(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 676 646**

(51) Int. CI.:

C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2010 PCT/IB2010/052496**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10140139**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2010 E 10731576 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2438058**

(54) Título: **Formas cristalinas de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina**

(30) Prioridad:

04.06.2009 IT TO20090424

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2018

(73) Titular/es:

ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra 9
20900 Monza (MB), IT

(72) Inventor/es:

GIORDANI, ANTONIO;
MANDELLI, STEFANO;
PORTA, FRANCESCA;
GHIRRI, MATTEO y
ROVATI, LUCIO CLAUDIO

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina

La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, CR4056, y también a métodos para prepararla. La 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina es un potente agente analgésico, antiinflamatorio y antidepresivo. La presente invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas de dicha forma cristalina de CR4056, a su preparación y a dicha formulación farmacéutica para su uso en la terapia de dolor crónico o agudo, en el tratamiento de patologías de naturaleza inflamatoria y en el tratamiento de la depresión.

Introducción

Se notificó previamente en la solicitud de patente WO 2008/014 822 (Preparación de derivados de 6-(1H-imidazo)-quinazolina y -quinolina como analgésicos y agentes antiinflamatorios) un grupo de derivados de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-arilquinazolina con potente actividad analgésica y antiinflamatoria, dado que son agentes farmacológicos óptimos para tratar patologías inflamatorias como artritis reumatoide y osteoartritis, patologías de naturaleza inflamatoria del tracto respiratorio, patologías de la piel como lupus eritematoso, eccema y psoriasis, y también patologías inflamatorias del tracto gastrointestinal como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y complicaciones inflamatorias posoperatorias.

Además, en virtud de su acción altamente analgésica, estos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de dolor agudo y crónico, como dolor posoperatorio y postraumático, dolor muscular incluyendo fibromialgia, dolor neuropático y dolor relacionado con cáncer.

La solicitud de patente precedente WO 2009/152 868 (Derivados de (6-(1H-imidazo)-quinazolina y quinolina, nuevos inhibidores de MAO-A y ligandos del receptor de imidazolina) describió, para el mismo grupo de derivados de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-arilquinazolina, una actividad antidepresiva considerable, la cual, cuando se combina con la actividad analgésica descrita anteriormente, da a estos productos un perfil farmacológico ventajoso, ya que la depresión es un efecto secundario no insignificante en las patologías crónicas comentadas anteriormente.

Entre los derivados de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-arilquinazolina mencionados anteriormente, 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, CR4056, demostró estar dotado de un perfil farmacológico global considerable.

Las características fisicoquímicas del estado sólido de los principios activos farmacéuticos (API) son de importancia fundamental en el desarrollo de un producto farmacológico, ya que pueden tener un efecto cobre la biodisponibilidad, la estabilidad y la capacidad de procesamiento tanto del principio activo como de las formas farmacéuticas correspondientes.

Se sabe que en muchos casos este principio activo puede existir en el estado sólido en formas cristalinas y amorfas y que, para la forma cristalina, son posibles diversos solvatos y polimorfos.

Por tanto, el polimorfismo consiste en la capacidad de una sustancia para cristalizar en más de una forma, estando cada forma caracterizada por una disposición diferente de las moléculas en la estructura reticular cristalina, mientras que la capacidad de dar lugar a solvatos consiste en la posibilidad de incorporar, en posiciones precisas y según una estequiometría definida, agua o moléculas de disolvente en la estructura reticular cristalina.

El polimorfismo se entiende por tanto en el presente documento tal como se describe en ICH Q6A (International Conference on Harmonisation, Topic Q6A, mayo de 2000), y por tanto el término “forma cristalina de un API” significa en el presente documento una forma particular del estado sólido que es o bien un polimorfo o bien un solvato. Los diferentes polimorfos y solvatos pueden tener diferentes solubilidades, diferentes estabilidades, diferentes higroscopicidades y diferentes propiedades mecánicas, por ejemplo capacidad de filtración y fluidez.

Mientras que las características de solubilidad pueden ser importantes para la biodisponibilidad del producto farmacológico, las otras características fisicoquímicas y mecánicas son importantes al determinar la estabilidad y capacidad de procesamiento tanto del principio activo como de la forma farmacéutica y, por tanto, pueden tener un efecto considerable sobre la calidad y el coste del producto. Dependiendo del tipo de uso terapéutico, la vía de administración y también la formulación, puede ser necesario dotar al mismo principio activo de diferentes características fisicoquímicas para proporcionar la capacidad de adaptación adecuada a diversos requisitos de formulación.

Por tanto, el polimorfismo puede ser una oportunidad ventajosa para satisfacer estos requisitos. Por ejemplo, en el caso de formulaciones orales de liberación inmediata o de formulaciones parenterales, la solubilidad del principio activo puede ser fundamental para determinar la eficacia del tratamiento o incluso la posibilidad de usar esta vía de administración. La 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, CR4056, ha mostrado una sorprendente capacidad para cristalizar como la base libre en diversas formas cristalinas, incluyendo solvatos y polimorfos que, si no se controlan adecuadamente, podrían interferir con la consistencia de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, dando

lugar a los problemas comentados anteriormente. En particular, la cristalización del producto según los métodos notificados en el documento WO 2008/014 822 y en el documento WO 2009/152 868 puede dar lugar a mezclas de polimorfos y solvatos.

La absorción de un producto farmacológico administrado por vía oral se determina mediante dos factores fundamentales, la permeabilidad, es decir la capacidad para difundir a través de la pared gastrointestinal, y la solubilidad, es decir su capacidad de disolverse en el fluido gastrointestinal.

Para considerar estos dos factores, se introdujo una clasificación de productos farmacológicos, conocida como BCS (Biopharmaceutical Classification System) (GL Amidon *et al*., Pharm. Res. 1995, 12: 413-419). Puesto que está dotada de una buena permeabilidad y baja solubilidad, la 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se encuentra en la clase II (alta permeabilidad, baja solubilidad) del sistema BCS. Para los productos farmacológicos de esta clase, la solubilidad es fundamental al determinar su absorción. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables representa generalmente un medio para aumentar la solubilidad de productos escasamente solubles y, en el caso de productos dotados de una buena permeabilidad, es un medio adecuado para aumentar su biodisponibilidad.

Sin embargo, no siempre es posible obtener sales dotadas de propiedades adecuadas tales como solubilidad, estabilidad y capacidad de procesamiento. Ya que incluso las sales de compuestos orgánicos pueden dar lugar a polimorfos y solvatos, ocasionalmente es posible identificar una forma cristalina adecuada o una sal o un solvato que tiene dichas propiedades que podría permitir un uso adecuado para la preparación de formulaciones farmacéuticas que satisfagan la necesidad en cuestión. Por ejemplo, la estabilidad de una forma cristalina en las diversas condiciones de almacenamiento, que es necesaria durante el ciclo de fabricación del principio activo y de la formulación farmacéutica correspondiente, es una condición esencial para garantizar la calidad, uniformidad y consistencia de las propiedades del producto farmacológico.

Además, durante el ciclo de fabricación, evitar el uso de las precauciones particulares conocidas por medio de la higroscopicidad o baja estabilidad de la forma cristalina puede, en la mayoría de los casos, reducir considerablemente los costes de fabricación. La estabilidad de una forma cristalina a los esfuerzos mecánicos es importante para todos los procesos normalmente utilizados en el ciclo de fabricación de una especialidad farmacéutica, por ejemplo molienda, que es necesaria para obtener el tamaño de partícula adecuado tanto para los requisitos de formulación (fluidez) como de disolución, mezclado, que es necesario para garantizar la uniformidad del principio activo en el producto formulado, y compresión, que es necesaria para la preparación de comprimidos.

La identificación y caracterización de una forma cristalina puede ser a menudo un proceso no insignificante (Giron Danielle, Monitoring polymorphism of drugs, an on-going challenge - part 2 American Pharmaceutical Review (2008), 11(3), 86-90). El uso de numerosas técnicas analíticas complementarias, por ejemplo métodos de difracción de rayos X, de calorimetría y de espectroscopía de vibración, hace posible en la mayoría de los casos la identificación y caracterización inequívoca de una forma cristalina dada.

El análisis termogravimétrico (TGA), a menudo combinado con la calorimetría diferencial de barrido (DSC) es muy útil para demostrar la presencia de hidratos o solvatos. La DSC también es una técnica que es esencial a menudo para demostrar los polimorfos y las propiedades térmicas relacionadas. Entre las técnicas espectroscópicas de vibración, la espectroscopía infrarroja (FT-IR) a menudo puede permitir la identificación de polimorfos, y cuando no es posible, la espectroscopía Raman puede proporcionar la información deseada.

En el caso de los hidratos y para estudiar la higroscopicidad de un compuesto, la DVS (sorción diferencial de vapor) es una técnica importante. El método de elección para la caracterización de una forma cristalina, ya sea un polimorfo o un solvato, es, sin embargo, la espectroscopía de rayos X. Esta técnica relativamente sencilla, cuando es una cuestión de experimentos de difracción de polvo (XRPD), hace posible identificar inequívocamente una forma cristalina y el grado relativo de cristalinidad en la mayoría de los casos (Harry G. Brittain, X-ray powder diffraction of pharmaceutical materials, American Pharmaceutical Review 2002, 5(1), 74-76).

Aunque puede utilizarse la XRPD, después de una calibración adecuada, para determinar la pureza de una forma polimórfica con muy alta sensibilidad (Stephen R. Byrn, Regulatory aspects of X-ray powder diffraction, American Pharmaceutical Review 2005, 8(3), 55-59), en su uso de rutina durante el proceso de identificación y caracterización de polimorfos, esta técnica puede detectar la presencia de otras formas cristalinas con una sensibilidad generalmente del orden del 5-10%.

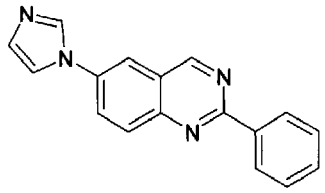
La mejor manera de identificar y caracterizar una forma cristalina es la espectroscopía de difracción de rayos X de monocristal (SC-XR). Esto hace posible identificar el tipo y las dimensiones de la celda unitaria, que caracteriza el tipo de forma cristalina, y es por tanto la forma más adecuada para definir un polimorfo o solvato y, como en el caso de las sales, para dilucidad su estequiometría inequívocamente y para entender sus propiedades.

A pesar del hecho de que se han realizado avances tecnológicos considerables, la limitación principal de esta técnica todavía radica en la posibilidad de obtener un cristal de la forma que va a analizarse, de dimensiones adecuadas y con un número limitado de imperfecciones, no siendo siempre esto fácil o incluso posible.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al estado sólido de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina como la base libre tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Mediante el uso adecuado de la forma cristalina de la base libre de la invención, es posible no sólo garantizar la consistencia de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, sino también permitir su administración en diversas formas tales como formas orales y parenterales.

En particular, la materia de la presente invención es una forma cristalina del principio activo 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (I), CR4056, y también un método para preparar este polimorfo, y el uso de dicho polimorfo de la base libre o para la preparación de formulaciones farmacéuticas. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento farmacológico del dolor y de las patologías de naturaleza inflamatoria comentadas anteriormente mediante este compuesto.



(I)

En particular, la materia de la presente invención se refiere al polimorfo de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, como la base no salificada, y en forma no solvatada, tal como se define en la reivindicación 1 adjunta.

Se describen en el presente documento formas polimórficas adicionales de la base libre de CR4056, hidratos y solvatos de la misma a modo de referencia.

Más particularmente, la forma cristalina polimórfica sustancialmente pura de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, según la invención, puede prepararse de manera reproducible y está dotada de características de biodisponibilidad, estabilidad e higroscopicidad y propiedades mecánicas, para poder utilizarse para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas, las cuales pueden satisfacer las regulaciones vigentes en cuanto a calidad (ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, junio de 2008).

La expresión “forma cristalina sustancialmente pura” significa en este caso y en el siguiente texto una forma cristalina caracterizada por XRPD, que contiene como máximo únicamente trazas de las señales relacionadas con otras formas cristalinas. Preferiblemente, la presencia de tales señales es menor que o igual al límite de detectabilidad del sistema (XRPD) y, por tanto, en la mayoría de los casos descritos en el presente documento, el término “forma sustancialmente pura” significa una forma cristalina con una pureza de no menos del 90%.

- Forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$) (polimorfo A de base libre), caracterizada por el espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) facilitado en la figura 1, y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 1.

El término “picos principales” significa en este caso y en el siguiente texto aquéllos con una intensidad relativa de > 5%. El difractograma de XRPD descrito en el presente documento se obtuvo mediante irradiación con Cu Kα y usando XPERT-PRO para el procesamiento de datos.

Más particularmente, los espectros de difracción de polvo facilitados en el presente documento se adquirieron utilizando un difractómetro X’Pert PRO (PANalytical) y usando los siguientes parámetros para la adquisición y el procesamiento de datos:

Ánodo: Cu (tipo: tubo de rayos X de difracción de cerámica, Long Line Focus, PW3373/00 Cu LFF)

Dimensión de foco: 12 mm x 0,4 mm

Calidad de foco: para espectro COCIR

Diámetro de ventana de Be: 14 mm, grosor de ventana de Be: 300 µm

Parámetro de generador: 40 mA, 40 KV

Longitud de onda: Kα1 = 1,54060 Å

Kα2 = 1,54443 Å

Kβ = 1,39225 Å

Razón Kα1/ Kα2: 0,50000

Kα = 1,541874 Å

Kβ = 1,392250 Å

Radio de trayectoria de haz incidente (mm): 240,0

Goniómetro de resolución estándar PW3050/60 X'Pert PRO

Radio de goniómetro: 240,00 mm (Sistemas MPD X'Pert PRO)

Dist. de foco-hendidura de diverg.: 91,00 mm

Giro: 1º/s

Posición de inicio: 2θº = 3,0084

Posición final: 2θº = 39,9834

Tamaño de etapa: 2θº = 0,0170

Tiempo de etapa de barrido (s): 12,9218

Tipo de barrido: continuo

Modo PSD: Barrido

Longitud de PSD: 2θº = 2,12

Desplazamiento: 2θº = 0,000

Tamaño de hendidura de divergencia: 0,2393º

Longitud de muestra: 10,00 mm

Plano de difracción de cara 150 mm

Filtro: Níquel (0,020 mm)

Nombre del detector: X'Celerator

Tipo: Detector RTMS

PHD - nivel inferior (%): 39,5

PHD - nivel superior (%): 80,0

Modo: Barrido

Longitud activa (º): 2,122

Todos los demás difractogramas descritos en la presente invención se obtuvieron de la misma manera.

Tabla 1

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
10,02	29,8
10,21	35,0
11,48	14,4
15,40	100
16,65	37,3
20,07	8,53

21,48	31,7
21,58	33,9
22,06	18,38
23,27	5,74
24,62	75,62
26,78	24,29
29,20	24,36
29,84	6,61

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, (polimorfo A de base libre), también se caracteriza por la calorimetría diferencial de barrido (DSC) facilitada en la figura 2, que muestra un acontecimiento endotérmico que corresponde a fusión con un inicio a aproximadamente 180ºC.

Todos los espectros de DSC notificados en el presente documento se adquirieron a una velocidad de barrido de 10º/min.

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, (polimorfo A de base libre), también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR), (FT-IR/ATR: Espectroscopía Infrarroja con transformada de Fourier en el modo de reflexión total atenuada) facilitado en la figura 3, que muestra absorciones características a 3086, 1587, 1155, 1169, 1185, 851 y 836 cm^{-1}.

La forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), (polimorfo A de base libre), es la forma termodinámicamente más estable de este producto; esto es obvio mediante la comparación de los espectros de DSC de forma A, figura 2, con los de los polimorfos D y E correspondientes, con respecto a las figuras 5 y 8. Se observa que la forma A se caracteriza por un punto de fusión más alto (aproximadamente 180ºC) mientras que las otras dos formas se funden a temperaturas más bajas (a aproximadamente 160 y aproximadamente 162ºC, respectivamente); además, a partir de los espectros de DSC, se observa que el calor de fusión de las otras formas es más bajo que el de la forma A, y que ambas formas D y E se recristalizan en la forma A. La mayor estabilidad de la forma A en relación con las formas D y E también se evidencia mediante los experimentos notificados en los ejemplos 21 y 26. Además, el experimento en el ejemplo 3 muestra claramente que es posible transformar una mezcla de formas en la forma A más estable.

En el desarrollo de un producto farmacológico oral, la elección de la forma cristalina apropiada es generalmente fundamental para optimizar tanto las propiedades de eficacia como de capacidad de procesamiento del principio activo.

La forma A, aunque no se caracteriza por una solubilidad óptima a pH neutro, muestra una solubilidad aceptable a pH gástrico (ejemplo 7) y una biodisponibilidad aceptable (ejemplo 8). Ya que el polimorfo A es el termodinámicamente más estable, está dotado de mayor estabilidad tanto químicamente como con respecto a la conversión en otras formas. Además, este polimorfo es particularmente estable con respecto a los esfuerzos mecánicos (ejemplo 6), no dando lugar a la conversión en otras formas o a la formación de material amorfo, lo que generalmente altera las propiedades de fluidez e higroscopicidad del producto, que son perjudiciales durante el proceso de formulación. Por tanto, la forma A está indicada particularmente para las preparaciones de formulaciones farmacéuticas de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tal como comprimidos y cápsulas de liberación inmediata.

En el desarrollo de un producto farmacológico oral, es absolutamente esencial que el principio activo se administre en una forma cristalina definida y consistente (ICH, Q6A: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug substances and New Drug products, mayo de 2000) para garantizar la consistencia de la biodisponibilidad, de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas tales como fluidez y densidad, y también la estabilidad del principio activo para garantizar en consecuencia las propiedades del producto farmacológico.

La 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ha mostrado una sorprendente propensión a cristalizarse como mezclas de formas polimórficas y de hidrato cuando el proceso de cristalización no se realiza según los procedimientos adecuados y definidos, dando lugar así a un principio activo caracterizado por propiedades que difieren en función de la composición de polimorfos e hidratos. Esto es en contraste con lo que se comentó anteriormente en el presente documento y puede conducir a considerables problemas de capacidad de procesamiento y consistencia en la preparación del producto farmacológico.

La cristalización de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tal como se describe en los ejemplo 1, 2 y 3 hace posible obtener la forma A con pureza alta y de manera consistente. Además, debido a su estabilidad térmica, el proceso para secar este producto requiere menores precauciones y, por tanto, es más fácil y menos costoso que los de las otras formas descritas.

- Forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$) (polimorfo D de base libre), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 4 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 2.

Tabla 2

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
4,18	5,0
5,41	37,14
8,25	6,13
10,83	60,0
14,15	7,12
16,01	12,20
16,44	84,42
16,54	100
16,98	30,11
20,39	80,43
23,24	40,81
25,01	30,0
26,40	78,64
30,26	16,87

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, (polimorfo D de base libre), también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 5, que muestra un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión con un inicio a aproximadamente 160ºC, un acontecimiento exotérmico que corresponde a la cristalización de la forma A, un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión de la forma A, con un inicio a aproximadamente 180ºC.

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (polimorfo D de base libre), también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 6, que muestra absorciones características a 3096, 1579, 1586, 1556 y 1247 cm^{-1}.

La forma cristalina A no muestra buena solubilidad a un pH que no es fuertemente ácido. En determinados casos, es necesario que la absorción del producto farmacológico tenga lugar en el tracto intestinal en donde el pH es neutro o básico. Se usan a menudo formulaciones entéricas para hacer esto. En algunos casos, la solubilidad de un principio activo escasamente soluble puede aumentarse mediante la amorfización del principio activo y la dispersión del producto amorfo en excipientes adecuados que no aumentan la humectabilidad y que tienen una acción dispersante y disgregante. Los procesos en los que tiene lugar esta amorfización mediante molienda del principio activo con los excipientes son particularmente ventajosos. Considerando sus características de estabilidad, la forma polimórfica D es, entre las formas de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, la que se presta mejor para este tipo de uso.

- Forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), (polimorfo E de base libre), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 7 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 3.

Tabla 3

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
4,18	12,87
8,28	59,59
10,97	13,69
11,90	15,24
13,11	11,49
14,50	91,14
16,04	100
17,69	43,42
19,42	20,59
20,77	38,83
22,84	7,75
23,87	9,03
24,92	5,94

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, (polimorfo E de base libre), también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 8, que muestra un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión con un inicio a aproximadamente 162ºC, un acontecimiento exotérmico que corresponde a la cristalización de la forma A y un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión de la forma A, con un inicio a aproximadamente 181ºC.

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (polimorfo E de base libre), también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 9, que muestra absorciones características a 3122, 1577, 1338,

1174, 1146, 1071 y 1057 cm^{-1}.

La forma cristalina A no muestra buena solubilidad a un pH que no es fuertemente ácido. En determinados casos, es necesario que la absorción del producto farmacológico tenga lugar en el tracto intestinal en donde el pH es neutro o básico. La forma cristalina E a pH no ácido está dotada de una solubilidad que es el doble de la de la forma A, es más estable que la forma D y, por tanto, es la mejor candidata para las formulaciones farmacéuticas de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina en cápsulas entéricas.

Además, la forma E, debido a su menor cristalinidad y plasticidad, puede utilizarse en la preparación de formulaciones farmacéuticas de liberación lenta y, tal como se describe para la forma D, en la preparación de formas farmacéuticas en las que la amorfización del principio activo y la dispersión del producto amorfo se obtienen mediante molienda con los excipientes.

El polimorfo E puede obtenerse de manera consistente con altos rendimientos según el método facilitado en el ejemplo 25.

En otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a polimorfos de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, como la base no salificada, y en forma solvatada. Más particularmente, este aspecto comprende formas cristalinas polimórficas sustancialmente puras de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina hidratada, que pueden prepararse de una manera reproducible y que están dotadas de características de biodisponibilidad, estabilidad e higroscopicidad y propiedades mecánicas, de manera que pueden utilizarse para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas como se comentó anteriormente en el presente documento.

- Forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4.H_2O$) (forma B de base libre), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 10 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 4.

Tabla 4

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
6,01	100
6,10	88,93
11,84	24,41
14,54	9,53
17,31	12,74
19,17	22,68
21,46	11,95
25,84	14,22
26,89	7,36
27,89	7,89

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, (forma B de base libre), también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 11, que muestra un acontecimiento endotérmico que corresponde a la desolvatación en el intervalo de aproximadamente 40-100ºC, un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión con un inicio de aproximadamente 156ºC, un acontecimiento exotérmico que corresponde a la cristalización de la forma A y un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión de la forma A, con un inicio a aproximadamente 178ºC.

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada (forma B de base libre), también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 12, que muestra absorciones características a 1327, 1310, 1174, 1146, 1103, 901 y 878 cm^{-1}.

- Forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4.H_2O$) (forma B de base libre), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 13 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 5.

Tabla 5

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
7,75	100
11,87	19,4
14,21	25,46
17,14	32,23
19,24	12,77
20,08	6,48
25,23	10,71
25,68	26,06

27,61	8,24

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, (forma C de base libre), también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 14, que muestra un acontecimiento endotérmico que corresponde a la desolvatación en el intervalo de aproximadamente 30-80ºC, un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión con un inicio de aproximadamente 163ºC, un acontecimiento exotérmico que corresponde a la cristalización de la forma A, y un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión de la forma A, con un inicio a aproximadamente 179ºC.

Esta forma cristalina de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada (forma C de base libre), también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 15, que muestra absorciones características a 1566, 1520, 1323, 1175, 1146 y 1110 cm^{-1}.

Aunque habitualmente no se prefiere desarrollar formas hidratadas de principios activos por motivos de estabilidad, en el caso de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, las formas hidratadas y en particular la forma C han mostrado una estabilidad sorprendente en condiciones ambientales y pueden prepararse en rendimientos óptimos e impurezas según los métodos facilitados, respectivamente, en los ejemplos 10 a 14.

Aunque se caracteriza por solubilidades similares a las de los polimorfos de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, la humectabilidad de las formas hidratadas es mayor que la de los polimorfos, y por tanto, estas formas hidratadas son útiles en la preparación de formulaciones farmacéuticas que no implican el uso de excipientes susceptibles de aumentar la humectabilidad del principio activo. Además, ya que el tratamiento de los polimorfos de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina con agua da lugar a estas formas hidratadas, son útiles en todos los procesos farmacéuticos que implican el uso de agua ya sea en el proceso de granulación o en otras operaciones.

Los espectros de XRPD de varias formas cristalinas notificados para 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, incluyendo polimorfos e hidratos y relacionados con la base no salificada, se comparan en la figura 16. Aparentemente, incluso en este caso, el método de XRPD es suficiente *per se* para identificar estas formas, ya que siempre son los picos más intensos y se separan bien en las diversas formas, lo cual es también una garantía de pureza adecuada, tal como puede encontrarse a partir de los espectros de XRPD de las formas individuales.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las formas cristalinas, en forma anhidra o solvatada, de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, que pueden obtenerse por salificación con ácidos orgánicos o minerales. Más particularmente, este aspecto incluye formas cristalinas sustancialmente puras de sales de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, que pueden prepararse de una manera reproducible y que están dotadas de características de biodisponibilidad, estabilidad e higroscopicidad consistentes y propiedades mecánicas, de manera que pueden utilizarse para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas tal como se comentó anteriormente en el presente documento.

- Forma cristalina de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4.2HCl.H_2O$) (forma A de sal de diclorhidrato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 17 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 6.

Tabla 6

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
6,63	100
11,31	25,0
12,55	11,0
14,37	55,4
16,88	5,9
19,29	28,13
19,73	18,32
23,09	85,31
23,82	11,59
25,02	56,61
26,34	76,96
26,81	93,83
27,65	15,34
28,55	12,13
29,88	19,0
30,80	13,35
31,44	15,87
33,0	19,98
34,12	7,54
37,8	7,78

Esta forma cristalina de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada (forma A de sal de clorhidrato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 18, que muestra un acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 144ºC y un segundo acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 226ºC.

Esta forma cristalina de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, (forma A de sal de clorhidrato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en las figuras 19A-19C.

La solubilidad es un factor fundamental para determinar la absorción de un producto farmacológico dotado de buena permeabilidad tal como 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina. A pesar de que la base ha demostrado una biodisponibilidad aceptable, la escasa solubilidad da lugar a un buen margen para aumentar su biodisponibilidad. En general, la formación de sales se utiliza para este propósito, pero a menudo las sales de bases débiles tales como 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina son inestables, higroscópicas y tienen propiedades mecánicas deficientes. A diferencia del monoclorhidrato, que sí se ha encontrado que es higroscópico, lo que da lugar a problemas de aislamiento, el diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada demuestra no ser higroscópico (ejemplo 32), ser térmicamente estable en condiciones de almacenamiento y secado convenientes (ejemplo 30), estable con respecto a esfuerzos mecánicos (ejemplo 31) y sumamente soluble y biodisponible (ejemplos 33 y 34).

Por tanto, esta sal es adecuada para la preparación de formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata en forma de comprimidos y cápsulas. Además, esta sal es adecuada para formulaciones farmacéuticas del principio activo tales como jarabes y formulaciones parenterales en las que es necesario garantizar una elevada solubilidad del principio activo.

- Forma cristalina de clorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot HCl$) (forma B de sal de clorhidrato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 20 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 7.

Tabla 7

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
4,72	16,90
9,36	17,64
10,37	45,43
14,69	100
18,34	9,33
20,76	30,54
21,87	7,18

Esta forma cristalina de monoclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma B de sal de clorhidrato), también se caracteriza por fundirse con descomposición a aproximadamente 240ºC.

- Forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot 0{,}5C_4H_6O_4$) (forma A de sal de succinato), caracterizada por un sistema monoclínico con parámetros de celda a = 8,0152 (6) Á, b = 5,9038 (4) Á, c = 33,127 (3) Á, α: 90º, β = 93,280º (8), γ = 90º, V = 1565,0 (2) Á^3, grupo espacial P21/c, con el espectro de XRPD facilitado en la figura 21 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 8. La estructura tridimensional de esta forma cristalina obtenida a través de SC-XR se facilita en la figura 21A, y la comparación entre el difractograma de polvo calculado basándose en la estructura obtenida y el XRPD experimental se facilita en la figura 21B.

Tabla 8

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
5,47	17,06
10,83	20,3
11,07	6,73
15,89	100
20,12	6,75
22,03	20,57
24,39	26,52
26,20	22,82
27,25	11,97
27,79	9,62
28,22	9,24
32,39	5,0

Esta forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de succinato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 22, que muestra un acontecimiento endotérmico, con inicio a aproximadamente 150ºC y un segundo acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión, con inicio a aproximadamente 183ºC.

Esta forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de succinato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 23.

- Forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_4$) (forma B de sal de succinato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 24 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 9.

Tabla 9

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
5,05	51,45
5,23	75,59
10,10	34,36
10,26	45,36
11,26	7,86
17,10	100
17,61	8,31
22,03	22,41
24,27	16,46
24,94	6,81
25,66	20,75
27,20	7,83
28,36	8,22

Esta forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma B de sal de succinato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 25, que muestra un acontecimiento endotérmico, con inicio a aproximadamente 108ºC y un segundo acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión, con inicio a aproximadamente 181ºC.

Esta forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma B de sal de succinato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 26.

- Forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, (forma C de sal de succinato) caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 27 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 10.

Tabla 10

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
5,15	100
5,24	60,74
10,27	64,65
11,17	12,39
16,57	69,02
22,06	34,94
25,06	50,72
25,55	21,68
27,11	9,09

Esta forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma C de sal de succinato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 28, que muestra un acontecimiento endotérmico, con inicio a aproximadamente 119ºC y un segundo acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión, con inicio a aproximadamente 184ºC.

Esta forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma C de sal de succinato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 29.

Aunque la sal de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, en particular la forma A, no es excesivamente soluble, es más soluble que la base correspondiente y también se caracteriza por una buena estabilidad mecánica debido a la ausencia de higroscopicidad incluso en condiciones más drásticas. Esta sal en su forma cristalina A es por tanto útil en la preparación de formulaciones farmacéuticas que implican esfuerzos mecánicos particulares o una exposición excesiva a la humedad.

- Forma cristalina de (L)-tartrato 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$) (forma A de sal de tartrato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 31 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 11.

Tabla 11

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
3,53	46,04
6,94	12,81
7,25	11,60
9,81	9,39
10,52	13,32
14,97	17,18
15,94	19,56
16,63	100
19,59	31,14
20,39	30,03
21,02	18,00
23,19	9,05
24,92	17,28
25,54	33,40
26,37	33,21

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada (forma A de sal de tartrato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 32, que muestra un acontecimiento endotérmico en el intervalo de desde aproximadamente 60-95ºC, un acontecimiento exotérmico que corresponde a la cristalización con un inicio a aproximadamente 103ºC y un segundo acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión con descomposición, con un inicio a aproximadamente 190ºC.

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada (forma A de sal de tartrato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 33.

- Forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tetrahidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 4H_2O$) (forma B de sal de tartrato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 35 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 12.

Tabla 12

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
3,57	36,66
6,93	14,67
10,52	12,01
12,57	5,88
14,08	6,93
16,62	100
20,43	27,21
20,74	16,80
23,92	7,62
24,96	18,25
25,53	30,53
26,36	33,88
28,10	10,48

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tetrahidratada (forma B de sal de tartrato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 36, que muestra un acontecimiento endotérmico en el intervalo de desde aproximadamente 36-100ºC, con la pérdida de cuatro moléculas de H_2O, un acontecimiento exotérmico que corresponde a la cristalización con un inicio a aproximadamente 114ºC y un segundo acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión con descomposición, con un inicio a aproximadamente 187ºC.

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tetrahidratada (forma B de sal de tartrato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 37.

- Forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monoahidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$) (forma C de sal de tartrato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 38 y que comprende los

picos principales facilitados en la tabla 13.

Tabla 13

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
3,12	45,38
7,24	12,72
10,01	6,12
11,21	11,48
16,28	9,33
17,40	100
18,65	12,30
19,33	11,20
21,13	29,16
23,83	9,62
25,0	10,40
26,61	24,54
27,08	25,70

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada (forma C de sal de tartrato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 39, que muestra un acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 42ºC, un segundo acontecimiento exotérmico a aproximadamente 130ºC y un segundo acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 180ºC.

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratado (forma C de sal de tartrato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 40.

- Forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6$) (forma D de sal de tartrato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 41 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 14.

Tabla 14

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
9,60	32,56
9,98	54,23
11,47	9,46
12,44	13,89
17,37	33,24
18,75	50,07
18,99	33,90
19,21	100
19,56	30,16

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma D, también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 42, que muestra un acontecimiento endotérmico que corresponde a la fusión con descomposición, con inicio a aproximadamente 189ºC.

Esta forma cristalina de (L)-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada (forma D) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 43.

La sal de tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada (forma A) no es higroscópica (ejemplo 45), es estable respecto a esfuerzos mecánicos (ejemplo 44) y tiene buena solubilidad (ejemplo 46) y óptima biodisponibilidad (ejemplo 47). Esta sal no sólo puede utilizarse para formulaciones orales tales como cápsulas y comprimidos, ya que tiene características adecuadas de solubilidad, estabilidad y capacidad de procesamiento, sino que, debido a su buena solubilidad, también puede utilizarse en formulaciones parenterales ya que el pH de sus disoluciones, incluso disoluciones sumamente concentradas, es mucho más compatible fisiológicamente que el del clorhidrato o diclorhidrato correspondiente.

- Forma cristalina de fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot 0{,}5C_4H_4O_4$) (forma A de sal de fumarato), caracterizada por un sistema monoclínico con parámetros de celda a = 10,7980 (8) Á, b = 11,6643 (7) Á, c = 13,0888 (11) Á, α: 90º, β = 106,842º (8), γ = 90º, V = 1577,8 (2) Á^3, grupo espacial P21/c, con el espectro de XRPD facilitado en la figura 44 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 15.

Tabla 15

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)

15,22	100
16,85	13,05
17,54	11,14
17,96	22,50
22,64	6,11
25,90	44,92
26,72	6,34

La estructura tridimensional de esta forma cristalina obtenida a través de SC-XR se facilita en la figura 44A, y la comparación entre el difractograma de polvo calculado basándose en estructura obtenida y el XRPD experimental se facilita en la figura 44B.

Esta forma cristalina de fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de fumarato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 45, que muestra un acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 190ºC, un segundo acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 209ºC y un tercer acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 240ºC (la pérdida de peso que corresponde a estos acontecimientos corresponde a la pérdida de anhídrido maleico, TGA-FT-IR). Esta forma cristalina de fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de fumarato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 46.

- Forma cristalina de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_4O_4$) (forma A de sal de sal maleato), caracterizada por un sistema triclínico con parámetros de celda a = 8,9412 (5) Á, b = 9,8081 (5) Á, c = 10,5922 (6) Á, α: 90,517º (4), β = 101,969º (5), γ = 99,132º (4), V = 896,34 (8) $Á^3$, grupo espacial P-1, con el espectro de XRPD facilitado en la figura 47 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 16. La estructura tridimensional de esta forma cristalina obtenida a través de SC-XR se facilita en la figura 47A, y la comparación entre el difractograma de polvo calculado basándose en la estructura obtenida y el XRPD experimental se facilita en la figura 47B.

Tabla 16

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
8,77	7,48
9,31	5,48
12,05	10,50
12,38	19,38
12,75	13,37
15,89	61,96
18,49	6,18
20,05	19,84
25,91	100
27,29	57,48

Esta forma cristalina de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de sal maleato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 48, que muestra un acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 156ºC y un segundo acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 243ºC (la pérdida de peso que corresponde a estos acontecimientos corresponde a la pérdida de anhídrido maleico, TGA-FT-IR).

Esta forma cristalina de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de sal maleato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 49.

- Forma cristalina de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$), (forma B de sal de sal maleato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 50 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 17.

Tabla 17

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
8,77	7,48
9,31	5,48
12,05	10,50
12,38	19,38
12,75	13,37
15,89	61,96
18,49	6,18
20,05	19,84

25,91	100
27,29	57,48

Esta forma cristalina de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina semihidratada (forma A de sal de maleato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 51, que muestra un acontecimiento endotérmico con un pico a aproximadamente 83ºC, un acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 153ºC y un acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 228ºC.

Esta forma cristalina de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina semihidratada (forma B de sal de maleato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 52.

El maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina y en particular su forma cristalina A, entre las sales estables obtenidas para este producto, es la que, aunque no está dotada de una excesiva solubilidad (ejemplo 58), mostró la mejor biodisponibilidad (ejemplo 59). Además, se encontró que la forma A del maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina es totalmente no higroscópica (ejemplo 57) y relativamente estable con respecto al esfuerzo mecánico (ejemplo 56). Esta forma es por tanto muy útil para la preparación de formas farmacéuticas orales de liberación inmediata tales como comprimidos y cápsulas, ya que tiene características convenientes de solubilidad, estabilidad y capacidad de procesamiento. Además, debido a su buena solubilidad, también puede utilizarse en formulaciones inyectables, ya que el pH de sus disoluciones, incluso disoluciones sumamente concentradas, es mucho más compatible fisiológicamente que el del clorhidrato o diclorhidrato correspondiente.

- Forma cristalina de fosfato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2PO_4$) (forma A de sal de fosfato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 53 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 18.

Tabla 18

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
4,40	59,84
9,96	10,52
10,82	7,62
13,18	25,36
16,43	100
19,98	15,26
20,42	18,82
26,22	9,00

Esta forma cristalina de fosfato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de fosfato), también se caracteriza por un punto de fusión de 242-246ºC.

- Forma cristalina de oxalato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_2H_2O_4$) (forma A de sal de oxalato), caracterizada por el espectro de XRPD facilitado en la figura 54 y que comprende los picos principales facilitados en la tabla 19.

Tabla 19

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
4,26	39,40
8,50	11,09
9,91	10,85
16,45	100
16,60	68,72
19,27	13,10
24,90	32,66

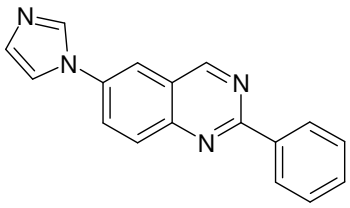
Esta forma cristalina de oxalato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de oxalato) también se caracteriza por el espectro de DSC facilitado en la figura 55, que muestra un acontecimiento endotérmico con inicio a aproximadamente 229ºC.

Esta forma cristalina de oxalato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de oxalato) también se caracteriza por el espectro de FT-IR (ATR) facilitado en la figura 56.

Se facilitan a continuación ejemplos representativos de la preparación del compuesto de la invención y la determinación de sus propiedades, junto con ejemplos de referencia relacionados con formas cristalinas de CR4056 dadas a conocer en el presente documento adicionalmente.

EJEMPLO 1

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), polimorfo A (método A)



6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (2,7 g) se suspende en acetonitrilo (300 ml), la suspensión se calienta a reflujo, la mezcla se filtra mientras está caliente, el filtrado se enfría hasta 40ºC, aproximadamente la mitad del disolvente se elimina por destilación a un vacío suave y se añade lentamente acetato de etilo (150 ml). La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se agita a esta temperatura durante 3 horas, se filtra y se seca a 50ºC, 25 mmHg durante 6 horas. Se obtienen 2,1 g (78%) de un producto amarillo ocre, KF < 0,5%, XRPD: polimorfo A. P.f.: 180,4ºC (DSC), TGA: no se observa pérdida de peso en el intervalo de 40-180ºC. Calculado para $C_{17}H_{12}N_4$: C 74,98, H 4,44, N 20,57; encontrado: C 74,82, H 4,41, N 20,68. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 9,72 (s, 1H), 8,39–8,63 (m, 5H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,23 (s, 1H). El polimorfo A puede obtenerse asimismo de dimetilformamida (DMF)/acetato de etilo, DMF/acetona, DMF/metil etil cetona, diclorometano (DCM)/acetato de etilo o DCM/acetona.

EJEMPLO 2

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), polimorfo A (método B)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 236 g, se disuelve en 250 ml de metanol puesto a reflujo, la disolución caliente se filtra y se añade, con agitación, a 1,5 l de acetona a 40º-50ºC, y la suspensión resultante se concentra a 30º-40º C, a un vacío suave hasta aproximadamente la mitad de su volumen, y entonces se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche a esta temperatura. La mezcla se filtra y el producto se lava con acetona y se seca a 50ºC, 25 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 208 g (88%) de un producto amarillo ocre, KF < 0,5%, XRPD: polimorfo A. El polimorfo A puede obtenerse asimismo de metanol/acetato de etilo.

EJEMPLO 3

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, ($C_{17}H_{12}N_4$), polimorfo A, (por conversión de las formas cristalinas a la forma A)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (2,6 g) se disuelven en 250 ml de DCM puesto a reflujo, la disolución caliente se filtra y se añade, con agitación, a 1,5 l de acetona a 40º-50º C, la suspensión resultante se concentra a 30º-40º C, a un vacío suave hasta aproximadamente la mitad de su volumen, y entonces se enfría hasta + 5ºC y se agita a esta temperatura durante una hora. La mezcla se filtra y el producto se lava con acetona y se seca a 40ºC, 20 mmHg, durante 8 horas. Se obtienen 2,08 g (80%) de un producto amarillo ocre, XRPD: mezcla de los polimorfos A+C. La mezcla así obtenida se suspende a temperatura ambiente en 100 ml de acetato de etilo y se agita a esta temperatura durante 3 días, se filtra y se seca a 40ºC, 20 mmHg, durante 8 horas. Se obtienen 1,73 g (83%) de un producto amarillo ocre, KF < 0,5%, XRPD: polimorfo A. En una manera análoga a la descrita, las mezclas binarias o ternarias de las formas cristalinas A, B, C, D, E pueden convertirse en el polimorfo A, agitando la suspensión en uno de los disolventes siguientes: acetonitrilo, terc-butil metil éter (TBME), dietil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, isopropil éter, hexano. La agitación en suspensión también debe continuarse durante 7 días, dependiendo del disolvente usado y de la composición de la mezcla de polimorfos que va convertirse.

EJEMPLO 4

Estabilidad de la forma A en suspensión

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A (150 mg) se suspendió en 5 ml de disolvente y se agitó a 25+5ºC durante 7 días y luego se filtró y el filtrado se sometió a análisis de XRPD.

