemplo 5**

## 40 Preparación de la Forma G cristalina

Una botella con forma de berenjena de 250 ml se cargó con el Compuesto Z (30 g, 49,5 mmol) y etilenglicol (30 ml). La suspensión se calentó a 80 °C hasta que se disolvió todo el sólido. A continuación, se calentó hasta temperatura ambiente seguido de la adición de 120 ml de etilenglicol. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se lavó con éter de petróleo y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el producto como un sólido de color amarillo (15 g, 42,2 %).

## Identificación de la Forma G cristalina

- 50 1) El patrón de XRPD de la Forma G cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la difracción de rayos X en polvo Empyrean (XRPD) con radiación de Cu-K $\alpha$ , que tiene los siguientes picos característicos expresados en grados  $2\theta$  a 7,07°, 7,80°, 9,99°, 10,30°, 11,14°, 14,20°, 15,36°, 16,47°, 17,30°, 19,40°, 19,73°, 19,85°, 20,40°, 20,61°, 21,26°, 22,37°, 22,82°, 23,21°, 23,58°, 23,83°, 24,58°, 25,66°, 25,94°, 26,87°, 27,02°, 27,18°, 27,79°, 28,11°, 28,40°, 29,98°, 30,27°, 30,66°, 31,14°, 32,11°, 32,42°, 32,76°, 33,11° y 33,34°. El margen de error en  $2\theta$  de los picos característicos es  $\pm 0,2^\circ$ .
- 55 2) El termograma de DSC de la Forma G cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) Q2000 de TA con una velocidad de barrido de 10 °C/min, que comprende un pico endotérmico a 134,3 °C. El margen de error en los picos de fundición es  $\pm 3^\circ\text{C}$ .

60

**Ejemplo 6**

## Preparación de la Forma H cristalina

65 Una botella con forma de berenjena de 250 ml se cargó con el Compuesto Z (30 g, 49,5 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (30 ml). La suspensión se calentó a 80 °C hasta que se disolvió todo el sólido. A continuación, se

calentó hasta temperatura ambiente seguido de la adición de 100 ml de éter de dietilo. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se lavó con éter de dietilo y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el producto como un sólido de color amarillo (18 g, 50,6 %).

5 **Identificación de la Forma H cristalina**

1) El patrón de XRPD de la Forma H cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la difracción de rayos X en polvo Empyrean (XRPD) con radiación de Cu-Ka, que tiene los siguientes picos característicos expresados en grados 2θ a 7,58°, 10,29°, 12,00°, 14,78°, 15,83°, 16,49°, 17,69°, 18,32°, 19,07°, 19,24°, 19,93°, 20,13°, 20,78°, 21,33°, 21,48°, 21,88°, 22,35°, 22,60°, 23,37°, 23,77°, 24,40°, 24,58°, 24,76°, 25,59°, 25,82°, 26,01°, 26,58°, 27,15°, 27,31°, 27,49°, 27,78°, 29,28°, 29,77°, 30,17°, 31,69°, 31,98°, 32,30° y 33,28°. El margen de error en 2θ de los picos característicos es ± 0,2°.

2) El termograma de DSC de la Forma H cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) Q2000 de TA con una velocidad de barrido de 10 °C/min, que comprende un pico endotérmico a 132,1 °C. El margen de error en los picos de fundición es ±3 °C.

**Ejemplo 7**

20 **Preparación de la Forma I cristalina**

Una botella con forma de berenjena de 5.000 ml se cargó con el Compuesto Z (300 g, 495 mmol) y agua (3000 ml). La suspensión agitada se calentó a 50 °C hasta que se disolvió todo el sólido. Adicionalmente, se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después lentamente hasta 10 °C, se agitó durante 12 horas y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el producto como un sólido de color amarillo (250 g, 70,3 %).

**Identificación de la Forma I cristalina**

1) El patrón de XRPD de la Forma I cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la difracción de rayos X en polvo Empyrean (XRPD) con radiación de Cu-Ka, que tiene los siguientes picos característicos expresados en grados 2θ a 4,41°, 9,26°, 9,41°, 10,13°, 11,25°, 12,64°, 13,04°, 17,59°, 18,29°, 20,17°, 20,29°, 21,37°, 21,72°, 21,90°, 22,15°, 22,50°, 23,76°, 23,90°, 24,59°, 24,99°, 25,71°, 26,32°, 26,95°, 27,09°, 27,66°, 27,90°, 28,54°, 29,10°, 29,68°, 30,53°, 30,93°, 32,18°, 33,03° y 33,56°. El margen de error en 2θ de los picos característicos es ± 0,2°.

2) El termograma de DSC de la Forma I cristalina se analizó e identificó mediante el uso de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) Q2000 de TA con una velocidad de barrido de 10 °C/min, que comprende un pico endotérmico a 82,0 °C. El margen de error en los picos de fundición es ±3 °C.

**Ejemplo 8**

**Ensayo de solubilidad**

Aproximadamente 600 mg de una muestra de forma cristalina se añadieron al agua (2 ml). La disolución de la muestra se obtuvo con vibración ultrasónica a 25 ± 5 °C. Ninguna partícula de soluto visible significa que la muestra tiene una disolución completa en agua; mientras que las partículas de soluto visibles significan que la muestra precipita en agua. Los resultados de ensayo de la muestra se muestran en la Tabla 1.

50 **Tabla 1. Disolución de las Formas B y C cristalinas**

formas cristalinas	disolubilidad de las muestras (300 mg/ml)
Forma B	completamente disuelta, alguna muestra precipitó después de 1 hora
Forma C	completamente disuelta, ninguna muestra precipitó después de 4 horas

Los datos en la Tabla 1 muestran que las Formas B y C cristalinas tienen buena solubilidad en agua.

**Ejemplo 9**

55 **Ensayo de estabilidad**

Una muestra de forma cristalina se puso en un vidrio de reloj en la forma de una capa fina de ≤5 mm. El ensayo de estabilidad se realizó en diferentes condiciones: alta temperatura (60 ± 2 °C) durante 30 días, condición acelerada (40 ± 2 °C, 75 % ± 5 % de humedad) durante 30 días, condición mediada (30 ± 2 °C, 65 % ± 5 % de humedad) durante 30 días, alta humedad (25 ± 2 °C, 90 % ± 5 %) durante 10 días y condición de iluminación (luz visible de

4500lx±500lx con luz ultravioleta no inferior a 0,7 Wh/m<sup>2</sup>, 25 ± 2 °C, 60 % ± 5 % de humedad relativa) durante 10 días, respectivamente. El contenido de impurezas de las Formas B y C cristalinas se determinó en diversos puntos de tiempo (0, 10, 20 y 30 días) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con normalización del área de pico. Los datos se muestran en las Tablas 2 y 3.

5

Tabla 2. Contenido de impurezas de la Forma B cristalina mediante HPLC

	0 días	10 días	20 días	30 días
alta temperatura	0,06 %	0,13 %	0,20 %	0,24 %
condición acelerada	0,06 %	0,09 %	0,08 %	0,10 %
condición mediada	0,06 %	0,10 %	0,13 %	0,12 %
humedad alta	0,06 %	0,06 %	N/A	N/A
condición de iluminación	0,06 %	0,12 %	N/A	N/A
N/A - La muestra no se sometió a ensayo en estas condiciones.				

