

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 007**

51 Int. Cl.:

C07C 233/00 (2006.01)

C07C 255/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2008 PCT/US2008/076066**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2009 WO09036206**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2008 E 08799476 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2205552**

54 Título: **Polimorfo cristalino de los moduladores selectivos de andrógenos (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida**

30 Prioridad:

11.09.2007 US 960012 P

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

24.04.2018

73 Titular/es:

**GTX, INC. (100.0%)
175 Toyota Plaza, 7th Floor
Memphis TN 38103, US**

72 Inventor/es:

**AHN, TAI;
DALTON, JAMES, T.;
DICKASON, DAVE;
HONG, DAVID y
BIRD, THOMAS, G.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 665 007 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

Polimorfo cristalino de los moduladores selectivos de andrógenos (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una forma cristalina de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida y a procedimientos de preparación de la misma.

Antecedentes de la invención

- 10 El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora transcripcional activada por ligandos que media en la inducción del desarrollo y función sexual masculina a través de su actividad con los andrógenos endógenos. Los andrógenos se conocen en general como las hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroides que se producen en el cuerpo por los testículos y la corteza de la glándula suprarrenal o que se pueden sintetizar en el laboratorio. Los esteroides androgénicos desempeñan un papel importante en muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas tales como la masa muscular y ósea, el crecimiento de la próstata, la espermatogénesis, y el patrón masculino de cabello (Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroides endógenos incluyen la testosterona y la dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el principal esteroide segregado por los testículos y es el principal andrógeno circulante que se encuentra en el plasma de los varones. La testosterona es convertida en DHT por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Se cree por lo tanto que la DHT sirve como mediador intracelular para la mayor parte de las acciones de los andrógenos (Zhou, et al., Molec. Endocrinol. 9:208-18 (1995)).
- 15 Otros andrógenos esteroides incluyen ésteres de testosterona, tales como los ésteres cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocarporato, enantato, y decanoato, y otros andrógenos sintéticos tales como 7-metil-nortestosterona ("MENT") y su éster acetato (Sundaram et al., "7 Alpha-Metil-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," Ann. Med., 25:199-205 (1993) ("Sundaram"). Debido a que el AR está implicado en el desarrollo y función sexual masculina, el AR es un posible objetivo para efectuar la anticoncepción masculina u otras formas de hormonoterapia sustitutiva. Moduladores selectivos del receptor de andrógenos para tratar la atrofia muscular están descritos en el documento US 2007/0161608 A1 (Dalton & Miller).

- 20 Se necesitan urgentemente nuevas estrategias innovadoras tanto a nivel de la ciencia básica como a nivel clínico para desarrollar compuestos que sean útiles para a) la anticoncepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de trastornos relacionados con las hormonas, por ejemplo trastornos asociados con el declive de andrógenos en el varón de edad avanzada (ADAM), tales como fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, caída del cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones del estado de ánimo y de la cognición y cáncer de próstata; c) el tratamiento de trastornos asociados con ADIF (disminución de andrógenos en la mujer), tales como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis,
- 25 alteraciones en la cognición y en el estado de ánimo, depresión, anemia, caída del cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; d) el tratamiento y/o la prevención de los trastornos de atrofia muscular aguda y/o crónica; e) la prevención y/o el tratamiento de trastornos del ojo seco; f) la terapia sustitutiva de andrógenos oral; y/o g) la disminución de la incidencia del cáncer de próstata y la interrupción o la causa de una regresión del cáncer de próstata.

- 30 Los polimorfos, solvatos y sales de diferentes fármacos han sido descritos en la literatura como impartidores de nuevas propiedades a los fármacos. Las moléculas de fármaco orgánicas pequeñas tienen tendencia a autoensamblarse en diferentes formas polimórficas dependiendo del entorno que dirige el autoensamblaje. Los efectos mediados por el calor y el disolvente pueden llevar también a cambios que transforman una forma polimórfica en otra.

- 35 La identificación de la forma polimórfica más estable en cada condición de interés y los procesos que llevan a cambios en la forma polimórfica es crucial para el diseño del procedimiento de fabricación del fármaco con el fin de asegurar que el producto final esté en su forma polimórfica preferida. Diferentes formas polimórficas de un ingrediente farmacéutico activo (API) puede llevar a cambios en la solubilidad, velocidad de disolución, farmacocinética del fármaco y finalmente en su biodisponibilidad y eficacia en los pacientes.

Sumario de la invención

- 40 La presente invención se refiere a una forma cristalina de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida y a procedimientos de preparación de la misma. Dichos compuestos son útiles por su actividad androgénica y anabólica. Las (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) útiles para la
- 45 preparación de medicamentos para el tratamiento de una variedad de trastornos relacionados con las hormonas, por ejemplo los trastornos asociados con el declive de andrógenos en el varón de edad avanzada (ADAM); tratamiento de trastornos asociados con el declive de andrógenos en la mujer (ADIF); tratamiento y/o prevención de la atrofia muscular crónica; como sustitutos de andrógenos orales y/u otras áreas de terapéutica clínica y/o de diagnóstico.

La presente invención proporciona una forma cristalina D del compuesto (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, caracterizada por:

5 a) un diagrama de difracción de rayos X en polvo que comprende picos únicos en los ángulos $^{\circ}2\theta$ (valor d en Å); de 4,4 (19,9), 8,5 (10,4), 8,8 (10,0), 11,3 (7,8), 12,7 (6,9), 13,8 (6,4), 14,4 (6,1), 14,6 (6,0), 15,1 (5,8), 16,1 (5,5), 16,6 (5,3), 16,9 (5,2), 18,0 (4,9), 18,7 (4,7), 19,0 (4,6), 19,4 (4,55), 20,8 (4,25), 22,1 (4,0), 22,7 (3,9), 23,1 (3,8), 23,4 (3,8), 24,7 (3,6), 24,9 (3,56), 25,3 (3,51), 27,8 (3,2), y 29,3 (3,0) cuando se obtiene con un ánodo de tubo Cu con radiación K-alfa; y

b) un punto de fusión de 130 °C.

10 La invención proporciona también una composición que comprende la forma cristalina D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida y un vehículo o diluyente apropiado.

15 En una realización esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de la forma cristalina D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, comprendiendo dicho procedimiento mezclar (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida amorfa en una mezcla de disolvente/antisolvente a una temperatura de 50 °C en condiciones que permiten la cristalización, obteniendo de este modo dicha forma cristalina, en donde dicha mezcla de disolvente/antisolvente es una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano.

20 En otra realización, la invención proporciona también un procedimiento para la preparación de la forma cristalina D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, comprendiendo dicho procedimiento calentar una muestra de los polimorfos A y/o B" de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida en presencia del polimorfo D a 110 °C.

25 En otra realización, la invención proporciona también un procedimiento para la preparación de la forma cristalina D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, comprendiendo dicho procedimiento "sembrar" una muestra de otros polimorfos de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida con una pequeña cantidad de D y conservar la muestra a 110 °C/0 % de humedad relativa durante 7 días o en agua a 50 °C durante 24 horas seguido por secado.

Breve descripción de los dibujos

El objetivo de la invención está particularmente indicado y claramente reivindicado en la parte final de la memoria descriptiva. La invención, junto con los objetivos, características, y ventajas de la misma, se puede entender mejor por referencia a la siguiente descripción detallada cuando se lee con los dibujos adjuntos, en los cuales:

30 La **Fig. 1** representa esquemáticamente la síntesis de mezclas racémicas del compuesto **1**.

La **Fig. 2** representa esquemáticamente la síntesis del enantiómero (S) del compuesto **S-1**.

La **Fig. 3** representa esquemáticamente la síntesis del enantiómero (R) del compuesto **R-1**.

35 Las **Fig. 4A - 4D** representan los diagramas XRPD para formas sólidas del compuesto **S-1**. **4A**-forma sólida A - lote P1 de compuesto **S-1**; **4B**-forma sólida A - lote P2 de compuesto **S-1**; **4C**-forma sólida A - lote P3 de compuesto **S-1**; **4D**-forma sólida B' - lote P4 de compuesto **S-1**.

Las **Fig. 5A - 5D** son espectros Raman de los lotes de muestra P1-P4 de compuesto **S-1**, respectivamente. La potencia del láser se fijó a 100 mW, a una resolución de 2 cm^{-1} .

40 Las **Fig. 6A- 6D** son espectros TG-FTIR de los lotes de muestra P1-P4 de compuesto **S-1**, respectivamente. Las condiciones incluyeron una operación a un intervalo de temperatura en el modo dinámico de 25 °C/10,0/250 °C, en una atmósfera de N_2 .

Las **Fig. 7A - 7D** son espectros DSC de los lotes de muestra P1-P4 de compuesto **S-1**, respectivamente. El asterisco indica un efecto de asentamiento, un artefacto de la maquinaria utilizado.

Las **Fig. 8A, 8B y 8C**, son micrografías de SEM (microscopio electrónico de barrido) de los lotes de muestra P1, P2 y P4 de compuesto S-1, respectivamente.

45 Las **Fig. 9A, 9B y 9C**, son espectros de sorción dinámica de vapor (DVS) de los lotes de muestra, P1, P2, y P4 de compuesto **S-1**, respectivamente. **9A** es una DVS de la forma A. **9B** es una DVS de la forma A. **9C** es una DVS de la forma B'.

50 La **Fig. 10** ilustra los espectros XRPD del compuesto obtenidos después de variar la concentración de S-1 en disolventes dados, variando los disolventes, o una combinación de estos. **A** ilustra los espectros XRPD del compuesto **S-1**, Forma A, suspendido en *n*-heptano, 108 mg/2,0 mL. **B** ilustra los espectros XRPD del compuesto **S-1**, Forma B', suspendido en acetato de etilo +*n*-heptano 1:2 (v/v), 81 mg/1,7 mL. **C** ilustra los espectros XRPD del

compuesto **S-1**, Forma B' suspendido en acetato de etilo +*n*-pentano 1:2 (v/v), 101 mg/1,0 mL. **D** ilustra los espectros XRPD del compuesto **S-1** Forma A, suspendido en acetato de etilo +*n*-pentano 1:2 (v/v), 128 mg /2,0 mL. **E** ilustra los espectros XRPD del compuesto **S-1** Forma A, suspendido en acetato de etilo +*n*-pentano 1:2 (v/v), 112 mg /2,0 mL. **F** ilustra los espectros XRPD del compuesto **S-1** Forma A, suspendido en acetato de metilo +*n*-pentano 1:2 (v/v), 126 mg /2,0 mL.

La **Fig. 11** muestra el diagrama XRPD que representa los resultados de los experimentos de difusión de vapor realizados con el compuesto **S-1**. **A** ilustra los espectros XRPD de compuesto **S-1** en tolueno y *n*-hexano a 23 °C durante 2 días. **B** muestra los espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenidos en la Fig. 11A. **C** ilustra los espectros XRPD obtenidos para el compuesto **S-1** en ácido acético y agua a 23 °C durante 7 días. **D** muestra los espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenidos en la Fig. 11B.

La **Fig. 12** muestra el diagrama XRPD que representa los resultados del experimento de evaporación en donde las soluciones de compuestos se secaron a temperatura ambiente (flujo de N₂ seco) sin agitación. **12A** ilustra el diagrama XRPD obtenido del compuesto **S-1** (lote P1) en solución de acetato de etilo. **12B** ilustra los espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenido en la Fig. 12A. **12C** ilustra el diagrama XRPD obtenido del compuesto **S-1** (lote P1) en THF, para proporcionar la forma C. **12D** ilustra los diagramas XRPD de una mezcla de la forma A (rojo, superior) y de la forma C (azul, inferior), presentadas en la Fig. 12C.

La **Fig. 13** muestra los espectros XRPD que representan los resultados del experimento de recristalización en solución en donde el compuesto **S-1** se disolvió en diferentes sistemas de disolventes a temperatura ambiente y se enfrió a +5 °C o a -20 °C. **13A** ilustra los espectros XRPD obtenidos del compuesto **S-1** (lote P1) en acetato de etilo+*n*-heptano 1:1 (v/v). **13B** muestra los espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenidos en la Fig. 13A. **13C** ilustra los espectros XRPD obtenidos del compuesto **S-1** (lote P1) en acetonitrilo+tolueno 1:3 v/v. **13D** muestra espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenidos en la Fig. 13B.

La **Fig. 14** muestra los espectros XRPD que representan los resultados del experimento de secado por congelación. **14A** ilustra los espectros XRPD obtenidos del compuesto **S-1** (lote P-1) en 1-4-dioxano y enfriado a -50 °C. **14B** muestra espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenidos en la Fig. 14A.

La **Fig. 15** ilustra un termograma de DSC que representa los resultados de un experimento de secado cuando el compuesto **S-1** (lote P4) se secó durante la noche en una atmósfera de N₂ seco. El asterisco indica un efecto de asentamiento, un artefacto de la maquinaria utilizado.

La **Fig. 16** ilustra los espectros XRPD que representan los resultados de experimentos de estabilidad relativa en donde los experimentos de suspensión se llevaron a cabo con mezclas de lotes de **S-1**. **16A** ilustra los espectros XRPD obtenidos de una mezcla de lotes de compuesto S-1 (P1, P18, P24, P30, P37 y P38, todos los lotes tienen características de XRPD de la Forma A) en acetato de etilo+*n*-heptano 1:2 (v/v) 130 mg/2,0 mL. **16B** muestra espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenidos en la Fig. 16A. **16C** ilustra los espectros XRPD obtenidos de una mezcla de lotes de compuesto **S-1** (P1 y P52 donde el lote P1 es Forma A y el P52 es Forma A+C) en acetato de etilo+*n*-heptano 1:2 (v/v); (81+64) mg/2,0 mL. **16D** muestra espectros superpuestos de XRPD del lote P1 (Forma A) y de XRPD obtenidos en la Fig. 16B.

La **Fig. 17** proporciona un termograma DSC y un diagrama XRPD, que representan los resultados de sorción de vapor de agua donde S-1 (lote P1) se conservó en un tubo de vidrio con 96 % h.r. (humedad relativa) a temperatura ambiente. **17A** ilustra los resultados de DSC obtenidos para el compuesto S-1 lote P1 sin disolvente después de 11 semanas. **17B** ilustra el XRPD del compuesto S-1 lote P1 (Forma A) en agua después de 19 h a 37 °C, dando como resultado la formación de la forma B'. **17C** ilustra el XRPD del compuesto S-1 lote P1 (forma A) en ácido acético+agua 1:2 (v/v) después de 20 h a 23 °C. **17D** muestra un termograma DSC del calentamiento de una muestra de forma A (negro), enfriamiento de la muestra después de fusión (gris) y nuevo calentamiento de la muestra (blanco). Las velocidades de calentamiento fueron de 10 °C/min mientras que la velocidad de enfriamiento fue de 1 °C/min. El calentamiento de la forma A más allá de la temperatura de fusión produce B" que no se vuelve a convertir en A ni siquiera cuando la muestra se enfría de nuevo a temperatura ambiente. **17E-** determinaciones de DSC a 1 °C/min de la forma A (gris), B" (negro), mezcla de A y D (blanco) y mezcla de B" y D (gris oscuro). A y B" pueden sufrir cristalización a D, pero solo en presencia de D que actúa como semillas de cristalización. **17F-** gráficos de DSC para la forma A conservada a temperatura ambiente/100 % HR durante 7 días (gris claro), 50 °C/0 % HR durante 7 días (gris oscuro), y 50 °C/75 % HR durante 6 horas (blanco) junto con el gráfico de DSC de la muestra original (negro). **17G-** (a) gráficos de DSC del polimorfo A sembrado con la forma D y conservado a 50 °C/75 % HR. (b) gráficos de DSC de la forma A sembrada con la forma D y conservada a 50 °C en agua.

La **Fig. 18** ilustra diagramas XRPD de espectros superpuestos de XRPD de la forma A (superior) y de la forma D (inferior) del compuesto S-1.

La **Fig. 19** ilustra termogramas de DSC de las formas A y D.

Fig. 20 gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) del solvato de tolueno (rojo) y de la forma D (negro).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X en polvo que comprende picos únicos en los ángulos $^{\circ}2\theta$ (valor *d* en Å); de 4,4 (19,9), 8,5 (10,4), 8,8 (10,0), 11,3 (7,8), 12,7 (6,9), 13,8 (6,4), 14,4 (6,1), 14,6 (6,0), 15,1 (5,8), 16,1 (5,5), 16,6 (5,3), 16,9 (5,2), 18,0 (4,9), 18,7 (4,7), 19,0 (4,6), 19,4 (4,55), 20,8 (4,25), 22,1 (4,0), 22,7 (3,9), 23,1 (3,8), 23,4 (3,8), 24,7 (3,6), 24,9 (3,56), 25,3 (3,51), 27,8 (3,2), y 29,3 (3,0) cuando se obtiene con ánodo de tubo de Cu con una radiación K-alfa, y un punto de fusión de 130 °C, y procedimientos de preparación de la misma. Esta invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, y sus usos.

Las (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida son agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA), que demuestran actividad androgénica y anabólica. En algunas realizaciones, las metilpropanamidas como se describen en la presente memoria son moduladores del receptor de andrógenos (SARM), que en algunas realizaciones son útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos relacionados con las hormonas, por ejemplo trastornos asociados con el declive de andrógenos en el varón de edad avanzada (ADAM), tales como fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida del cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia de próstata benigna, alteraciones de la cognición y del estado de ánimo y cáncer de próstata; tratamiento de trastornos asociados con el declive de andrógenos en la mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y en el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida del cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; tratamiento y/o prevención de la atrofia muscular crónica; terapia sustitutiva de andrógenos orales y/u otras áreas de terapéutica clínica y/o de diagnóstico.

Se divulgan formas sólidas polimórficas de los compuestos (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida. En una realización el término "polimorfo" se refiere a una forma específica de los compuestos SARM de esta invención, por ejemplo, los polimorfos pueden representar formas cristalinas que pueden variar en propiedades físicas farmacéuticamente relevantes entre una forma y otra, por ejemplo, en diferentes condiciones de cristalización, condiciones ambientales, actividad higroscópica de los compuestos, etc.

Por lo tanto, se divulgan formas cristalinas del compuesto anhidro (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, incluyendo una forma cristalina del compuesto anhidro (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida.

Una forma cristalina divulgada de (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (compuesto **S-1**), se caracteriza por:

a. un diagrama de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos $^{\circ}2\theta$ (valor *d* en Å) de aproximadamente 5,6 (15,9), 7,5 (11,8), 8,6 (10,3), 9,9 (8,9), 12,4 (7,1), 15,0 (5,9), 16,7 (5,3), 17,3 (5,1), 18,0 (4,9), 18,5 (4,8), 19,3 (4,6), 19,8 (4,5), 20,6 (4,3), 21,8 (4,1), 22,3 (4,0), 23,4 (3,8), 23,9 (3,7), 24,6 (3,6), 24,9 (3,6), 25,4 (3,5), 26,0 (3,4), 26,5 (3,4), 27,8 (3,2); y

b. un punto de fusión de 80 °C.

Dicha forma cristalina del compuesto **S-1**, que tiene todas o parte de las características listadas en (a) y (b) inmediatamente antes, se denomina en la presente memoria forma cristalina A. La solubilidad de la forma A en agua está entre 20-30 mg/L a 22 °C, o entre 23-27 mg/L a 22 °C.

Se divulga también una forma cristalina de una (*R*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (compuesto **R-1**), en donde dicha forma cristalina se obtiene por métodos similares al del isómero **S**, descrito en la presente memoria. Dicha forma cristalina del compuesto **R-1**, está relacionada estructuralmente y/o posee características similares a las del compuesto **S-1**.

Se divulga también un compuesto paracristalino (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida.

La forma paracristalina de (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (compuesto **S-1**) se caracteriza por:

a. un diagrama de difracción de rayos X en polvo que presenta un halo ancho con dos picos armónicos entre 15-25 $^{\circ}2\theta$ y

b. un punto de transición vítrea de 55 °C.

Dicha forma paracristalina del compuesto **S-1**, que tiene todas o parte de las características listadas en (a) y (b) se

denomina en la presente memoria forma paracristalina B'.

5 El término "paracristalino" se refiere al estado del material que presenta un orden de corto alcance sin orden de largo alcance tal como los cristales líquidos u otro tipo de estructuras lamelares. La forma paracristalina puede ser un cristal líquido. La forma B' del compuesto S-1 puede ser paracristalina. La forma A de **S-1** se puede convertir totalmente o en parte en la forma paracristalina B' de **S-1**.

La solubilidad de la forma B' en agua está entre 20-30 mg/L a 22 °C, o entre 23-27 mg/L a 22 °C.

Se divulga también la forma paracristalina B" de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, caracterizada por:

10 a. un diagrama de difracción de rayos X en polvo que presenta un halo ancho con dos picos armónicos entre 15-25 °2θ y

b. un punto de transición vítrea de 55 °C.

Se divulga también una forma cristalina C de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, caracterizada por:

15 a. un diagrama de difracción de rayos X en polvo que comprende picos únicos en los ángulos °2θ (valor d en Å) de 6,9 (12,8), 9,5 (9,3), 13,5 (6,6), 16,0 (5,6), 22,8 (3,9).

La forma cristalina C del compuesto **S-1** se puede obtener como una mezcla de la forma A y C, evaporando A desde THF.

La presente invención proporciona una forma cristalina D de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida caracterizada por:

20 a. un diagrama de difracción de rayos X en polvo que comprende picos únicos en los ángulos °2θ (valor d en Å) de 4,4 (19,9), 8,5 (10,4), 8,8 (10,0), 11,3 (7,8), 12,7 (6,9), 13,8 (6,4), 14,4 (6,1), 14,6 (6,0), 15,1 (5,8), 16,1 (5,5), 16,6 (5,3), 16,9 (5,2), 18,0 (4,9), 18,7 (4,7), 19,0 (4,6), 19,4 (4,55), 20,8 (4,25), 22,1 (4,0), 22,7 (3,9), 23,1 (3,8), 23,4 (3,8), 24,7 (3,6), 24,9 (3,56), 25,3 (3,51), 27,8 (3,2), y 29,3 (3,0) cuando se obtienen con un ánodo de tubo de Cu con radiación K-alfa; y,

25 b. un punto de fusión de 130 °C.

La forma cristalina D del compuesto **S-1** es estable a 50 °C/75 % HR (humedad relativa) así como en otras condiciones ambiente/75 % HR, ambiente/100 % HR, 30 °C/75 % HR y 50 °C/0 % HR.

Las características de las diferentes formas sólidas de S-1 se presentan en el ejemplo 2 y en las figuras 4-20.

30 Las formas sólidas de esta invención se pueden analizar por cualquier método conocido en la técnica por ejemplo difracción de rayos X en polvo. El análisis de las formas sólidas de esta invención puede utilizar otros métodos tales como espectroscopía Raman, TG-FTIR (termo gravimétrico-infrarrojos con transformada de Fourier), FT-Raman (transformada de Fourier-Raman), DSC (calorimetría diferencial de barrido), DVS (sorción dinámica de vapor) o SEM (microscopía electrónica de barrido).

35 En una realización, la forma cristalina D puede estar presente en una mezcla polimórfica que comprende las formas cristalinas A, B' y D en una relación entre 5:5:90 a 10:10:80, respectivamente, o en una relación entre aproximadamente 10:10:80 a 10:15:75, o en una relación entre 2:3:95 a 3:7:90, o en una relación entre 10:15:75 a 15:20:65, o en una relación entre 10:20:70 a 20:20:60, respectivamente.

40 En una realización, la forma cristalina D puede estar presente en una mezcla polimórfica que comprende las formas cristalinas A y D en una relación de entre 2:98 a 5:95, o en una relación de entre 5:95 a 10:90, o en una relación de entre 10:90 a 15:85, o en una relación de entre 15:85 a 20:80, o en una relación de 50:50, respectivamente.

En una realización, la forma cristalina D puede estar presente en una mezcla polimórfica que comprende las formas cristalinas B' y D en una relación de entre 2:98 a 5:95, o en una relación de entre 5:95 a 10:90, o en una relación de entre 10:90 a 15:85, o en una relación de entre 15:85 a 20:80, o en una relación de 50:50, respectivamente.

45 En una realización una muestra de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida puede comprender una mezcla de formas sólidas A, B', B", C y D. El porcentaje de varias formas sólidas en una muestra se puede determinar realizando una DSC (calorimetría diferencial de barrido) modulada a una velocidad de calentamiento de 3 °C/min desde 10 °C hasta 130 °C, seguido por integración lineal de las formas sólidas para obtener la entalpía de cada una.

50 En una realización esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de una forma cristalina D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida que comprende disolver (R) o

(S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida amorfa en una mezcla de disolvente/antidisolvente a una temperatura de 50 °C en condiciones que permiten la cristalización, obteniendo de este modo la forma cristalina, en donde la mezcla de disolvente/antidisolvente es una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano.

- 5 Se divulga un procedimiento para la preparación de una forma cristalina A de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida que comprende disolver la (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida amorfa en al menos un disolvente orgánico a una temperatura de entre -20 °C a +30 °C en condiciones que permitan la cristalización, obteniendo de este modo la forma cristalina.

10 La forma A de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (compuesto S-1) se puede preparar por cristalización en un disolvente orgánico que comprende una mezcla de disolventes. La mezcla puede comprender dos disolventes en una relación 1:2 v/v, o en una relación 1:3 v/v o en una relación 1:4 v/v, respectivamente. La mezcla puede comprender formiato de etilo y pentano en una relación 1:2 v/v, respectivamente. La mezcla puede comprender acetato de metilo y pentano en una relación 1:2 v/v, respectivamente. La mezcla puede comprender acetato de etilo y *n*-hexano, o la mezcla puede comprender tolueno y *n*-hexano, o diclorometano y *n*-hexano, o la mezcla puede comprender ácido acético y agua en una relación 1:2 v/v. La forma A se puede preparar por cristalización en una mezcla de disolvente/antidisolvente a temperatura ambiente. Acetato de etilo, etanol, diclorometano o acetonitrilo pueden ser los disolventes y *n*-hexano, *n*-pentano, *n*-heptano y ciclohexano etc. se pueden utilizar como antidisolventes. Las relaciones de disolvente/antidisolvente pueden estar entre 1:2 y 1:3.

20 La forma cristalina A del compuesto **S-1** se puede preparar formando una suspensión de una forma paracristalina de compuesto de la fórmula **S-1** en una mezcla de disolvente/antidisolvente. La forma sólida A se puede preparar formando una suspensión de una forma paracristalina de compuesto de la fórmula **S-1** en mezcla de acetato de etilo y heptano en una relación 1:2 v/v, respectivamente, o formando una suspensión de una forma paracristalina de compuesto de la fórmula **S-1** en una mezcla de acetato de etilo y pentano en una relación 1:2 v/v, respectivamente, o formando una suspensión de la forma B' en una mezcla de disolvente/antidisolvente a concentraciones por encima del límite de saturación a 23 °C durante varias horas seguido por secado para obtener la forma A.

25 En otra realización de la presente invención, se prepara la forma D de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (compuesto S-1) por cristalización en una mezcla de disolvente/antidisolvente a 50 °C utilizando acetato de etilo y ciclohexano como el disolvente y antidisolvente, respectivamente. En otra realización, la forma D se prepara a partir de otras formas polimórficas "sembrando" la muestra con una pequeña cantidad de D y conservándola a 110 °C/0 % HR durante 7 días o a 50 °C en agua durante 24 horas seguido por secado. En otra realización, el calentamiento de las formas A y/o B" a 110 °C en presencia de D hace que las formas A y B" se reordenen en la forma D. En otra realización, la forma D en presencia de humedad actúa como semilla para el proceso de cristalización y dirige la transformación de las formas A y B' en D.

30 La Figura **17G** muestra la evolución en el tiempo del polimorfo A sembrado con una pequeña cantidad de D a 50 °C/75 % HR. La cantidad de polimorfo D añadida inicialmente a la muestra es muy pequeña y no es detectable por la DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Después de 24 horas, la mayor parte del polimorfo forma A ha sido convertida en B' pero una pequeña cantidad de muestra ha sido convertida también en D y la cantidad de muestra en D aumenta con el tiempo. El procedimiento de transformación se acelera en la Figura 17G al conservar la muestra en agua a 50 °C. La forma A se ha convertido tanto en B' como en D después de 6 horas, pero la muestra está predominantemente en la forma D a las 24 horas.

35 Se divulga también un procedimiento para la preparación de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida paracristalina que comprende agitar una suspensión de una forma cristalina de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida en agua a una temperatura ambiente de aproximadamente 20-30 °C durante al menos 0,5 horas, para obtener un compuesto paracristalino.

40 Se divulga también un procedimiento para la preparación de la forma paracristalina B' de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida que comprende agitar una suspensión de una forma cristalina de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida en agua a una temperatura ambiente de aproximadamente 20-30 °C durante al menos 0,5 horas, para obtener un compuesto paracristalino.

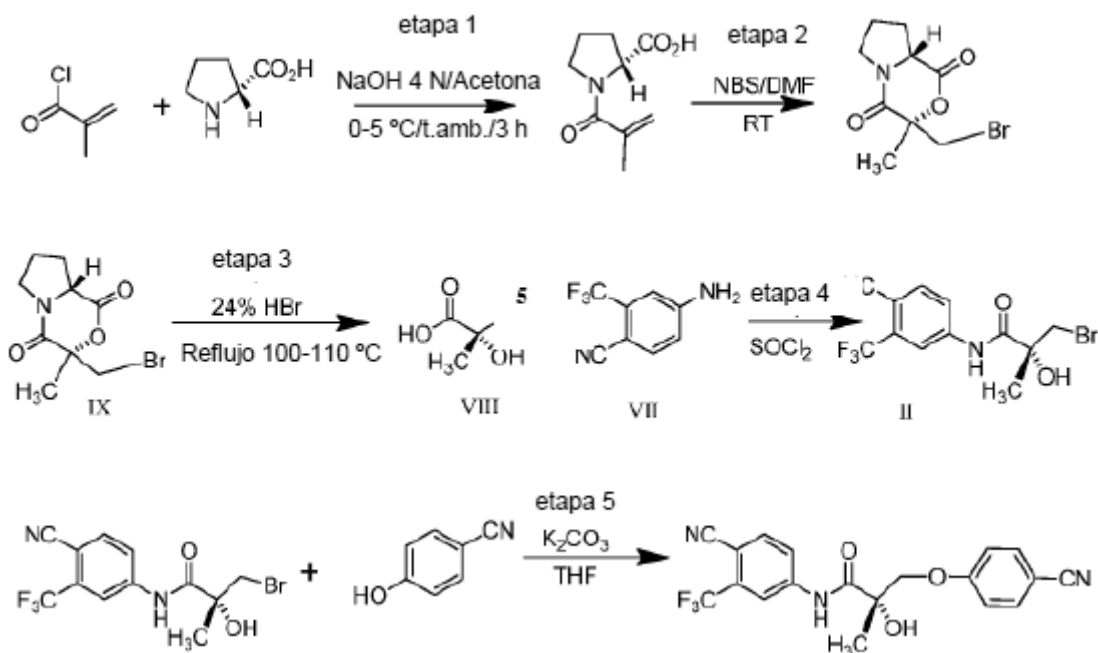
45 Se divulga además un procedimiento para la preparación de la forma paracristalina B' de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida que comprende agitar una suspensión de una forma cristalina A de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida en agua a una temperatura ambiente de 20-30 °C durante al menos 0,5 horas, para obtener un compuesto paracristalino. La forma paracristalina B' se puede preparar agitando una suspensión de la forma cristalina A a 50 °C en agua durante 24 h, o agitando una suspensión de la forma cristalina A a 37 °C durante la noche para obtener la forma paracristalina B'.