Se encontró que la forma A es estable cuando se agita en suspensión a temperatura ambiente, en los disolventes siguientes: DCM, propanol, etil éter, terc-butil metil éter, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, hexano.

EJEMPLO 5

Estabilidad térmica

El polimorfo A, cuando se calienta, demuestra ser estable a 40ºC, El 85 de HR, durante al menos 5 días, y también es estable cuando se calienta a 90ºC durante al menos 12 horas; en realidad no se encuentra en ningún caso la formación de las otras formas (XRPD) ni picos ajenos al polimorfo A.

EJEMPLO 6

Estabilidad de la forma A frente al esfuerzo mecánico (molido)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A, se sometió a molido por medio de un molino Retsch MM 200, a 50 Hz durante 5 min, y el producto así obtenido se analizó mediante XRPD. El difractograma de la forma A se obtuvo sin ninguna contaminación con otras formas cristalinas, y no se detectó una formación apreciable de material amorfo durante el molido.

EJEMPLO 7

Solubilidad de la forma A

Una muestra de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A (150 mg), se agita en una disolución de tampón fosfato a pH 7,4 (8 ml), a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. La suspensión entonces se filtra y la concentración del producto disuelto se mide leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es menor a 0,1 mg/ml (0,02-0,06 mg/ml). Una muestra de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A (250 mg), se agita en una disolución de tampón fosfato a pH 2 (2 ml), a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. La suspensión entonces se filtra y la concentración del producto disuelto se mide leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 1,8 mg/ml.

EJEMPLO 8

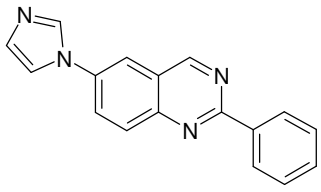
Biodisponibilidad del polimorfo A

La farmacocinética de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A, se evaluó en ratas, comparando la administración oral (10 mg/kg, hipromelosa al 0,5%, Tween 80 al 0,4%, alcohol bencílico al 0,9%, cloruro de sodio al 0,9%, en agua destilada) con la administración intravenosa (5 mg/kg, DMSO/Tween 80/al 0,9% NaCl 10:10:80), recogiéndose muestras de sangre en los minutos: 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 y 720 min Las muestras se analizan mediante HPLC-EM para determinar el contenido de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, usando clorhidrato de difenilhidramina como patrón interno. Los parámetros farmacocinéticos medidos se resumen a continuación: se observa que, a pesar de que el polimorfo considerado es de baja solubilidad, la biodisponibilidad (F%) es totalmente aceptable.

Parámetros PK para 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A				
Ruta	T ½ (min).	V l/Kg	CL (l/Kg/min)	F (%)
IV	42,1	1,28	0,021	-
OS	45,40 ($T_{máx}$: 100 min)	1,60	0,022	50,3

EJEMPLO 9

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$), forma B (método A)



H_2O

50 mg de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 4 ml de p-xileno, la suspensión se calienta a 70ºC durante unos minutos, y luego se filtra y se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente, en reposo. Los cristales obtenidos se analizan. XRPD: Forma B. TGA: pérdida de peso: 6,8% (valor teórico para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$: 6,2%), TGA-IR de acuerdo con el espectro de H_2O para los vapores liberados. La forma B puede obtenerse análogamente de N-propanol y del etanol.

EJEMPLO 10

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$), forma B (método B)

2,5 g de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 200 ml de isopropanol, la suspensión se calienta a reflujo, con agitación, durante 30 minutos, y la mezcla se filtra entonces mientras está caliente, el disolvente se elimina por evaporación a 75ºC a un vacío suave hasta un volumen de aproximadamente 50-80 ml, y la mezcla resultante se enfría entonces con agitación suave a +5ºC, durante aproximadamente 2 horas. El sólido obtenido se elimina por filtración, se lava con isopropanol frío y se seca a 40ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 2,2 g (88%) de un producto amarillo ocre, XRPD: Forma B. KF: 6,5%, calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$: C 70,33, H 4,86, N 19,30; encontrado C 70,22, H 4,91, N 19,25. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 9,72 (s, 1H), 8,39–8,63 (m, 5H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,23 (s, 1H); la forma B puede prepararse de forma similar a partir de n-propanol, butanol, t-butanol.

EJEMPLO 11

Estabilidad térmica

La forma B se calienta a 40ºC, El 85 de HR, durante 7 días: se observa la aparición de las señales de la forma E en el espectro de XRPD. En un experimento de temperatura variable (VT-XRPD) la forma B, cuando se calienta a entre 40ºC y 180ºC, muestra la conversión a la forma E, antes de alcanzar una temperatura de 180ºC. La conversión sucede sin pasar por fusión, pero ya es pronunciada en el intervalo de 40-80ºC y es prácticamente completa a 120-130ºC. Al enfriarse hasta temperatura ambiente, el polimorfo E así formado es estable.

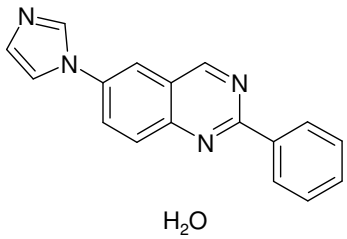
EJEMPLO 12

Solubilidad de la forma B

Una muestra de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma B (50 mg), se agita en una disolución de tampón fosfato a pH 7,4 (2 ml), a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. La suspensión entonces se filtra y la concentración del producto disuelto se mide leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de aproximadamente 0,1 mg/ml (0,08-0,12 mg/ml).

EJEMPLO 13

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$), forma C (método A)



H_2O

50 mg de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 2 ml de metanol, la suspensión se calienta a reflujo durante unos minutos, y luego se filtra y se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente, en reposo. Los cristales obtenidos se analizan. XRPD: Forma C. TGA: pérdida de peso: 6,32 % (valor teórico para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$: 6,2%), TGA-IR de acuerdo con el espectro IR de H_2O para los vapores liberados.

EJEMPLO 14

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$), forma C (método B)

1,5 g de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 15 ml de metanol, la suspensión se calienta a reflujo durante 5 minutos, y luego se filtra y se enfría con agitación a 0ºC, luego se añaden 10 ml de terc-butil metil éter con agitación, la agitación continúa a 0ºC durante 5 minutos adicionales y el producto luego se filtra y se seca a 40ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtiene 1 g (68%) del producto en forma de cristales amarillos. Los cristales obtenidos se analizan. XRPD: Forma C. KF: 6,4%, calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$: C 70,33, H 4,86, N 19,30; encontrado C 70,29, H 4,88, N 19,31. ^{1}H RMN (DMSO-d6) 9,72 (s, 1H), 8,39–8,63 (m, 5H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,23 (s, 1H); la forma C se obtiene de manera similar usando etil éter o tetrahidrofurano como antidisolvente.

EJEMPLO 15

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada ($C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_2O$), forma C (método C)

3 g de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 80 ml de etanol, la suspensión se calienta a reflujo durante 10 minutos, y luego se filtra mientras está caliente, la disolución resultante se añade a temperatura ambiente a 80 ml de agua, con agitación, la agitación continúa durante cinco minutos adicionales y la mezcla luego se filtra y se seca a 20ºC, 10 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 2,3 g (75%) del producto en forma de un polvo amarillo. Los cristales obtenidos se analizan. XRPD: Forma C. La forma C se obtiene de manera similar precipitando el producto a partir de metanol/H_2O.

EJEMPLO 16

Estabilidad de la forma C en suspensión

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo C (150 mg) se suspende en 5 ml de disolvente y se agita a 25±5ºC durante 7 días y luego se filtra y el filtrado se sometió a análisis de XRPD, el cual revela la estabilidad a partir de la uniformidad del espectro. La forma C es estable cuando se agita en suspensión a temperatura ambiente, en H_2O, mientras que, en los siguientes disolventes: etil éter, dimetil terc-butil éter, DCM, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, se convierte a la forma A. Las formas A, B, D y E se convierten a la forma C cuando se suspenden con agitación en H_2O, a 25±5ºC durante 7 días.

EJEMPLO 17

Estabilidad térmica

La forma C se calienta a 40ºC, el 85% de HR, durante 5 días, y la forma C es estable en estas condiciones ya que no se observa ninguna aparición de otras señales en el espectro de XRPD. La forma C calentada a 90ºC durante 3 horas muestra una conversión completa a la forma E (XRPD). Al enfriar a temperatura ambiente, el polimorfo E así formado es estable.

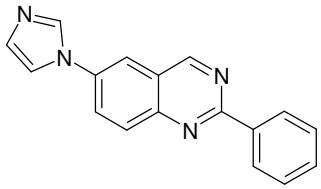
EJEMPLO 18

Solubilidad de la forma C

Una muestra de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma C (30 mg), se agita en una disolución de tampón fosfato a pH 7,4 (2 ml), a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. La suspensión entonces se filtra y la concentración del producto disuelto se mide leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de aproximadamente 0,1 mg/ml (0,06-0,10 mg/ml).

EJEMPLO 19

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), polimorfo D (método A)



50 mg de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 15 ml de terc-butil metil éter, la suspensión se calienta a reflujo durante unos minutos, y luego se filtra y se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente, en reposo. Los cristales obtenidos se analizaron: XRPD: polimorfo D, TGA: no se observa pérdida de peso en el intervalo de 40-180ºC.

EJEMPLO 20

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), polimorfo D (método B)

1,2 g de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 150 ml de acetato de isopropilo, la suspensión se calienta a reflujo, con agitación durante 30 minutos, y luego se filtra mientras está caliente y se concentra a 70ºC a un vacío suave. Cuando el volumen es de aproximadamente 50 ml, se detiene la destilación y la mezcla se agita a 70-60ºC durante 5 min adicionales, y luego se filtra y se seca a 40ºC, 20 mmHg, durante 6 horas. Se obtienen 560 mg (47%) del producto en forma de cristales de color amarillo claro. Los cristales obtenidos se analizan. XRPD: Polimorfo D. ^{1}H RMN (DMSO-d6) 9,72(s, 1H), 8,39–8,63(m, 5H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,23 (s, 1H); trabajando de manera similar pero enfriando hasta +5ºC y filtrando a esta temperatura, se obtiene una mezcla de polimorfo D y la forma C. Esta mezcla de formas cristalinas, suspendida en etil éter seco y agitada a temperatura ambiente durante 6 días, se convierte en el polimorfo D puro. La forma D pura también se obtiene

trabajando tal como se describió anteriormente, enfriando a temperatura ambiente durante aproximadamente dos horas y filtrando a temperatura ambiente. La forma D pura también se obtiene trabajando tal como se describió anteriormente pero usando metil etil cetona (MEK) como disolvente.

EJEMPLO 21

Estabilidad térmica

La forma D se calienta a 40ºC, el 85% de HR, durante 7 días, y la forma D es estable en estas condiciones ya que no se observa ninguna aparición de otras señales en el espectro de XRPD. La forma D calentada a 90ºC durante 3 horas demuestra ser estable (XRPD). Calentando aún más a 160ºC, la forma D se funde y recristaliza en la forma A (XRPD).

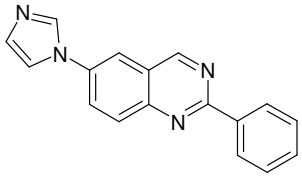
EJEMPLO 22

Solubilidad de la forma D

Una muestra de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma D (50 mg), se agita en una disolución de tampón fosfato a pH 7,4 (2 ml), a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. La suspensión entonces se filtra y la concentración del producto disuelto se mide leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de aproximadamente 0,1 mg/ml (0,04-0,06 mg/ml).

EJEMPLO 23

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), polimorfo E (método A)



50 mg de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 6 ml de p-xileno, la suspensión se calienta a reflujo durante unos minutos, y luego se filtra y se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente, en reposo. Los cristales obtenidos se analizan. XRPD: Polimorfo E, TGA: no se observa pérdida de peso en el intervalo de 40-180ºC.

EJEMPLO 24

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo E (método B)

250 mg de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 20 ml de DCM, la suspensión se calienta a reflujo durante unos minutos, y luego se filtra y se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente, a un vacío suave. Los cristales obtenidos se analizan. XRPD: Polimorfo E.

EJEMPLO 25

Preparación de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo E (método C)

1,5 g de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina se suspenden en 15 ml de metanol, la suspensión se calienta a reflujo durante 5 minutos, y luego se filtra mientras está caliente y se añade lentamente, con agitación, a 150 ml de p-xileno calentado hasta 120ºC, luego se elimina por evaporación el metanol, la mezcla se enfría con agitación hasta 50-60ºC, el volumen se reduce hasta aproximadamente 100 ml aplicando un vacío suave, la mezcla resultante se agita lentamente durante 30 min adicionales, y luego se filtra, y se lava con xileno y se seca a 60ºC, 10 mmHg, durante 24 horas. Se obtienen 1,4 g (98%) del producto en forma de cristales amarillos. Se analizan los cristales obtenidos, XRPD: polimorfo E. ^{1}H RMN (DMSO-d6) 9,72 (s, 1H), 8,39–8,63 (m, 5H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,23 (s, 1H). Trabajando de una forma similar, pero usando tolueno y p-xileno, se obtiene una mezcla de polimorfos A + E.

EJEMPLO 26

Estabilidad térmica

La forma E calentada a 40ºC, el 85% de HR, durante 7 días, es estable en estas condiciones, ya que no se observa

la aparición de otras señales (XRPD). La forma E calentada a 90ºC durante 3 horas demuestra ser estable (XRPD). Calentando aún más hasta 162-165ºC, la forma E se funde y recristaliza en la forma A (XRPD).

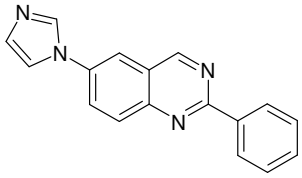
EJEMPLO 27

Solubilidad de la forma E

Una muestra de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma E (80 mg), se agita en una disolución de tampón fosfato a pH 7,4 (3 ml), a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. La suspensión entonces se filtra y la concentración del producto disuelto se mide leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de aproximadamente 0,2 mg/ml (0,24-0,21 mg/ml).

EJEMPLO 28

Preparación de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada (forma A de sal de clorhidrato)



.2HCl.H_2O

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se suspende en 20 ml de etanol, la mezcla se calienta a 60ºC, con agitación, se añaden 4,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se agita durante algunos minutos, se concentra hasta la mitad de su volumen y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se agita a +5ºC durante la noche, y luego se filtra la mezcla y el producto se lava con acetona y se seca a 20ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 660 mg (97%) de cristales amarillos no higroscópicos, XRPD forma A. KF: 4,7 % ^{1}H RMN (d_6-DMSO + D_2O) δ: 9,96 (d, 1H), 9,83 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,30-7,92 (m, 3H), 7,60-7,25 (m, 5H). Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C 56,21, H 4,44, N 15,42, Cl 19,52; Encontrado, C 56,18, H 4,53, N 15,48, Cl 19,48. La forma A puede obtenerse de manera similar a partir de: metanol, isopropanol, agua (10 ml/g), y mezclas de etanol/H_2O o metanol/H_2O o mezclas de metanol o etanol con acetona, dioxano o tetrahidrofurano (THF).

EJEMPLO 29

Estabilidad de la forma A en suspensión

Diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A (60 mg), se suspendió en 1 ml de disolvente y se agitó a 25±5ºC durante 7 días y luego se filtró y el filtrado se sometió a análisis de XRPD. La forma A es estable cuando se agita en suspensión a temperatura ambiente, durante siete días, en los siguientes disolventes: DCM, etil éter, terc-butil metil éter, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, hexano.

EJEMPLO 30

Estabilidad térmica

La forma A es estable a 40ºC, el 85% de HR durante 7 días; además es estable a 90ºC durante varias horas. De hecho, la formación del monoclorhidrato se observa solamente después de 36 horas, y la conversión completa en el monoclorhidrato se observa solamente después de 48 horas a 90ºC, tal como puede observarse en la figura 19B (VT-XRPD)

EJEMPLO 31

Estabilidad de la forma A frente al esfuerzo mecánico (molido)

El diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A, se sometió a molido por medio de un molino Retsch MM 200, a 50 Hz durante 5 min, y el producto así obtenido se sometió a un análisis de XRPD. Ningún aumento en la cantidad de producto amorfo presente con respeto al ejemplo de referencia, así como ninguna señal extraña atribuible a otras formas, se revela en el espectro de la forma A.

EJEMPLO 32

Estabilidad de la forma A frente a la humedad

La muestra de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A, se sometió a análisis de DVS (Sorción de Vapor Diferencial). La muestra colocada en una microbalanza se somete, en una cámara de humedad controlada, a 25ºC, a un ciclo de hidratación (humedad creciente, línea roja) y de deshidratación (humedad decreciente, línea azul). El cambio se proporciona en la figura 19C. Se observa que, en el intervalo del 30-80% de humedad relativa (HR), el producto no es especialmente higroscópico, ya que el contenido de agua permanece a aproximadamente el 5% (valor que corresponde al monohidrato).

EJEMPLO 33

Solubilidad de la forma A

La muestra de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A (450 mg), se agita en una disolución acuosa de NaCl al 0,9% (2 ml), a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. La suspensión entonces se filtra y la concentración del producto disuelto se mide leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 138 mg/ml. La tasa de disolución se mide añadiendo 2 mg de producto a 40 ml de agua a 37ºC, agitando a 500 rpm, y midiendo la absorbancia a 260 nm cada 0,05 min.; se encontró que la tasa de disolución era de $2{,}17\times10^{-3}$ g/min.

EJEMPLO 34

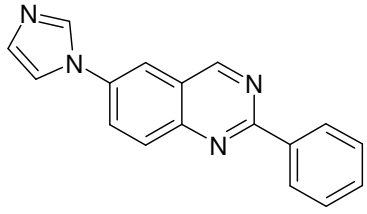
Biodisponibilidad de la forma A

Se evaluó en ratas la farmacocinética de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A, trabajando tal como se describe en el ejemplo 8. A continuación se resumen los parámetros farmacocinéticos medidos: puede observarse que la sal considerada tiene una biodisponibilidad óptima (F%).

Parámetros PK para el de diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A				
Ruta	T ½ (min).	V l/Kg	CL (l/Kg/min)	F (%)
IV	46,6	1,26	0,024	-
OS	59,9 ($T_{máx}$: 80 min)	2,96	0,018	90,0

EJEMPLO 35

Preparación de clorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma B de la sal de clorhidrato)

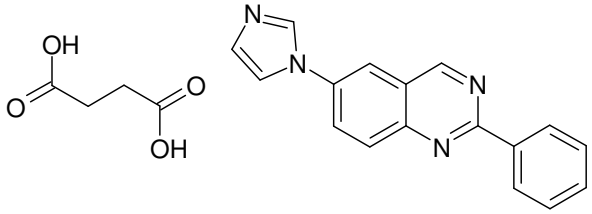


.HCl

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se suspende en 20 ml de acetonitrilo, luego la mezcla se calienta a 50ºC, con agitación durante 10 min, se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden 4 ml de isopropil éter saturado con HCl, la mezcla se agita durante algunos minutos, se concentra hasta sequedad, el residuo se lleva a 10 ml de acetonitrilo con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego la mezcla se filtra y el producto se lava con acetona y se seca a 20ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 730 mg (99%) de producto higroscópico en forma de cristales amarillos, XRPD forma B. KF: 1,2 %. ^{1}H RMN (200 MHz, d_6-DMSO + D_2O) δ: 9,96 (d, 1H), 9,83 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,30-7,92 (m, 3H), 7,60-7,25 (m, 5H). Calculado para $C_{17}H_{12}N_4$.: C 66,13, H 4,24, N 18,14, Cl 11,48; Encontrado, C 60,38, H 4,48, N 17,98, Cl 11,26.

EJEMPLO 36

Preparación de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de la sal de succinato)



6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se suspende en 40 ml de etanol (EtOH), la mezcla se calienta a 60ºC con agitación, se añaden 220 mg de ácido succínico, la mezcla se agita durante algunos minutos, se añaden lentamente 20 ml de acetato de etilo (EtOAc), la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se agita a +25ºC durante la noche, y luego se filtra, se lava con EtOAc y se seca a 25ºC, 20 mmHg, durante 8 horas. Se obtienen 670 mg (95%) de cristales amarillos no higroscópicos, KF < 0,5%, XRPD: Forma A. La forma A puede obtenerse de manera similar de metanol o isopropanol como una mezcla con acetona o acetato de isopropilo. Se obtuvo el cristal para la determinación de la estructura celular (SC-XR) disolviendo 50 mg de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina en EtOH en ebullición (2 ml), y luego se dejó reposar a temperatura ambiente, para dar algunos cristales. El que se usó para SC-XR tenía dimensiones de aproximadamente 0,4 x 0,4 x 0,02 mm. Se encontró que la forma A es estable (XRPD coherente) calentando a 40ºC, el 85% de HR, durante 7 días, y es estable calentando a 90ºC durante al menos 12 horas. La determinación de SC-XR se realizó a temperatura ambiente, usando un refractómetro Oxford Xcalibur S radiación Mo-K, λ = 0,71073 Á con un monocromador de grafito y un detector Sapphire CCD.

EJEMPLO 37

Estabilidad de la forma A frente al esfuerzo mecánico (molido)

El succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se sometió a molido por medio de un molino Retsch MM 200, a 50 Hz durante 5 min., y el producto así obtenido se sometió a un análisis de XRPD. El difractograma obtenido muestra que la forma A no ha sufrido ningún cambio de la forma cristalina y no se reveló la presencia de producto amorfo.

EJEMPLO 38

Estabilidad de la forma A frente a la humedad

Se sometió a análisis de DVS la muestra de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina forma A (tal como se describe en el ejemplo 32). El cambio se proporciona en la figura 30. Se observa que el producto no es totalmente higroscópico y sólo a aproximadamente el 90% de HR hay una absorción mínima significativa de agua.

EJEMPLO 39

Solubilidad de la forma A

La muestra de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se agita en una disolución acuosa de NaCl al 0,9%, a 500 rpm, para obtener una suspensión, durante 24 horas a 37ºC. Después la suspensión se filtró y se midió la concentración del producto disuelto leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 0,6 mg/ml. La tasa de disolución se mide añadiendo 2 mg de producto a 40 ml de agua a 37ºC, agitando a 500 rpm, y midiendo la absorbancia a 260 nm cada 0,05 min.; se encontró que la tasa de disolución era de $3{,}53\times10^{-5}$ g/min.

EJEMPLO 40

Biodisponibilidad de la forma A

Se evaluó en ratas la farmacocinética de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, tal como se describe en el ejemplo 8, y los parámetros farmacocinéticos medidos se resumen en el presente documento a continuación: se observa que, a pesar del hecho de que la sal considerada no tiene solubilidad óptima, la biodisponibilidad (F%) es mejor que la de la base libre.

Parámetros PK para el succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A				
Ruta	T ½ (min).	V l/Kg	CL (l/Kg/min)	F (%)
IV	48,9	1,1	0,018	-
OS	48,57 ($T_{máx}$: 60 min)	3,74	0,019	65,0

EJEMPLO 41

Preparación de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma B de la sal de succinato)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se suspende en 40 ml de EtOH, luego la mezcla se calienta a reflujo, con agitación, se añaden 280 mg de ácido succínico, la mezcla se agita a reflujo durante 30 min adicionales, se añade dioxano (200 ml) mientras se elimina por filtración el disolvente (150 ml), y la suspensión así obtenida se enfría en un baño de hielo, se filtra, se lava con dioxano y se seca a 25ºC, 20 mmHg, durante 20 horas. Se obtienen 580 mg (865%) de cristales amarillos no higroscópicos, KF < 0,5%, XRPD: Forma B. Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_4$: C 64,61, H 4,65, N 14,35, encontrado: C 64,02, H 4,67, N 14,44; H-RMN (d_6-DMSO) δ: 9,75 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,46 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 2,40 (s, 4H). La forma B puede convertirse en la forma A calentando a 90º C.

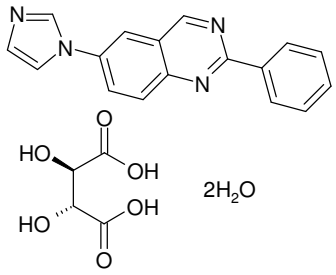
EJEMPLO 42

Preparación de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma C de la sal de succinato)

Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, 250 mg, se disuelve en 40 ml de n-propanol, y la disolución se deja evaporar a temperatura ambiente a un vacío suave, 50 mmHg. El producto resultante, cristales amarillos, no es higroscópico y el análisis de XRPD muestra que es la forma C. Se obtiene un resultado semejante usando EtOH en lugar de n-propanol. La forma C es estable al calentarla a 90ºC.

EJEMPLO 43

Preparación de (L) tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada (forma A de la sal de tartrato)



6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se suspende en 40 ml de EtOH, la suspensión se calienta a reflujo, con agitación, se enfría hasta 50ºC y se añaden 300 mg de ácido L-tartárico, la mezcla se agita durante algunos minutos, se añaden lentamente 20 ml de MEK, luego la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y la suspensión resultante se agita a 0ºC durante la noche, y luego se filtra, se lava con MEK y se seca a 20ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 730 mg (96%) de cristales amarillos no higroscópicos, XRPD forma A. KF = 8,25% Calculado. $C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6$: C 55,02, H 4,84, N 12,22; Encontrado: C 54,78, H 4,92, N 12,18. La forma puede obtenerse de manera similar de metanol o isopropanol o agua, como una mezcla con acetona o dioxano o THF. La forma A calentada a 40ºC, HR del 70% durante 7 días es estable, pero da lugar a la forma amorfa si se calienta a 90ºC durante 12 horas (XRPD).

EJEMPLO 44

Estabilidad de la forma A frente al esfuerzo mecánico (molido)

El L-tartrato 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, se sometió a molido por medio de un molino Retsch MM 200, a 50 Hz durante 5 min, y el producto así obtenido se sometió a un análisis de XRPD. El difractograma obtenido muestra que la forma A no ha sufrido ningún cambio de la forma cristalina y se reveló un ligero aumento en la presencia de producto amorfo.

EJEMPLO 45

Estabilidad de la forma A frente a la humedad

La muestra de L-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, se sometió a un análisis de DVS. El cambio se proporciona en la figura 34. Se observa que el producto no es higroscópico en el intervalo del 25-70% de HR, por lo que muestra un punto de inflexión al 75% de HR y se vuelve altamente higroscópico solamente en valores mayores al 80% de HR.

EJEMPLO 46

Solubilidad de la forma A

La muestra de L-tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, se agita en una disolución acuosa de NaCl al 0,9%, a 500 rpm, para obtener una suspensión (85 mg en 8 ml), durante 24 horas a 37ºC. Después la suspensión se filtra y se mide la concentración del producto disuelto leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 2,5 mg/ml. La tasa de disolución se mide añadiendo 2 mg de producto a 40 ml de agua a 37ºC, agitando a 500 rpm, y midiendo la absorbancia a 260 nm cada 0,05 min; se encontró que la tasa de disolución era de $1,04\times10^{-3}$ g/min.

EJEMPLO 47

Biodisponibilidad de la forma A

Se evaluó en ratas la farmacocinética de tartrato 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, tal como se describe en el ejemplo 8, y los parámetros farmacocinéticos medidos se resumen en el presente documento a continuación: se observa que la sal considerada tiene biodisponibilidad óptima (F%).

Parámetros PK para el tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A				
Ruta	T ½ (min).	V l/Kg	CL (l/Kg/min)	F (%)
IV	47,7	1,4	0,023	-
OS	47,23 ($T_{máx}$: 100 min)	5,47	0,017	81,0

EJEMPLO 47

Preparación de (L) tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma B de la sal de tartrato)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 50 mg (0,18 mmol), se suspende en 4 ml de acetonitrilo, luego la mezcla se calienta a reflujo y se añaden 30 mg de ácido L-tartárico, la suspensión se calienta a reflujo durante 30 min adicionales, se filtra y se enfría hasta 0ºC, y la suspensión resultante se agita a 25ºC durante tres días y luego se filtra y se seca a 20ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 30 mg del producto en forma de cristales amarillos, KF = 14,67%, Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 4H_2O$: C 51,01, H 5,30, N 11,33, encontrado: C 50,64, H 5,41, N 11,28. XRPD forma B. La forma B calentada a 40ºC, el 85% de HR durante 7 días es estable (XRPD), pero da lugar a la forma amorfa cuando se calienta a 90ºC durante 12 horas.

EJEMPLO 48

Preparación de (L) tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma C de la sal de tartrato)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se suspende en 40 ml de isopropanol, luego la mezcla se calienta a reflujo con agitación, se añaden 300 mg de ácido L-tartárico, la mezcla se agita durante algunos minutos, el filtrado se calienta hasta 50ºC eliminando por evaporación el disolvente a un vacío suave hasta aproximadamente 1/3 del volumen, luego se enfría hasta 0ºC y se agita durante la noche, y luego se filtra, se lava con una pequeña cantidad de isopropanol y se seca a 20ºC, 20 mmHg, durante 24 horas. Se obtienen 120 mg del producto en forma de cristales amarillos, KF = 5,2%, TG-IR LOD 4,93%, el espectro de IR confirma la pérdida de H_2O. XRPD forma C.

Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$: C 57,27, H 4,58, N 12,72, encontrado: C 57,16, H 4,61, N 12,68.

La forma C calentada a 40ºC, el 85% de HR durante 7 días es estable (XRPD), y también es estable cuando se calienta a 90ºC durante 12 horas.

EJEMPLO 49

Preparación de (L) tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma D de la sal de tartrato)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se disuelve en 50 ml de nitrometano a reflujo, con agitación y bajo una corriente de nitrógeno, se añaden 300 mg de ácido L-tartárico, la mezcla se agita durante algunos minutos, se filtra bajo nitrógeno y el filtrado se calienta hasta 60ºC, eliminando por evaporación el disolvente a un vacío suave, con agitación y bajo una corriente de nitrógeno, hasta aproximadamente 1/2 del volumen, y luego se deja enfriar hasta 0ºC bajo nitrógeno, se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtra y se seca a 30ºC, 20 mmHg, durante 24 horas. Se obtienen 520 mg de producto en forma de cristales amarillos, KF < 0,5%, Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_6O_6$: C 59,71, H 4,30, N 13,26, encontrado: C 59,76, H 4,34, N 13,22. XRPD forma D. La forma D calentada a 40ºC, el 85% de HR durante 7 días da un XRPD que corresponde a la forma A, y un producto amorfo cuando se calienta a 90ºC durante 12 horas.

EJEMPLO 50

Preparación de fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de la sal de fumarato)

6-(1H-Imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 500 mg (1,8 mmol), se disuelve en 200 ml de EtOH a 40ºC, con agitación, y cuando la disolución está transparente, se añaden 220 mg de ácido fumárico, y la mezcla resultante se agita durante 15 min y luego se concentra lentamente al punto de precipitación, mientras se aplica un vacío suave.

La suspensión obtenida se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtra. El producto no higroscópico obtenido se seca a 20ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 541 mg de producto, KF < 0,5%, XRPD forma A. Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$: C 67,93, H 4,24, N 16,25, encontrado: C 67,53, H 4,27, N 16,09; H-RMN (d_6-DMSO) δ: 9,71 (d. 1H), 8,59-8,56 (m, 3H), 8,49 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95-7,57 (m, 3 H), 6,61 (s, 1H). Se obtuvo el cristal para la determinación de la estructura celular (SC-XR) disolviendo 50 mg de fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina en EtOH en ebullición (2 ml), la disolución se deja reposar a temperatura ambiente, y se obtienen algunos cristales. El que se usó para SC-XR tenía dimensiones de aproximadamente 0,3 x 0,2 x 0,2 mm. La forma A demostró ser estable (XRPD) tras calentar a 40ºC, el de HR, durante 7 días. La determinación de SC-XR se realizó a temperatura ambiente, usando un refractómetro Oxford Xcalibur S radiación Mo-K, λ = 0,71073 Á con un monocromador de grafito y un detector Sapphire CCD.

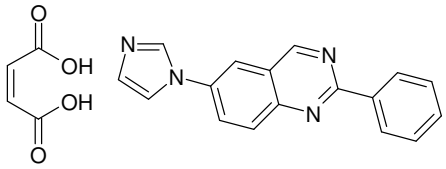
EJEMPLO 51

Solubilidad de la forma A

La muestra de fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se agita en una disolución acuosa de NaCl al 0,9%, a 500 rpm, para obtener una suspensión (100 mg en 4 ml), durante 24 horas a 37ºC. Después la suspensión se filtró y se midió la concentración del producto disuelto por medio de la lectura de la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 1,2 mg/ml. La tasa de disolución se mide añadiendo 2 mg de producto a 40 ml de agua a 37ºC, agitando a 500 rpm, y midiendo la absorbancia a 260 nm cada 0,05 min; se encontró que la tasa de disolución era de $2,67 \times 10^{-5}$ g/min.

EJEMPLO 52

Preparación de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de maleato), método 1



Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 2,7 g (0,01 mol), en 65 ml de acetona a reflujo con agitación, se añade una disolución de 1,16 g (0,01 mol) de ácido maleico en acetona (13 ml), después se deja enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche, y después se filtra la mezcla y el producto se lava con acetona y se seca a 60ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 2,68 g (69%) de producto no higroscópico, XRPD de A. KF < 0,5 %. Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot C_4H_4O_4$: C 64,94, H 4,15, N 14,43, encontrado: C 64,51, H 4,20, N 14,45; H-RMN (d_6-DMSO) δ: 9,74 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59-8,71 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 3 H), 7,59 (s, 1H), 6,19 (s, 2H).

EJEMPLO 53

Preparación de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de maleato), método 2

Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 2,7 g (0,01 mol) en EtOH (75 ml) a reflujo con agitación, después se añaden 1,16 g (0,01 mol) de ácido maleico, la mezcla se agita durante 30 min y entonces se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche y después se filtra, se lava con una cantidad pequeña de EtOH y se seca a 60ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 2,4 g (62%) de producto no higroscópico, XRPD de A. KF < 0,5 %. La forma A puede preparar se de manera similar a partir de metanol, isopropanol o acetonitrilo. Se obtuvo el cristal para la determinación de la estructura celular (SC-XR) de manera similar disolviendo 68 mg de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina en EtOH en ebullición (4 ml), y después se dejó evaporar lentamente la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica, para obtener unos pocos cristales. El que se usó para SC-XR tenía dimensiones de aproximadamente 0,2 x 0,08 x 0,08 mm.

EJEMPLO 54

Preparación de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de maleato), método 3

Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 5,44 g (0,021 mol), en una mezcla 1/1 de acetato de isopropilo/alcohol isopropílico (75 ml) a reflujo, con agitación, se añaden 2,9 g (0,025 mol) de ácido maleico, la mezcla se agita durante 15 min y se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche y después se filtra, se lava con acetato de isopropilo y se seca a 60ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 5,5 g (77%) de producto no higroscópico, XRPD de A. KF < 0,5 %. La forma A puede prepararse de manera similar a partir de mezclas de etanol con acetato de etilo, o acetato de metilo, o DCM, o THF, o metil etil cetona, o dioxano.

EJEMPLO 55

Preparación de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma A de sal de maleato), método 4

Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 147 g (0,54 mol), en una mezcla de acetona (3,5 l) y metanol (350 ml) a reflujo, la mezcla se filtra con agitación mientras está caliente a 30ºC, se añaden 59,7 g (0,514 mol) de ácido maleico, la mezcla resultante se disuelve en acetona caliente (300 ml), se agita durante 30 min a 40ºC, y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche, y después se filtra, se lava con acetona fría (200 ml) y se seca a 60ºC, 20 mmHg, durante 12 horas. Se obtienen 180 g (98%) de producto no higroscópico, XRPD forma A. KF < 0,5 %. La forma A calentada a 40ºC, el 70% de HR durante 7 días es estable (XRPD), como lo es cuando se calienta a 90ºC durante 12 horas.

EJEMPLO 56

Estabilidad de la forma A frente al esfuerzo mecánico (molido)

El maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se sometió a molido por medio de un molino Retsch MM 200, a 50 Hz durante 5 min, y el producto así obtenido se sometió a un análisis de XRPD. El difractograma obtenido muestra que la forma A no ha sufrido ningún cambio de la forma cristalina, pero se revela un ligero aumento en la presencia de producto amorfo, que se recristaliza después de unas cuantas horas en reposo.

EJEMPLO 57

Estabilidad de la forma A frente a la humedad

La muestra de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se sometió a un análisis de DVS. El cambio se proporciona en las figuras 50A-50B. Se observa que el producto no es higroscópico en el intervalo de HR del 0-85%, e igualmente tampoco es particularmente higroscópico incluso en valores de más del 85% de HR.

EJEMPLO 58

Solubilidad de la forma A

La muestra de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se agita en una disolución acuosa de NaCl al 0,9%, a 500 rpm, para obtener una suspensión (150 mg en 4 ml), durante 24 horas a 37ºC. Después la suspensión se filtró y se midió la concentración del producto disuelto leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 7,9 mg/ml. La tasa de disolución se mide añadiendo 2 mg de producto a 40 ml de agua a 37ºC, agitando a 500 rpm, y midiendo la absorbancia a 260 nm cada 0,05 min; se encontró que la tasa de disolución era de $1{,}45\times10^{-3}$ g/min.

EJEMPLO 59

Biodisponibilidad de la forma A

Se evaluó la farmacocinética del maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, en ratas, tal como se describe en el ejemplo 8. A continuación se resumen los parámetros farmacocinéticos medidos: puede observarse que la sal considerada tiene una biodisponibilidad óptima (F%).

Parámetros PK para el maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A				
Ruta	T ½ (min).	V l/Kg	CL (l/Kg/min)	F (%)
IV	45,6	1,3	0,022	-
OS	44,97 ($T_{máx}$: 60 min)	1,90	0,016	100

EJEMPLO 60

Preparación de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A/B

Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 136 mg (0,5 mmol), en una mezcla de isopropanol (15 ml) y agua (0,5 ml) a reflujo, con agitación a 50ºC, se añaden 60 mg (0,5 mmol) de ácido maleico, la mezcla se agita durante 30 min a 40ºC, y después se enfría hasta 0ºC, y la suspensión resultante se agita a 0ºC unos poco minutos, se filtra, se lava con isopropanol frío y se seca a 30ºC, 20 mmHg, durante 5 horas. Se obtienen 120 mg de producto, XRPD: forma A + forma B como en las figuras 51A-51B.

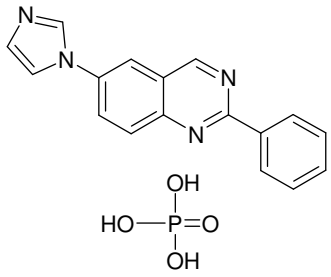
EJEMPLO 61

Preparación de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (forma B de sal de maleato)

Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 136 mg (0,5 mmol), en una mezcla de isopropanol (15 ml) y agua (0,5 ml) a reflujo, se añaden 60 mg (0,5 mmol) de ácido maleico, la mezcla se agita durante 30 min a 40ºC, y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se deja reposar durante 3 días mientras que se permite que la disolución se evapore lentamente, y el material resultante se filtra, se lava con isopropanol frío y se seca a 30ºC, 20 mmHg, durante 5 horas. Se obtienen 180 mg de producto, XRPD: forma B. KF: 2,03%. La forma B calentada a 40ºC, el 85% de HR durante 7 días se convierte parcialmente en la forma A (XRPD). La forma B calentada a 90ºC durante 12 horas se convierte en la forma A.

EJEMPLO 62

Preparación de fosfato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A



Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 275 mg (1 mmol), en EtOH (15 ml) a reflujo, se añaden 100 mg (1 mmol) de ácido fosfórico, la mezcla se agita durante 30 min y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se deja reposar durante 3 días mientras que se permite que la disolución se evapore lentamente, y el material resultante se filtra y se seca a 30ºC, 20 mmHg, durante 8 horas. Se obtienen 270 mg de producto, XRPD: forma A. TGA: no hay pérdida de peso hasta 250ºC. Calculado para $C_{17}H_{12}N_4 \cdot H_3PO_4$: C 48,59, H 4,13, N 15,84, encontrado: C 57,22, H 4,22, N 15,84; H-RMN (d_6-DMSO) δ: 9,72 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98-7,58 (m, 3 H), 7,22 (s, 1H).

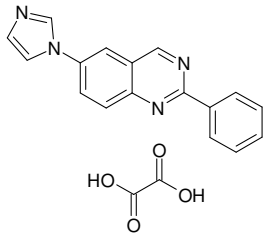
EJEMPLO 63

Solubilidad de la forma A

La muestra de fosfato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se agita en una disolución acuosa de NaCl al 0,9%, a 500 rpm, para obtener una suspensión (50 mg en 2 ml), durante 24 horas a 37ºC. Después la suspensión se filtra y se mide la concentración del producto disuelto leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 6,2 mg/ml. La tasa de disolución se mide añadiendo 2 mg de producto a 40 ml de agua a 37ºC, agitando a 500 rpm, y midiendo la absorbancia a 260 nm cada 0,05 min; se encontró que la tasa de disolución era de $1{,}73 \times 10^{-4}$ g/min.

EJEMPLO 64

Preparación de oxalato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A



Se disuelve 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, 275 mg (1 mmol), en EtOH (15 ml) a reflujo, se añaden 90 mg (1 mmol) de ácido oxálico, la mezcla se agita durante 30 min y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se deja reposar durante 3 días mientras que se permite que la disolución se evapore lentamente, y el material resultante se filtra y se seca a 30ºC, 20 mmHg, durante 8 horas. Se obtienen 180 mg de producto, XRPD: forma A. TGA: no hay pérdida de peso hasta 230ºC. H-RMN (d_6-DMSO) δ: 9,73 (s, 1H), 8,60-8,58 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 3 H), 7,24 (s, 1H).

EJEMPLO 65

Solubilidad de la forma A

La muestra de fosfato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, se agita en una disolución acuosa de NaCl al 0,9%, a 500 rpm, para obtener una suspensión (70 mg en 2 ml), durante 24 horas a 37ºC. Después la suspensión se filtra y se mide la concentración del producto disuelto leyendo la absorbancia de UV a 260 nm. La solubilidad es de 3,6 mg/ml. La tasa de disolución se mide añadiendo 2 mg de producto a 40 ml de agua a 37ºC, agitando a 500 rpm, y midiendo la absorbancia a 260 nm cada 0,05 min; se encontró que la tasa de disolución era de $1,9\times10^{-4}$ g/min.