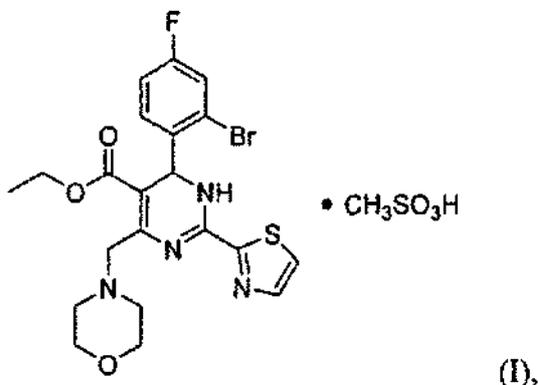
Tabla 3. Contenido de impurezas de la Forma C cristalina mediante HPLC

	0 días	10 días	20 días	30 días
alta temperatura	0,03 %	0,06 %	0,03 %	0,03 %
condición acelerada	0,03 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %
condición mediada	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
humedad alta	0,03 %	0,04 %	N/A	N/A
condición de iluminación	0,03 %	0,03 %	N/A	N/A
N/A - La muestra no se sometió a ensayo en estas condiciones.				

10 Los resultados en las Tablas 2 y 3 indican que las Formas B y C cristalinas no se degradaron ni cambiaron en las condiciones experimentales especificadas. El contenido de impurezas en las Formas B y C cristalinas permaneció sin cambios en estas condiciones. Las Formas B y C cristalinas tienen buena estabilidad y cumplen los requisitos oficiales.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I):



5

o un tautómero, en donde la forma cristalina es la Forma B, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $6,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,65^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,45^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,01^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,19^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,61^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $28,79^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o

10 en donde la forma cristalina es la Forma C, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $5,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,25^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,27^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,92^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,53^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,56^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,87^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,41^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $32,22^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o

15 en donde la forma cristalina es la Forma H, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $7,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,93^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,48^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,76^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,82^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,01^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o

20 en donde la forma cristalina es la Forma I, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $9,41^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,72^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,15^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,50^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,99^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,32^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,09^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,68^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $30,53^\circ \pm 0,2^\circ$ .

25 2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $6,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,98^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,88^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,55^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,08^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,65^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,81^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,97^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,45^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,01^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,19^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,79^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,92^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $32,45^\circ \pm 0,2^\circ$ .

30 3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma B, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $6,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,98^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,88^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,62^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,65^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,08^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,65^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,81^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,97^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,45^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,01^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,45^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,19^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,85^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,15^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,79^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,35^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,51^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,92^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,45^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $35,41^\circ \pm 0,2^\circ$ .

35 4. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma B, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un pico endotérmico a  $165,8^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

40 5. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma C que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $5,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,25^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,27^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,92^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,53^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,56^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,87^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,41^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,52^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,35^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,05^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $32,22^\circ \pm 0,2^\circ$ .

45 6. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma C que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $5,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,42^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,69^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,04^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,25^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,56^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,27^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,61^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,86^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,02^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,92^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,17^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,53^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,35^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,96^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,10^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,39^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,56^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,87^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,25^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,64^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,41^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,52^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,35^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,05^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,22^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,96^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $33,71^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $34,11^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $34,88^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $36,23^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $36,46^\circ \pm 0,2^\circ$ .

50 7. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma C que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un pico endotérmico a  $172,6^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

8. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma H que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $7,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,69^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,32^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,93^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,48^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,60^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,76^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,82^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,01^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,15^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,49^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,69^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $31,98^\circ \pm 0,2^\circ$ .
9. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma H que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $7,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,00^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,83^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,49^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,69^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,32^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,24^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,93^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,48^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,88^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,35^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,60^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,40^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,76^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,82^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,01^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,15^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,49^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,28^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,17^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,69^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $31,98^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,30^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $33,28^\circ \pm 0,2^\circ$ .
10. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma H que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un pico endotérmico a  $132,1^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .
11. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma I que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $9,41^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,64^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,04^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,72^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,15^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,50^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,76^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,99^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,32^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,95^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,09^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,54^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,10^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,53^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,18^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $33,03^\circ \pm 0,2^\circ$ .
12. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma I que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados  $2\theta$  a  $4,41^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,41^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,13^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,25^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,64^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,04^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,17^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,29^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,37^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,72^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,15^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,50^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,76^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,59^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,99^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,71^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,32^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,95^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,09^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,54^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,10^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $29,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,53^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $30,93^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $32,18^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $33,03^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $33,56^\circ \pm 0,2^\circ$ .
13. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la Forma I que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un pico endotérmico a  $82,0^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .
14. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; y un portador, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