- 5 La forma sólida B' de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se puede preparar conservando la forma sólida A a 40 °C y 75 % de humedad relativa (h.r.) durante 1-2 h, o a 40 °C y 75 % h.r. durante 2-4 h, o a 40 °C y 75 % h.r. durante 4-10 h, o a 40 °C y 75 % h.r. durante 10-15 h, o a 40 °C y 75 % h.r. durante 15-24 h, o a 40 °C y 75 % h.r. durante 24 h, o conservando la forma sólida A a 40 °C y 75 % h.r. durante 30 días.
- La forma sólida B' de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se puede preparar conservando la forma sólida A a 40 °C y 75 % de humedad relativa (h.r.), o a un intervalo de temperatura de 30-40 °C y un intervalo de humedad relativa de 50-75 %, o a un intervalo de temperatura de 40-50 °C y una humedad relativa de 60-80 %, o a un intervalo de temperatura de 40-50 °C y una humedad relativa de 60-80 %.
- 10 La forma B' se puede considerar como una forma cristalina líquida liotrópica debido a su formación mediada por el disolvente.
- La forma cristalina líquida B" de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se puede preparar fundiendo o calentando la forma sólida A de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida a 80 °C seguido por enfriamiento.
- 15 La forma B" de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se puede preparar fundiendo o calentando a 130 °C la forma sólida D de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida seguido por enfriamiento.
- La evaporación de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida a partir de disolventes tales como etanol sin un antidisolvente puede dar la forma B".
- 20 La forma B" se puede considerar como una forma cristalina líquida termotrópica a partir de su método térmico de preparación.
- Se divulga también un procedimiento para la preparación de la forma sólida C de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida que comprende disolver la forma cristalina A de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida en THF, seguido de evaporación para obtener la forma sólida C.
- 25 La forma C se puede obtener como una mezcla con la forma A.
- Las formas cristalinas de los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención comprenden la alteración de una forma cristalina dada hasta una estructuralmente similar, pero no idéntica a la forma original. Tales cambios en las formas cristalinas pueden producir una que es más estable estructuralmente que la forma original. En algunas realizaciones, las formas cristalinas de esta invención comprenden formas cristalinas alteradas, así como las formas originales, en una única preparación. Dichas formas cristalinas alteradas pueden comprender un pequeño porcentaje de la preparación total del compuesto SARM, por ejemplo, hasta 1 %, o hasta 5 %, o hasta 10 %, o hasta 15 %, o hasta 25 % de la preparación. Dichas formas alteradas pueden comprender la mayor parte de la preparación del compuesto SARM y pueden comprender 55 %, o 65 %, o 75 %, o 80 %, o 85 %, o 90 %, o 95 % o hasta 100 % de la preparación del compuesto SARM. En una realización, la forma cristalina favorable es termodinámicamente favorable. La forma cristalina favorable puede ser el resultado de un cambio en la humedad, el resultado de un cambio en la temperatura, o el resultado de un cambio en los disolventes.
- 30 Los procedimientos para la preparación de polimorfos de los compuestos (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida pueden dar diferentes formas cristalinas. En una realización el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas/paracristalinas A, B', C y D. En una realización el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas/paracristalinas A, B', B", C y D. En otra realización, el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas A y D. En otra realización, el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas/paracristalinas B' y D. En otra realización, el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas/paracristalinas B" y D. En otra realización, el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas C y D. En otra realización, el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas/paracristalinas A, D y B". En otra realización, el procedimiento da una mezcla de formas cristalinas/paracristalinas D, B' y B".
- 35 En una realización, los compuestos en forma sólida de esta invención se secan a partir de la solución a vacío a temperatura ambiente, seguido por el aumento gradual de la temperatura. En otra realización, los compuestos de forma sólida de esta invención se filtran de la solución
- 40 En una realización, el término "temperatura ambiente" se refiere a temperatura ambiente. En otra realización, el término "temperatura ambiente" se refiere a 20-25 °C. En otra realización, "temperatura ambiente" se refiere a 25-30 °C.
- 45 En otra realización, la forma D es el polimorfo más termodinámicamente estable tanto en condiciones secas como en presencia de agua a temperatura ambiente hasta su punto de fusión de 130 °C. La figura 19 representa un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma A y de la forma D, donde la forma A funde a 80
- 50
- 55

°C y la forma D funde a 130 °C. Típicamente, la entalpía de fusión para la forma A es 40 ± 5 J/g mientras que la entalpía de fusión para la forma D es 75 ± 5 J/g.

En una realización, las (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se preparan por síntesis quiral.

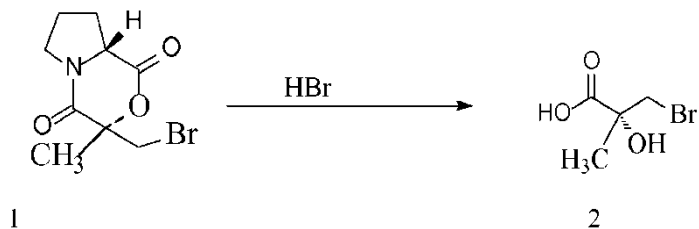
- 5 En una realización, la (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se puede preparar por un procedimiento según el siguiente esquema de síntesis:



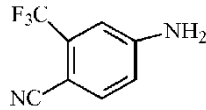
10 En una realización, el procedimiento descrito en el esquema anterior comprende hacer reaccionar la acilanilida de la etapa 5 con el cianofenol, y tal reacción se puede llevar a cabo en presencia de carbonato de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de cesio. La reacción en presencia de carbonato de potasio da como resultado inesperadamente un producto con menos impurezas en comparación con una reacción llevada a cabo en presencia de carbonato de cesio. Esto representa un procedimiento de síntesis mejor y más eficiente para producir un producto final, minimizando la necesidad de etapas de purificación adicionales. Este hallazgo es ventajoso también para la producción de otros compuestos tales como los 6, 9, 12, y 14 que siguen.

- 15 Se divulga un procedimiento para preparar (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a) preparar un ácido carboxílico de la fórmula 1 mediante la apertura de anillo de un compuesto cíclico de la fórmula 2 en presencia de HBr

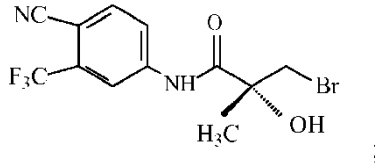


b) hacer reaccionar una amina de la fórmula 3:



3

con el ácido carboxílico de la fórmula 2 en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de la fórmula 4

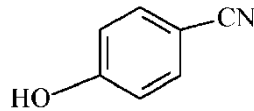


4

5

y

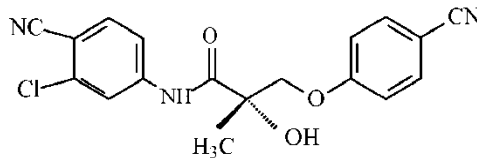
c) hacer reaccionar la amida de la fórmula 4 con un compuesto de la fórmula 5:



5

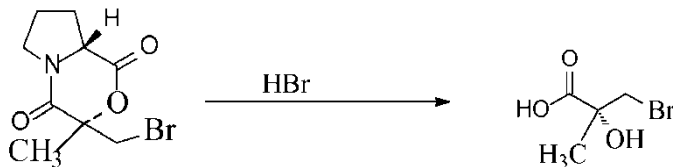
en donde la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio y tetrahidrofurano.

10 Se divulga un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula 6:



comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a) preparar un ácido carboxílico de la fórmula 2 mediante la apertura de anillo de un compuesto cíclico de la fórmula 1 en presencia de HBr

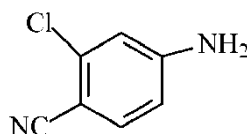


1

2

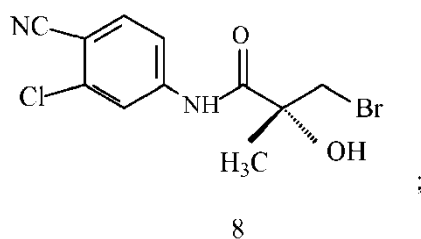
15

b) hacer reaccionar una amina de la fórmula 7:



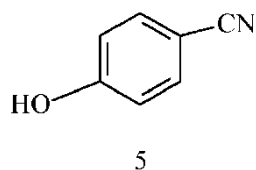
7

con el ácido carboxílico de la fórmula 2 en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de la fórmula 8:



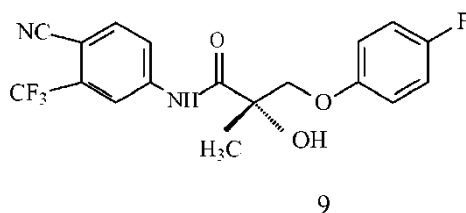
y

- 5 c) hacer reaccionar la amida de la fórmula 8 con un compuesto de la fórmula 5:



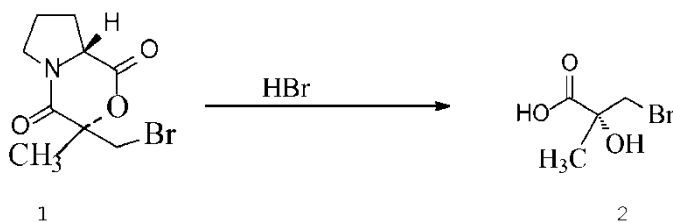
en donde la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio y tetrahidrofurano.

Se divulga también en la presente memoria un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula 9:

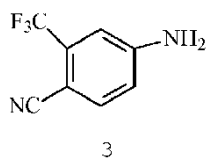


- 10 comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

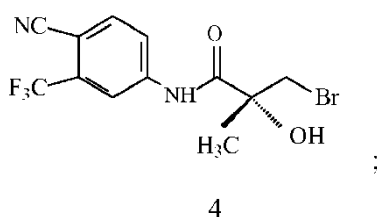
a) preparar un ácido carboxílico de la fórmula 2 mediante la apertura de anillo de un compuesto cíclico de la fórmula 1 en presencia de HBr



b) hacer reaccionar una amina de la fórmula 3:

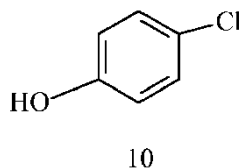


- 15 con el ácido carboxílico de la fórmula 2 en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de la fórmula 4

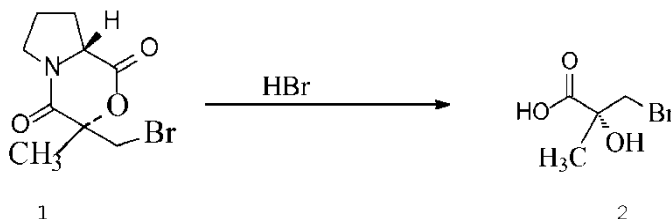


y

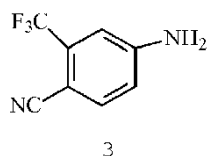
c) hacer reaccionar la amida de la fórmula 4 con un compuesto de la fórmula 10:



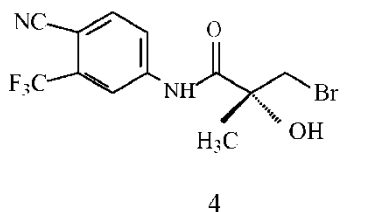
en donde la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio y tetrahidrofurano.



b) hacer reaccionar una amina de la fórmula 3:



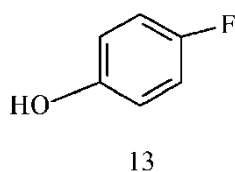
con el ácido carboxílico de la fórmula 2 en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de la fórmula 4



10

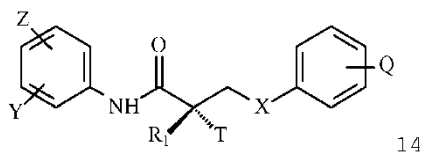
y

c) hacer reaccionar la amida de la fórmula 4 con un compuesto de la fórmula 13:



en donde la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio y tetrahidrofurano.

15 Se divulga también un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula 14:



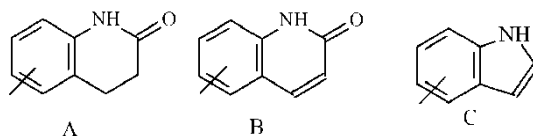
X es O, NH, Se, PR, o NR;

T es OH, OR, NHC(O)CH₃, o NHCOR;

Z es NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;

20 Y es CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ o SnR₃;

Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillos fusionados representado por la estructura A, B o C:

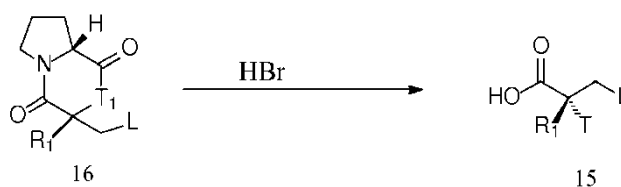


5 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; y

R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, o CF₂CF₃;

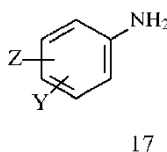
comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

10 a) preparar un ácido carboxílico de la fórmula 15 mediante la apertura de anillo de un compuesto cíclico de la fórmula 16 en presencia de HBr

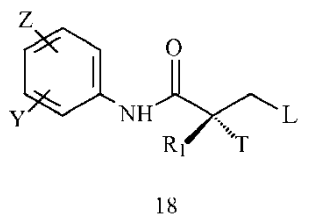


en donde L, R₁ y T son como se han definido antes, y T₁ es O o NH;

b) hacer reaccionar una amina de la fórmula 17:

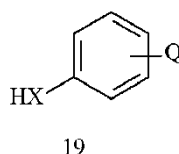


15 en donde Z e Y son como se han definido antes, con el ácido carboxílico de la fórmula 17 en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de la fórmula 18



y

20 c) acoplar la amida de la fórmula II con un compuesto de la fórmula 19:



en donde Q y X son como se han definido antes y en donde la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio y tetrahidrofurano.

25 La forma cristalina D de esta invención se puede preparar por un procedimiento ejemplificado en la presente memoria.

El polimorfo cristalino D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se puede convertir en su análogo, isómero, polimorfo, polimorfo forma A, forma paracristalina B', solvato, metabolito, derivado, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato, hemi-hidrato o cualquier

combinación de los mismos.

El término "isómero" incluye isómeros ópticos, isómeros estructurales e isómeros conformacionales.

5 En una realización, los SARM son el enantiómero (*R*) puro. En otra realización, los SARM son el enantiómero (*S*) puro. En otra realización, los SARM son una mezcla de los enantiómeros (*R*) y (*S*). En otra realización, los SARM son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los enantiómeros (*R*) y (*S*). En una realización, el procedimiento de la presente invención proporciona además una etapa de conversión del compuesto SARM en su isómero ópticamente activo.

10 En una realización, la separación del enantiómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos, de los compuestos SARM racémicos de esta invención comprende técnicas de cristalización. Las técnicas de cristalización pueden incluir la cristalización diferencial de enantiómeros, o pueden incluir la cristalización diferencial de sales diastereoisómeras (sales tartáricas o sales de quinina), o la cristalización diferencial de derivados auxiliares quirales (ésteres de mentol, etc). En otras realizaciones, la separación del enantiómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente
15 activos, de los compuestos SARM racémicos de esta invención puede comprender hacer reaccionar la mezcla racemato con otro grupo quiral, formando una mezcla diastereoisómera seguido por la separación de los diastereoisómeros y la eliminación del grupo quiral adicional para obtener enantiómeros puros, síntesis quiral, resolución biológica, resolución enzimática, separación cromatográfica utilizando una fase quiral estacionaria, cromatografía de afinidad, electroforesis capilar, o mediante la formación de un grupo éster del grupo hidroxilo del carbono quiral con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (-)-canfánico, separación de los ésteres diastereoisómeros, así obtenidos, por cristalización fraccional o preferiblemente, por cromatografía rápida, y después
20 hidrólisis del éster separado hasta el alcohol.

En otra realización el enantiómero *S* del compuesto SARM de esta invención se puede convertir en el enantiómero *R* o en su racemato. En otra realización el enantiómero *R* del compuesto SARM de esta invención se puede convertir en el enantiómero *S* o en su racemato. Un enantiómero se puede convertir en el otro enantiómero o en su racemato utilizando un reactante quiral, un disolvente, un biocatalizador, catalizador quiral, hidrogenación asimétrica, una
25 enzima, o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones los compuestos sólidos polimorfos *D* de esta invención comprenden solvatos. En una realización el término "solvato" se refiere a disolventes combinados con los compuestos SARM, por ejemplo, un solvato de acetato de etilo, que es parte de una estructura polimorfa del compuesto SARM. Dichos disolventes incluyen etanol, acetona, acetato de etilo, THF, acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano, ácido acético, tolueno, agua, *n*-heptano, tolueno, *n*-pentano TBME, o cualquier combinación de los mismos.
30

En otra realización, el procedimiento de la presente invención proporciona además una etapa de conversión del compuesto SARM polimorfo *D* en su sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de compuestos amino-sustituidos con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido clorhídrico. La invención incluye también *N*-óxidos de los sustituyentes amino de los compuestos descritos en la presente memoria. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar también a partir de compuestos fenólicos por tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido de sodio. También, los ésteres de los compuestos fenólicos se pueden preparar con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y ácido benzoico.
35

La invención incluye "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención, que se pueden producir, por reacción de un compuesto de esta invención con un ácido o una base.
40

Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de aminas del polimorfo *D* se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. En una realización, ejemplos de sales inorgánicas de aminas son los bisulfatos, boratos, bromuros, cloruros, hemisulfatos, hidrobromatos, hidrocloatos, 2-hidroxiethylsulfonatos (hidroxietanosulfonatos), yodatos, yoduros, isotionatos, nitrato, persulfatos, fosfato, sulfatos, sulfamatos, sulfanilatos, ácidos sulfónicos (alquilsulfonatos, arilsulfonatos, alquilsulfonatos sustituidos con halógeno, arilsulfonatos sustituidos con halógeno), sulfonatos y tiocianatos.
45

Ejemplos de sales orgánicas de aminas comprenden clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, de las cuales son ejemplos los acetatos, argininas, aspartatos, ascorbato, adipatos, antranilato, algenato, carboxilatos de alcanos, carboxilatos de alcanos sustituidos, alginatos, bencenosulfonatos, benzoatos, bisulfatos, butiratos, bicarbonatos, bitartratos, carboxilatos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclohexilsulfamatos, ciclopentanopropionatos, edetatos de calcio, camsilatos, carbonatos, clavulanatos, cinamatos, dicarboxilatos, digluconatos, dodecilsulfonatos, dihidrocloruros, decanoatos, enantuos, etanosulfonatos, edetatos, edisilatos, estolatos, esilatos, fumaratos, formiatos, fluoruros, galacturonatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glucorato, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, gluceptatos, glicolilarsanilatos, glutaratos, glutamato, heptanoatos, hexanoatos, hidroximaleatos, ácidos hidroxicarboxílicos, hexilresorcinatos, hidroxibenzoatos, hidroxinaftoato, hidrofuroato, lactatos, lactobionatos, lauratos, malatos, maleatos, metilbis(beta-oxinaftoato), malonatos, mandelatos, mesilatos, metanosulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfonatos, maleatos de monopotasio, mucatos, monocarboxilatos, mitratos, naftalenosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos,
50
55

nicotinatos, napsilatos, N-metilglucaminas, oxalatos, octanoatos, oleatos, pamoatos, fenilacetatos, picratos, fenilbenzoatos, pivalatos, propionatos, ftalatos, fenilacetato, pectinatos, fenilpropionatos, palmitatos, pantotenatos, poligalacturatos, piruvatos, quinatos, salicilatos, succinatos, estearatos, sulfanilato, subacetatos, tartaratos, teofilinacetatos, p-toluenosulfonatos (tosilatos), trifluoroacetatos, tereftalatos, tannatos, teoclatos, trihaloacetatos, trietyoduro, tricarbóxilatos, undecanoatos o valeratos.

Ejemplos de sales inorgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles comprenden amonio, metales alcalinos que incluyen litio, sodio, potasio, cesio; metales alcalinotérreos que incluyen calcio, magnesio, aluminio; zinc, bario, colinas o amonio cuaternario.

Ejemplos de sales orgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles comprenden arginina, aminos orgánicas que incluyen aminos orgánicas alifáticas, aminos orgánicas alicíclicas, aminos orgánicas aromáticas, benzatinas, t-butilaminas, benetaminas (N-bencilfenetilamina), dicitclohexilaminas, dimetilaminas, dietanolaminas, etanolaminas, etilendiaminas, hidrabaminas, imidazoles, lisinas, metilaminas, meglaminas, N-metil-D-glucaminas, N,N-dibenciletilendiaminas, nicotinamidas, aminos orgánicas, ornitinas, piridinas, picolinatos, piperazinas, procaina, tris(hidroximetil)metilaminas, trietilaminas, trietanolaminas, trimetilaminas, trometaminas o ureas.

Las sales se pueden formar por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre o de ácido libre del producto con uno o más equivalentes del ácido o base apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble o en un disolvente tal como agua, que se separa a vacío o por secado por congelación o mediante intercambio de los iones de una sal existente por otro ion o resina de intercambio iónico adecuada.

Se divulgan N-óxidos de los sustituyentes amino de los compuestos cristalinos polimorfos D descritos en la presente memoria. También, se pueden preparar los ésteres de los compuestos fenólicos con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y ácido benzoico.

También se divulgan derivados de los compuestos SARM cristalinos polimorfos D. El término "derivado" incluye derivados de éteres, derivados de ácidos, derivados de amidas, derivados de ésteres. Los métodos de preparación de los derivados son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los derivados de éteres se preparan por acoplamiento de los correspondientes alcoholes. Los derivados de amidas y ésteres se preparan a partir del correspondiente ácido carboxílico por una reacción con aminos y alcoholes, respectivamente.

También se divulgan hidratos de los compuestos SARM cristalinos polimorfos D. El término "hidrato" incluye hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato. Los hidratos de los compuestos SARM se pueden preparar poniendo en contacto el compuesto SARM con agua en condiciones adecuadas para producir el hidrato de elección. El término "hemi-hidrato" se refiere al hidrato en el que la relación molecular de las moléculas de agua al compuesto anhidro es 1:2.

Esta invención incluye además productos farmacéuticos del polimorfo cristalino D de los compuestos SARM (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida. El término "producto farmacéutico" significa una composición adecuada para uso farmacéutico (composición farmacéutica), como se define en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas

Esta invención proporciona una composición que comprende una forma cristalina D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida y un vehículo o diluyente adecuado.

La forma cristalina D puede estar presente en una composición que comprende una mezcla de cualquier forma sólida de compuesto (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida de esta invención y un vehículo o diluyente adecuado.

Por lo tanto, la forma cristalina D puede estar presente en una composición que comprende una mezcla de formas sólidas cristalinas y paracristalinas de compuesto (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida y un vehículo o diluyente adecuado.

Las composiciones que comprenden las diferentes formas de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida pueden estar en diferentes proporciones o en una única forma por composición, que tiene propiedades útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con andrógenos descritos en esta memoria. Las composiciones que comprenden diferentes isómeros de N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida pueden estar en diferentes proporciones o en un único isómero por composición, que tiene propiedades útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con andrógenos descritos en esta memoria.

Típicamente, la frase, "composición farmacéutica" se refiere a una "cantidad terapéuticamente eficaz" del ingrediente activo, esto es, la forma cristalina D del compuesto SARM, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que proporciona un efecto terapéutico para un trastorno y régimen de administración dados.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina D del agente SARM pueden ser adecuadas para administración a un sujeto por cualquier método conocido por los expertos en la técnica, tal como parenteralmente, paracanceralmente, transmucosalmente, transdérmicamente, intramuscularmente, intravenosamente, intradérmicamente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intraventricularmente, intracranealmente o intratumoralmente.
- En otra realización esta invención proporciona, una composición de la forma cristalina D de esta invención y un vehículo o diluyente adecuado.
- 10 En una realización, las composiciones farmacéuticas son para ser administradas por vía oral y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para administración oral, es decir, como una preparación sólida. Las formulaciones sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, pelets. En una realización de la presente invención, los compuestos SARM en forma cristalina D se formulan en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden además del compuesto activo SARM en forma cristalina D y el vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.
- 15 Las formulaciones orales que contienen la forma cristalina D pueden comprender todas las formas orales usadas convencionalmente, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas bucales, pastillas, o comprimidos para chupar. Las cápsulas pueden contener mezclas de la forma cristalina A en el porcentaje deseado junto con cualquier otro polimorfo o polimorfos de SARM o SARM amorfo. Las cápsulas o comprimidos de la forma cristalina deseada de la composición con el porcentaje deseado pueden ser combinadas también con mezclas de otros compuestos activos o cargas y/o diluyentes inertes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, de patata o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas pulverizadas, tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc.
- 20 Las formulaciones en comprimidos se pueden preparar por métodos convencionales de compresión, granulación húmeda, o granulación seca y pueden utilizar diluyentes (cargas) farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes de suspensión o estabilizantes, incluyendo, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido alginico, goma arábica, goma xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar pulverizado. Las formulaciones orales, en algunas realizaciones, utilizan formulaciones estándar de liberación retardada o *spansules*.
- 25 Los ejemplos de sistemas de excipientes adecuados para preparar las formulaciones de la presente invención incluyen uno o más diluyentes, disgregantes, y lubricantes.
- El componente diluyente puede ser cualquier componente diluyente conocido en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol, fosfato de calcio, carbonato de calcio, celulosa pulverizada, maltodextrina, sorbitol, almidón, o xilitol.
- 30 Los disgregantes adecuados para uso en las presentes formulaciones se pueden seleccionar de los conocidos en la técnica, incluyendo almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón. Otros disgregantes útiles incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, ácido alginico, alginato de sodio, arcillas (p. ej. veegum o goma xantano), celulosa floc, resinas de cambio iónico, o sistemas efervescentes, tales como los que utilizan ácidos alimentarios (tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido eritórbico, ácido glutámico, y ácido succínico) y un componente de carbonato alcalino (tal como bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de potasio, carbonato de amonio, etc.). El disgregante o disgregantes útiles de la presente memoria comprenden de 4 % a 40 % de la composición en peso, preferiblemente de 15 % a 35 %, más preferiblemente de 20 % a 35 %.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas pueden contener también un antioxidante o una mezcla de antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Otros antioxidantes que se pueden utilizar incluyen ascorbato de sodio y palmitato de ascorbilo, preferiblemente junto con una cantidad de ácido ascórbico. Un ejemplo de intervalo para el antioxidante o antioxidantes es de 0,5 % a 15 % en peso, lo más preferiblemente de 0,5 % a 5 % en peso.
- 40 En algunas realizaciones de esta invención, el agente o agentes farmacológicos activos comprenden de 0,5 % a 20 %, en peso, de la composición final, o en algunas realizaciones, de 1 % a 5 %, y el recubrimiento o la cápsula comprende hasta 8 %, en peso, de la composición final.
- 45 Las formulaciones descritas en la presente memoria se pueden usar en una forma sólida sin recubrir o no-encapsulada. En algunas realizaciones, las composiciones farmacológicas se recubren opcionalmente con un recubrimiento con película, por ejemplo, que comprende de 0,3 % a 8 % en peso de la composición total. Los recubrimientos de película útiles con las presentes formulaciones son conocidos en la técnica y generalmente consisten en un polímero (usualmente un tipo celulósico de polímero), un colorante y un plastificante. Se pueden incluir ingredientes adicionales tales como agentes humectantes, azúcares, aromas, aceites y lubricantes en las formulaciones de recubrimiento con película para impartir ciertas características al recubrimiento de película. Las composiciones y formulaciones de esta memoria se pueden combinar y procesar también como un sólido, y después
- 50
- 55

colocar en una forma de cápsula, tal como una cápsula de gelatina.

En otra realización, el compuesto activo se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; véase en general *ibid.*).

Como se usan en la presente memoria los “vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables” son bien conocidos por los expertos en la técnica. El vehículo o diluyente puede ser un vehículo o diluyente sólido para formulaciones sólidas.

Los vehículos/diluyentes sólidos incluyen, pero no se limitan a, una goma, un almidón (p. ej. almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (p. ej., lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (p. ej. celulosa microcristalina), un acrilato (p. ej. polimetilacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco, o mezclas de los mismos.

En adición, las composiciones pueden comprender además aglutinantes (p. ej., goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, glicolato sódico de almidón), tampones (p. ej., tris-HCl., acetato, fosfato) de diferentes pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (p. ej., Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de la proteasa, tensioactivos (p. ej., laurilsulfato sódico), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (p. ej., glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (p. ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de aumento de la viscosidad (p. ej., carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (p. ej., aspartamo, ácido cítrico), conservantes (p. ej., timerosal, alcohol bencilico, parabenos), lubricantes (p. ej., ácido esteárico, estearato magnésico, polietilenglicol, laurilsulfato sódico), ayudantes de fluidez (p. ej., dióxido de silicio coloidal), plastificantes (p. ej., ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (p. ej., carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico), recubrimientos poliméricos (p. ej., poloxámeros o poloxaminas), agentes de recubrimiento y de formación de película (p. ej., acrilatos de etilcelulosa, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria son composiciones de liberación controlada, es decir composiciones en las que el compuesto SARM se libera durante un período de tiempo después de la administración. En otra realización, la composición es una composición de liberación inmediata, esto es, una composición en la que todo el compuesto SARM se libera inmediatamente después de la administración.

En otra realización más, la composición farmacéutica puede ser administrada en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede ser administrado utilizando liposomas, u otros modos de administración oral.

Las composiciones pueden incluir también la incorporación del material activo dentro de o sobre preparaciones particuladas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc. o en liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos, o esferoplastos. Dichas composiciones influirán sobre el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo*, y velocidad de aclaramiento *in vivo*.

La preparación de las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo es bien conocida en la técnica, por ejemplo, por procedimientos de mezclado, granulación o formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Para administración oral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, *N*-óxidos se mezclan con aditivos habituales para este fin, tales como vehículos, estabilizantes, o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas para administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina duras o blandas, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas.

La forma cristalina D y/u otro componente activo se pueden formular en la composición como formas de sales farmacéuticamente aceptables neutralizadas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la molécula de polipéptido o anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico. Las sales formadas a partir de los grupos carboxilos libres se pueden derivar también de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, de potasio, de amonio, de calcio, o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino-etanol, histidina, procaína.

Para uso en medicina, las sales de la forma cristalina D de SARM serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del

compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

Actividad biológica de los compuestos moduladores selectivos de andrógenos

5 Los polimorfos cristalinos D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida pueden ser moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), que son útiles para la terapia sustitutiva de testosterona oral, al tener una actividad androgénica y anabólica *in-vivo* inesperada. Como se contempla en la presente memoria, los compuestos SARM en forma cristalina D apropiadamente sustituidos de la presente invención son útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento de una variedad de trastornos hormonales, por ejemplo trastornos asociados con el declive de andrógenos en el varón de edad avanzada (ADAM), tales como fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida del cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia de próstata benigna, alteraciones de la cognición y del estado de ánimo y cáncer de próstata; tratamiento de trastornos asociados con ADIF (disminución de andrógenos en la mujer), tales como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y en el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida del cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; tratamiento y/o prevención de la atrofia muscular crónica; como sustitutos de andrógenos orales y/u otras áreas de terapéutica clínica y/o de diagnóstico.

20 Como se usan en la presente memoria, los receptores para moléculas de señalización extracelular se denominan colectivamente "receptores de señalización celular". Muchos receptores de señalización celular son proteínas transmembranales sobre una superficie celular; cuando se unen a una molécula de señalización extracelular (esto es, un ligando), se activan de tal modo que generan una cascada de señales intracelulares que alteran el comportamiento de la célula. Por contraste, en algunos casos, los receptores están dentro de la célula y el ligando de señalización tiene que entrar en la célula para activarlos; estas moléculas de señalización por lo tanto deben ser suficientemente pequeñas e hidrófobas para difundirse a través de la membrana plasmática de la célula. Como se usan en la presente memoria, estos receptores se denominan colectivamente "receptores intracelulares de señalización celular".

30 Las hormonas esteroideas son un ejemplo de moléculas pequeñas hidrófobas que se difunden directamente a través de la membrana plasmática de células diana y se unen a los receptores intracelulares de señalización celular. Estos receptores están estructuralmente relacionados y constituyen la superfamilia de receptores intracelulares (o superfamilia de receptores de hormonas esteroideas). Los receptores de hormonas esteroideas incluyen receptores de progesterona, receptores de estrógenos, receptores de andrógenos, receptores de glucocorticoides, y receptores de mineralocorticoides. La presente invención se dirige particularmente a los receptores de andrógenos.

35 Además de la unión del ligando a los receptores, los receptores se pueden bloquear para evitar la unión al ligando. Cuando una sustancia se une a un receptor, la estructura tridimensional de la sustancia se ajusta a un espacio creado por la estructura tridimensional del receptor en una configuración de rótula.

40 La forma cristalina D del modulador selectivo del receptor de andrógenos puede ser un compuesto agonista. Por lo tanto, en una realización, los compuestos SARM de forma cristalina D de la presente invención son útiles al unirse a los receptores de hormonas esteroideas y activarlos. El compuesto agonista puede ser un agonista que se une al receptor de andrógenos. El compuesto puede tener afinidad alta por el receptor de andrógenos. El compuesto agonista puede tener también actividad anabólica. Por lo tanto, la forma cristalina D puede tener la actividad agonística y anabólica de un compuesto no esteroide para el receptor de andrógenos.

45 La forma cristalina D de los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos puede ser un compuesto antagonista. Así, en una realización, la forma cristalina D puede ser útil al unirse a los receptores de hormonas esteroideas e inactivarlos. En otra realización, la forma sólida D de la invención puede tener una afinidad alta por el receptor de andrógenos. En otra realización, la forma sólida D de esta invención puede tener también actividad anabólica. En otra realización, la forma sólida D del compuesto SARM se puede unir de manera irreversible al receptor de andrógenos. En otra realización, la forma sólida D del compuesto SARM es un agente alquilante.

