

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 928**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2015** **PCT/US2015/036347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015** **WO15195862**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2015** **E 15733597 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 3157928**

54 Título: **Formas cristalinas de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida**

30 Prioridad:

20.06.2014 US 201462014782 P

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

30.09.2019

73 Titular/es:

CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)

215 First Street, Suite 200
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

HALL, MICHAEL L.

74 Agente/Representante:

FORTEA LAGUNA, Juan José

ES 2 725 928 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida

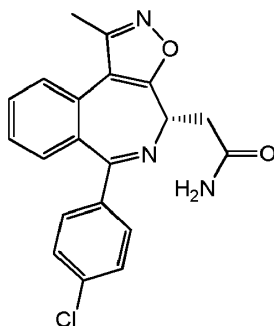
5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

Se proporciona en el presente documento la Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, procesos para la preparación de la forma cristalina, composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina, y la forma cristalina y composiciones de la misma para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por proteínas que contienen bromodominio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El empaquetamiento de 3 billones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula requiere una gran compactación. Para lograr esta hazaña, el ADN en nuestros cromosomas se envuelve alrededor de carretes de proteínas llamados histonas formando polímeros densos repetitivos de proteínas/ADN conocidos como cromatinas: el modelo decisivo para la regulación genética. Lejos de ser útiles únicamente como meros módulos empaquetadores, los modelos de cromatina forman la base de un conjunto de mecanismos de control genético recientemente apreciado y fundamentalmente importante denominado regulación epigenética. Al conferir una amplia gama de modificaciones químicas específicas a las histonas y el ADN, los reguladores epigenéticos modulan la estructura, función y accesibilidad de nuestro genoma, ejerciendo de este modo un gran impacto en nuestra expresión génica. Se han identificado recientemente cientos de efectores epigenéticos, muchos de los cuales son proteínas de unión a la cromatina o enzimas modificadoras de la cromatina. Significativamente, un número creciente de estas proteínas se ha asociado a una diversidad de trastornos tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer. Por lo tanto, los agentes terapéuticos altamente selectivos dirigidos contra esta clase emergente de proteínas reguladoras de genes prometen nuevos enfoques para el tratamiento de enfermedades humanas.

La 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida es un inhibidor de una o más proteínas que contienen bromodominio es útil en el tratamiento de trastornos mediados por proteínas que contienen bromodominio, tales como, por ejemplo, trastornos proliferativos, enfermedades inflamatorias, sepsis, enfermedades autoinmunes e infecciones virales. La forma amorfa de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida se ilustra en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428 como el Compuesto 144. 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida se representa por la siguiente fórmula estructural:



Dados los beneficios terapéuticos asociados con la forma amorfa de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, el desarrollo de otras formas de este compuesto, con propiedades mejoradas, representa un área atractiva para producir formulaciones mejoradas para la inhibición de una o más proteínas que contienen bromodominio.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona en el presente documento una Forma A cristalina novedosa de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, que tiene propiedades mejoradas y presenta características ventajosas sobre la forma amorfa divulgada anteriormente. Como se describe en detalle a continuación, dichas ventajas incluyen, por ejemplo, una mejor estabilidad de la humedad relativa, facilidad de aislamiento, parámetros

farmacocinéticos favorables, y reproducibilidad en proceso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.

También se proporciona en el presente documento una Forma A cristalina hidratada (por ejemplo, monohidrato) 5 novedosa de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.

Se proporcionan adicionalmente en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma A cristalina y cristalina hidratada de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, métodos para su fabricación, y la forma cristalina y composiciones para su uso en el tratamiento de trastornos 10 mediados por proteínas que contienen bromodominio, tales como, por ejemplo, trastornos proliferativos, enfermedades inflamatorias, sepsis, enfermedades autoinmunes, e infecciones virales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 15 La Figura 1 representa un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.
La Figura 2 representa un perfil de ¹³C RMN para la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.
- 20 La Figura 3 representa un patrón de análisis térmico gravimétrico (TGA) para la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.
La Figura 4 representa una curva gravimétrica de absorción de humedad para la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.
- 25 La Figura 5 representa un espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.
La Figura 6 una curva gravimétrica de absorción de humedad para 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa.
- 30 La Figura 7 muestra la concentración plasmática individual frente al tiempo en ratas Sprague Dawley macho después de la administración oral con la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida en MC al 0,5% a 10 y 60 mg/kg.
- 35 La Figura 8 representa la concentración plasmática individual frente al tiempo en perros Beagle macho después de la administración oral con 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en MC al 0,5% a 2 mg/kg.
- La Figura 9 representa la concentración plasmática individual frente al tiempo en perros Beagle macho después de la administración oral con la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en MC al 0,5% a 2 mg/kg.
- 40 La Figura 10 representa un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para una escala creciente de GMP de la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.
- La Figura 11 representa un espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para una escala creciente de GMP de la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.
- 45 La Figura 12 representa un patrón de análisis térmico gravimétrico (TGA) para una escala creciente de GMP de la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

- 50 Cuando se usa en solitario, el término "Forma A" se refiere a la Forma A polimorfa cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida. Los términos "Forma A", "Forma A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida", y "Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida" se usan indistintamente. Los términos "Forma A", "Forma A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida", y "Forma A 55 cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida" pretenden incluir formas hidratadas y solvatadas de la Forma A polimorfa cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, así como formas anhidras. Dichas formas están caracterizadas, por ejemplo, por XRPD. "Anhidro" como se usa en el presente documento, significa que la forma cristalina no comprende sustancialmente agua en la red cristalina, por ejemplo, menos del 1% en peso de acuerdo como se determina por el

análisis de Karl Fisher.

Cuando se usa en solitario, el término "Forma A monohidrato" se refiere a la Forma A polimorfa cristalina monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida. Los términos "Forma A monohidrato", "Forma A monohidrato cristalina", y "Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida se usan indistintamente. La Forma A monohidrato se caracteriza, por ejemplo, por XRPD junto con el análisis de valoración de Karl Fisher.

El término "amorfo" significa un sólido que está presente en un estado o forma no cristalina. Los sólidos amorfos son disposiciones desordenadas de las moléculas y, por lo tanto, no poseen una red cristalina o célula unitaria distinguible y, en consecuencia, no tienen una ordenación definible de largo alcance. El ordenamiento de sólidos en estado sólido se puede determinar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante difracción de polvo de rayos X (XRPD) o calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los sólidos amorfos también pueden diferenciarse de los sólidos cristalinos, por ejemplo, por birrefringencia utilizando microscopía de luz polarizada.

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no afecta adversamente a la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula, y que también es seguro para uso humano. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, estearato de magnesio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato, laurilsulfato de sodio y croscarmelosa sódica), polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, copolímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

30 **Descripción de compuestos ejemplares**

En un aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.

La Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida está caracterizada por al menos tres, preferiblemente al menos cuatro, más preferiblemente al menos cinco, o incluso más preferiblemente por seis picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2θ seleccionados de $4,73^\circ$, $18,09^\circ$, $18,48^\circ$, $18,80^\circ$, $19,70^\circ$, y $25,17^\circ$. Como alternativa, la Forma A cristalina está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2θ $4,73^\circ$, $9,42^\circ$, $12,91^\circ$, $18,09^\circ$, $18,48^\circ$, $18,80^\circ$, $19,70^\circ$, $21,42^\circ$, y $25,17^\circ$. En otra alternativa, la Forma A cristalina está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2θ $4,73^\circ$, $8,11^\circ$, $9,42^\circ$, $12,91^\circ$, $14,10^\circ$, $14,97^\circ$, $18,09^\circ$, $18,48^\circ$, $18,80^\circ$, $19,70^\circ$, $21,42^\circ$, y $25,17^\circ$, $26,07^\circ$, y $26,53^\circ$.

En otro aspecto, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón XRPD que es sustancialmente el mismo patrón XRPD que se muestra en la Figura 1.

En otro aspecto, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón XRPD que es sustancialmente el mismo patrón XRPD que se muestra en la Figura 10.

En otro aspecto, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos en la Tabla 2.

En otro aspecto, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos en la Tabla 3.

En otro aspecto, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida está caracterizada por picos de ^{13}C RMN en 171,3, 168,6, 167,4, 139,30, 134,7, 133,4, 131,4, 131,1, 130,7, 130,0, 128,0, 126,8, 125,8, 112,55, 55,9, 53,5, 36,4, 18,5, y 10,6 en $\text{DMSO}-d_6$ con tetrametilsilano al 0,05%. Como alternativa, la Forma A cristalina está caracterizada por un patrón de ^{13}C RMN que es sustancialmente el mismo que el patrón de ^{13}C RMN mostrado en la Figura 2.

En un aspecto, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón TGA que es sustancialmente el mismo que el patrón TGA mostrado en la Figura 3. Como alternativa, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón TGA de que es sustancialmente el mismo que el patrón TGA mostrado en la Figura 12.

En un aspecto, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón DSC que es sustancialmente el mismo que el patrón DSC mostrado en la Figura 5. Como alternativa, la Forma cristalina A de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un patrón DSC que es sustancialmente el mismo que el patrón DSC mostrado en la Figura 11.

En un aspecto, las formas cristalinas mencionadas en los párrafos anteriores representan una Forma A cristalina hidratada (por ejemplo, Forma A monohidrato) de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida.

En un aspecto, la Forma A cristalina hidratada de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida es un monohidrato caracterizado por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o por seis picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2θ seleccionados de 4,73°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, y 25,17°; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA y DSC mencionados anteriormente; y un intervalo de composición de agua de valoración de Karl Fisher del 4 al 5% en peso.

Se entenderá que los valores de 2-theta de los patrones de difracción de polvo de rayos X para la Forma A monohidrato cristalina pueden variar ligeramente de un instrumento a otro y también dependiendo de las variaciones en la preparación de la muestra y la variación de un lote a otro. Por ejemplo, sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que algunas variaciones en los valores de 2-theta son atribuibles a la cantidad de agua comprendida en la red cristalina, por ejemplo, en el caso de formas hidratadas (tal como un monohidrato) y anhidras. Por lo tanto, los patrones/asignaciones de XRPD para la Forma A cristalina no deben interpretarse como absolutos y pueden variar $\pm 0,2$ grados, excepto para los ángulos 2θ 8,11°, 14,10°, 14,97°, 26,07°, y 26,53° de la Forma A cristalina, que pueden variar en $\pm 0,3$ grados.

Como se pretende en el presente documento, "sustancialmente el mismo patrón XRPD que se muestra en la Figura 1" y "sustancialmente el mismo patrón XRPD que se muestra en la Figura 10" significa que, a efectos de comparación, están presentes al menos el 90% de los picos mostrados en la Figura 1 y la Figura 10. Debe entenderse además que para propósitos de comparación, se permite cierta variabilidad en las intensidades máximas de las que se muestran en la Figura 1 y la Figura 10, tal como $\pm 0,2$ grados, excepto para los ángulos 2θ 8,11°, 14,10°, 14,97°, 26,07°, y 26,53° de la Forma A cristalina, que pueden variar en $\pm 0,3$ grados.

También se entenderá que los desplazamientos químicos de los patrones de RMN para la Forma A monohidrato cristalina pueden variar ligeramente de un instrumento a otro y también dependiendo de las variaciones en la preparación de la muestra y la variación de un lote a otro. Por lo tanto, los desplazamientos químicos, patrones y/o asignaciones de RMN para la Forma A monohidrato cristalina no deben considerarse absolutos y pueden variar $\pm 0,2$ ppm.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar la Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida. Tal proceso incluye, por ejemplo, formar una Forma A cristalina a partir de una solución que comprende 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa y agua; o formar una Forma A cristalina a partir de una solución que comprende 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa y una combinación de agua y disolvente orgánico. En un aspecto, Forma A cristalina se precipita de una solución que comprende 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa y una combinación de agua y disolvente orgánico. En un aspecto, los procesos descritos anteriormente dan como resultado la formación de la Forma A monohidrato cristalina.

Las mezclas de disolventes aceptables para los procesos mencionados anteriormente incluyen, por ejemplo, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, acetona/agua, metanol/agua, y acetonitrilo/agua. En un aspecto, el proceso descrito en el presente documento comprende la formación de la Forma A monohidrato cristalina a partir de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en una mezcla 60:40 de etanol/agua.