Formulaciones farmacéuticas

El compuesto de la invención descrito anteriormente puede usarse para la preparación de formulaciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral o parenteral. Para todas las formulaciones comentadas en el presente documento, el compuesto se administrará en el tratamiento de las patologías indicadas, en una cantidad preferiblemente de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/kg, determinándose la cantidad óptima y el número de administraciones diarias por la naturaleza y la gravedad de la patología tratada.

La presente invención también incluye preparaciones farmacéuticas que contienen una cantidad farmacológicamente activa de un compuesto de la invención, en combinación con dispersantes, lubricantes y/o disolventes adecuados.

El compuesto de la invención puede prepararse en varias formas farmacéuticas orales, tales como: cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos. Los dispersantes y lubricantes apropiados para dichas formulaciones incluyen, pero no se limitan a: carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio. Las técnicas usadas para preparar tales formulaciones incluyen mezclar el principio activo con los dispersantes, la granulación y compresión, o el relleno de cápsulas.

El compuesto de la invención puede formularse para administración parenteral, en forma de viales o jeringas cargados previamente. El principio activo puede disolverse en un vehículo acuoso, o puede estar en forma de una emulsión oleosa.

REIVINDICACIONES

1. Forma polimórfica de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, caracterizada por las siguientes características:

i) el espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido mediante irradiación con CuKaα que comprende los picos enumerados en la tabla 1;

ii) un máximo endotérmico de fusión de 186,3ºC y un inicio de 180ºC determinado mediante DSC a una velocidad de calentamiento de 10ºC/min.

Tabla1

Ángulo de difracción (2θº)	Intensidad relativa (%)
10,02	29,8
10,21	35,0
11,48	14,4
15,40	100
16,65	37,3
20,07	8,53
21,48	31,7
21,58	33,9
22,06	18,38
23,27	5,74
24,62	75,62
26,78	24,29
29,20	24,36
29,84	6,61

2. Proceso para preparar 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, según la reivindicación 1, que comprende disolver 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina en un disolvente tal como acetonitrilo, DMF, metanol, etanol o DCM a una temperatura comprendida entre 40ºC y la temperatura de reflujo, filtrar la disolución obtenida mientras está caliente y añadir el filtrado a un antidisolvente tal como acetato de etilo, acetona o metil etil cetona; en el caso en el que el disolvente usado sea metanol o etanol, la mayor parte de dicho disolvente va a eliminarse por destilación a una temperatura comprendida entre 50ºC y la temperatura de reflujo; llevándose a cabo la cristalización del polimorfo a una temperatura comprendida entre 30 y 20ºC, agitando la disolución obtenida durante un tiempo de desde 8 hasta 36 horas.

3. Formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa del compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéutico, en la que dicho excipiente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, dextrosa, manitol, poli(ácido láctico) y mezclas de los mismos.

4. Formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa del compuesto según la reivindicación 1 y un disolvente seleccionado de una solución salina acuosa tal como NaCl al 0,9%, una disolución isotónica de manitol y dimetilsulfóxido.

5. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 3 ó 4, para su uso en la terapia de dolor crónico o agudo, en el tratamiento de patologías de naturaleza inflamatoria o en el tratamiento de la depresión.

Figura 1: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina ($C_{17}H_{12}N_4$), polimorfo A, XRDP

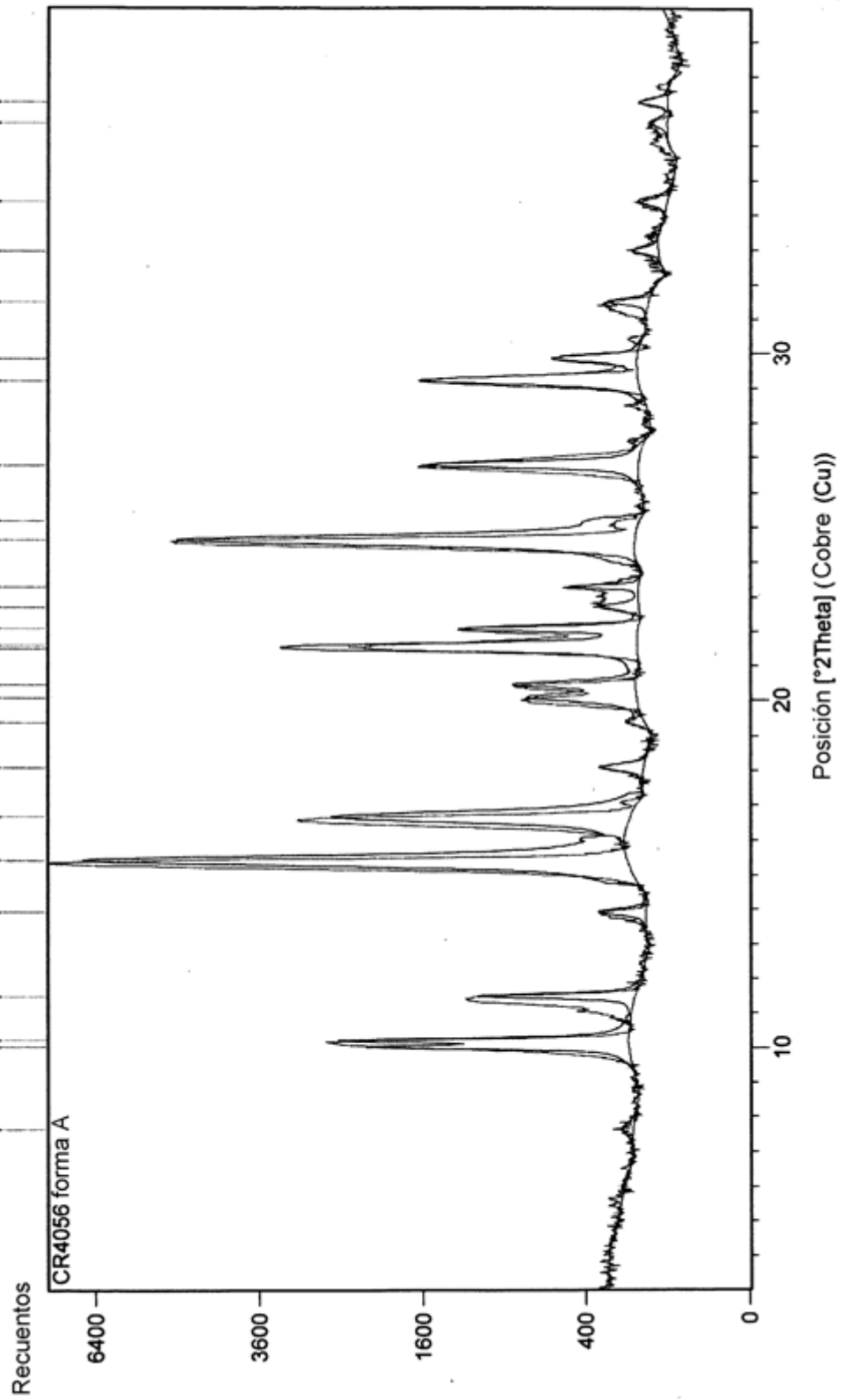


Figura 2: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A, DSC

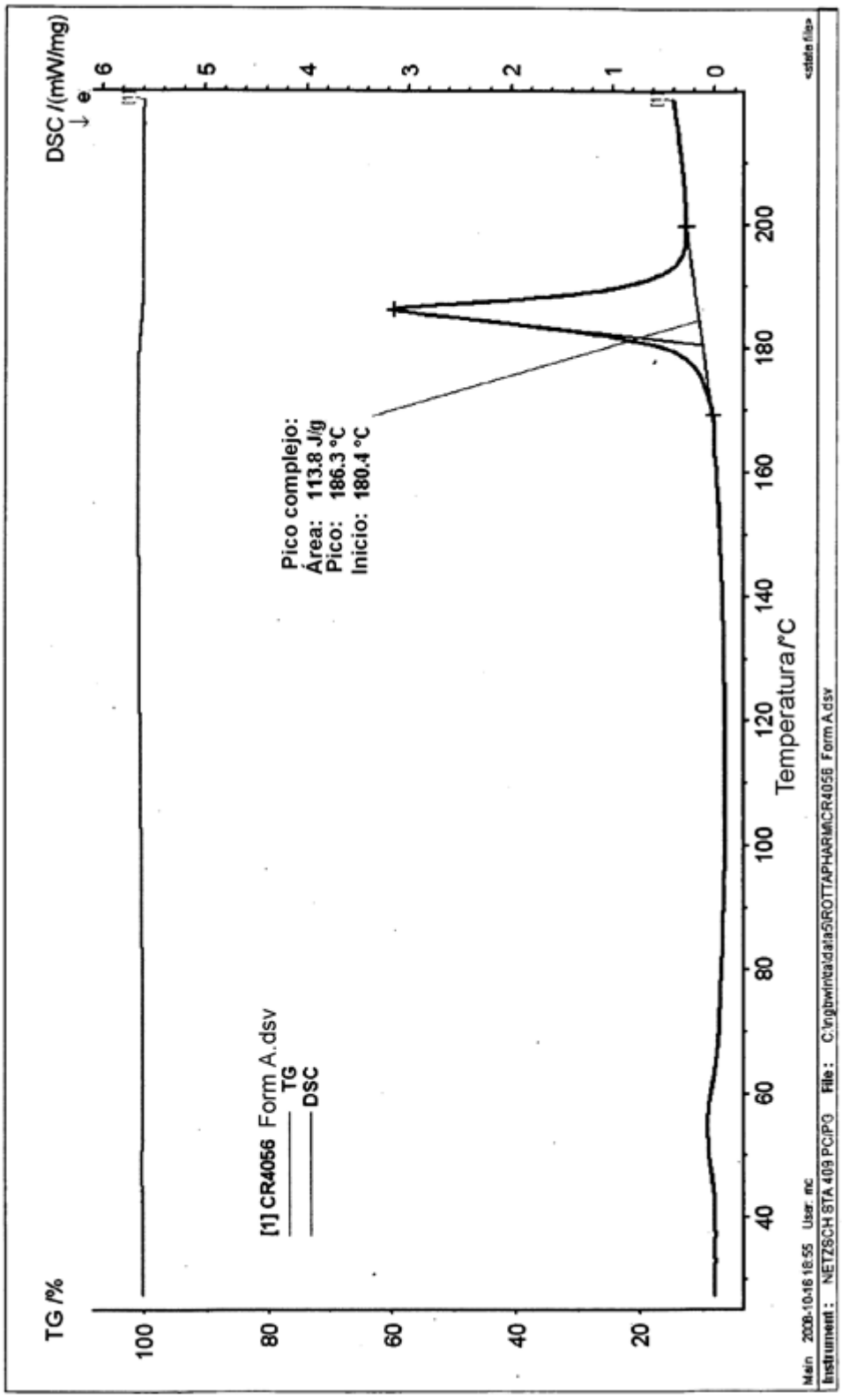


Figura 3: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo A, espectro de FT-IR

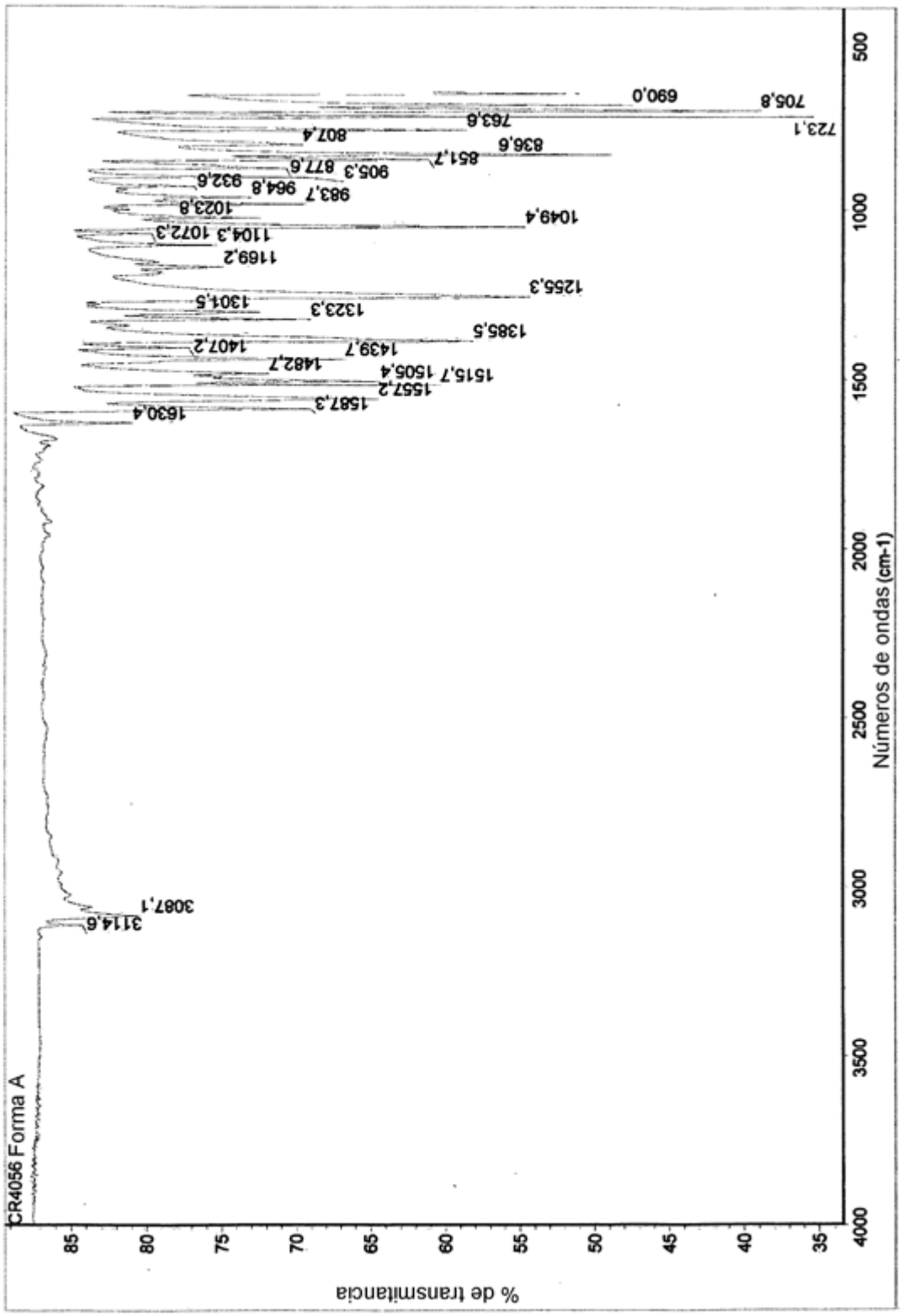


Figura 4: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo D, XRPD

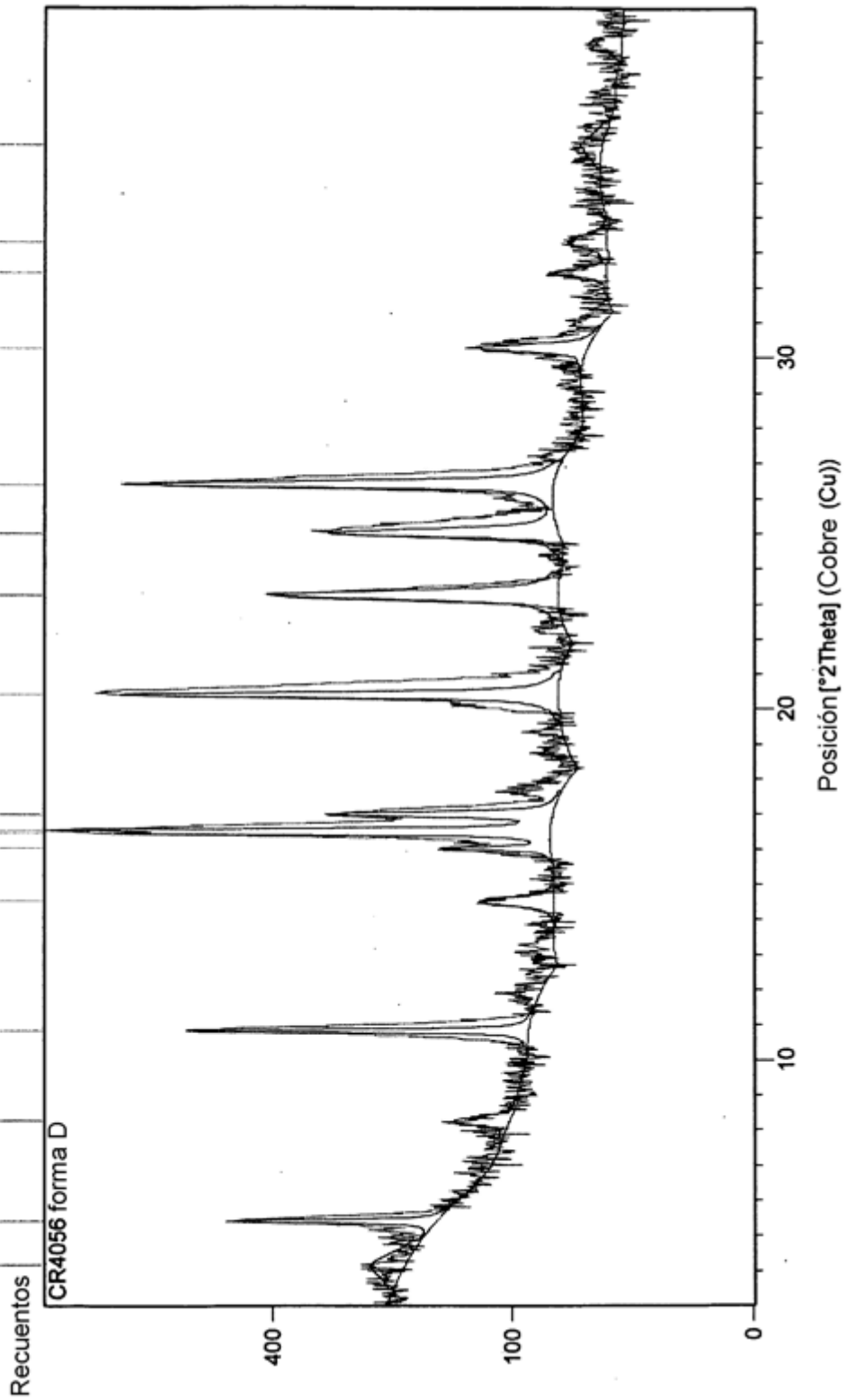


Figura 5: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo D, DSC

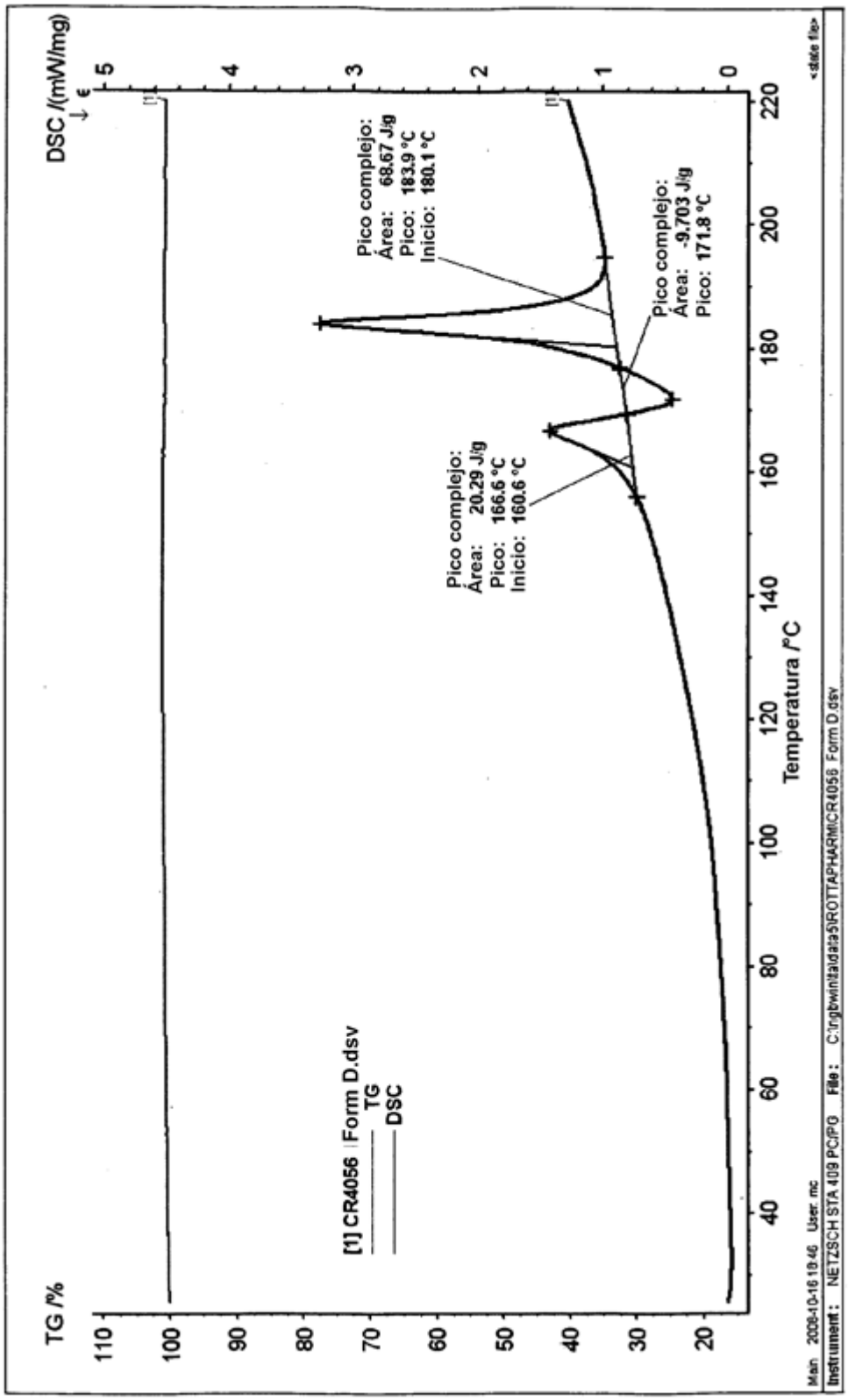


Figura 6: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo D, FT-IR

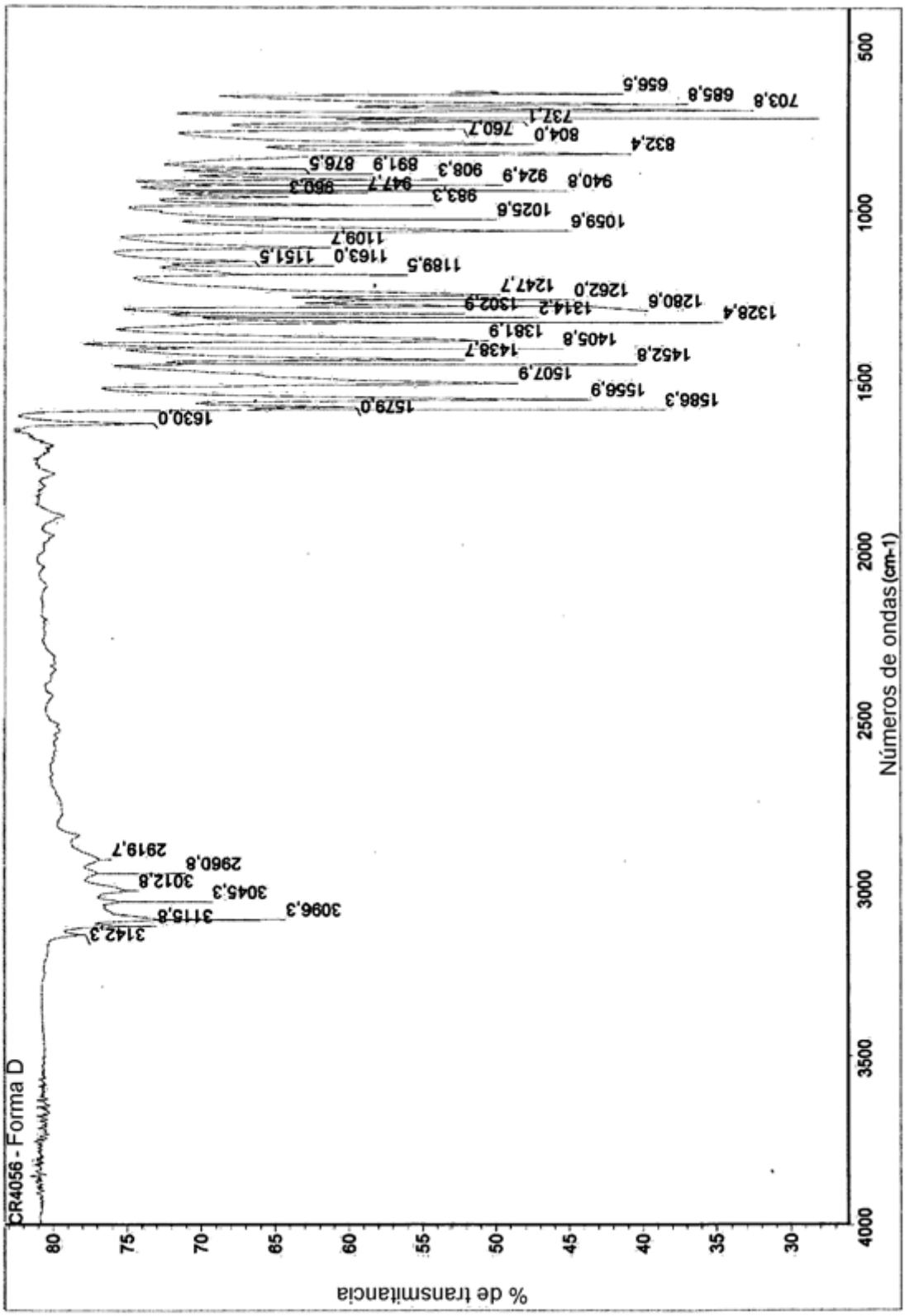


Figura 7: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo E, XRDP

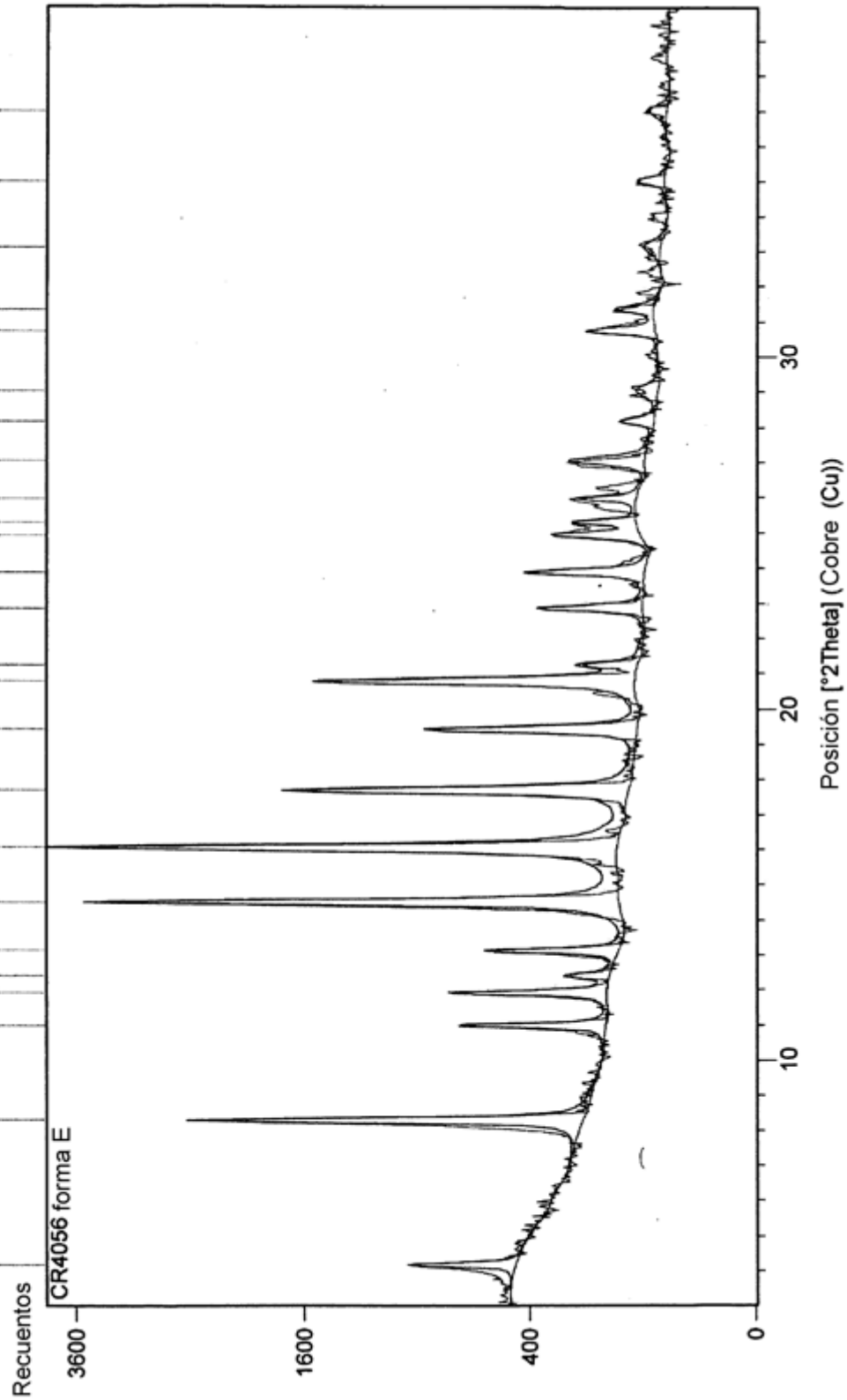


Figura 8: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo E, DSC

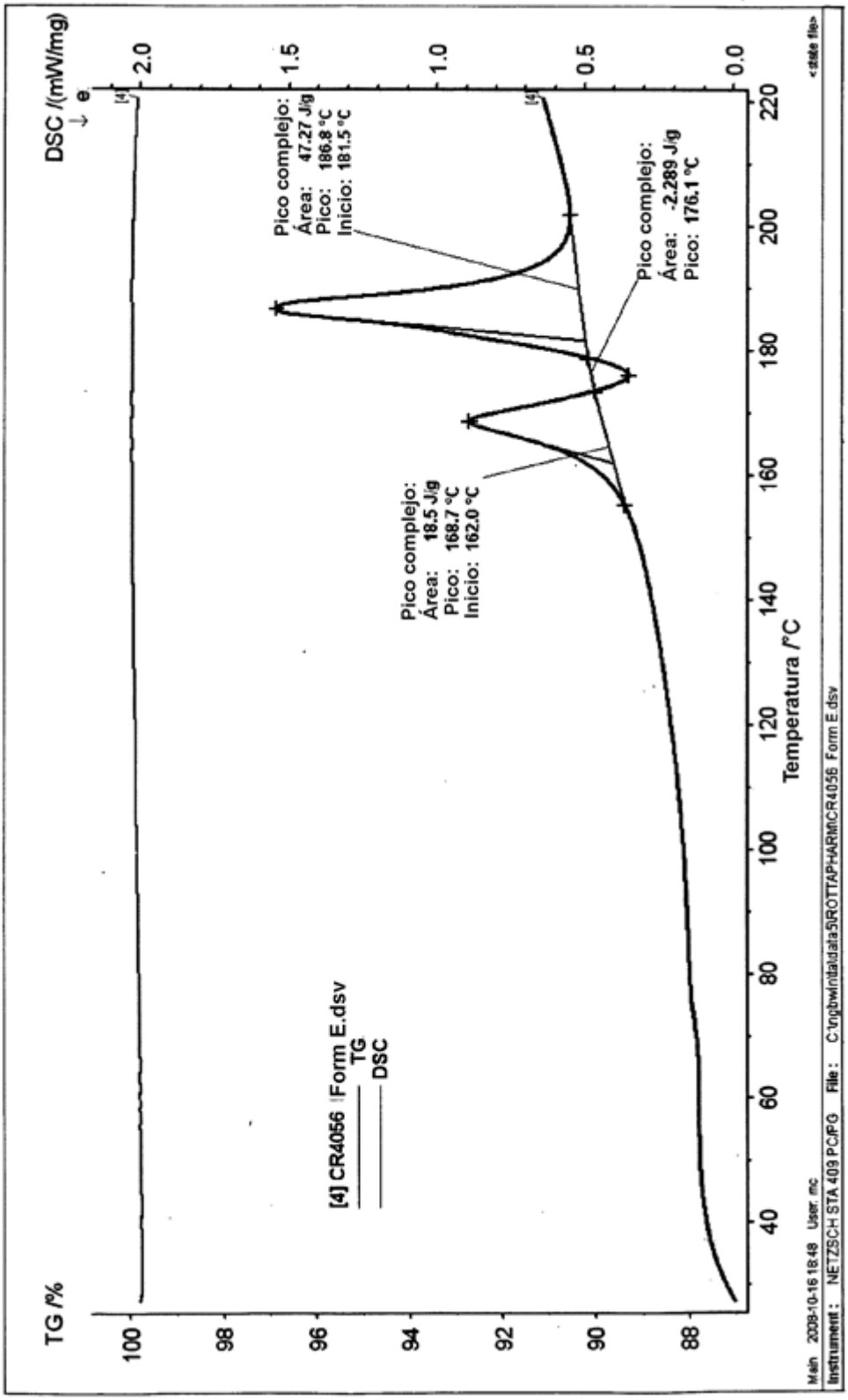


Figura 9: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, polimorfo E, FT-IR

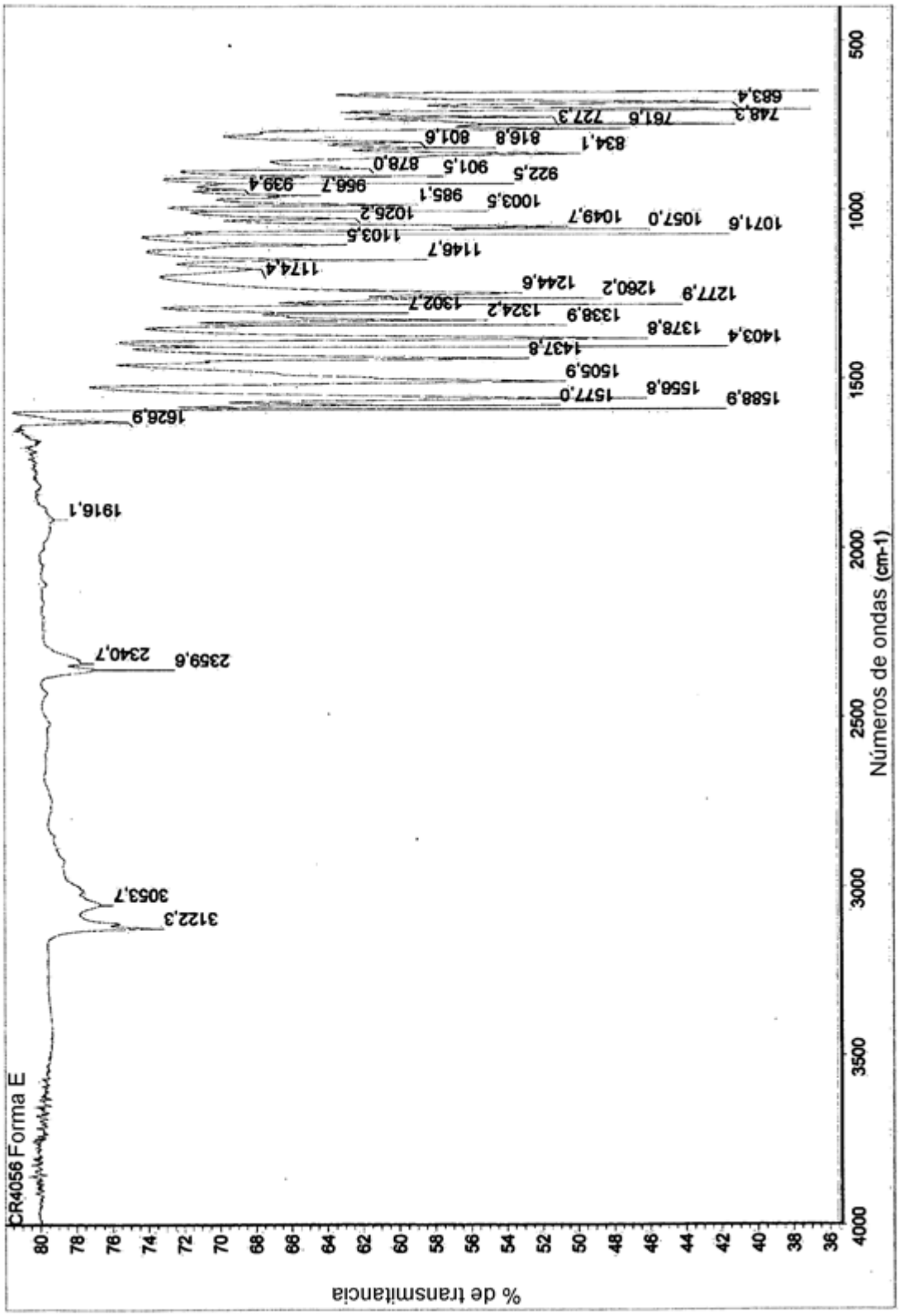


Figura 10: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina hidratada, forma B, XRPD

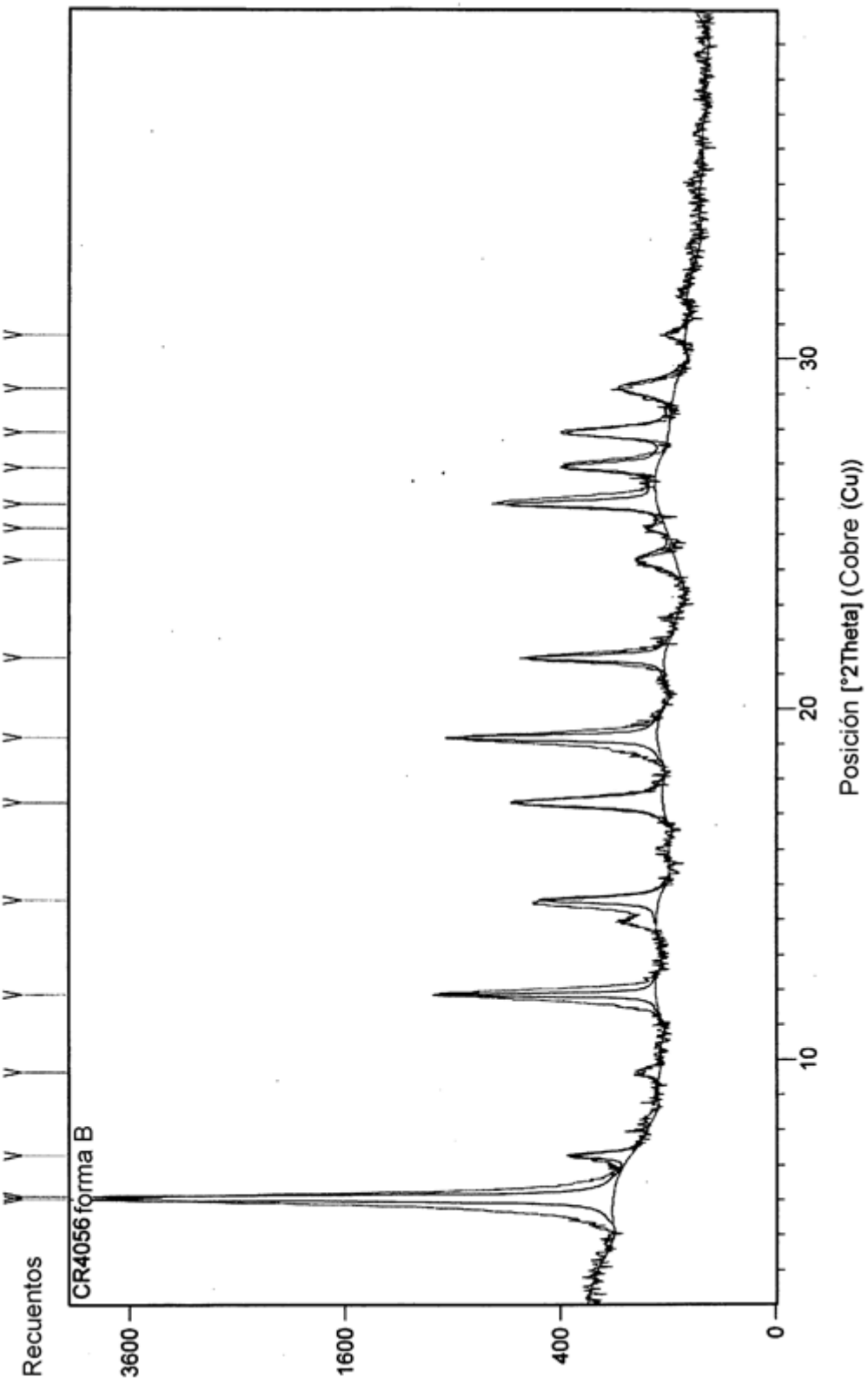


Figura 11: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina hidratada, forma B, DSC