50 Los polimorfos cristalinos D de (R) o (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida de la presente invención se pueden clasificar como agonistas/antagonistas parciales de AR (receptor de andrógenos). Las formas sólidas de los SARM son agonistas de AR en algunos tejidos, y causan el aumento de la transcripción de genes que responden a AR (p. ej. efecto anabólico del músculo). En otros tejidos, estos compuestos sirven como inhibidores en el AR para evitar los efectos agonistas de los andrógenos nativos.

55 Los ensayos para determinar si los compuestos son agonistas o antagonistas de AR son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la actividad agonista de AR se puede determinar monitorizando la capacidad de la forma sólida D del compuesto SARM para mantener y/o estimular el crecimiento del tejido que contiene AR tal como la próstata y vesículas seminales, medido en peso. La actividad antagonista de AR se puede determinar monitorizando la capacidad del polimorfo D del compuesto SARM para inhibir el crecimiento del tejido que contiene

AR.

En otra realización, la forma sólida D del compuesto SARM se une de manera irreversible al receptor de andrógenos de un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Así, el compuesto de la presente invención puede contener un grupo funcional (p. ej. marca de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (esto es formación de enlace covalente). Por lo tanto, en este caso, los compuestos son agentes alquilantes que se unen irreversiblemente al receptor y, por consiguiente, no pueden ser desplazados por un esteroide, tal como los ligandos endógenos DHT y testosterona. Un "agente alquilante" se define en la presente memoria como un agente que se alquila (forma un enlace covalente) con un componente celular, tal como DNA, RNA o proteína. Es un compuesto químico altamente reactivo que introduce radicales alquilo en moléculas biológicamente activas y de este modo evita su funcionamiento apropiado. El resto alquilante es un grupo electrófilo que interactúa con restos nucleofílicos en componentes celulares.

Según una realización, la forma cristalina D del compuesto SARM de la presente invención se puede unir a un receptor de andrógenos. La unión del polimorfo cristalino D al receptor de andrógenos le permite ser útil en una serie de terapias hormonales.

En una realización, el polimorfo cristalino D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida puede ser el único ingrediente activo. Sin embargo, también está incluida dentro del alcance de la presente invención la preparación de medicamentos para terapia hormonal que comprenden el uso de polimorfo cristalino D en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a: análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, fármacos anticáncer, inhibidores de la 5-alfa reductasa, inhibidores de la aromatasas, progestinas, agentes que actúan a través de otros receptores de hormonas nucleares, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), progesterona, estrógeno, inhibidores de PDE5, apomorfina, bisfosfonato, y una o más formas sólidas de los SARM, por ejemplo, uno con actividad agonista de AR.

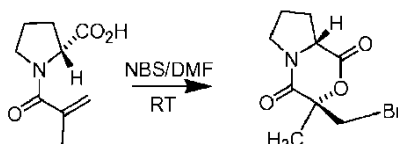
Por lo tanto, en varias realizaciones, la presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden el polimorfo cristalino D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, en combinación con un análogo de LHRH, un antiandrógeno reversible, un antiestrógeno, un fármaco anticáncer, un inhibidor de 5-alfa reductasa, un inhibidor de la aromatasas, una progestina, un agente que actúa a través de otros receptores de hormonas nucleares, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), progesterona, estrógeno, un inhibidor de PDE5, apomorfina, un bisfosfonato, o en combinación con uno o más SARM adicionales.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente las realizaciones preferidas de la invención.

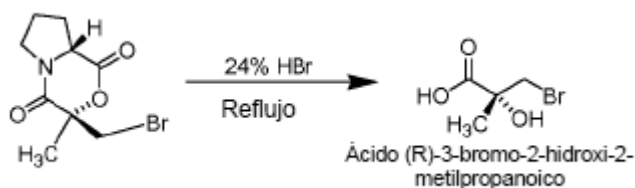
Sección de datos experimentales

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto S-1

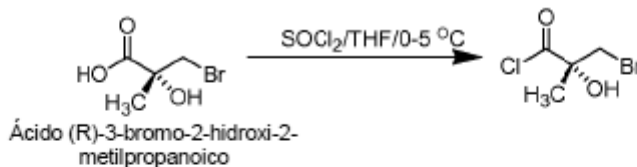
Ácido (2*R*)-1-metacriloilpirrolidin-2-carboxílico. Se disolvió D-prolina, 14,93 g, 0,13 mol) en 71 mL de NaOH 2 N y se enfrió en un baño de hielo; la solución alcalina resultante se diluyó con acetona (71 mL). Se añadieron simultáneamente una solución en acetona (71 mL) de cloruro de metacrilolilo (13,56 g, 0,13 mol) y solución de NaOH 2 N (71 mL) durante 40 min a la solución acuosa de D-prolina en un baño de hielo. El pH de la mezcla se mantuvo a 10-11 °C durante la adición del cloruro de metacrilolilo. Después de agitación (3 h, temperatura ambiente), se evaporó la mezcla a vacío a una temperatura de 35-45 °C para eliminar la acetona. La solución resultante se lavó con éter etílico y se acidificó hasta pH 2 con HCl concentrado. Se saturó la mezcla ácida con NaCl y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celita, y se evaporaron a vacío para dar el producto crudo como un aceite incoloro. Por recristalización del aceite en éter etílico y hexano se obtuvieron 16,2 (68 %) del compuesto deseado como cristales incoloros: punto de fusión (p.f.) 102-103 °C (lit. [214] p.f. 102,5-103,5 °C); el espectro NMR de este compuesto demostró la existencia de dos rotámeros del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,28 (s) y 5,15 (s) para el primer rotámero, 5,15 (s) y 5,03 (s) para el segundo rotámero (totalmente 2H para ambos rotámeros, vinil CH₂), 4,48-4,44 para el primer rotámero, 4,24-4,20 (m) para el segundo rotámero (totalmente 1H para ambos rotámeros, CH en el centro quiral), 3,57-3,38 (m, 2H, CH₂), 2,27-2,12 (1H, CH), 1,97-1,72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ para el rotámero principal 173,3, 169,1, 140,9, 116,4, 58,3, 48,7, 28,9, 24,7, 19,5; para el rotámero menor 174,0, 170,0, 141,6, 115,2, 60,3, 45,9, 31,0, 22,3, 19,7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80,8° (c = 1, MeOH); Análisis: Calculado para C₉H₁₃NO₃: C 59,00, H 7,15, N 7,65. Encontrado: C 59,13, H 7,19, N 7,61.



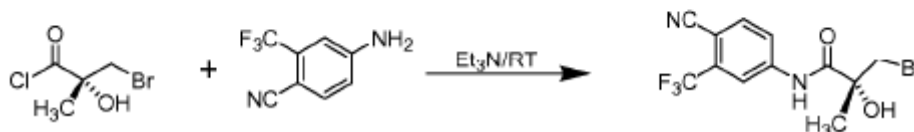
(3R,8aR)-3-Bromometil-3-metil-tetrahidro-pirrol[2,1-c] [1,4]oxazina-1,4-diona. Se añadió una solución de NBS (23,5 g, 0,132 mol) en 100 mL de DMF gota a gota a una solución en agitación de la (metil-acrililoil)-pirrolidina (16,1 g, 88 mmol) en 70 mL de DMF bajo argón a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 3 días. Se eliminó el disolvente a vacío, y se precipitó un sólido amarillo. Se suspendió el sólido en agua, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró, y se secó para dar 18,6 (81 %) (peso menor cuando se secó ~ 34 %) del compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. 152-154 °C (lit. [214] p.f. 107-109 °C para el isómero S); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,69 (dd, J = 9,6 Hz, J = 6,7 Hz, 1H, CH en el centro quiral), 4,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CHH_a), 3,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CHH_b), 3,53-3,24 (m, 4H, CH₂), 2,30-2,20 (m, 1H, CH), 2,04-1,72 (m, 3H, CH₂ y CH), 1,56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 167,3, 163,1, 83,9, 57,2, 45,4, 37,8, 29,0, 22,9, 21,6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062cm⁻¹; [α]_D²⁶ +124,5 ° (c = 1,3, cloroformo); Análisis: Calculado para C₉H₁₂BrNO₃: C 41,24, H 4,61, N 5,34. Encontrado: C 41,46, H 4,64, N 5,32.



Ácido (2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico. Se calentó a reflujo durante 1 h una mezcla de bromolactona (18,5 g, 71 mmol) en 300 mL de HBr al 24 %. La solución resultante se diluyó con salmuera (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Los extractos reunidos se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 mL x 4). Se acidificó la solución acuosa con HCl concentrado hasta pH = 1, la cual, a su vez, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). La solución orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celita, y se evaporó a vacío a sequedad. Por recristalización en tolueno se obtuvieron 10,2 g (86 %) del compuesto deseado como cristales incoloros: p.f. 107-109 °C (lit. [214] p.f. 109-113 °C para el isómero S); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,63 (d, J = 10,1 Hz, 1H, CHH_a), 3,52 (d, J = 10,1 Hz, 1H, CHH_b), 1,35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +10,5° (c = 2,6, MeOH); Análisis: Calculado para C₄H₇BrO₃: C 26,25, H 3,86. Encontrado: C 26,28, H 3,75.

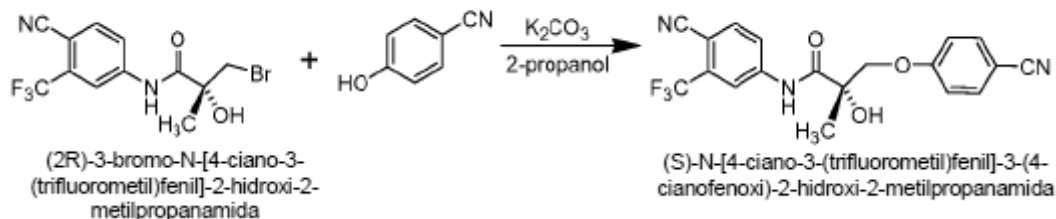


6



Síntesis de (2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil) fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida. Se añadió cloruro de tionilo (46,02 g, 0,39 mol) gota a gota a una solución enfriada (menos de 4 °C) de **6** (51,13 g, 0,28 mol) en 300 mL de THF en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 3 h en las mismas condiciones. Se añadió a esto Et₃N (39,14 g, 0,39 mol) y se agitó durante 20 min en las mismas condiciones. Después de 20 min, se añadieron 5-amino-2-cianobenzotrifluoruro (40,0 g, 0,21 mol), 400 mL de THF y después se dejó la mezcla en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un sólido que se trató con 300 mL de H₂O, se extrajo con EtOAc (2 X 400 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (2 X 300 mL) y salmuera (300 mL). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂/EtOAc (80:20) para dar un sólido. Se recristalizó este sólido en CH₂Cl₂/hexano para dar 55,8 g (73,9 %) de (2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil) fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida como un sólido amarillo claro.

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,66 (s, 3H, CH₃), 3,11 (s, 1H, OH), 3,63 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CH₂), 4,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CH₂), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,99 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H, ArH), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH), 9,04 (bs, 1H, NH). Masa calculada: 349,99, [M-H]⁻ 349,0. P.f.: 124-126 °C.



Síntesis de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida. Se calentó a reflujo durante 3 h una mezcla de bromoamida ((2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida, 50 g, 0,14 mol), K₂CO₃ anhidro (59,04 g, 0,43 mol), y 4-cianofenol (25,44 g, 0,21 mol) en 500 mL de 2-propanol y después se concentró a presión reducida para dar un sólido. El residuo resultante se trató con 500 mL de H₂O y después se extrajo con EtOAc (2 × 300 mL). Los extractos de EtOAc reunidos se lavaron con NaOH al 10 % (4 × 200 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida para dar un aceite que se trató con 300 mL de etanol y un carbón activado. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h y después se filtró la mezcla caliente a través de Celita. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un aceite. Se purificó este aceite por cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂/EtOAc (80:20) para dar un aceite que se cristalizó en CH₂Cl₂/hexano para dar 33,2 g (59,9 %) de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como un sólido incoloro (tipo algodonoso).

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,63 (s, 3H, CH₃), 3,35 (s, 1H, OH), 4,07 (d, J = 9,04 Hz, 1H, CH), 4,51 (d, J = 9,04 Hz, 1H, CH), 6,97 - 6,99 (m, 2H, ArH), 7,57-7,60 (m, 2H, ArH), 7,81 (d, J = 8,55 Hz, 1H, ArH), 7,97 (dd, J = 1,95, 8,55 Hz, 1H, ArH), 8,12 (d, J = 1,95 Hz, 1H, ArH), 9,13 (bs, 1H, NH). Masa calculada: 389,10, [M-H]⁻ 388,1. P.f.: 92-94 °C.

Ejemplo 2: Cristalización del compuesto SARM S-1

Materiales y métodos

Métodos:

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Se utilizó la XRPD para la determinación de la estructura cristalina o el reconocimiento de los materiales de cristales líquidos en mezclas parcialmente cristalinas. La XRPD se llevó a cabo con el difractor de rayos X PANalytical PW 1710, donde el ánodo de tubo era Cu con radiación K-alfa. El diagrama se recogió en modo de barrido por etapas (tamaño de la etapa de 0,02 °2θ, tiempo de conteo 2,4 s/etapa. Se midió la muestra sin ningún tratamiento especial aparte de la aplicación de ligera presión para conseguir una superficie plana. Las medidas se realizaron en una atmósfera de aire ambiental.

Espectroscopía Raman

Los espectros FT-Raman se registraron en un sistema FT-Raman Bruker RFS 100 con un láser de infrarrojo cercano Nd:YAG operando a 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido. Para cada muestra, se acumularon 64 barridos con una resolución de 2 cm⁻¹. La potencia de láser utilizada fue 100 mW. Las medidas Raman se realizaron utilizando soportes de aluminio para las muestras o tubos de vidrio cerrados herméticamente a temperatura ambiente.

Análisis termogravimétrico-infrarrojos con transformada de Fourier (TG-FTIR) y termogravimétrico

El instrumento TG-FTIR consiste en un analizador termogravimétrico (TG) acoplado con un espectrofotómetro de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) para el análisis de los gases desprendidos tales como gases de H₂O, por sus pérdidas de masa combinadas con la caracterización de los componentes desprendidos. Las medidas termogravimétricas se realizaron con una Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 acoplada a un Bruker FTIR Spectrometer Vector 22. Se utilizaron crisoles de muestras con un agujero en una atmósfera de N₂, a una velocidad de calentamiento de 10 K/min, con un intervalo de temperatura de 25 a 250 °C. Se llevó a cabo un análisis termogravimétrico adicional utilizando un TA Instruments Q500 TGA en diferentes condiciones.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizó el análisis térmico con un Perkin Elmer DSC7 con las siguientes condiciones experimentales: 3 a 6 mg de masa de muestra, crisol de muestras de oro cerrado, intervalo de temperatura - 50 °C a 120 °C, velocidad de calentamiento 20 K/min. Las muestras se pesaron en atmósfera de aire o de N₂ seco. Se realizó un análisis térmico adicional utilizando un TA Instruments Q1000 DSC utilizando crisoles herméticos de aluminio en diferentes condiciones.

Sorción dinámica de vapor (DVS)

La cuantificación de la sorción dinámica de vapor indica la masa de agua absorbida y posteriormente desabsorbida durante el proceso de cristalización. Para definir si los lotes P1, P2 y P4 son o no polimorfos hidratados, se realizaron medidas de DVS (Figura 9). Se puso una muestra (13 a 14 mg) en un crisol de Pt, y se dejó que la muestra se equilibrara a 25 °C / 50 % h.r. antes de empezar un programa predefinido de humedad (1,0 horas 50 %, de 50 % h.r. a 95 % h.r.: 5 % h.r./hora, 10 horas a 95 % h.r., de 95 % h.r. a 0 % h.r.: 5 % h.r./hora, 10 horas a 0 % h.r., de 0 % h.r. a 50 % h.r.: 5 % h.r./hora, 1 horas a 50 % h.r.

Espectroscopía electrónica de barrido (SEM)

Se tomaron imágenes de **S-1** lote P1, P2 y P4 (Figura 8) con un sistema SEM CamScan CS24.

10 *Filtración*

Durante los siguientes experimentos: equilibrio de la suspensión, experimento de precipitación, recristalización, experimentos de estabilidad relativa y experimento de solubilidad en agua, se llevó a cabo una etapa de filtración. Dispositivos de filtros de centrifuga: se utilizaron Ultrafree-CL (0,22 μ m), Millipore; tipo centrifuga o Eppendorf 5804R a temperatura de 22 °C y programa de centrifugación de 2 min 3000 rpm.

15 *Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)*

Se utilizó HPLC para analizar la pureza de S-1. Se utilizó el equipo HP 1090M HPLC con las siguientes condiciones:

Columna: Symmetry Shield RP18, 3,9 x 150 mm, 5 μ m

Temperatura de la columna: 35°C

Volumen de inyección: 10 μ L

20 Disolvente: acetonitrilo + agua 1:1 v/v

Fase móvil A: TFA al 0,1 % - agua

Fase móvil B: TFA al 0,1 % - acetonitrilo

Caudal: 1 mL / min.

Detección: UV a 271 nm

25 Tiempo de recorrido: 21 min.

Tiempo de retención (**S-1**): 10,7 min.

Materiales:*Disolventes*

Para todos los experimentos, se utilizaron disolventes grado Fluka o Merck. Agua: desionizada

30 (Fluka no. 95305)

Productos químicos

El compuesto **S-1** se sintetizó como se describe en el ejemplo 1.

Resultados:

Se seleccionaron cuatro lotes de compuesto **S-1** denominados correspondientemente, (S-1-P1), (S-1-P2), (S-1-P3), y (S-1-P4) para caracterización. S-1-P1, S-1-P2, y S-1-P3 eran lotes individuales preparados por el procedimiento de síntesis descrito en ejemplo 1. El lote S-1-P4 era una muestra de lote S-1-P1 expuesta a 40 °C/75 % h.r. durante el almacenaje. Se realizaron los siguientes experimentos para determinar la estabilidad, solubilidad y características de diferentes formas sólidas del compuesto **S-1**.

ES 2 665 007 T3

La siguiente tabla presenta los resultados de difracción de rayos X de la forma A de **S-1** representados en la Figura 4A:

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Cps	Intensidad %
5,56	15,9	2250	30
7,47	11,8	470	6
8,61	10,3	1399	19
9,93	8,9	3016	40
12,41	7,1	707	9
14,94	5,93	2647	35
16,66	5,32	6922	92
17,31	5,12	1049	14
18,03	4,92	397	5
18,52	4,79	930	12
19,25	4,61	830	11
19,83	4,47	823	11
20,63	4,30	740	10
21,80	4,07	988	13
22,33	3,98	7557	100
23,45	3,79	976	13
23,92	3,72	914	12
24,56	3,62	376	5
24,92	3,57	589	8
25,39	3,51	774	10
25,95	3,43	618	8
26,50	3,36	353	5
27,79	3,21	2123	28
28,80	3,10	734	10
29,68	3,01	410	5

ES 2 665 007 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Cps	Intensidad %
30,07	2,97	656	9
30,49	2,93	423	6
31,42	2,84	391	5
32,49	2,75	330	4
33,66	2,66	431	6
34,78	2,58	444	6

La siguiente tabla presenta los resultados de difracción de rayos X de la forma A+C de S-1 representada en la Figura 12D, en donde se identificaron los ángulos de difracción de la forma C:

Mezcla de forma A con forma C				
Asignación picos no línea forma A	Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Cps	Intensidad %
	5,65	15,6	100	41
seguro	6,89	12,8	7	3
	7,43	11,9	8	3
	8,68	10,2	42	17
probable	9,46	9,3	25	10
	9,94	8,9	111	45
	11,20	7,9	7	3
	12,60	7,0	12	5
seguro	13,49	6,6	9	4
	14,89	5,95	82	33
	15,17	5,84	22	9
probable	15,99	5,54	41	17
	16,84	5,26	164	67
	17,21	5,15	64	26
	18,00	4,92	17	7
	18,54	4,78	45	18

Mezcla de forma A con forma C				
Asignación picos no línea forma A	Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Cps	Intensidad %
	19,37	4,58	27	11
	19,86	4,47	39	16
	20,66	4,29	21	9
	21,79	4,08	46	19
	22,36	3,97	246	100
seguro	22,84	3,89	52	21
	23,53	3,78	46	19
	23,91	3,72	38	15
	24,84	3,58	16	7
	25,41	3,50	37	15
	26,15	3,41	14	6
	26,60	3,35	12	5
	27,89	3,20	60	24
	28,86	3,09	31	13
	30,01	2,98	30	12
	30,52	2,93	14	6
	30,98	2,88	13	5
	31,34	2,85	15	6
	32,72	2,73	14	6
	33,93	2,64	15	6
	34,84	2,57	15	6

En una realización la forma C tiene líneas adicionales que se solapan con las señales de la forma A.

La investigación de picos y el cálculo del valor d se realizaron con el software EVA version 10, 0, 0, 0, Cu Kalfa2 se eliminó por el software, y se listaron solamente las líneas hasta 35° 2 theta.

5 La muestra PP148-P1 se midió en un soporte de muestra de 0,1 mm en un difractor PANalytical PW1710.

La muestra PP148-P52 se midió en un soporte de muestra de 0,1 mm en un difractor Bruker D8 Advance.

La siguiente tabla presenta los resultados de difracción de rayos X de la forma D de **S-1** representados en la Figura

ES 2 665 007 T3

18 (inferior):

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Cps	I/I_{max}
4,42	19,99	17733	100,0
8,48	10,41	3026	17,1
8,80	10,04	1755	9,9
11,35	7,79	4598	25,9
11,76	7,52	805	4,5
12,72	6,96	1462	8,2
13,84	6,39	8635	48,7
14,45	6,13	5597	31,6
14,64	6,05	9445	53,3
15,10	5,86	7013	39,5
16,14	5,49	1644	9,3
16,64	5,32	1678	9,5
16,95	51,23	2357	13,3
17,41	2,31	484	2,7
17,59	5,04	678	3,8
18,04	4,91	2308	13,0
18,71	32,9	3439	19,4
19,04	4,66	1824	10,3
19,46	4,56	4093	23,1
20,48	4,33	989	5,6
20,84	4,26	7616	42,9
22,15	4,01	5058	28,5
22,78	3,90	1933	10,9
23,15	3,84	3851	21,7
23,47	3,79	2352	13,3

ES 2 665 007 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Cps	I/I _{max}
23,88	3,72	5583	31,5
24,74	3,60	10043	56,6
24,94	3,57	5395	30,4
25,29	3,52	3149	17,8
25,67	3,47	1290	7,3
26,14	3,41	692	3,9
26,46	3,37	1095	6,2
27,80	3,21	2402	13,5
28,32	3,15	1565	8,8
28,64	3,11	998	5,6
28,90	3,09	1212	6,8
29,38	3,04	3295	18,6
29,92	2,98	756	4,3
30,40	2,94	1278	7,2
31,19	2,87	851	4,8
31,86	2,81	1270	7,2
32,49	2,75	775	4,4
32,82	2,73	920	5,2
33,66	2,66	842	4,7
34,50	2,60	977	5,5
35,80	2,51	638	3,6
36,06	2,49	700	3,9
36,83	2,44	777	4,4
37,16	2,42	698	3,9
38,02	2,36	733	4,1
38,44	2,34	859	4,8

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Cps	I/Imax
38,97	2,31	844	4,8
39,99	2,52	791	4,5
40,89	2,21	641	3,6
41,30	2,18	515	2,9

Sorción de vapor de agua (cámara de humedad)

El compuesto se conservó en un tubo de vidrio bajo un 96 % h.r. (humedad relativa) en una cámara de humedad a temperatura ambiente. Después de diferentes tiempos de conservación se realizaron las medidas Raman utilizando tubos de vidrio herméticamente cerrados. Los resultados se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1:

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
A			conservada en cámara humidificada a 96 % h.r. / 23 °C	(polvo)
			4 semanas	A + pequeña cantidad de forma B'
			9 semanas	A + forma B'
			11 semanas	A + aprox. 20 % forma B' (véase Fig. 17A)
A	agua	111/5,0	23 °C	(suspensión)
			sonicación 5 min.	(suspensión)
			agitada 19 h / 37 °C filtrada y secada al aire	B' (véase Fig. 17B)
A	agua + 5 % etanol v/v	123/2,1	23 °C	(suspensión)
			agitada 3 h / 83 °C	masa viscosa pegajosa
			enfriada a 47 °C en 1,5 h filtrada y secada al aire	B'
A	ácido acético / agua 1:2 v/v	138/2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 20 h / 23 °C filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 17C)
A	agua + ácido acético al 5 % v/v	105/2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 12 min / 40 °C	(suspensión)

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
			sonicada 2 min.	(suspensión)
			agitada 17 h / 40 °C enfriada a temperatura ambiente y separada la solución	masa viscosa pegajosa B'

Medida de la solubilidad aproximada

Para determinar la solubilidad aproximada a temperatura ambiente, se añadió el disolvente en etapas al material sólido. Después de cada adición, se agitó bien la muestra. Se continuó la adición de disolvente hasta disolución completa o hasta que se hubieron añadido 15 ml de disolvente. La solubilidad de la forma sólida A y B' a 23 °C se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2:

Disolvente	Forma sólida	Solubilidad (mg/ml)
etanol	A	> 200
acetona	A	> 200
TBME	A	> 200
acetato de etilo	A	> 200
THF	A	> 200
acetonitrilo	A	> 200
diclorometano	A	> 200
1,4-dioxano	A	> 200
ácido acético	A	> 200
tolueno	A	< 6 solución turbia
etanol / agua 3:1 v/v	A	> 200
etanol / agua 1:1 v/v	A	50
etanol / agua 1:3 v/v	A	< 5
etanol/ <i>n</i> -heptano 1:1 v/v	A	180
etanol / <i>n</i> -heptano 1:3 v/v	A	50
acetona / <i>n</i> -heptano 1:1 v/v	A	> 200
acetona / <i>n</i> -heptano 1:3 v/v	A	90

Disolvente	Forma sólida	Solubilidad (mg/ml)
THF / <i>n</i> -heptano 1:1 v/v	A	> 200
THF / <i>n</i> -heptano 1:3 v/v	A	65
acetonitrilo/ tolueno 1:1 v/v	A	> 200
acetonitrilo / tolueno 1:3 v/v	A	170
acetato de etilo / <i>n</i> -heptano 1:1 v/v	A	65
acetato de etilo / <i>n</i> -heptano 1:2 v/v	A	9
acetato de etilo / <i>n</i> -heptano 1:2 v/v	B'	>9 transformación de la forma sólida en forma sólida A
acetato de etilo / <i>n</i> -pentano 1:2 v/v	A	13
formiato de etilo/ <i>n</i> -pentano 1:2 v/v	A	12
acetato de metilo/ <i>n</i> -pentano 1:2 v/v	A	8
acetato de etilo / <i>n</i> -heptano 1:3 v/v	A	< 5 solución turbia

Experimentos de equilibrio de la suspensión

Los experimentos de equilibrio de la suspensión se realizaron con 81 -128 mg del compuesto. Las suspensiones se agitaron con un agitador magnético. Las muestras obtenidas después de filtración se secaron al aire a temperatura ambiente durante un corto tiempo sólo para evitar la posible desolvatación de los hidratos o solvatos lábiles. Los resultados de los experimentos de equilibrio de la suspensión de las formas sólidas A y B' se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3:

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
A	<i>n</i> -heptano	108 / 2,0	23 °C	(suspensión)
			sonicada 5 min.	(suspensión)
			agitada 17 h / 37°C filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 10a)
A	<i>n</i> -heptano + etanol al 5 % v/v	117 / 2,1	23 °C	(suspensión)
			sonicada 5 min.	(suspensión)
			agitada 18 h / 37 °C filtrada y secada al aire	A
B'	acetato de etilo + <i>n</i> -heptano 1:2 v/v	81 / 1,7	23 °C	(suspensión)
			agitada 2 h / 23 °C filtrada y	A (véase Fig.

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
			secada al aire	10b)
A	acetato de etilo + <i>n</i> -heptano 1:2 v/v	124 / 2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 3 días/ 23 °C filtrada y secada al aire	A
A	acetato de etilo + <i>n</i> -heptano 1:2 v/v	126/2,0	+2 °C	(suspensión)
			agitada 3 días/ +2 °C filtrada y secada al aire	A
B'	acetato de etilo + <i>n</i> -pentano 1:2 v/v	101 / 1,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 22 h / 23 °C filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 13c)
A	acetato de etilo + <i>n</i> -pentano 1:2 v/v	128 / 2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 20 h / 23 °C filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 10d)
A	formiato de etilo/ <i>n</i> -pentano 1:2 v/v	112 / 2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 20 h / 23 °C filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 10e)
A	acetato de metilo/ <i>n</i> -pentano 1:2 v/v	126/2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 20 h / 23 °C filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 10f)

Experimentos de difusión de vapor

Los experimentos de difusión de vapor se realizaron con solución del compuesto en diferentes disolventes. Se pusieron las soluciones en envases pequeños abiertos que se almacenaron en recipientes más grandes que contenían antidisolventes miscibles, volátiles. Los recipientes más grandes se cerraron después herméticamente. Los antidisolventes se difundieron a través de las fases de vapor en las soluciones, y se alcanzó la saturación o sobresaturación. Los resultados de los experimentos de difusión de vapor de las formas sólidas A y B' se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4:

Disolvente	Antidisolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
etanol	<i>n</i> -hexano	204 mg P1 0,4 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 7 días, solución separada	masa viscosa pegajosa
acetona	<i>n</i> -hexano	210 mg P1 0,5 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 7 días, solución separada	masa viscosa pegajosa

Disolvente	Antidisolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
TBME	<i>n</i> -hexano	205 mg P1 0,6 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 7 días, solución separada	masa viscosa pegajosa
acetato de etilo	<i>n</i> -hexano	206 mg P1 0,6 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 2 días, filtrada y secada al aire	muy similar a A
THF	<i>n</i> -hexano	212 mg P1 0,6 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 7 días, solución separada	masa viscosa pegajosa
tolueno	<i>n</i> -hexano	44 mg P1 2,0 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 2 días, solución separada	muy similar a A (véase Fig. 11A)
diclorometano	<i>n</i> -hexano	204 mg P1 1,6 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 2 días, solución separada	muy similar a A
1,4-dioxano	<i>n</i> -hexano	215 mg P1 0,5 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 7 días, solución separada	masa viscosa pegajosa
ácido acético	agua	219 mg P1 0,3 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 7 días, solución separada	muy similar a A (véase Fig. 11B)
acetonitrilo	agua	212 mg P1 0,4 ml disolvente	difusión de vapor, 23 °C, 6 días, solución separada	masa viscosa pegajosa

Experimentos de evaporación

Las soluciones del compuesto se secaron a temperatura ambiente (corriente de nitrógeno seco) sin agitación. Los resultados de los experimentos de evaporación de la forma sólida A se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5:

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
A	etanol	100/2,0	23 °C	(solución)
			evaporado (N ₂ seco) 2 días/23°C	B"
A	acetato de etilo	109 / 2,0	23 °C	(solución)
			evaporado (N ₂ seco) 1 día /23 °C	muy similar a A (véase Fig. 12A)
A	THF	183/2,0	23 °C	(solución)
			evaporado (N ₂ seco) 5 días/23°C	A + C (véase Fig. 12B)

Experimentos de precipitación

Los experimentos de precipitación se llevaron a cabo con 42 - 79 mg del compuesto. Se añadió el no-disolvente a la solución. Las muestras obtenidas después de filtración (filtro de vidrio de porosidad P4) se secaron al aire a temperatura ambiente y durante un tiempo corto para evitar la posible desolvatación de los hidratos o solvatos lábiles. Los resultados de los experimentos de precipitación de la forma sólida A se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6:

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
A	etanol	79 / 0,2	23 °C	(solución)
		79 / 1,2	añadido 1,0 ml de n-heptano	(separación de fases)
			almacenada 11 semanas / - 20 °C; eliminada la solución y residuo sólido secado (N ₂ 43 ml/min) 50 min a temperatura ambiente.	muy similar a A
A	acetato de etilo	42 / 0,2	23°C	(solución)
		42 / 1,2	añadido 1,0 ml de n-heptano	masa viscosa pegajosa
			agitada 14 h / 40 °C filtrada y secada al aire	A
A	THF	62 / 0,2	23 °C	(solución)
		62 / 1,2	añadido 1,0 ml de n-heptano	masa viscosa pegajosa
			agitada 14 h / 40 °C filtrada y secada al aire	A
A	diclorometano	75 / 0,3	23 °C	(solución)
		75 / 1,2	añadido 1,0 ml de n-heptano	masa viscosa pegajosa
			agitada totalmente 13 h / 40 °C filtrada y secada al aire	A

Recristalización de la solución

Se disolvió el compuesto en diferentes sistemas de disolventes a temperatura ambiente y se enfrió a +5 °C o a -20 °C. Las muestras obtenidas después de filtración (filtro de vidrio de porosidad P4) se secaron al aire a temperatura ambiente durante un corto tiempo para evitar la posible desolvatación de los hidratos o solvatos lábiles.