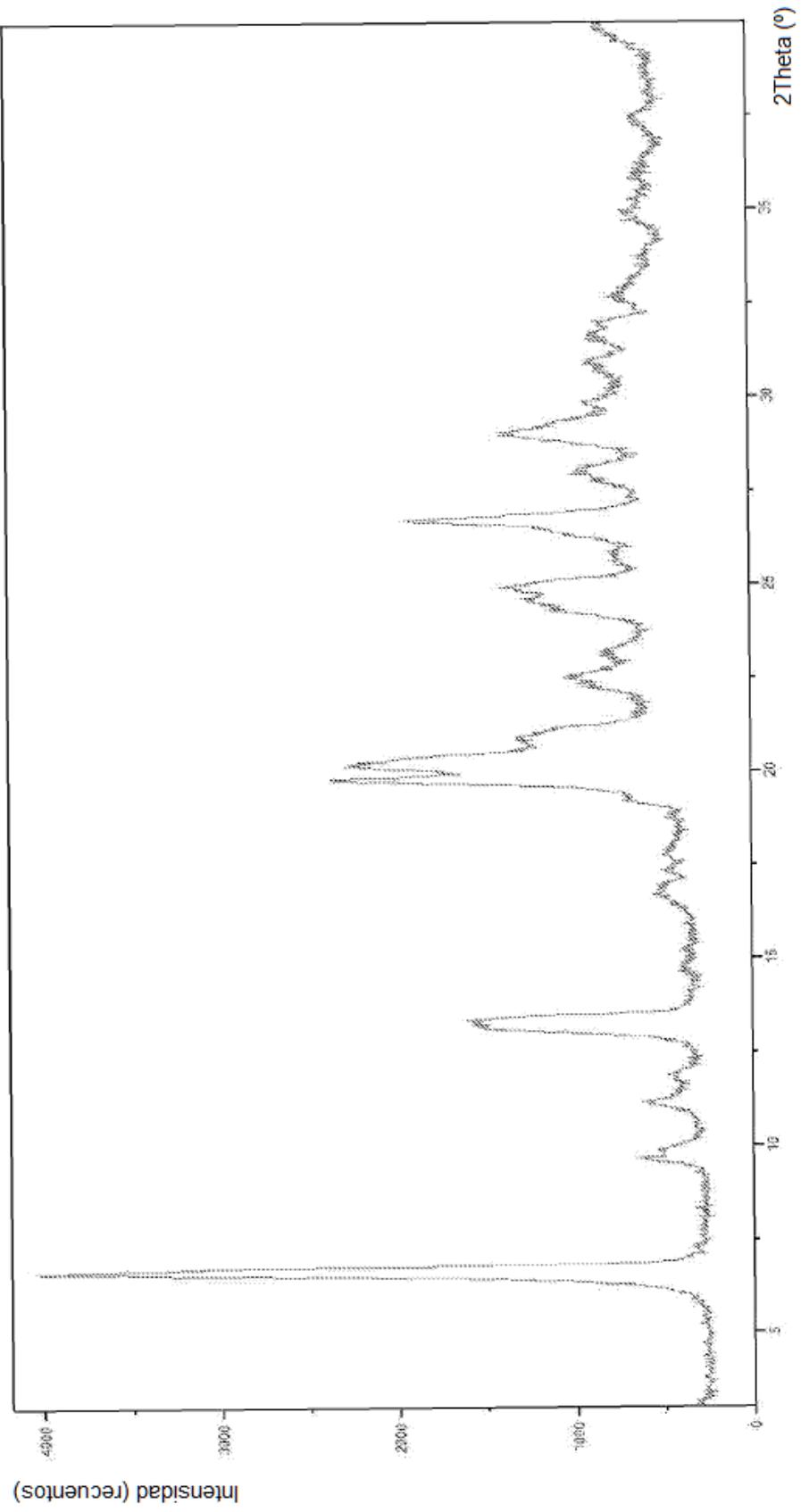


Figura 1

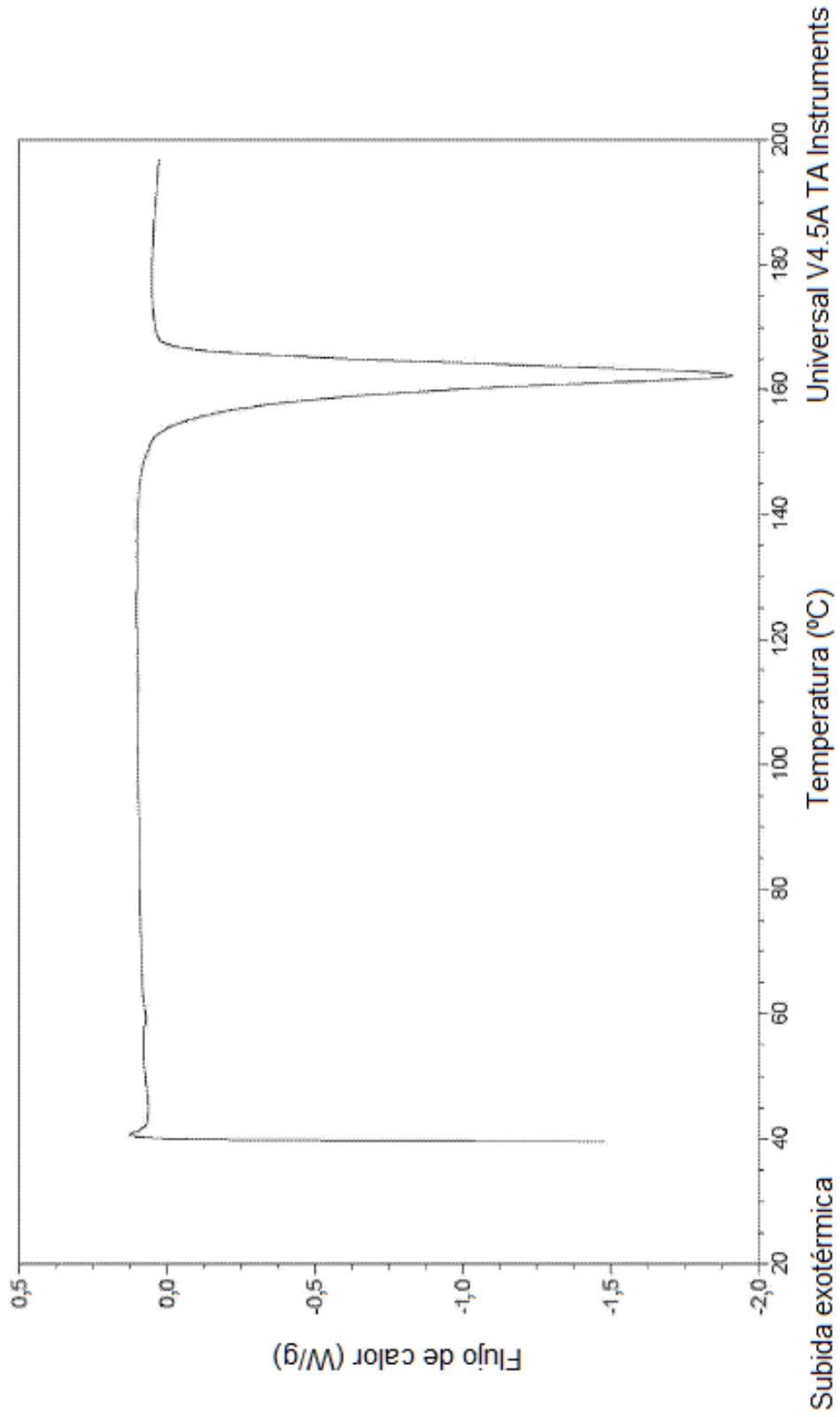


