

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 919 351**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2008** **E 17168752 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2022** **EP 3252047**

54 Título: **Formas cristalinas de 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol adecuadas para el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos**

30 Prioridad:

05.04.2007 US 910379 P

01.10.2007 US 976546 P

26.02.2008 US 31554

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

26.07.2022

73 Titular/es:

PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)

Eastern Point Road

Groton, CT 06340, US

72 Inventor/es:

CAMPETA, ANTHONY, MICHAEL;

CHEKAL, BRIAN, PATRICK;

MCLAUGHLING, ROBERT, WILLIAM y

SINGER, ROBERT, ALAN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 919 351 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

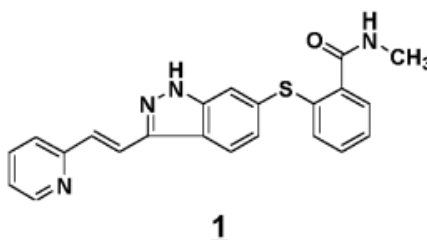
Formas cristalinas de 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol adecuadas para el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevas formas polimórficas XXV de 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen esta forma polimórfica y al uso terapéutico o profiláctico de tal forma y composición polimórfica.

Antecedentes de la Invención

- 10 Esta invención se refiere a nuevas formas polimórficas de XXV 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol (también denominado "Compuesto 1")



que son útiles en el tratamiento de crecimiento celular anormal, tal como cáncer, en mamíferos. Esta invención también se refiere a composiciones que incluyen tales formas polimórficas, y a procedimientos para usar tales composiciones en el tratamiento de crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente seres humanos.

- 15 El Compuesto **1**, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se describe en la Patente de EE. UU. n.º 6.534.524 y la Patente de EE. UU. n.º 6.531.491. Se describen procedimientos para hacer el Compuesto **1** en la Patente de EE. UU. n.º 7.232.910 y en las Publicaciones de Solicitud de EE. UU. n.º 2006-0091067 y 2007-0203196 y en la Publicación Internacional OMPI n.º WO 2006/048745. También se describen formas polimórficas y composiciones farmacéuticas del Compuesto **1** en la Publicación de Solicitud de EE. UU. n.º 2006-0094763 y en la Publicación Internacional OMPI n.º WO 2006/123223. También se describen formas de dosificación del Compuesto **1** en la Publicación de Solicitud de EE. UU. n.º 2004-0224988.

- El Compuesto **1** es un inhibidor potente y selectivo del receptor tirosina quinasa (RTK) del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) desarrollado para el uso en cánceres en estadios de tempranos a tardíos. Las tirosina quinasas proteicas se han identificado como dianas cruciales en el tratamiento terapéutico de cáncer. Los ligandos de factor de crecimiento y sus respectivos RTK se requieren para la angiogénesis y el crecimiento del tumor. El VEGF y el PDGF son componentes críticos en el procedimiento que conduce a la ramificación, extensión y supervivencia de células endoteliales que forman nuevos vasos sanguíneos durante la angiogénesis. La angiogénesis no deseada es una característica de varias enfermedades, tales como retinopatías, psoriasis, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), y cáncer (que incluye tumores sólidos) Folkman, Nature Med., 1, 27 a 31 (1995).

Como entienden los expertos en la materia, es deseable tener formas cristalinas o amorfas que posean propiedades físicas susceptibles de formulación y fabricación seguras. Tales propiedades incluyen filtrabilidad, higroscopicidad y flujo, así como estabilidad a calor, humedad y luz.

- 35 Los polimorfos son formas cristalinas diferentes del mismo compuesto. El término polimorfo puede incluir o no otras formas moleculares en estado sólido incluyendo hidratos (por ejemplo, agua ligada presente en la estructura cristalina) y solvatos (por ejemplo, disolventes ligados diferentes del agua) del mismo compuesto. Los polimorfos cristalinos tienen típicamente estructuras de cristal diferentes debido a un empaquetamiento diferente de las moléculas en la red cristalina. Esto da como resultado una simetría del cristal y/o parámetros de celda unitaria diferentes que influyen directamente en sus propiedades físicas tales como las características de difracción de rayos X de cristales o polvos.

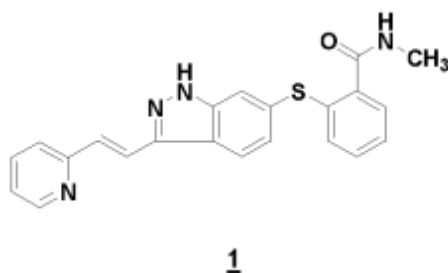
- Las formas polimórficas son de interés para la industria farmacéutica y especialmente para aquellos implicados en el desarrollo de formas de dosificación adecuadas. Si la forma polimórfica no se mantiene constante durante estudios clínicos o de estabilidad, la forma de dosificación exacta usada o estudiada puede no ser comparable de un lote a otro. Por tanto, es también deseable tener procedimientos para producir un compuesto con la forma polimórfica seleccionada con gran pureza cuando el compuesto se usa en estudios clínicos o productos comerciales ya que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos no deseados. Determinadas formas polimórficas también pueden mostrar estabilidad termodinámica potenciada o pueden fabricarse de forma más sencilla con gran pureza en grandes cantidades, y por tanto, son más adecuadas para la inclusión en formulaciones farmacéuticas.

Determinados polimorfos pueden presentar otras propiedades físicas ventajosas tales como carencia de tendencias higroscópicas, solubilidad mejorada y velocidades de disolución potenciadas debido a diferentes energías de red cristalina.

Sumario de la Invención

Aunque se han identificado varios polimorfos del Compuesto **1**, cada forma polimórfica se puede identificar de forma exclusiva por medio de varios parámetros analíticos diferentes, solos o en combinación, tales como, pero sin limitación, picos de patrón de difracción de rayos X en polvo o combinaciones de dos o más picos; desplazamientos químicos de ^{13}C y/o ^{15}N de RMN en estado sólido o combinaciones de dos o más desplazamientos químicos; picos de desplazamiento de Raman o combinaciones de dos o más picos de desplazamiento de Raman; o combinaciones de los mismos.

Un aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina de 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol, representada como Compuesto **1**



en la que dicha forma cristalina es un polimorfo de la Forma XXV. Por ejemplo, en una realización, la presente divulgación proporciona una forma cristalina del Compuesto **1**, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,1$. En una realización adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $15,9 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XXV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XXV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XXV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XXV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XXV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$. Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$. Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$. Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 1.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$ y $116,6 \pm 0,2$ ppm.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$, $116,6 \pm 0,2$ y $25,6 \pm 0,2$ ppm.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto **1**, en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en

posiciones esencialmente iguales a las mostradas en la Figura 2.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,1$ y $15,9 \pm 0,1$, y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$ y $116,6 \pm 0,2$ ppm.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,1$ y $15,9 \pm 0,1$, y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$, $116,6 \pm 0,2$ y $25,6 \pm 0,2$ ppm.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 1, y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales a las mostradas en la Figura 2.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona una forma cristalina XXV del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de Raman que comprende picos de desplazamiento de Raman (cm^{-1}) en posiciones esencialmente iguales a las mostradas en la Figura 3.

En la presente memoria se describe también una forma cristalina del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina es un polimorfo de la Forma XVI. En otra realización, por ejemplo, la forma cristalina XVI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,2 \pm 0,1$, $10,6 \pm 0,1$ y $16,8 \pm 0,1$. En una realización adicional, la forma cristalina XVI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,2 \pm 0,1$, $10,6 \pm 0,1$ y $17,9 \pm 0,1$. En una realización adicional, la forma cristalina XVI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,2 \pm 0,1$, $10,6 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$. En una realización adicional, la forma cristalina XVI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,2 \pm 0,1$, $10,6 \pm 0,1$ y $25,4 \pm 0,1$.

En otro aspecto, dicha forma cristalina XVI del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 4.

Otro aspecto que se describe en la presente memoria es una forma cristalina del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina es un polimorfo de la Forma XLI. Por ejemplo, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,1$ y $11,5 \pm 0,1$.

En una realización adicional, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,1$ y $21,0 \pm 0,1$.

En una realización adicional, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,1$ y $26,9 \pm 0,1$.