Los resultados de los experimentos de recristalización de la forma sólida A se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7:

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
A	etanol + <i>n</i> -heptano 1:1 v/v	72 / 0,4	23 °C	(solución)
			almacenada 4 semanas / +5 °C; filtración, lavada (<i>n</i> -heptano) y secada al aire	A
A	acetato de etilo + <i>n</i> -heptano 1:1 v/v	80 / 1,2	23 °C	(solución)
			almacenada 4 semanas / - 20 °C; filtrada y secada al aire	muy similar a A (véase Fig. 13A)
A	acetonitrilo + tolueno 1:1 v/v	91 / 0,2	23 °C	(solución)
			almacenada 4 semanas / -20 °C; eliminada la solución y secado el residuo sólido (N ₂ 43 ml/min) 212 min a temperatura ambiente.	muy similar a A
A	etanol + <i>n</i> -heptano 1:3 v/v	52 / 0,4	23°C	(solución)
			almacenada 1 día / +5 °C; filtrada, lavada (<i>n</i> -heptano) y secada al aire	A
A	acetonitrilo+tolueno 1:3 v/v	65 / 0,4	23 °C	(solución)
			almacenada 4 semanas / - 20 °C; filtrada y secada al aire	muy similar a A (véase Fig. 16B)

Experimento de secado por congelación

- 5 Se disolvió el compuesto en 1,4-dioxano y se enfrió la solución a -50 °C. Durante la sublimación del disolvente la temperatura del sólido fue < 0 °C como se presenta en la Tabla 8:

Tabla 8:

Forma de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
A PP148-P1	1,4-dioxano	102 / 2,0	23 °C	(solución)
			secada por congelación <0 °C	masa viscosa pegajosa
			almacenada 12 días / temperatura ambiente	muy similar a A (véase Fig. 14A)

Experimento de secado

- 10 Se secó la muestra durante la noche en una atmósfera de N₂ seco a temperatura ambiente antes de cerrar el crisol de la muestra para DSC.

Los resultados se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9:

Forma de partida	mg	Condiciones	DSC
B'	3,6 mg	secada durante la noche 23 °C (pérdida de masa 1,0 %)	Fig. 15

Experimentos de enfriamiento y recalentamiento del fundido

- 5 Después de calentamiento en DSC a 120 °C las muestras se enfriaron a -50 °C y se volvieron a calentar a 120 °C. Los resultados se resumen en la Tabla 10:

Tabla 10:

Forma de partida	mg	Condiciones	DSC
A	3,4 mg	enfriada rápidamente a -50 °C, calentada: -50 °C a 120 °C / 20 K/min, enfriada rápidamente a -50 °C calentada de nuevo: - 50 °C a 120 °C / 20 K/min	Fig. 7A
A PP148-P2	4,4 mg	enfriada rápidamente a -50°C calentada: -50 °C a 120 °C / 20 K/min enfriada rápidamente a -50 °C calentada de nuevo: - 50 °C a 120 °C / 20 K/min	Fig. 7B
A	3,4 mg	enfriada rápidamente a -50 °C calentada: -50 °C a 120 °C / 20 K/min enfriada rápidamente a -50 °C calentada de nuevo: - 50 °C a 120 °C / 20 K/min	Fig. 7C
B'	2,9 mg	enfriada rápidamente a -50 °C calentada: -50 °C a 120 °C / 20 K/min enfriada rápidamente a -50 °C calentada de nuevo: - 50 °C a 120 °C / 20 K/min	Fig. 7D

Experimentos de estabilidad relativa

- 10 Los experimentos de suspensión se llevaron a cabo con 130 -145 mg del compuesto. Se agitaron las suspensiones con un agitador magnético y se filtraron después de un tiempo predefinido. Las muestras obtenidas después de filtración (filtro de vidrio de porosidad P4) se secaron al aire a temperatura ambiente. Los resultados se resumen en la Tabla 11:

Tabla 11:

Formas de partida	Disolvente	Concentración mg / ml	Condiciones	Forma producida
A	acetato de etilo / n-heptano 1:2 (v/v)	aprox. 130 / 2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 3 días / 23 °C; filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 16A)
A	acetato de etilo / n-heptano 1:2 (v/v)	(81 + 64) / 2,0	23 °C	(suspensión)
			agitada 1 día / 23 °C; filtrada y secada al aire	A (véase Fig. 16B)

15

Solubilidad en agua de las formas sólidas A y B'

Se agitaron (800 rpm) suspensiones de las formas sólidas (25 o 50 mg en 3,5 o 7,0 ml de agua bidestilada) y se filtraron después de 0,5 h, 1,5 h, 4 h y 20 h. Después de filtración se comprobó el residuo sólido por espectroscopía Raman y se determinó la concentración de la solución límpida por HPLC.

La solubilidad de la forma sólida A de **S-1** en agua a 22 °C se resume en la Tabla 12:

Tabla 12:

Tiempo de equilibrio de la suspensión [h]	Solubilidad ^{a)} [mg/1000ml]	Residuo sólido ^{b)}
0,5	21,0 ± 3,9	A + B' (aprox. 95 % + 5 %) ^{c)}
1,5	24,0 ± 1,4	A + B' (aprox. 90 % + 10 %) ^{c)}
4,0	27,6 ± 1,5	A + B' (aprox. 85 % + 15 %) ^{c)}
20	24,5 ± 1,7 ^{d)}	A + B' (aprox. 75 % + 25 %) ^{c)}

a) Valor medio de dos medidas (± desviación estándar)
 b) Medidas Raman
 c) Cálculo aproximado
 d) pH de the solución : 8,7

La solubilidad de la forma B' de **S-1** en agua a 22 °C se resume en la Tabla 13:

5 Tabla 13:

Tiempo de equilibrio de la suspensión [h]	Solubilidad ^{a)} [mg/1000ml]	Residuo sólido ^{b)}
0,5	27,4 ± 0,9	B'
1,5	27,3 ± 0,8	B'
4,0	25,6 ± 0,1	B'
20	26,7 ± 0,3 ^{c)}	B'

a) Valor medio de dos medidas (± desviación estándar)
 b) Medidas Raman
 c) Cálculo aproximado
 d) pH de the solución : 8,7

Caracterización de S-1-P1 Forma A

10 El material de partida para el estudio de polimorfismo, lote nº **S-1-P1**, es cristalino y el cristal es forma A. La TG-FTIR muestra que la pérdida de masa hasta 200 °C es muy baja (< 0,2 %) y por lo tanto el lote nº **S-1 -P1** no es ni un hidrato ni un solvato. El lote nº **S-1 -P1** funde a 82 °C (pico de temperatura DSC, velocidad de calentamiento 20 K/min). Después de fusión y enfriamiento rápido a -50 °C en DSC se produjo la forma de cristal líquido anhidro. La muestra mostró una temperatura de transición de fases de aprox. 52 °C y no recristalizó durante el calentamiento en la DSC. El **S-1-P1** podría contener una pequeña cantidad (cálculo aproximado 5 %) de la forma B' o B".

15 La medida de DVS de la forma A a 25 °C no muestra ningún signo de formación de hidrato clásico en las condiciones experimentales usadas. El máximo contenido en agua a 93 % de humedad relativa, es 1,5 %. La histéresis muy ligera es causada muy probablemente por una capa viscosa (que consiste posiblemente en la forma sólida B') sobre la superficie de las partículas, que influye en la velocidad de intercambio de agua. En realidad, después de almacenar la forma A a 96 % de humedad relativa a temperatura ambiente durante 11 semanas, la espectroscopía Raman y la DSC indicaron la formación de aprox. 20 % de forma B'.

Caracterización de la forma sólida B'

Las investigaciones por DSC y XRPD indican que la forma sólida producida durante el almacenamiento de la forma sólida A a 40 °C y 75 % de humedad relativa (lote S-1-P4; 40 °C / 75 % HR) es una forma paracristalina, que tiene un orden limitado de intervalo bajo. Este orden limitado muy probablemente es responsable del pico endotérmico de la DSC alrededor de 55 °C y del hombro ancho alrededor de 17° en el diagrama de difracción. La forma sólida del lote S-1-P4 a 40 °C / 75 % humedad relativa es la forma B'.

El comportamiento de DVS de la forma sólida B' a 25 °C no es el comportamiento de sorción típico de un hidrato. El máximo contenido en agua a 94 % de humedad relativa, es aprox. 2,4 %. Incluso aunque se observa una cierta histéresis, no hay una etapa clara en la curva de sorción que pudiera indicar claramente la existencia de un hidrato clásico.

Formación de la forma sólida B'

Además de la transformación observada a humedad relativa alta, la forma sólida B' se puede producir agitando una suspensión de la forma sólida A en agua a 37 °C durante la noche.

Formación de la forma sólida B''

Las rutas para producir la forma sólida B'' son la fusión y enfriamiento del fundido, y la evaporación lenta de soluciones en disolventes tales como etanol. El polimorfo B'' se puede preparar a partir de los polimorfos A y D calentándolos hasta por encima de sus respectivos puntos de fusión de 80 °C y 130 °C. B' y B'' no se pueden distinguir por ninguno de los métodos analíticos usados hasta ahora, pero se distinguen en base a sus rutas de formación. B' es asignado a una forma cristalina líquida liotrópica debido a su formación mediada por el disolvente mientras que B'' es asignado a una forma cristalina líquida termotrópica procedente de su método térmico de preparación. La evaporación del fármaco de disolventes tales como etanol sin un antidisolvente también produce B''.

Formación de la forma sólida C

El polimorfo C se puede obtener solamente como una mezcla con A disolviendo y posteriormente evaporando el fármaco desde THF a temperatura ambiente.

Formación de la forma sólida D

El polimorfo D fue producido originalmente por cristalización en una mezcla de disolvente/antidisolvente a 50 °C utilizando acetato de etilo y ciclohexano como el disolvente y el antidisolvente respectivamente. La forma D se puede preparar también a partir de otras formas polimórficas "sembrando" la muestra con una pequeña cantidad de D y almacenándola a 110 °C/0 % HR durante 7 días o a 50 °C en agua durante 24 horas y secando.

Formación de la forma sólida de solvato de tolueno

El solvato de tolueno se preparó por cualquier método de cristalización con disolvente/antidisolvente que utilizaba tolueno como el antidisolvente.

Solubilidad en agua de las formas sólidas A y B'

La solubilidad de las formas A y B' del compuesto S-1 en agua a 22 °C es $24,0 \pm 1,4$ mg /1000 ml y $27,3 \pm 0,8$ mg /1000 ml, valores obtenidos después de un tiempo de equilibrio de la suspensión de 1,5 h. Estas solubilidades son muy similares debido a la rápida transformación de la forma A en la forma B' en la superficie de las partículas durante los experimentos de solubilidad.

Caracterización de diferentes lotes de la forma sólida A

Muestras de los lotes S-1-P1, S-1-P2 y S-1-P3 presentan el mismo diagrama de difracción. Las medidas de DSC indican que ellos contienen lo más probablemente varios % de forma sólida B' o B'', indicada por los cambios de capacidad de calor alrededor de 50 °C. La muestra de S-1-P2 presenta el nivel más alto de la forma sólida B' o B'' (aprox 20 %). Para entender mejor los resultados de DSC, se produjeron micrografías electrónicas de barrido (SEM) de las muestras S-1-P1 y S-1-P2. Mientras que los gráficos de la muestra S-1-P1 muestran partículas bastante bien formadas, los gráficos de la muestra S-1-P2 muestran una transformación parcial, posiblemente causada por una temperatura de secado demasiado alta o por contacto parcial con agua. La formación parcial de la forma sólida B' o B'' podría ser causada también por precipitación rápida y una relación relativamente alta de antidisolvente / disolvente después de la precipitación. Otras explicaciones deberían ser el secado a altas temperaturas o el almacenamiento en condiciones de alta humedad.

Sistemas de disolvente para cristalización de la forma sólida A

La forma cristalina A es altamente soluble en una serie de disolventes usados comúnmente para cristalización. Debido a su alta solubilidad, son necesarias mezclas de disolvente / antidisolvente para la cristalización.

5 Los experimentos de equilibrio de la suspensión a temperatura ambiente revelaron que la forma sólida B' (lote S-1-P4; 40 °C / 75 % HR) se puede transformar en la forma sólida A cuando se agitan las suspensiones en acetato de etilo / heptano 1:2 v/v o acetato de etilo / pentano 1:2. Además, los experimentos de equilibrio de la suspensión utilizando la forma sólida A en formiato de etilo / pentano 1:2 v/v y acetato de metilo / pentano 1:2 v/v no mostraron ninguna transformación de la forma sólida A. Por lo tanto, estas clases de 3 mezclas de disolvente / antidisolvente se pueden usar para la cristalización de la forma A. Las ventajas de estos sistemas de disolvente son las temperaturas de ebullición significativamente más bajas y por lo tanto las temperaturas de secado posiblemente más bajas.

Los detalles de la caracterización de S-1-P1, forma sólida A se dan en la Tabla 14:

Tabla 14:

Compuesto	S-1	
Lote núm.	S-1-P1	
XRPD	• forma sólida A	Figuras XRPD-1a y XRPD-1b (véase la Figura 4A)
Raman	• forma sólida A • la muestra podría contener una pequeña cantidad de B' o B''	Figura Raman-1 (véase la Figura 5A)
TG-FTIR	• pérdida de masa 25 °C a 245 °C: < 0,2 %	Figura TG-FTIR-1 (véase la Figura 6A)
DSC	• temperatura de fusión: 82,4 °C (pico de temperatura, crisol de la muestra de oro herméticamente sellado, velocidad de calentamiento 20 K/min) • AH: -42 J/g • la muestra podría contener una pequeña cantidad (cálculo aproximado 5 %) de la forma B' o B''	Figuras DSC-1a y DSC-1b (véase la Figura 7A)
SEM	• partículas bastante bien formadas	Figuras SEM-1 (véase Figura 8A)
DVS	• contenido en agua a 50 % h.r.: 0,4 % • máximo contenido en agua a 93 % h.r.: 1,5 %	Figuras DVS-1a y DVS-1b (Figura 9A)

10

Los detalles de la caracterización de S-1-P2, forma sólida A, se dan en la Tabla 15:

Tabla 15:

Compuesto	S-1	
Lote núm.	S-1-P2	
XRPD	• forma sólida A	Figuras XRPD-2a y XRPD-2b (véase Figura 4B)
Raman	• forma sólida A + B' o B''	Figura Raman-2 (véase Figura 5B)
TG-FTIR	• pérdida de masa 25 °C a 245 °C: < 0,2 %	Figura TG-FTIR-2 (véase Figura 6B)
DSC	• temperatura de fusión: 85,4 °C (pico de temperatura, crisol de muestra de oro herméticamente sellado, velocidad de calentamiento 20	Figuras DSC-2a y DSC-2b (véase Figura 7B)

ES 2 665 007 T3

Compuesto	S-1	
	K/min) * AH: -43 J/g • la muestra contiene aprox. 20 % de la forma B' o B"	
SEM	• las imágenes muestran transformación parcial	Figuras SEM-2 (véase Figura 8B)
DVS	• contenido en agua a 50 % h.r.: 0,3 % • máximo contenido en agua a 95 % h.r.: 0,6 %	Figuras DVS-2a y DVS-2b (véase Figura 9B)

Los detalles de la caracterización de S-1-P2, forma sólida A, se dan en la Tabla 16:

Tabla 16:

Compuesto	S-1	
Lote núm.	S-1-P3	
XRPD	• forma sólida A	Figuras XRPD-3a y XRPD-3b (véase Figura 4C)
Raman	• forma sólida A * la muestra podría contener una pequeña cantidad de B' o B"	Figura Raman-3 (véase Figura 5C)
TG-FTIR	• pérdida de masa 25 °C a 245 °C: < 0,2 %	Figura TG-FTIR-3 (véase Figura 6C)
DSC	• temperatura de fusión: 84,4 °C (pico de temperatura, crisol de muestra de oro herméticamente sellado, velocidad de calentamiento 20 K/min) * AH: -42 J/g * la muestra podría contener una pequeña cantidad (cálculo aproximado 5 %) de la forma B' o B"	Figuras DSC-3a y DSC-3b (véase Figura 7C)
SEM	-no analizado	-
DVS	-no analizado	-

Los detalles de la caracterización de S-1-P4, forma sólida B' se dan en la Tabla 17:

Tabla 17:

Compuesto	S-1	
Lote núm.	S-1-P4 40 °C / 75 % HR	
XRPD	• forma sólida B' * la muestra podría contener una pequeña cantidad de la forma A	Figuras XRPD-4a y XRPD-4b (véase Figura 4D)
Raman	• forma sólida B'	Figura Raman-4 (véase

Compuesto	S-1	
		Figura 5D)
TG-FTIR	• pérdida de masa 25 °C a 245 °C: 1,0 % (agua)	Figura TG-FTIR-4 (véase Figura 6D)
DSC	• pico endotérmico: ~ 55 °C (pico de temperatura, crisol de muestra de oro herméticamente sellado, velocidad de calentamiento 20 K/min) * AH:~10 J/g	Figuras DSC-4a y DSC-4b (véase Figura 7D)
SEM	• cambio significativo en la morfología	Figuras SEM-3 (véase Figura 8C)
DVS	• contenido en agua a 50 % h.r.: ~ 0,8 % * máximo contenido en agua a 94 % h.r.: ~ 2,4 %	Figuras DVS-3a y DVS-3b (véase Figura 9C)

Los diferentes lotes P1, P2 y P3 de compuesto S-1 revelaron la forma cristalina A con comportamiento característico similar de los resultados de XRPD, Raman, TG FTIR, DVS y DSC. El lote P4 reveló una forma sólida paracristalina caracterizada por sus amplios resultados de XRPD, Raman, TG FTIR, DVS y DSC descritos anteriormente en la presente memoria.

Estabilidad relativa de formas polimórficas en condiciones secas

El termograma de DSC de A y D en la figura 19 muestra que A funde casi a 80 °C mientras que D tiene un punto de fusión próximo a 130 °C. La entalpía de fusión para A es 40 ± 5 J/g mientras que la entalpía de fusión es 75 ± 5 J/g. La temperatura y la entalpía de fusión sugieren que D tiene mayor estabilidad en comparación con la forma A.

- 5 La Figura 17D muestra que la fusión de los polimorfos A o D produce el polimorfo cristalino líquido B" en lugar de una fase líquida verdaderamente isotrópica. La formación de una fase líquida verdadera no se observó ni siquiera después de calentar la muestra a 200 °C. El enfriamiento del polimorfo B" a temperatura ambiente no produce de nuevo la recristalización a la forma A o D. Esto se verifica por la ausencia de un endotermo de fusión en la curva de DSC (Fig. 17D) de la muestra recalentada después de que había sido fundida y después posteriormente enfriada a temperatura ambiente. La curva de DSC también muestra que la forma B" sufre una transición de fase cerca de 55 °C. Similares transiciones vítreas se observan para B', que junto con el hombro ancho alrededor de 17° en la figura 4D son la base para su designación como fases cristalinas líquidas. La XRPD presenta picos armónicos para B', junto con el hombro ancho alrededor de 17° en la figura 4D que son la base para su designación como fases cristalinas líquidas.
- 10 La figura 17e muestra que el calentamiento de los polimorfos A y B" a 110 °C en presencia de D causa que las formas A y B" se reordenen en D. Esto confirma que las A y B" son fases metaestables por debajo de 130 °C que se pueden convertir en la forma D. Sin embargo, probablemente debido a la alta barrera energética para la transición, las velocidades de conversión de A o B" en D son muy lentas sin ninguna D presente inicialmente como semilla de la cristalización. Por lo tanto, las formas A y B" se pueden considerar prácticamente estables a temperatura ambiente.
- 15 Por encima de 130 °C, la forma D funde y cambia a B" que se convierte entonces en la forma más estable. La micronización de las partículas del polimorfo A en condiciones secas produjo también ~25 % de conversión a B".
- 20
- 25

Estabilidad relativa de formas polimórficas en condiciones húmedas

El polimorfo A permanece estable en su forma A durante al menos 7 días en condiciones de almacenamiento de temperatura ambiente/75 % HR (humedad relativa), temperatura ambiente/ 100 % HR, 30 °C/75 % HR y 50 °C/0 % HR. Pero se convierte en B' cuando se almacena a 50 °C/75 % HR. Algunos de los resultados se muestran en la figura 17F. De hecho, el polimorfo A almacenado a 25 °C/60 % HR y 30 °C/65 % HR fueron estables durante 36 meses y 9 meses respectivamente mientras que una muestra almacenada a 40 °C/75 % HR se convirtió en B' antes de un mes. Estos resultados indican que el polimorfo A se convierte en B' en presencia de humedad.

- 30 El polimorfo D por otro lado, permanece estable a 50 °C/75 % HR así como en las otras condiciones de ambiente/75 % HR, ambiente/100 % HR, 30 °C/75 % HR y 50 °C/0 % HR. De hecho, el polimorfo D en presencia de humedad actúa como la semilla para el proceso de cristalización y dirige la transformación de los polimorfos A y B' en D, similar a su papel en la semilla de la cristalización de A a D en condiciones secas. La Figura 17G(a) muestra la evolución en el tiempo del polimorfo A sembrado con una pequeña cantidad de D a 50 °C/75 % HR. La cantidad de
- 35

- polimorfo D añadida inicialmente a la muestra es muy pequeña y no es detectable por la DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Después de 24 horas, la mayor parte del polimorfo forma A se ha convertido en B' pero una pequeña cantidad de muestra ha sido convertida también en D y la cantidad de muestra en D aumenta con el tiempo. El proceso de transformación se acelera en la Figura 17G(b) al conservar la muestra en agua a 50 °C. La
- 5 forma A se ha convertido tanto en B' como en D después de 6 horas, pero la muestra está predominantemente en la forma D a las 24 horas. Esto está en contraste con la conversión a B' de la forma A pura que no se convierte después en D. Todavía no está claro si A se puede convertir en D directamente con semillas en agua o si sólo se convierte en B' (que posteriormente se convierte en D en agua). Un trabajo adicional ha demostrado que A y B' se convierten en D en presencia de humedad a temperaturas más bajas, aunque también a velocidades más lentas.
- 10 *Estabilidad relativa del solvato de tolueno en tolueno*
- La recristalización de S-1 en un sistema de disolvente/antisolvente que usa tolueno como el antisolvente produce el solvato de tolueno. El solvato de tolueno tiene un punto de fusión próximo a 100 °C con la entalpía de fusión 70±5 J/g. El gráfico de TGA del solvato de tolueno en la Figura 20 muestra que el contenido de tolueno en el solvato es ~7
- 15 % que corresponde a una molécula de tolueno por cada tres moléculas de S-1. La relación de masas de disolvente/fármaco fue la misma para cada lote de muestra preparado y da a entender que las moléculas de tolueno residen dentro de la estructura celular en lugar de en canales o capas fuera de la red. Debido a la baja solubilidad de S-1 en tolueno (< 2 mg/mL), no se observó ninguna transformación evidente de la forma D al solvato de tolueno después de la suspensión (50 mg/mL) en tolueno durante 4 días tanto a temperatura ambiente como a 50 °C. La sonicación de la suspensión durante 10 minutos produjo la transformación parcial al solvato de tolueno.
- 20 Los expertos apreciarán que la presente invención no está limitada por lo que se ha mostrado y descrito particularmente en la presente memoria. Mejor dicho, el alcance de la invención se define por las reivindicaciones que siguen:

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, caracterizada por:
- 5 a. un diagrama de difracción de rayos X en polvo que comprende picos únicos en los ángulos $^{\circ}2\theta$ (valor *d* en Å); de 4,4 (19,9), 8,5 (10,4), 8,8 (10,0), 11,3 (7,8), 12,7 (6,9), 13,8 (6,4), 14,4 (6,1), 14,6 (6,0), 15,1 (5,8), 16,1 (5,5), 16,6 (5,3), 16,9 (5,2), 18,0 (4,9), 18,7 (4,7), 19,0 (4,6), 19,4 (4,55), 20,8 (4,25), 22,1 (4,0), 22,7 (3,9), 23,1 (3,8), 23,4 (3,8), 24,7 (3,6), 24,9 (3,56), 25,3 (3,51), 27,8 (3,2), y 29,3 (3,0) cuando se obtiene con un ánodo de tubo de Cu con radiación K-alfa; y
- b. un punto de fusión de 130 °C.
- 10 2. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como se define en reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento mezclar (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida amorfa en una mezcla de disolvente/antidisolvente a una temperatura de 50 °C en condiciones que permiten la cristalización, obteniendo de este modo dicha forma cristalina, en donde dicha mezcla de disolvente/antidisolvente es una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano.
- 15 3. Una composición que comprende la forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como se define en la reivindicación 1, y un vehículo o diluyente apropiado
4. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como se define en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento calentar una muestra que contiene los polimorfos A y/o B" de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida en presencia del polimorfo D a 110 °C.
- 20 en donde el polimorfo A de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se caracteriza por:
- a) un diagrama de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos $^{\circ}2\theta$ (valor *d* en Å) de 5,6 (15,9), 7,5 (11,8), 8,6 (10,3), 9,9 (8,9), 12,4 (7,1), 15,0 (5,9), 16,7 (5,3), 17,3 (5,1), 18,0 (4,9), 18,5 (4,8), 19,3 (4,6), 19,8 (4,5), 20,6 (4,3), 21,8 (4,1), 22,3 (4,0), 23,4 (3,8), 23,9 (3,7), 24,6 (3,6), 24,9 (3,6), 25,4 (3,5), 26,0 (3,4), 26,5 (3,4), y 27,8 (3,2) cuando se obtiene con un ánodo de tubo de Cu con radiación K-alfa; y
- 25 b) un punto de fusión de 80 °C; y
- en donde el polimorfo B" de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida se caracteriza por:
- 30 a) un diagrama de difracción de rayos X en polvo que presenta un halo ancho con dos picos armónicos entre 15-25 $^{\circ}2\theta$ cuando se obtiene utilizando un ánodo de tubo de Cu con radiación Ka; y
- b) un punto de transición de fase de 55 °C como se determina por calorimetría diferencial de barrido.
- 35 5. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como se define en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento "sembrar" una muestra de otros polimorfos de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida con una pequeña cantidad de la forma D y conservar la muestra a 110 °C/0 % humedad relativa durante 7 días o en agua a 50 °C durante 24 horas seguido por secado.
- 40 6. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como se define en la reivindicación 1, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
7. El uso de la forma cristalina D de (*R*) o (*S*)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como se define en la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con las hormonas seleccionado entre declive de andrógenos en el varón de edad avanzada (ADAM), declive de andrógenos en la mujer (ADIF), atrofia muscular crónica, y cáncer de próstata.
- 45 8. El uso de la reivindicación 7, en donde dicho ADAM se selecciona de fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida del cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia de próstata benigna, alteraciones en el estado de ánimo y en la cognición y cáncer de próstata.
- 50 9. El uso de la reivindicación 7, en donde dicho ADIF se selecciona de disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y en el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida del cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de

ovarios.