Los procesos para preparar la Forma A cristalina también incluyen sembrar una solución que comprende 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa y agua con la Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida; o sembrar una solución que comprende 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa y una combinación de agua y disolvente orgánico con la Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida. En un aspecto, la siembra se hace con la Forma A monohidrato cristalina para preparar la forma monohidrato resultante. Los procesos para preparar la Forma A cristalina y la Forma A monohidrato cristalina específica también pueden conseguirse tras suspender 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en agua, sin siembra.

Las mezclas de disolventes aceptables para el proceso citado en los dos párrafos anteriores también incluyen, por ejemplo, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, acetone/agua, metanol/agua, y acetonitrilo/agua. En un aspecto, el proceso descrito en el presente documento comprende la formación de la Forma A monohidrato cristalina a partir de la siembra de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa con la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida en una mezcla 60:40 de etanol/agua.

Usos, formulación y administración

20 Composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otros aspectos, la presente divulgación se refiere a un método para inhibir una proteína que contiene bromodominio (tal como una proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT) usando una composición que comprende la Forma A cristalina descrita en el presente documento y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de la forma cristalina en una composición proporcionada es tal que es eficaz para inhibir de forma medible una o más proteínas que contienen bromodominio (tal como una proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), o un mutante de las mismas, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertos aspectos, la cantidad de la forma cristalina en una composición proporcionada es tal que es eficaz para inhibir de forma medible una o más proteínas que contienen bromodominio (tal como una proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), o un mutante de las mismas, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertos aspectos, una composición proporcionada se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunos aspectos, una composición proporcionada se formula para administración oral a un paciente.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal.

Otras formas de administración son como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428. Las formas de dosificación para administración oral son también como se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428.

La cantidad de forma cristalina proporcionada que puede combinarse con materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del paciente a tratar y del modo de administración particular. Las composiciones proporcionadas pueden formularse de tal forma que se pueda administrar una dosificación entre 0,001 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de una forma cristalina proporcionada en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

La Forma A cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida y las

composiciones descritas en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de la actividad de una o más proteínas implicadas en la regulación epigenética, por ejemplo, como las descritas en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428. Por lo tanto, en algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para inhibir una o más proteínas involucradas en la regulación epigenética, tal como las proteínas que contienen motivos de reconocimiento de acetil-lisina, también conocidos como bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRDT), administrando una forma cristalina o composición proporcionada.

La presente divulgación también se refiere a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de cánceres dependientes de MYC, enfermedades inflamatorias y enfermedades virales (por ejemplo, como las descritas en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428), que comprenden administrar una o más de los compuestos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a revertir, aliviar o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse como se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cáncer y otros trastornos proliferativos, enfermedades inflamatorias, sepsis, enfermedades autoinmunes e infección viral. Por lo tanto, un aspecto es una forma cristalina o composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma. La forma cristalina o composición se puede administrar al sujeto. En un aspecto, una forma cristalina descrita en el presente documento y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, se describen para uso en el tratamiento de un paciente humano, en el que dicha forma cristalina está presente en una cantidad para inhibir de forma medible la actividad de la proteína que contiene bromodominio (tal como la proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT) en el paciente.

La presente divulgación se refiere además a una cantidad eficaz de una forma cristalina como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la mejora del cáncer u otro trastorno proliferativo. La forma cristalina se puede administrar a un mamífero, en particular a un ser humano que necesite dicho tratamiento. En algunos aspectos, la enfermedad a tratar es el cáncer. Los ejemplos de cánceres tratados incluyendo, pero sin limitación, cáncer suprarrenal, carcinoma de células acinosas, neuroma acústico, melanoma lentiginoso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, adenoma, tumor adenomatoide odontogénico, carcinoma adenoescamoso, neoplasma de tejido adiposo, carcinoma de la corteza suprarrenal, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, leucemia agresiva de células NK, linfoma relacionado con sida, rhabdomyosarcoma alveolar, sarcoma de parte blanda alveolar, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico tiroideo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor teratoideo/rabdoideo atípico, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma de linfocitos B, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer óseo, tumor de Brenner, tumor pardo, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementoma, sarcoma mieloide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma de plexos coroideos, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplástico de células pequeñas redondas, linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumor disembrionario neuroepitelial, disgerminoma, carcinoma embrional, neoplasma de la glándula endócrina, tumor de seno endodérmico, linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía, cáncer esofágico, feto in fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer folicular tiroideo, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor de hueso de células gigantes, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebral, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, ginandroblastoma, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cuello y cabeza, hemangiopericitoma, neoplasia maligna hematológica, hepatoblastoma, linfoma hepatoesplénico de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, carcinoma lobular invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, lentigo maligno, carcinoma letal de la línea media, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer pulmonar, linfangioma, linfangiosarcoma, linfocitoma, linfoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de MALT, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor tritón maligno, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B de la zona marginal, leucemia de mastocitos, tumor mediastinal de células germinales, carcinoma medular de mama, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de las

células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumores de Muller mixtos, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasia de tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, cáncer ocular, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, tumor del nervio óptico, 5 cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer de tiroides papilar, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, adenoma en la glándula pituitaria, tumor de la glándula pituitaria, plasmacitoma, poliembrioma, linfoma linfoblástico precursor de linfocitos T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma efusivo primario, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de faringe, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, 10 rabdomioma, rabdomiosarcoma, transformación de Richter, cáncer rectal, sarcoma, Schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor de las gónadas sexuales, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células pequeñas redondas y azules, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de tejido blando, somatostatina, verruga del hollín, tumor medular, linfomas de zona marginal esplénica, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de 15 estómago, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, teca, cáncer de tiroides, carcinoma de células de transición, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer uterino, carcinoma verrugoso, glioma de las vías ópticas, cáncer de vulva, cáncer de vagina, macroglobulemia de Waldenstrom, tumor de Warthin y tumor de Wilms.

20 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una forma cristalina como se describe anteriormente para su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos benignos, eventos inflamatorios infecciosos y no infecciosos y enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias, síndromes de respuesta inflamatoria sistémica, e infecciones virales, por ejemplo, los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428.

25 La presente divulgación proporciona además una forma cristalina como se describe anteriormente para su uso en el tratamiento de una de las afecciones, patologías, trastornos o enfermedades que se han mencionado anteriormente, que padece un sujeto, tal como un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A cristalina, que funciona inhibiendo un bromodominio y, en general, modulando la expresión génica, para inducir diversos efectos celulares, en particular la inducción o represión de la expresión génica, deteniendo la proliferación celular, 30 induciendo la diferenciación celular y/o induciendo apoptosis, puede administrarse a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

La presente divulgación se refiere además al uso de una forma cristalina proporcionada para la producción de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento y/o la mejora de las enfermedades, trastornos, 35 patologías y/o afecciones como se menciona en el presente documento.

Otro aspecto de la presente divulgación es el uso de la forma cristalina como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en el presente documento. Otro objeto de la presente divulgación es la forma cristalina como se describe en el presente documento 40 para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en el presente documento.

Dependiendo de la afección o enfermedad particular que se va a tratar, también pueden estar presentes en las composiciones de esta divulgación agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar dicha afección o pueden administrarse de forma separada como parte de una pauta posológica. Como se usa en el 45 presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "adecuados para la enfermedad o afección que se trata".

La forma cristalina descrita también se puede usar en combinación con uno o más compuestos antiproliferativos u otros compuestos adicionales, por ejemplo, como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 50 2012/0157428.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, una forma cristalina proporcionada puede administrarse de forma simultánea o consecutiva con otro agente 55 terapéutico en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una única forma de dosificación unitaria. Por consiguiente, un aspecto proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende una forma cristalina proporcionada, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en los métodos de la divulgación.

Ejemplos

Como se representa en los Ejemplos a continuación, en ciertas formas de realización ejemplares, la Forma A cristalina se prepara de acuerdo con los siguientes procedimientos generales.

5 Los análisis de XRPD se llevaron a cabo utilizando un XRD CubiX-Pro que funcionaba con una fuente de radiación de Cu a 45 kV, 40 mA. Las muestras se colocaron en portamuestras de retorno cero de Si y el análisis se realizó utilizando una anchura irradiada de 10 mm. Los parámetros de barrido fueron de un intervalo de 3,0 a 45,0° con un tamaño de etapa de 0,02°, 10 segundos por etapa y una longitud activa de 2,54°. Las asignaciones de picos se
10 llevaron a cabo utilizando el software X'Pert HighScore Plus con los siguientes parámetros: Tamaño de corte de divergencia fija, 1,00°, 1,59 mm y Punto de cruce, 44,3° Omega.

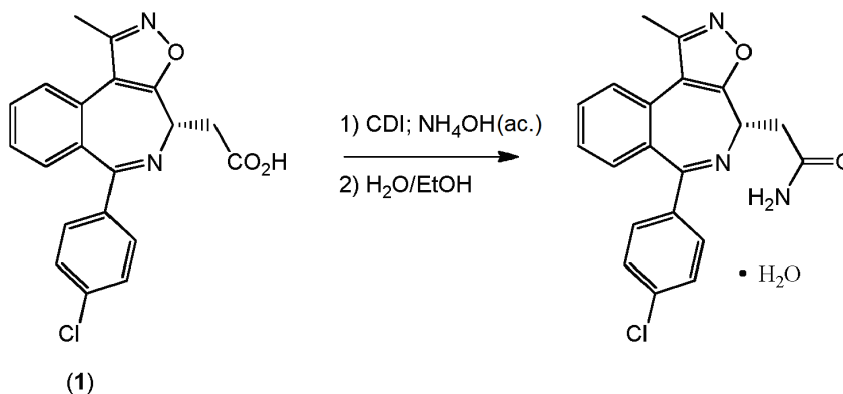
La calorimetría diferencial de barrido se realizó en un Mettler 822° en la muestra "tal cual". Las muestras se pesaron en una bandeja de aluminio, se cubrieron con una tapa perforada y después se sellaron y se analizaron de 30 a
15 300°C en rampa a 10°C/min.

El análisis gravimétrico térmico se realizó en un Mettler 851° SDTA/TGA en la muestra "tal cual". Las muestras se pesaron en un crisol de alúmina y se analizaron de 30 a 300°C a 10°C/min.

20 La resonancia magnética nuclear se realizó en un Bruker AVANCE de 500 MHz. Las muestras se disolvieron en DMSO-d₆ con tetrametilsilano al 0,05% para referencia interna.

La determinación del contenido de agua (análisis Karl Fisher) se realizó de acuerdo con el estándar USP <921>, método IC (valoración coulombimétrica). Las muestras se usaron tal cual y se usó Hydranal-Coulomat AD como la
25 titulación.

Preparación de la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida



30

Se preparó ácido carboxílico (1) a partir de los procedimientos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428. Véase, por ejemplo, el Esquema 1, Etapa L de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428. Cabe señalar que los posteriores acoplamiento que siguen a los procedimientos
35 descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0157428 (por ejemplo, la segunda etapa en el Esquema 1, Etapa L) produjeron únicamente 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa. Este material amorfo no dio como resultado ninguna difracción observable usando XRPD y se caracterizó adicionalmente, por ejemplo, por absorción gravimétrica de humedad (Figura 6).

40 Para producir un material cristalino, se cargó un reactor con 700 g de ácido carboxílico (1) con el 65,8% en peso de potencia de ¹H RMN (460 g, 1,3 mol) en DCM (4,6 l). El lote se cargó con carbonildiimidazol (CDI, 264 g, 1,6 mol, 1,3 equiv.) en cuatro porciones con el sistema de adición de sólidos. En el transcurso de la adición, la temperatura del lote fue de 15-18°C. El lote se agitó durante 1-2 horas a 20-25°C cuando el análisis de HPLC indicó que el material de partida era <2%. El lote se enfrió a 0-5°C. El lote se cargó con una solución acuosa al 28% de hidróxido de
45 amonio (432 ml, 6,5 mol, 5 equiv.) mediante un embudo de adición durante 20 minutos mientras se mantuvo la temperatura a 0-5°C. El lote se agitó a 0-5°C durante 1 hora cuando el análisis por HPLC indicó que el acilimidazol

intermedio era <2%. El lote se calentó a 20-25°C y se añadió agua DI (2,3 l). El lote se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Se detuvo la agitación y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (2,3 l), se secó (MgSO⁴), se trató con carbón activado (46 g, Darco G-60), se filtró y se lavó con DCM (1,5 l). Los filtrados y lavados combinados se concentraron a sequedad mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió de nuevo en alcohol absoluto (2,3 l) y se calentó a 50-55°C. El lote se cargó con agua DI (2,3 l) mediante un embudo de adición durante 1 hora mientras se mantuvo la temperatura a 50-55°C. El lote se enfrió durante un periodo de 2 horas y se observó la formación de un aceite, en lugar de sólidos. El lote se calentó de nuevo a 50-55°C y se enfrió gradualmente a 15-25°C durante un periodo de 12-16 horas. El lote se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 1-2 horas. El lote se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de agua DI con respecto a etanol absoluto (230 ml).