En otra realización, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,1$, $11,9 \pm 0,1$ y $22,8 \pm 0,1$.

En otra realización, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,9 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$ y $22,8 \pm 0,1$.

En otra realización, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,9 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$ y $26,9 \pm 0,1$.

En otra realización, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,9 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$ y $23,1 \pm 0,1$.

En otra realización, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,5 \pm 0,1$, $15,6 \pm 0,1$ y $16,2 \pm 0,1$.

En otra realización, la forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,5 \pm 0,1$, $15,6 \pm 0,1$ y $16,5 \pm 0,1$.

En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 6.

En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $150,1 \pm 0,2$, $136,6 \pm 0,2$, $135,0 \pm 0,2$, $116,9 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$ ppm.

En otro aspecto, dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 7.

En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{15}N en $-50,2 \pm 0,2$, $-79,0 \pm 0,2$, $-187,1 \pm 0,2$ y $-263,2 \pm 0,2$ ppm.

- 5 En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{15}C en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 8.

En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,1$ y $11,5 \pm 0,1$ y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $150,1 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$ ppm.

- 10 En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,1$, $11,5 \pm 0,1$ y $11,9 \pm 0,1$ y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $150,1 \pm 0,2$, $136,6 \pm 0,2$, $135,0 \pm 0,2$, $116,9 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$ ppm.

- 15 En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 6, y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 7.

- 20 En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 6, y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{15}N en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 8.

En otro aspecto, dicha forma cristalina XLI tiene un espectro de Raman que comprende picos de desplazamiento de Raman (cm^{-1}) en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 9.

- 25 También se describe en la presente memoria una forma cristalina del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina es un polimorfo de la Forma IX. Por ejemplo, en una realización, dicha forma cristalina IX tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,7 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $8,5 \pm 0,1$ y $14,3 \pm 0,1$. En otro aspecto, dicha forma cristalina IX tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,7 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $8,5 \pm 0,1$ y $18,3 \pm 0,1$. En otro aspecto, dicha forma cristalina IX del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en
- 30 ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 10.

En otro aspecto, dicha forma cristalina IX sustancialmente pura tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $171,4 \pm 0,2$ y $28,0 \pm 0,2$ ppm. En otro aspecto, dicha forma cristalina IX del Compuesto 1 tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 11.

- 35 En otro aspecto, dicha forma cristalina IX sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 10, y en el que dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 11.

- 40 También se describe en la presente memoria una forma cristalina del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina es un polimorfo de la Forma XII. En otra realización, por ejemplo, la forma cristalina XII tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,9 \pm 0,1$, $18,1 \pm 0,1$ y $31,2 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XII tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,9 \pm 0,1$, $28,1 \pm 0,1$ y $31,2 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XII tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $16,8 \pm 0,1$, $28,1 \pm 0,1$ y $31,2 \pm 0,1$. En otra realización, la forma cristalina XII tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $25,3 \pm 0,1$, $28,1 \pm 0,1$ y $31,2 \pm 0,1$.
- 45

En otro aspecto, dicha forma cristalina XII tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 12.

- 50 También se describe en la presente memoria una forma cristalina del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina es un polimorfo de la Forma XV. Por ejemplo, en una realización, dicha forma cristalina XV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,9 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$ y $26,3 \pm 0,1$. En otra realización, dicha forma cristalina XV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,1 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $25,0 \pm 0,1$ y $25,3 \pm 0,1$.

En otro aspecto, dicha forma cristalina XV tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en

ángulos de difracción (2 θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 13.

También se describe en la presente memoria una forma amorfa del Compuesto 1, en el que dicha forma amorfa tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figuras 14 y 15.

- 5 En otro aspecto, dicha forma amorfa tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 16.

En un aspecto adicional, la presente invención contempla que las formas cristalinas XXV del Compuesto 1 como se describen en la presente memoria pueden existir en la presencia de otras formas cristalinas o amorfas o mezclas de las mismas del Compuesto 1. Por ejemplo, en una realización es una forma sólida del Compuesto 1 que comprende una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2) de $5,1 \pm 0,1$, y en la que dicha forma sólida incluye menos del 95 %, menos del 90 %, menos del 80 %, menos del 70 %, menos del 60 %, menos del 50 %, menos del 40 %, menos del 30 %, menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 3 % o menos del 1 % en peso de cualquier otra forma física del Compuesto 1.

15 Adicionalmente como ejemplo, la presente invención proporciona una forma cristalina sustancialmente pura del Compuesto 1, en la que dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2 θ) de $5,1 \pm 0,1$. En una realización adicional, dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2 θ) de $5,1 \pm 0,1$ y $15,9 \pm 0,1$. En una realización adicional, dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2 θ) de $5,1 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$. En una realización adicional, dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2 θ) de $5,1 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$. En una realización adicional, dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2 θ) de $5,1 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$. En una realización adicional, dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2 θ) de $5,1 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$. En una realización adicional, dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2 θ) de $5,1 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina sustancialmente pura del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 1.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina sustancialmente pura del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$ y $116,6 \pm 0,2$ ppm.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina sustancialmente pura del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$, $116,6 \pm 0,2$ y $25,6 \pm 0,2$ ppm.

40 Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina sustancialmente pura del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina sustancialmente pura tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales que las mostradas en la Figura 2.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma cristalina sustancialmente pura del Compuesto 1, en el que dicha forma cristalina sustancialmente pura es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma XXV.

45 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 como se describen en la presente memoria. En un aspecto adicional, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende cualquiera de las formas cristalinas XXV del Compuesto 1 o composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Por ejemplo, en una realización, la forma de dosificación oral es un comprimido, una píldora, un núcleo de gragea o una cápsula. Por ejemplo, en una realización, la forma de dosificación oral es un comprimido o una cápsula. Además, por ejemplo, en una realización la invención proporciona un comprimido que comprende la forma cristalina XXV del Compuesto 1 o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Por ejemplo, en una realización el comprimido comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg de la forma cristalina XXV del Compuesto 1. Adicionalmente, por ejemplo, el comprimido comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg de la forma cristalina XXV del Compuesto 1. Aún más adicionalmente, por ejemplo, el comprimido comprende aproximadamente 1 mg de la forma cristalina XXV del Compuesto 1. Aún más adicionalmente, por ejemplo, el comprimido comprende aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 5 mg de la forma cristalina XXV del Compuesto 1.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar el Compuesto **1** en la Forma cristalina XXV, en el que dicho procedimiento comprende calentar la Forma cristalina XVI del Compuesto **1**. Por ejemplo, en una realización, dicho calentamiento se realiza en la presencia de un disolvente apropiado. En una realización, el disolvente es etanol. En una realización adicional se combinan cristales de siembra de la Forma XXV con la Forma cristalina XVI antes de o durante el calentamiento.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar el Compuesto **1** en la Forma cristalina XVI, en el que dicho procedimiento comprende disolver la Forma VIII del Compuesto **1** en un disolvente apropiado y calentarla.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el Compuesto **1** en la Forma cristalina XLI, en el que dicho procedimiento comprende calentar la Forma cristalina XVI del Compuesto **1**. Por ejemplo, en una realización, dicho calentamiento se realiza en la presencia de un disolvente apropiado. En una realización, el disolvente es etanol. En una realización adicional, se combinan cristales de siembra de la Forma XLI con la Forma cristalina XVI antes de o durante el calentamiento.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar el Compuesto **1** en forma amorfa de la Forma cristalina XLI, en el que dicho procedimiento comprende triturar la Forma cristalina XLI del Compuesto **1**. Por ejemplo, en una realización, dicha trituración se realiza por molienda con bolas.

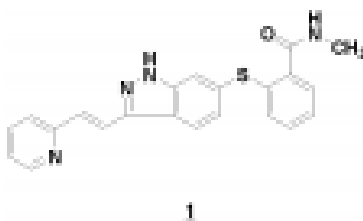
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto **1** en forma cristalina XXV o una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero.

En un aspecto particular de cualquiera de las realizaciones precedentes del procedimiento, el procedimiento comprende adicionalmente administrar uno o más agentes anti-tumorales, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señal o agentes antiproliferativos.