Figura 2

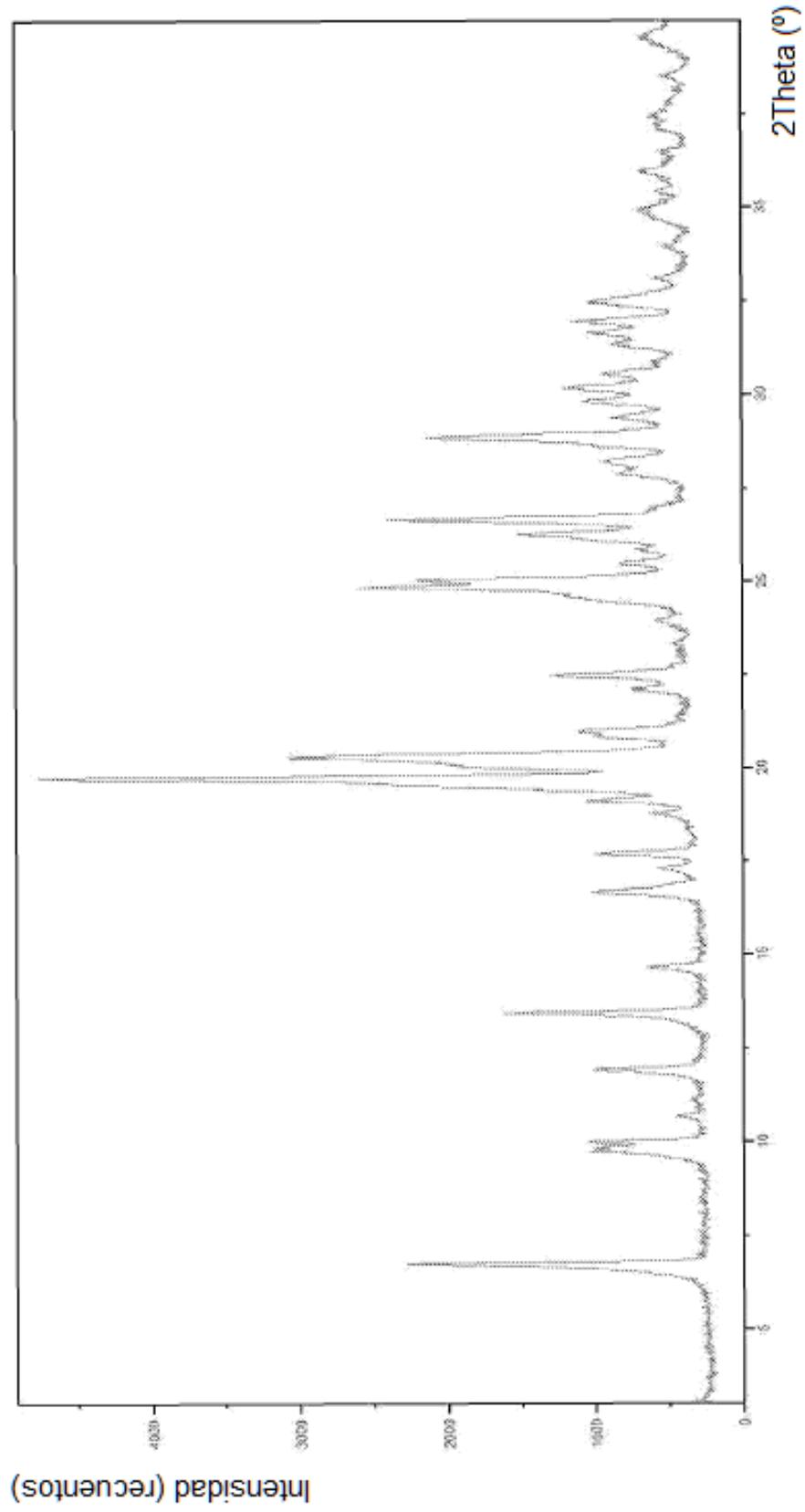


Figura 3

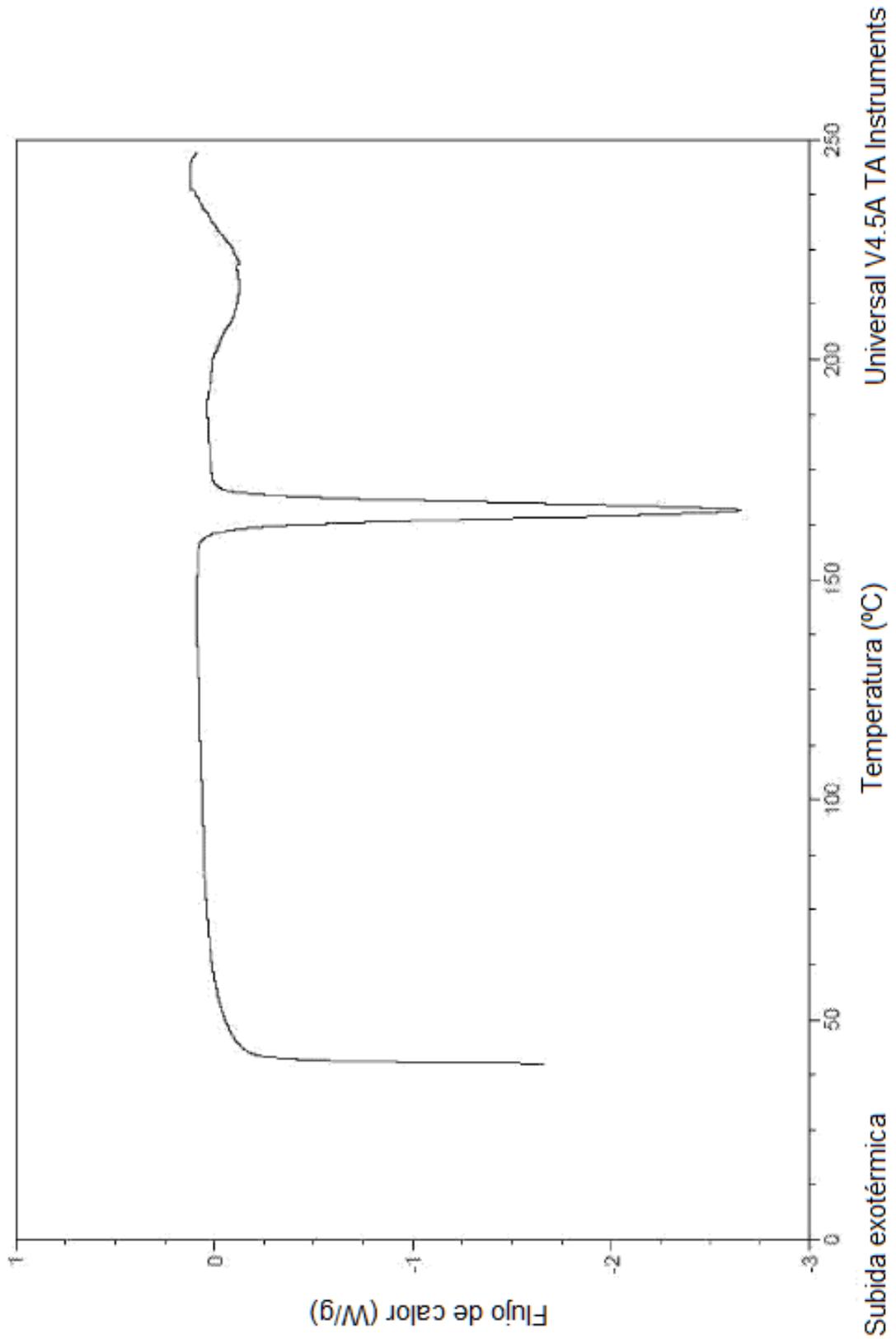