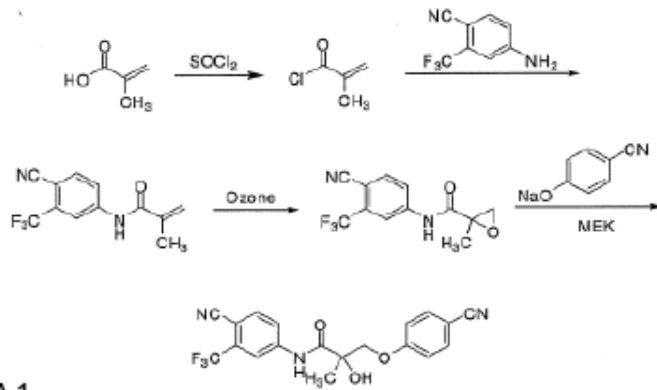


FIGURA 1

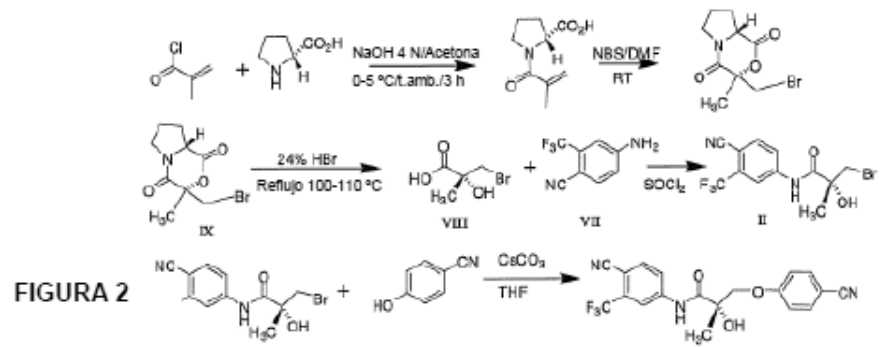


FIGURA 2

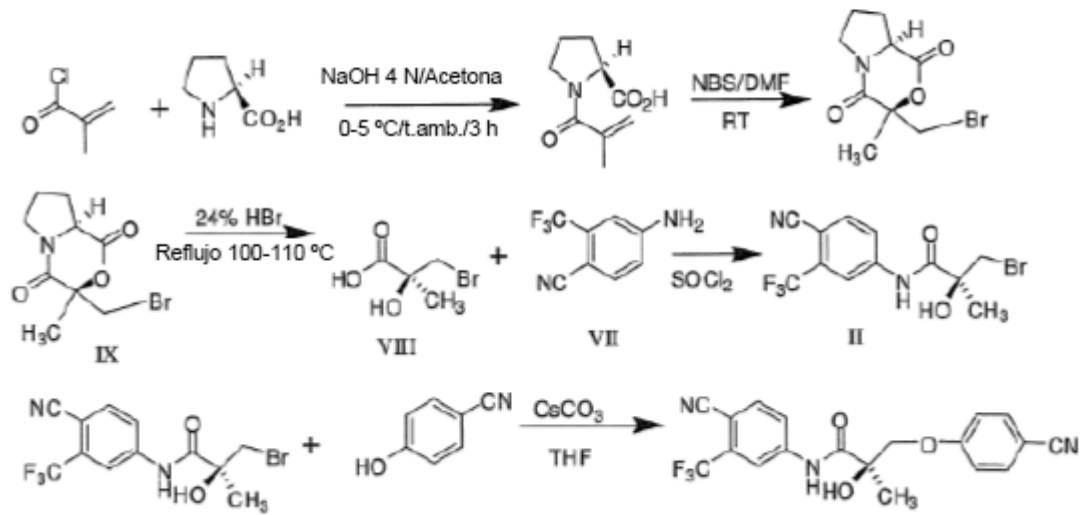


FIGURA 3

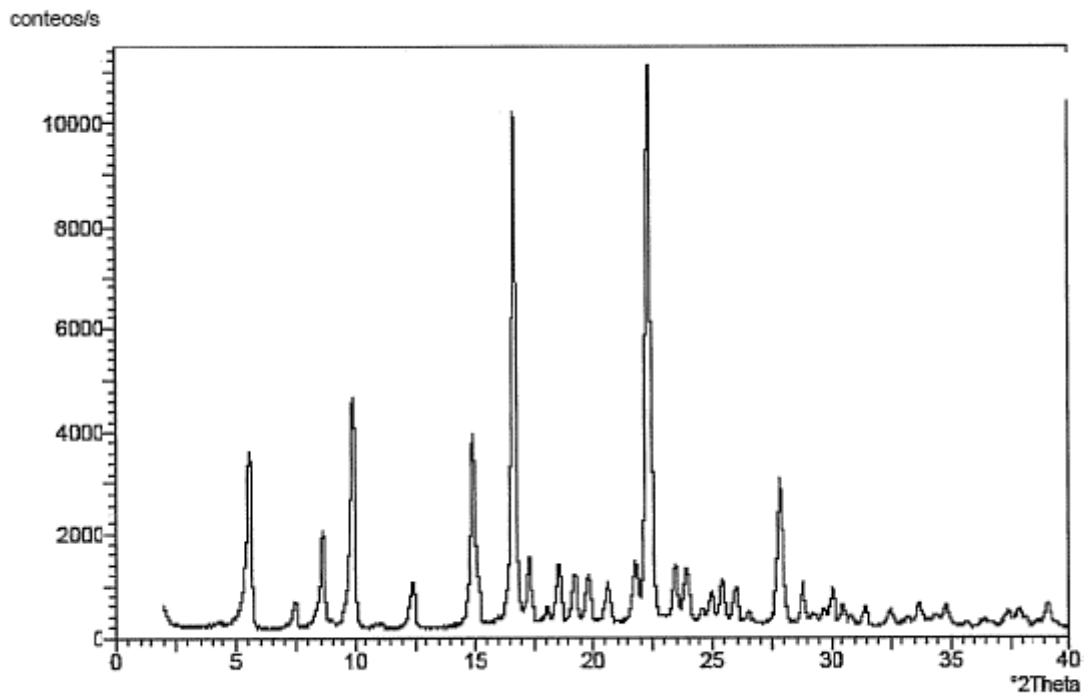


FIGURA 4A

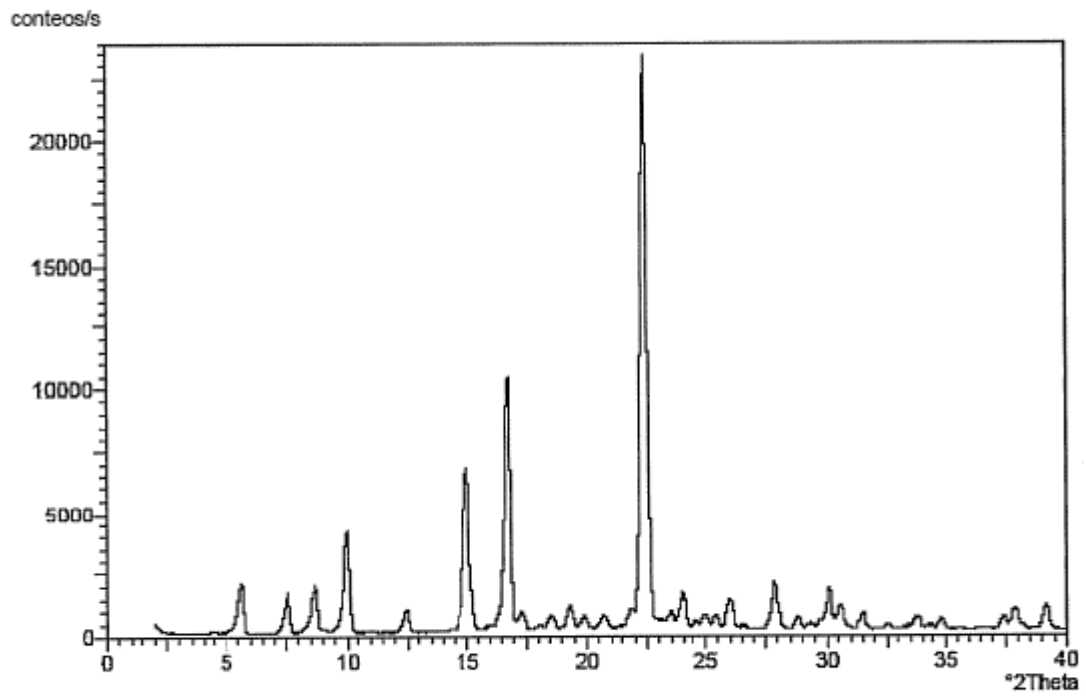


FIGURA 4B

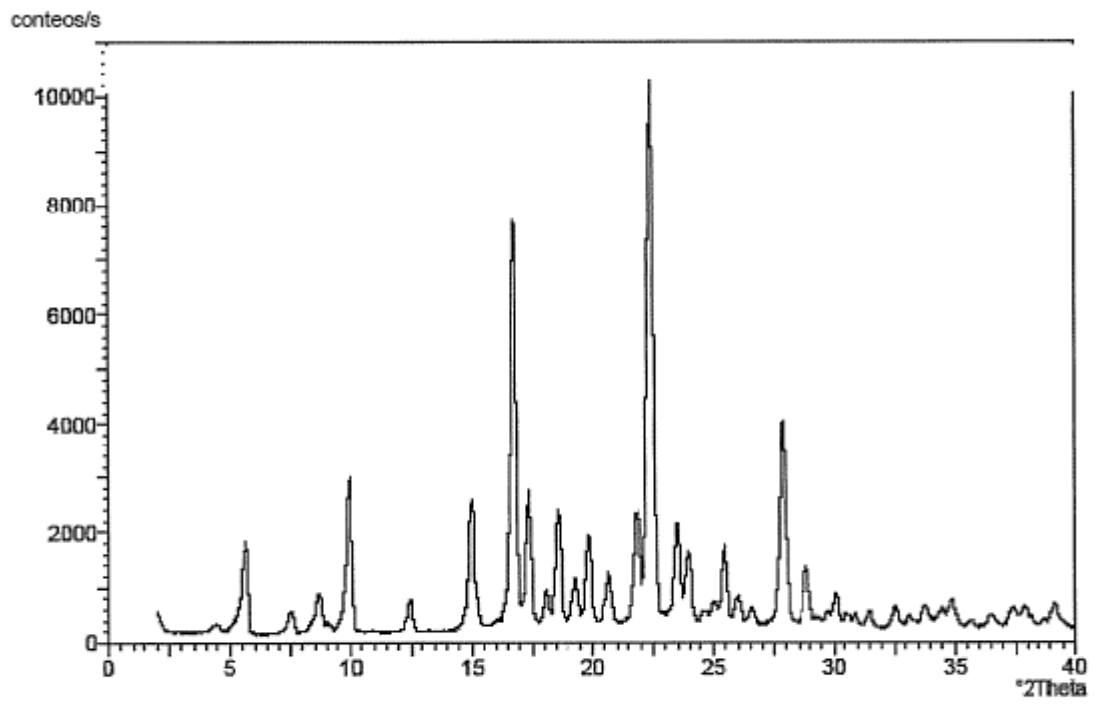


FIGURA 4C

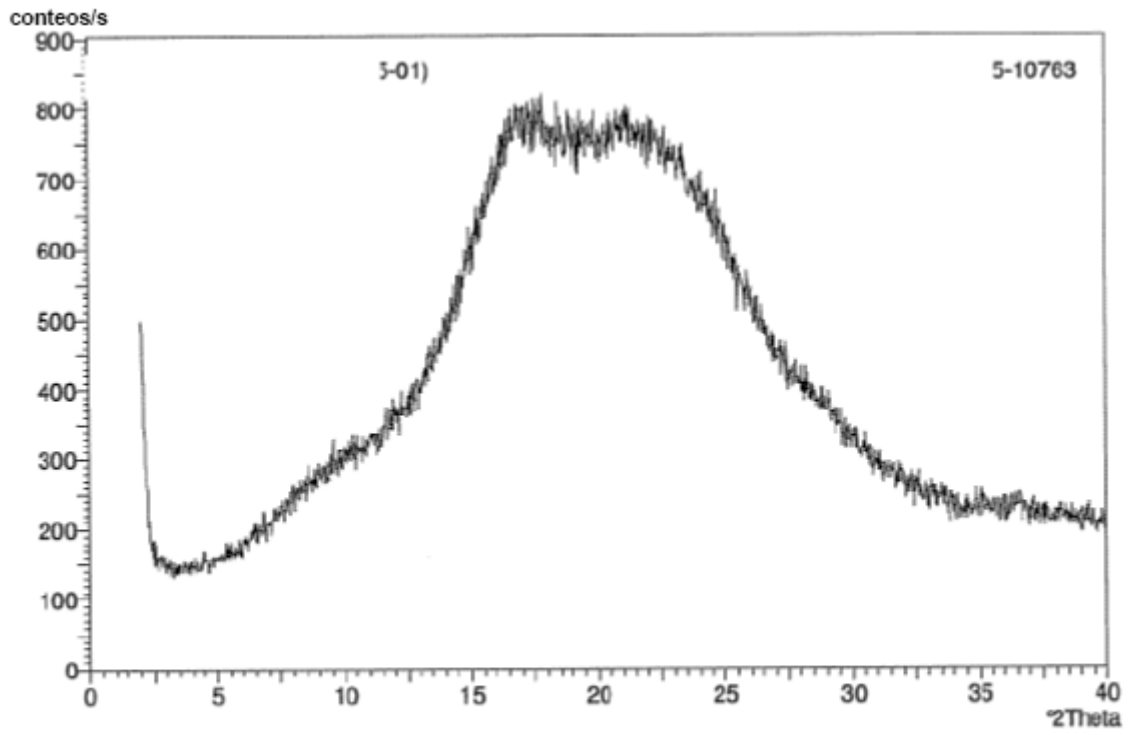


FIGURA 4D

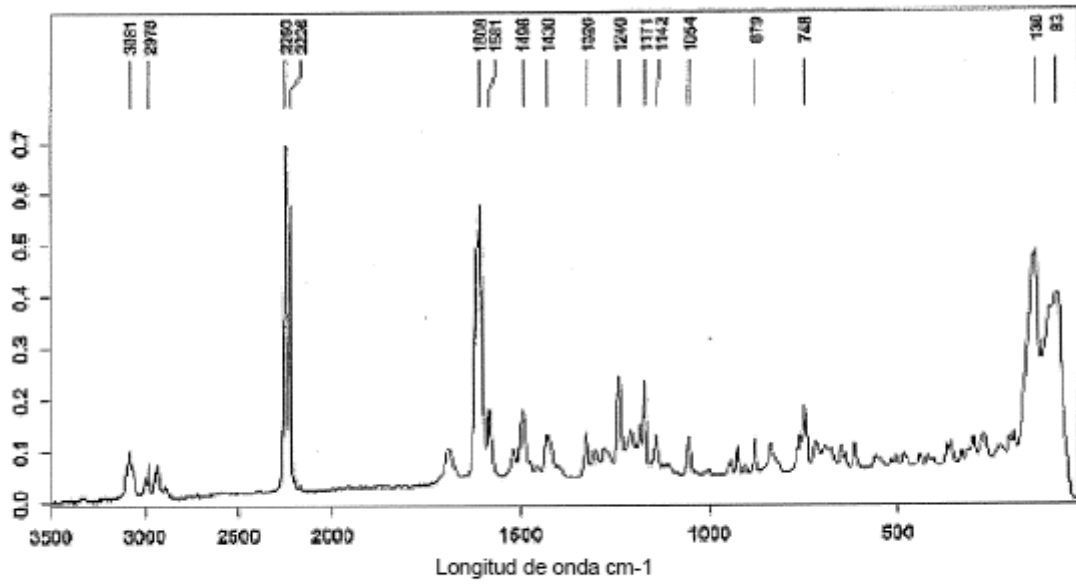


FIGURA 5A

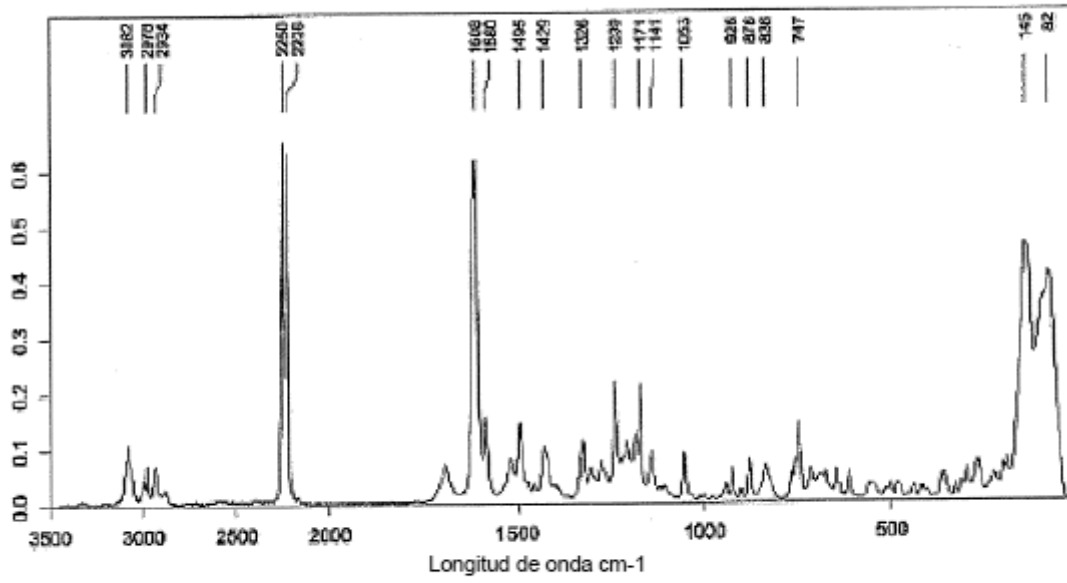


FIGURA 5B

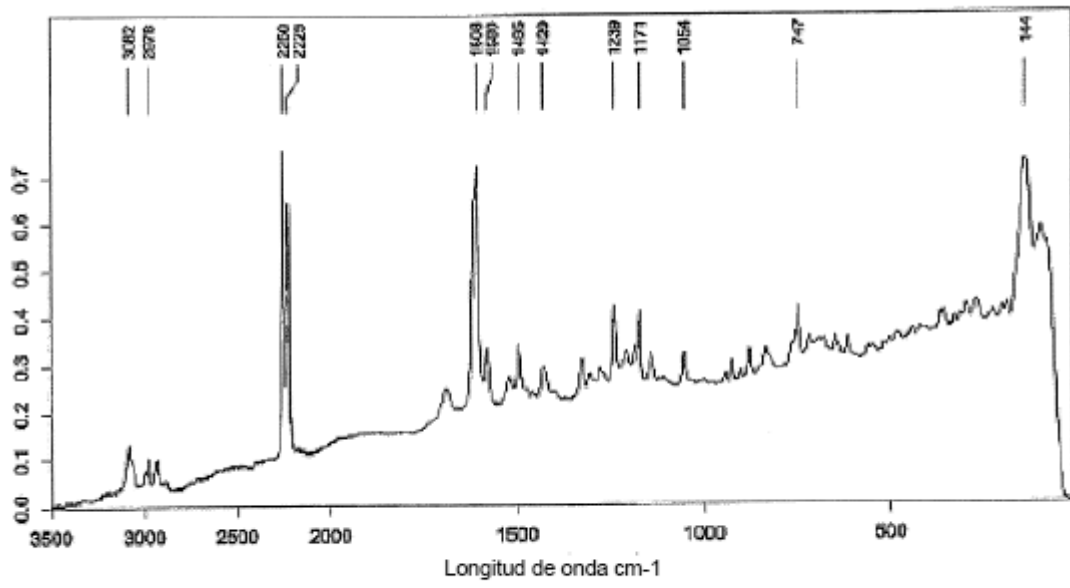


FIGURA 5C

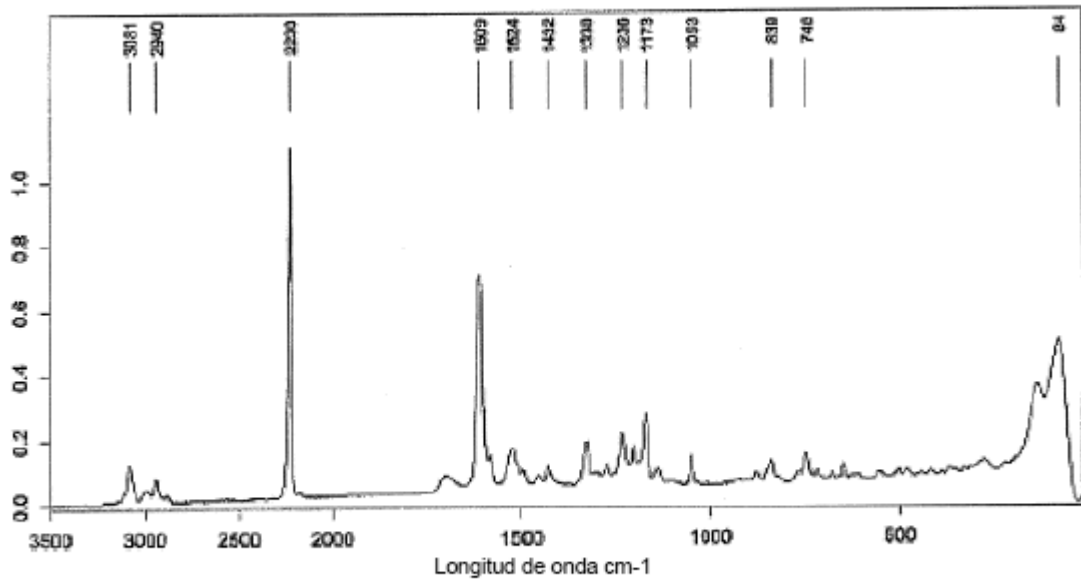


FIGURA 5D

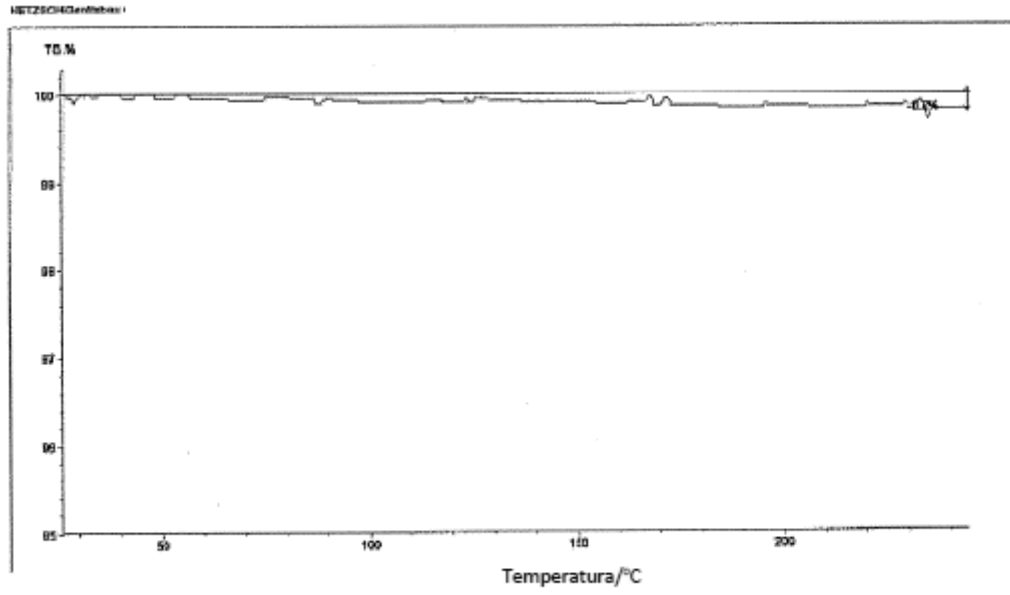


FIGURA 6A

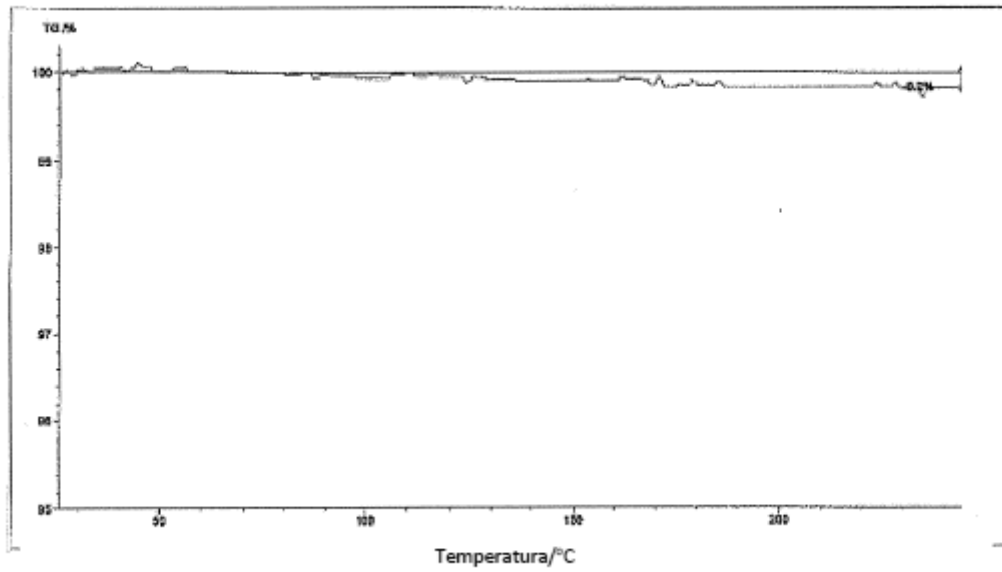


FIGURA 6B

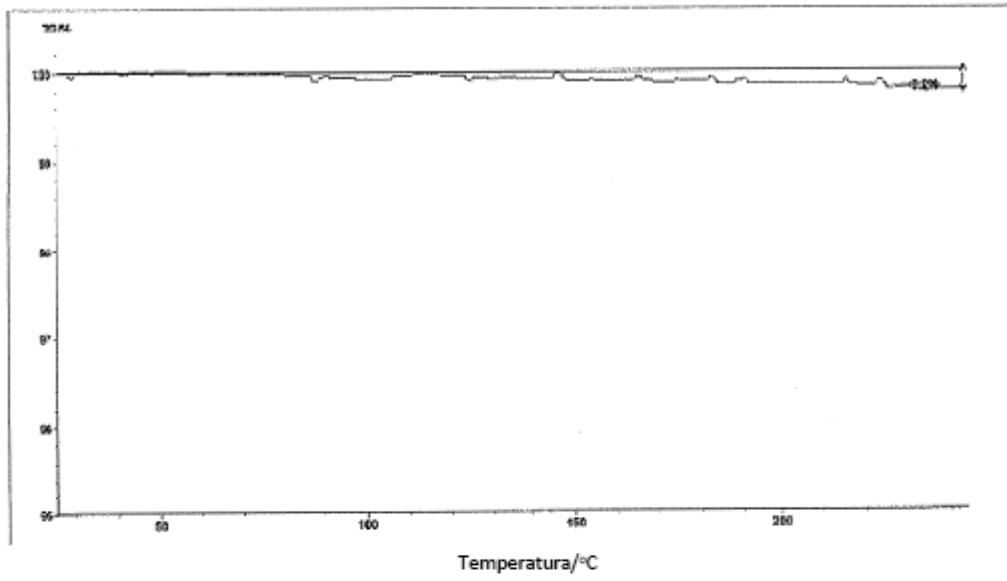


FIGURA 6C

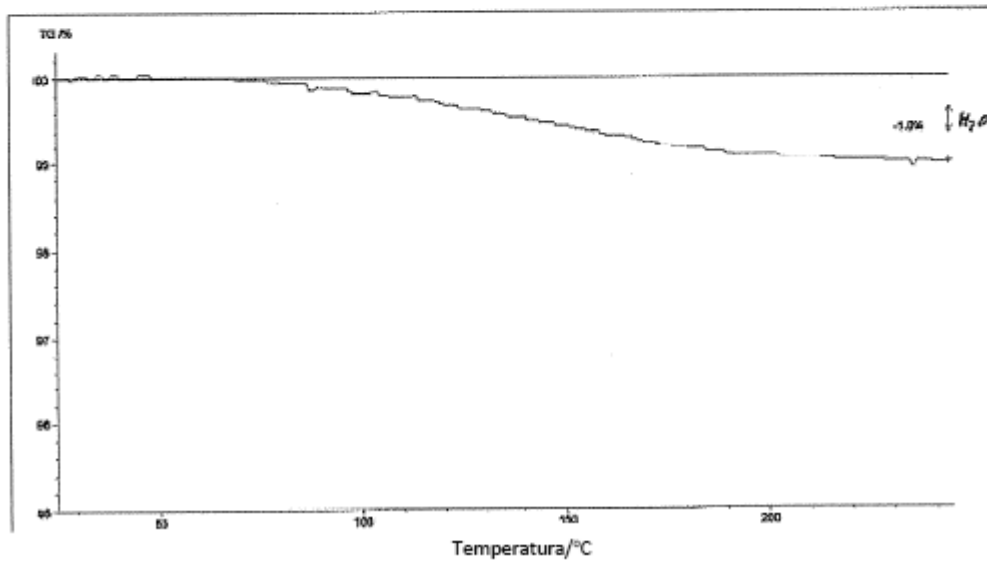


FIGURA 6D

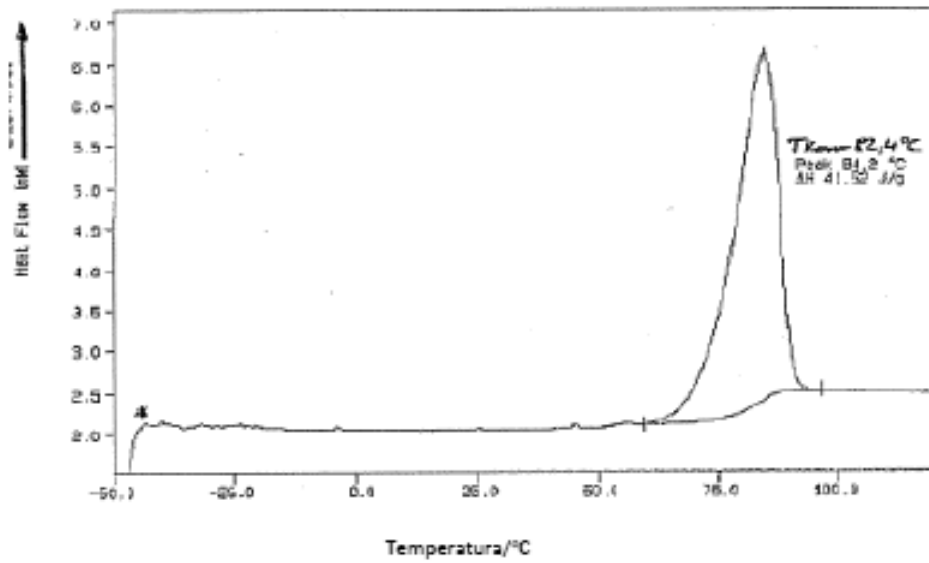


FIGURA 7A

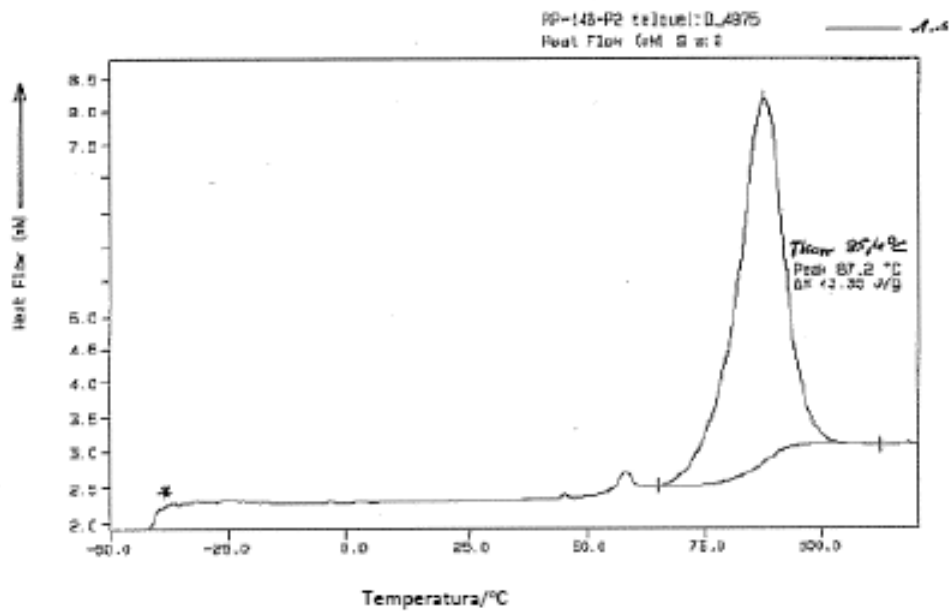