Definiciones

El término "tratar", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o la afección al que o a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de "tratar" como se acaba de definir anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "Compuesto **1**" significa el compuesto químico 6-[2-(metilcarbamoyl)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol, también representado por la fórmula estructural



Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente puro" con respecto a una forma cristalina o amorfa particular significa que la forma cristalina o amorfa incluye menos del 10 %, preferentemente menos del 5 %, preferentemente menos del 3 %, preferentemente menos del 1 % en peso de cualquier otra forma física del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "esencialmente igual" con respecto a posiciones de picos de difracción de rayos X significa que se tienen en cuenta la posición del pico típica y la variabilidad de intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de pico (2) mostrarán cierta variabilidad, típicamente tanto como de 0,1 a 0,2 grados, lo que depende de los disolventes usados, así como de los aparatos usados para medir la difracción. Además, un experto en la materia apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán variabilidad entre aparatos así como variabilidad debida al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de muestra preparada y otros factores conocidos para los expertos en la materia, y deben tomarse solamente como medidas cualitativas. De forma similar, como se usa en el presente documento, "esencialmente igual" con referencia a espectros de RMN en estado sólido y a espectros de Raman también pretende abarcar las variabilidades asociadas a estas técnicas analíticas, que son conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, los desplazamientos químicos de ^{13}C de RMN en estado sólido tendrán típicamente una variabilidad de hasta 0,2 ppm para picos bien definidos, e incluso mayor para líneas anchas, mientras que los desplazamientos de Raman tendrán típicamente una variabilidad de aproximadamente 2 cm^{-1} .

El término "polimorfo" se refiere a diferentes formas cristalinas del mismo compuesto e incluye, pero no se limita a, otras formas moleculares en estado sólido que incluyen hidratos (por ejemplo, agua ligada presente en la estructura

cristalina) y solvatos (por ejemplo, disolventes ligados diferentes del agua) del mismo compuesto.

La expresión "valor 2 theta" o "2" se refiere a la posición del pico en grados en base al ajuste experimental del experimento de difracción de rayos X y es una unidad de abscisa común en patrones de difracción. El ajuste experimental requiere que si se difracta un reflejo cuando el haz entrante forma un ángulo theta (θ) con un determinado plano de red cristalina, el haz reflejado se registra en un ángulo 2 theta (2). Se debe entender que la referencia en la presente memoria a valores 2 específicos para una forma polimórfica específica pretende significar los valores 2 (en grados) medidos mediante el uso de las condiciones experimentales de difracción de rayos X como se describen en la presente memoria. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, se usó CuK α (longitud de onda 1,54056 Å) como la fuente de radiación.

El término "amorfo" se refiere a cualquier sustancia sólida que (i) carezca de orden en las tres dimensiones o (ii) muestre orden en menos de tres dimensiones, orden solamente a lo largo de distancias cortas (por ejemplo, menos de 10 Å) o ambos. Por tanto, las sustancias amorfas incluyen materiales parcialmente cristalinos y mesofases cristalinas con, por ejemplo, orden traslacional unidimensional o bidimensional (cristales líquidos), desorden orientacional (cristales desordenados de forma orientacional) o desorden conformacional (cristales desordenados de forma conformacional). Los sólidos amorfos se pueden caracterizar mediante técnicas conocidas, incluyendo cristalografía de difracción en polvo de rayos X (XRPD), espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes), calorimetría de exploración diferencial (DSC) o alguna combinación de estas técnicas. Como se ilustra, a continuación, los sólidos amorfos dan patrones de XRPD difusos, que comprenden típicamente uno o dos picos anchos (es decir, picos que tienen anchuras de base de aproximadamente 5° 2 θ o superior).

El término "cristalino" se refiere a cualquier sustancia sólida que muestre orden tridimensional, la cual, al contrario que una sustancia sólida amorfa, da un patrón de XRPD distintivo con picos claramente definidos.

El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende la sustancia de fármaco y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de disolvente (por ejemplo, etanol). Cuando el disolvente está unido firmemente al fármaco, el complejo resultante tendrá una estequiometría bien definida que es independiente de la humedad. Si, sin embargo, el disolvente está unido débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, el complejo a menudo será no estequiométrico.

El término "hidrato" describe un solvato que comprende la sustancia de fármaco y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua.

La expresión "patrón de difracción de rayos X en polvo" o "patrón de PXRD" se refiere al difractograma observado de forma experimental o los parámetros obtenidos del mismo. Los patrones de difracción de rayos X en polvo se caracterizan por posición de pico (abscisa) e intensidades de pico (ordenada).

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende una o más de las formas polimórficas XXV del Compuesto 1 descrito en la presente memoria, y otros componentes químicos, tales como portadores, diluyentes, vehículos y/o excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, tal como un ser humano u otro mamífero.

La expresión "portador", "diluyente", "vehículo" o "excipiente" "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material (o unos materiales) que se pueden incluir con un agente farmacéutico particular para formar una composición farmacéutica, y puede ser sólido o líquido. Son ejemplares de portadores sólidos lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Son ejemplares de portadores líquidos jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir material de liberación temporizada o retardada conocido en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de PXRD de la Forma XXV del Compuesto 1 realizado en un difractómetro Bruker D5000.

La Figura 2 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C de la Forma XXV del Compuesto 1 realizado en una sonda de CPMAS de triple resonancia BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre.

La Figura 3 muestra un espectro de Raman de la Forma XXV del Compuesto 1 realizado en un espectrómetro de FT-Raman ThermoNicolet 960 equipado con un láser de NdYAG de 1064 nm y un detector de InGaAs.

La Figura 4 muestra un patrón de PXRD de la Forma XVI del Compuesto 1 realizado en un difractómetro Bruker D5000.

La Figura 5 muestra un patrón de PXRD de la Forma VIII del Compuesto 1 realizado en un difractómetro Bruker D5000.

La Figura 6 muestra un patrón de PXRD de la Forma XLI del Compuesto 1 realizado en un difractómetro Bruker

D5000.

La Figura 7 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de la Forma XLI del Compuesto **1** realizado en una sonda de CPMAS de triple resonancia BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre.

La Figura 8 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{15}N de la Forma XLI del Compuesto **1** realizado en una sonda de CPMAS de triple resonancia BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre.

La Figura 9 muestra un espectro de Raman de la Forma XLI del Compuesto **1** realizado en un espectrómetro de FT-Raman ThermoNicolet 960 equipado con un láser de NdYAG de 1064 nm y un detector de InGaAs.

La Figura 10 muestra un patrón de PXRD de la Forma IX del Compuesto **1** realizado en un difractómetro Bruker D5000.

La Figura 11 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de la Forma IX del Compuesto **1** realizado en una sonda de CPMAS de triple resonancia BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre.

La Figura 12 muestra un patrón de PXRD de la Forma XII del Compuesto **1** realizado en un difractómetro Bruker D5000.

La Figura 13 muestra un patrón de PXRD de la Forma XV del Compuesto **1** realizado en un difractómetro Bruker D5000.

La Figura 14 muestra un patrón de PXRD de la forma amorfa del Compuesto **1** realizado en un difractómetro Bruker D5000.

La Figura 15 muestra un patrón de PXRD de la forma amorfa del Compuesto **1** realizado en un difractómetro Bruker D5000. El patrón es el mismo que el de la Figura 14 excepto porque se procesó con una función de ajuste polinomial para potenciar los detalles.

La Figura 16 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de la forma amorfa del Compuesto **1** realizado en una sonda de CPMAS de triple resonancia BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre.

Descripción Detallada de la Invención

Se ha observado que el Compuesto **1** puede existir en múltiples formas cristalinas (polimorfos) o como una forma amorfa. Estas formas se pueden usar en un producto formulado para el tratamiento de indicaciones hiperproliferativas, incluyendo cáncer. Cada forma puede tener ventajas con respecto a la demás en términos de propiedades tales como biodisponibilidad, estabilidad y capacidad de fabricación. Se han descubierto nuevas formas cristalinas del Compuesto **1** que probablemente son más adecuadas para preparación a granel y manejo que otras formas polimórficas. Los procedimientos para producir formas polimórficas del Compuesto **1** con gran pureza se describen en la presente memoria y en la Solicitud de los Estados Unidos núm. 2006-0094763. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de cada forma polimórfica del Compuesto **1**, sustancialmente libre de otras formas polimórficas del Compuesto **1**. Adicionalmente es un objeto de la presente invención proporcionar formulaciones farmacéuticas que comprendan el Compuesto **1** en diferentes formas polimórficas como se ha discutido anteriormente, y procedimientos para tratar afecciones hiperproliferativas administrando tales formulaciones farmacéuticas.