Figura 4

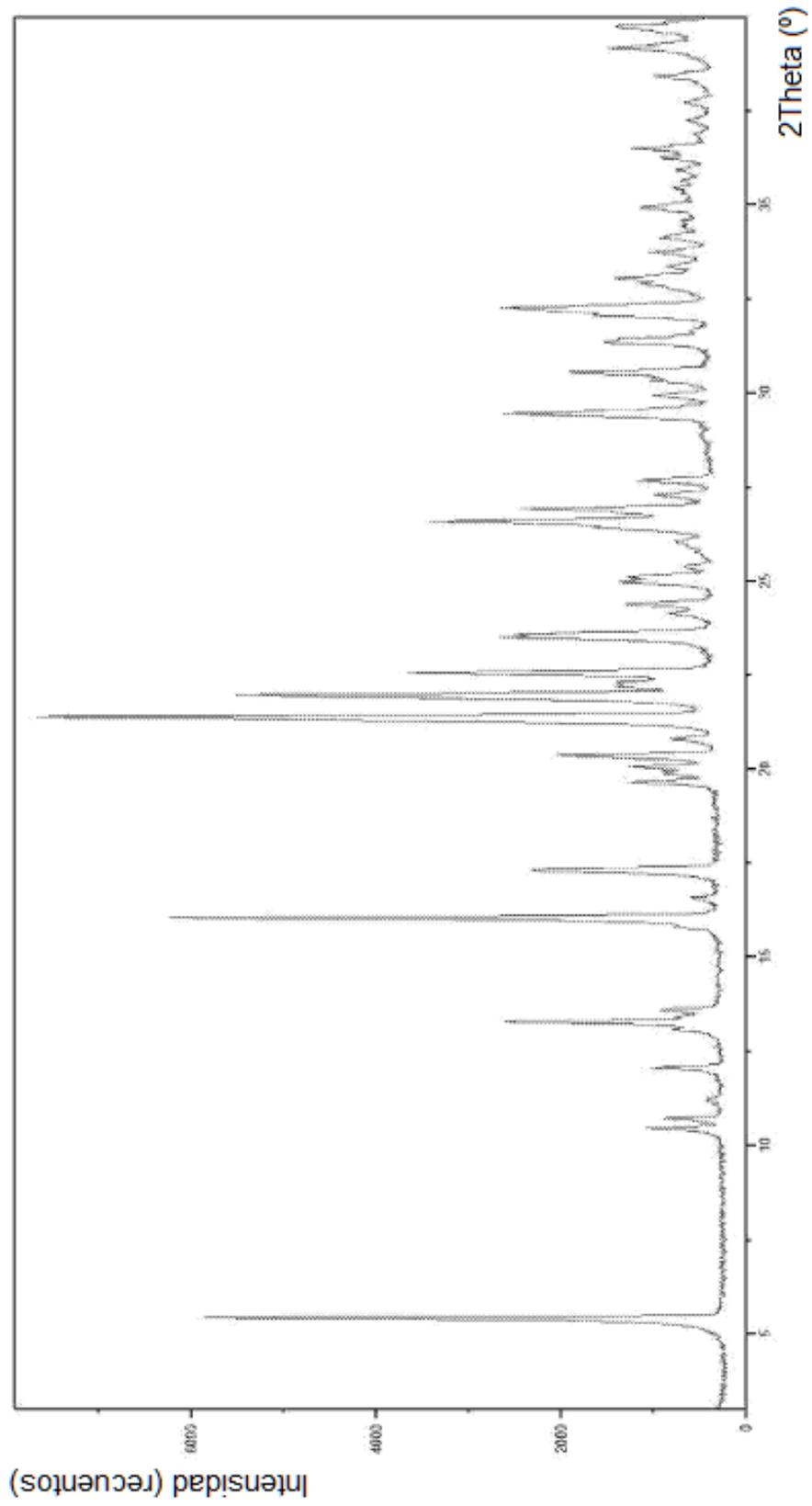


Figura 5