10

Los sólidos se secaron a alto vacío a 40-45 °C durante una noche para proporcionar la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida [320 g, rendimiento del 70%, 95,1% (AUC) por HPLC]. Robertson Microlit analizó que el nivel de paladio era de 84 ppm. Se representan XRPD, RMN, TGA, DSC, y una micrografía óptica en las Figuras 1-3 y 5. El análisis de Karl Fisher confirmó un contenido promedio de agua del 4,5% en peso. La lista de picos de XRPD que se muestra en la Figura 1 se proporciona en la Tabla 1 a continuación.

15

Tabla 1:

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Espaciamiento d [Å]	Int. Rel. [%]
3,0336	1988,99	29,12462	52,73
3,1649	1327,33	27,91663	35,19
3,2884	1083,33	26,86863	28,72
3,4948	635,48	25,28248	16,85
3,9478	403,68	22,38208	10,70
4,0869	270,39	21,62063	7,17
4,7235	2628,10	18,70798	69,67
5,1531	236,70	17,14940	6,27
5,3536	198,61	16,50752	5,26
5,4960	267,67	16,08028	7,10
5,8237	242,60	15,17609	6,43
6,1496	241,07	14,37248	6,39
6,3895	216,18	13,83349	5,73
6,5144	215,41	13,56854	5,71
6,7353	204,99	13,12391	5,43
6,9871	215,41	12,65149	5,71
7,3109	227,93	12,09190	6,04
7,8162	302,06	11,31125	8,01
8,0948	734,50	10,92261	19,47
8,3685	197,39	10,56595	5,23
9,4026	3757,23	9,40614	99,60
9,6511	281,43	9,16446	7,46
9,8338	174,97	8,99467	4,64
11,4804	930,16	7,70797	24,66
12,2142	157,58	7,24649	4,18
12,9004	1039,92	6,86256	27,57
13,1776	982,45	6,71883	26,04
13,7115	667,90	6,45837	17,71
13,9053	1383,18	6,36881	36,67
14,0985	3561,75	6,28194	94,42
14,4812	248,41	6,11678	6,59
14,9529	432,73	5,92489	11,47
15,2740	230,77	5,80102	6,12
15,5561	531,22	5,69646	14,08
16,1928	268,83	5,47389	7,13
16,6155	277,70	5,33556	7,36
17,6687	283,77	5,01985	7,52

18,0818	1412,20	4,90606	37,44
18,4628	1032,14	4,80568	27,36
18,8178	3772,24	4,71581	100,00
19,2547	235,31	4,60979	6,24
19,6750	1469,98	4,51226	38,97
19,9576	201,73	4,44899	5,35
20,1690	316,47	4,40283	8,39
20,4059	638,01	4,35224	16,91
21,1124	291,75	4,20818	7,73
21,4065	1204,64	4,15103	31,93
21,9339	862,26	4,05239	22,86
22,2025	1399,21	4,00397	37,09
22,7872	436,98	3,90253	11,58
23,0528	893,69	3,85817	23,69
23,3225	749,60	3,81417	19,87
23,6892	412,87	3,75595	10,94
24,2339	1031,93	3,67274	27,36
25,1459	1568,45	3,54156	41,58
26,0516	1213,60	3,42046	32,17
26,4951	606,60	3,36420	16,08
26,8154	558,47	3,32474	14,80
27,3459	360,81	3,26144	9,56
27,8110	411,96	3,20795	10,92
28,5558	302,69	3,12594	8,02
28,7720	149,82	3,10294	3,97
29,0442	406,42	3,07448	10,77
30,0560	307,13	2,97325	8,14
30,9196	206,76	2,89215	5,48
31,6090	444,00	2,83063	11,77
32,2544	62,89	2,77544	1,67
32,8271	163,83	2,72832	4,34
33,1645	177,25	2,70133	4,70
33,7924	382,04	2,65256	10,13
34,6255	229,21	2,59062	6,08
36,2737	143,43	2,47660	3,80
36,9392	48,33	2,43350	1,28
37,4803	54,57	2,39960	1,45
38,1235	94,49	2,36058	2,50
38,6912	84,88	2,32725	2,25
39,6424	51,55	2,27357	1,37
40,1581	73,63	2,24556	1,95
41,1015	59,40	2,19617	1,57
42,0541	24,56	2,14860	0,65
43,0617	132,72	2,10063	3,52
44,4472	57,70	2,03663	1,53

La escala creciente de GMP de la Forma A monohidrato cristalina se realizó como se indica a continuación. Se disolvieron 3955 g de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida en bruto en EtOH filtrado previamente (15 l, 5,5 vol.) a temperatura ambiente y se transfirió a un reactor con camisa de 100 l. La temperatura del lote se ajustó a $55 \pm 5^\circ\text{C}$ y se añadió agua purificada (15 l, 5,5 vol.) mientras se mantenía la temperatura del lote a $55 \pm 5^\circ\text{C}$ durante un periodo de 42 min. La temperatura del lote se ajustó a $45 \pm 5^\circ\text{C}$ y se añadieron cristales de semilla de la Forma A monohidrato (6,1 g). El lote se enfrió a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ durante un periodo de 5 h y se enfrió adicionalmente a $0 \pm 5^\circ\text{C}$ durante un periodo de 55 min. La agitación continuó durante 1 hora adicional a $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Los sólidos resultantes se filtraron y la torta del filtro se lavó con una mezcla 1:1 a temperatura ambiente de etanol prefiltrado (1,5 l) y agua purificada (1,5 l). Los sólidos se transfirieron a bandejas de vidrio y se secaron en un horno de vacío a $45 \pm 5^\circ\text{C}$ con una purga de nitrógeno para proporcionar 2,15 kg (75%) de la Forma

A monohidrato cristalina en forma de un sólido blanquecino. XRPD, DSC, y TGA se representan en las Figuras 13-15. El análisis de Karl Fisher confirmó un contenido de agua del 4,3% en peso. La lista de picos de XRPD que se muestra en la Figura 10 se proporciona en la Tabla 2 a continuación.

5

Tabla 2

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Espaciamiento d [Å]	Int. Rel. [%]
3,4080	740,11	25,92592	54,27
3,8112	343,38	23,18414	25,18
3,9533	413,37	22,35104	30,31
4,2321	235,42	20,87945	17,26
4,4246	449,77	19,97141	32,98
4,7265	1019,48	18,69635	74,76
5,4063	238,73	16,34693	17,51
5,7155	226,66	15,46312	16,62
6,0881	196,79	14,51766	14,43
6,5332	166,88	13,52957	12,24
7,0002	254,60	12,62787	18,67
7,2643	188,77	12,16931	13,84
7,6543	183,76	11,55018	13,47
8,1056	527,23	10,90808	38,66
9,0552	260,59	9,76617	19,11
9,4205	1036,06	9,38832	75,97
10,2693	190,66	8,61415	13,98
10,7274	115,42	8,24730	8,46
10,9628	145,29	8,07073	10,65
11,4960	574,76	7,69754	42,15
11,9277	131,43	7,41995	9,64
12,2366	234,28	7,23329	17,18
12,9118	978,84	6,85650	71,78
13,1919	1003,96	6,71154	73,62
13,6997	640,80	6,46391	46,99
13,9273	1276,77	6,35878	93,62
14,0969	1264,85	6,28265	92,75
14,5209	235,92	6,10015	17,30
14,9684	476,37	5,91879	34,93
15,5806	246,37	5,68756	18,07
16,2278	218,55	5,46216	16,03
16,6266	195,39	5,33205	14,33
17,3982	123,37	5,09725	9,05
17,6658	302,19	5,02064	22,16
18,0877	1305,56	4,90447	95,73
18,4827	882,00	4,80054	64,67
18,7987	1285,08	4,72056	94,23
19,2100	257,04	4,62041	18,85
19,7033	1073,72	4,50582	78,73
20,2147	321,21	4,39299	23,55
20,4209	380,63	4,34909	27,91
21,1031	150,77	4,21001	11,06
21,4152	941,01	4,14935	69,00
21,9650	602,58	4,04671	44,18
22,1686	562,27	4,01001	41,23
22,8147	320,56	3,89789	23,51
23,0759	644,48	3,85436	47,26
23,3517	549,90	3,80946	40,32
23,7273	277,30	3,75000	20,33

24,2598	1100,96	3,66887	80,73
25,1699	1363,76	3,53825	100,00
26,0748	810,12	3,41747	59,40
26,5288	465,03	3,36001	34,10
26,8295	329,14	3,32303	24,13
27,3416	308,65	3,26194	22,63
27,8286	280,09	3,20595	20,54
28,5953	220,56	3,12172	16,17
28,8334	196,35	3,09648	14,40
29,0462	278,36	3,07173	20,41
29,1504	283,60	3,06352	20,80
30,0960	306,43	2,96939	22,47
30,9361	102,55	2,89064	7,52
31,5911	306,56	2,83219	22,48
32,8056	115,64	2,73006	8,48
33,1879	97,15	2,69948	7,12
33,7004	221,32	2,65959	16,23
34,6463	144,49	2,58912	10,60
35,6301	23,03	2,51985	1,69
36,2831	67,12	2,47598	4,92
36,8903	50,77	2,43661	3,72
37,4872	45,00	2,39918	3,30
39,7062	48,73	2,27007	3,57
40,0574	39,85	2,25097	2,92
40,8783	44,10	2,20764	3,23
41,2199	21,83	2,19014	1,60
43,0651	70,94	2,10047	5,20
44,4896	35,20	20,3479	2,58

Los ejemplos de formulaciones que comprenden las formas cristalinas descritas en el presente documento son los siguientes.

5 Cápsulas de 2 mg

Ingredientes	Función	Composición en peso (%, p/p)	Peso por dosis unitaria (mg)
Forma A monohidrato cristalina	API	1,25	2,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	Carga	97,75	156,4
Estearato de magnesio (Grado vegetal, Hyqual)	Lubricante	1,00	1,6
Cápsula de HPMC, tamaño 2, opaca de color blanco (Vcaps Plus)	Cubierta de cápsula	NA	1 cada una
Total		100,00	160,0

Cápsulas de 10 mg

Ingredientes	Función	Composición en peso (%, p/p)	Peso por dosis unitaria (mg)
Forma A monohidrato cristalina	API	3,60	10,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	Carga	95,00	267,2
Estearato de magnesio (Grado vegetal, Hyqual)	Lubricante	1,00	2,8
Cápsula de HPMC, tamaño 0, color naranja Suecia (Quali Vcaps)	Cubierta de cápsula	NA	1 cada una
Total		100,00	280,0

Cápsulas de 25 mg

Ingredientes	Función	Composición en peso (%, p/p)	Peso por dosis unitaria (mg)
Forma A monohidrato cristalina	API	8,93	25,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	Carga	90,57	253,6
Estearato de magnesio (Grado vegetal, Hyqual)	Lubricante	0,50	1,4
Cápsula de HPMC, tamaño 0, opaca de color amarillo intenso (Vcap Plus)	Cubierta de cápsula	NA	1 cada una
Total		100,00	280,0

Formas micronizadas

5

Ingrediente	Función	Composición en peso (%) p/p)	peso (mg) por dosis unitaria (comprimido de 25 mg)	peso (mg) por dosis unitaria (comprimido de 50 mg)	peso (mg) por dosis unitaria (comprimido de 100 mg)
Intragranular					
Forma A monohidrato micronizada	API	12,5	25,0	50,0	100,0
Celulosa microcristalina	Diluyente/carga	30,0	60,0	120,0	240,0
Lactosa monohidrato	Diluyente/carga	45,0	90,0	180,0	360,0
Croscarmelosa sódica	Disgregante	2,0	4,0	8,0	16,0
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	3,5	7,0	14,0	28,0
Lauril sulfato sódico	tensioactivo	3,0	6,0	12,0	24,0
Agua purificada	Líquido de granulación	cs	cs	cs	cs
Extragranular					
Croscarmelosa sódica	Disgregante	2,0	4,0	8,0	16,0
Dióxido de silicio coloidal	Emoliente	1,0	2,0	4,0	8,0
Estearato de magnesio	Lubricante	1,0	2,0	4,0	8,0
Intragranular total			100,0	200,0	400,0
					800,0

Ciertas ventajas de la Forma A monohidrato sobre 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa.