I. Formas Polimórficas del Compuesto 1

Cada forma cristalina del Compuesto **1** se puede caracterizar por uno o más de lo siguiente: patrón de difracción de rayos X en polvo (es decir, picos de difracción de rayos X en diversos ángulos de difracción (2 θ)), patrón espectral de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido, patrón de diagrama espectral de Raman, solubilidad acuosa, estabilidad a la luz en condiciones de luz de gran intensidad de la International Conference on Harmonization (ICH) y estabilidad física y química en almacenamiento. Por ejemplo, las Formas polimórficas XXV, XVI, VIII, XLI, IX, XII, XV y la forma amorfa (discutida a continuación) del Compuesto **1** se caracterizaron cada una por las posiciones e intensidades relativas de los picos en sus patrones de difracción de rayos X en polvo. Los parámetros de difracción de rayos X en polvo difieren para cada una de las formas polimórficas del Compuesto **1**. Por ejemplo, las Formas XXV, XVI, VIII, XLI, IX, XII, XV y la forma amorfa del Compuesto **1**, por lo tanto, se pueden distinguir entre sí y de otras formas polimórficas del Compuesto **1** mediante el uso de difracción de rayos X en polvo.

Los patrones de difracción de rayos X en polvo de las diferentes formas polimórficas (Formas XXV, XVI, VIII, XLI, IX, XII, XV) y la forma amorfa del Compuesto **1** se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker D5000 mediante el uso de radiación de cobre (CuK α , longitud de onda: 1,54056 Å). La tensión y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se ajustaron a 1 mm, y la ranura de recepción se ajustó a 0,6 mm. La radiación difractada se detectó por un detector KeveX PSI. Se usó una exploración continua theta-dos theta a 2,4 grados/min (etapa de 1 segundo/0,04 grados) de 3,0 a 40 grados 2 θ . Se analizó un patrón de alúmina para comprobar la alineación del instrumento. Se recogieron y analizaron los datos usando el software Bruker axis Versión 7.0. Se prepararon muestras colocándolas en una sujeción de cuarzo. Se debe señalar que Bruker Instruments ha comprado Siemens; por tanto, el instrumento Bruker D5000 es esencialmente igual que un Siemens D5000. Se usó el software Eva Application 9.0.0.2 para visualizar y evaluar los espectros de PXRD. No se procesaron los archivos de datos (.raw) de PXRD de formas cristalinas antes de la búsqueda de pico. Se aplicó un factor de ajuste polinomial de 0,3 a los archivos de datos de PXRD amorfos en un caso para potenciar el detalle.

Generalmente se usó un valor Umbral de 1 y un valor de Anchura de 0,3 para realizar las asignaciones de pico preliminares. Se comprobó la salida de las asignaciones automáticas visualmente para asegurar la validez y se realizaron ajustes manualmente si fuera necesario. Estos valores de pico de cada forma se resumen a continuación en las tablas. Los archivos de datos PXRD de la forma amorfa se

Para llevar a cabo una medición de difracción de rayos X en un instrumento Bragg-Brentano como el sistema Bruker usado para las mediciones descritas en la presente memoria, la muestra se coloca típicamente en una sujeción que tiene una cavidad. El polvo de la muestra se comprime por un portaobjetos de vidrio o equivalente para asegurar una superficie aleatoria y una altura de muestra apropiada. La sujeción de muestra se coloca después en el instrumento. El haz de rayos X incidente se dirige hacia la muestra, inicialmente con un ángulo pequeño con respecto al plano de la sujeción, y después se mueve por un arco que aumenta continuamente el ángulo entre el haz incidente y el plano de la sujeción. Se obtienen diferencias de mediciones asociadas a tales análisis de polvo con rayos X por una diversidad de factores incluyendo: (a) errores en la preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra); (b) errores de instrumento (por ejemplo, errores de muestra plana); (c) errores de calibración; (d) errores de operario (incluyendo aquellos errores presentes cuando se determinan las localizaciones de picos); y (e) la naturaleza del material (por ejemplo, orientación preferida y errores de transparencia). Los errores de calibración y errores de altura de la muestra a menudo dan como resultado un desplazamiento de todos los picos en la misma dirección. Pequeñas diferencias en la altura de la muestra cuando se usa una sujeción plana conducirán a grandes desplazamientos en las posiciones de picos de PXRD. Un estudio sistemático mostró que, mediante el uso de un Shimadzu XRD-6000 en la configuración Bragg-Brentano típica, una diferencia de altura de la muestra de 1 mm conduce a desplazamientos de picos de hasta 1 grado (2 θ) (Chen y col., J Pharmaceutical and Biomedical Analysis 26:63 (2001)). Estos desplazamientos se pueden identificar a partir del difractograma de rayos X y se pueden eliminar compensando el desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición de pico) o recalibrando el instrumento. Como se ha mencionado anteriormente, es posible rectificar las mediciones de las diversas máquinas aplicando un factor de corrección sistemático para concordar las posiciones de picos. En general, este factor de corrección hará concordar las posiciones de pico medidas del Bruker con las posiciones de pico esperadas y pueden estar en el intervalo de 0 a 0,2 grados (2 θ).

Un experto en la técnica comprenderá que las posiciones de pico (2 θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, típicamente tanto como de 0,1 a 0,2 grados (2 θ). En consecuencia, cuando se describen posiciones de pico (2 θ), un experto en la técnica reconocerá que tales números pretenden abarcar tal variabilidad entre aparatos. Además, cuando se describe que las formas cristalinas de la presente invención tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente igual que el mostrado en una figura dada, la expresión "esencialmente igual" también pretende abarcar tal variabilidad entre aparatos en posiciones de picos de difracción. Además, un experto en la materia comprenderá que las intensidades de pico relativas mostrarán variabilidad entre aparatos así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y se tienen que tomar solamente como mediciones cualitativas.

Las diferentes formas cristalinas y la forma amorfa de la presente invención también se pueden caracterizar mediante el uso de espectroscopía de RMN en estado sólido.

Se pueden recoger los espectros en estado sólido de ¹³C del siguiente modo. Se envasaron herméticamente aproximadamente 80 mg de muestra en una centrifugadora de ZrO₂ de 4 mm. Se recogieron los espectros a temperatura y presión ambiental en una sonda de CPMAS de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre. La muestra se colocó en el ángulo mágico y se hizo rotar a 15,0 kHz. La rápida velocidad de rotación minimizó las intensidades de las bandas laterales de rotación. El espectro en estado sólido de ¹³C se recogió mediante el uso de un experimento de rotación en ángulo mágico con polarización cruzada desacoplado de protones (**CPMAS**). El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó en 2,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones de aproximadamente 90 kHz. Se ajustó el número de exploraciones para obtener una relación señal/ruido (S/N) adecuada. Se ajustó el retardo de reciclado en aproximadamente 1,5 veces el tiempo de relajación longitudinal de protones calculado basándose en el experimento de relajación de protones con inversión-recuperación detectado por protones. Se hizo referencia al espectro de carbono usando un patrón externo de adamantano cristalino, ajustando su resonancia de alto campo en 29,5 ppm.

Se pueden recoger los espectros en estado sólido de ¹⁵N del siguiente modo. Se envasaron herméticamente aproximadamente 270 mg de muestra en una centrifugadora de ZrO₂ de 7 mm. Se recogieron los espectros a temperatura y presión ambiental en una sonda de CPMAS de 7 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre. La muestra se colocó en el ángulo mágico y se hizo rotar a 7,0 kHz. La rápida velocidad de rotación minimizó las intensidades de las bandas laterales de rotación. Se recogió el espectro en estado sólido de ¹⁵N mediante el uso de un experimento de rotación en ángulo mágico con polarización cruzada desacoplado de protones (**CPMAS**). El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó en 3,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones de aproximadamente 70 kHz. Se ajustó el número de exploraciones para obtener una relación señal/ruido (S/N) adecuada. Se ajustó el retardo de reciclado en aproximadamente 1,5 veces el tiempo de relajación longitudinal de protones calculado basándose en el experimento de relajación de protones con inversión-recuperación detectado por protones. Se hizo referencia al espectro de nitrógeno usando un patrón externo de D,L-alanina cristalina, ajustando su resonancia de alto campo en -331,5 ppm.