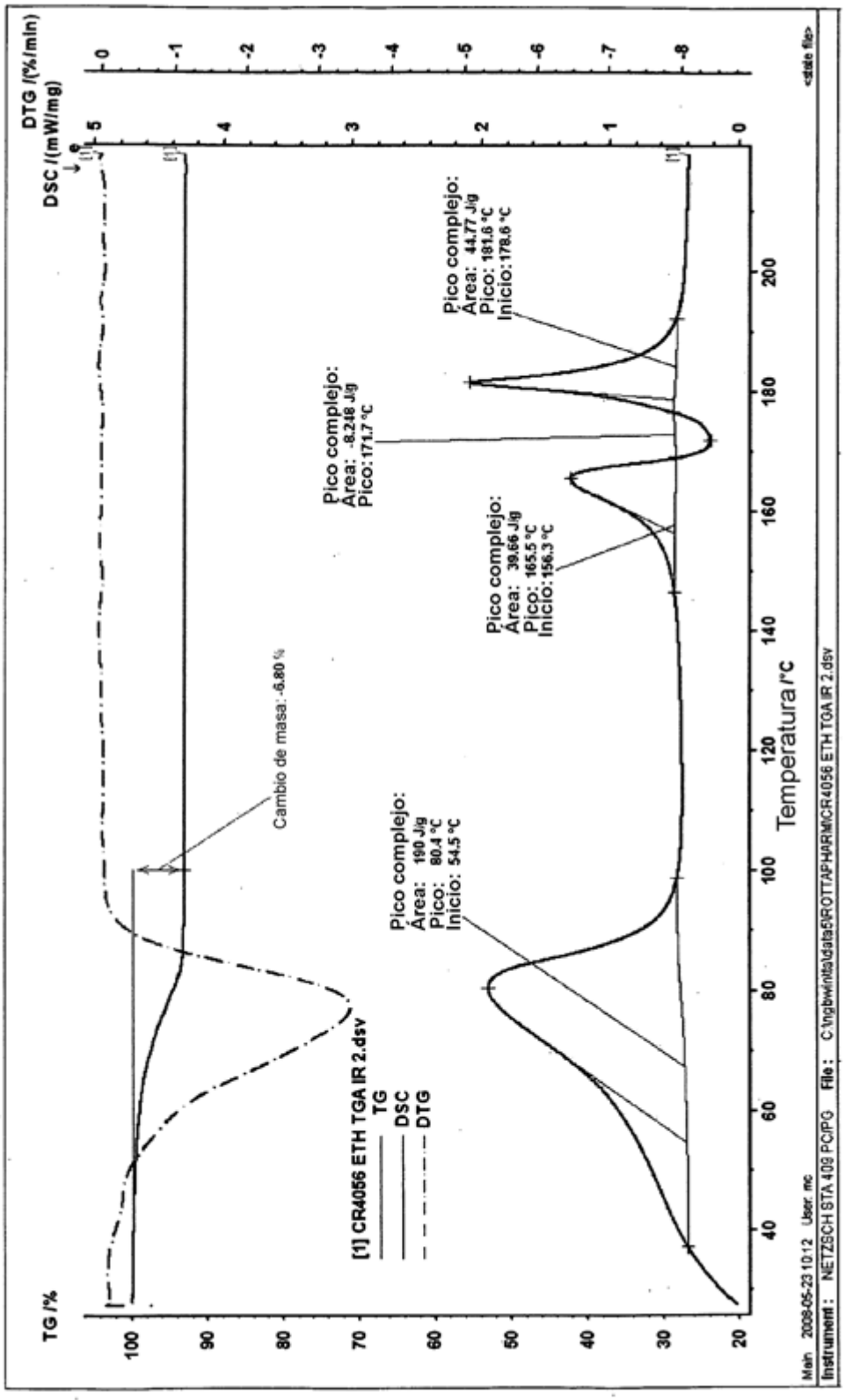


Figura 12: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina hidratada, forma B, FT-IR

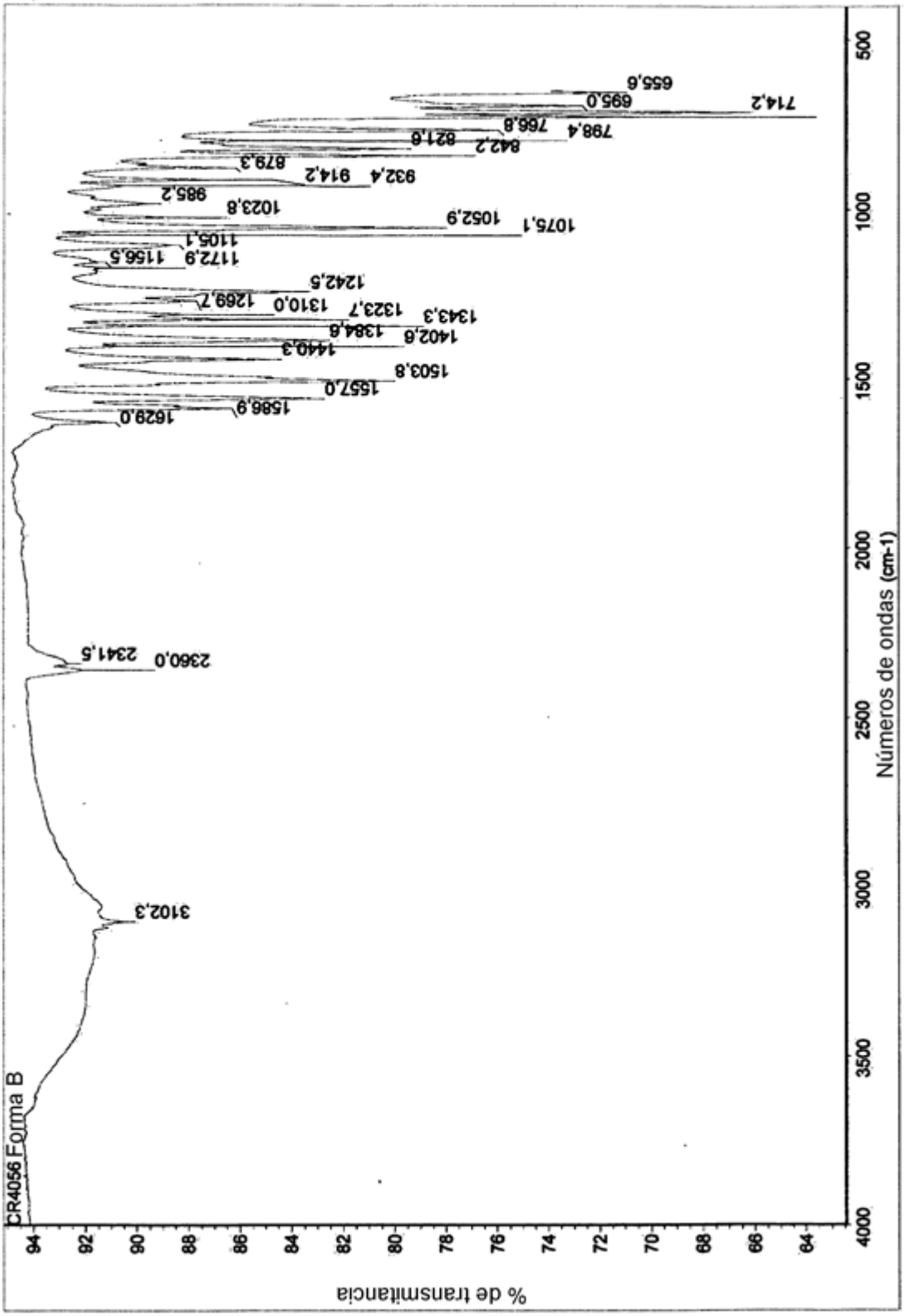


Figura 13: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma C, XRDP

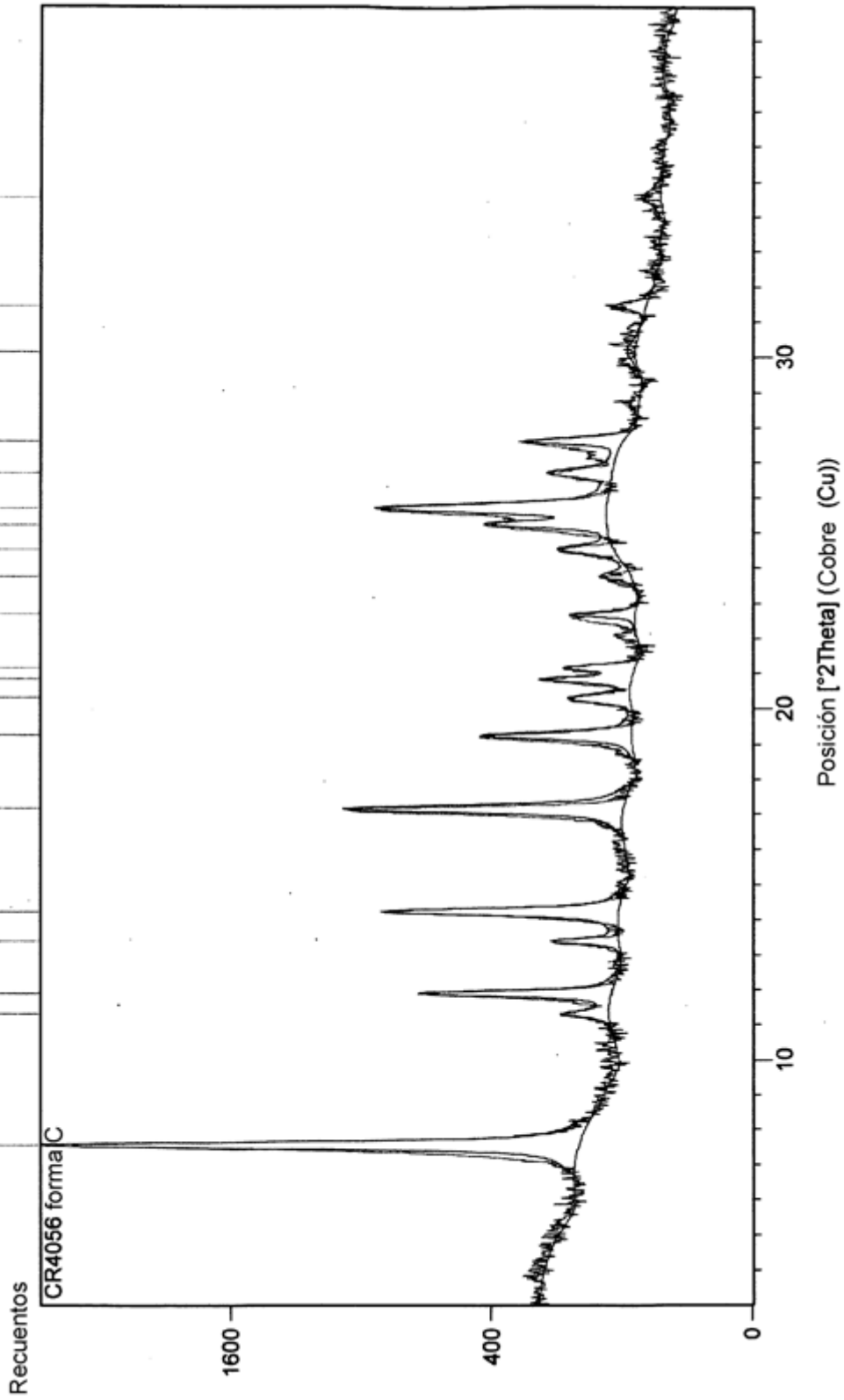


Figura 14: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina hidratada, forma C, DSC

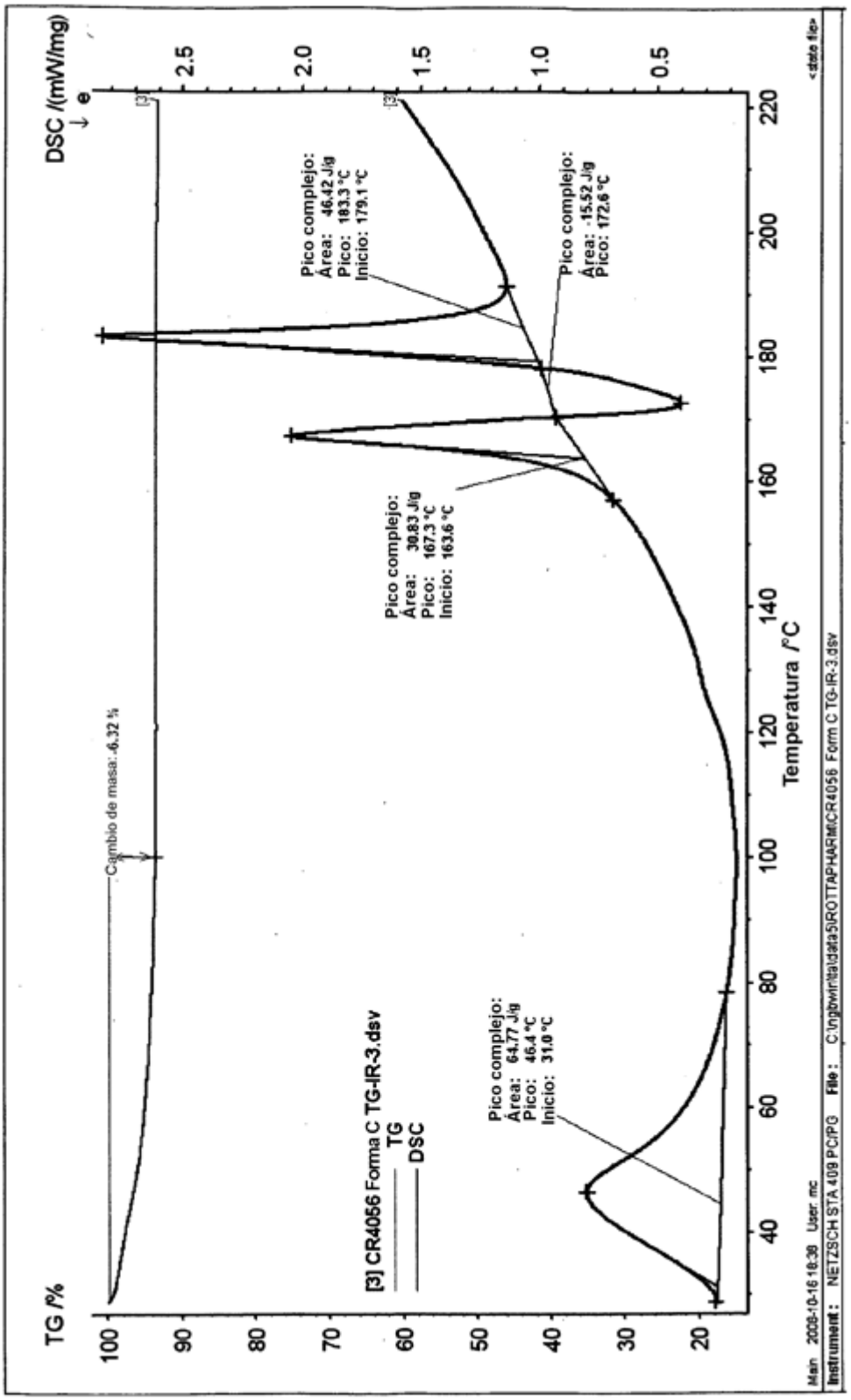


Figura 15: 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina hidratada, forma C, FT-IR

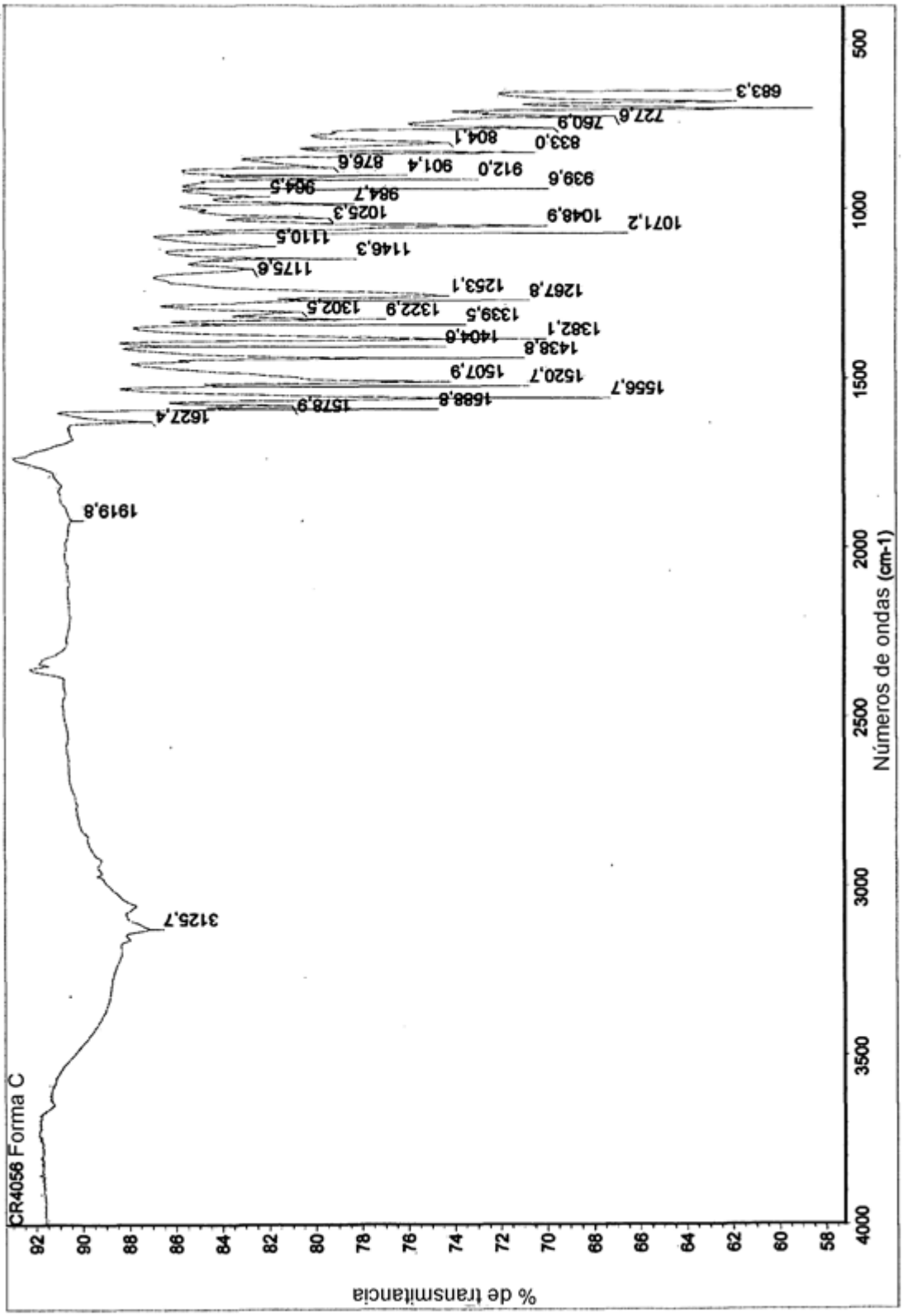


Figura 16: comparación de XRPD entre las diversas formas (polimorfos e hidratos) de 6-(1H-imidazol-il)-2-fenilquinazolina como base no salificada

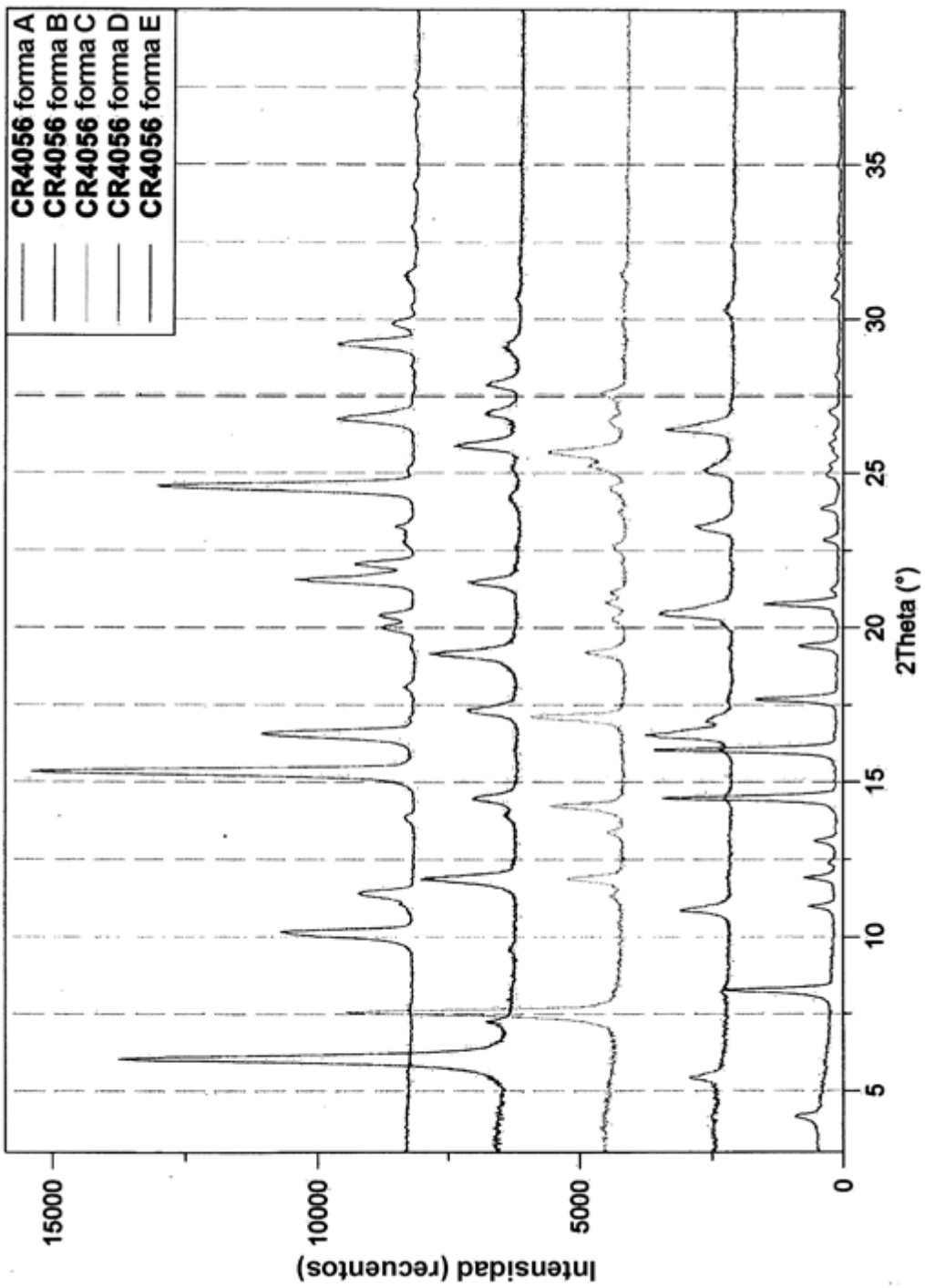


Figura 17: Diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A, XRPD

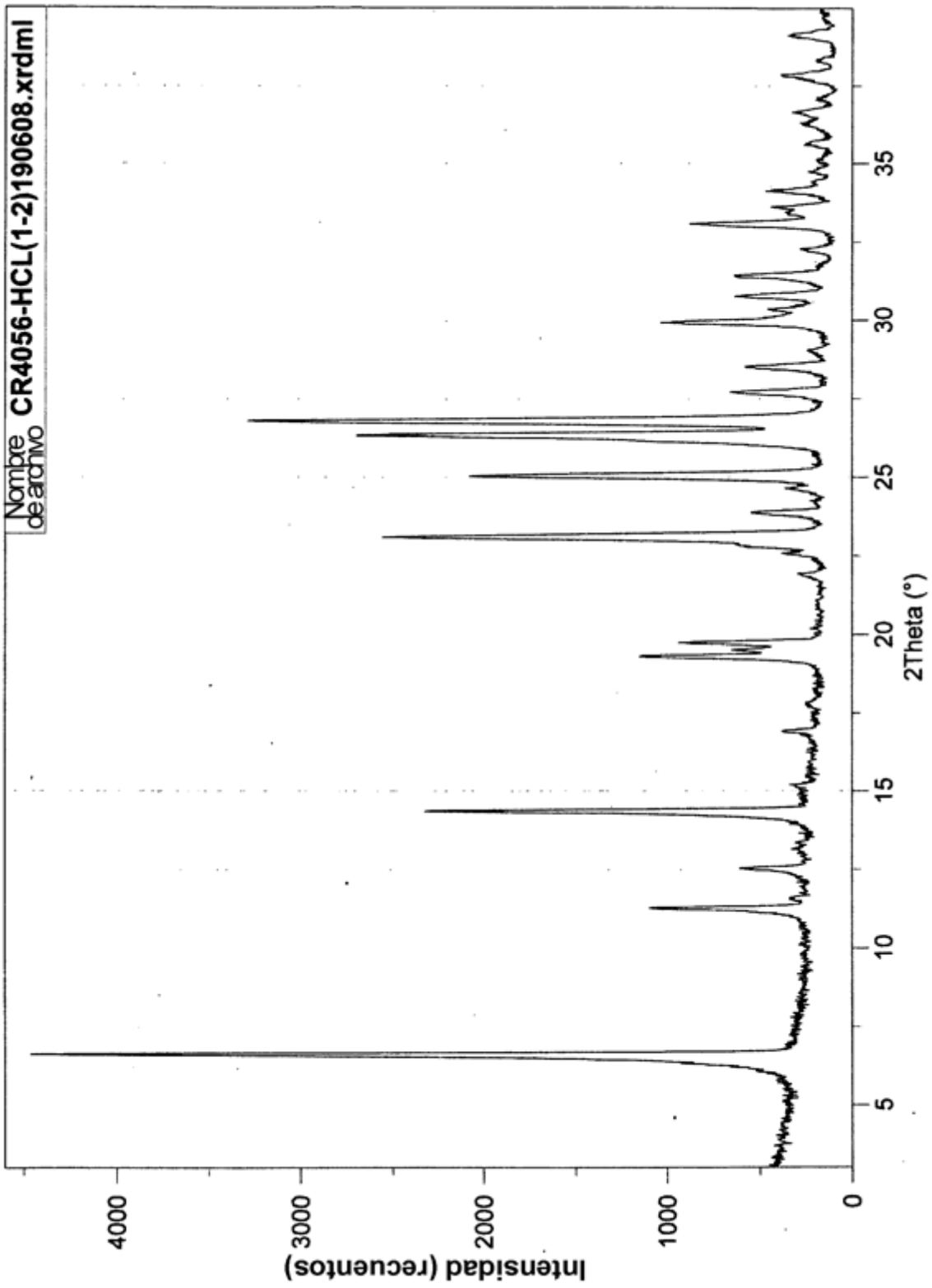


Figura 18: Diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A, DSC

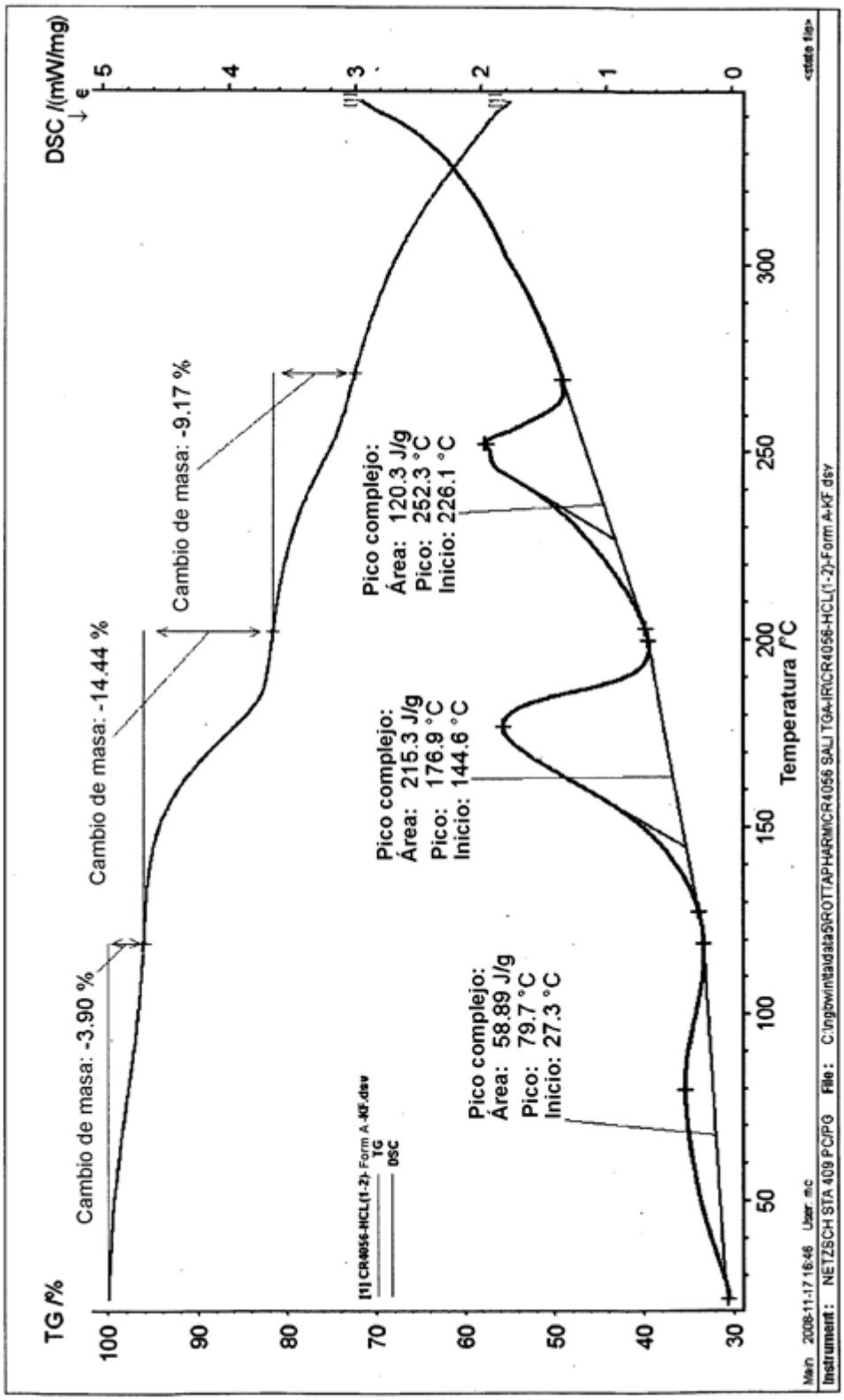


Figura 19: Diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A, FT-IR

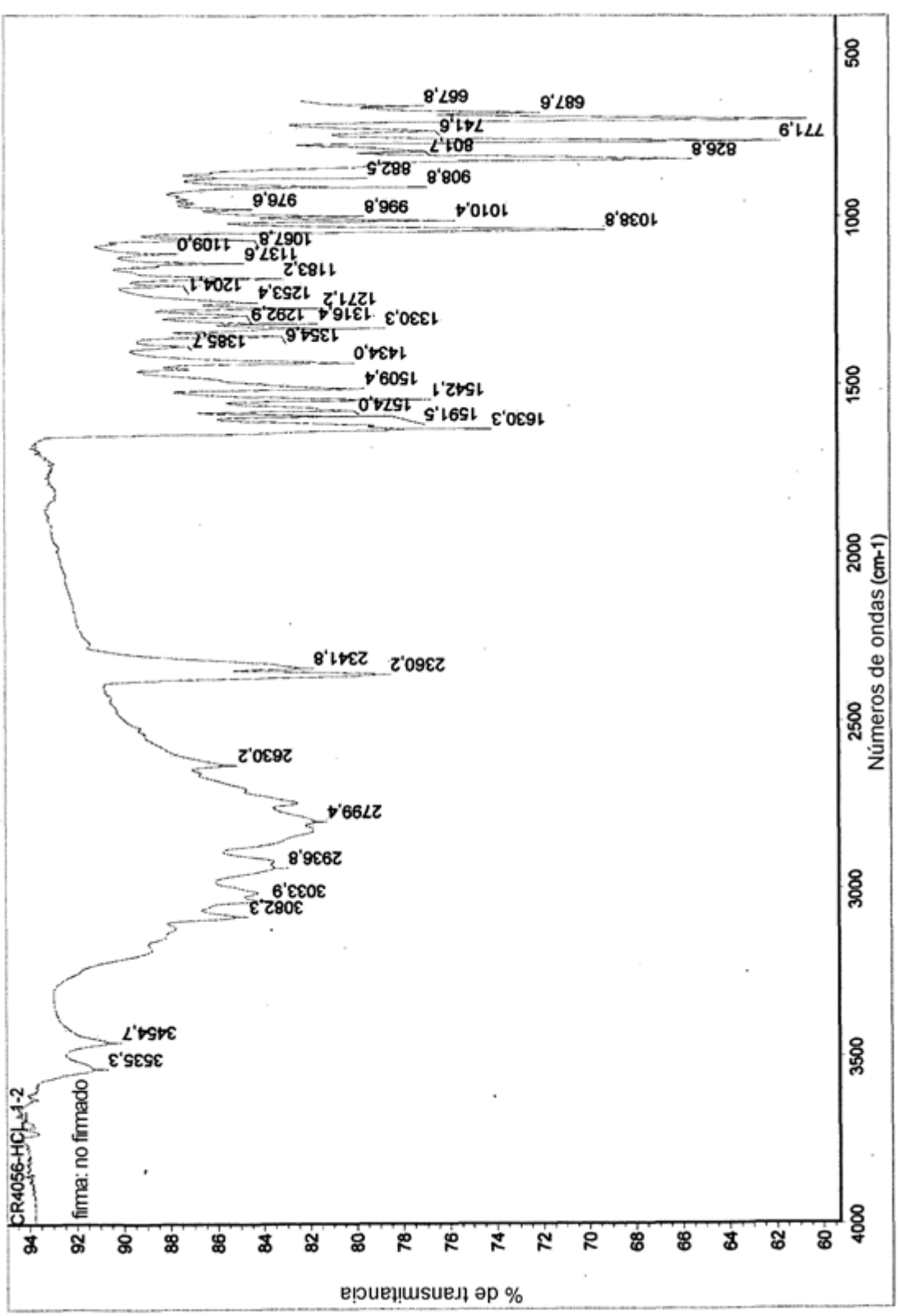
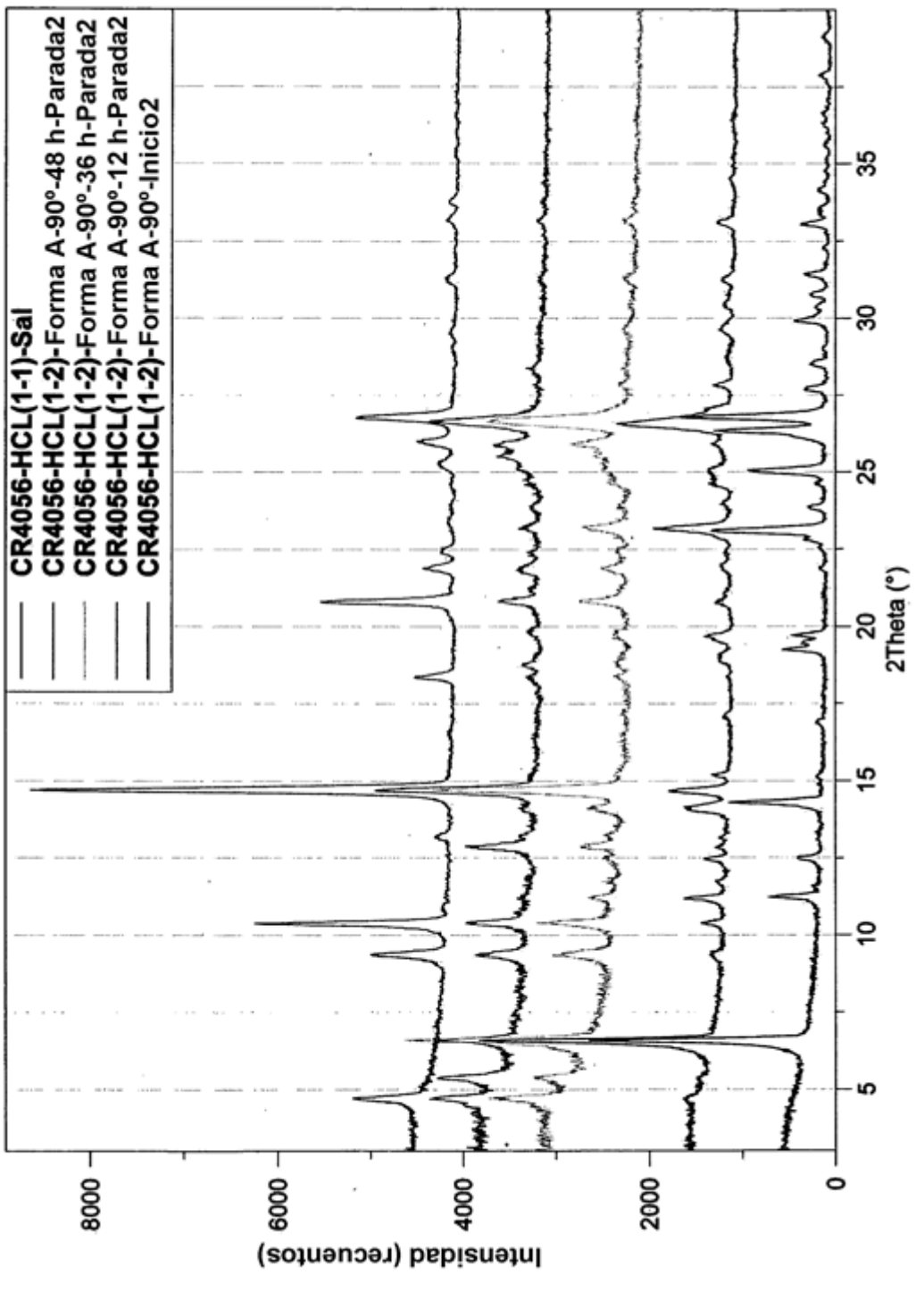


Figura 19b: Diclorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-feniquinazolina monohidratada, forma A, estabilidad térmica XRPD-VT



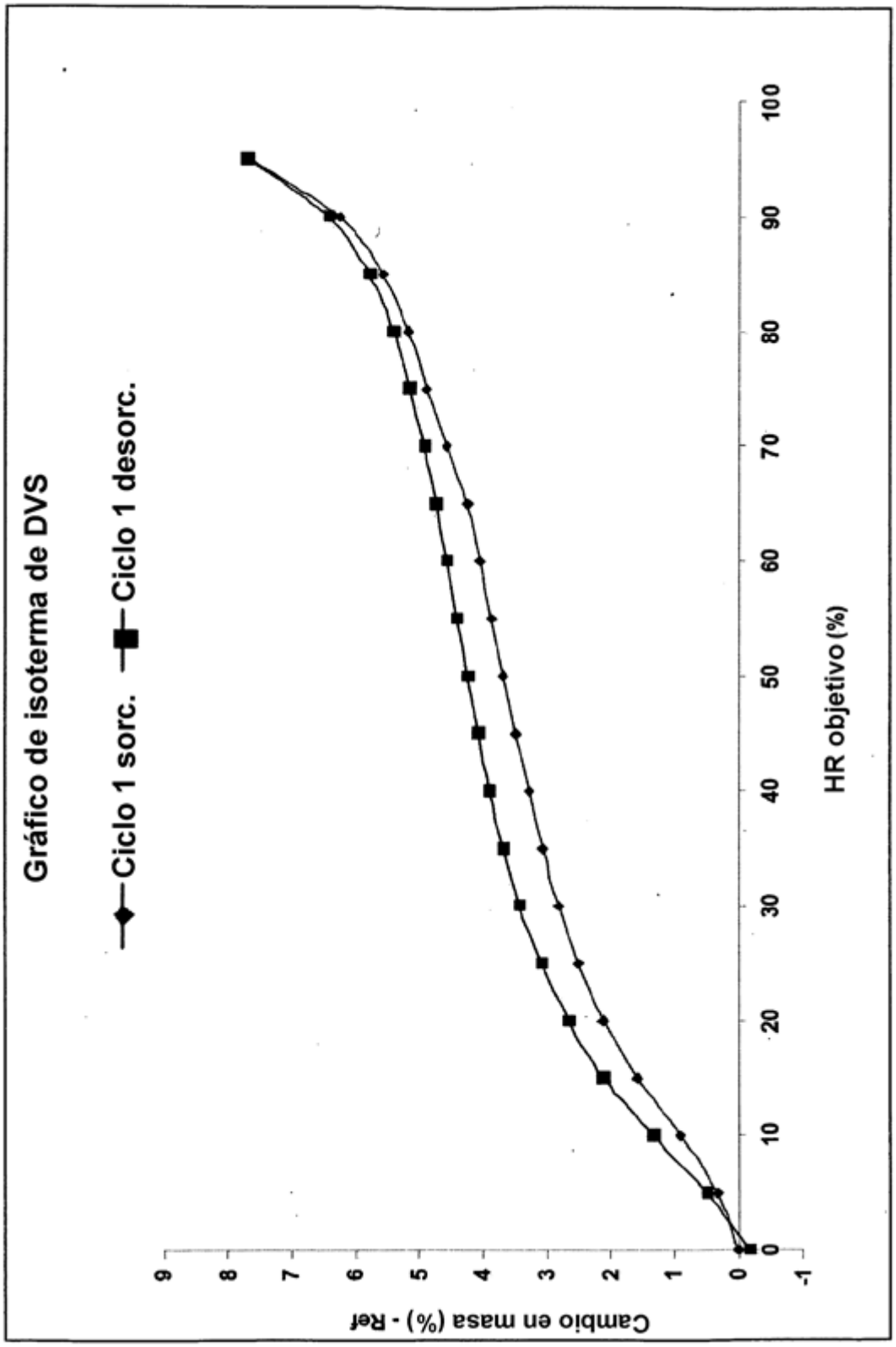


Figura 19c: Clorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma A, DVS

Figura 20: Clorhidrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma B, XRPD