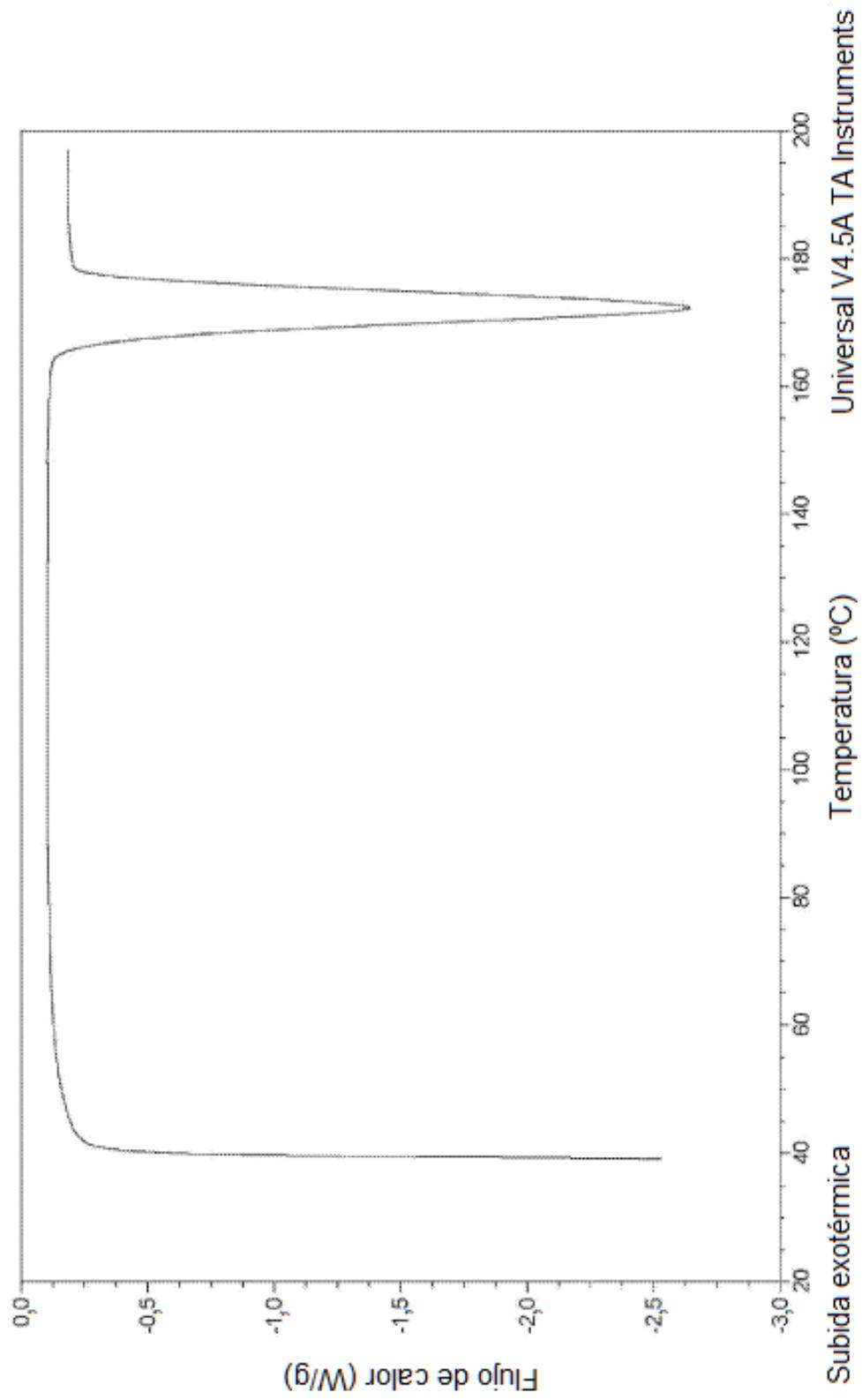


Figura 9

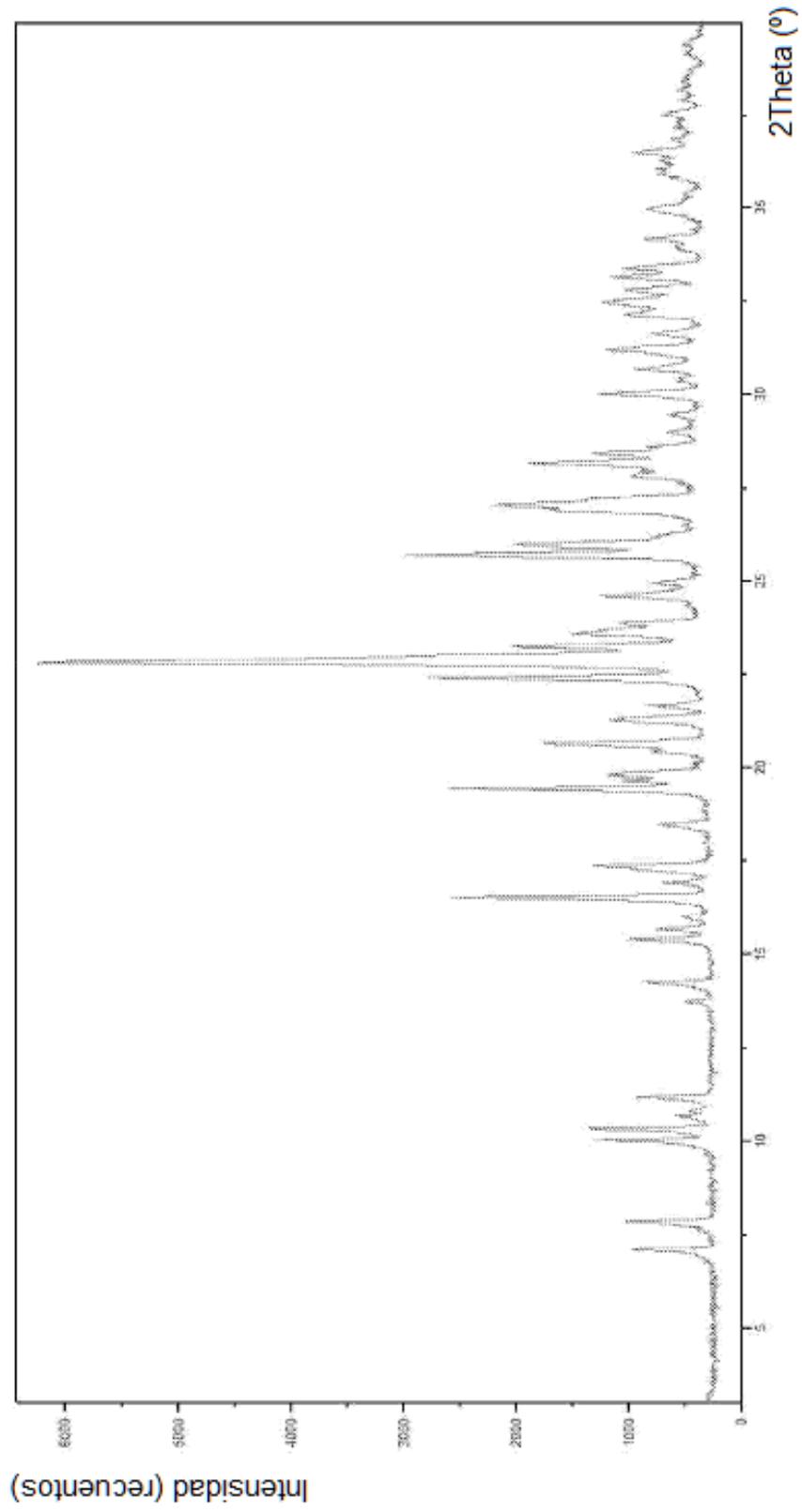