Las formas cristalinas también se pueden caracterizar mediante el uso de espectroscopía de Raman. Por ejemplo, la Forma XXV del Compuesto **1** se caracterizó usando espectroscopía de Raman del siguiente modo. Se recogieron los espectros de Raman usando un espectrómetro de FT-Raman ThermoNicolet 960 equipado con un láser de NdYAG de 1064 nm y un detector de InGaAs. Se analizaron las muestras en tubos de RMN. Se recogieron los espectros usando un 1 W de potencia de láser y 100 exploraciones co-añadidas. El intervalo de recogida fue 3700-100 cm^{-1} . Se identificaron los picos usando el algoritmo de detección de picos del software ThermoNicolet Omnic 6.0a usando un ajuste de sensibilidad de 70 y un umbral de intensidad de 0,4. Todos los espectros se registraron usando resolución de 4 cm^{-1} y apodización de Happ-Genzel. Se realizó la calibración de longitud de onda usando poliestireno.

Las formas sólidas de la presente invención también pueden comprender más de una forma polimórfica. Un experto en la materia también reconocerá que pueden existir formas cristalinas de un compuesto dado en formas sustancialmente puras de un único polimorfo, pero también pueden existir en una forma cristalina que comprende dos o más polimorfos o formas amorfas diferentes. Cuando una forma sólida comprende dos o más polimorfos, el patrón de difracción de rayos X tendrá picos característicos de cada uno de los polimorfos individuales de la presente invención. Por ejemplo, una forma sólida que comprenda dos polimorfos tendrá un patrón de difracción de rayos X en polvo que es una mezcla de los dos patrones de difracción de rayos X que se corresponden a las formas polimórficas sustancialmente puras. Por ejemplo, una forma sólida del Compuesto **1** puede contener una primera y una segunda forma polimórfica donde la forma sólida contiene al menos un 10 % en peso del primer polimorfo. En un ejemplo adicional, la forma sólida contiene al menos un 20 % en peso del primer polimorfo. Ejemplos adicionales contienen al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % en peso del primer polimorfo. Un experto en la materia reconocerá que son posibles muchas de tales combinaciones de varios polimorfos individuales y formas amorfas en cantidades variables.

A. Forma Polimorfa XXV

La Forma Cristalina XXV del Compuesto **1** es una forma cristalina anhidra que se puede producir como se describe en el Ejemplo 1. La Forma XXV tiene varias ventajas inesperadas con respecto a formas cristalinas del Compuesto **1** descubiertas previamente. Por ejemplo, aunque la Forma XLI descrita en el presente documento es la forma cristalina del Compuesto **1** termodinámicamente más estable en condiciones de procesamiento y almacenamiento, la Forma XXV es más estable termodinámicamente que formas cristalinas del Compuesto **1** descubiertas previamente (basándose en densidad, calor de fusión y solubilidad). Además, cuando se compara con la Forma IV (identificada previamente como la forma polimórfica más adecuada del Compuesto **1** para una formulación farmacéutica, véase Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2006-0094763), la Forma XXV tiene fotoestabilidad mejorada, tiene una forma cristalina más regular, no tiene una tendencia a formar aglomerados, tiene mejores propiedades de flujo global y no se adhiere a las sondas en el tanque. Tales propiedades mejoradas son importantes para procesar y fabricar mejor el comprimido. Además, durante un reciente procedimiento de fabricación, se necesitaron 26 horas para filtrar el lote de la Forma IV y solamente 4 horas para filtrar el lote de la Forma XXV, que tenía un tamaño comparable usando el mismo equipamiento de filtro/secador. Finalmente, el procedimiento para preparar la Forma XXV puede utilizar etanol, mientras que el procedimiento para preparar la Forma IV usa n-heptano. Como comprenderán los expertos en la técnica, el uso de etanol en vez de n-heptano puede tener varias ventajas significativas, que incluyen: el etanol no tiene carga estática similar al n-heptano (es decir, la generación de carga estática es una preocupación para la seguridad debido al potencial de fuego, por lo tanto se necesita una configuración de equipamiento especial para mejorar la base cuando se procesa con heptano); el procesamiento con heptano no se puede llevar a cabo en recipientes revestidos de vidrio debido a cuestiones de disipación estática; el heptano tiene un punto de inflamación de -4°C frente a 13°C para etanol; el heptano tiene la frase de riesgo R50/53 (lo que indica que es muy tóxico para organismos acuáticos y puede provocar efectos adversos a largo plazo en el entorno acuático) mientras que el etanol no contiene este riesgo.

La Forma Cristalina XXV del Compuesto **1** se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en la Figura 1. El patrón de PXRD de la Forma XXV, expresado en términos del grado (2θ) y de las intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de $\text{CuK}\alpha$, también se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo (Grado 2θ)	Intensidad relativa* ($\geq 2,0\%$)
5,1	63,7
7,9	35,6
10,2	10,2
10,7	18,0
12,6	8,8

ES 2 919 351 T3

14,8	11,9
15,1	43,4
15,2	40,5
15,9	100,0
16,9	5,5
18,2	40,5
19,4	19,0
19,8	28,1
20,0	3,4
20,4	4,8
21,0	18,0
21,5	17,3
21,7	34,8
22,6	18,2
22,8	30,1
23,4	18,2
24,2	11,2
24,8	9,2
24,9	9,8
25,4	11,5
25,7	7,1
26,2	63,4
26,5	11,1
26,7	6,8
28,3	5,1
29,0	9,2
29,6	9,5
29,8	7,6
30,4	9,5
30,8	5,8
31,4	3,6
31,8	8,3
32,1	5,1
32,5	3,6
33,1	7,3

33,9	3,7
34,3	7,4
34,8	3,5
35,5	3,4
36,1	5,7
36,9	8,4
37,3	4,0
37,7	3,0
38,5	6,5
38,6	6,3
39,1	2,8
39,6	2,3
*Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.	

La Forma Cristalina XXV del Compuesto **1** también se caracterizó por el patrón espectral de RMN en estado sólido mostrado en la Figura 2, llevado a cabo en una sonda de CPMAS de BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la Forma XXV del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensidad ^b
167,4	3,7
157,7	5,1
149,1	2,7
145,0	5,2
144,4	4,6
140,7	4,6
139,4	3,3
129,7	6,5
128,8	12,0
127,4	8,0
123,5	5,8
120,5	7,6
116,6	3,4
25,6	4,7
(a) Con referencia a muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. (b) Definida como alturas de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo del ajuste real de los parámetros experimentales de CPMAS y la historia térmica de la muestra. Las intensidades de CPMAS no son necesariamente cuantitativas.	

La Forma Cristalina XXV del Compuesto **1** también se caracterizó por el siguiente patrón espectral de Raman,

proporcionado en la Figura 3, llevado a cabo en un espectrómetro de FT-Raman ThermoNicolet 960 equipado con un láser de NdYAG de 1064 nm y un detector de InGaAs. Los picos espectrales de Raman de la Forma XXV del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Número de onda (cm ⁻¹)
Número de onda (cm ⁻¹)
3068
1637
1587
1560
1496
1476
1456
1431
1416
1373
1351
1303
1288
1260
1238
1213
1166
1150
1138
1098
1064
990
962
928
866
853
822
766
690
474
244

B. Forma Polimorfa XVI

La Forma Cristalina XVI del Compuesto 1 es una forma de solvato que se puede producir como se describe en el Ejemplo 1.

- 5 La Forma Cristalina XVI del Compuesto 1 se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en la Figura 4. El patrón de PXRD de la Forma XVI, expresado en términos del grado (2θ) y de las intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 6,0\%$, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de $\text{CuK}\alpha$, también se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

Ángulo (Grado 2θ)	Intensidad relativa* ($\geq 6,0\%$)
5,8	11,7
9,1	13,7
10,2	26,0
10,6	31,3
11,9	100,0
13,2	11,9
14,4	6,7
15,2	16,2
15,7	10,6
16,8	38,0
17,9	27,9
18,2	27,0
19,7	60,3
20,6	24,9
21,2	17,7
21,7	21,4
23,2	22,5
24,1	26,3
25,4	60,0
25,9	40,6
27,2	16,5
28,0	23,4
29,0	12,7
29,8	10,4
31,1	16,5
*Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.	