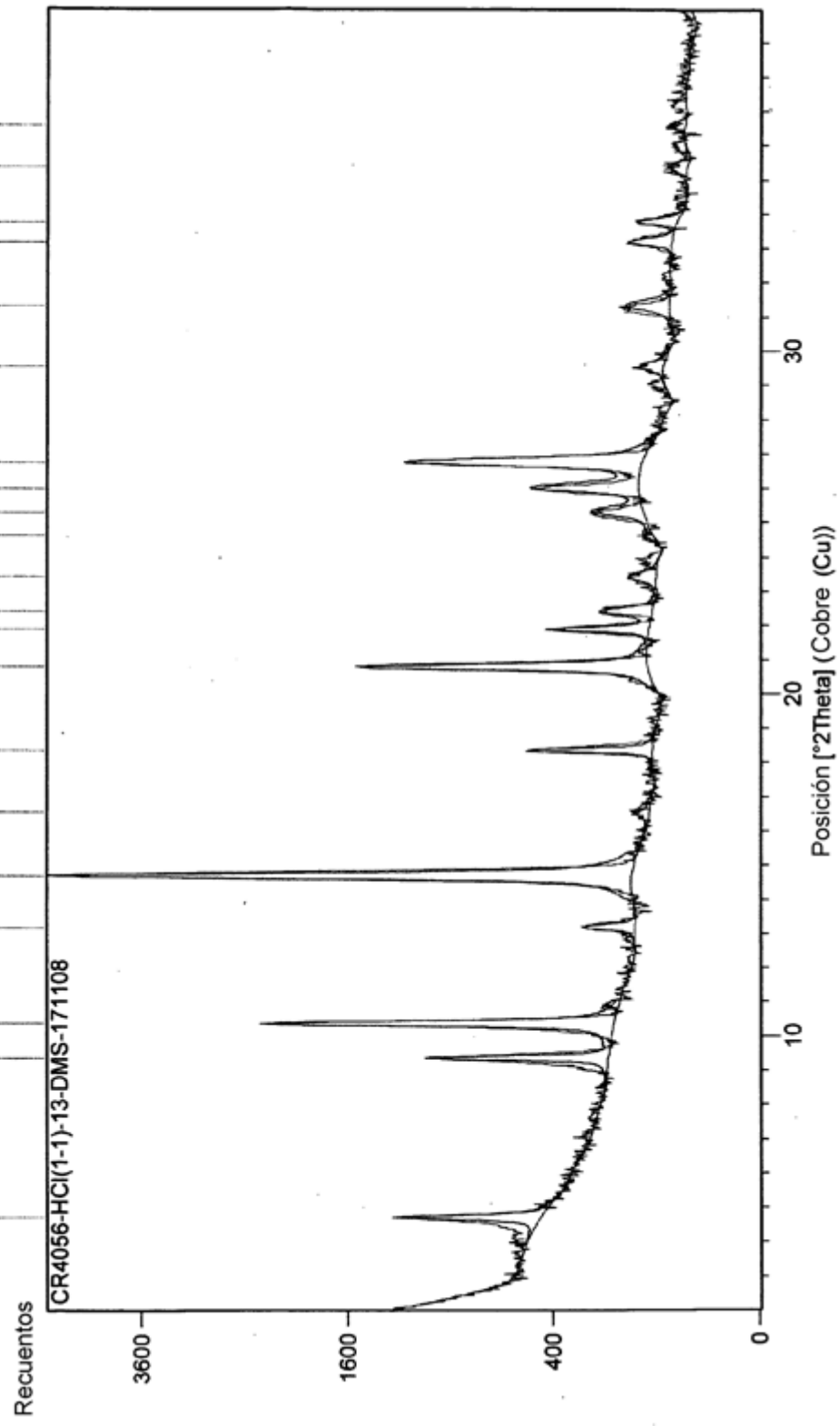
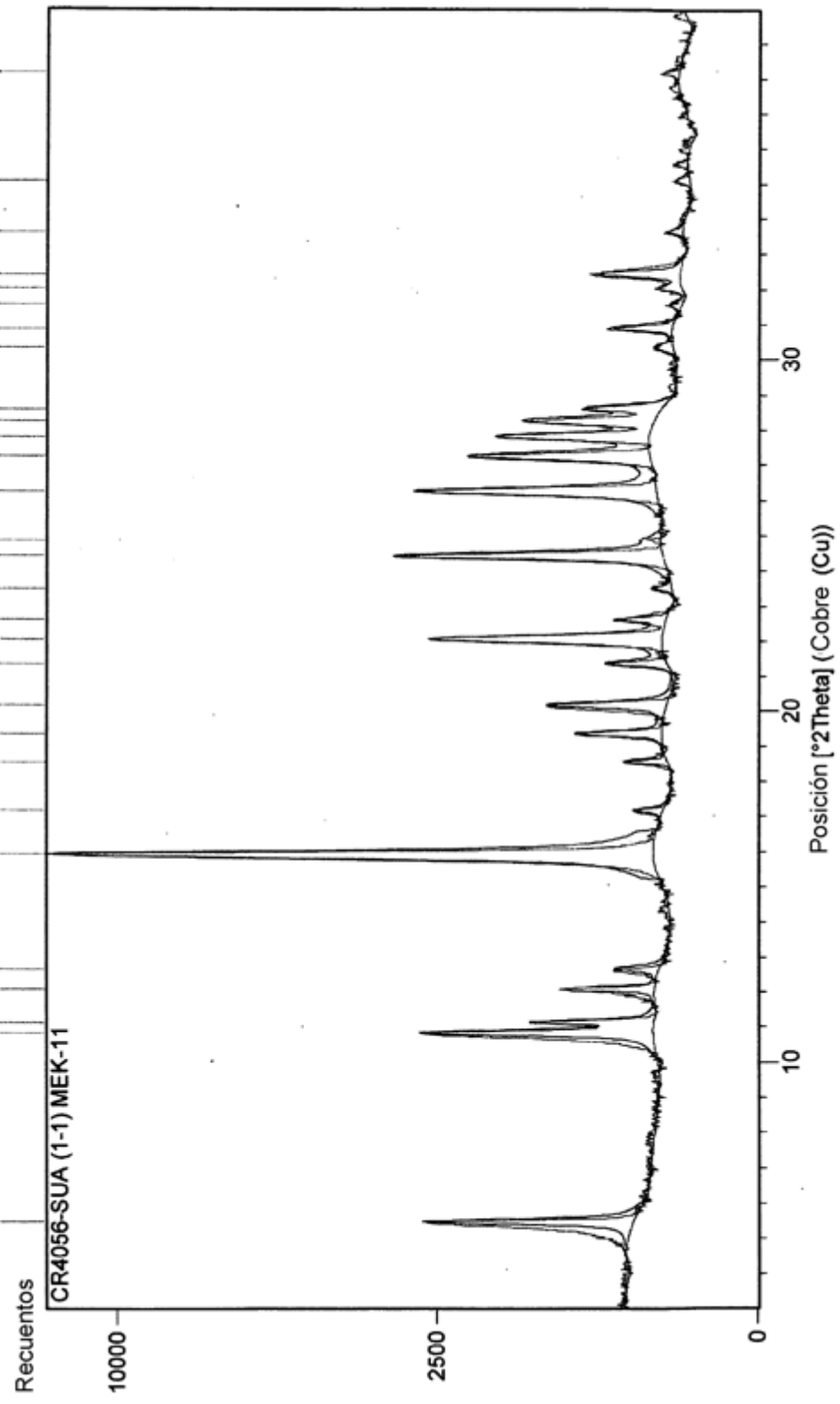


Figura 21: XRPD, succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina (I), forma A



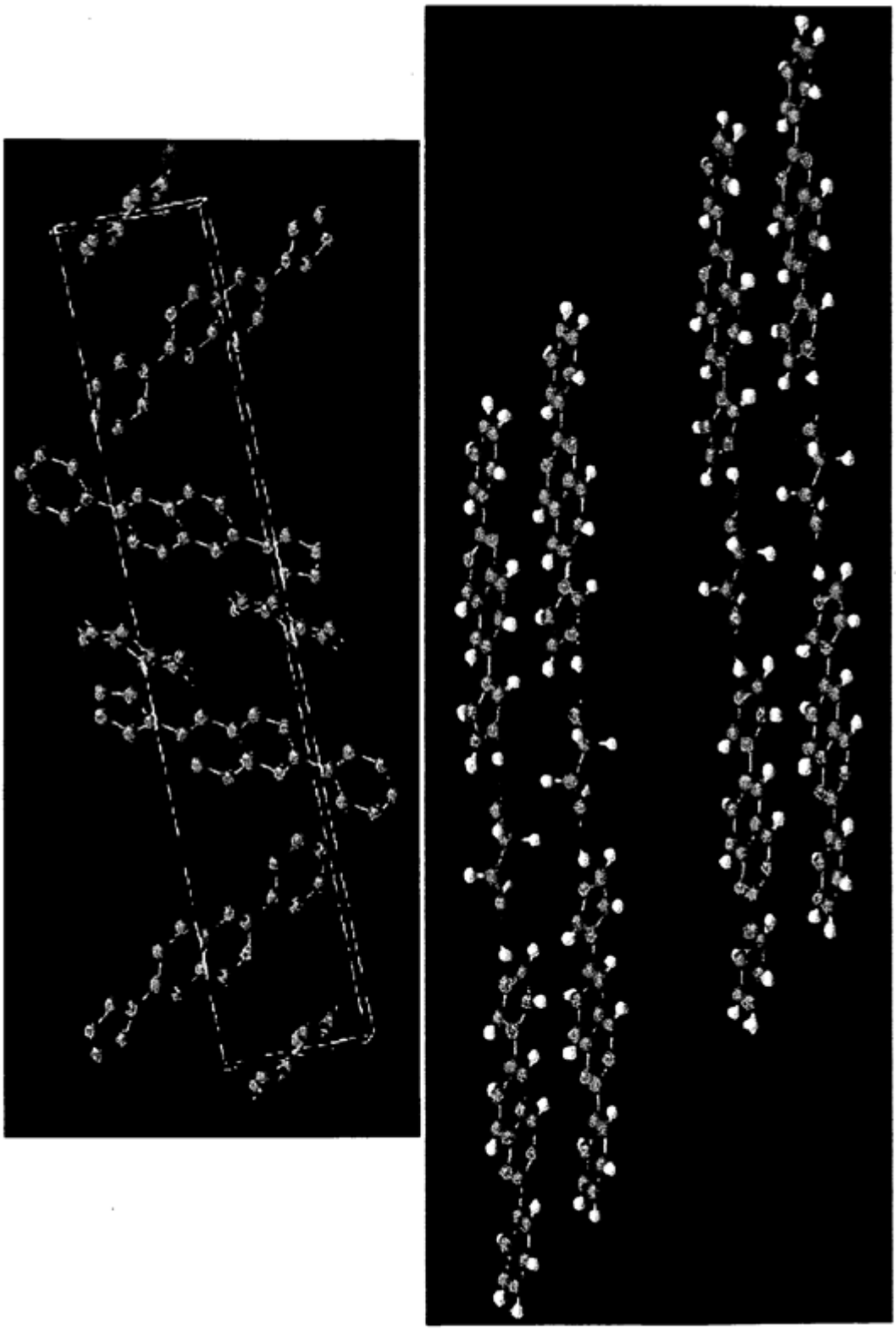


Figura 21a: Estructura cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, tal como se obtiene mediante SC-RX

Figura 21b: Comparación entre XRPD calculado basándose en la estructura obtenida mediante SC-RX y el resultado experimental

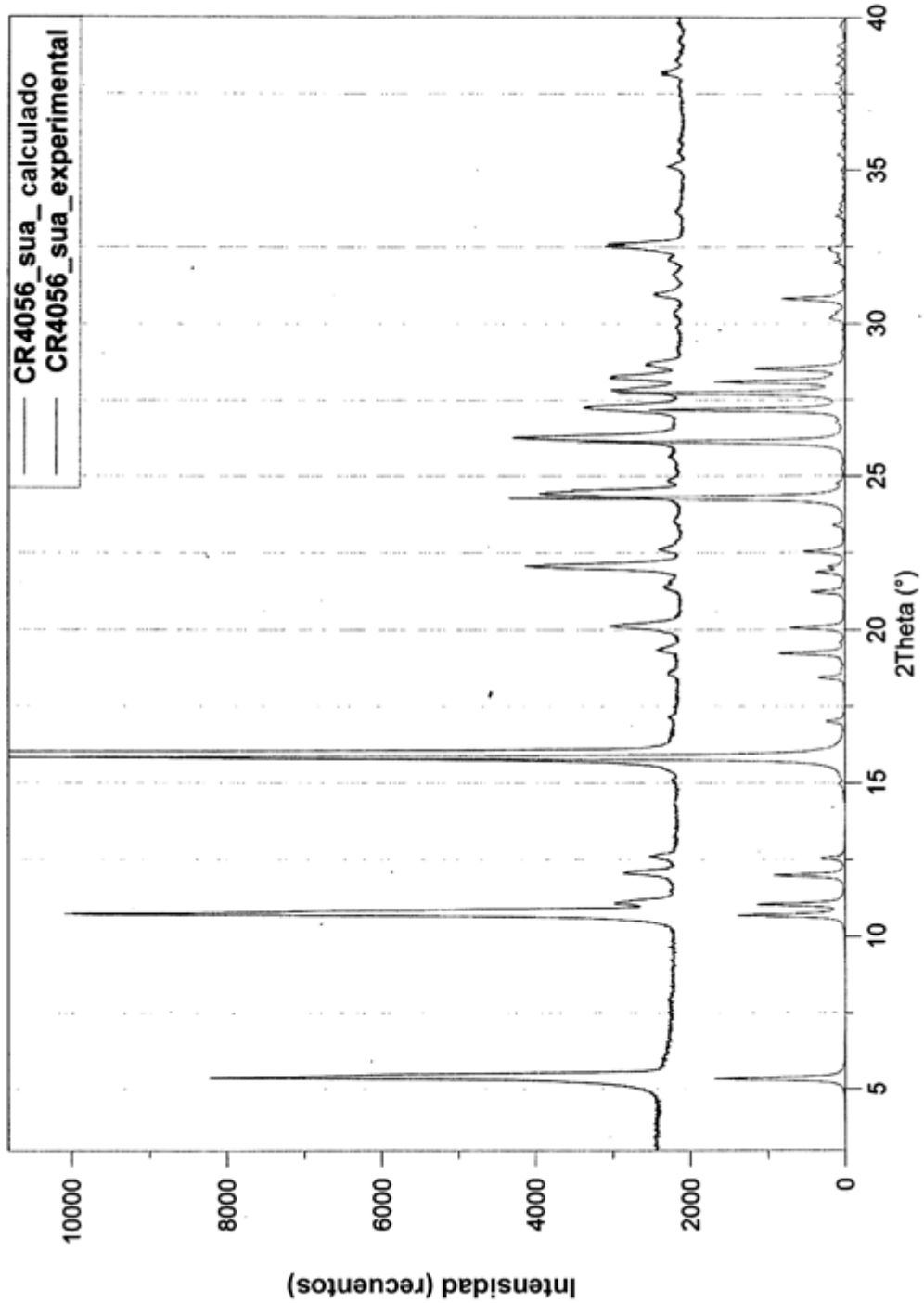


Figura 22: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, DSC

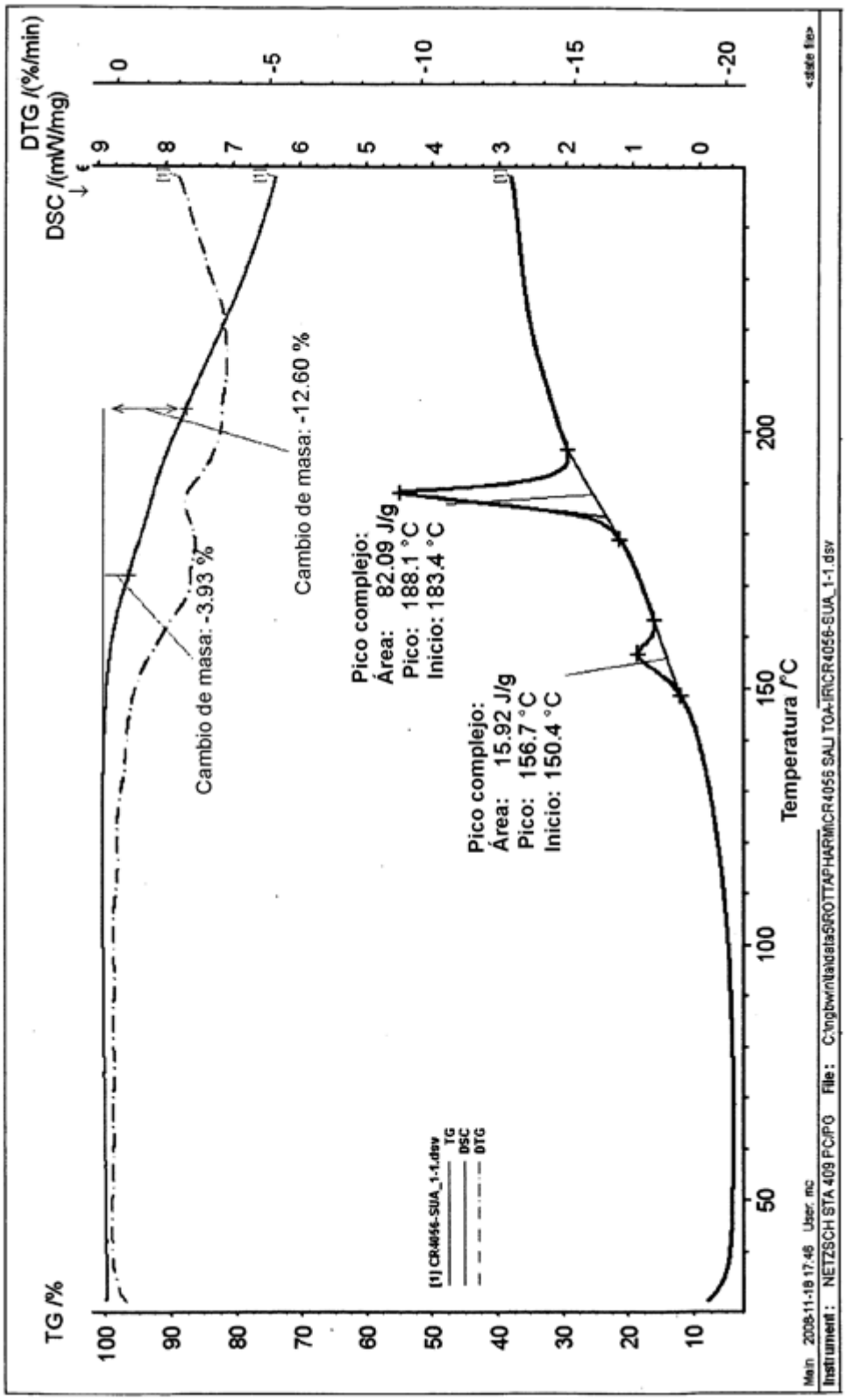


Figura 23: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, FT-IR

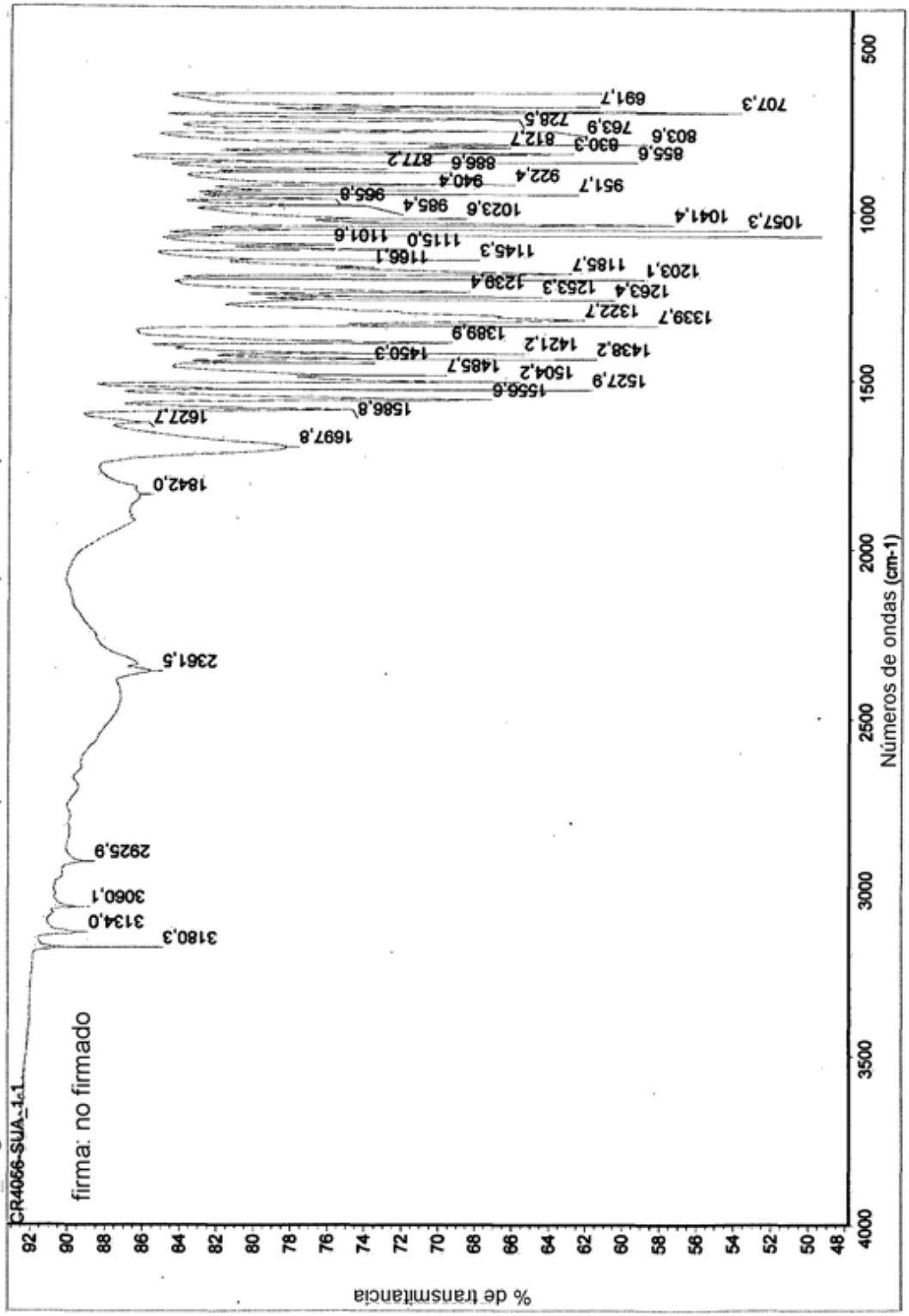


Figura 24: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma B, XRPD

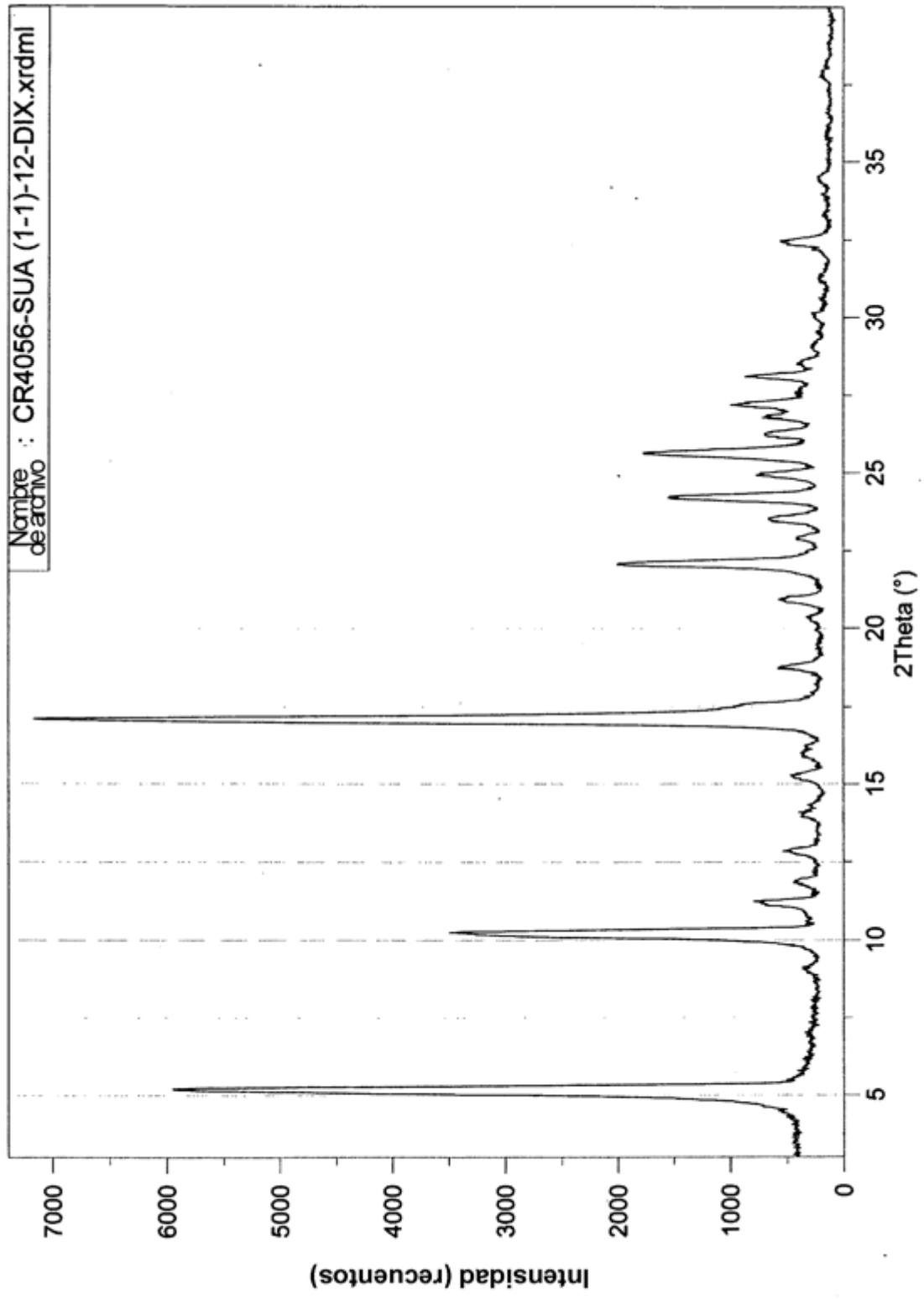


Figura 25: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma B, DSC

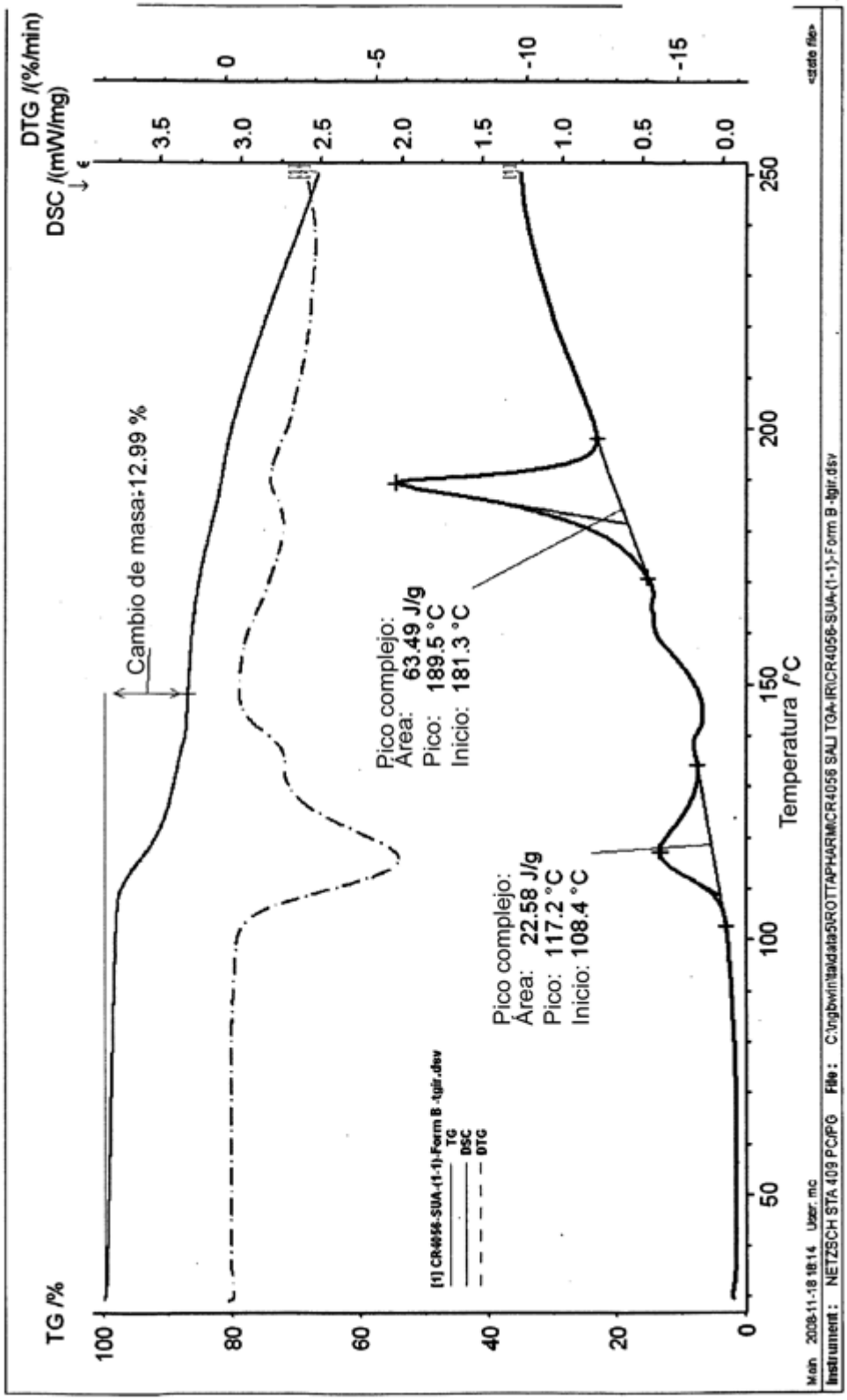


Figura 26: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma B, FT-IR

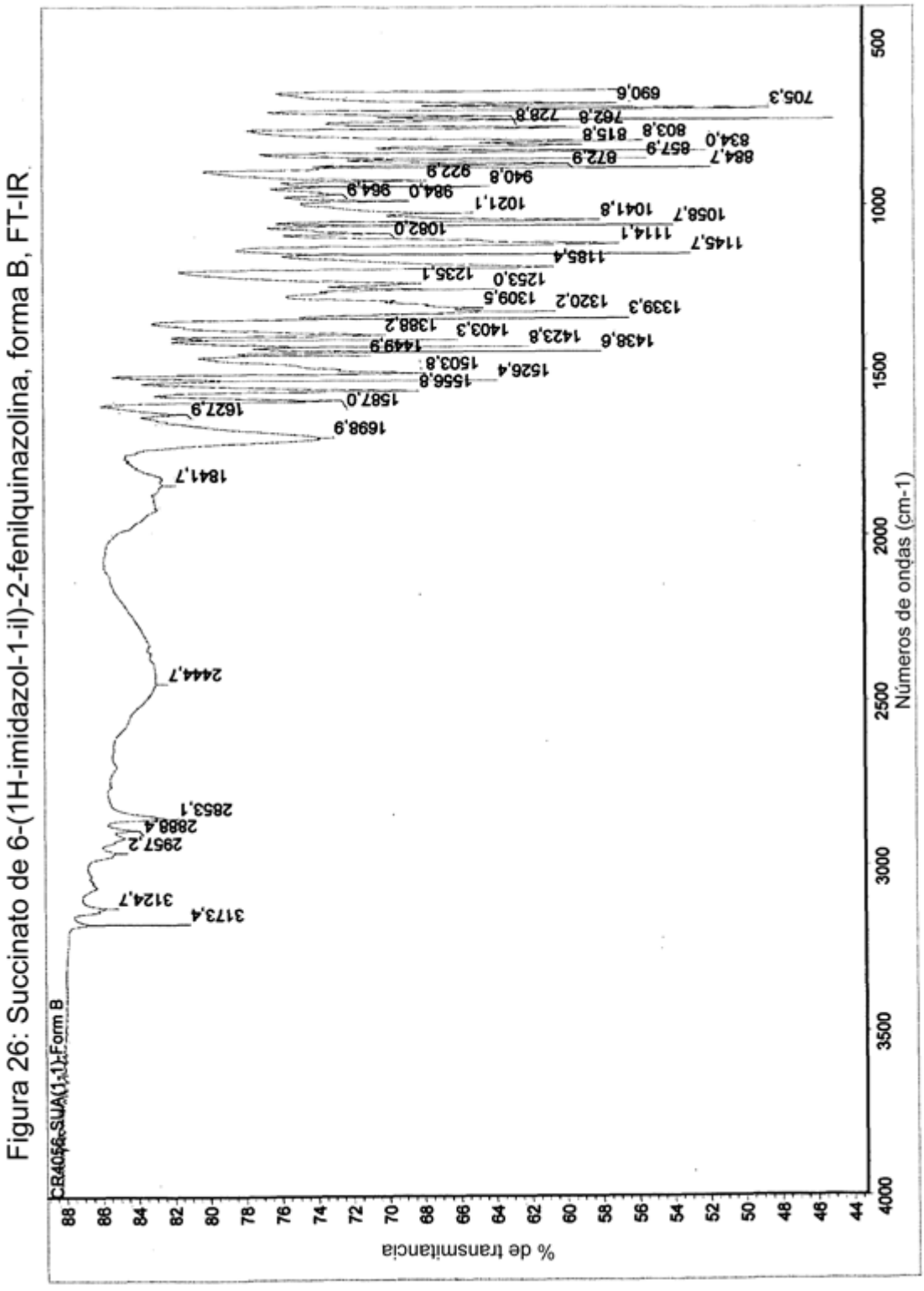


Figura 27: Forma cristalina de succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma C, XRPD

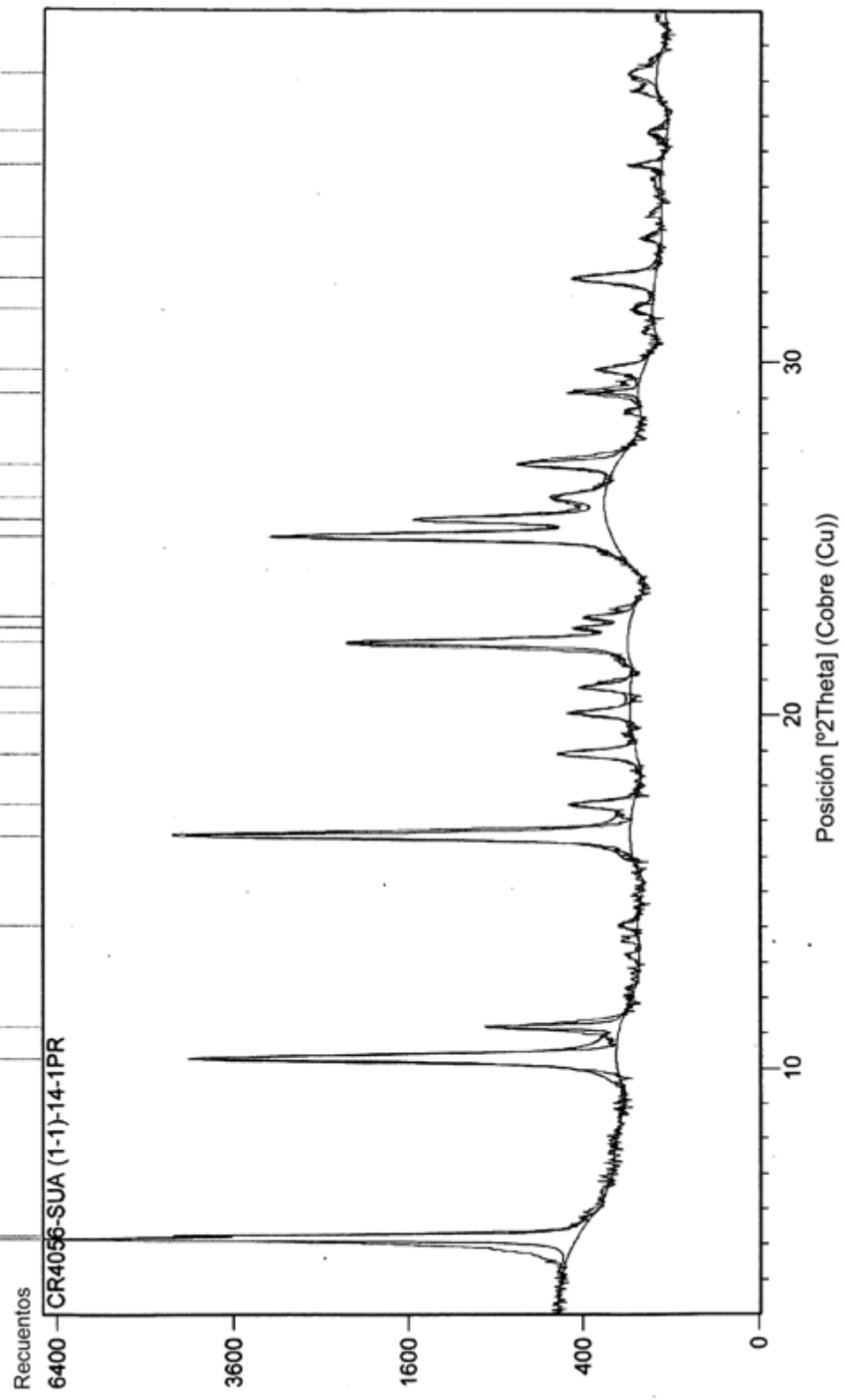


Figura 28: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma C, DSC

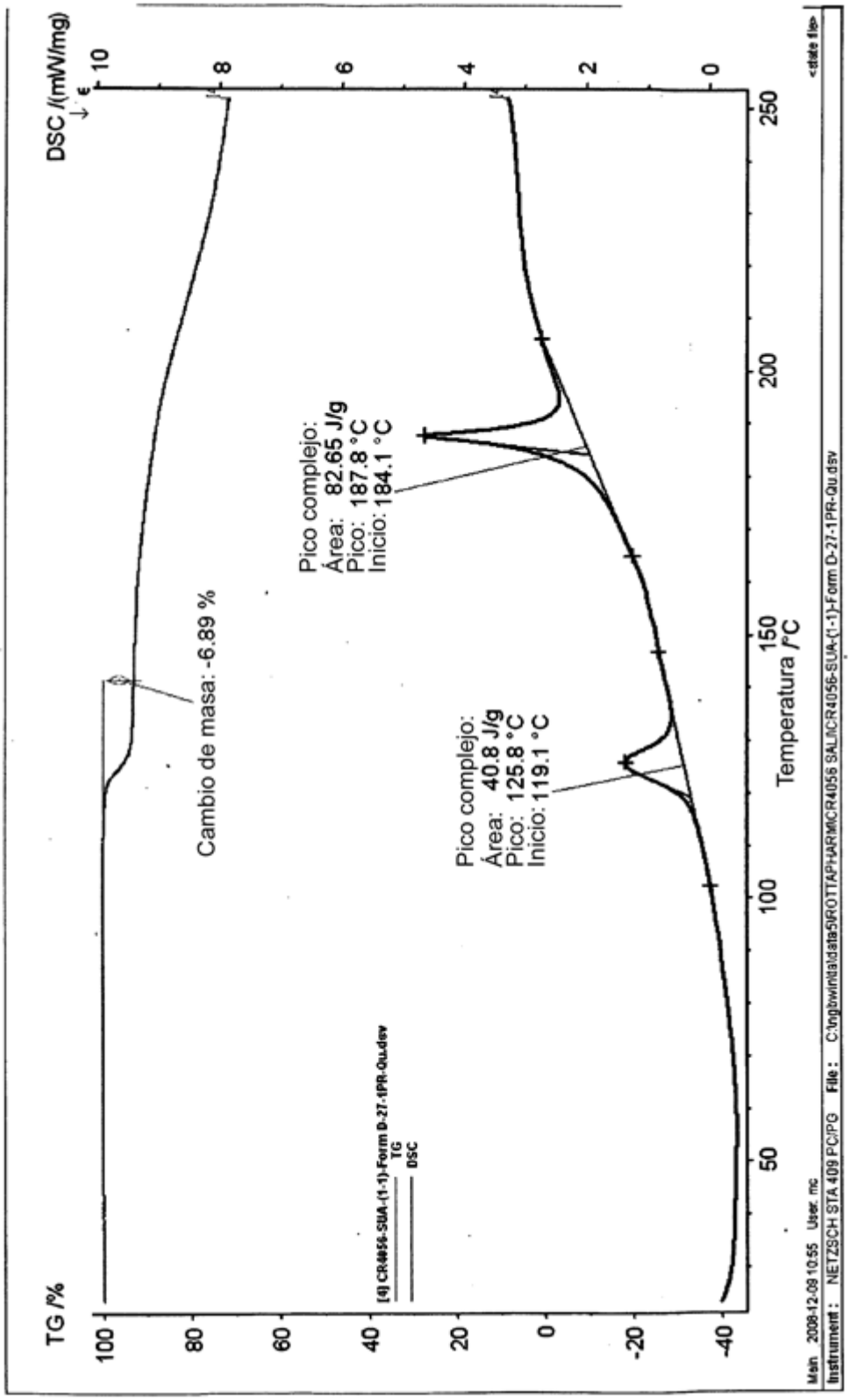
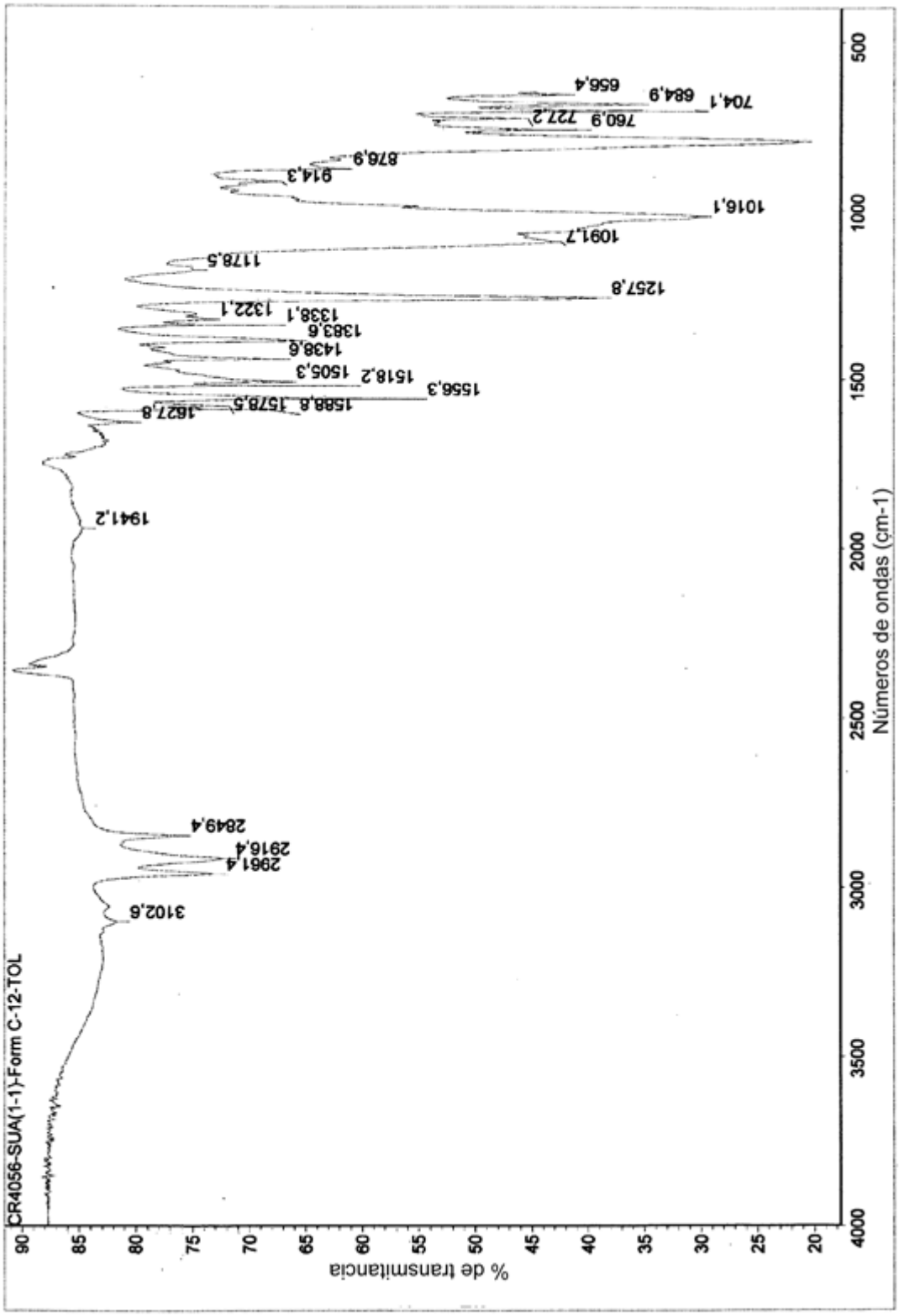