10 **Estabilidad de la humedad relativa**

Como se muestra en la curva de absorción gravimétrica de humedad para la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida en la Figura 4, la estabilidad de la estequiometría de monohidrato (contenido de agua) permanece eficazmente constante en el estado de monohidrato (a aproximadamente el 5%, contenido teórico del 4,6%) en un intervalo de humedad relativa del 5 al 95%. Este nivel de estabilidad es raro para muchos compuestos farmacéuticos, y particularmente para las formas hidratadas, ya que la mayoría son típicamente estables solo a valores de umbral más bajos. Típicamente, uno esperaría ver la estabilidad de una estequiometría de monohidrato en un intervalo más limitado, por ejemplo, entre el 30 y el 70%. A niveles de humedad relativa por debajo del 30%, un compuesto aún retendría agua, pero la relación estequiométrica sería menor que la de un verdadero monohidrato. Asimismo, a una humedad relativa alta, la relación estequiométrica del agua con respecto al compuesto superaría la de un monohidrato. Como se evidencia en la Figura 4, esto no se observó con la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida. Más bien, la relación estequiométrica de agua con respecto a monohidrato se mantuvo estable en todo el intervalo de humedad relativa del 5 al 95%.

25

Esta estabilidad observada no anticipada de la Forma A monohidrato sobre tal intervalo de humedad amplio sería ventajosa en formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), ya que el contenido de agua de la

Forma A monohidrato debería tener un efecto mínimo en el contenido de agua de los excipientes y, asimismo, el contenido de agua de los excipientes tendría un impacto mínimo sobre el contenido de agua de la Forma A monohidrato.

- 5 A diferencia del perfil de vapor de humedad de la Forma A monohidrato divulgada, el contenido de agua de la celulosa microcristalina cambia del 4% en peso al 20% de humedad relativa a aproximadamente el 18% en peso al 90% de humedad relativa. En una mezcla de formulación farmacéutica que comprende un API con un excipiente como, por ejemplo, celulosa microcristalina, o en un comprimido, el contenido de agua del API y los excipientes se equilibrarán. Dado que el contenido de agua de la Forma A monohidrato divulgada sigue siendo muy consistente, del 10 5 al 95% de HR, se obtiene la ventaja inesperada de no tener que preocuparse por el excipiente o excipientes (por ejemplo, celulosa microcristalina) que entrega agua al API o viceversa, lo que podría conducir a cambios en la estabilidad del API o cambios en las propiedades de friabilidad o desintegración en el almacenamiento.

Por el contrario, la Figura 6 muestra una curva de absorción de la humedad gravimétrica para 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa, donde se encontró que el contenido de 15 agua de la forma amorfa aumentaba del 0 a aproximadamente el 95% de humedad relativa. Por lo tanto, y en contraste con la Forma A monohidrato divulgada, la 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa no presenta una relación estequiométrica del agua eficazmente constante en un amplio intervalo de humedad relativa y, como tal, se pueden tener en cuenta las cuestiones y los cambios 20 mencionados anteriormente.

Estabilidad relativa

En agua desionizada, se encontró que la Forma A monohidrato era estable con una solubilidad de 4,5 µm/ml. Sin 25 embargo, tras la suspensión de la forma amorfa en agua desionizada durante 24 horas a temperatura ambiente, se observó la conversión a temperatura ambiente en la Forma A monohidrato.

Comparación farmacocinética de la Forma A monohidrato y 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e] azepin-4-il)acetamida amorfa.

30 Para muchos ingredientes farmacéuticos activos, se ha demostrado que diferentes formas tienen diferentes perfiles farmacocinéticos. En comparación con los sólidos amorfos, los sólidos cristalinos tienen a menudo una menor biodisponibilidad oral (Qiu Y., J Pharm Sci, 2004, 93:563). Los datos a continuación demuestran que la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un perfil 35 farmacocinético favorable en ratas y perros es similar al observado con el sólido amorfo. Los resultados demuestran que la Forma A es adecuada para su uso en seres humanos para el tratamiento de enfermedades.

Se descubrió que la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tenía las siguientes propiedades favorables e inesperadas: perfil farmacocinético similar al sólido amorfo 40 cuando se administra como una suspensión en metilcelulosa; pequeña variabilidad interindividual; proporcionalidad de exposición a dosis aceptable; y perfil farmacocinético favorable cuando se administra como polvo en una cápsula.

Farmacocinética de la Forma A monohidrato y 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en rata

45 A ratas Sprague Dawley macho se les administró por vía oral 60 mg/kg una vez usando una suspensión de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en metilcelulosa al 0,5%. Las concentraciones plasmáticas individuales se indican en la Tabla 3 y los parámetros farmacocinéticos calculados se indican en la Tabla 4.

50 **Tabla 3:** Concentración plasmática de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa tras una única dosis oral a ratas Sprague Dawley macho a 60 mg/kg.

Tiempo (h)	R 2007	R 2008	R 2009	R 2010	R 2011	R 2012	Media
1				12700	13800	8650	11700
2	14900	12100	8830				11900
4				8410	11800	9370	9860
8	6550	6450	6310				6440
24				BQL	BQL	BQL	BQL

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos calculados de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa tras una única dosis oral a ratas Sprague Dawley macho a 60 mg/kg.

$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	11900
$T_{\text{máx}}$ (h)	2,0
$AUC_{0-\text{último}}$ (ng·h/ml)	123000

5 A ratas Sprague Dawley macho se les administró por vía oral 60 mg/kg una vez usando una suspensión de la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en metilcelulosa al 0,5%. Las concentraciones plasmáticas individuales se indican en la Tabla 5 y los parámetros farmacocinéticos calculados se indican en la Tabla 6.

10 **Tabla 5:** Concentración plasmática la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa tras una única dosis oral a ratas Sprague Dawley macho a 60 mg/kg.

Tiempo (h)	R7	R8	R9	R10	R11	R12	Media		DE
0,0830	183	407	512	158	391	172	304	±	152
0,250	1830	2770	2670	2150	2050	1420	2148	±	510
0,500	3610	5250	3790	4120	4050	3550	4062	±	625
1,00	5290	6110	6840	5440	4740	4770	5532	±	815
2,00	8220	7490	6700	8330	6850	5590	7197	±	1036
4,00	7740	4850	5160	8350	5690	4650	6073	±	1579
8,00	3050	805	1220	1960	2320	1200	1759	±	841
24,0	BQL	BQL	BQL	1,04	BQL	BQL	ND	±	--

15 **Tabla 6:** Parámetros farmacocinéticos calculados la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa tras una única dosis oral a ratas Sprague Dawley macho a 60 mg/kg.

$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	7197
$T_{\text{máx}}$ (h)	2,0
$AUC_{0-\text{último}}$ (ng·h/ml)	52800

20 Basándose en los dos estudios en ratas macho Sprague Dawley a 60 mg/Kg, la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida tiene un perfil farmacocinético similar a la forma amorfa al administrarse en forma de una suspensión en metilcelulosa. Esta es una propiedad favorable e inesperada de la forma cristalina de monohidrato.

Aumento de la dosis con la Forma A en ratas Sprague Dawley macho

25 Una suspensión de la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida suspendida en metilcelulosa al 0,5% se administró por vía oral a ratas Sprague Dawley macho a 10 mg/kg y 60 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas individuales para la dosis de 10 mg/kg y la dosis de 60 mg/kg se indican en la Tabla 7 y la Tabla 5, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos y los perfiles farmacocinéticos respectivos se indican en la Tabla 8 y en la Figura 7.

30

Tabla 7: Concentración plasmática la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa tras una única dosis oral a ratas Sprague Dawley macho a 10 mg/kg.

Tiempo (h)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	PO1		DE
0,0830	51,3	182	89,2	191	166	31,5	119	±	70,0
0,250	799	1240	809	1060	767	769	907	±	197
0,500	1420	1410	1420	2000	1440	1600	1548	±	233
1,00	1940	1620	1510	2300	1790	1600	1793	±	292
2,00	1400	1320	1420	1650	950	1000	1290	±	268
4,00	611	349	569	544	166	255	416	±	185
8,00	56,3	18,1	32,4	13,6	2,93	18,2	23,6	±	18,6
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	--

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos calculados la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa tras una única dosis oral a ratas Sprague Dawley macho a 10 y 60 mg/kg.

Dosis (mg/kg)	10	60
C _{máx} (ng/ml)	1793	7197
T _{máx} (h)	1,0	2,0
AUC _{0-último} (ng·h/ml)	5500	52800

5

Quando se administra por vía oral la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida en forma de una suspensión en metilcelulosa a ratas Sprague Dawley macho, tanto la C_{máx} como el AUC aumentan ligeramente más que proporcionalmente con la dosis a medida que la dosis aumenta de 10 a 60 mg/kg. (Véase, por ejemplo, la Figura 7). También se observan bajas diferencias entre los individuos a ambas dosis. Estas son propiedades favorables e inesperadas del sólido de la Forma A monohidrato cristalina.

10

Farmacocinética de la Forma A monohidrato y 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa en perro

15

Se administraron por vía oral la Forma A amorfa y monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida a perros a 2 mg/kg. Ambas formas (Forma A amorfa y monohidrato) se suspendieron en metilcelulosa (0,4 mg/ml en MC al 0,5%). El objetivo fue comparar los perfiles farmacocinéticos de ambas formas en perros utilizando un diseño de estudio cruzado en el que los mismos perros recibieron una dosis secuencial de la Forma A cristalina amorfa y monohidrato con un periodo de lavado intermedio. Los resultados se resumen a continuación.

20

Tabla 9: Concentración plasmática y parámetros farmacocinéticos de la forma amorfa de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida después de una dosis oral única a un perro beagle macho a 2 mg/kg.

25

Tiempo (h)	D101	D102	D103	D104	D105	D106	Media		DE	VC (%)
0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NC	±	NC	NC
0,25	85,7	90,1	313	133	126	381	188	±	126	67,1
0,5	482	390	589	444	341	581	471	±	100	21,3
1	609	646	609	672	705	706	658	±	43,9	6,68
2	596	444	621	555	623	621	577	±	70,0	12,1
4	455	451	681	537	487	558	528	±	86,4	16,4
6	339	230	308	308	263	288	289	±	38,4	13,3
8	240	214	255	241	172	268	232	±	34,3	14,8
12	157	134	173	154	114	184	153	±	25,5	16,7
24	61,6	49,0	87,8	75,8	33,8	76,2	64,0	±	20,0	31,2
C _{máx} (ng/ml)	609	646	681	672	705	706	670	±	37,3	5,56
T _{máx} (h)	1,00	1,00	4,00	1,00	1,00	1,00	1,50	±	1,22	81,6
T _{1/2} (h)	8,31	7,86	10,17	9,21	6,82	9,17	8,59	±	1,18	13,7
AUC _{0-último} (ng·h/ml)	5370	4560	6220	5540	4610	6060	5393	±	701	13,0
AUC _{0-inf} (ng·h/ml)	6110	5120	7510	6550	4950	7070	6218	±	1033	16,6
MRT _{0-último} (h)	7,59	7,45	7,73	7,73	6,48	7,69	7,45	±	0,48	6,51
MRT _{0-inf} (h)	11,02	10,48	13,04	12,28	8,32	11,90	11,17	±	1,67	14,9

Tabla 10: Concentración plasmática y parámetros farmacocinéticos de la Forma A monohidrato de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida después de una dosis oral única a un perro beagle macho a 2 mg/kg.