C. Forma Polimorfa VIII

- 10 La Forma Cristalina VIII del Compuesto 1 es una forma de solvato que se puede producir como se describe en el

Ejemplo 1. La Forma VIII también se puede producir como se describe en la Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2006-0094763.

5 La Forma Cristalina VIII del Compuesto **1** se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en la Figura 5. El patrón de PXRD de la Forma VIII, expresado en términos del grado (2θ) y de las intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de $\text{CuK}\alpha$, también se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5

Ángulo (Grado 2θ)	Intensidad relativa* ($\geq 2,0\%$)
10,7	100,0
12,3	2,4
13,2	3,0
15,7	13,4
16,3	3,2
16,6	4,8
18,0	10,8
19,3	7,3
20,0	10,2
20,3	16,3
20,7	4,7
21,1	8,9
21,6	11,3
22,0	12,7
22,6	9,2
23,6	4,0
24,4	21,7
25,2	5,6
25,8	49,8
26,5	4,1
27,9	7,0
28,5	3,1
29,2	3,5
30,0	2,9
31,1	10,4
31,8	5,9
32,7	2,7
*Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.	

D. Forma Poliforma XLI

La Forma Cristalina XLI del Compuesto **1** es una forma cristalina anhidra que se puede producir como se describe en el Ejemplo 1. La Forma XLI tiene varias ventajas inesperadas con respecto a formas cristalinas del Compuesto **1** descubiertas previamente. Por ejemplo, la Forma XLI es la forma polimórfica termodinámicamente más estable (basándose en la densidad, calor de fusión y solubilidad) conocida del Compuesto **1**. Además, cuando se compara con la Forma IV (identificada previamente como la forma polimórfica del Compuesto **1** más adecuada para una formulación farmacéutica, véase Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2006-0094763), la Forma XLI tiene fotoestabilidad mejorada, tiene una forma cristalina más regular, no tiene una tendencia a formar aglomerados, tiene mejores propiedades de flujo global y no se adhiere a la sondas en el tanque. Tales propiedades mejoradas son importantes para procesar y fabricar mejor el comprimido. Ya que la Forma XLI tiene una forma cristalina más regular y forma cristales mayores que la Forma IV, la velocidad de filtración y la velocidad de lavado de torta están mejoradas para la Forma XLI en comparación con la Forma IV. Finalmente, el procedimiento para preparar la Forma XLI puede utilizar etanol, mientras que el procedimiento para preparar la Forma IV usa n-heptano. Como comprenderán los expertos en la técnica, el uso de etanol en vez de n-heptano puede tener varias ventajas significativas, que incluyen: el etanol no tiene carga estática similar al n-heptano (es decir, la generación de carga estática es una preocupación para la seguridad debido al potencial de fuego, por lo tanto se necesita una configuración de equipamiento especial para mejorar la base cuando se procesa con heptano); el procesamiento con heptano no se puede llevar a cabo en recipientes revestidos de vidrio debido a cuestiones de disipación estática; el heptano tiene un punto de inflamación de -4 °C frente a 13 °C para etanol; el heptano tiene la frase de riesgo R50/53 (lo que indica que es muy tóxico para organismos acuáticos y puede provocar efectos adversos a largo plazo en el entorno acuático) mientras que el etanol no contiene este riesgo.

La Forma Cristalina XLI del Compuesto **1** se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en la Figura 6. El patrón de PXRD de la Forma XLI, expresado en términos del grado (2θ) y de las intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de $\text{CuK}\alpha$, también se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Ángulo (Grado 2θ)	Intensidad relativa* ($\geq 2,0\%$)
6,0	15,1
11,5	14,6
11,9	100,0
12,5	3,1
12,9	3,3
14,9	7,7
15,6	8,9
16,2	9,7
16,5	3,6
17,9	5,1
19,9	4,3
20,7	6,8
21,0	12,5
21,6	6,3
22,4	2,6
22,8	11,4
23,1	12,8
24,2	2,6
24,5	3,2

25,0	3,2
25,3	3,9
25,6	4,1
25,9	6,1
26,4	3,2
26,9	11,7
27,7	3,7
28,0	3,7
28,1	3,9
28,5	2,8
29,9	2,1
30,9	2,6
31,5	4,6
32,9	2,7
33,2	4,0
34,8	2,3
35,0	3,7
36,1	2,7
*Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.	

La Forma Cristalina XLI del Compuesto **1** también se caracterizó por el patrón espectral de RMN en estado sólido en la Figura 7, llevado a cabo en una sonda de CPMAS de BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la Forma XLI del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 7.

5

Tabla 7

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
169,9	6,56
154,6	7,94
150,1	4,87
142,4	11,18
141,1	7,74
136,6	7,39
136,0	7,27
135,0	7,88
133,5	8,23
132,0	6,34
129,6	7,09

128,7	7,17
127,7	7,64
126,0	8,6
123,5	12
121,2	7,63
119,6	6,53
116,9	5,78
27,5	8,63
(a) Con referencia a muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. (b) Definida como alturas de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo del ajuste real de los parámetros experimentales de CPMAS y la historia térmica de la muestra. Las intensidades de CPMAS no son necesariamente cuantitativas.	

La Forma Cristalina XLI del Compuesto **1** también se caracterizó por el patrón espectral de RMN en estado sólido mostrado en la Figura 8, llevado a cabo en una sonda de CPMAS de BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre. Los desplazamientos químicos de ^{15}N de la Forma XLI del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 8.

5

Tabla 8

Desplazamientos químicos de $^{15}\text{N}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensidad ^b
-50,2	2,96
-79,0	2,34
-187,1	6,98
-263,2	12
(a) Con referencia a muestra externa de D,L-alanina en fase sólida a -331,5 ppm. (b) Definida como alturas de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo del ajuste real de los parámetros experimentales de CPMAS y la historia térmica de la muestra. Las intensidades de CPMAS no son necesariamente cuantitativas.	

La Forma Cristalina XLI del Compuesto **1** también se caracterizó por el siguiente patrón espectral de Raman, proporcionado en la Figura 9, llevado a cabo en un Espectrómetro de FT-Raman ThermoNicolet 960 equipado con un láser de NdYAG de 1064 nm y detector de InGaAs. Los picos espectrales de Raman de la Forma XLI del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 9.

10

Tabla 9

Número de onda (cm^{-1})
3084
3060
3029
2934
1671
1648
1589
1564

ES 2 919 351 T3

1503
1468
1434
1411
1341
1299
1271
1261
1235
1199
1166
1157
1136
1101
995
973
928
875
854
835
821
761
715
693
646
631
525
448
420
400
359
315
276
245
224

184
149

E. Forma Polimorfa IX

La Forma Cristalina IX del Compuesto **1** es una forma cristalina hidrato que se puede producir como se describe en el Ejemplo 2. La Forma cristalina IX del Compuesto **1** es una forma preferida para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas basadas en fase acuosa. La Forma cristalina IX del Compuesto **1** es más estable que la Forma IV en formulaciones farmacéuticas basadas en fase acuosa, ya que, como se muestra en el Ejemplo 2, la Forma IV se puede convertir en la Forma IX en un entorno acuoso. Los hidratos tienen típicamente menor solubilidad en agua frente a formas anhidra. Esto puede ser ventajoso en el desarrollo de preparaciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida.

La Forma cristalina IX del Compuesto **1** se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en la Figura 10. El patrón de PXRD de la Forma IX, expresado en términos del grado (2θ) y de las intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de $\text{CuK}\alpha$, también se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10

Ángulo (Grado 2θ)	Intensidad relativa* ($\geq 2,0\%$)
7,7	30,5
8,1	78,1
8,5	24,7
12,5	4,5
13,0	7,1
13,4	9,3
14,0	9,0
14,4	12,8
14,8	28,7
15,3	69,9
15,9	37,6
16,3	6,6
16,6	6,3
17,3	8,7
18,3	46,6
18,7	50,3
20,2	41,4
21,0	46,1
21,3	53,0
21,9	14,5
22,4	19,8
23,1	35,4
24,1	21,4

24,6	100,0
25,7	29,6
26,1	9,0
26,5	8,5
27,5	17,3
28,0	14,2
28,2	19,4
28,6	9,9
30,0	33,0
30,4	16,3
31,2	7,8
31,6	13,9
32,2	28,9
32,7	14,8
33,4	7,9
34,2	7,2
34,5	7,2
35,2	8,7
37,0	10,3
38,0	6,6
39,6	6,7
*Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.	