Figura 29: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma C, FT-IR



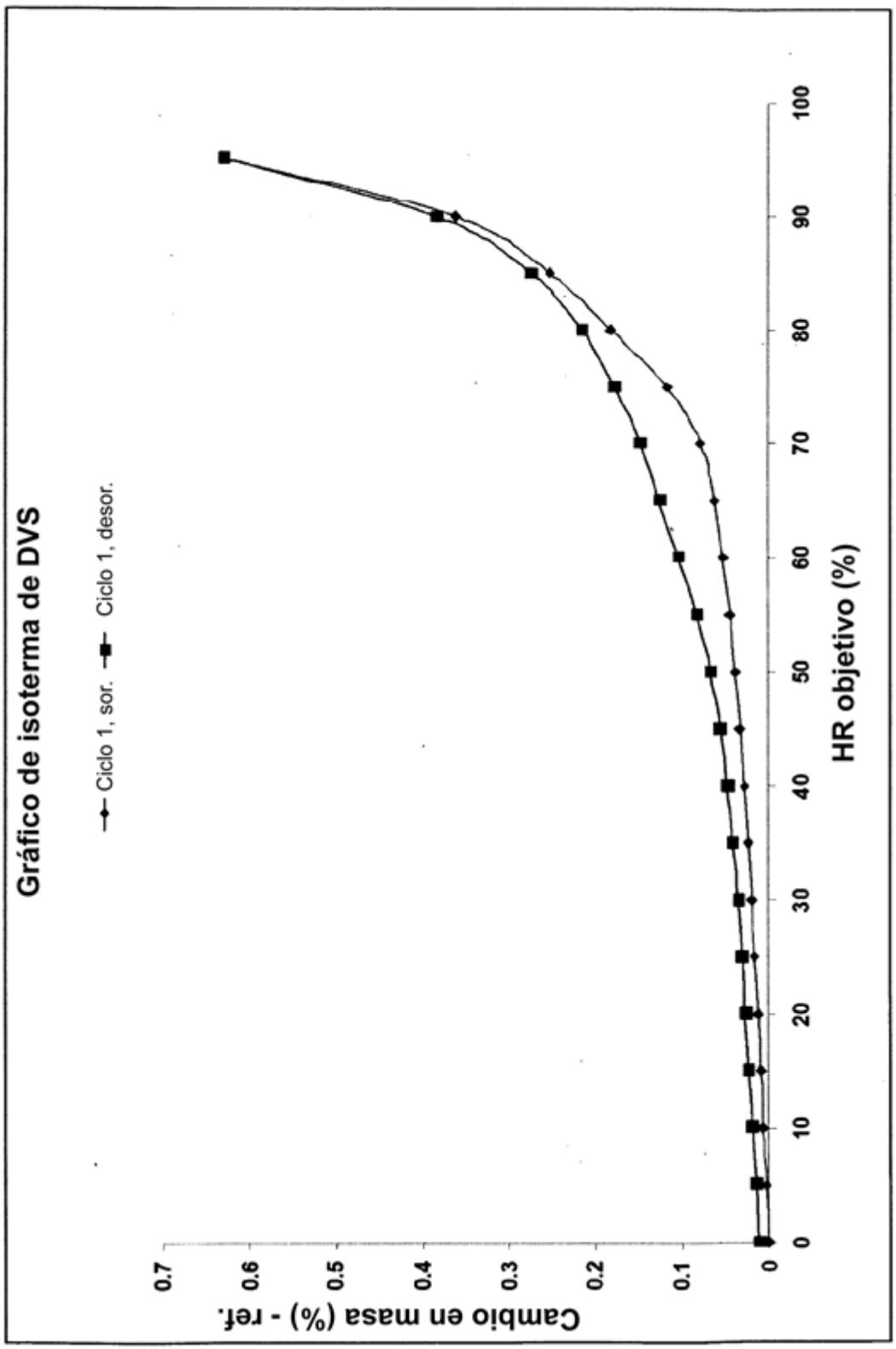


Figura 30: Succinato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, DVS

Figura 31: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, XRPD

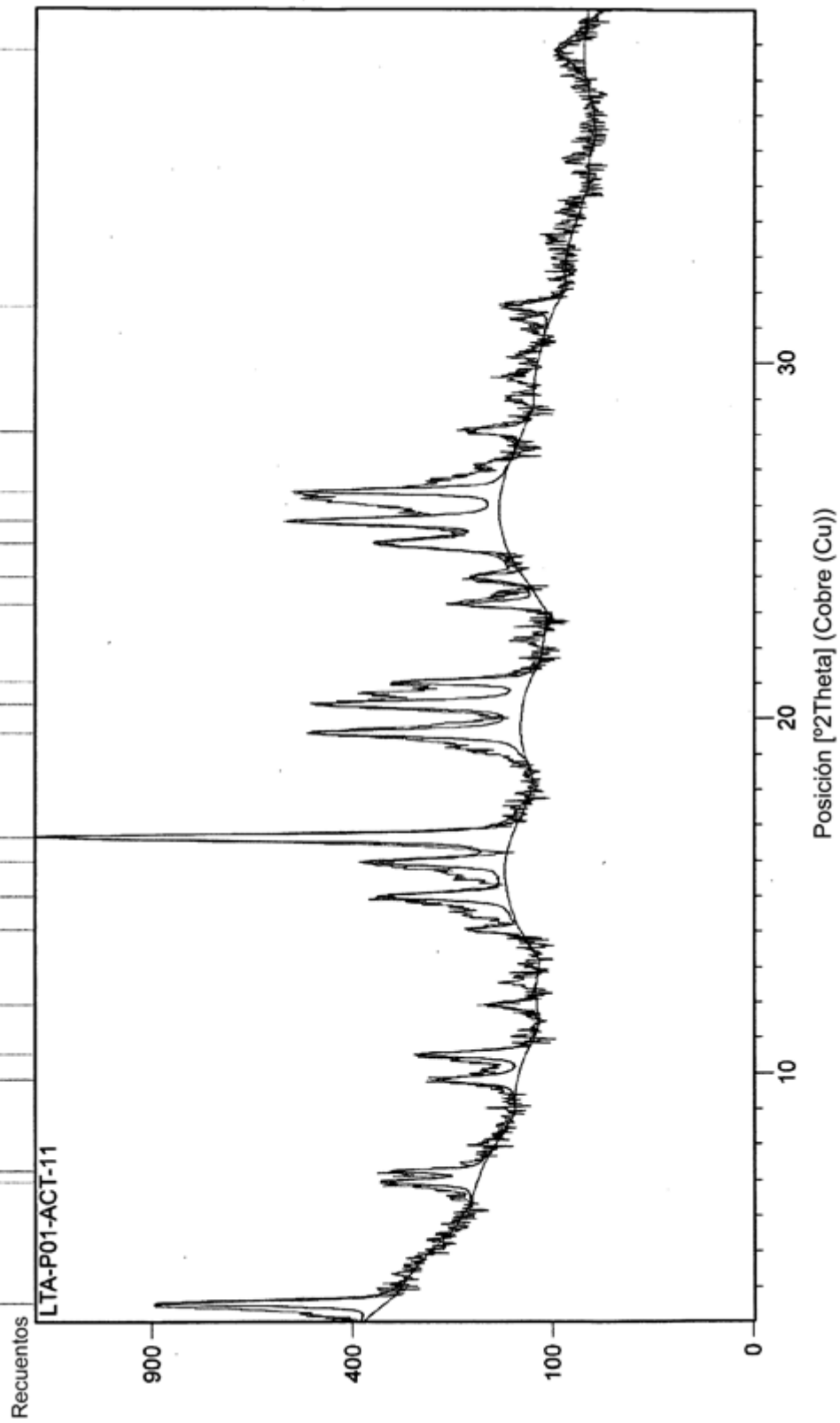


Figura 32: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, DSC

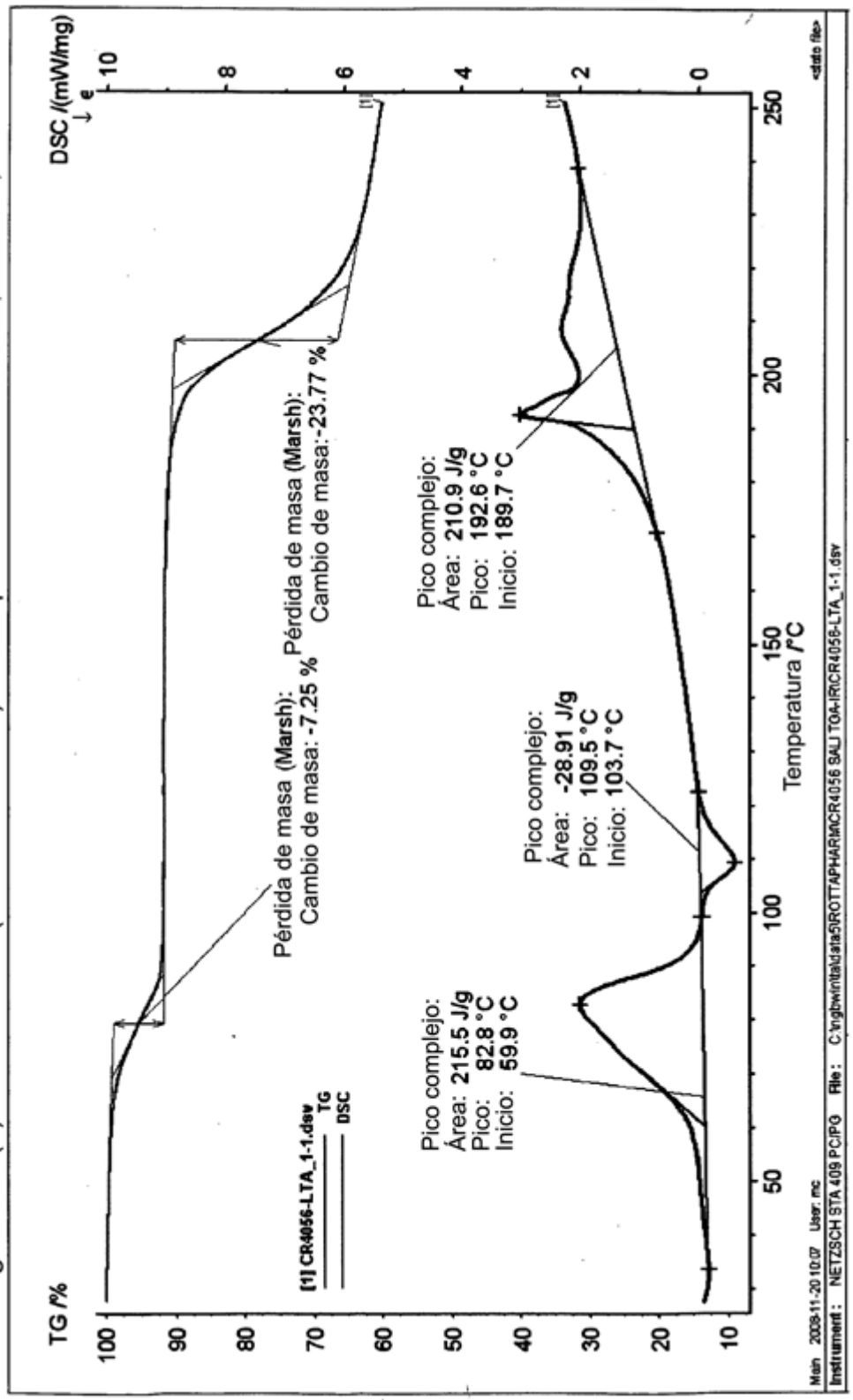
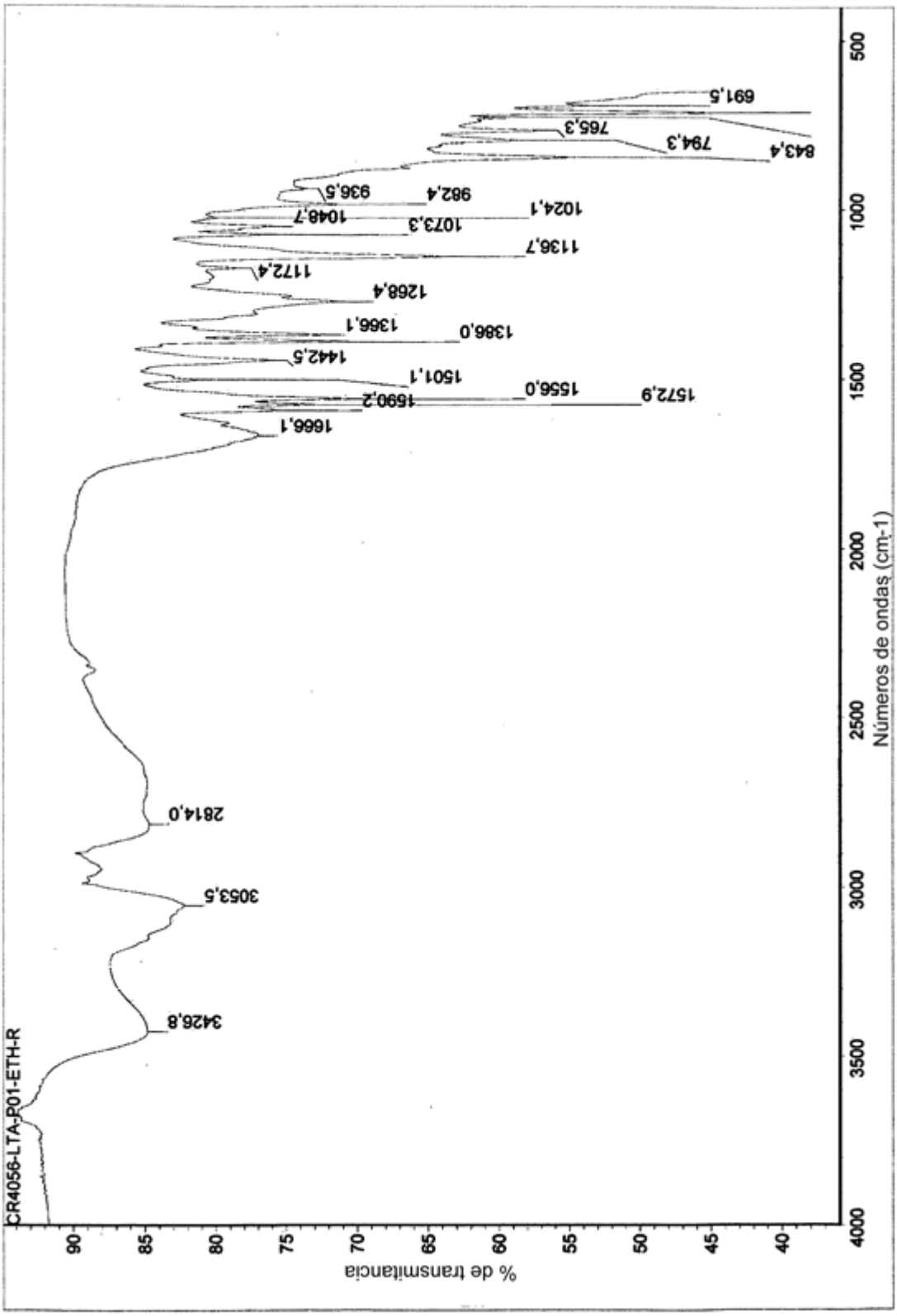


Figura 33: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, FT-IR



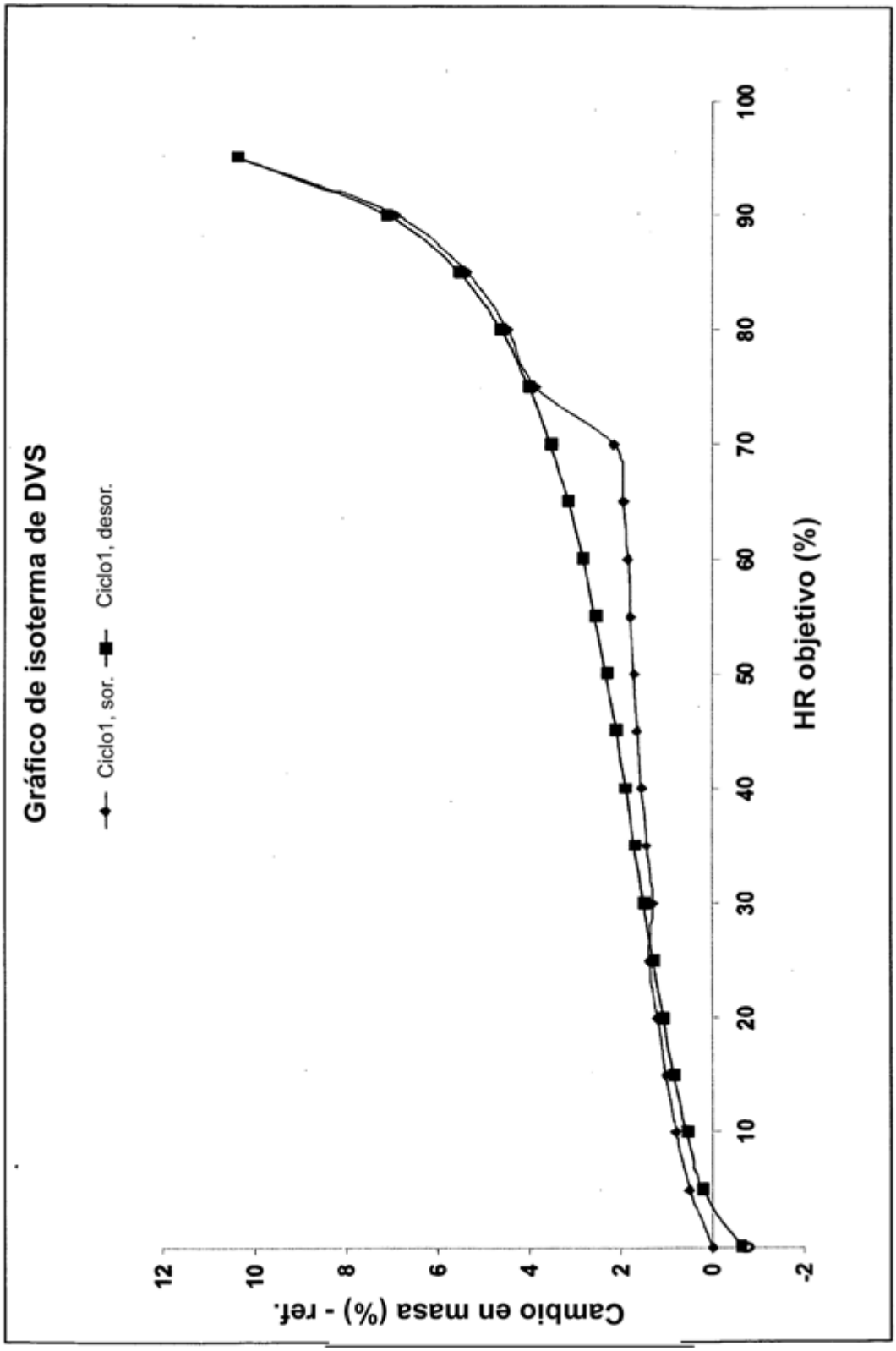


Figura 34: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina dihidratada, forma A, DVS

Figura 35: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tetrahidratada, forma B, XRPD

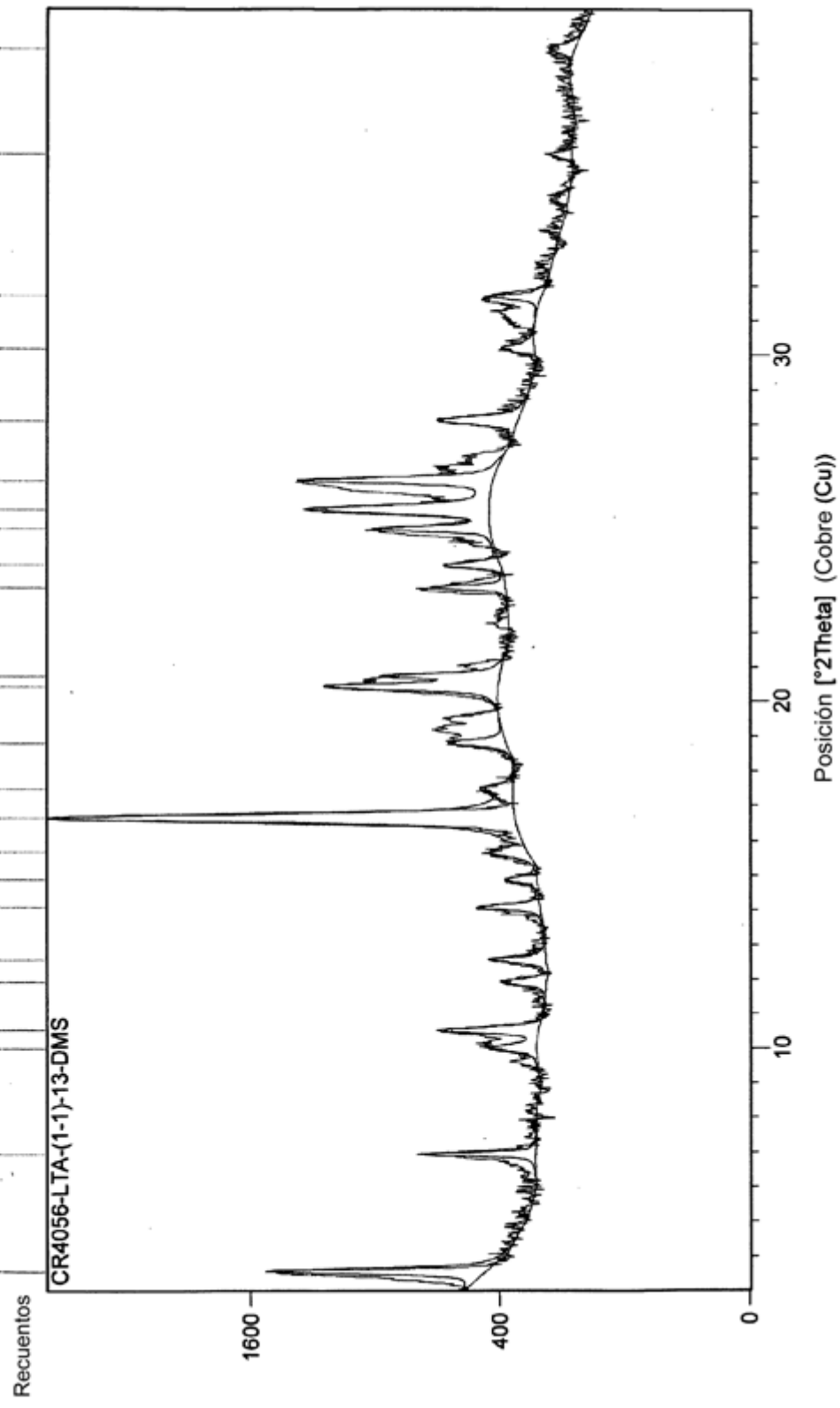


Figura 36: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tetrahidratada, forma B, DSC

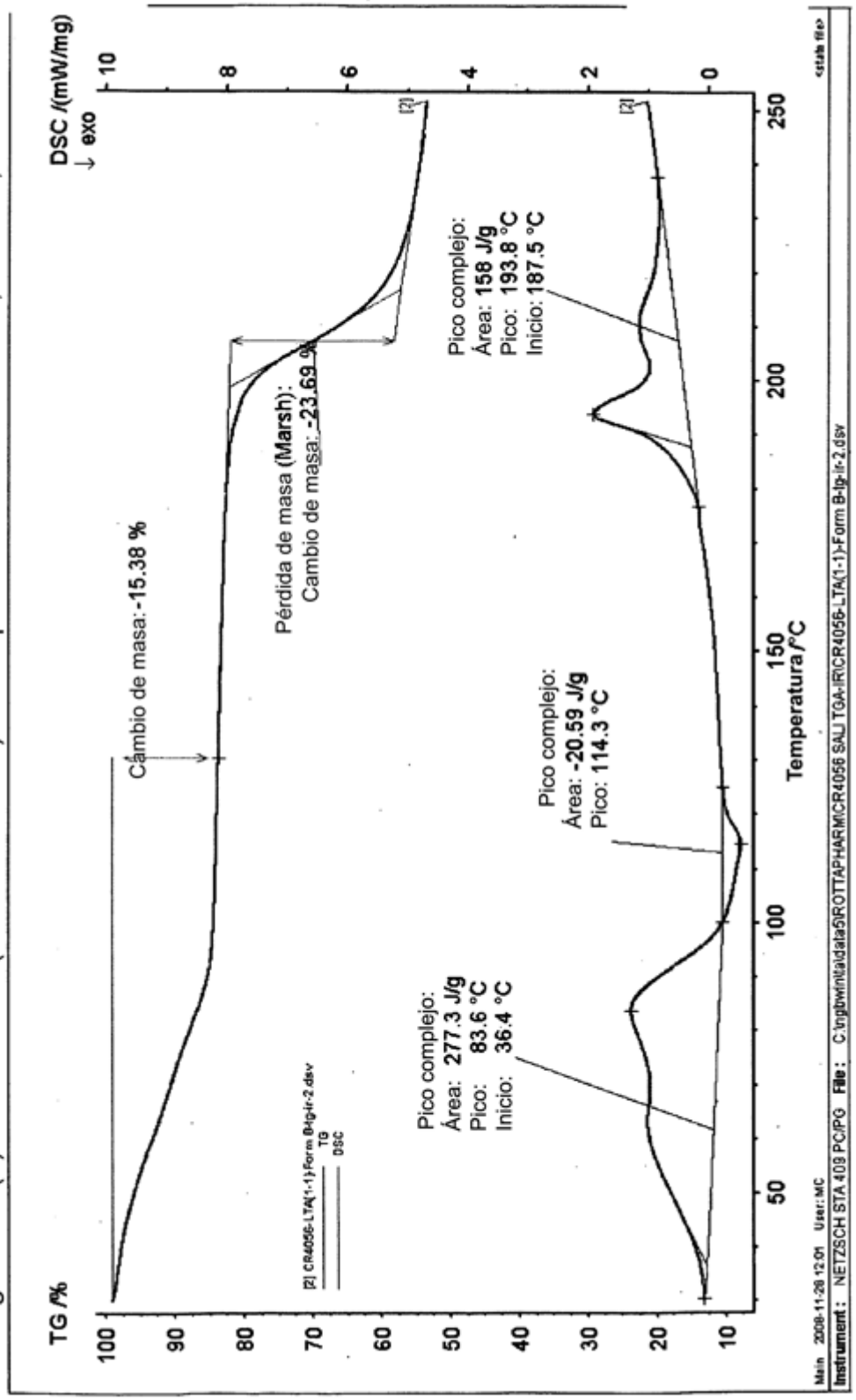


Figura 37: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina tetrahidratada, forma B, FT-

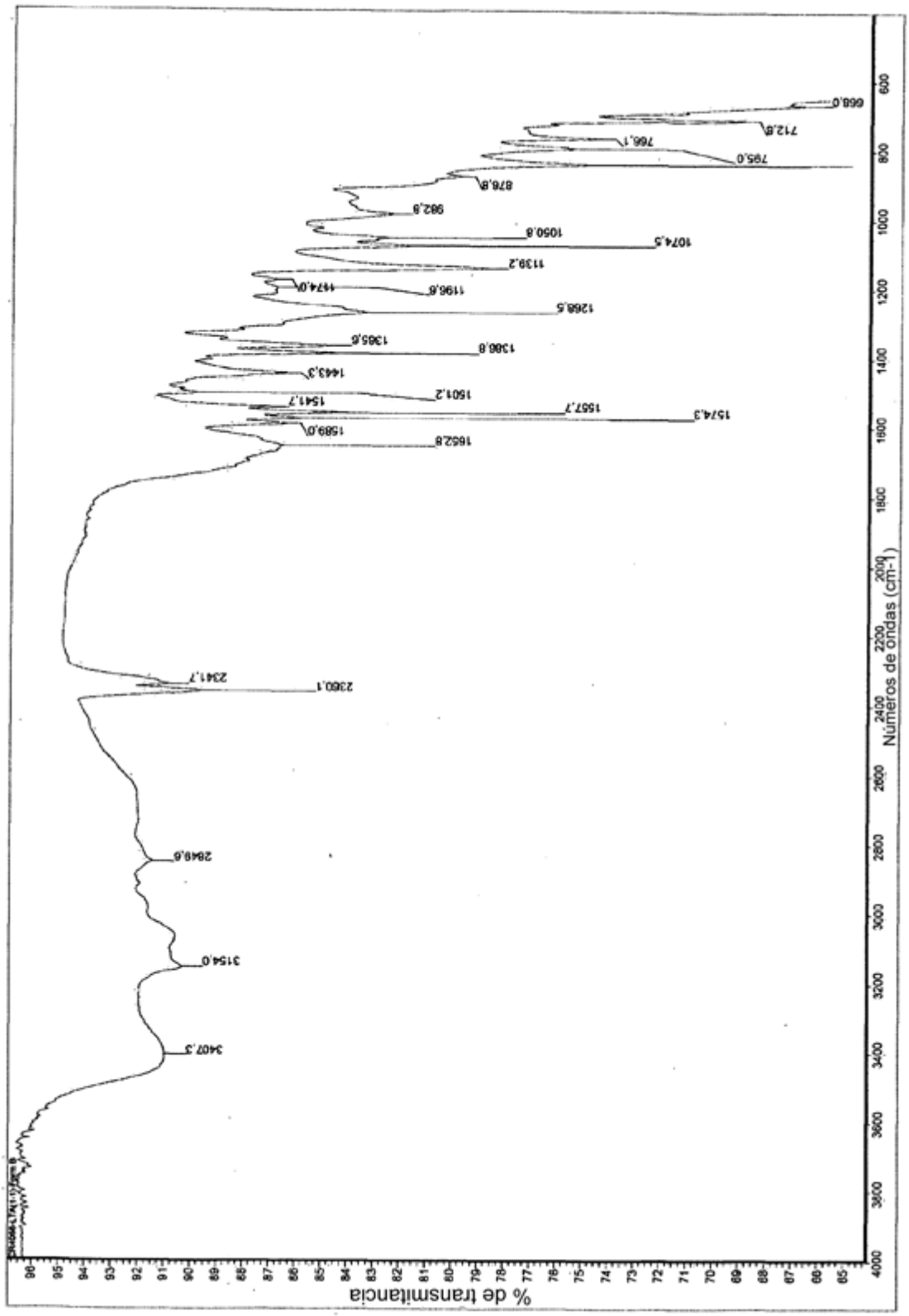


Figura 38: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma C, XRPD

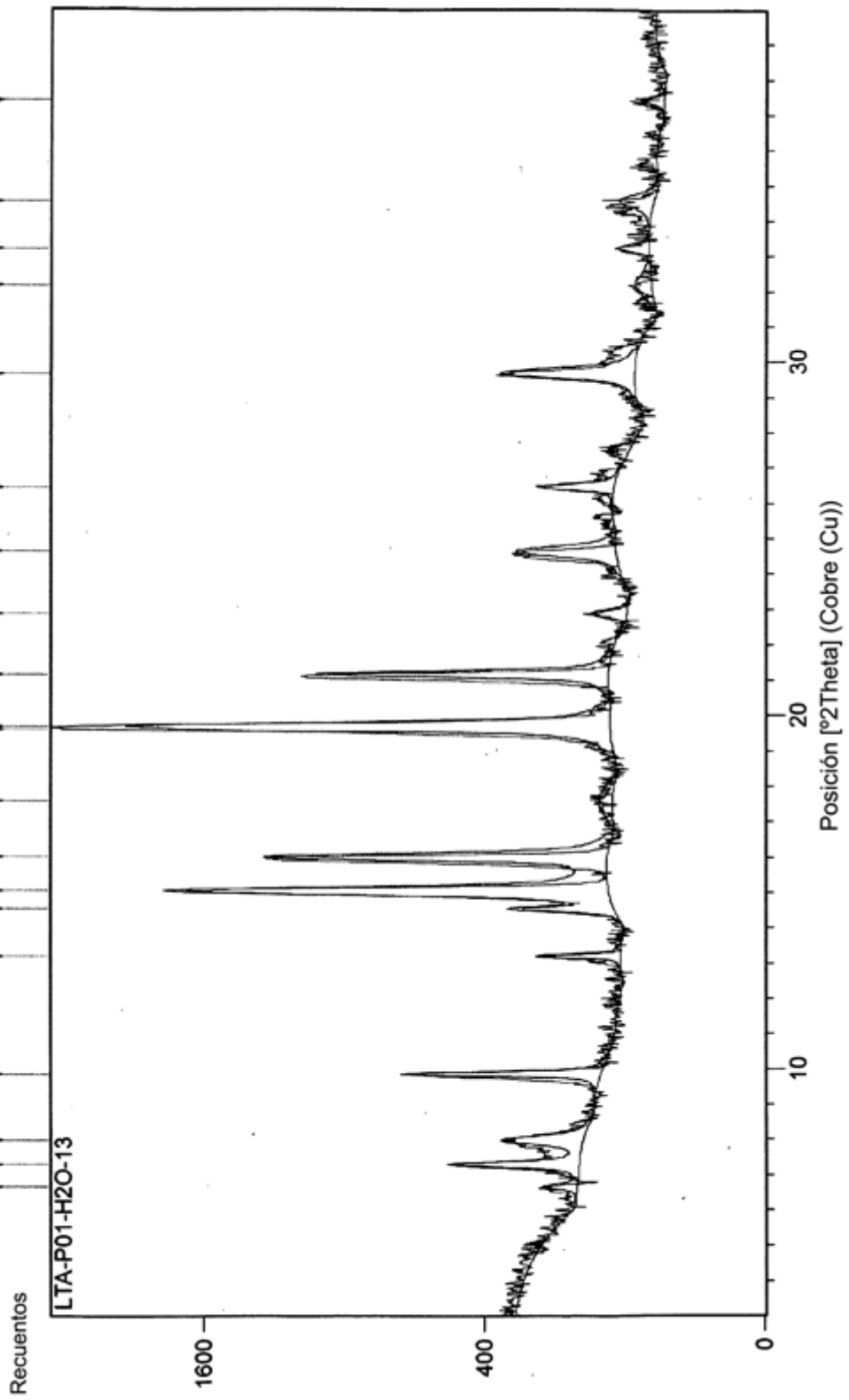


Figura 39: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma C, DSC

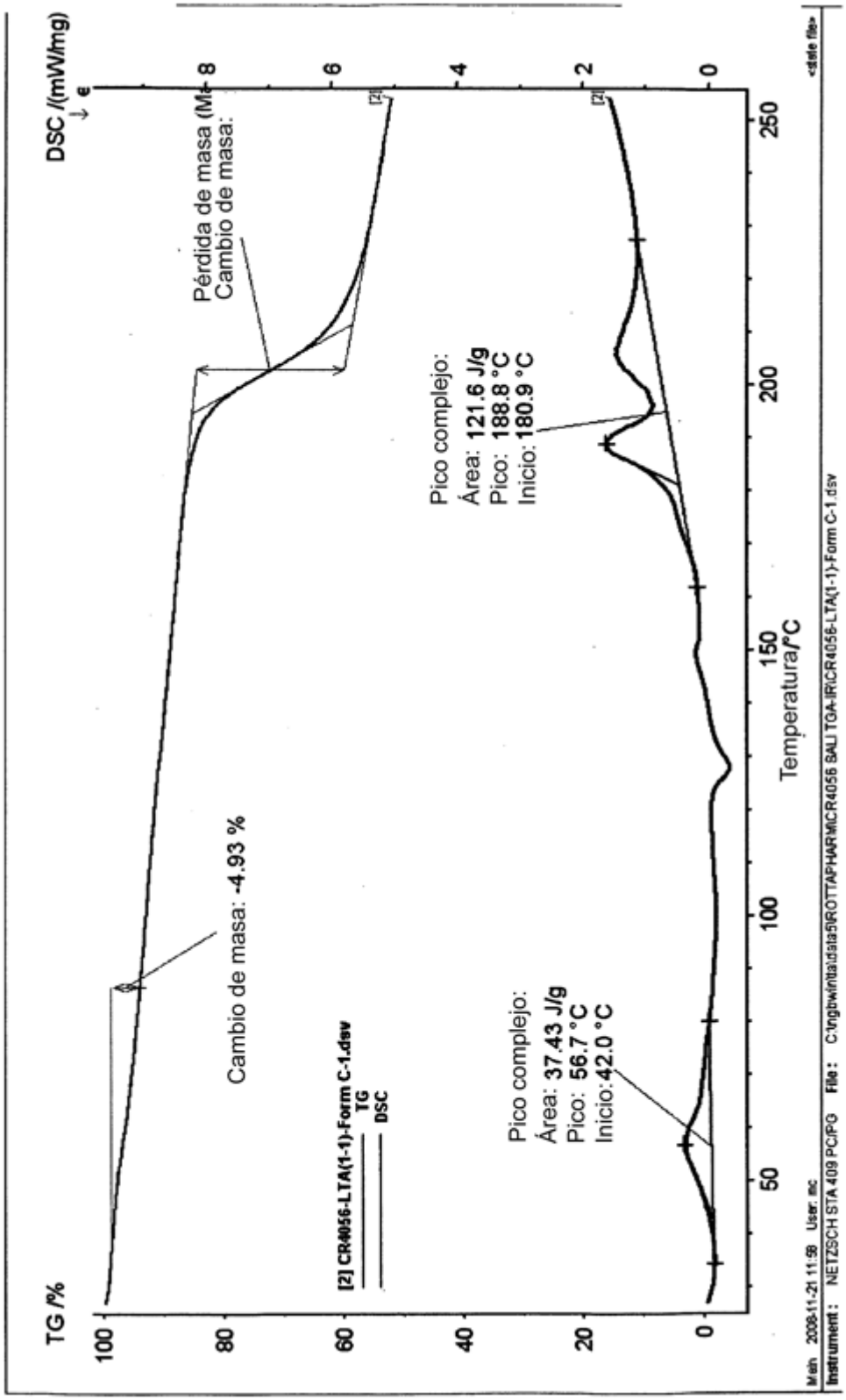


Figura 40: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina monohidratada, forma C, FT-IR