FIGURA 7B

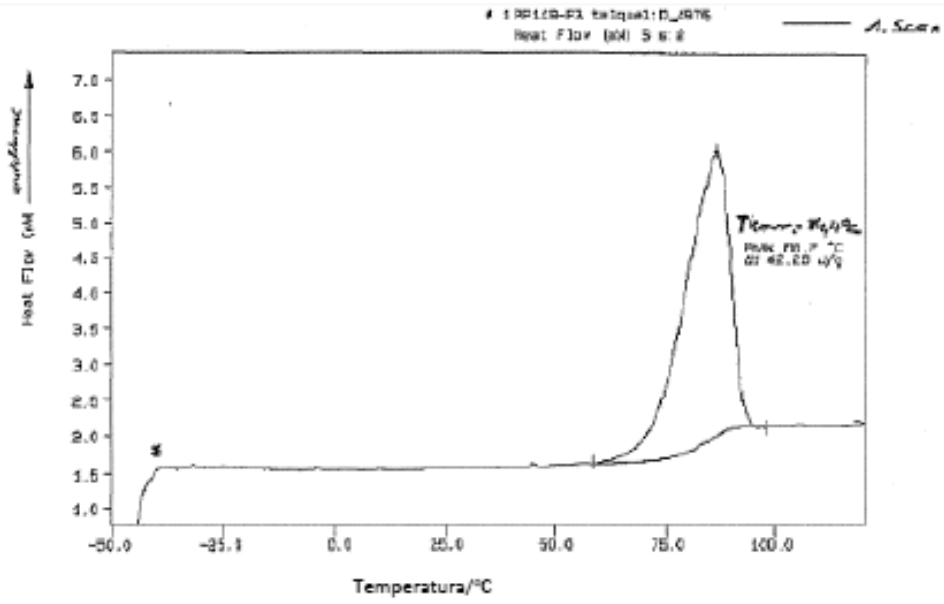


FIGURA 7C

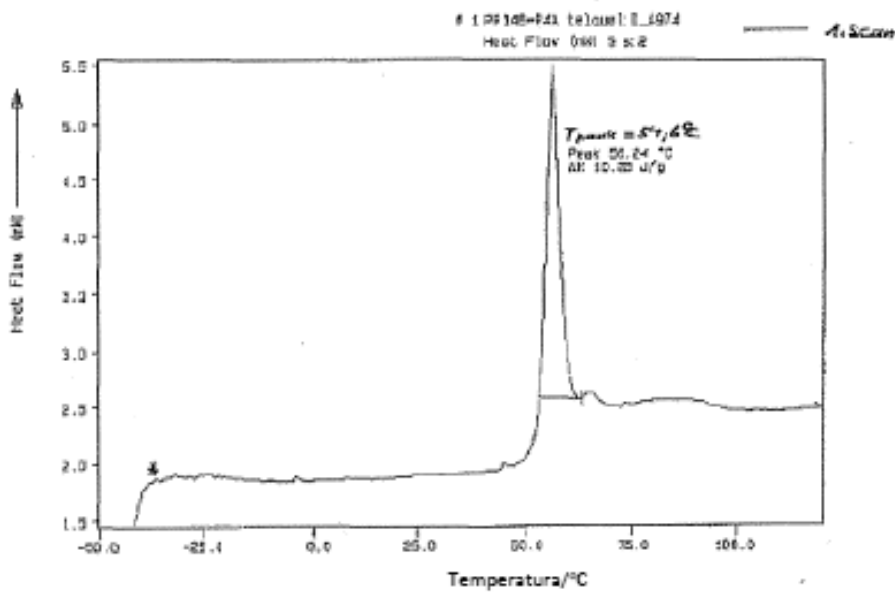


FIGURA 7D

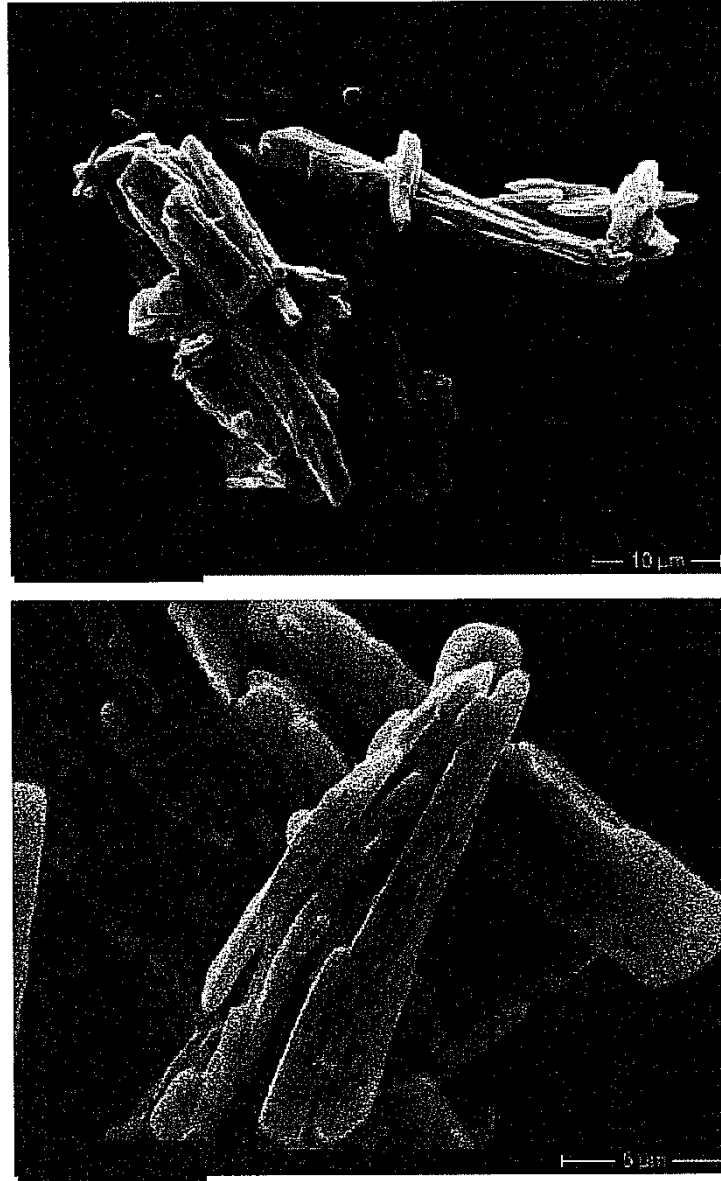


FIGURA 8A

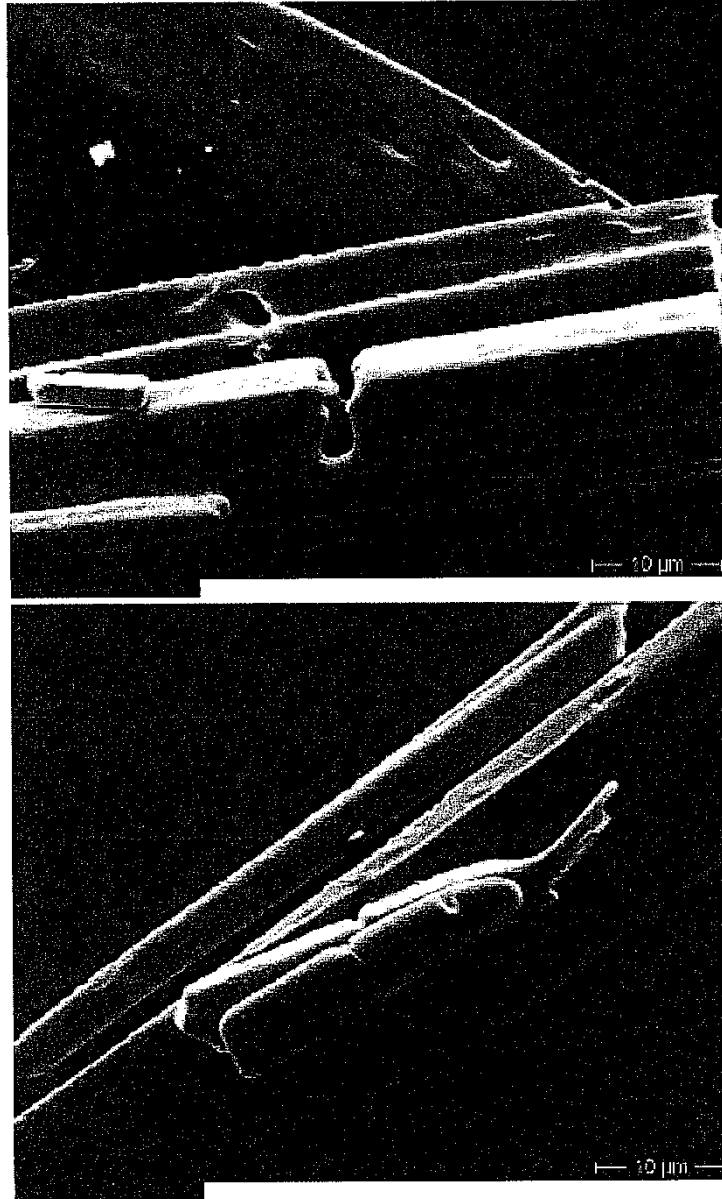


FIGURA 8B

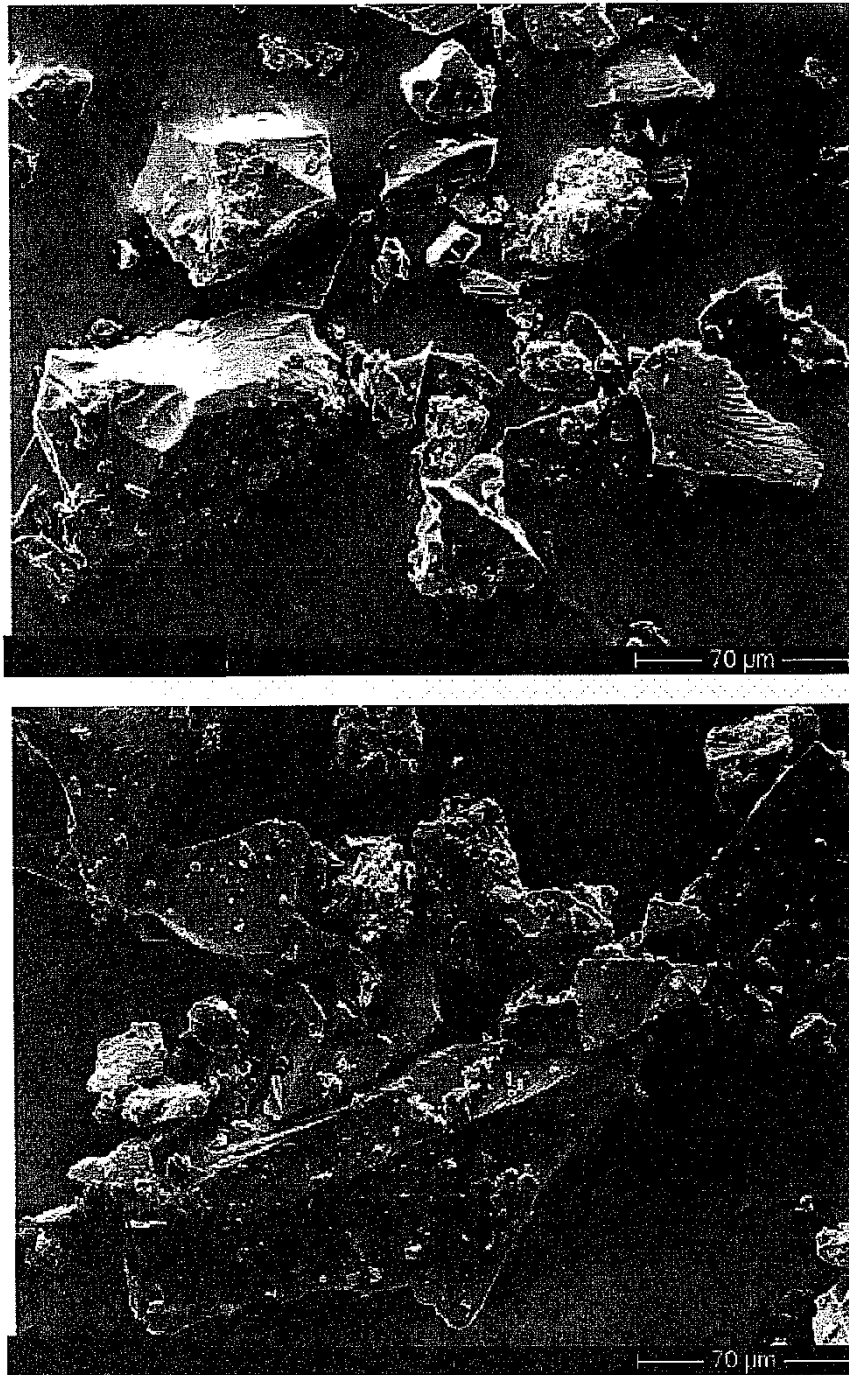


FIGURA 8C

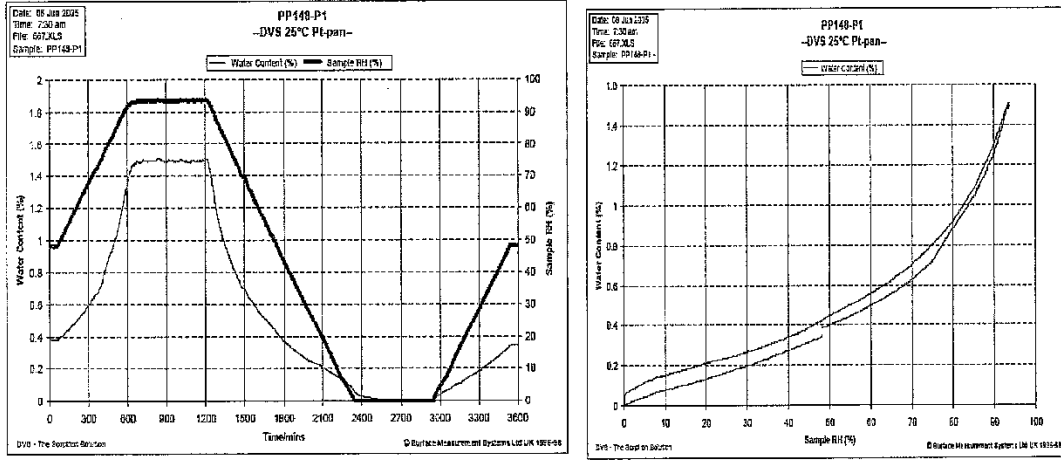


FIGURA 9A

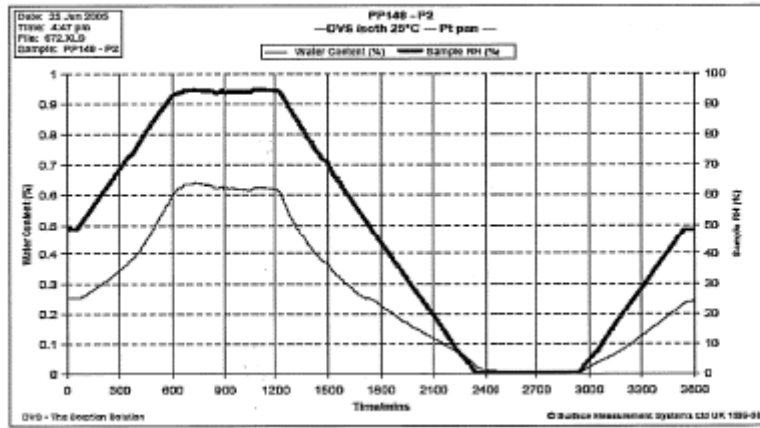
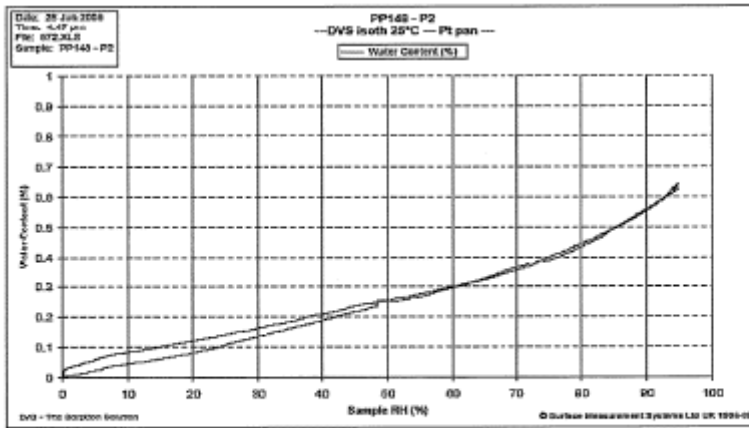


FIGURA 9B



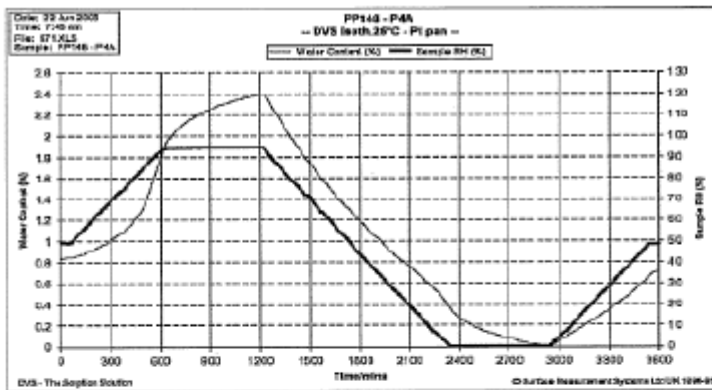
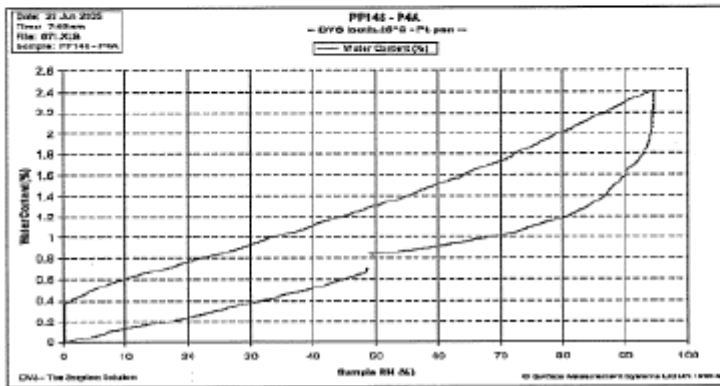


FIGURA 9C



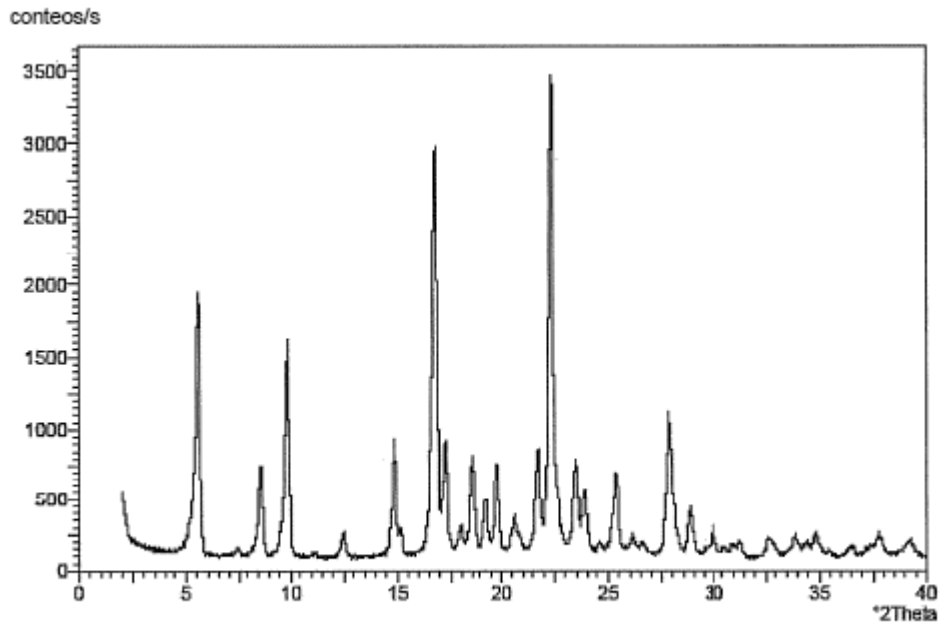


FIGURA 10A

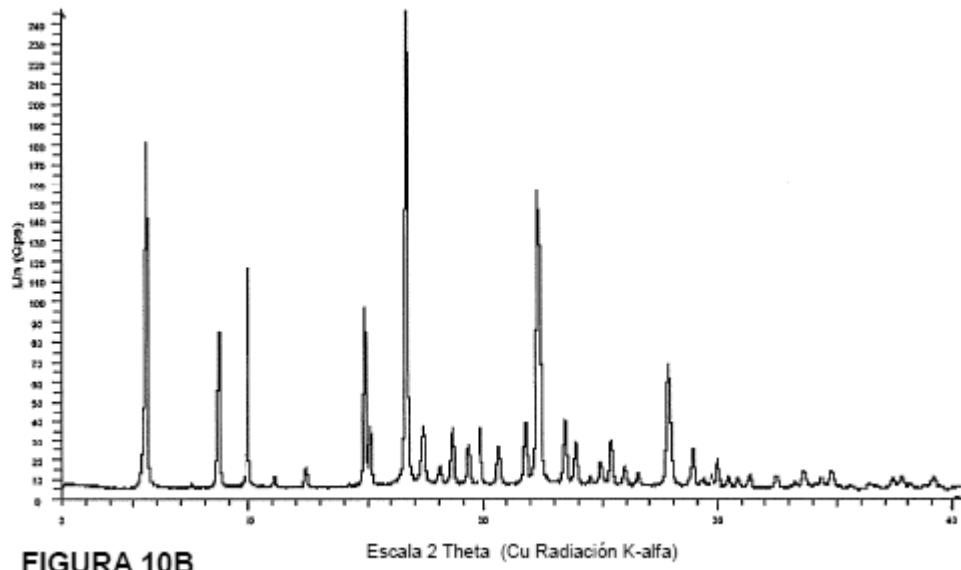


FIGURA 10B

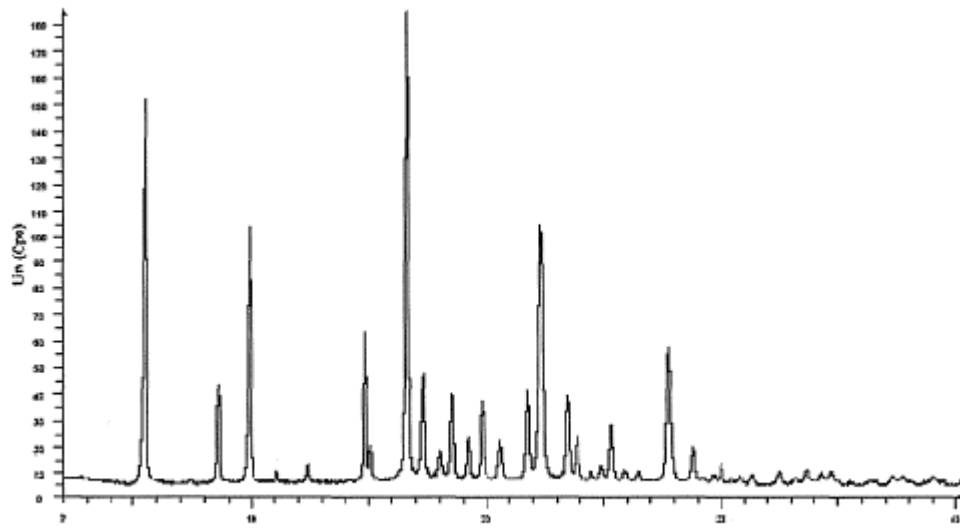


FIGURA 10C

Escala 2 Theta (Cu Radiación K-alfa)

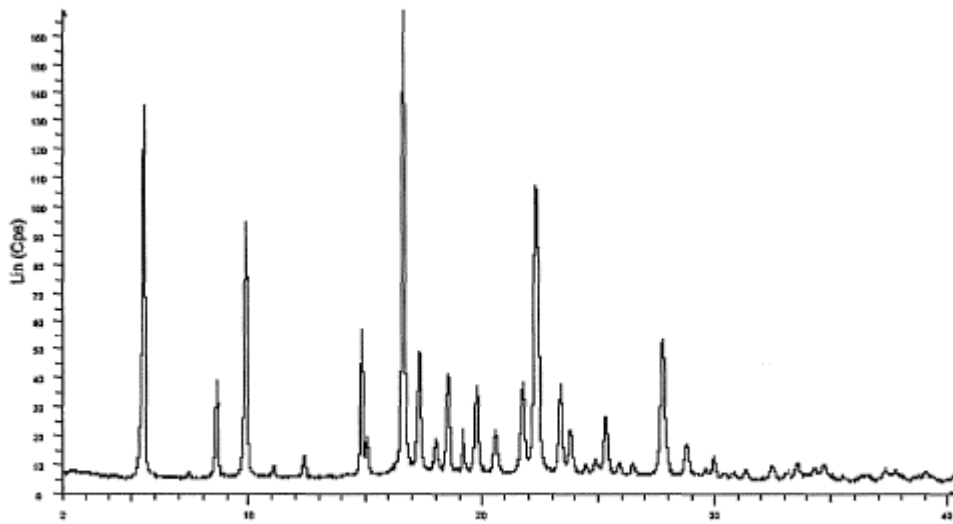
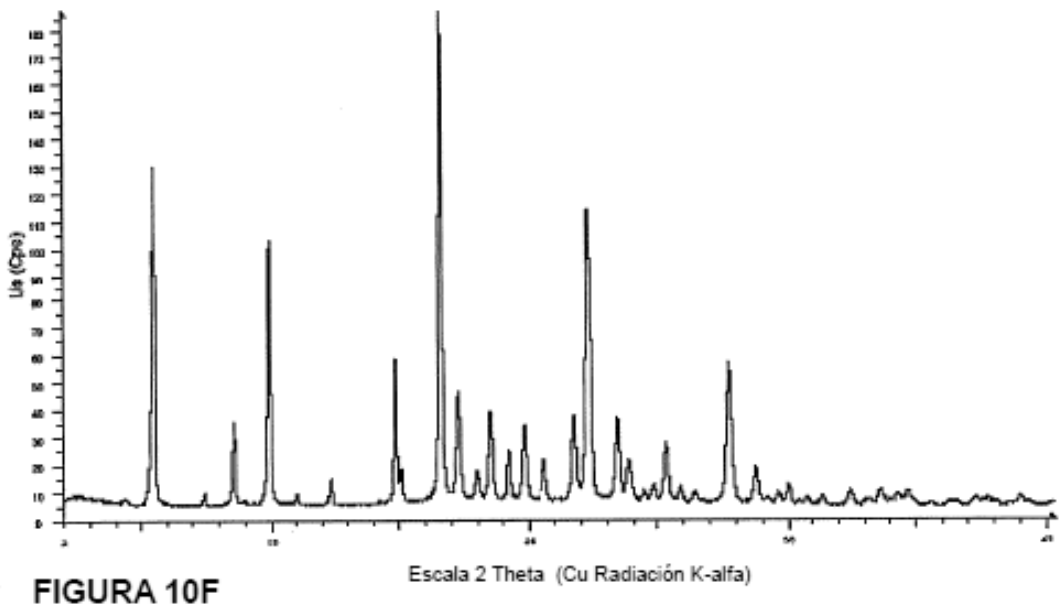
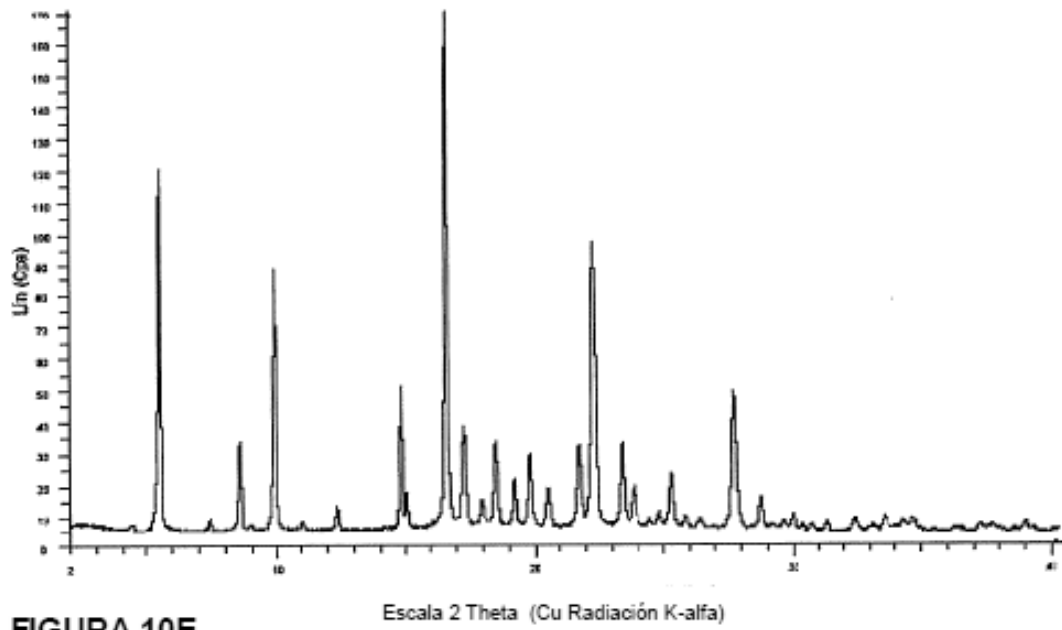


FIGURA 10D

Escala 2 Theta (Cu Radiación K-alfa)