La Forma Cristalina IX del Compuesto **1** también se caracterizó por el patrón espectral de RMN en estado sólido mostrado en la Figura 11, llevado a cabo en una sonda de CPMAS de BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la Forma IX del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 11.

5

Tabla 11

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
171,4	6,1
153,6	7,4
148,8	2,5
143,6	9,1
143,0	9,0
141,9	7,5
138,1	2,2

131,5	12
127,9	12
126,5	9,2
124,9	3,1
123,4	8,7
122,1	10,0
119,5	4,3
28,0	6,9
(c) Con referencia a muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. (d) Definida como alturas de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo del ajuste real de los parámetros experimentales de CPMAS y la historia térmica de la muestra. Las intensidades de CPMAS no son necesariamente cuantitativas.	

E. Forma Polimorfa XII

La Forma Cristalina XII del Compuesto **1** es una forma cristalina de solvato de etanol que se puede producir como se describe en el Ejemplo 3.

- 5 La Forma Cristalina XII del Compuesto **1** se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en la Figura 12. El patrón de PXRD de la Forma IX, expresado en términos del grado (2θ) y de las intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de $\text{CuK}\alpha$, también se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12

Ángulo (Grado 2θ)	Intensidad relativa* ($\geq 2,0\%$)
9,1	7,4
9,6	5,5
10,3	9,2
11,9	100
13,2	7,9
14,5	5,7
16,8	43,8
17,8	27,2
18,1	18,7
19,6	57,7
20,7	16,4
21,7	14,7
23,2	16,5
24,0	25,9
25,3	51,3
25,9	26,4
28,1	25,9

29,7	7,1
31,2	12,9
32,0	6,8
33,1	8
33,7	8,3
34,5	6,9
36,4	7,7
36,9	6,5
37,3	5,5
38,9	5,3
39,3	3,9
*Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.	

F. Forma Polimorfa XV

La Forma Cristalina XV del Compuesto **1** es una forma cristalina de solvato de etanol que se puede producir como se describe en el Ejemplo 4.

- 5 La Forma Cristalina XV del Compuesto **1** se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en la Figura 13. El patrón de PXRD de la Forma XV, expresado en términos del grado (2θ) y de las intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de $\text{CuK}\alpha$, también se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14

Ángulo (Grado 2θ)	Intensidad relativa* ($\geq 2,0\%$)
5,3	30,7
7,6	32,8
9,2	31,5
10,1	100,0
10,7	32,8
11,9	36,5
12,6	27,5
15,2	61,3
15,9	50,8
16,8	29,6
17,7	24,9
18,3	29,1
19,5	33,9
20,1	36,5
21,1	27,8

21,5	91,9
23,9	32,8
25,0	53,8
25,3	38,2
26,3	49,4
29,6	27,1
30,7	25,3
31,3	21,1
33,5	15,8
34,4	16,7
*Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.	

G. Forma Amorfa

Se puede producir una forma amorfa del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 5. También se puede producir una forma amorfa como se describe en la Publicación Internacional OMPI n.º WO 2006/123223.

5 La forma amorfa del Compuesto **1** se caracterizó por el patrón de PXRD mostrado en las Figuras 14 y 15, medio en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de CuK α .

La forma amorfa del Compuesto **1** también se caracterizó por el patrón espectral de RMN en estado sólido mostrado en la Figura 16, llevado a cabo en una sonda de CPMAS de BL de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de gran calibre. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de una forma amorfa del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 15.

10

Tabla 15

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
169,9	1,43
155,4	2,05
149,6	2,74
142,8	6,36
136,6	5,21
129,1	12
122,2	11,34
27,3	4,62
(e) Con referencia a muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm.(f) Definida como alturas de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo del ajuste real de los parámetros experimentales de CPMAS y la historia térmica de la muestra. Las intensidades de CPMAS no son necesariamente cuantitativas.	

II. Composiciones farmacéuticas de la invención

15 Los agentes activos (es decir, los polimorfos o las formas sólidas que comprenden dos o más de tales polimorfos del Compuesto **1** descrito en la presente memoria o en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos núm. 2006-0094763) de la invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas adecuadas para uso médico en mamíferos. Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar una dosificación eficaz a un paciente de cualquiera de las formas polimórficas del Compuesto **1**. Por ejemplo, se pueden emplear formulaciones orales o parenterales y similares. Las formas de dosificación incluyen cápsulas, comprimidos,

dispersiones, suspensiones y similares, por ejemplo, cápsulas y/o comprimidos con revestimiento entérico, cápsulas y/o comprimidos que contienen gránulos con revestimiento entérico del Compuesto **1**. En todas las formas de dosificación, las formas polimórficas del Compuesto **1** se pueden mezclar con otros constituyentes adecuados. Las composiciones se pueden presentar de forma conveniente en formas de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo y uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico, estabilizante o similar. El(los) portador(es) tiene(n) que ser farmacéuticamente aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no excesivamente perjudiciales para el receptor de la misma. Las composiciones pueden incluir adicionalmente diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes, (incluyendo antioxidantes), agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbato tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80" y pluronics tales como F68 y F88, disponibles en BASF), ésteres de sorbitano, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol)) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, cinc y otros cationes adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para usar en las composiciones de acuerdo con la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19ª ed., Williams & Williams, (1995), y en la "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998) y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Ed., Ed. Ed., Ed. A.H. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000. Los agentes activos de la invención se pueden formular en composiciones incluyendo aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular).

La cantidad del agente activo en la formulación variará en función de una diversidad de factores, que incluyen forma de dosificación, la afección que se tiene que tratar, la población de pacientes diana y otras consideraciones, y se determinará generalmente fácilmente por un experto en la técnica. Una cantidad terapéuticamente eficaz será una cantidad necesaria para modular, regular o inhibir una proteína quinasa. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del agente activo particular, la gravedad de la afección que se tiene que tratar, la población de pacientes, la estabilidad de la formulación y similares. Las composiciones generalmente contendrán cualquiera de aproximadamente el 0,001 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso de agente activo, preferentemente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso de agente activo, y mucho más preferentemente de aproximadamente el 0,01 % al 2 % en peso del agente activo, y también dependerá de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidos en la composición.

Una composición farmacéutica de la invención se administra en una forma de dosificación convencional preparada por medio de la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo como un ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticos apropiados de acuerdo con procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes de forma apropiada hasta la preparación deseada.

El o los portadores farmacéuticos empleados pueden ser sólidos o líquidos. Los portadores sólidos ejemplares incluyen lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similar. Los portadores líquidos ejemplares incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma similar, el o los portadores pueden incluir materiales de liberación temporizada o retardada conocidos en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

Se puede emplear una diversidad de formas farmacéuticas. Por tanto, si se usa un portador sólido, la preparación se puede formar como comprimidos, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o en la forma de un trocisco o una pastilla. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en la forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o un vial o suspensión líquida no acuosa.

Para obtener una forma de dosificación soluble en agua estable, se puede disolver una sal farmacéuticamente aceptable de un agente activo en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como solución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no está disponible una forma de sal soluble, el agente activo se puede disolver en un co-disolvente adecuado o combinaciones de co-disolventes. Los ejemplos de co-disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentraciones que varían del 0 a 60 % del volumen total. La composición también puede estar en la forma de una solución de una forma de sal del agente activo en un vehículo acuoso apropiado tal como agua o solución salina isotónica o solución de dextrosa.