Tiempo (h)	D101	D102	D103	D104	D105	D106	Media		DE	VC (%)
0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NC	±	NC	NC
0,25	126	166	147	49,2	4,96	108	100	±	61,5	61,4
0,5	333	296	410	292	257	390	330	±	59,9	18,2
1	542	465	615	419	522	569	522	±	70,9	13,6
2	483	482	558	459	549	541	512	±	42,1	8,23

4	414	359	506	332	546	451	435	±	83,0	19,1
6	273	257	314	226	321	275	278	±	35,6	12,8
8	209	171	240	165	253	248	214	±	39,1	18,2
12	140	113	190	114	161	188	151	±	34,4	22,8
24	56,3	42,9	95,0	61,0	69,0	78,1	67,1	±	18,1	27,0
Sin puntos de $t_{1/2}$	3	3	3	3	4	3	--	±	--	--
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	542	482	615	459	549	569	536	±	57,2	10,7
$T_{\text{máx}}$ (h)	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,50	±	0,55	36,5
$T_{1/2}$ (h)	8,60	8,14	11,97	11,58	8,31	9,57	9,70	±	1,69	17,4
$AUC_{0-\text{último}}$ (ng·h/ml)	4650	4040	5850	3960	5390	5460	4892	±	793	16,2
$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/ml)	5350	4540	7490	4980	6220	6540	5853	±	1098	18,8
$MRT_{0-\text{último}}$ (h)	7,74	7,34	8,38	8,01	7,93	8,32	7,95	±	0,39	4,84
$MRT_{0-\text{inf}}$ (h)	11,49	10,49	15,59	14,70	11,66	13,18	12,85	±	1,99	15,5

Tanto el sólido amorfo como la Forma A cristalina de monohidrato muestran perfiles farmacocinéticos similares y una baja variabilidad interindividual. Estas son propiedades favorables e inesperadas de la Forma A monohidrato cristalina.

5

Aunque se han descrito varias formas de realización de la misma, es evidente que se pueden alterar estos ejemplos básicos para proporcionar otras formas de realización que utilicen los compuestos y métodos de esta divulgación.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el significado comúnmente conocido por un experto en la técnica.

10

REIVINDICACIONES

1. Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, en la que la forma cristalina está **caracterizada por** al menos tres picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2Θ seleccionados de 4,73°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, y 25,17°.
2. La Forma A monohidrato cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina está caracterizada por al menos cuatro picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2Θ seleccionados de 4,73°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, y 25,17°.
3. La Forma A monohidrato cristalina de la reivindicación 1 o 2, en la que la forma cristalina está caracterizada por al menos cinco picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2Θ seleccionados de 4,73°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, y 25,17°.
4. La Forma A monohidrato cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma cristalina está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2Θ 4,73°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, y 25,17°.
5. La Forma A monohidrato cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la forma cristalina está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2Θ 4,73°, 9,42°, 12,91°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, 21,42°, y 25,17°.
6. La Forma A monohidrato cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la forma cristalina está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2Θ 4,73°, 8,11°, 9,42°, 12,91°, 14,10°, 14,97°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, 21,42°, y 25,17°, 26,07°, y 26,53°.
7. Una composición farmacéutica que comprende la forma monohidrato cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
8. Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, sepsis, una enfermedad autoinmune, o una infección viral.
9. La Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el trastorno es un cáncer.
10. Un proceso para preparar la Forma A monohidrato cristalina de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, comprendiendo el proceso:
 - 40 formar la Forma A monohidrato cristalina a partir de una solución que comprende 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa y agua; o de una mezcla que comprende 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida amorfa, y una combinación de agua y disolvente orgánico.
11. El proceso de la reivindicación 10, en el que la combinación de agua y disolvente orgánico se selecciona de etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, acetona/agua, metanol/agua, y acetonitrilo/agua.
12. El proceso de la reivindicación 10 u 11, en el que la combinación de agua y disolvente orgánico es etanol/agua.
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la combinación de agua y disolvente orgánico es una mezcla 60:40 de etanol/agua.