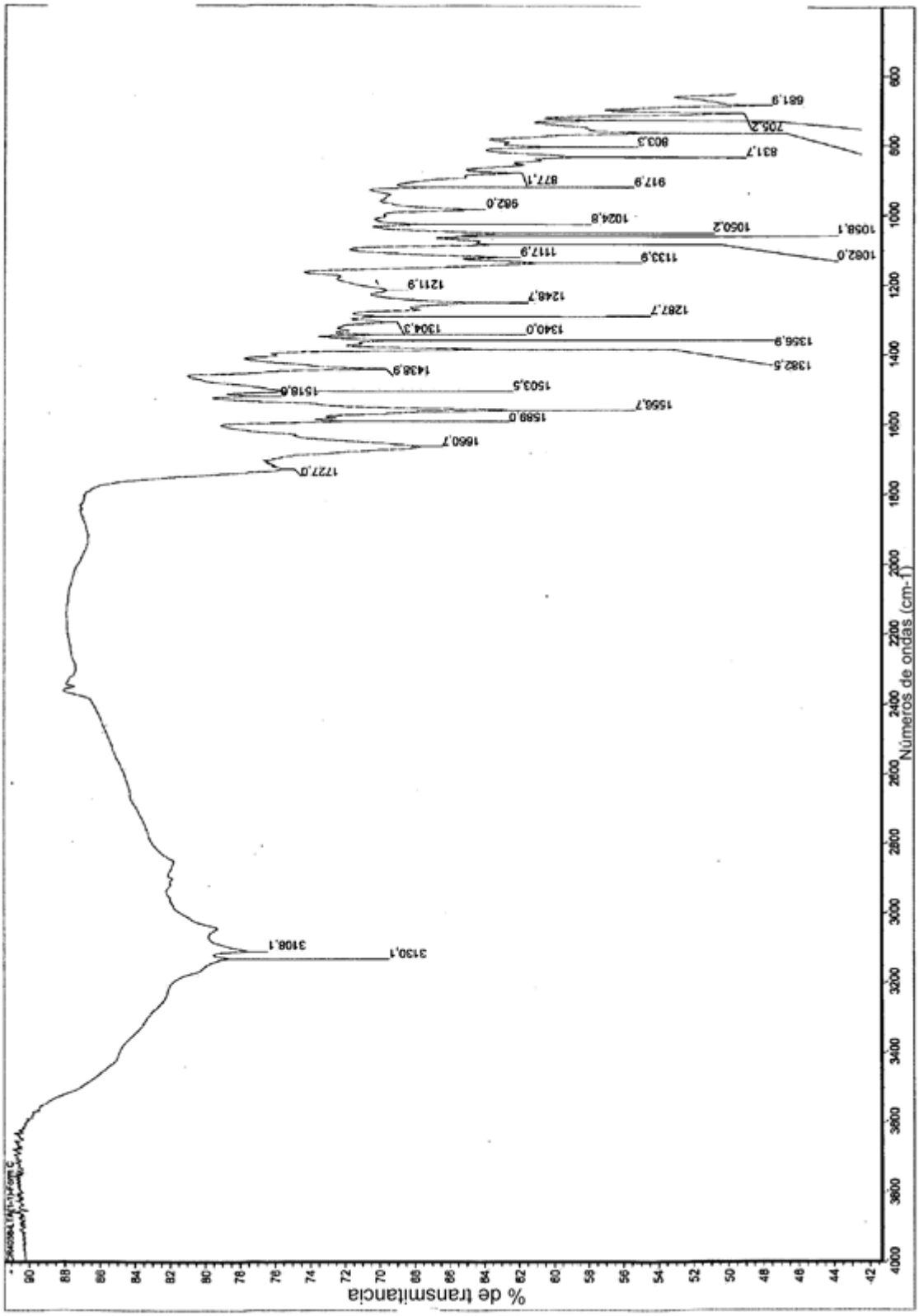


Figura 41: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma D, XRPD

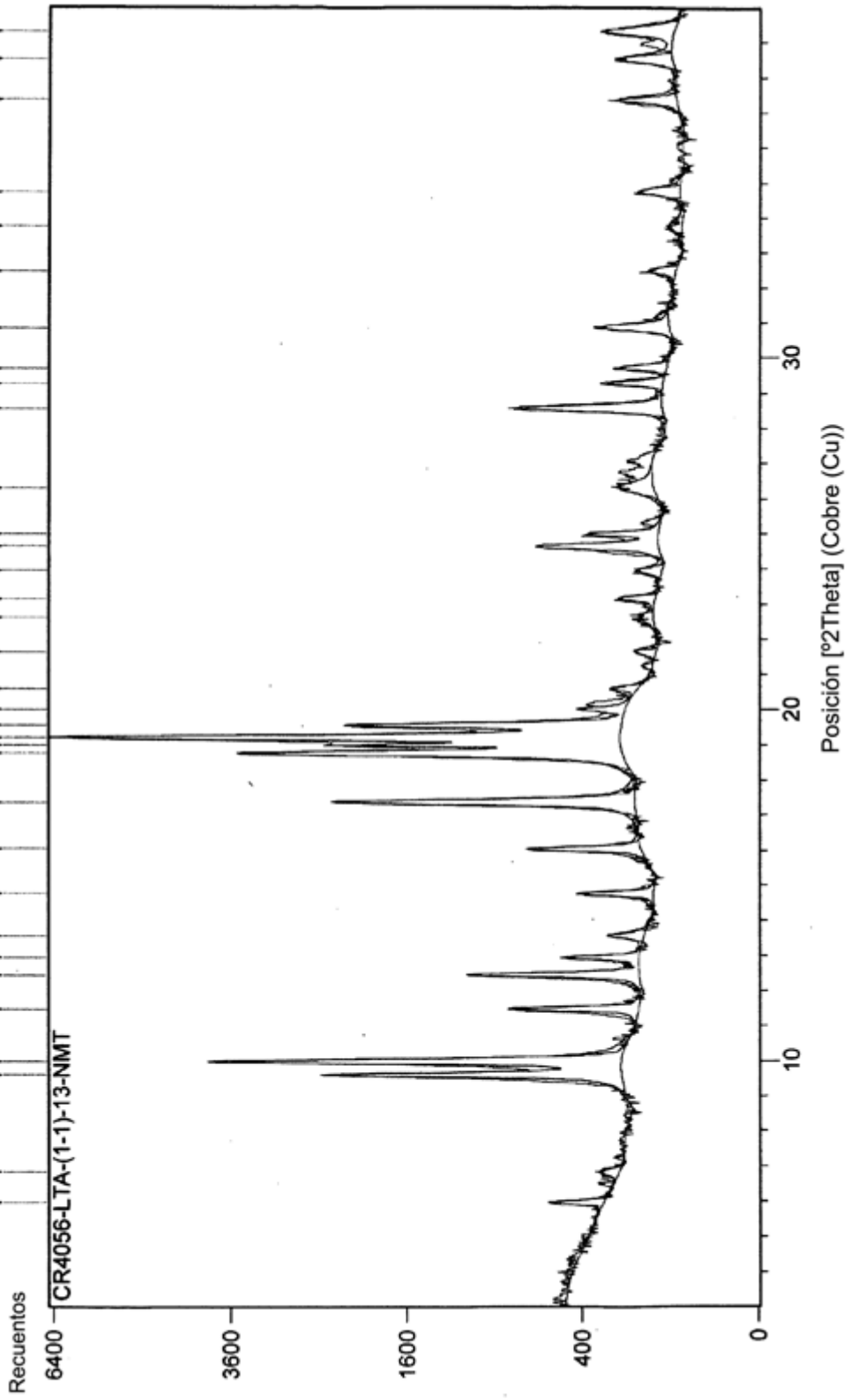


Figura 42: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma D, DSC

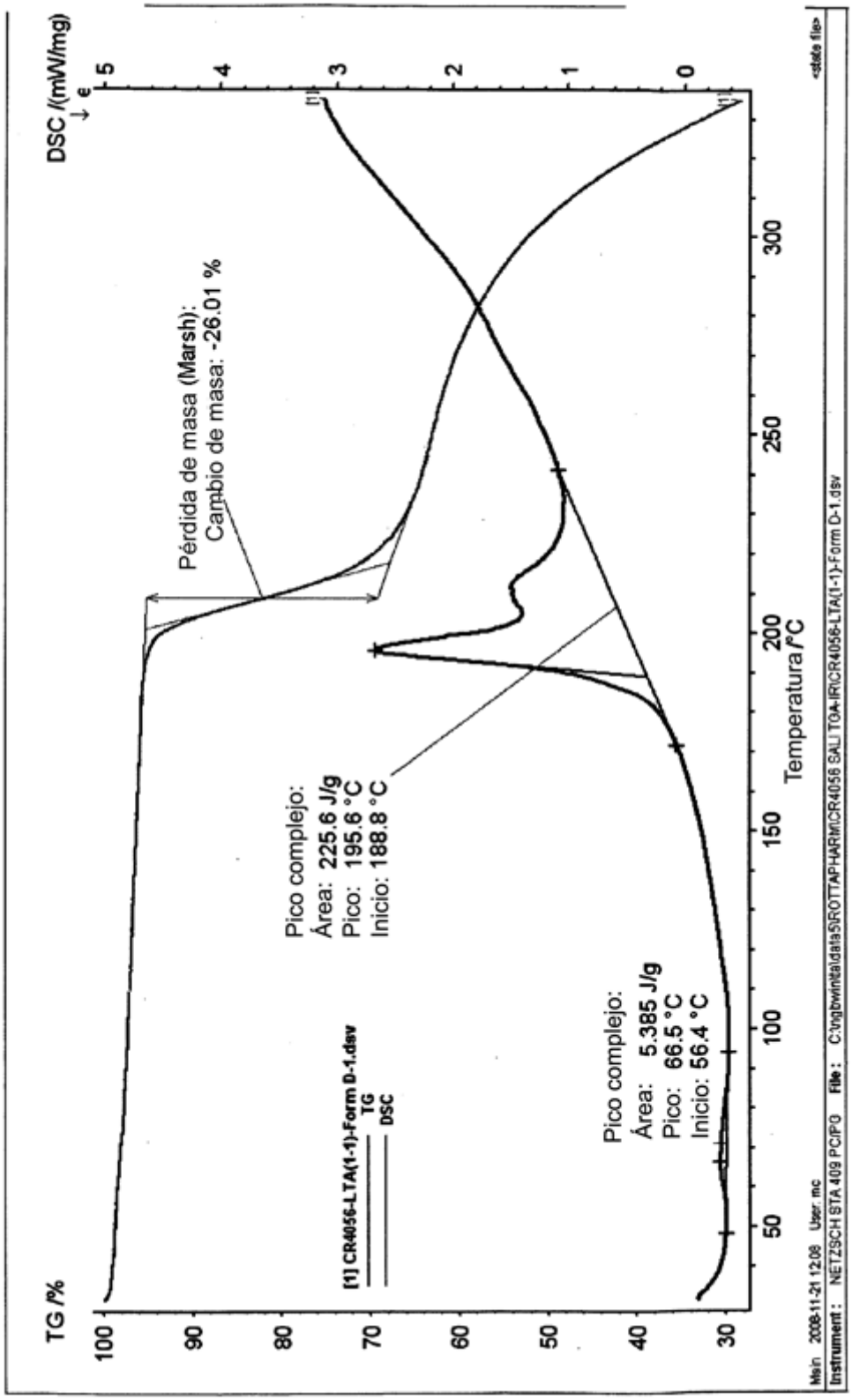


Figura 43: (L)-Tartrato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma D, FT-IR

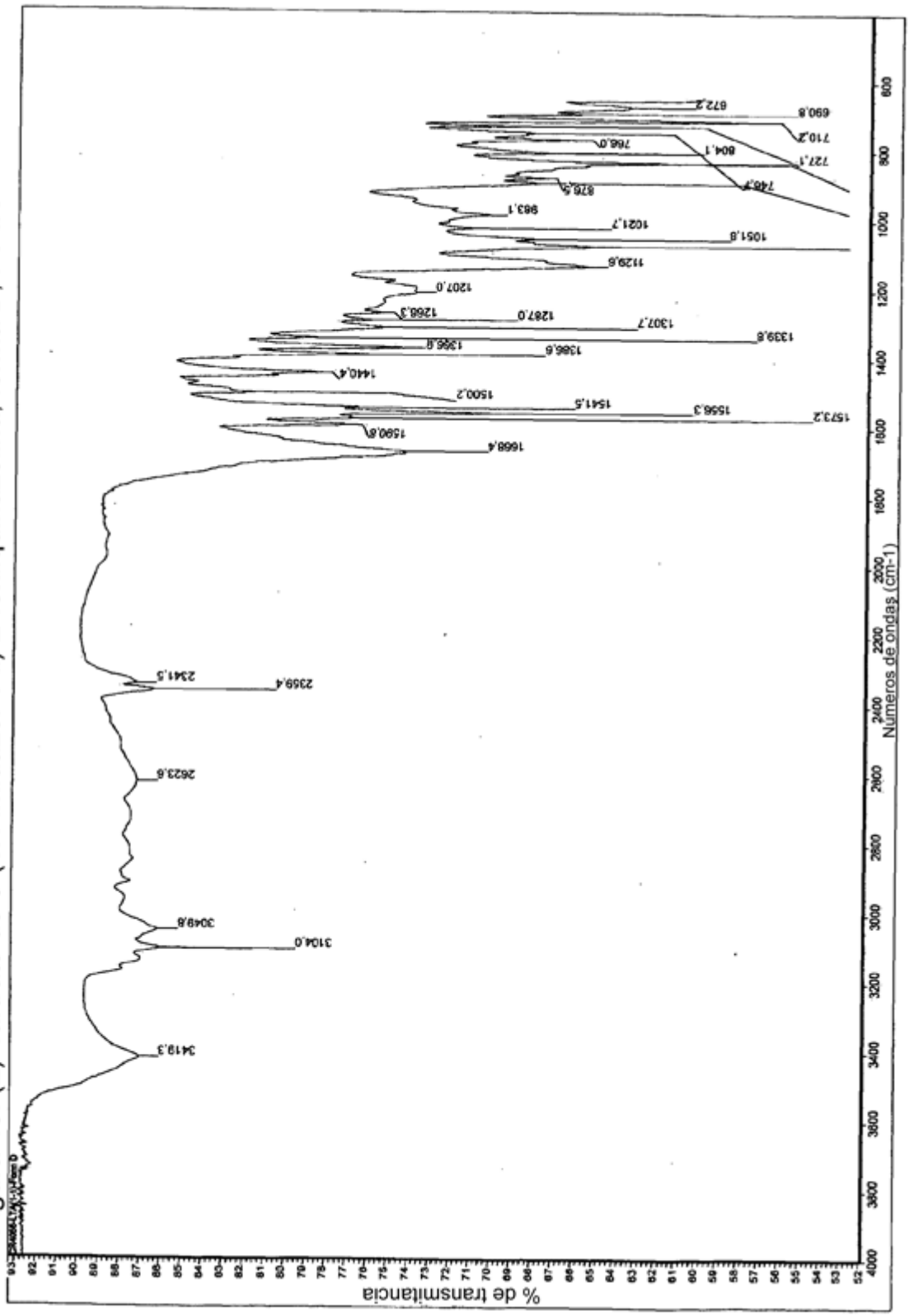
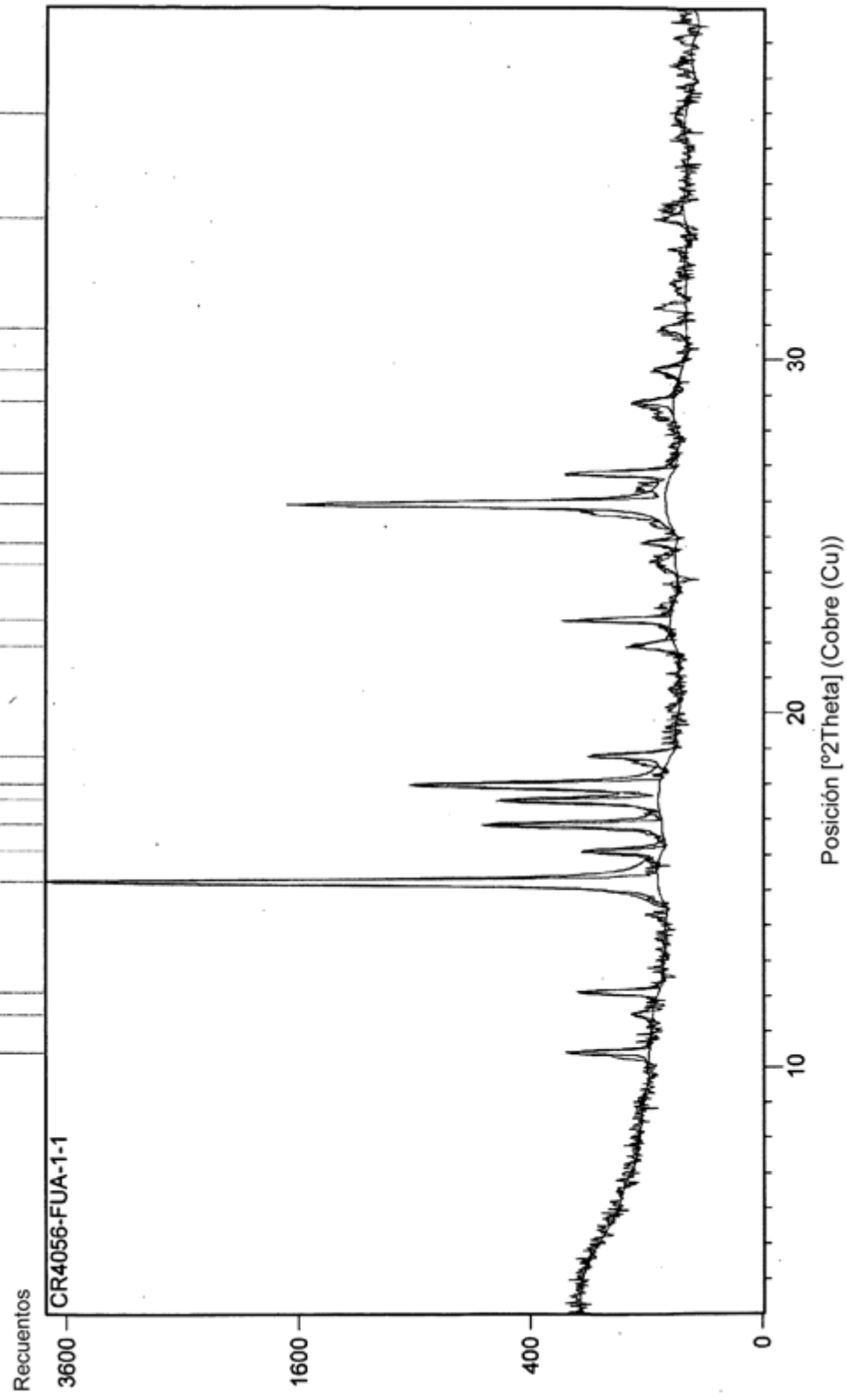


Figura 44: Fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, XRPD



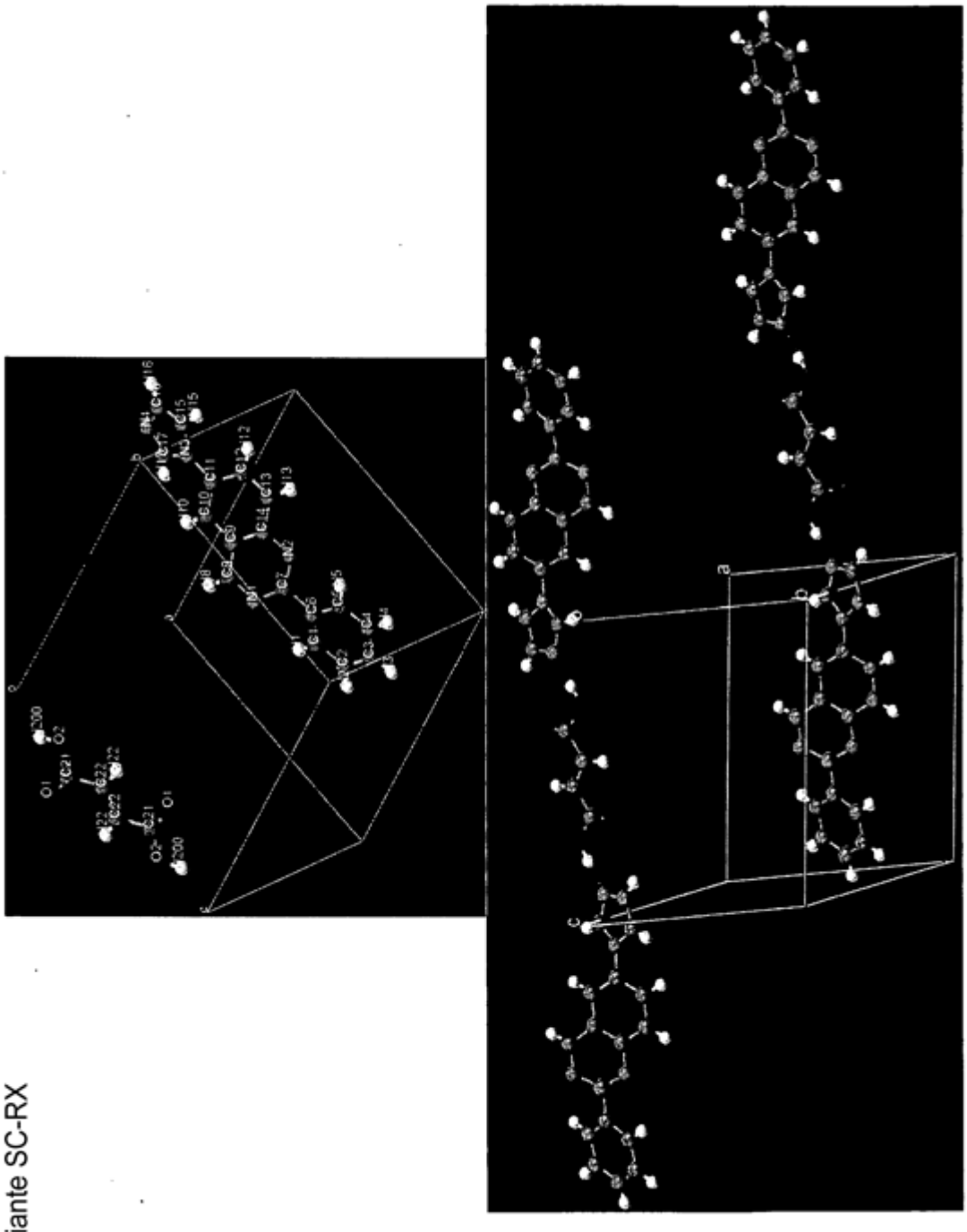


Figura 44a: Estructura tridimensional de fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, obtenida mediante SC-RX

Figura 44b: Comparación entre el difractograma de polvo calculado basándose en la estructura obtenida y el XRPD experimental

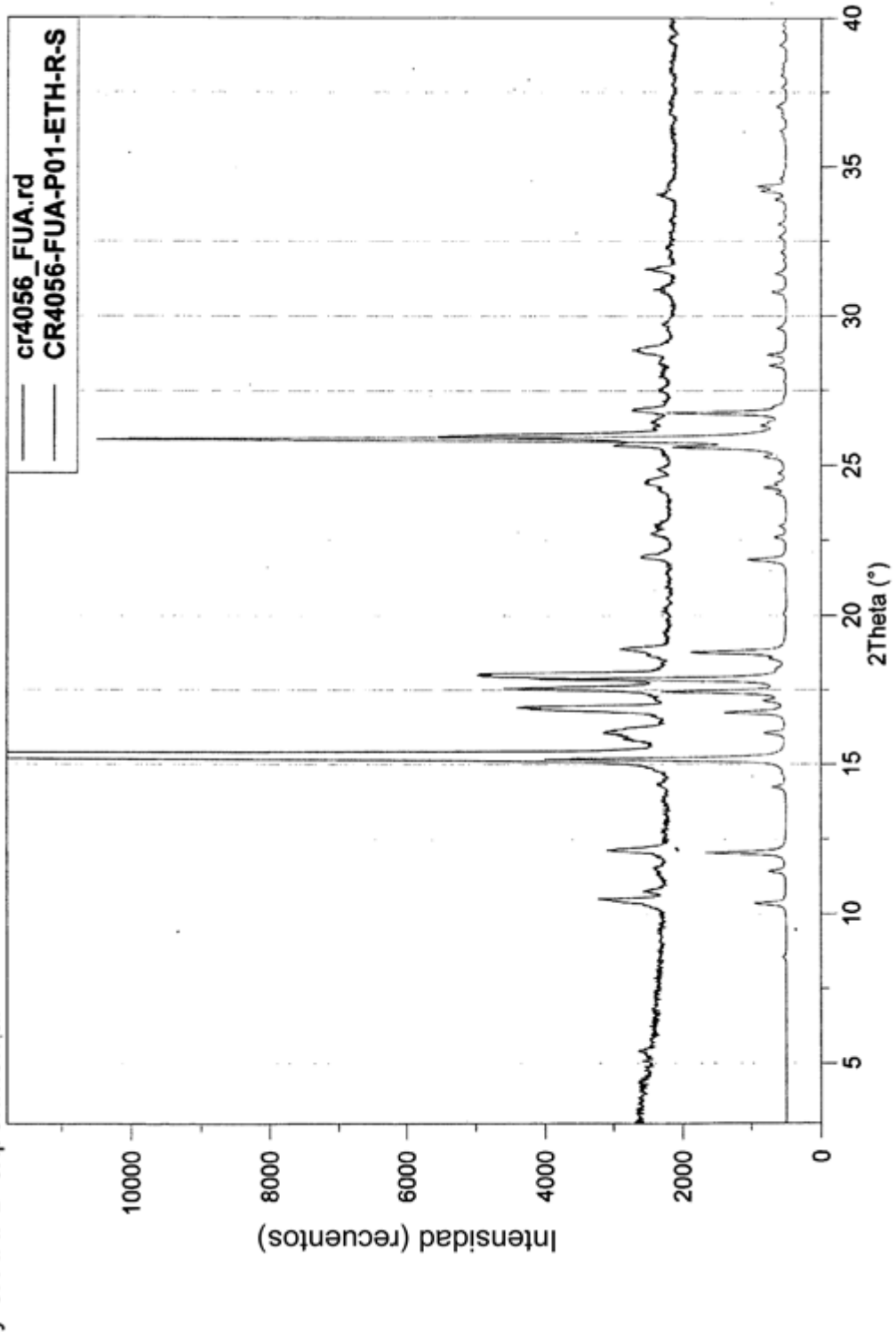


Figura 45: Fumarato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, DSC

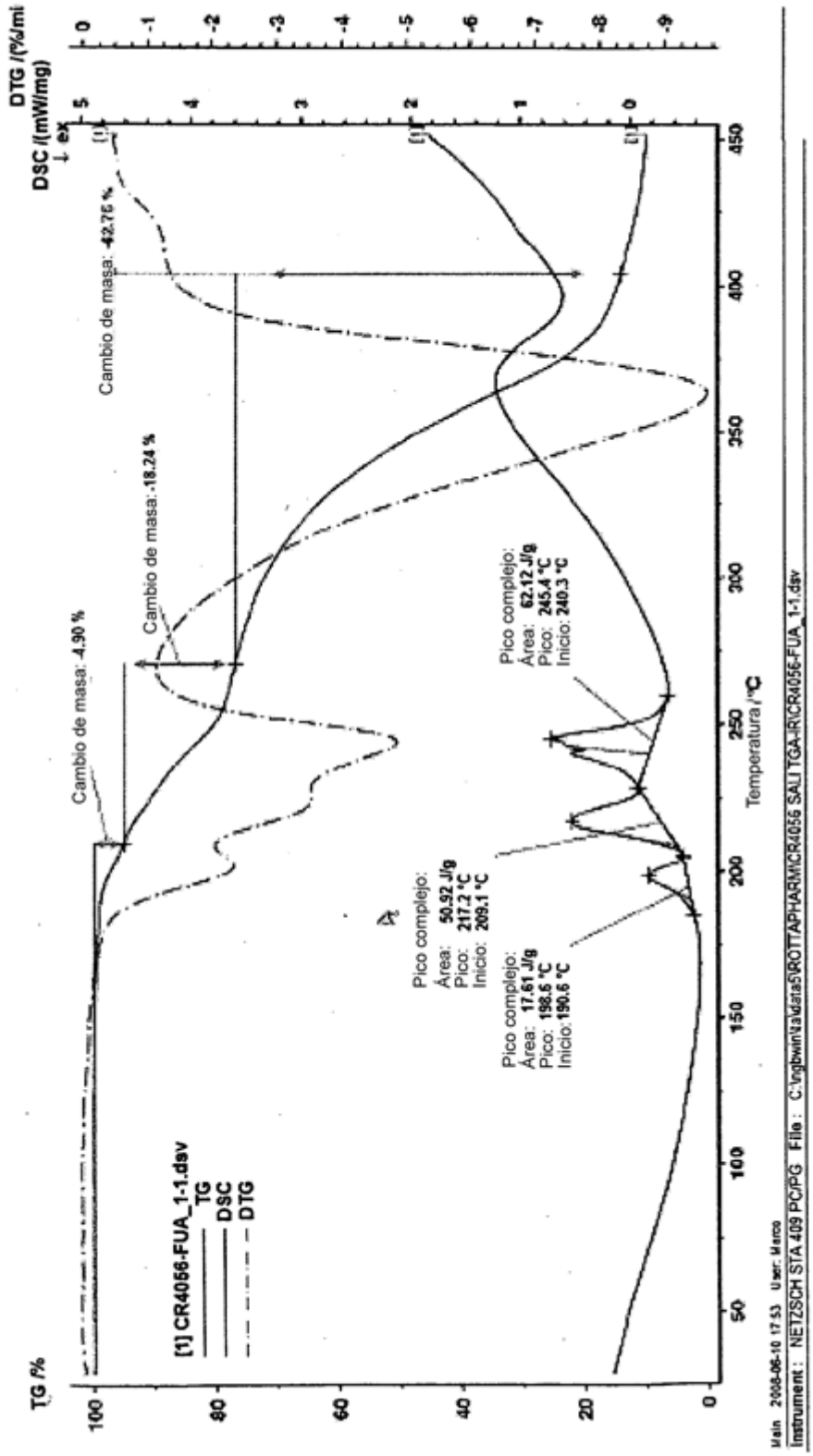
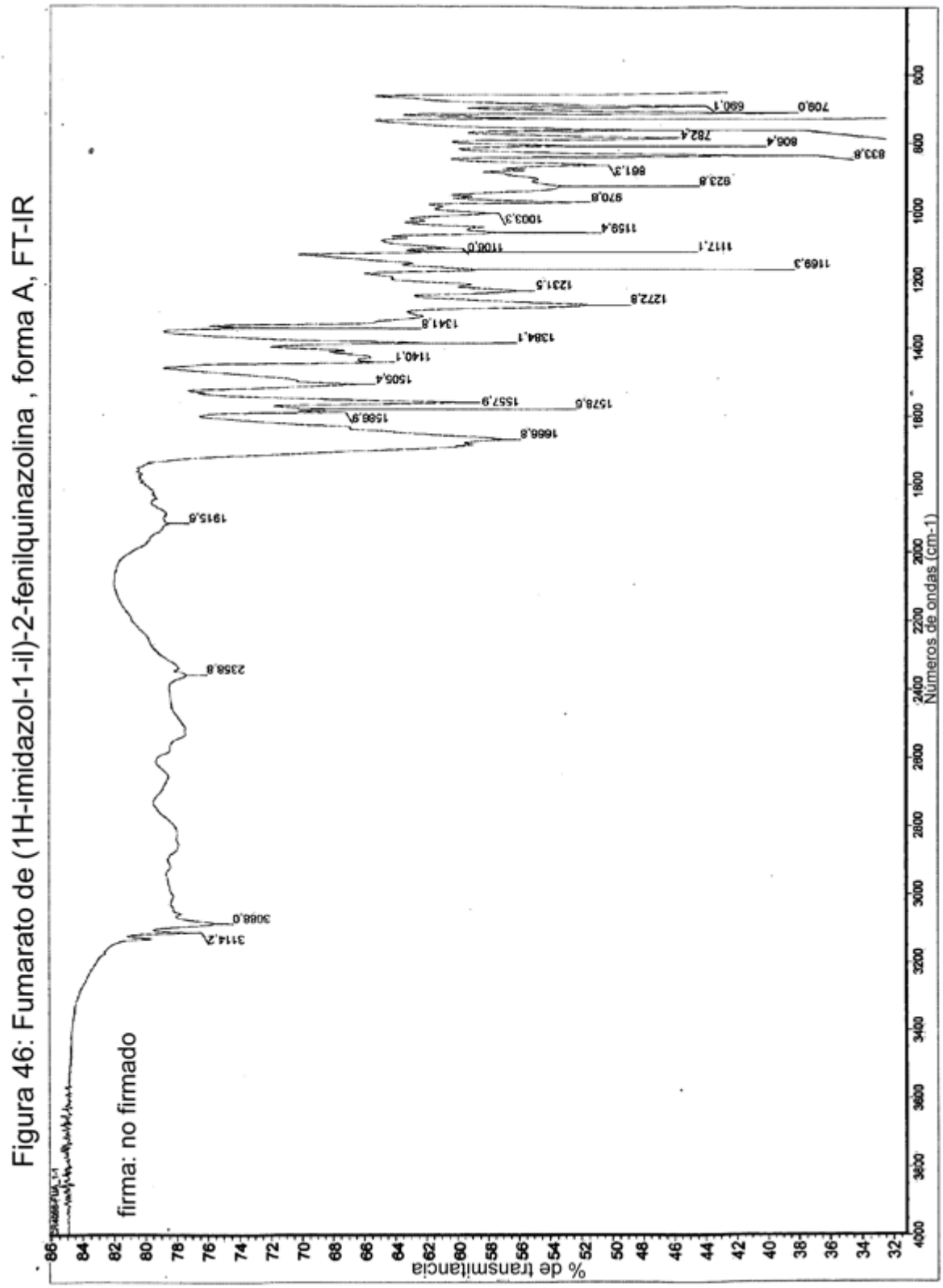


Figura 46: Fumarato de (1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina , forma A, FT-IR



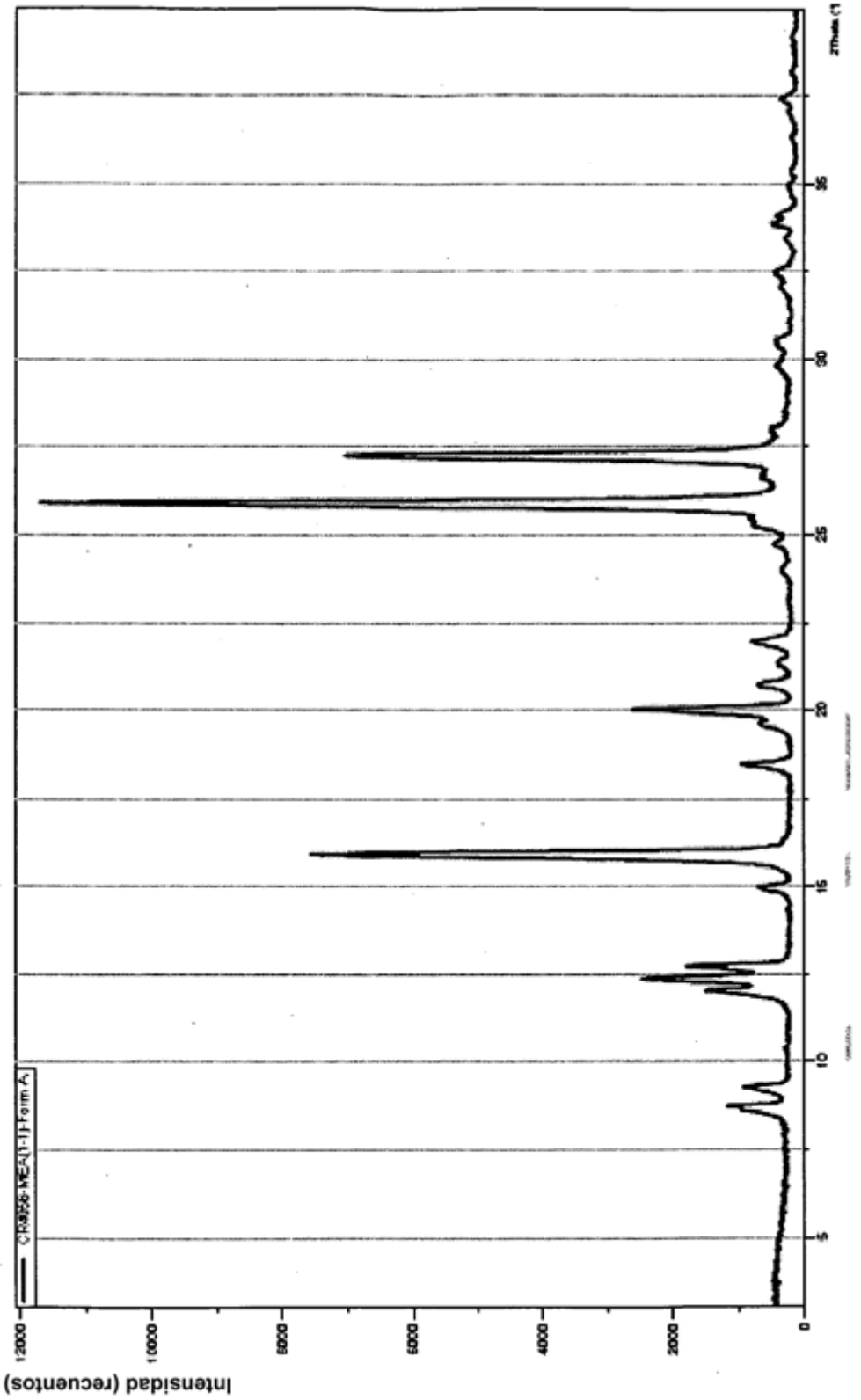


Figura 47: XRPD de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A

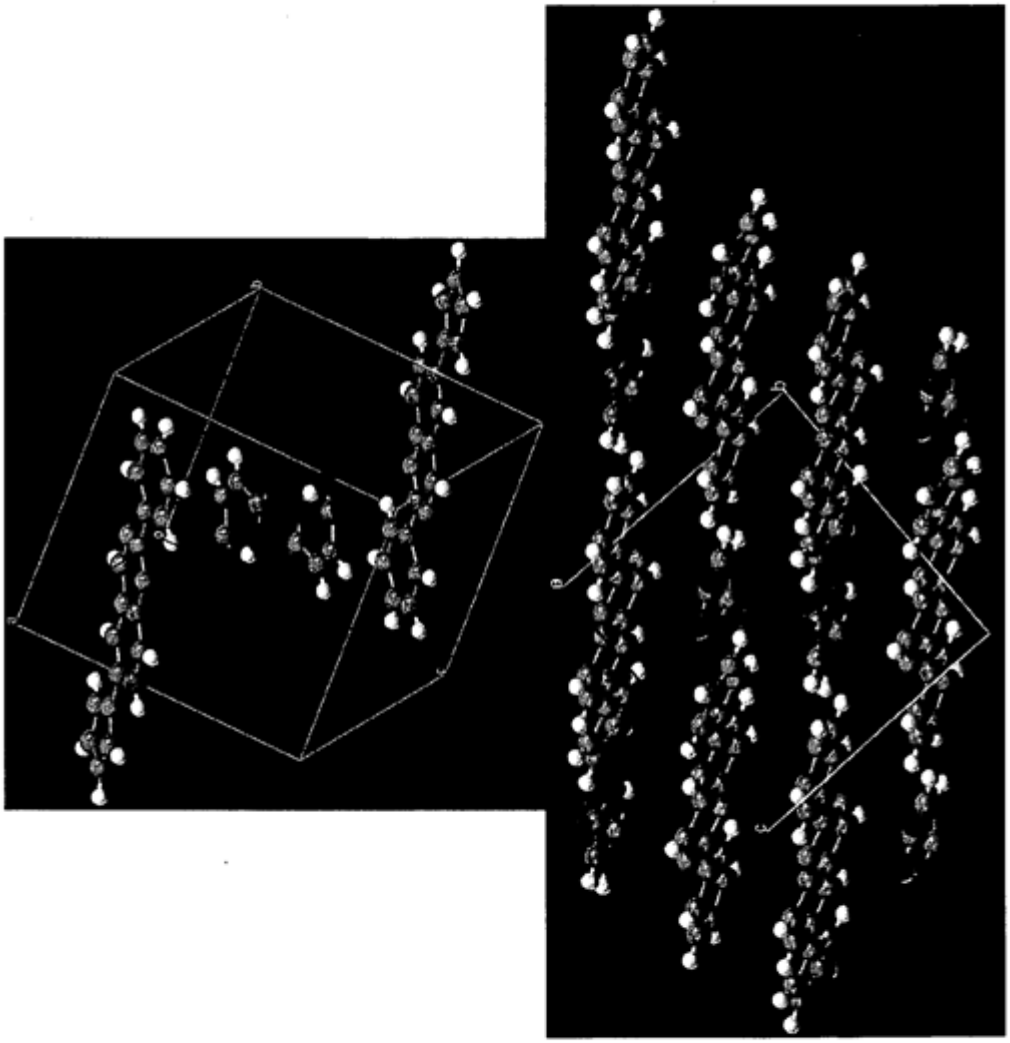


Figura 47a: Estructura tridimensional de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, obtenida mediante SC-RX

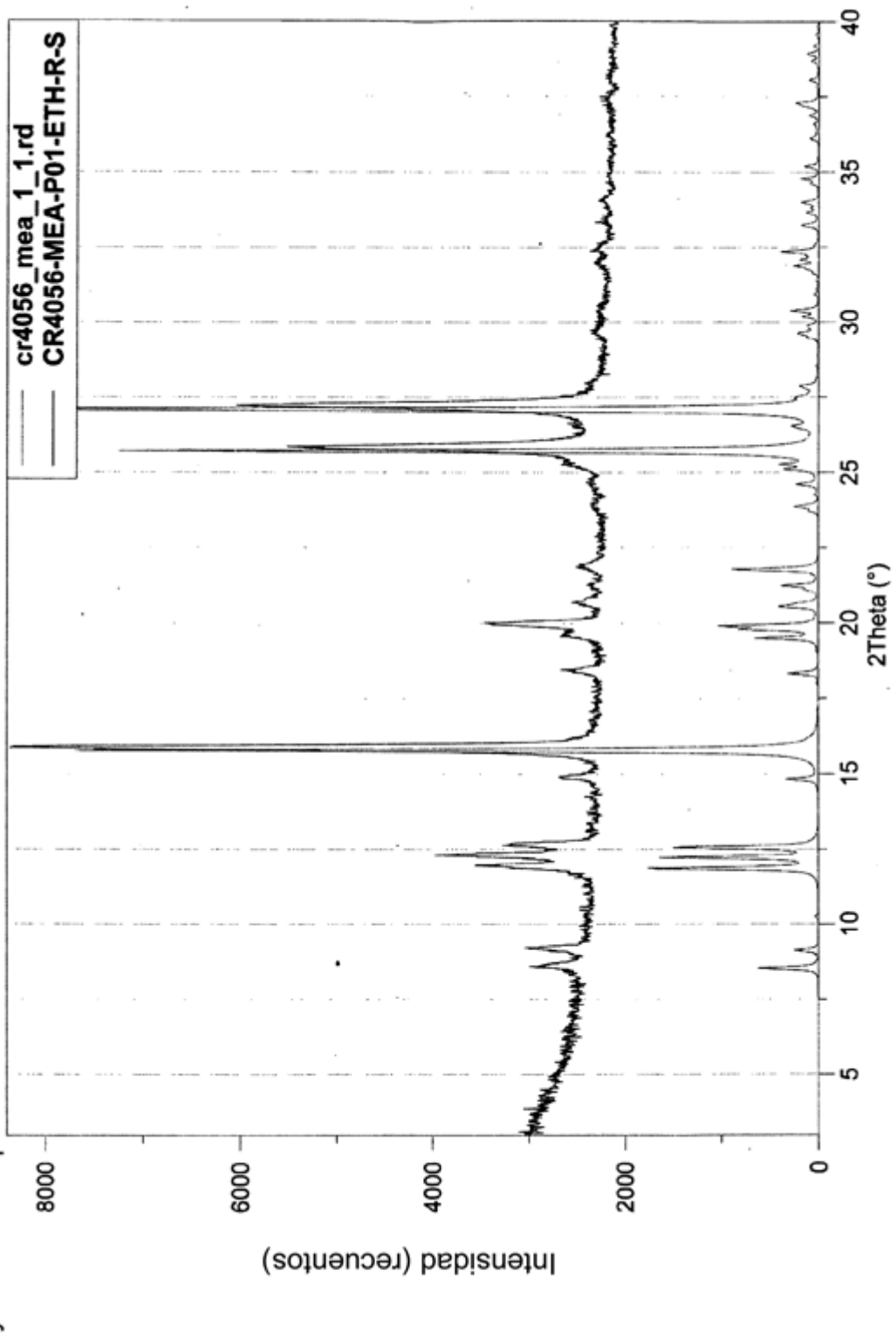


Figura 47b: Comparación entre el difractograma de polvo calculado basándose en la estructura obtenida y el XRPD experimental