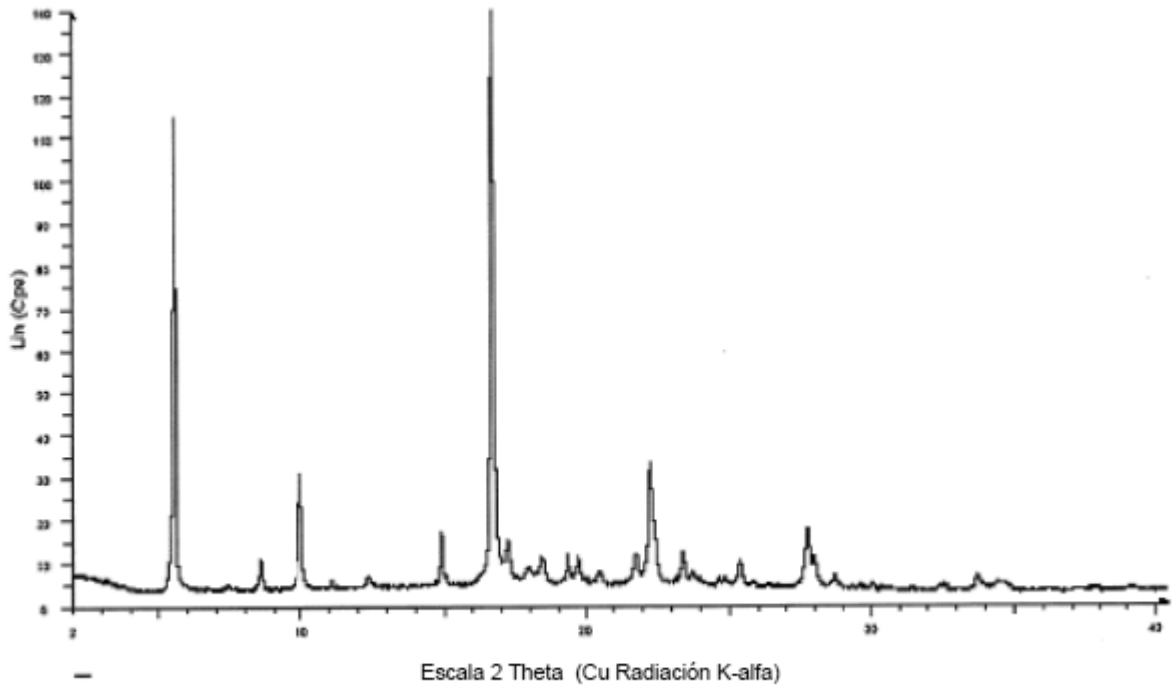


FIGURA 11A

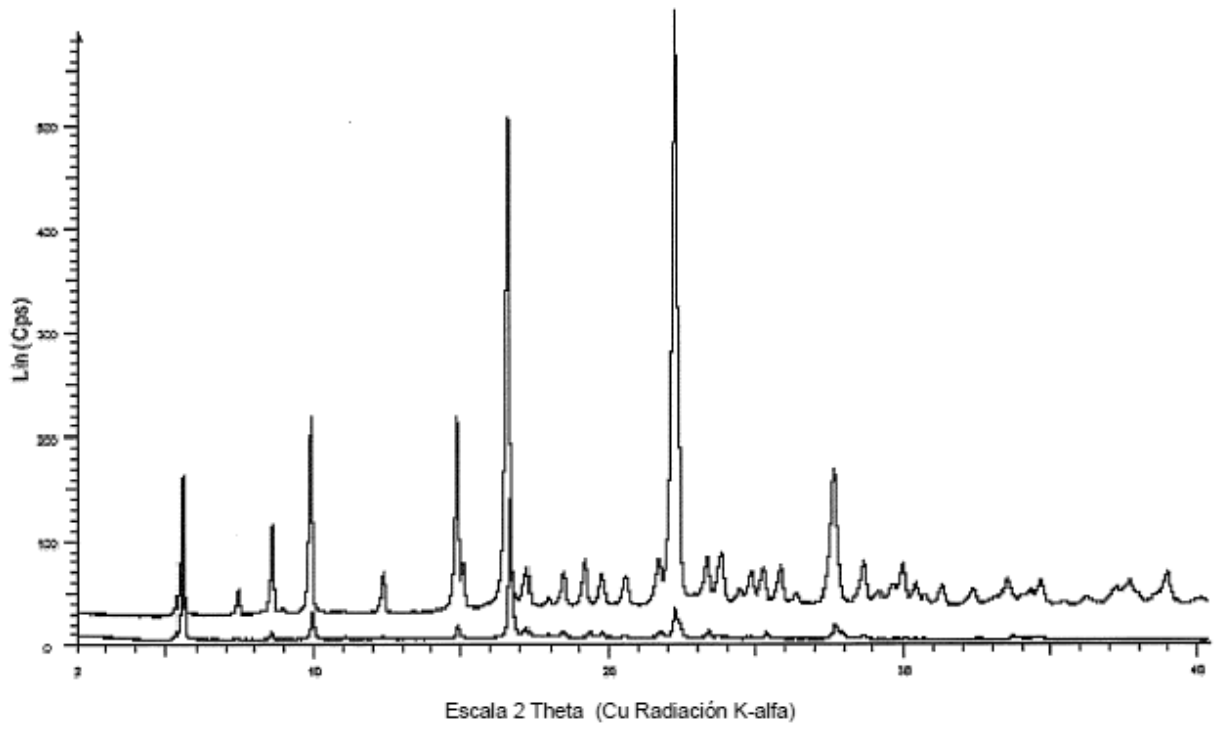


FIGURA 11B

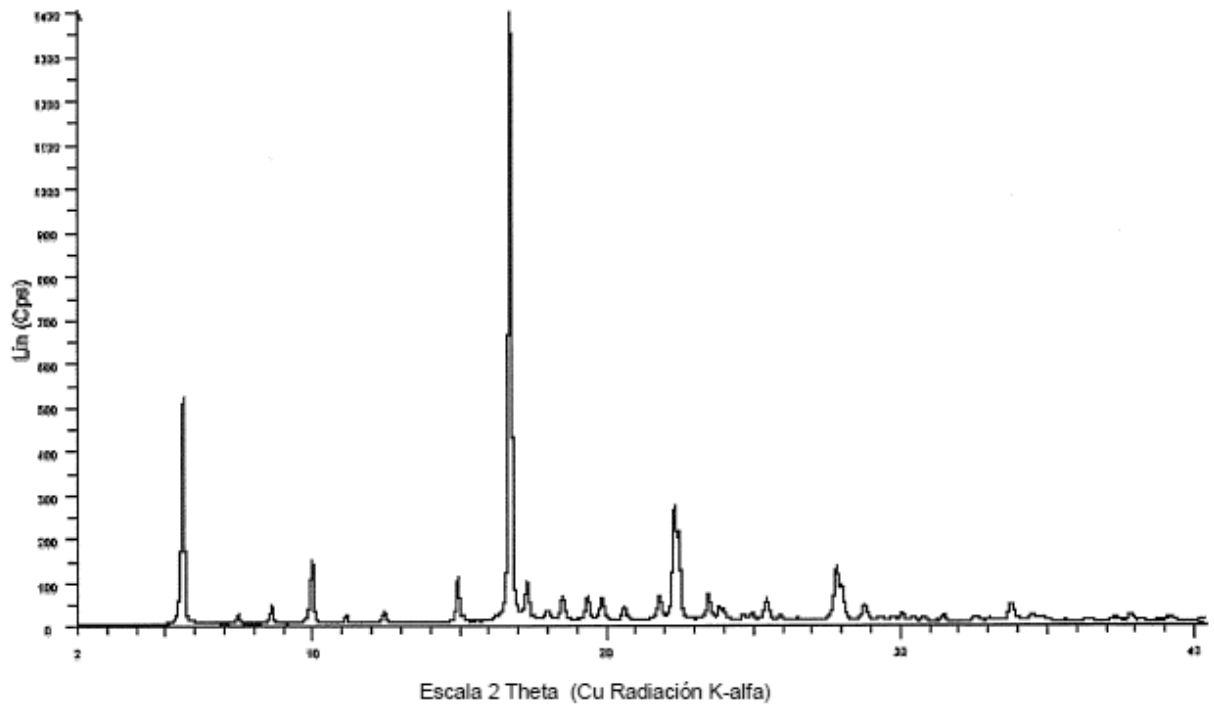


FIGURA 11C

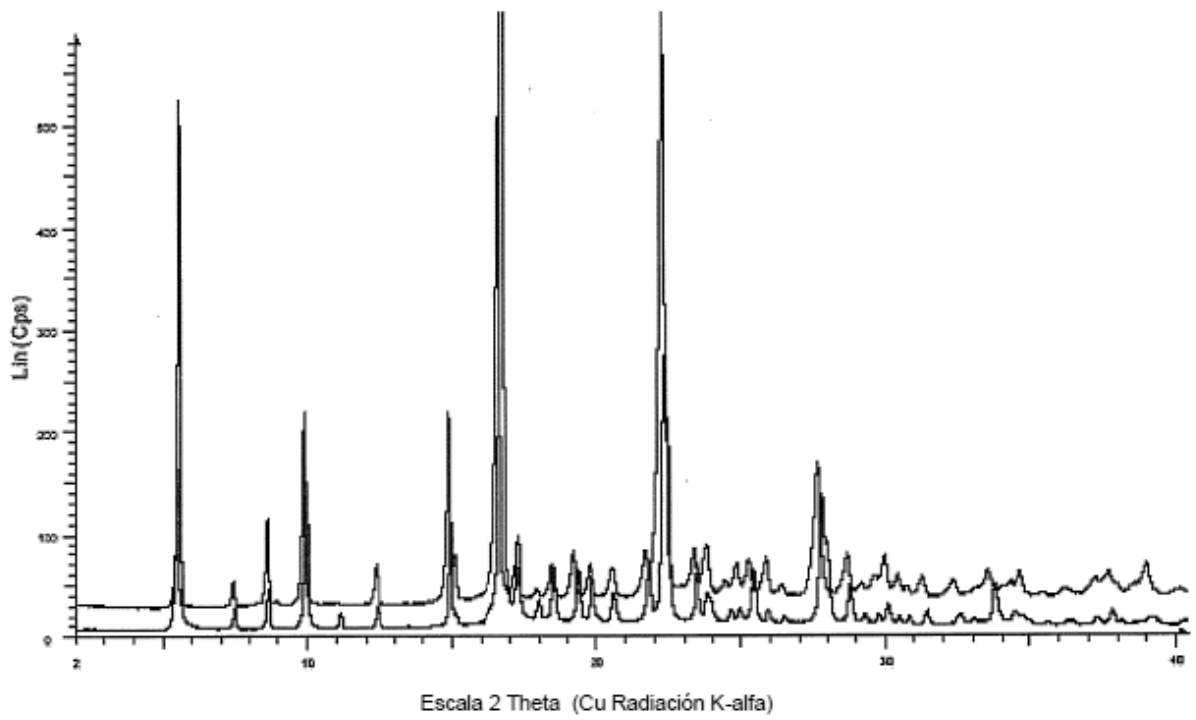


FIGURA 11D

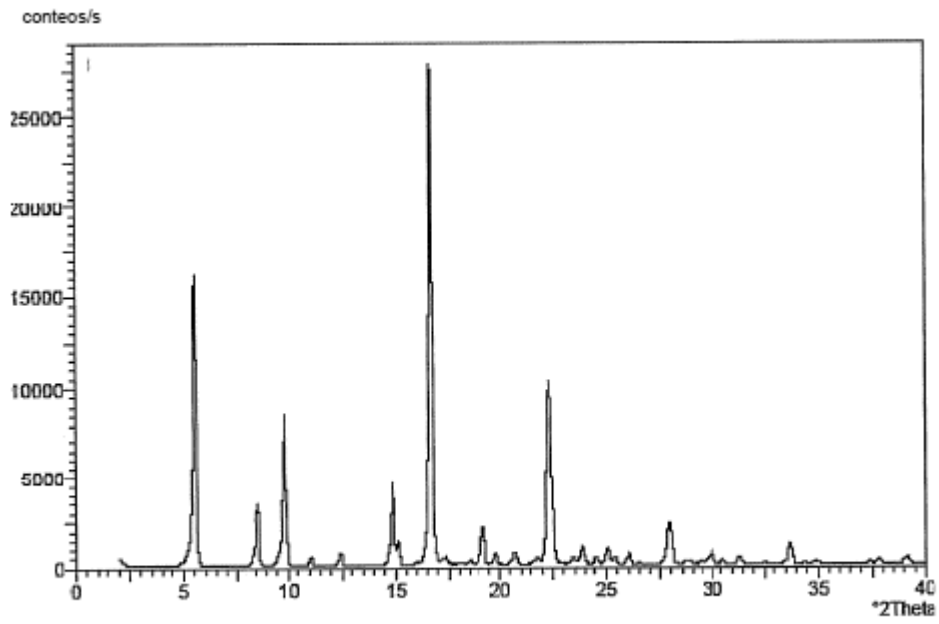


FIGURA 12A

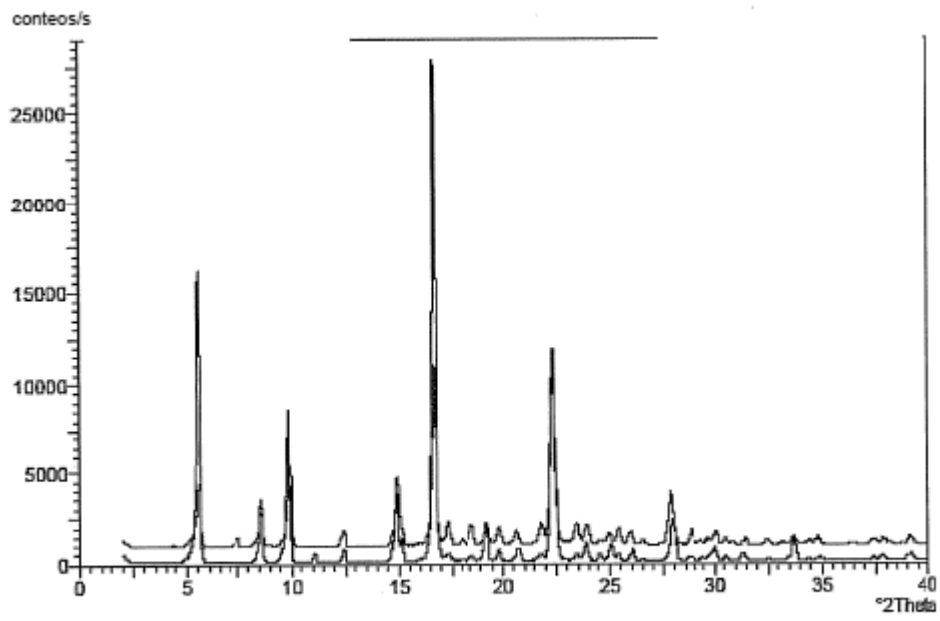


FIGURA 12B

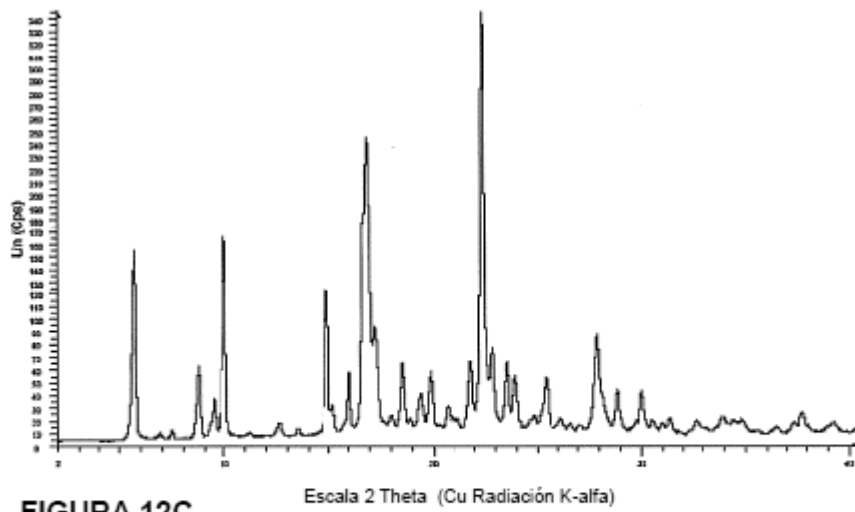


FIGURA 12C

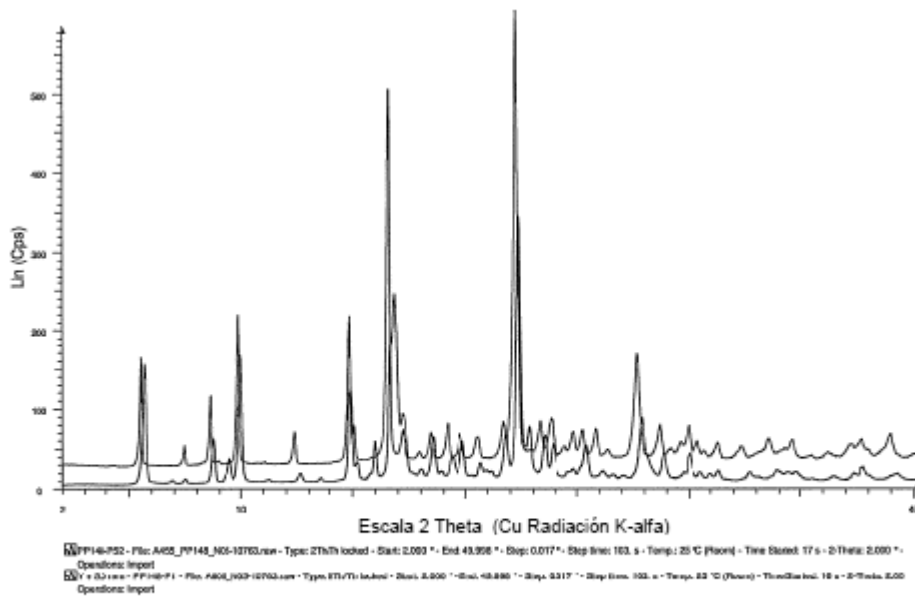


FIGURA 12D

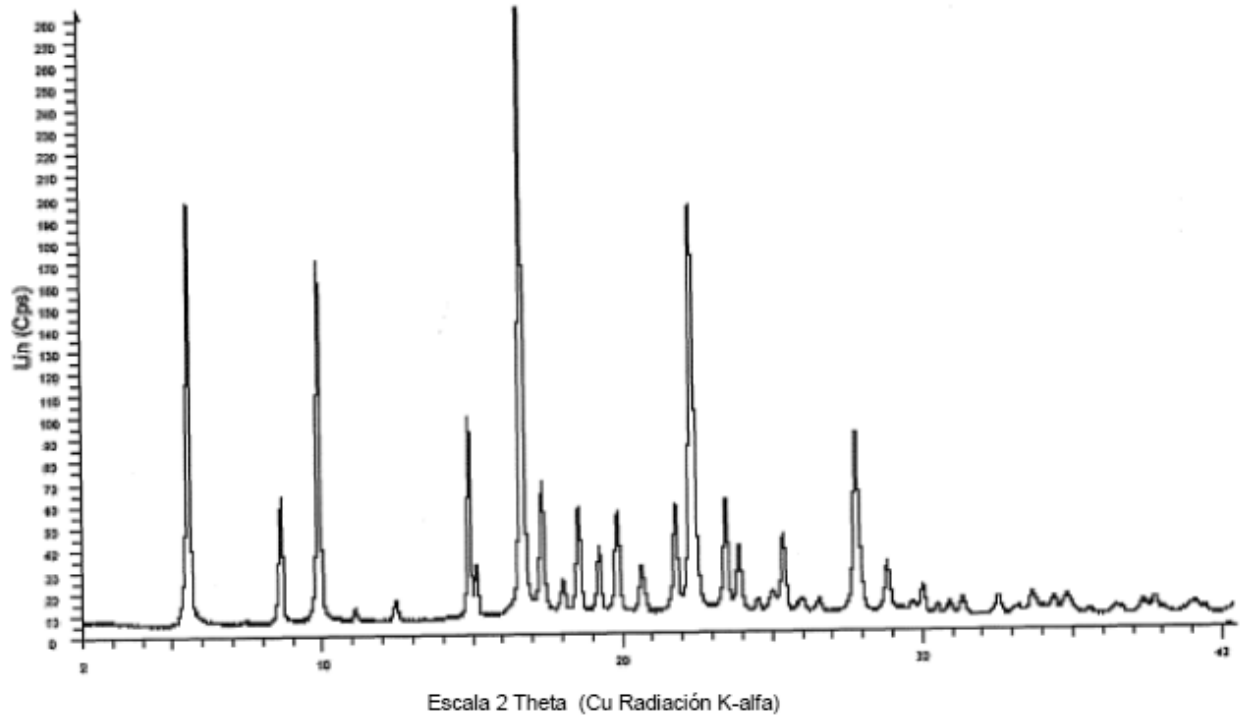


FIGURA 13A

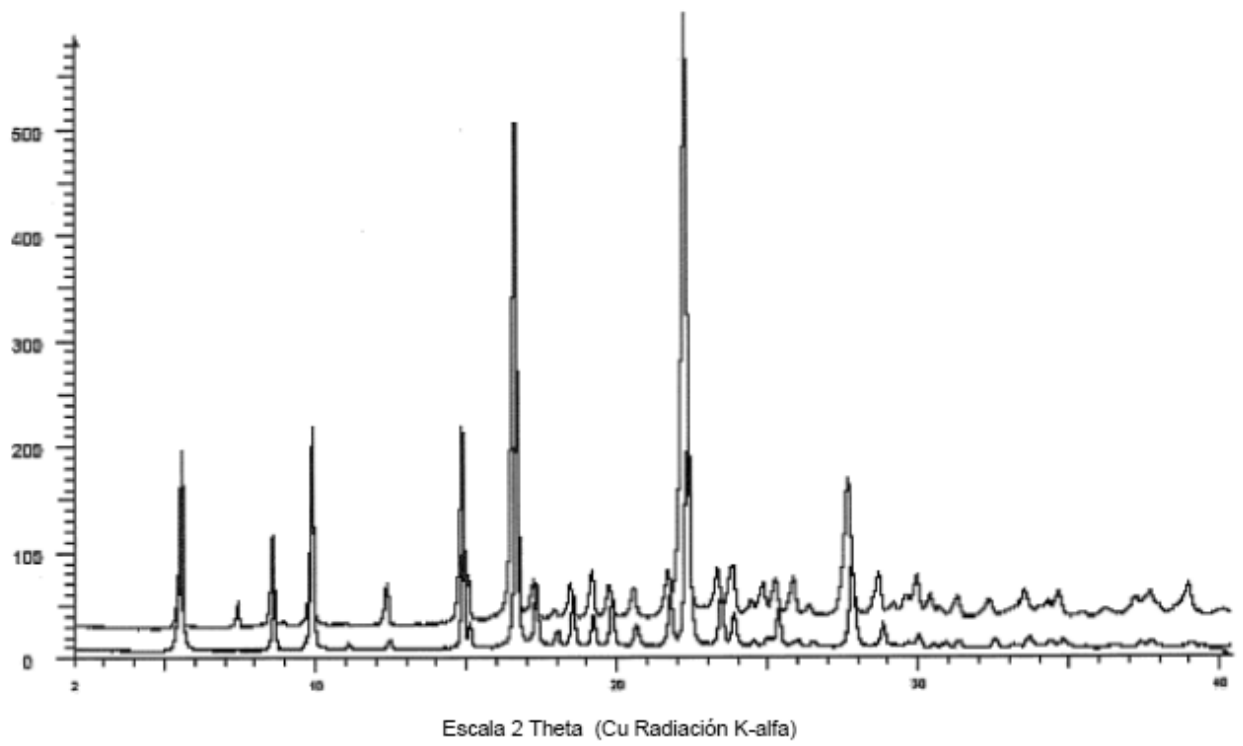


FIGURA 13B

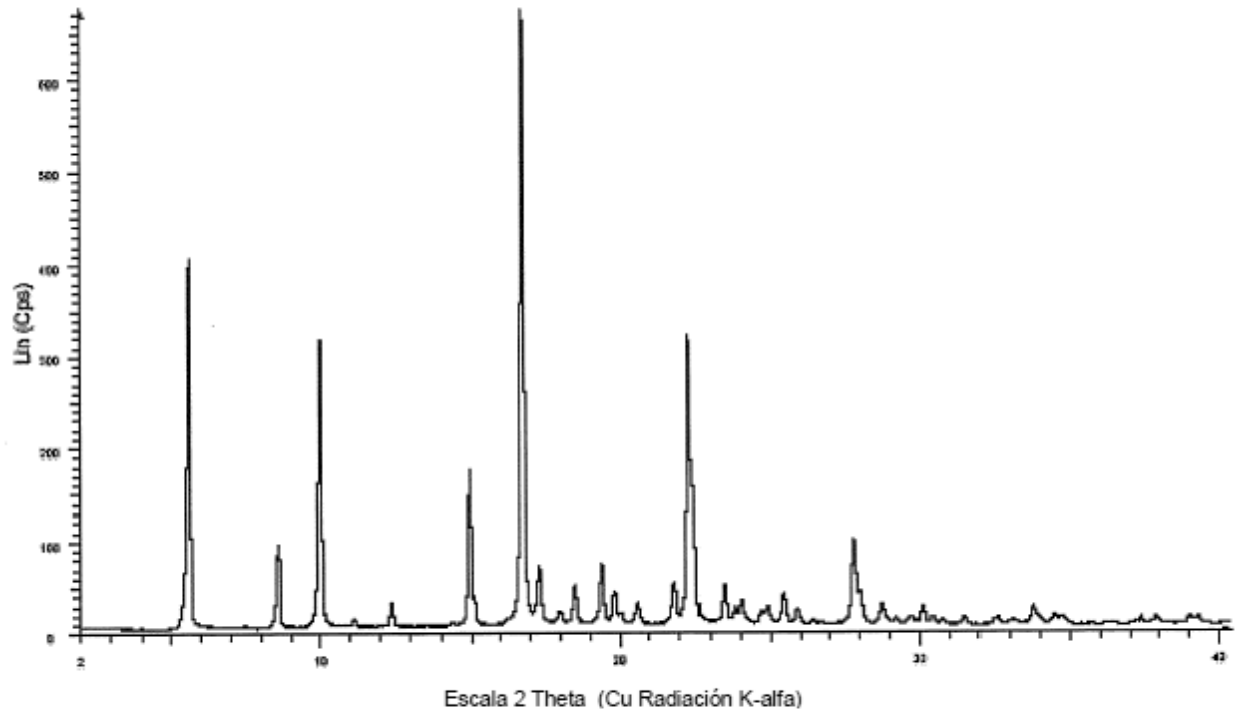


FIGURA 13C

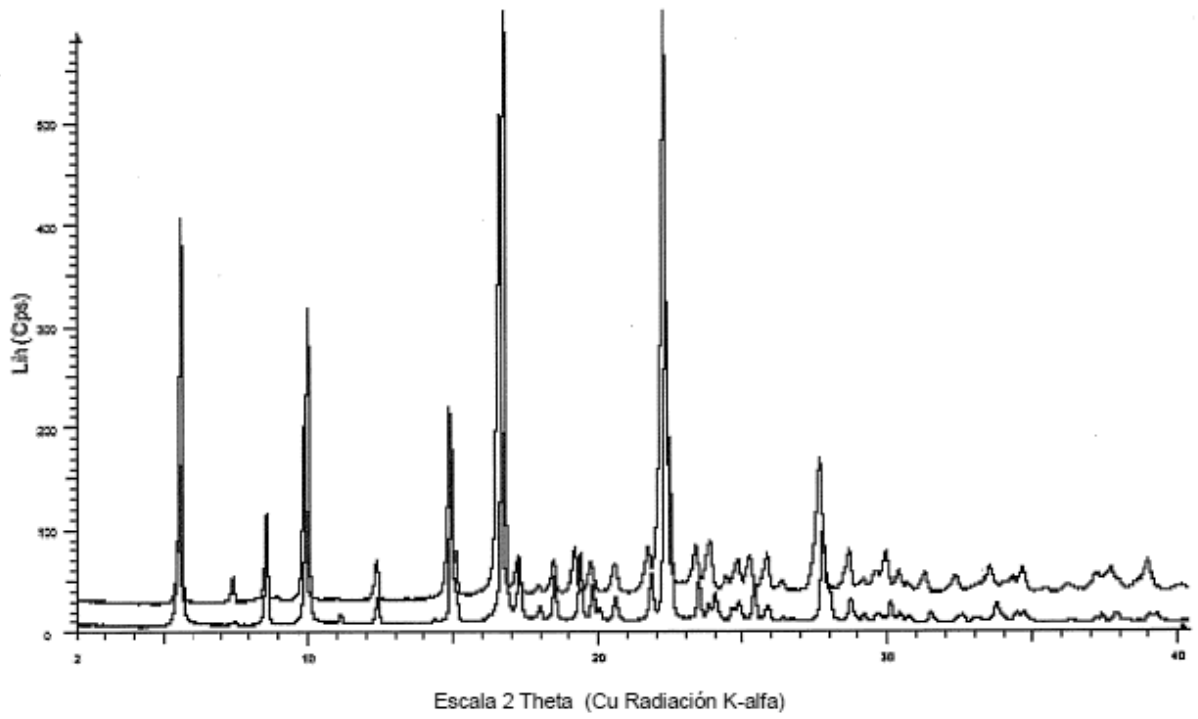


FIGURA 13D

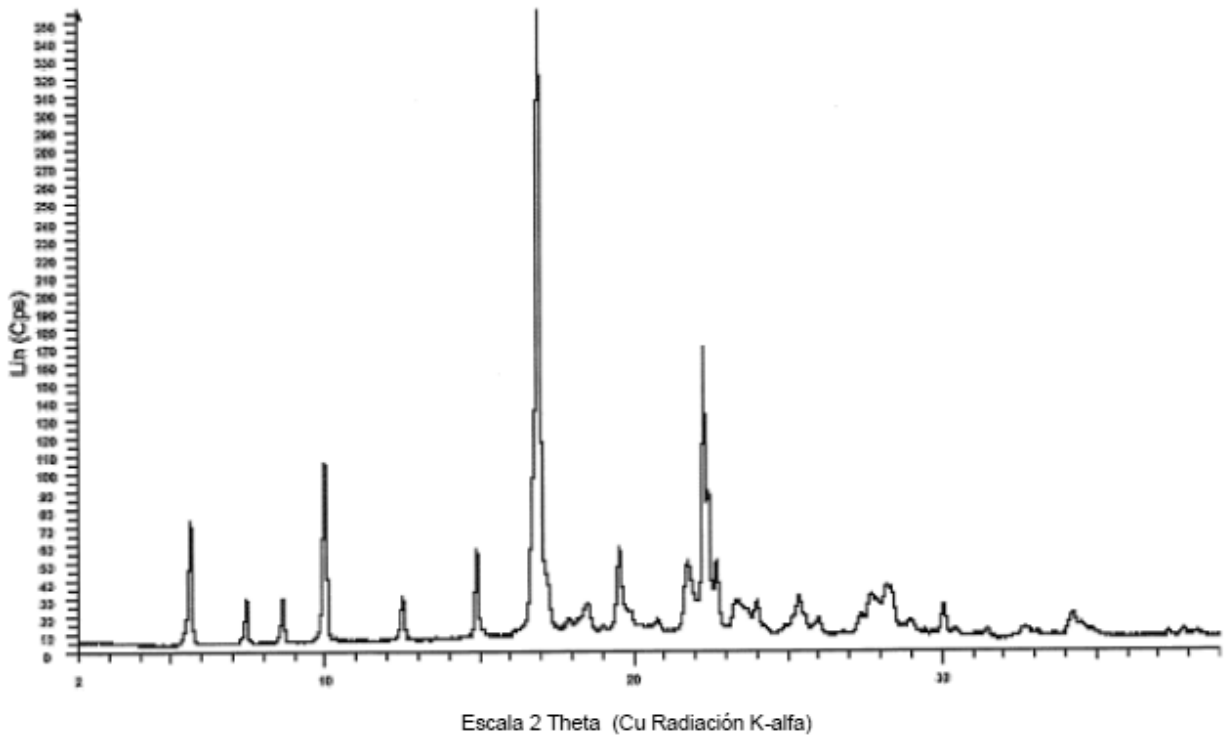


FIGURA 14A

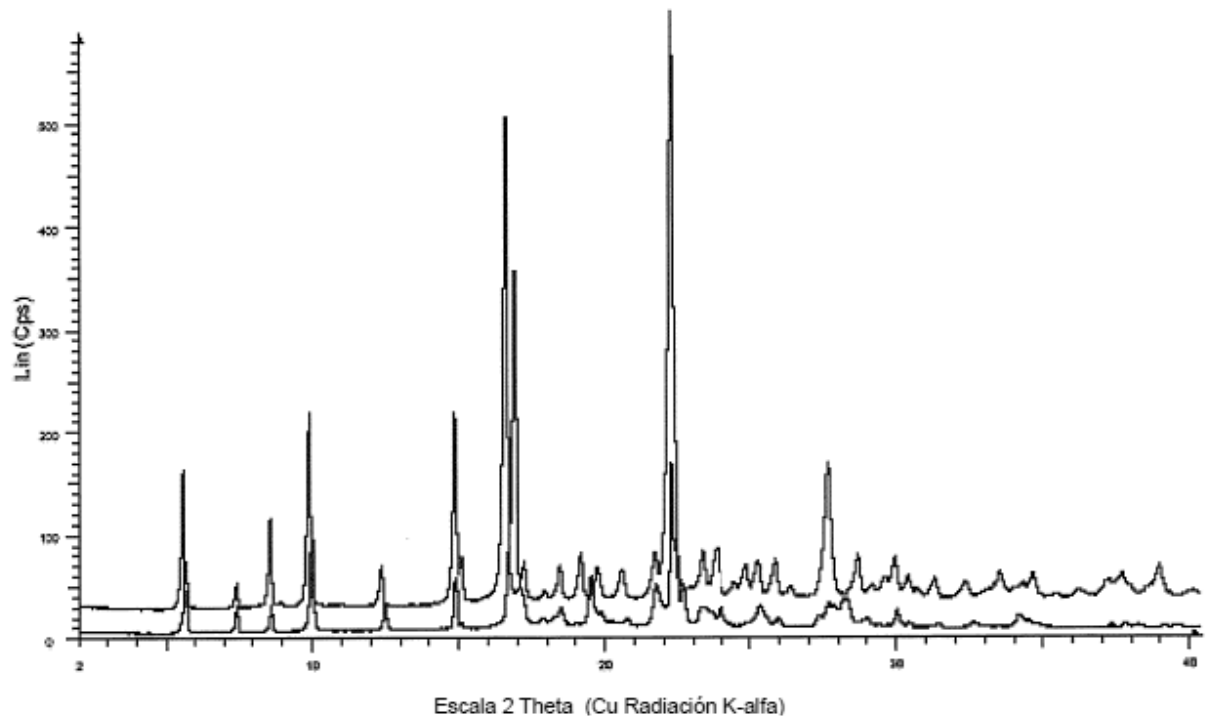


FIGURA 14B

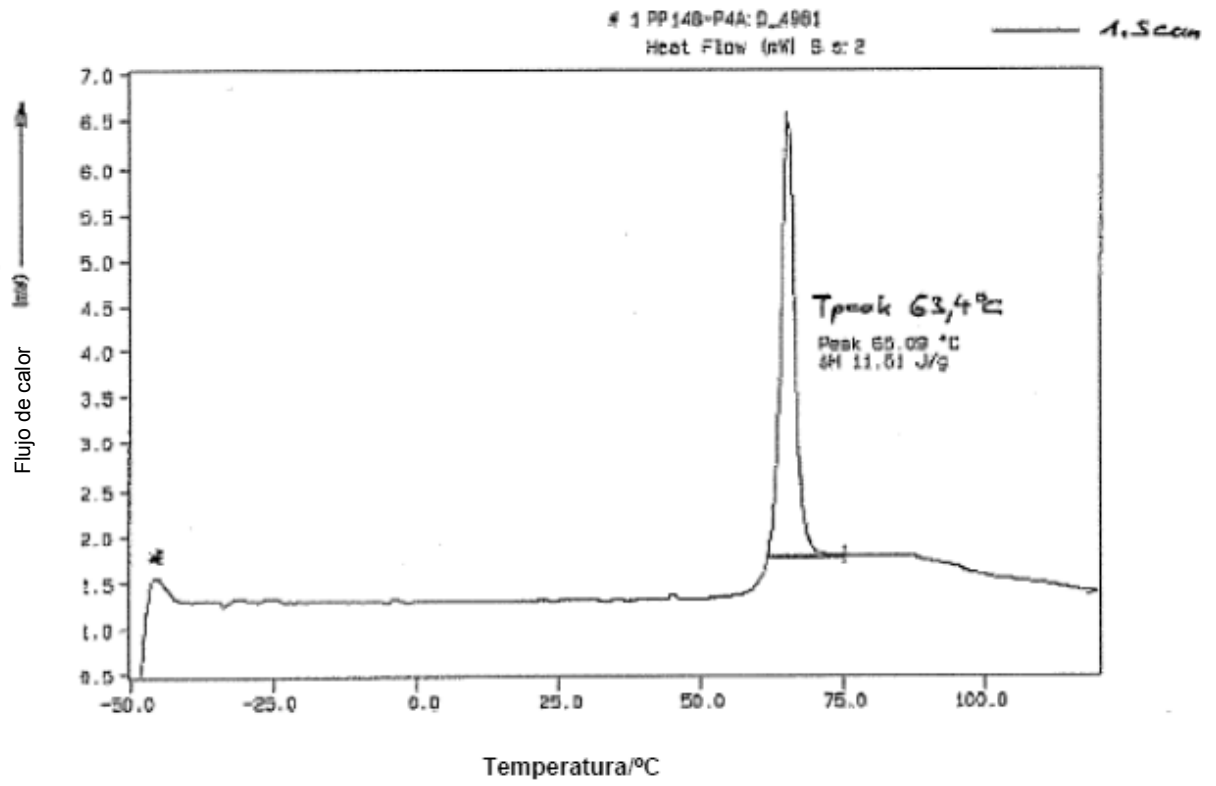


FIGURA 15