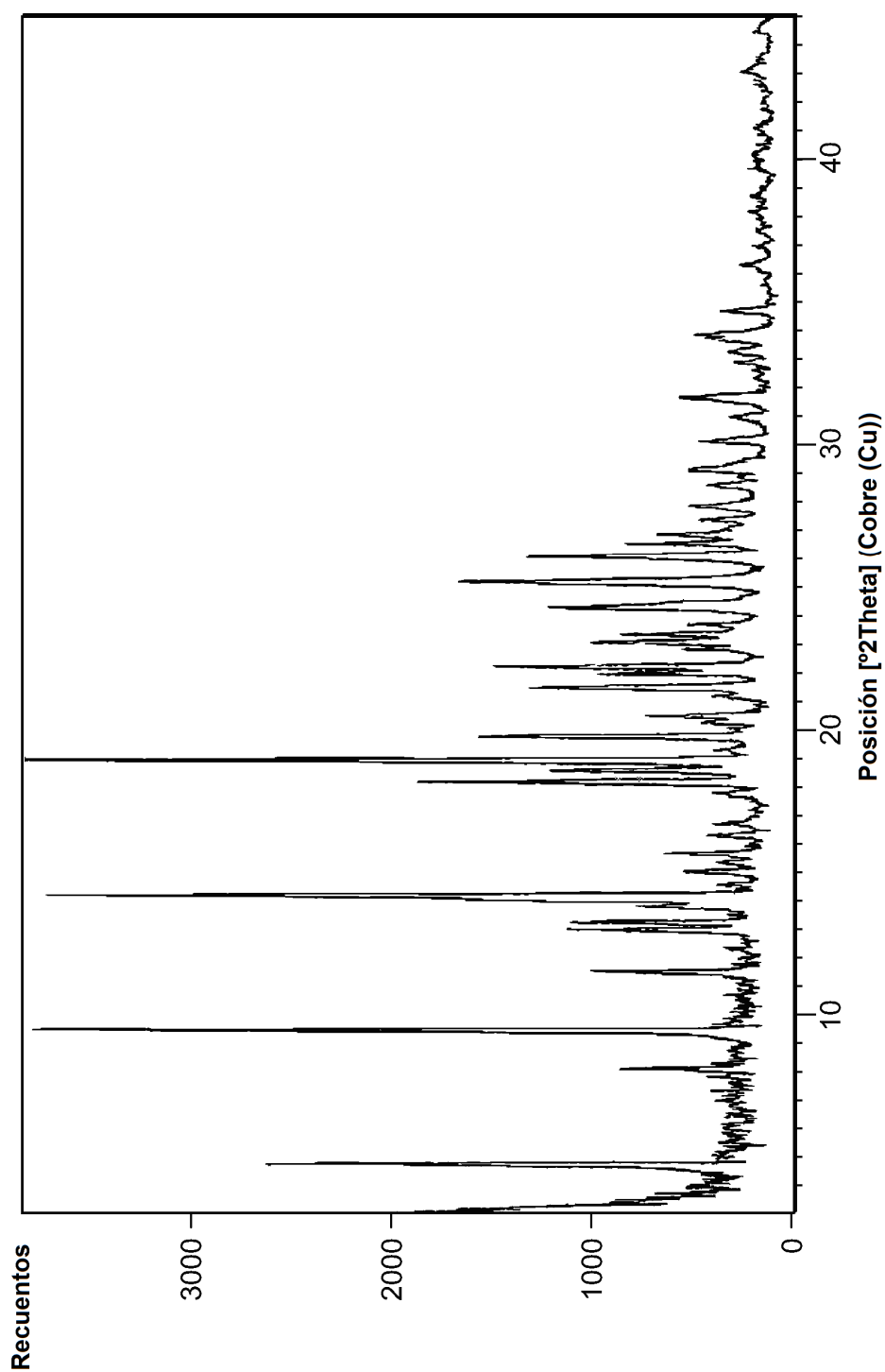


FIG. 1

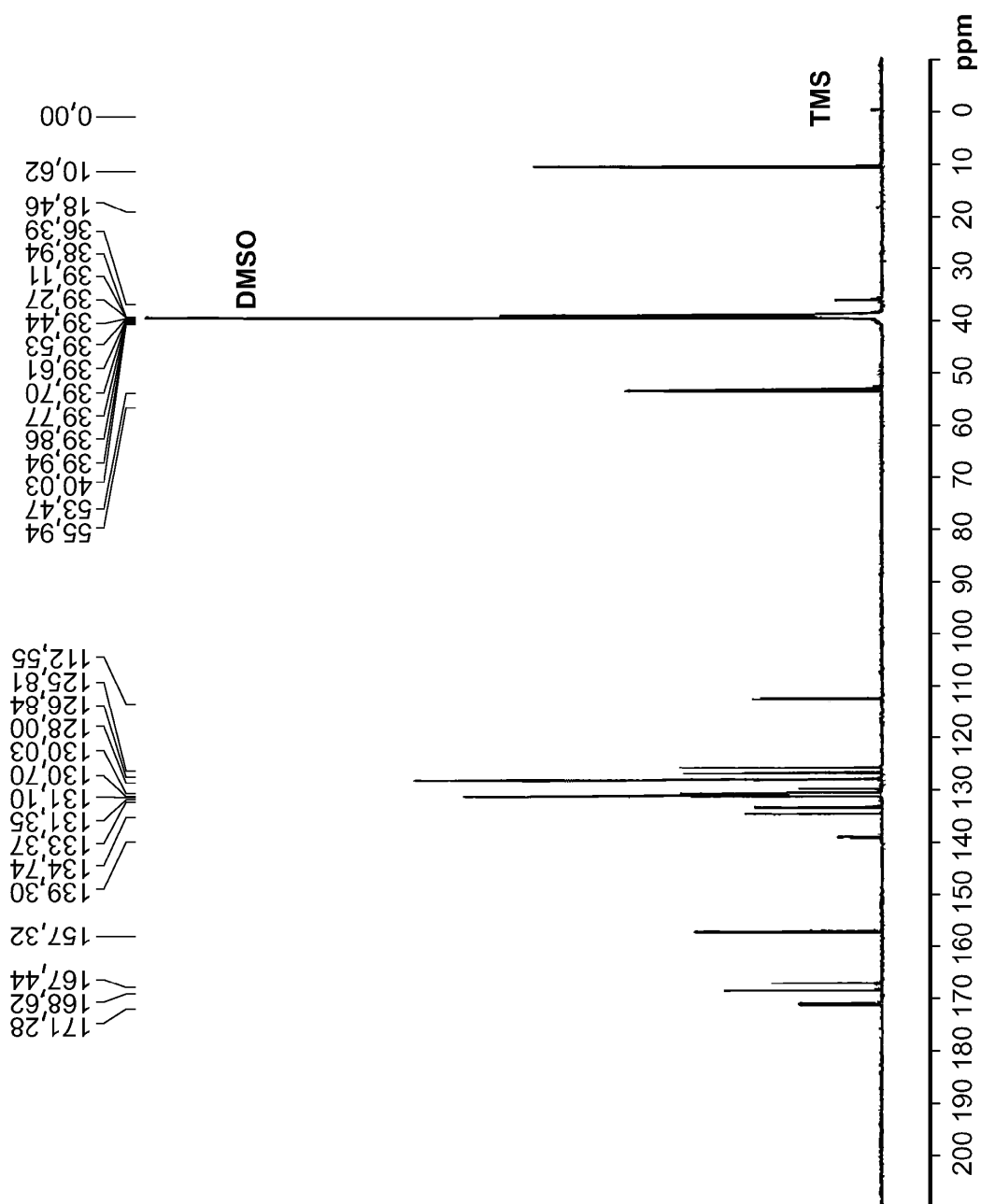


FIG. 2

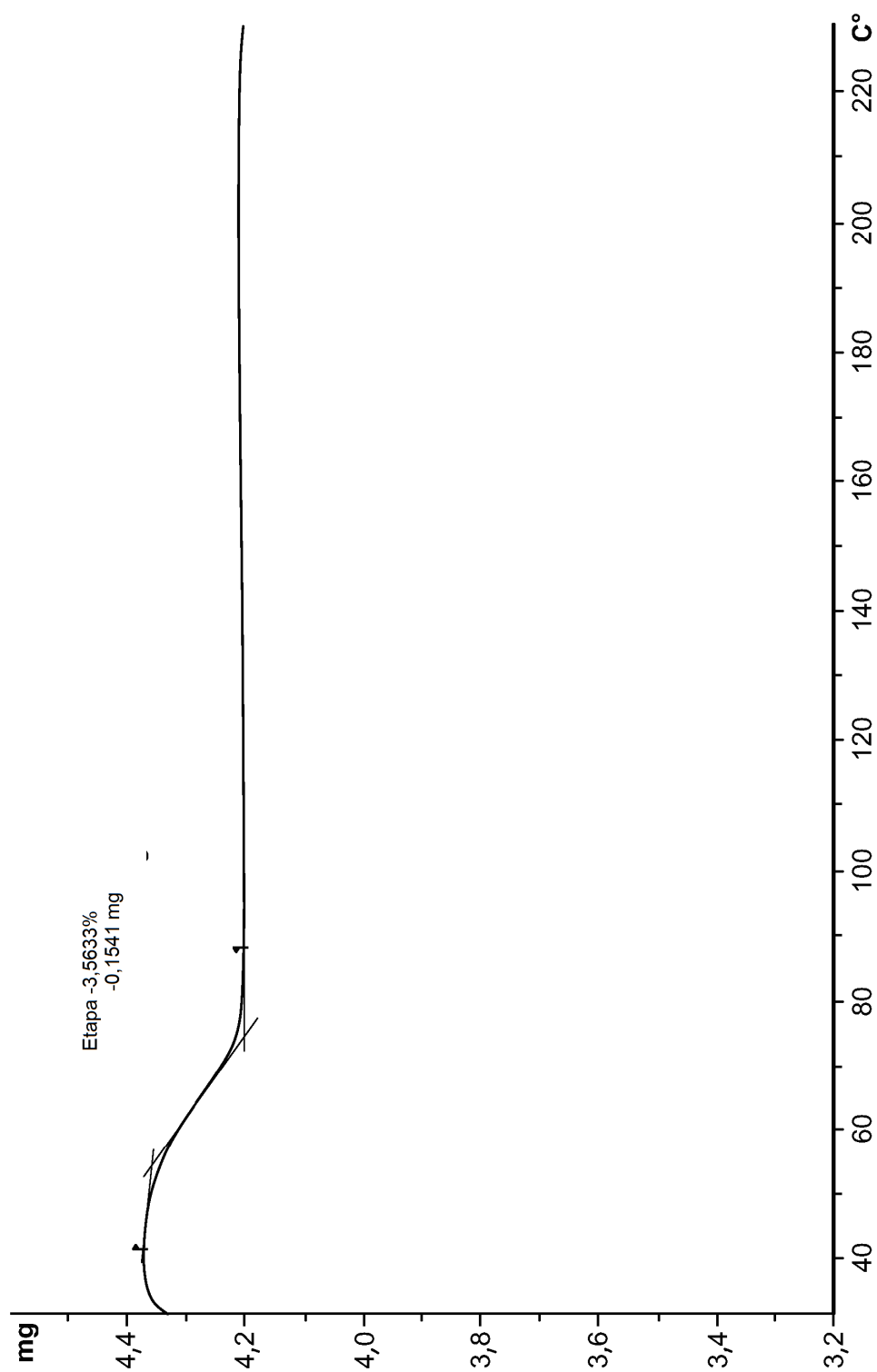


FIG. 3

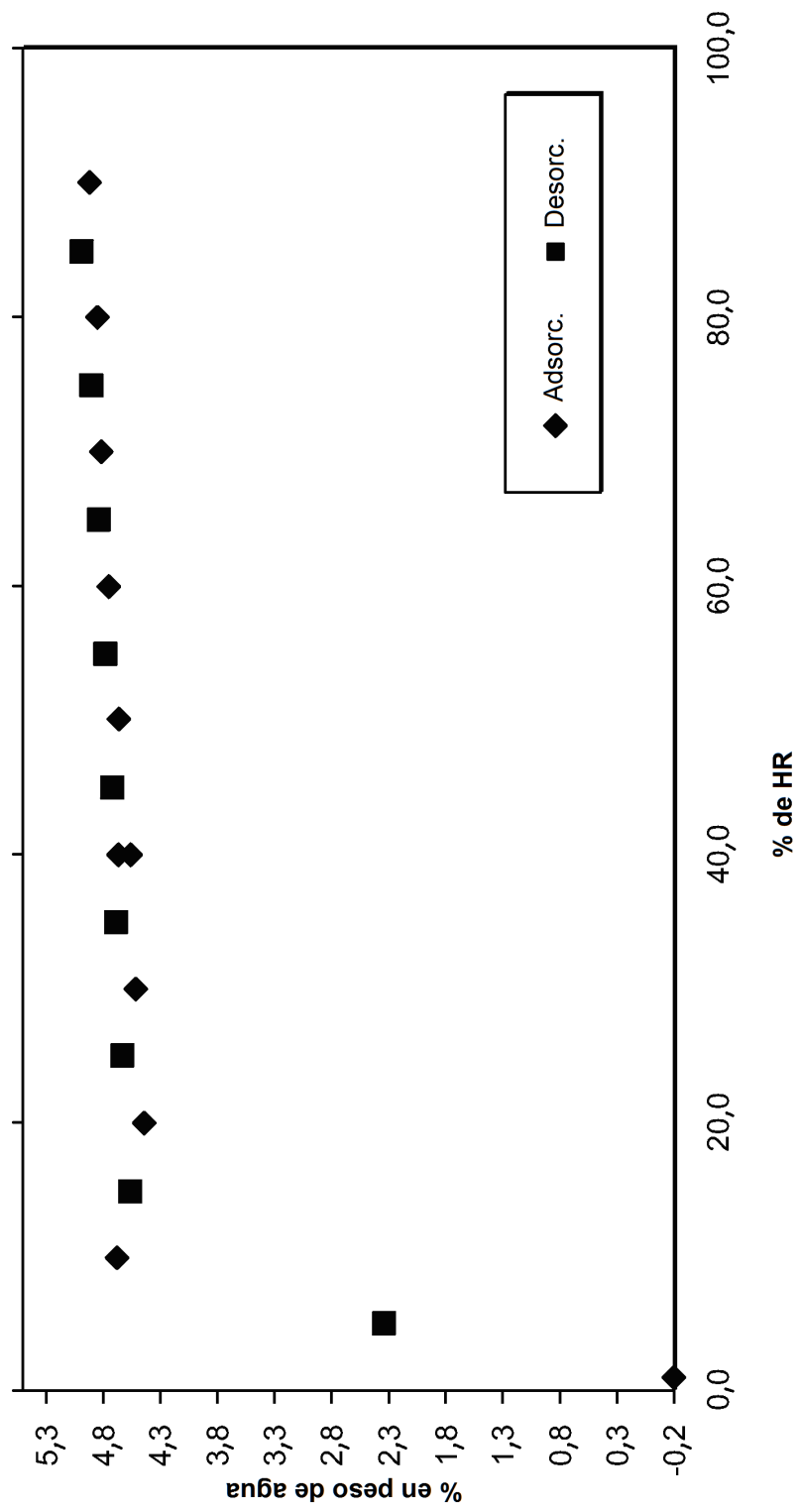


FIG. 4