Figura 48: Maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, DSC

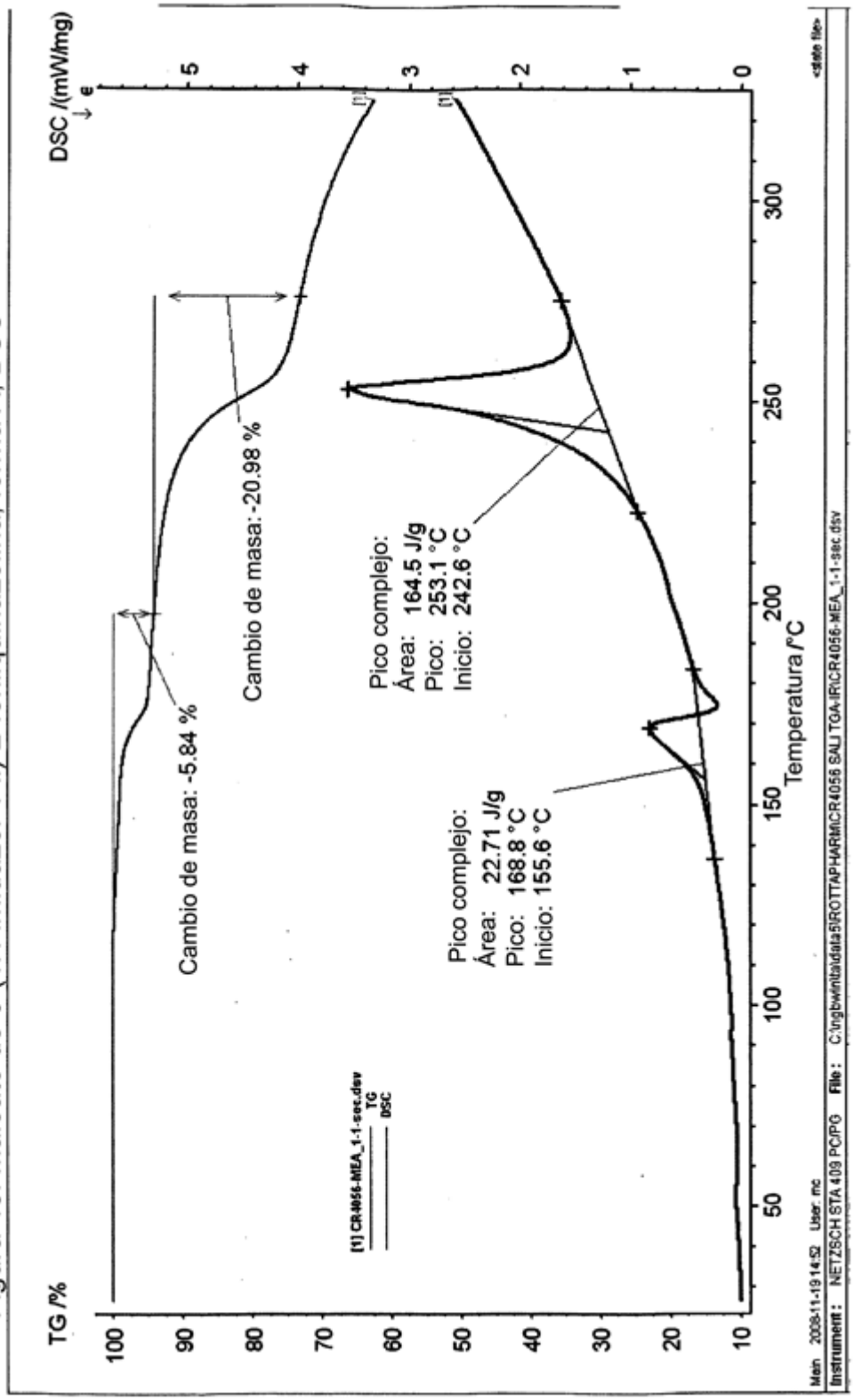
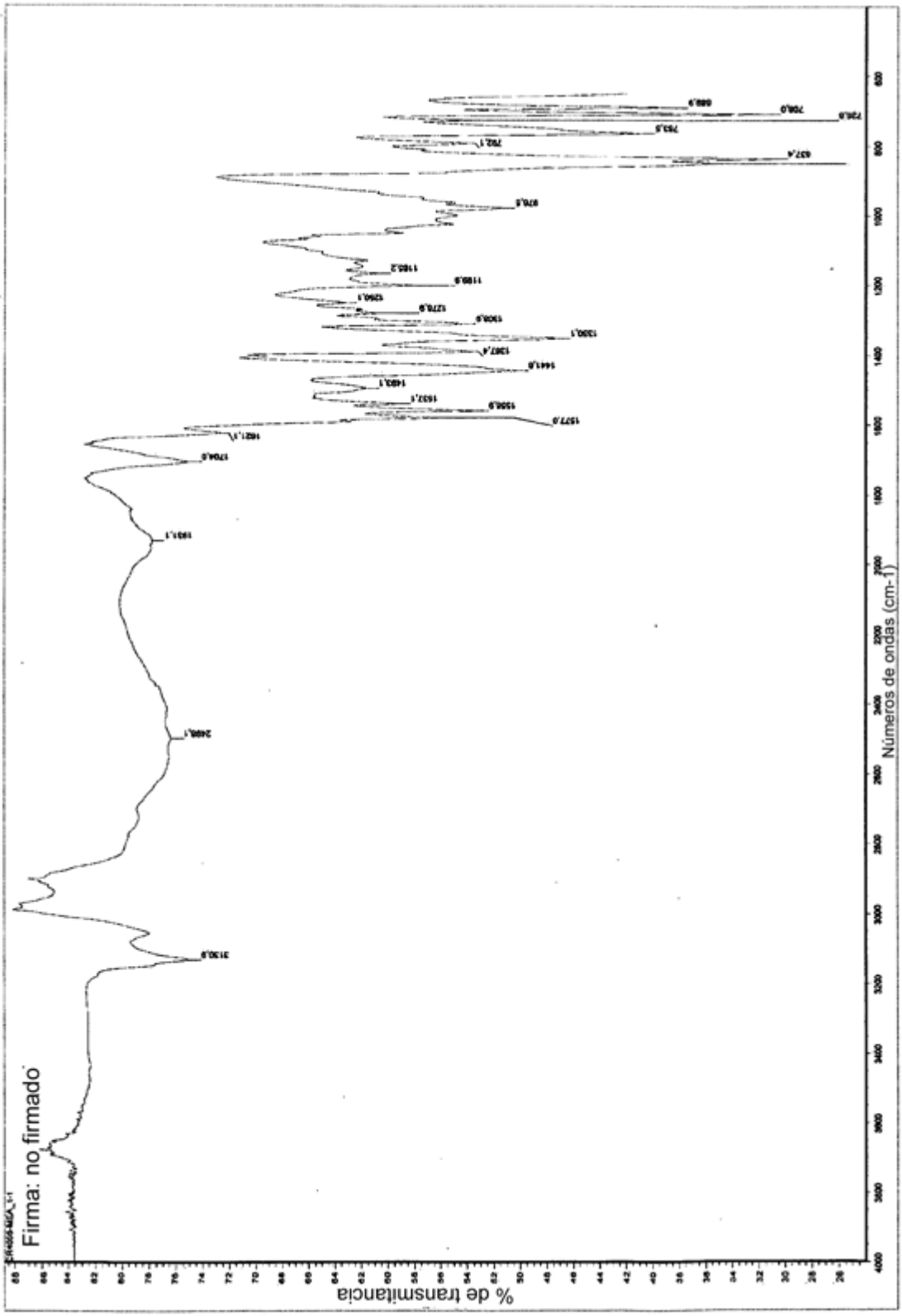


Figura 49: Maleato de de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, FT-IR



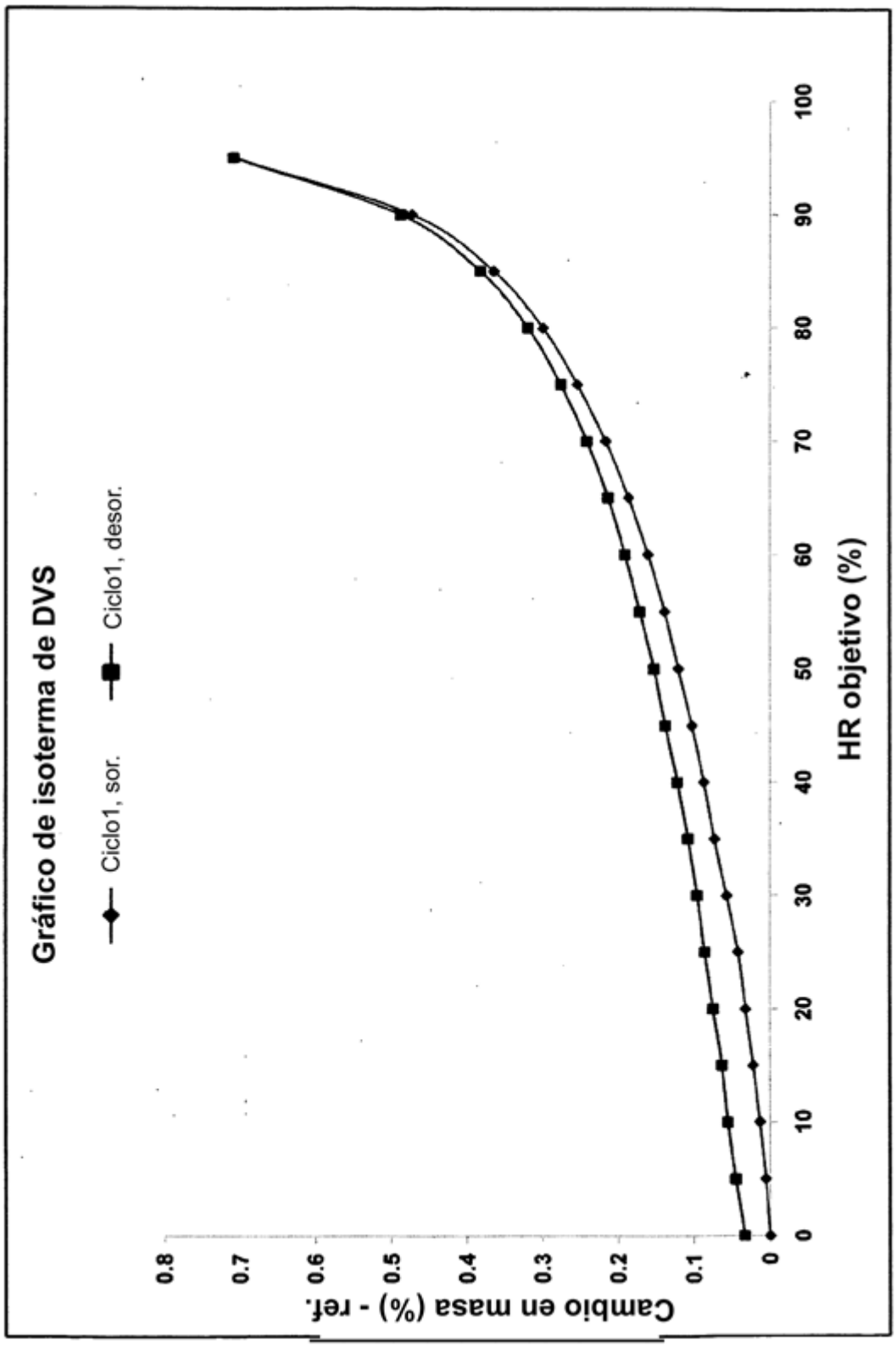


Figura 50a: Maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, DVS

Figura 50b: Maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, DVS

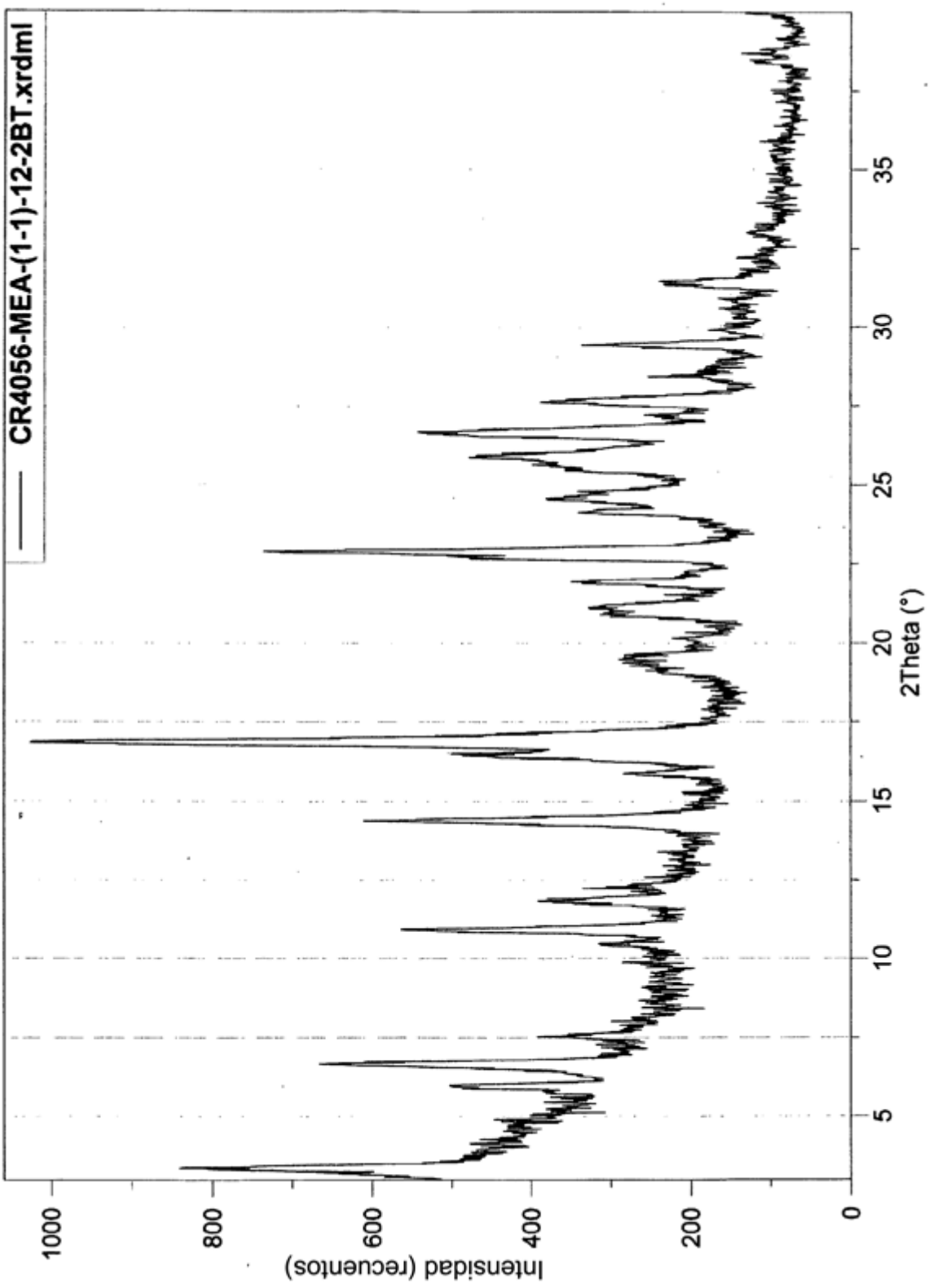


Figura 51a: Mezcla de formas A y B de maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina obtenida a partir de isopropanol/agua

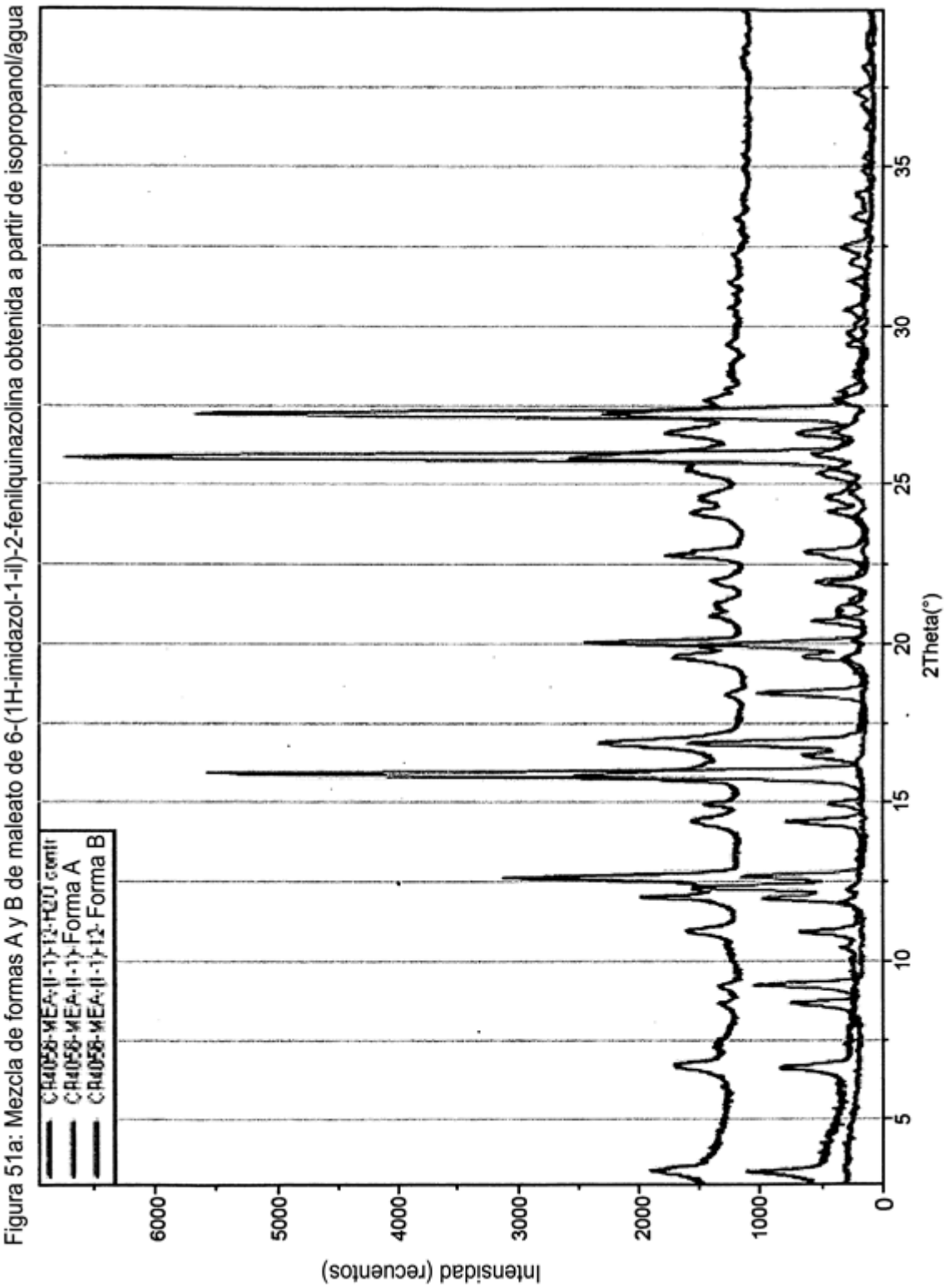


Figura 51b: Maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma B, DSC

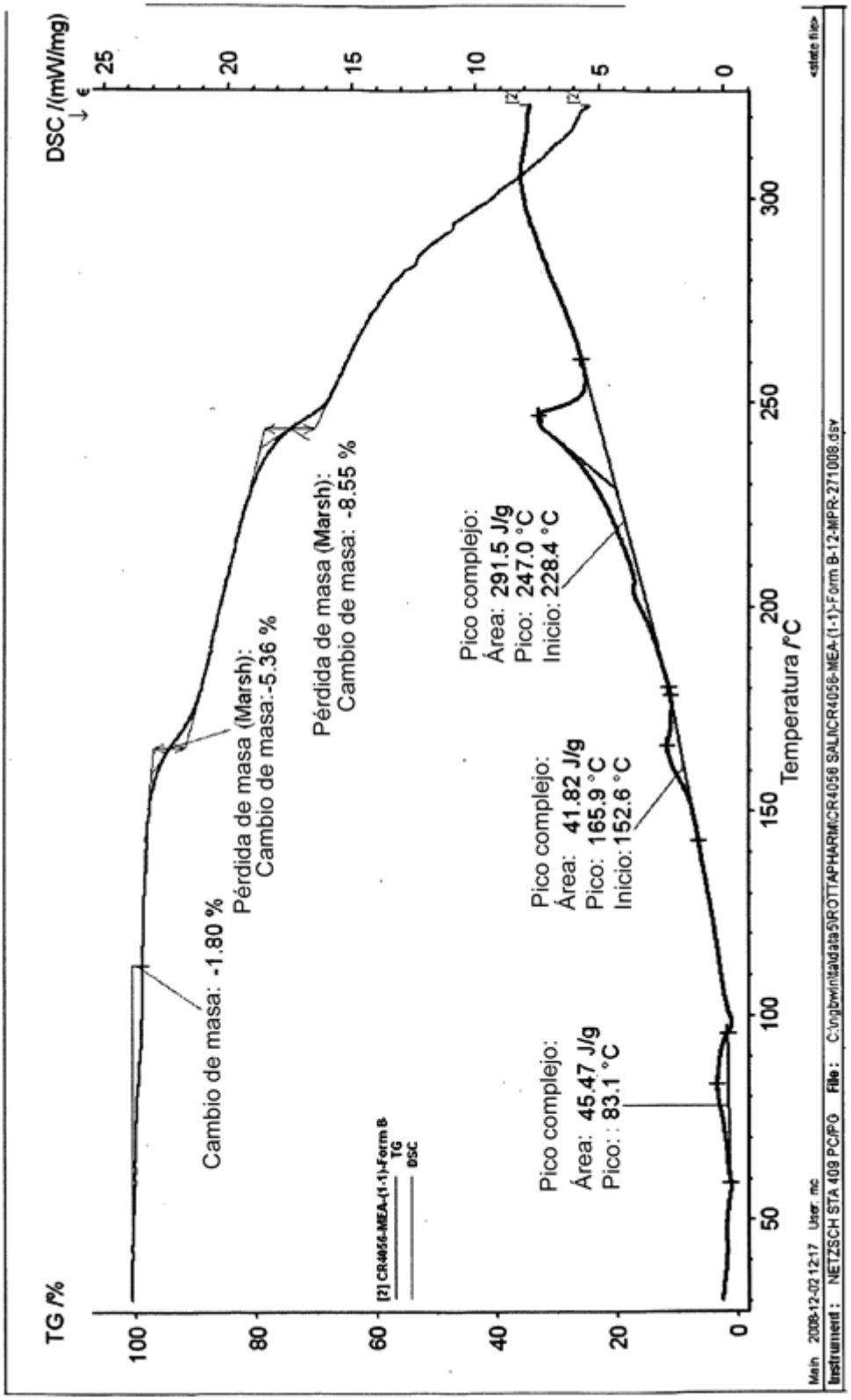


Figura 52: Maleato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma B, FT-IR

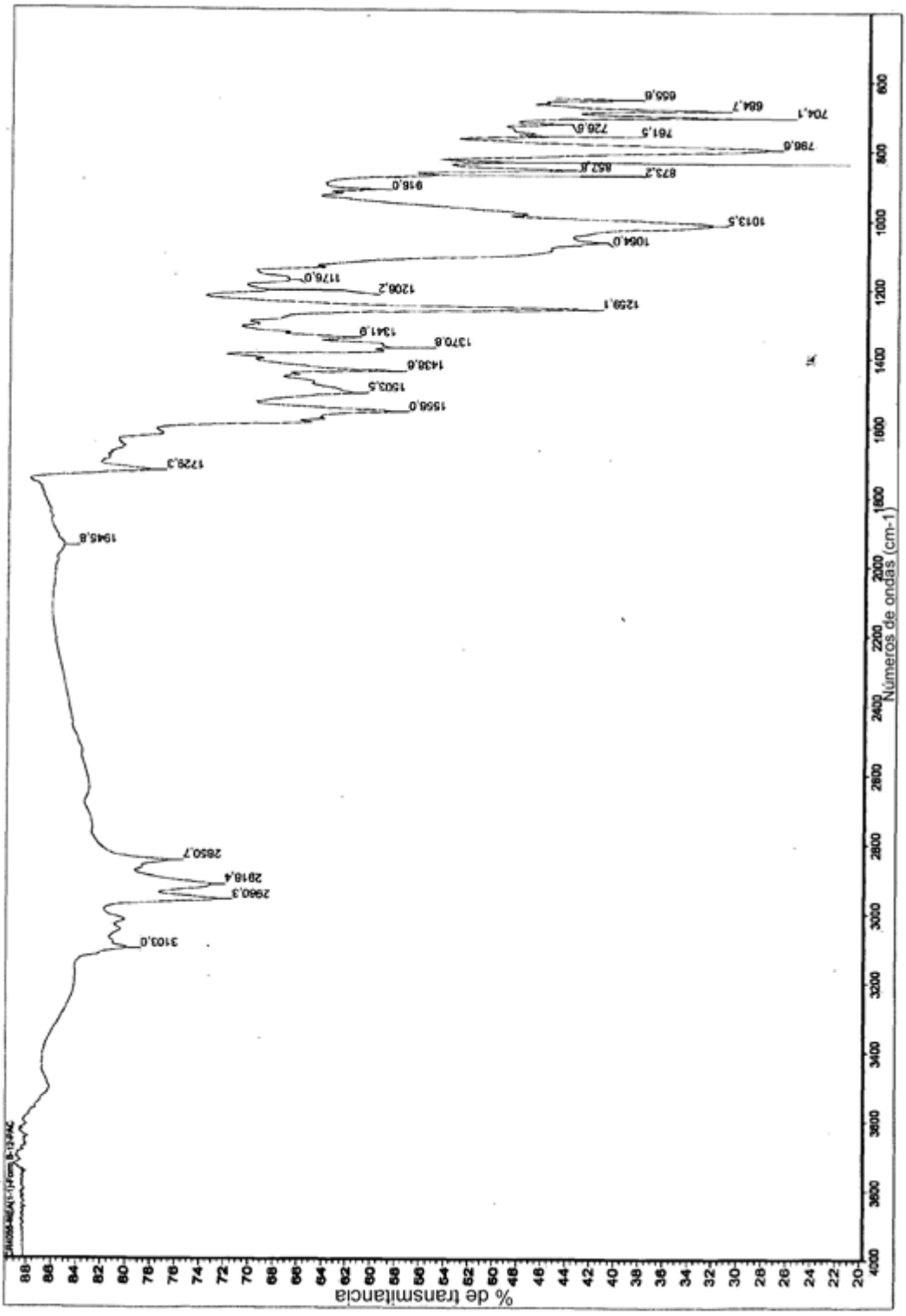


Figura 53: Fosfato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, XRPD

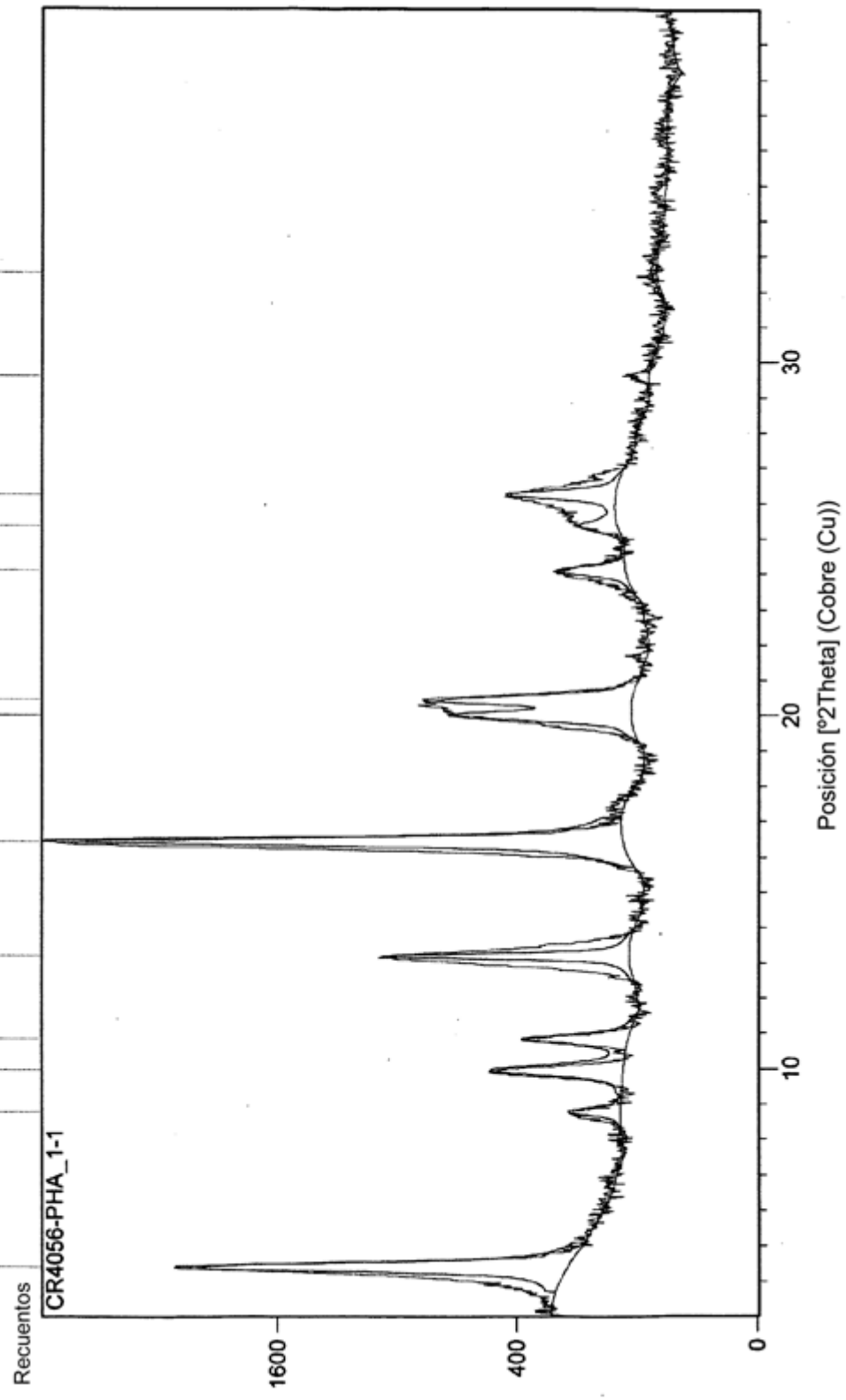


Figura 54: Oxalato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, XRPD

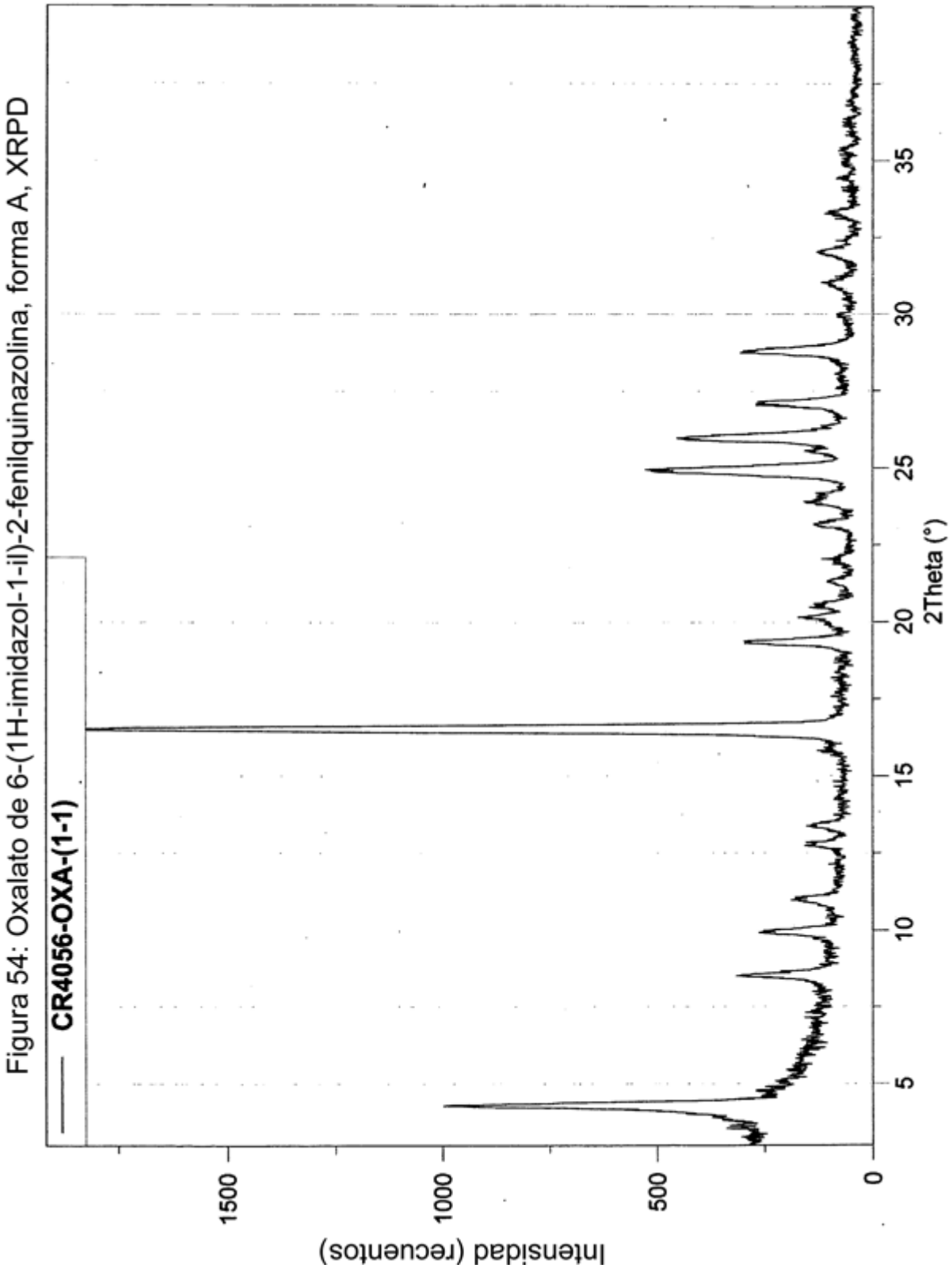


Figura 55: Oxalato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, DSC

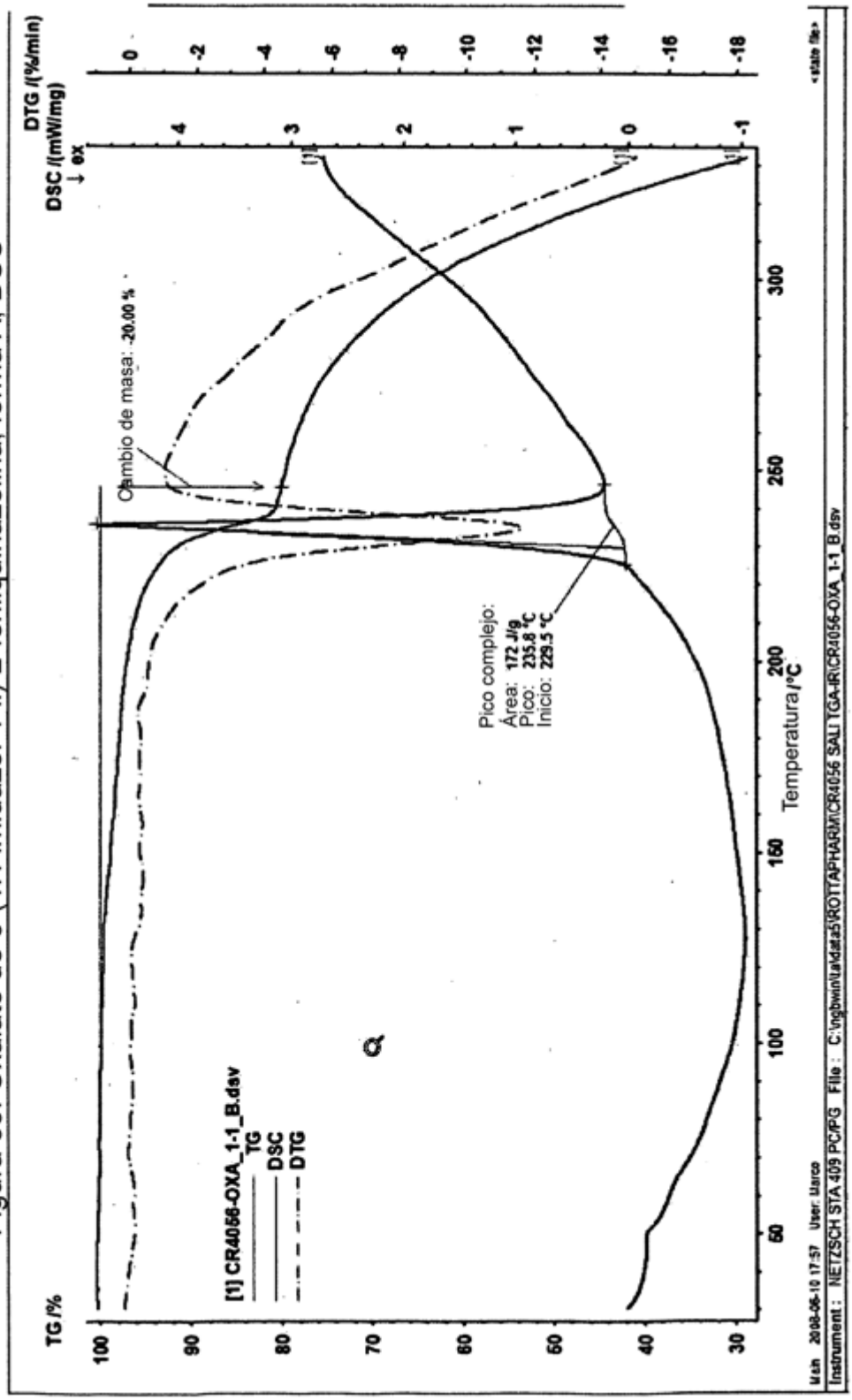
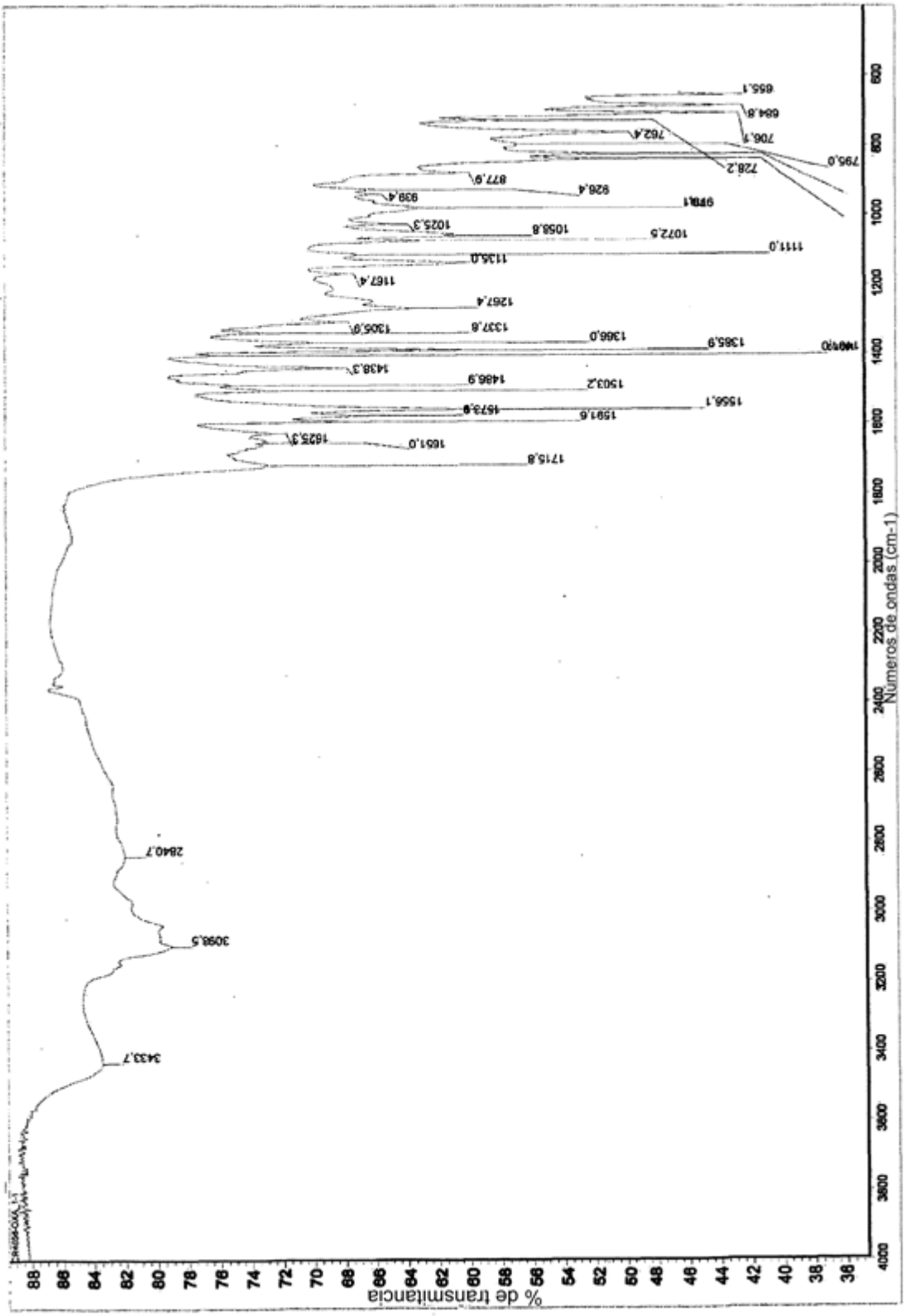



Figura 56: Oxalato de 6-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilquinazolina, forma A, FT-IR