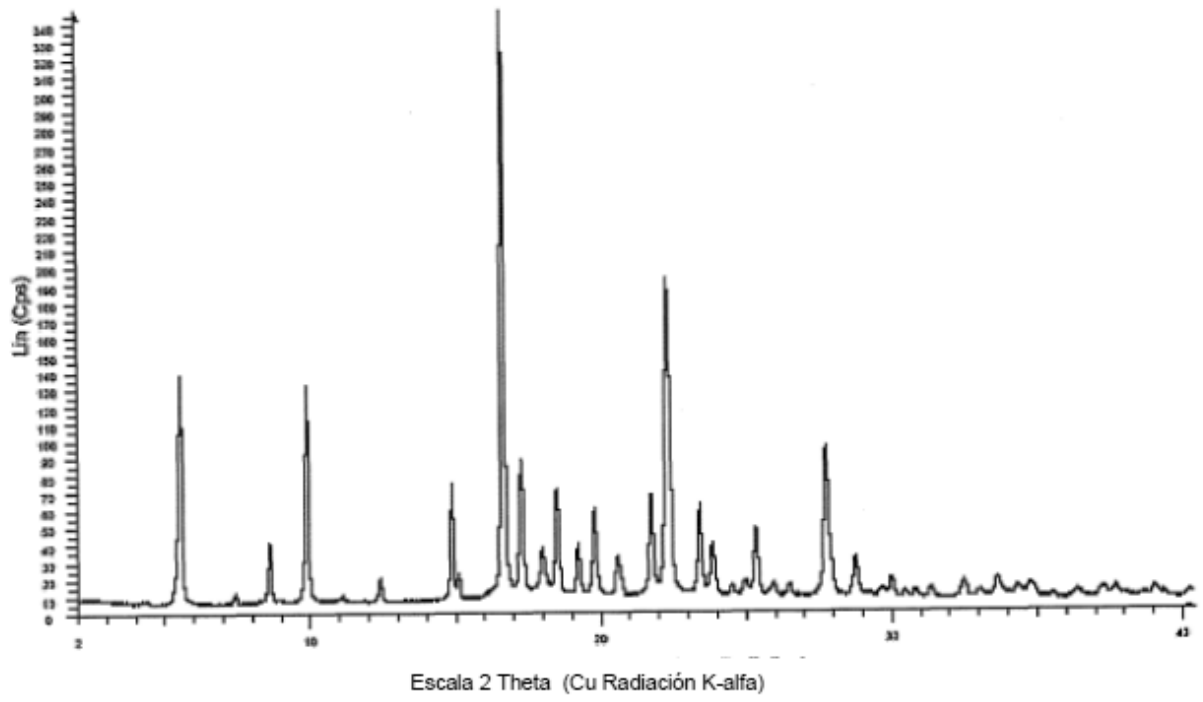


FIGURA 16A

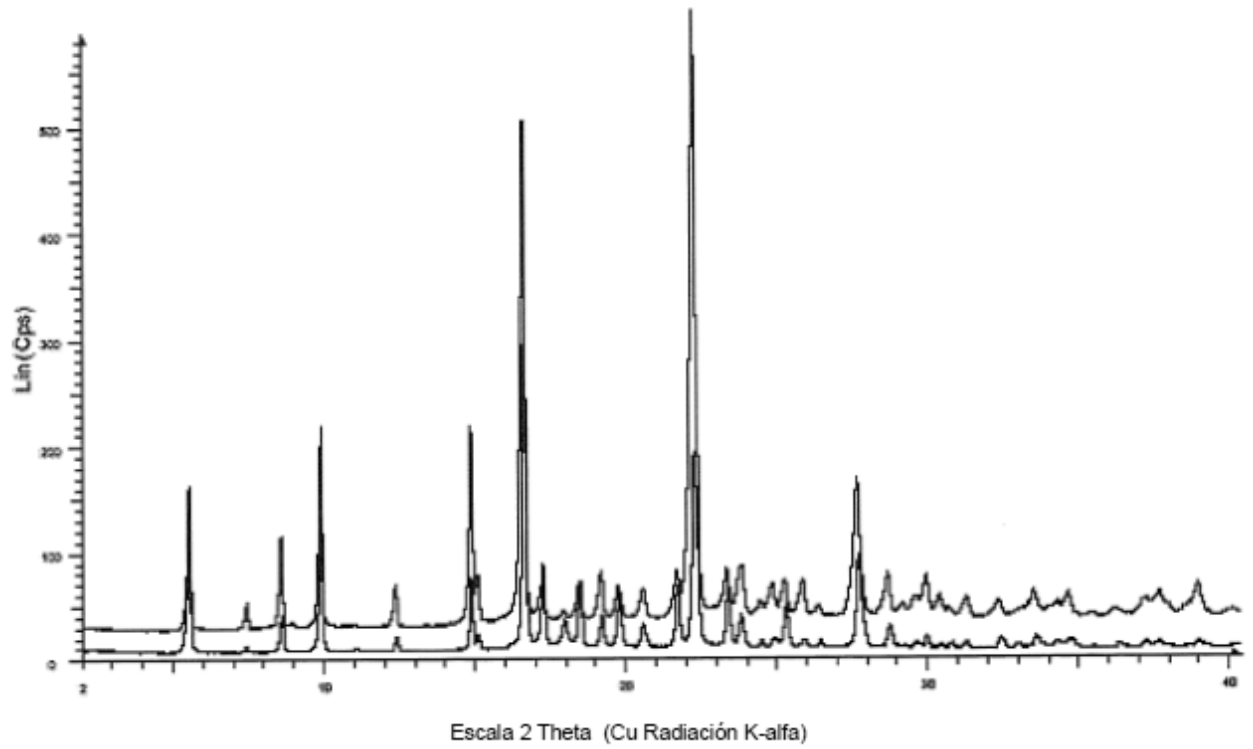


FIGURA 16B

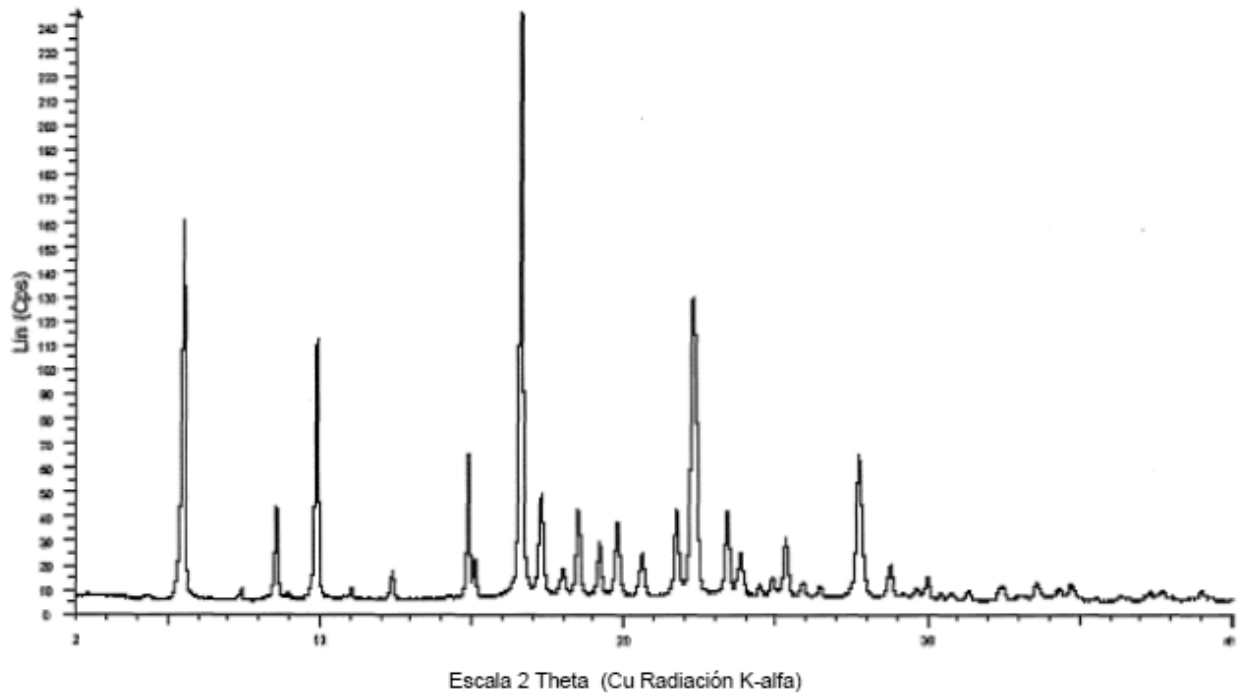


FIGURA 16C

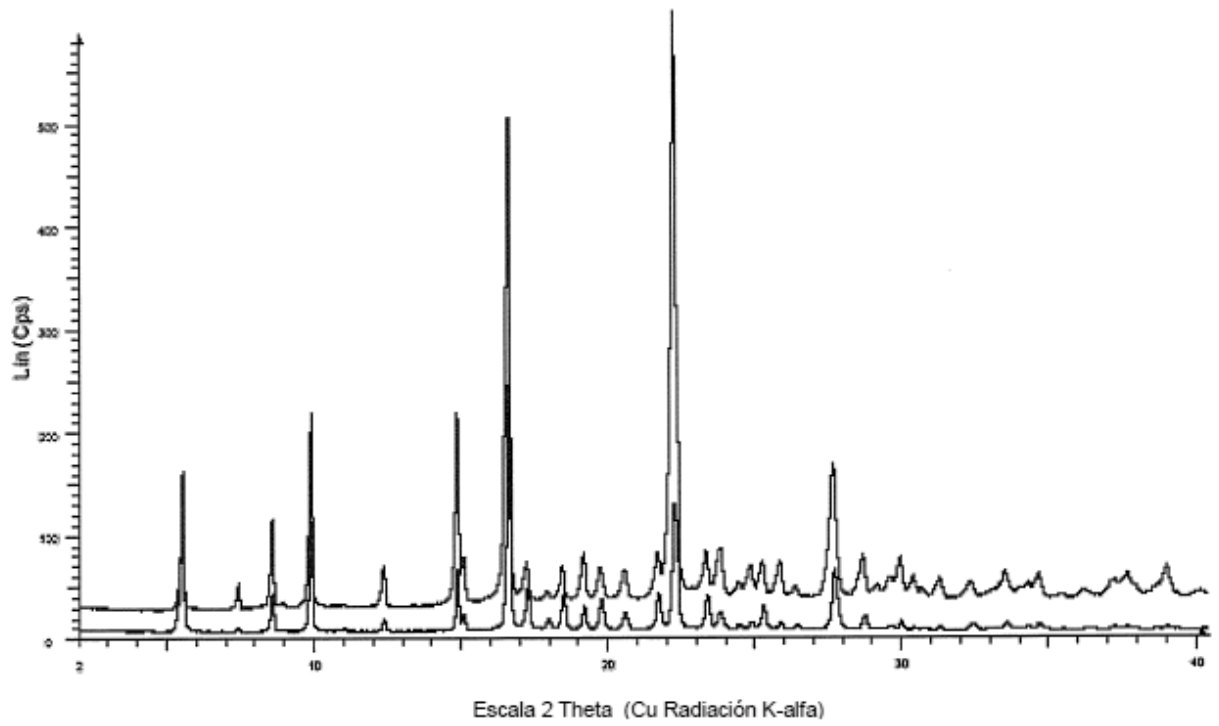


FIGURA 16D

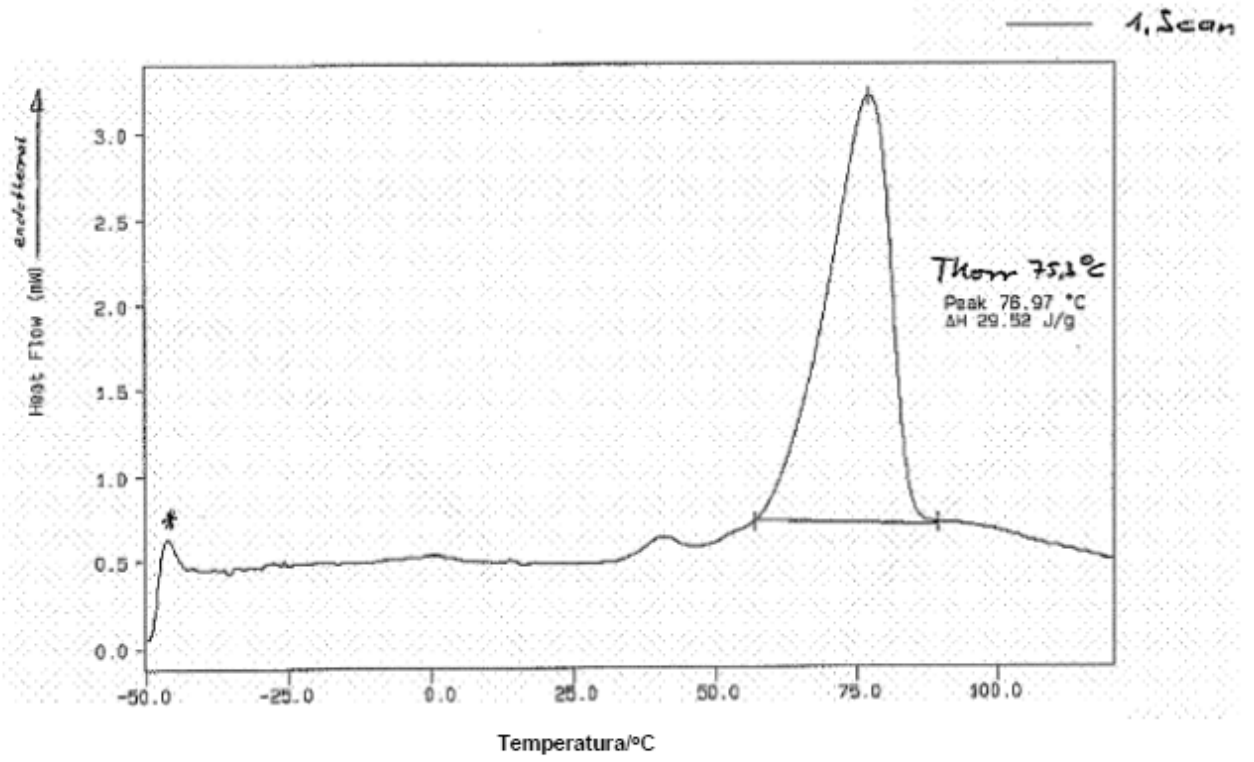


FIGURA 17A

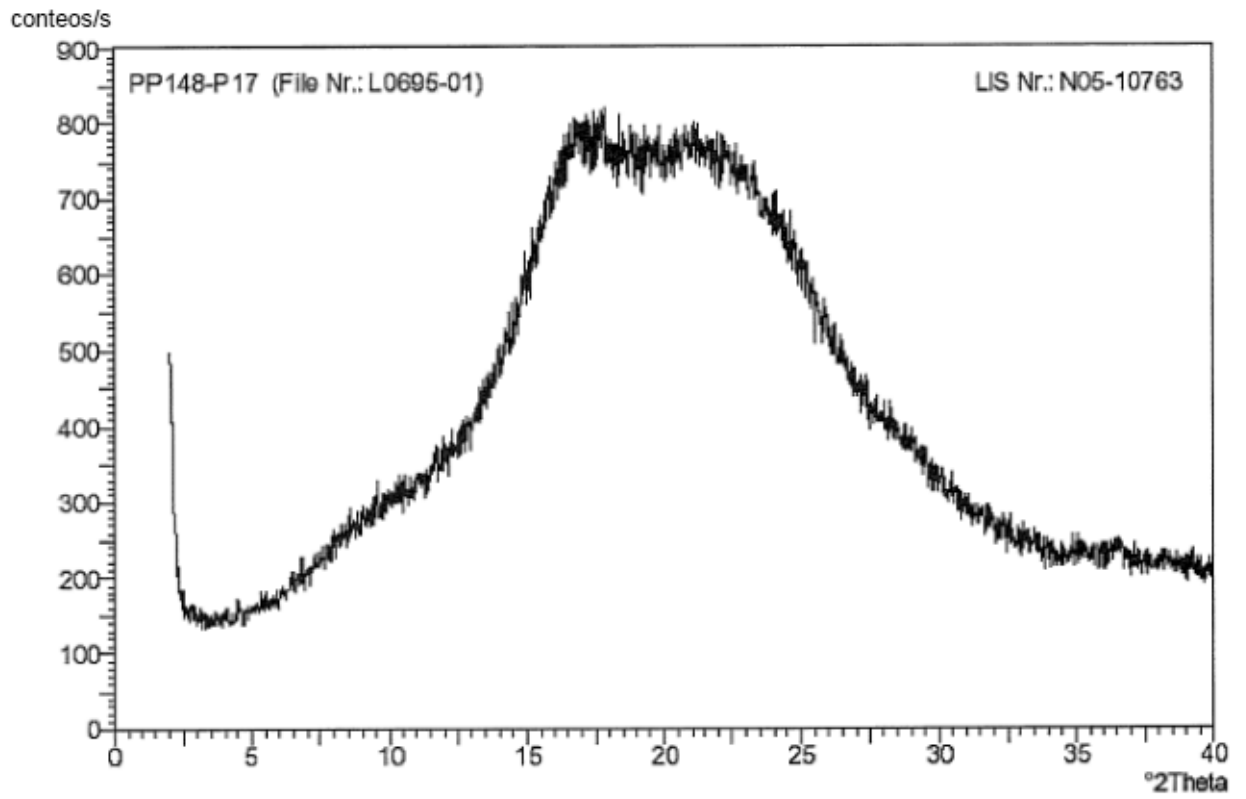


FIGURA 17B

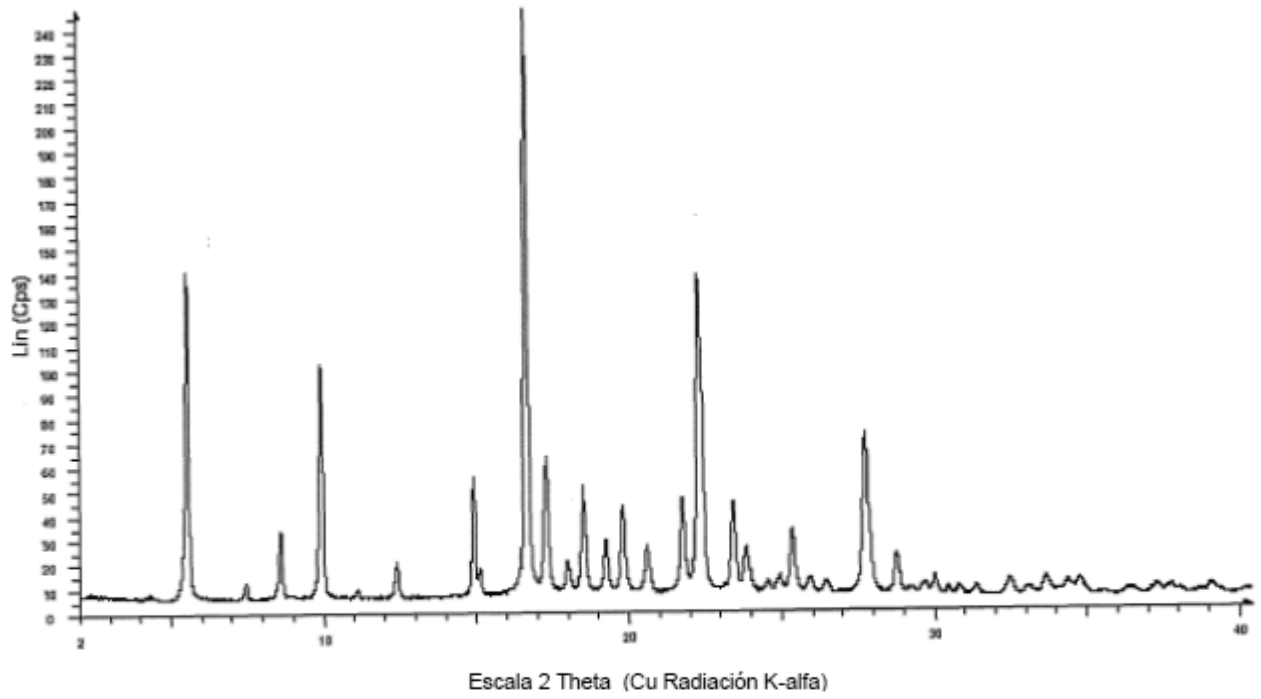


FIGURA 17C

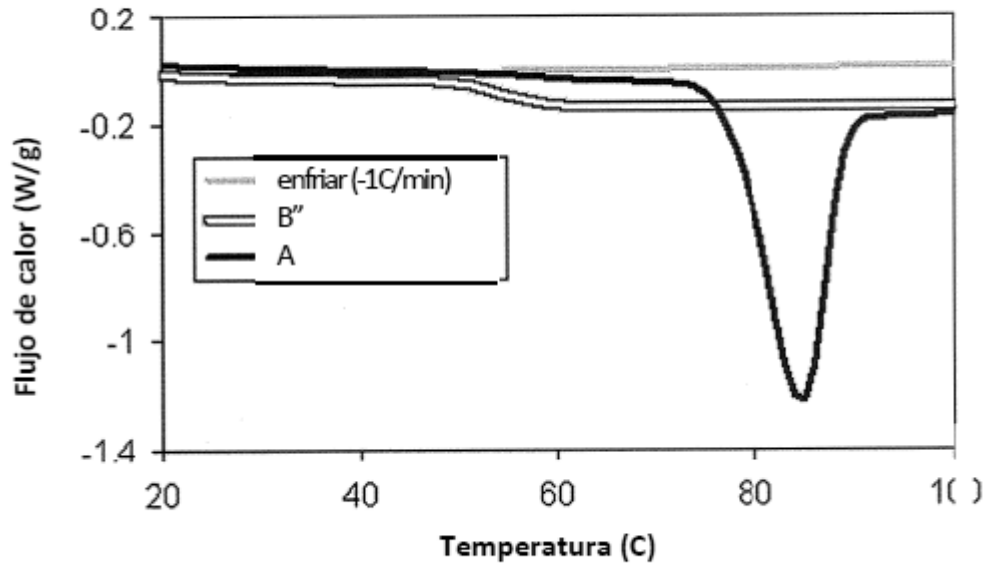


Figura 17D

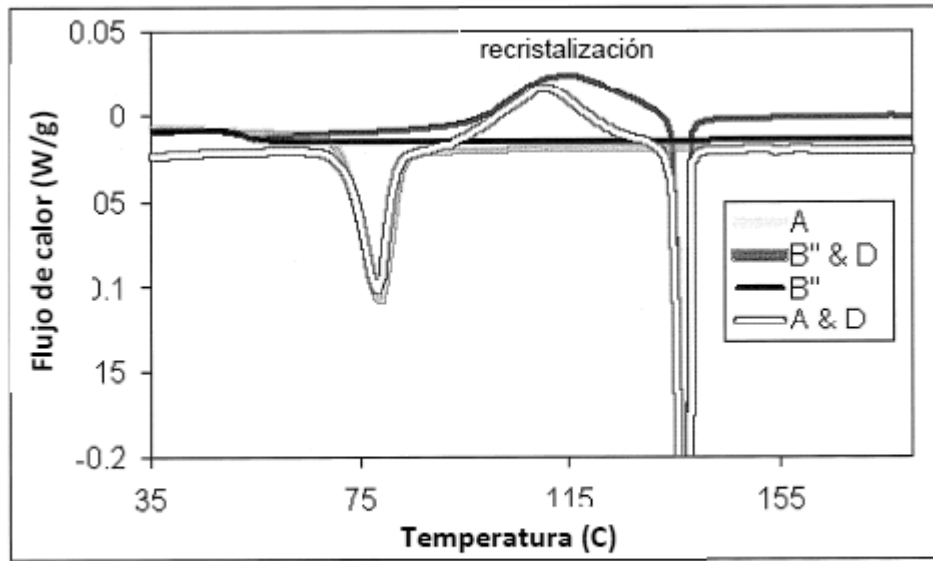


Figura 17E

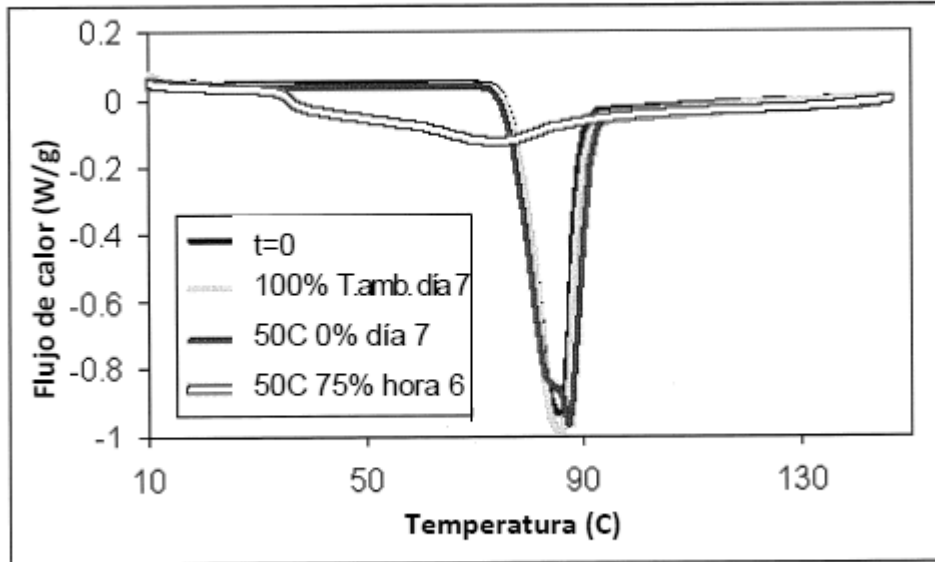


Figura 17F

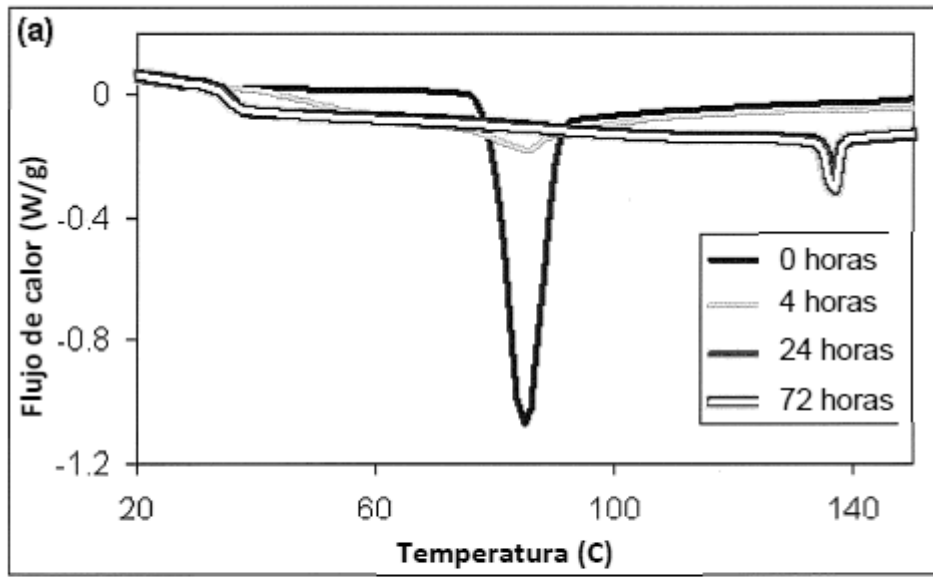


Figura 17G

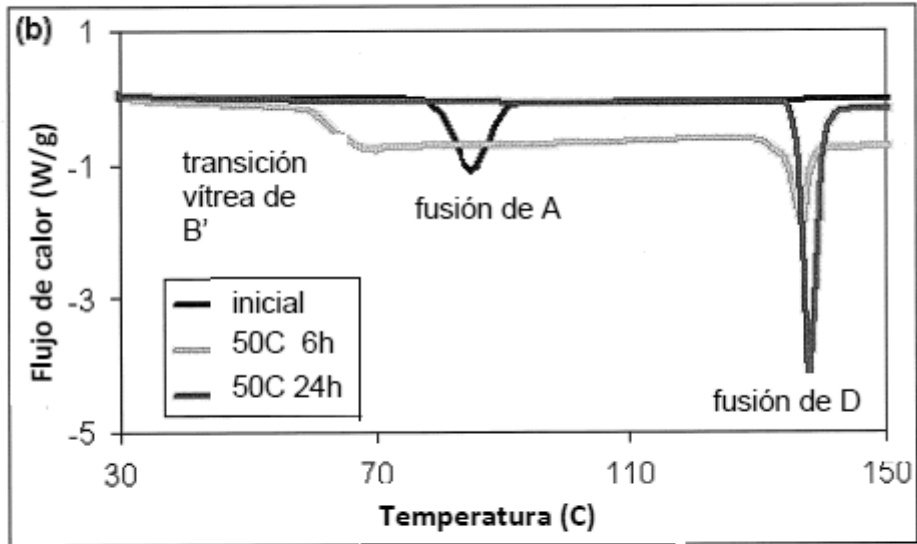


Figura 17G(b)

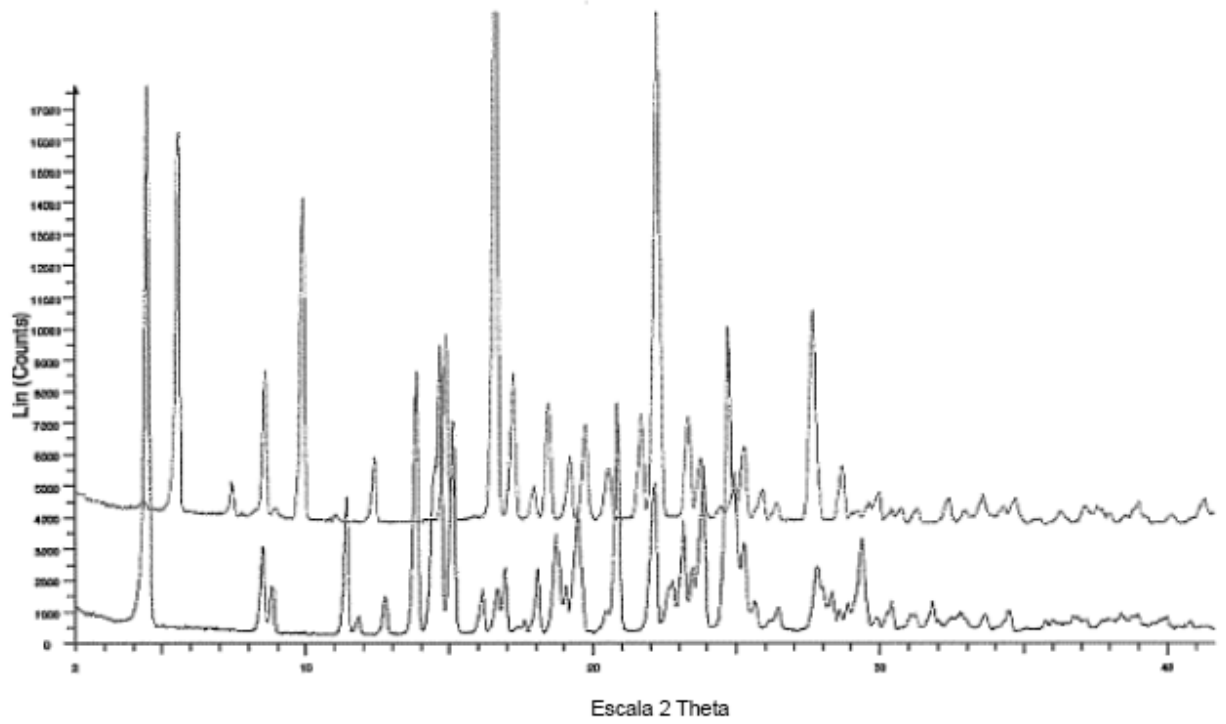


FIGURA 18

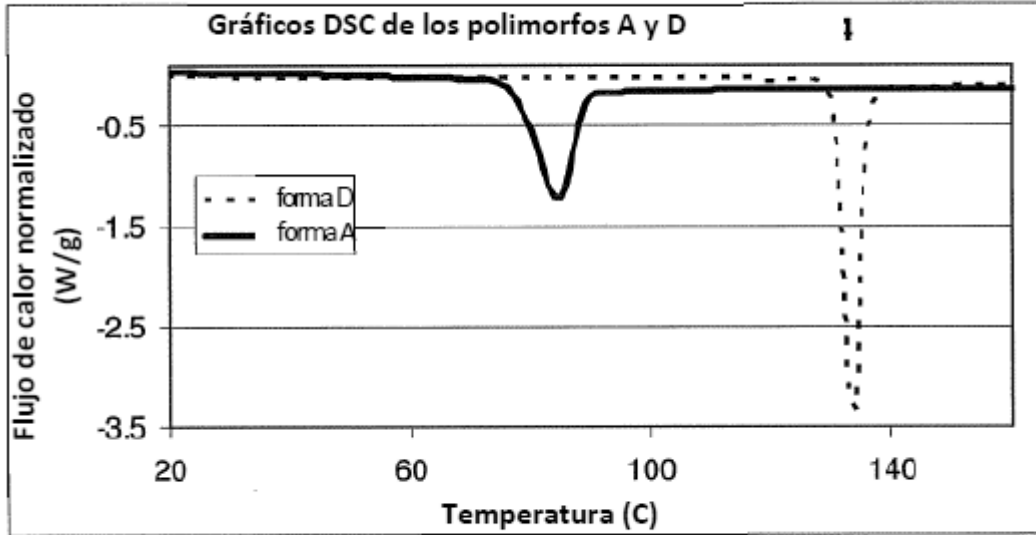


Figura 19

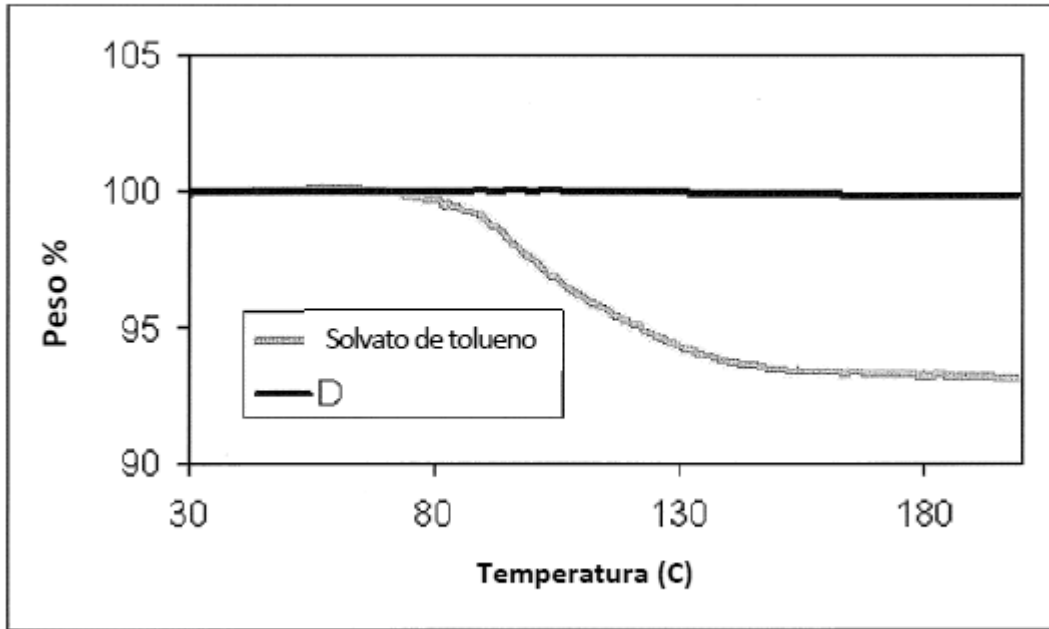


FIGURA 20