Figura 7

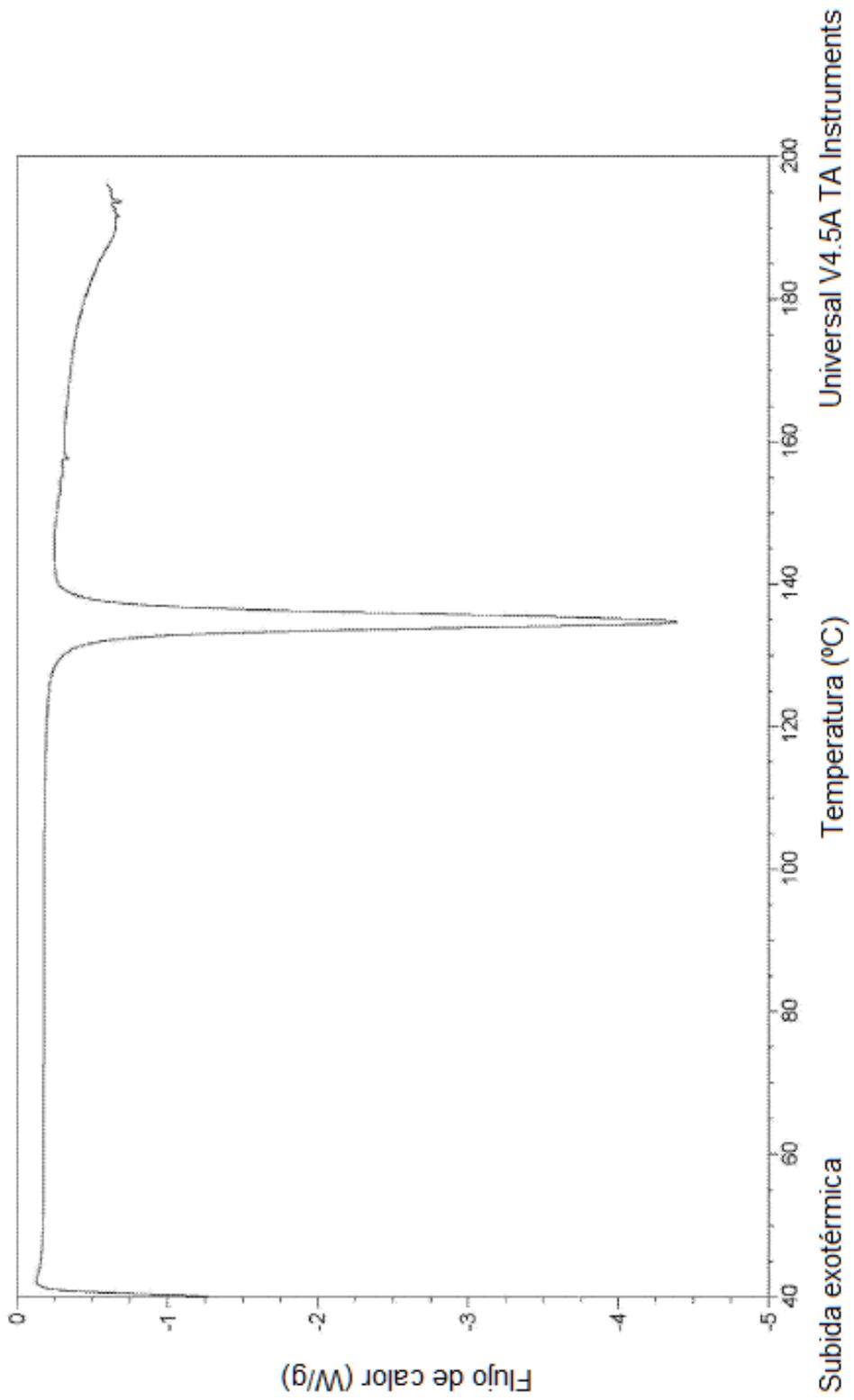
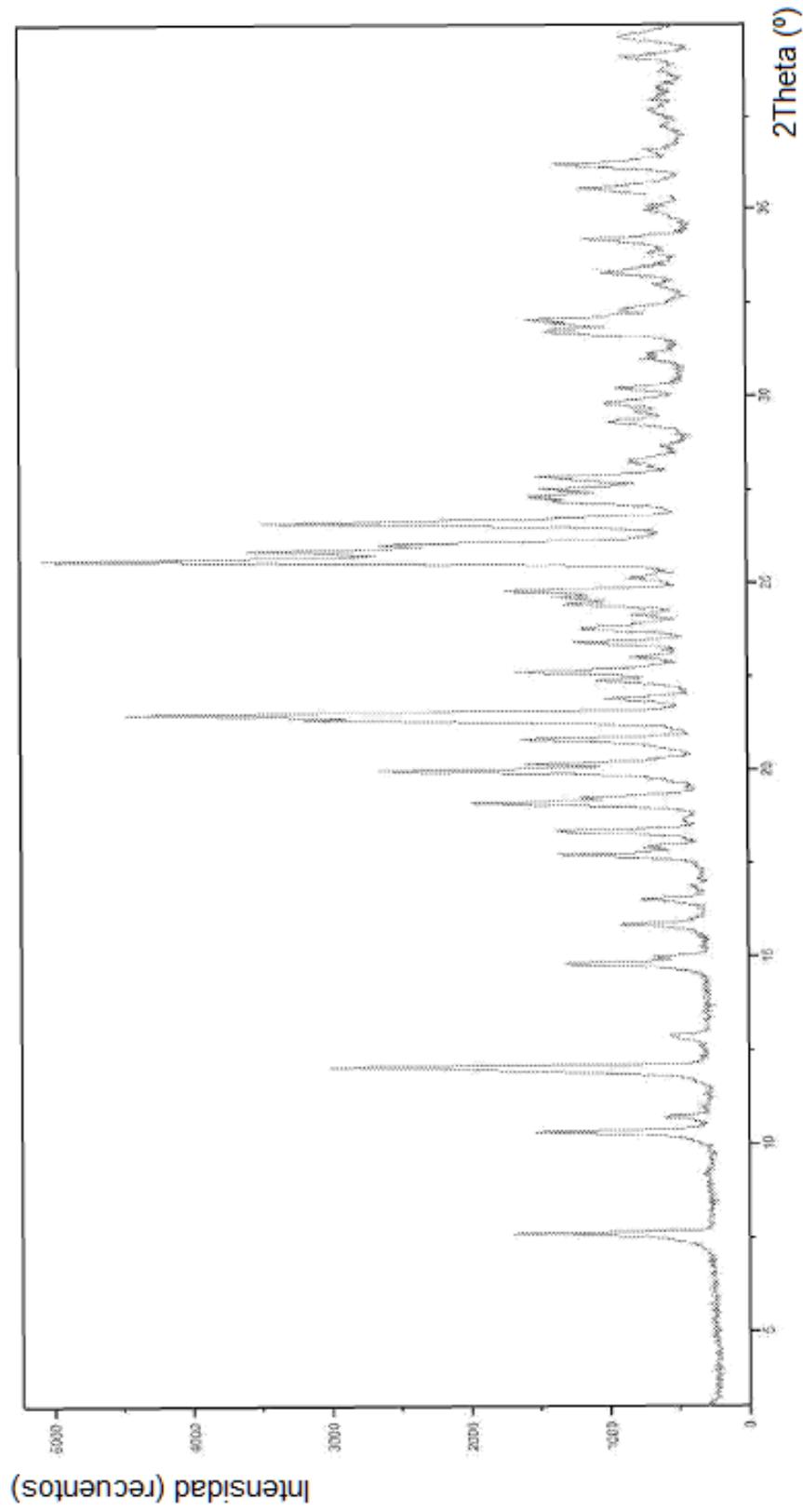