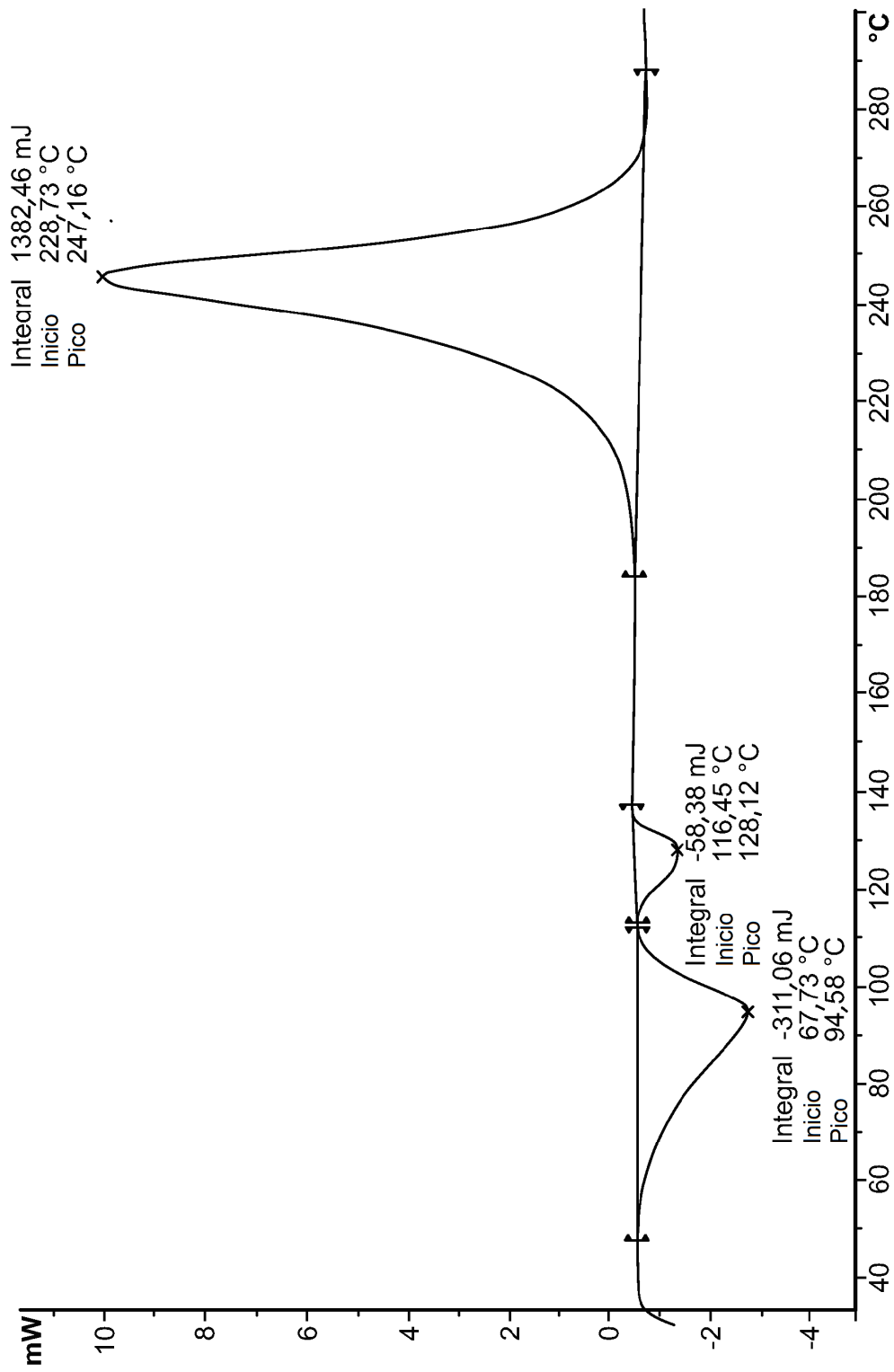


FIG. 5

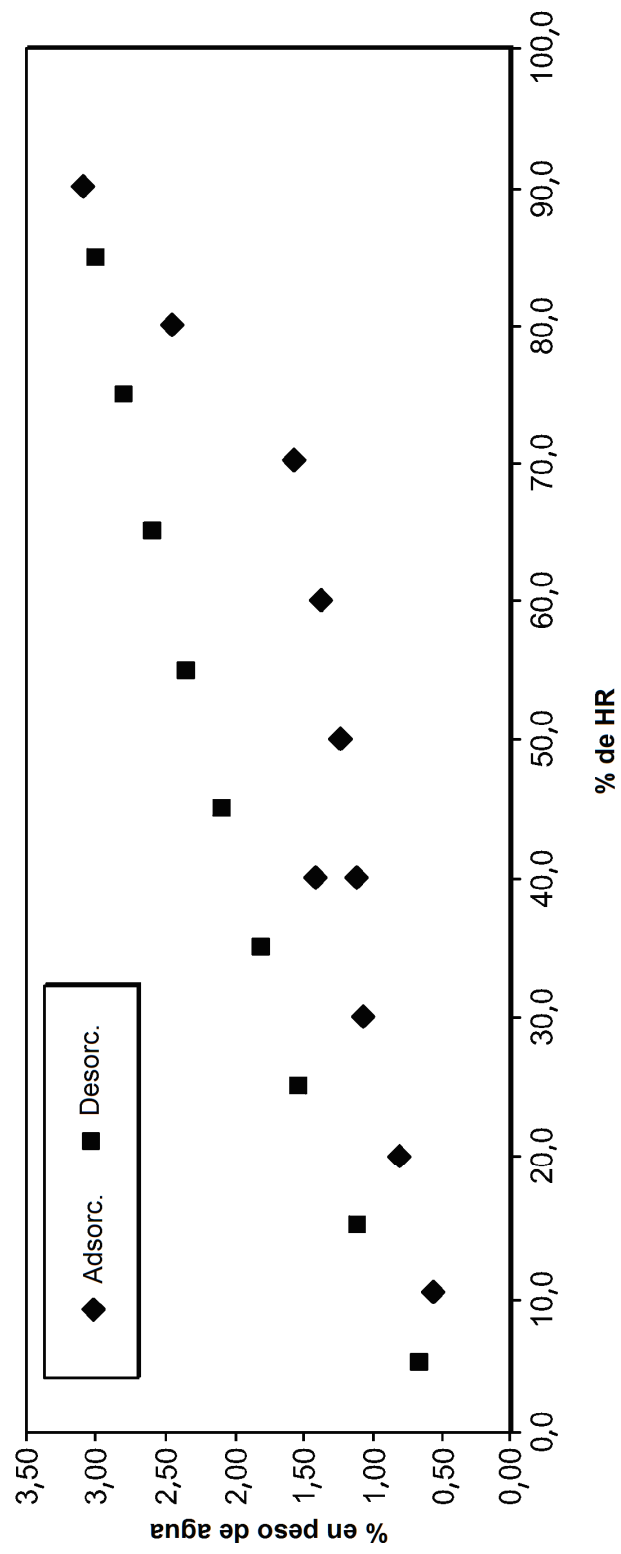


FIG. 6

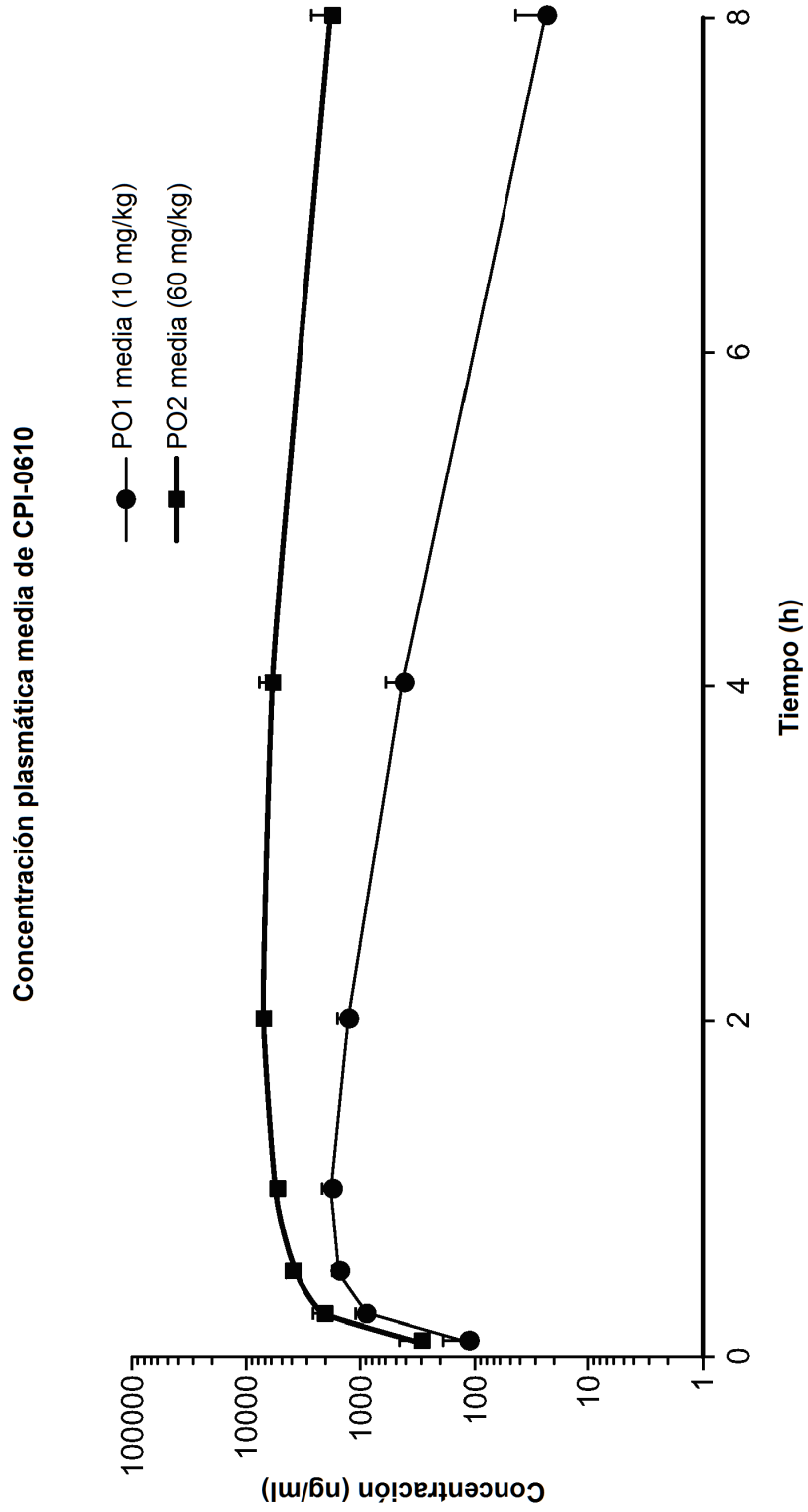


FIG. 7

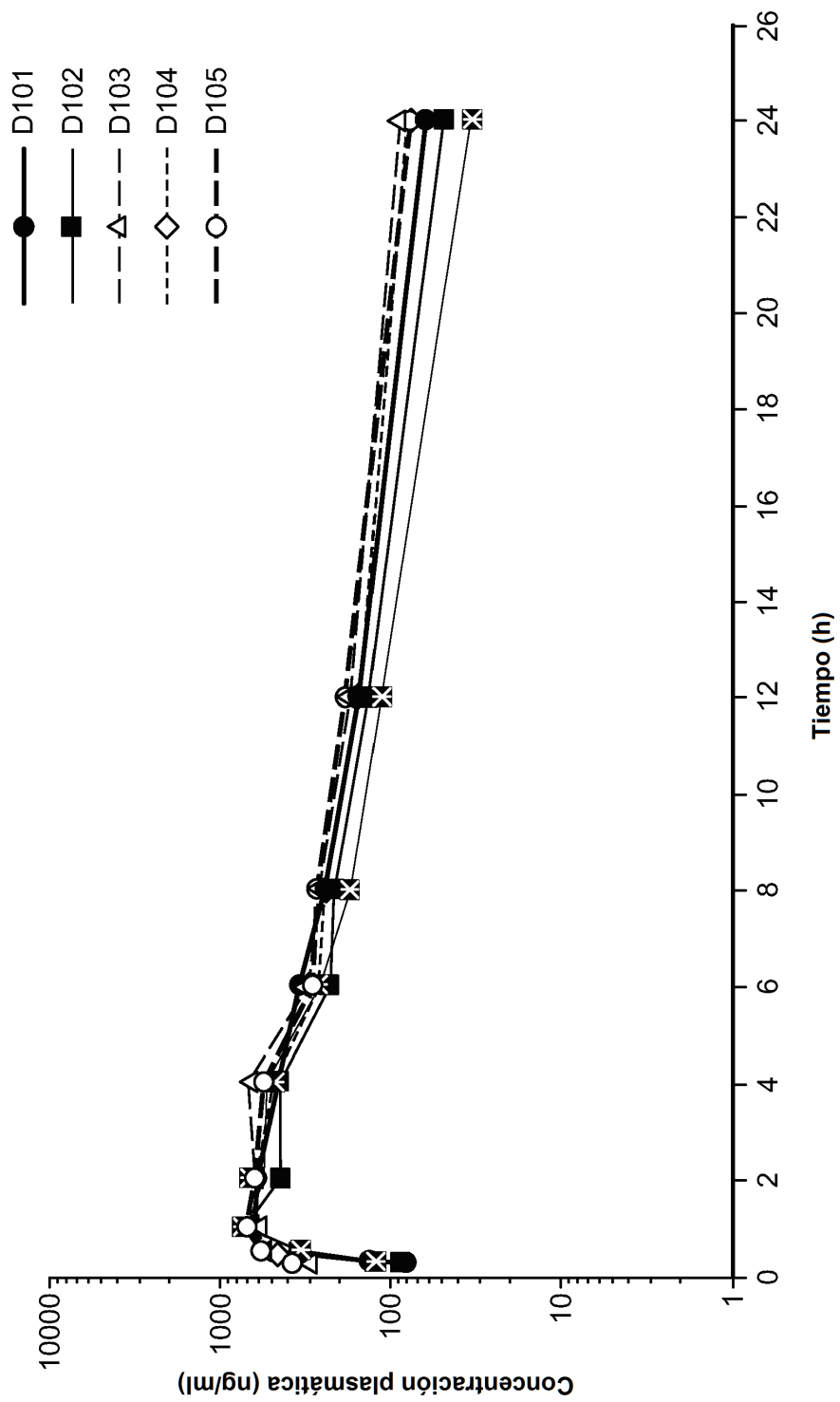


FIG. 8