Figura 8



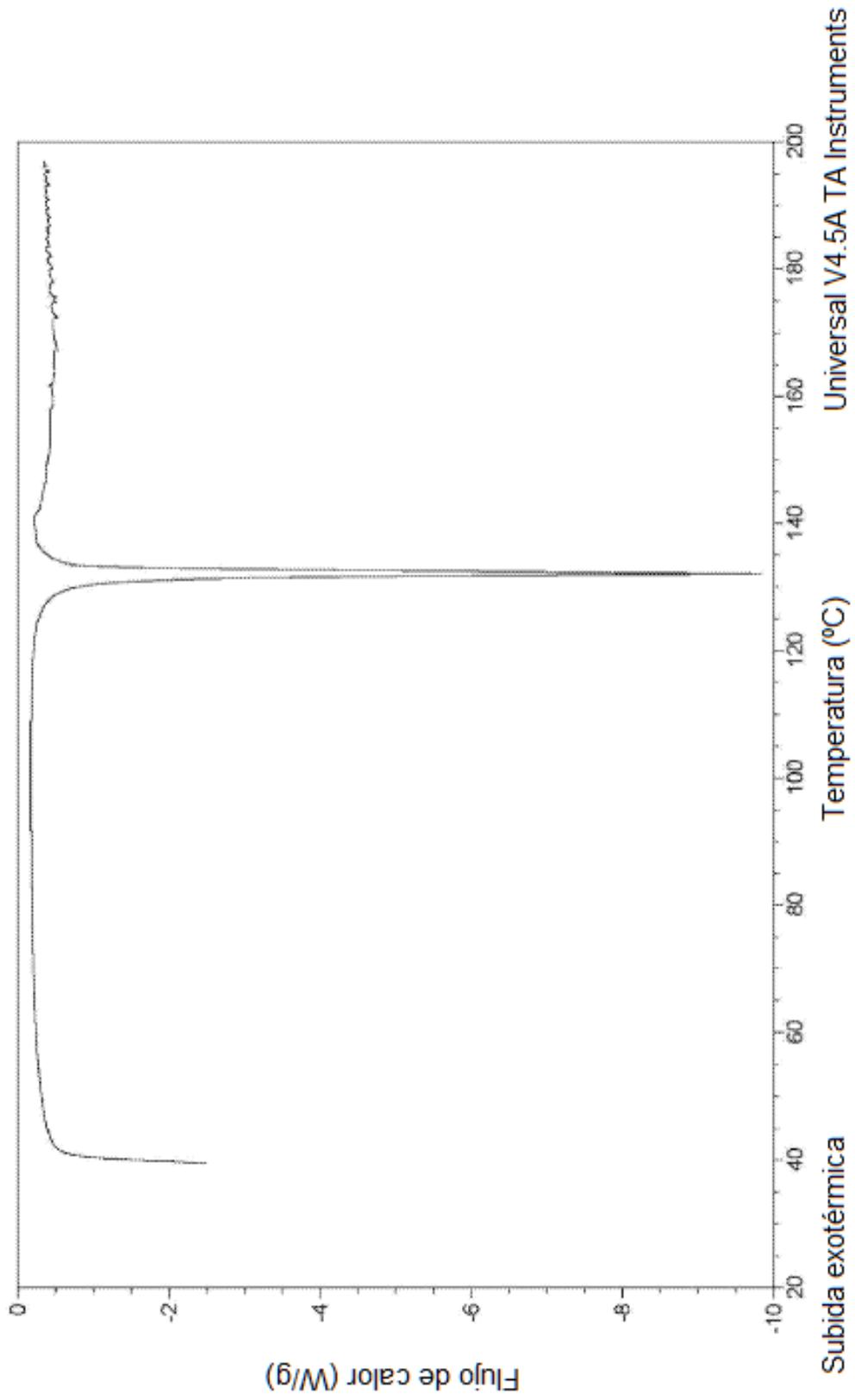


Figura 10

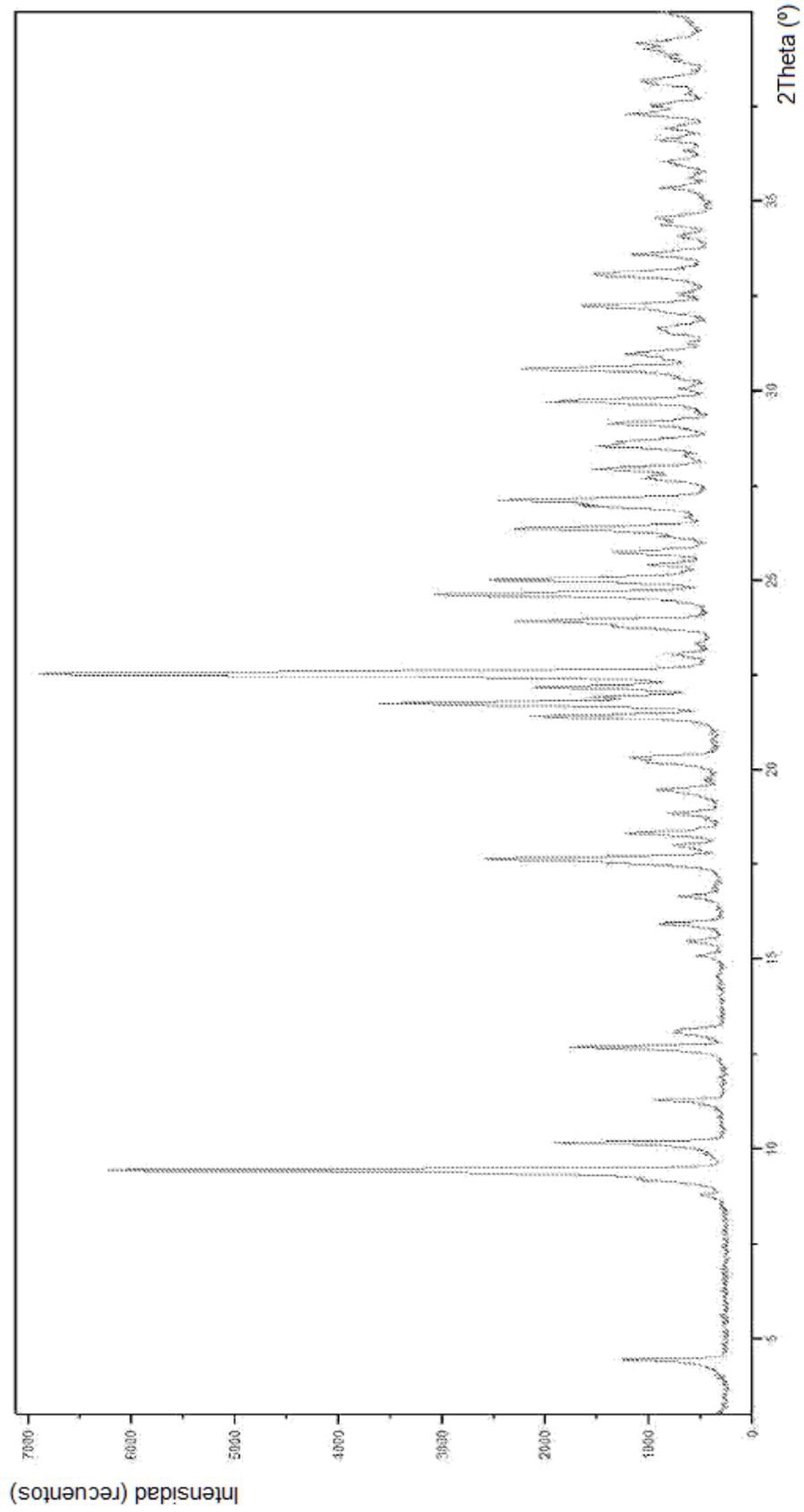


Figura 11

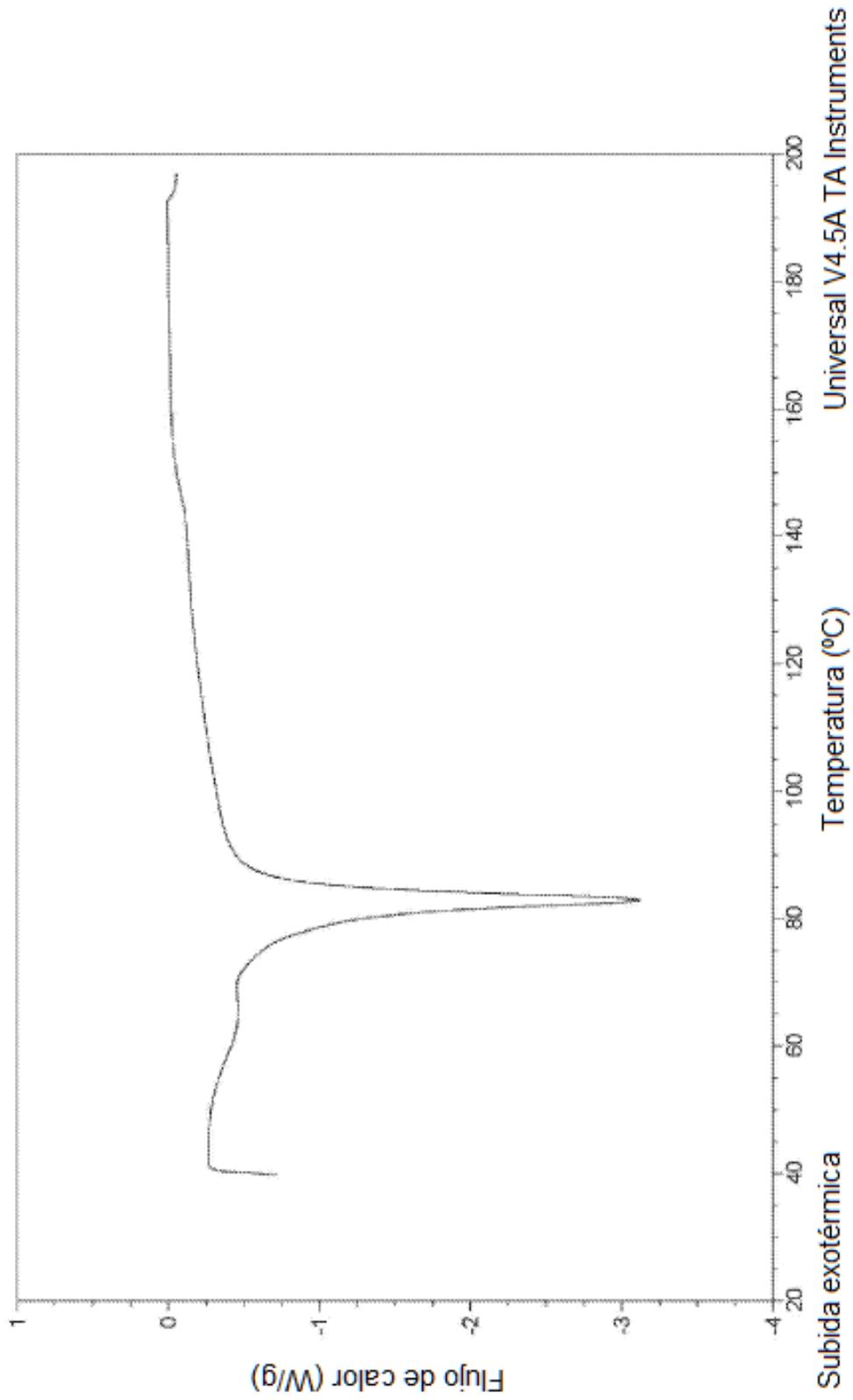


Figura 12