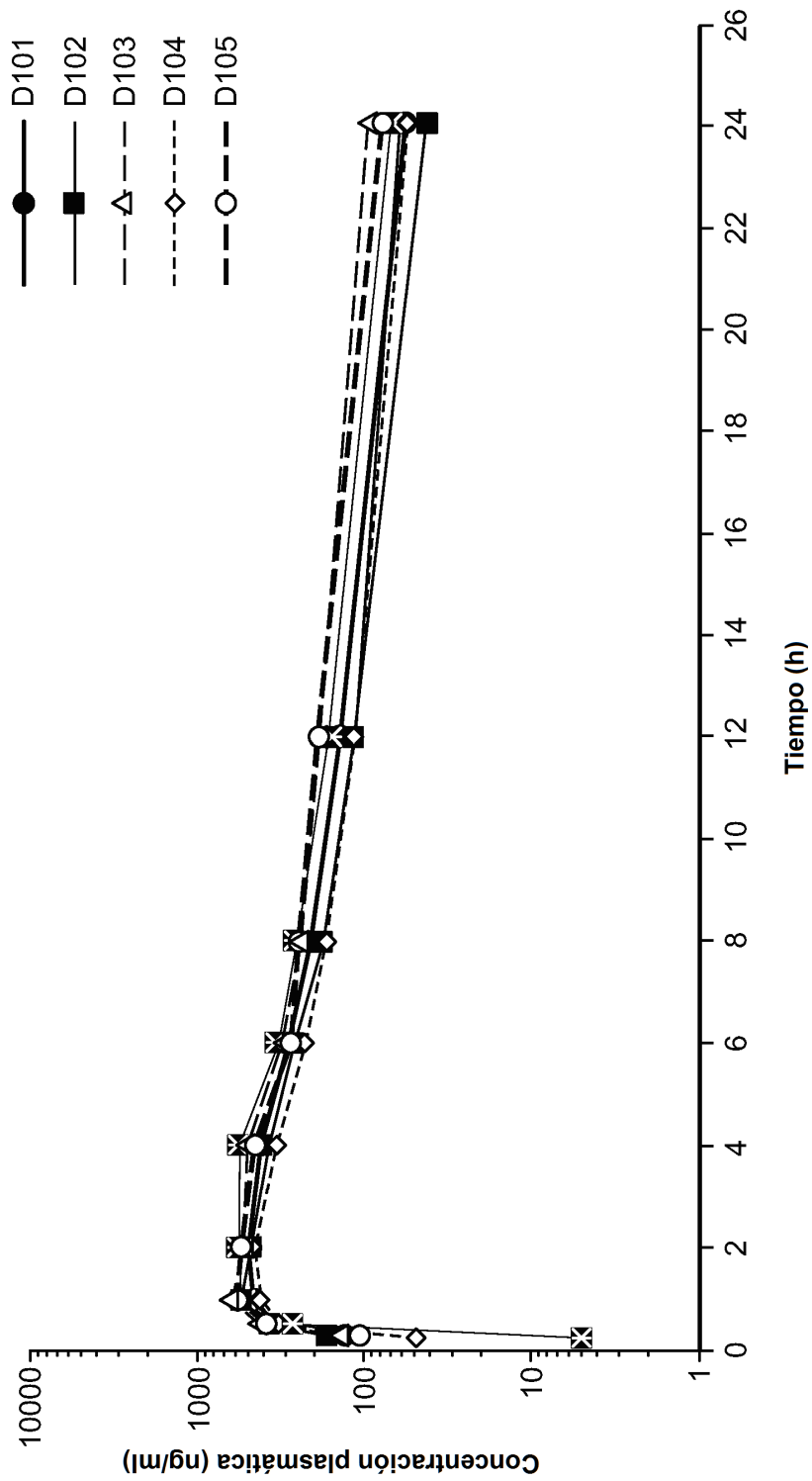


FIG. 9

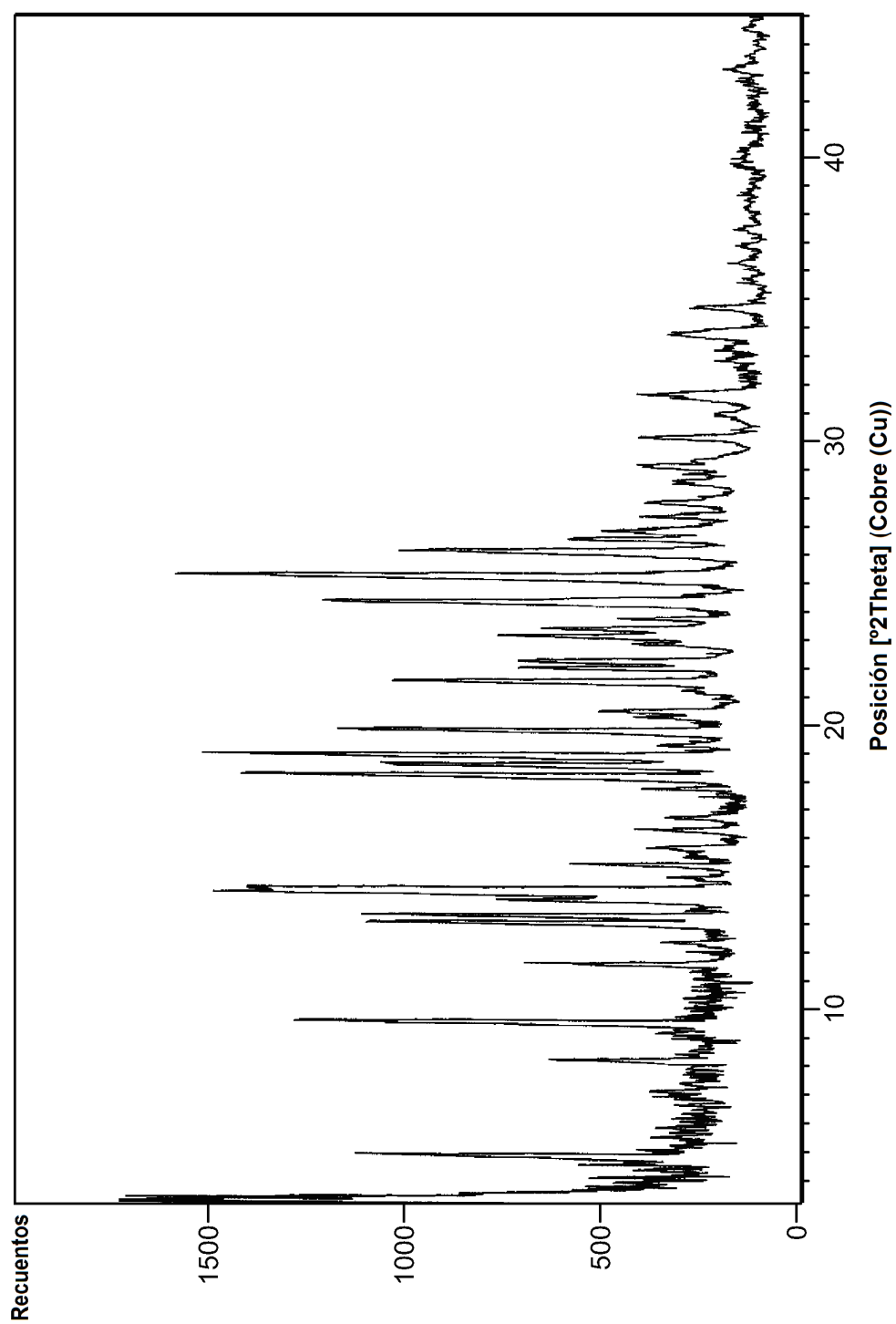


FIG. 10

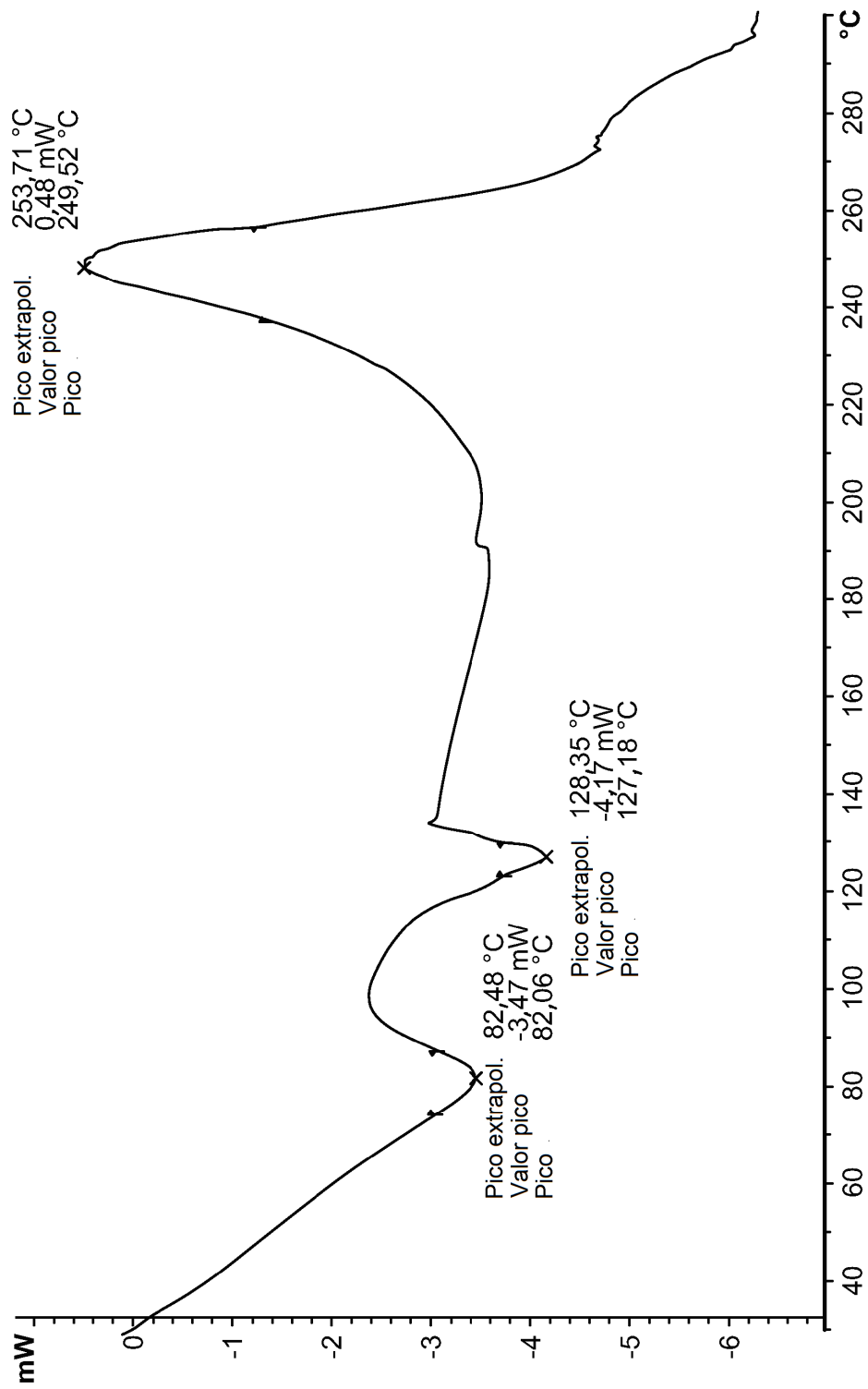


FIG. 11

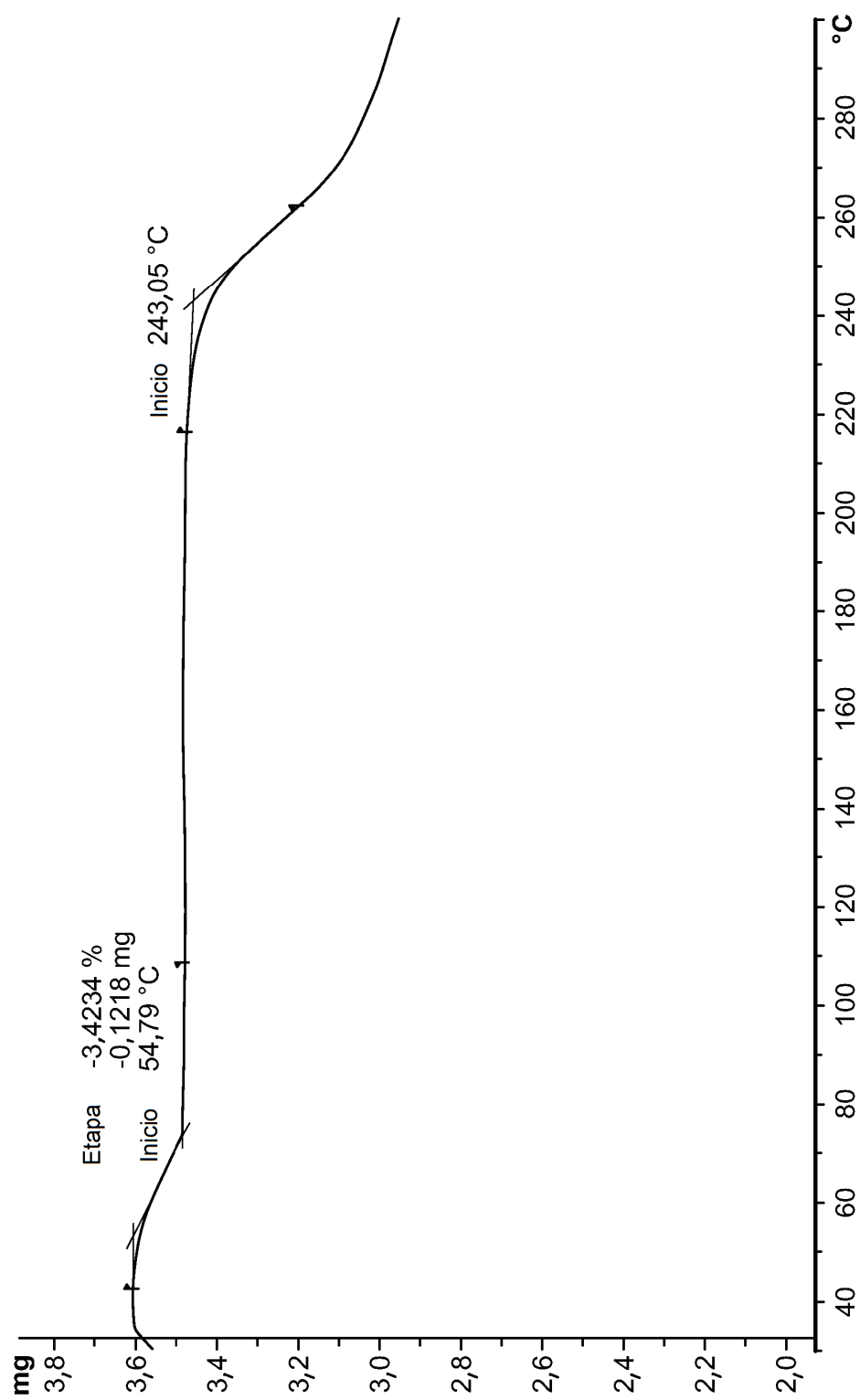


FIG. 12