Se apreciará que las dosificaciones reales del Compuesto **1** usadas en las composiciones de la invención variarán de acuerdo con la forma polimórfica particular usada, la composición particular formulada, el modo de administración y el sitio, el huésped y la enfermedad particulares que se están tratando. Los especialistas en la técnica, que usan ensayos de determinación de dosificación convencionales, en vista de los datos experimentales para un agente,

pueden establecer dosificaciones óptimas para un conjunto dado de afecciones. Para la administración oral, una dosis diaria ejemplar empleada generalmente es desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con cursos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados. En la práctica de la invención, la vía de administración más adecuada así como la magnitud de una dosis terapéutica dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se tiene que tratar. La dosis, y la frecuencia de dosis, también pueden variar de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, una forma de dosificación oral adecuada puede abarcar un intervalo de dosis de 0,5 mg a 100 mg de ingrediente activo de la dosis diaria total, administrada en una única dosis o dosis divididas por igual. Una cantidad preferida del Compuesto **1** en tales formulaciones es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, tal como de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg.

Las composiciones de la divulgación se pueden fabricar de maneras generalmente conocidas para preparar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, mediante el uso de técnicas convencionales tales como mezcla, disolución, granulado, hacer grageas, levigar, emulsionar, encapsular, inmovilizar o liofilizar. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar de excipientes y agentes auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

Para administración oral se puede formular una forma polimórfica del Compuesto **1** de forma sencilla por medio de la combinación del agente activo portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención se formen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que se tiene que tratar. Se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral usando un excipiente sólido mezclado con el agente activo, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes tales como polivinil pirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este propósito se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, polivinil pirrolidona, gel Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o los revestimientos de gragea para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Para administración bucal, las composiciones pueden asumir la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para administración en el ojo, el agente activo se suministra en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable de tal forma que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneales e internas del ojo, que incluyen, por ejemplo, la cámara anterior, la cámara posterior, el cuerpo vítreo, el humor vítreo, el humor acuoso, la córnea, el iris/cuerpo ciliar, cristalino, la coroides/retina y la esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un ungüento, aceite vegetal o un material de encapsulación. Un agente activo de la invención también se puede inyectar directamente en el humor vítreo y acuoso o por vía subtenoniana.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso. Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, las formas polimórficas también se pueden formular como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, las formas polimórficas se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Adicionalmente, las formas polimórficas del Compuesto **1** se pueden suministrar mediante el uso de un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y se conocen por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar, dependiendo de su naturaleza química, el compuesto durante desde unas pocas semanas hasta más de 100 días.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes en fase sólida o de gel adecuados. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

III. Uso de los polimorfos

Las formas polimórficas del Compuesto **1** son útiles para mediar en la actividad de las proteína quinasas. Más particularmente, las formas polimórficas son útiles como agentes anti-angiogénesis y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de proteína quinasas, tales como la actividad asociada a VEGF, FGF, complejos de CDK, TEK, CHK1, LCK, FAK y fosforilasa quinasa entre otras, proporcionando por tanto tratamientos para cáncer u otras enfermedades asociadas a proliferación celular mediada por proteína quinasa en mamíferos, incluyendo seres humanos.

Se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto **1**, típicamente en la forma de una composición farmacéutica, para tratar enfermedades mediadas por modulación o regulación de proteína quinasas. Se pretende que una "cantidad eficaz" signifique esa cantidad de un agente que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, sea suficiente para lograr el tratamiento para una enfermedad mediada por la actividad de una o más proteína quinasas, tales como tirosina quinasas. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto **1** es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la actividad de una o más proteína quinasas de tal forma que una afección patológica que esté mediada por esta actividad disminuya o se mitigue. Se pretende que "tratar" signifique al menos la mitigación de una afección patológica en un mamífero, tal como un ser humano, que esté afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteína quinasas, tales como tirosina quinasa, e incluye: evitar que la afección patológica suceda en un mamífero, particularmente cuando se ha observado que el mamífero está predispuesto a tener la afección patológica pero todavía no se ha diagnosticado que la tiene; modular y/o inhibir la afección patológica; y/o aliviar la afección patológica. Las afecciones patológicas ejemplares incluyen retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y crecimiento celular anormal, tal como cáncer.

En una realización, el crecimiento celular anormal es cáncer, que incluye, pero no se limita a: mesotelioma, hepatobiliar (conducto hepático y biliar), un tumor del SNC primario o secundario, un tumor de cerebro primario o secundario, cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal, (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, carcinoma del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, linfoma no hodgkins, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los anteriores cánceres.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de la cabeza o el cuello, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma de SNC primario, linfoma no hodgkins o tumores del eje espinal o una combinación de uno o más de los anteriores cánceres.

En una realización particular, el cáncer es cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer pancreático, cáncer de colon o carcinoma de células renales.

En otra realización, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, que incluye, pero no se limita a: psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

Esta invención también se refiere a una forma polimórfica XXV del Compuesto **1** que sea eficaz para tratar crecimiento celular anormal en combinación con un agente anti-tumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, agentes citotóxicos, anti-hormonas y anti-andrógenos.

Ejemplos

Los ejemplos que siguen ilustrarán aún más la preparación de la forma polimórfica XXV de la invención y de las otras formas polimórficas descritas en la presente memoria como referencia.

En la presente memoria se pueden usar las siguientes abreviaturas: THF (tetrahidrofurano); NMP (N-metilpirrolidinona); Xantphos (9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)); y MeOH (metanol).

Ejemplo 1: Preparación y Caracterización de las Formas Polimórficas VIII (referencia) , XVI (referencia), XXV (referencia) y XLI (referencia) del Compuesto 1

Se pueden preparar las Formas XXV y XLI (ref.) del Compuesto **1** a partir de la Forma XVI (ref.), que se puede preparar a partir de la Forma VIII (ref.), como se indica en los siguientes ejemplos.

a) Preparación de la Forma VIII (Referencia)

La Forma VIII es una forma polimórfica de solvato de THF del Compuesto **1** que se puede preparar durante la etapa final de preparar el Compuesto **1** del siguiente modo. Se han desvelado previamente procedimientos para preparar el Compuesto **1** usando la metodología de reacción de Heck (por ejemplo, documento WO 2006/048745 y documento U.S. 2006-0094881). Para preparar el Compuesto **1** en la Forma polimórfica VIII, el Compuesto **1** se preparó del siguiente modo. El material del Compuesto **1** bruto de la reacción de Heck (aproximadamente 55 kg) se resuspendió en caliente en THF (210 l) con 1,2-diaminopropano (13 kg) y después se enfrió para la filtración. Los sólidos filtrados se lavaron con THF (210 l), se secaron al vacío con calentamiento de 40 a 70 °C y se aislaron para producir el Compuesto **1** bruto (Forma VIII, solvato de THF), (52,5 kg, 73 %). La Forma VIII se caracterizó por PXRD como se ha descrito previamente y se muestra en la Figura 5.

b) Preparación de la Forma XVI (Referencia)

La Forma XVI es una forma polimórfica de solvato de isopropanol del Compuesto **1** que se puede preparar a partir de la Forma VIII del siguiente modo. La Forma VIII (como se ha preparado anteriormente) se disolvió (50 kg) en N-metilpirrolidinona (150 l) y THF (opcional, 50 l) con 1,2-diaminopropano (28,8 kg). La solución se calentó y la solución se pasó a través de un filtro micrométrico para retirar cualquier material insoluble. Después se añadió metanol (300 l) a la solución caliente. El producto cristalizó a partir de la solución y se continuó el calentamiento. Después de un periodo de tiempo se añadió metanol adicional (400 l). La suspensión se enfrió y se agitó durante al menos 12 horas. La suspensión se filtró, se lavó con isopropanol (150 l) y se secó por soplado. Los sólidos se resuspendieron en isopropanol (200 l) con calentamiento. Después, la suspensión se enfrió, se filtró y se lavó con isopropanol (150 l). Los sólidos resultantes (Forma XVI, solvato de isopropanol) se secaron al vacío a de 40 a 70 °C durante al menos 24 horas de tal forma que los niveles de isopropanol residual eran inferiores al 5 % en peso y se aislaron. Se caracterizó la Forma XVI por PXRD como se ha descrito previamente y se muestra en la Figura 4.

c) Preparación de la Forma XXV

La Forma XXV es una forma polimórfica anhidra del Compuesto **1** que se puede preparar a partir de la Forma XVI del siguiente modo. Se cargó la Forma XVI (como se ha preparado anteriormente) (11,9 kg, 1 equivalente) en un recipiente sin motas. Nota, puede ser importante usar un recipiente con forma de plato en vez de un recipiente cónico, y que se use gran agitación para asegurar que se consigue un buen mezclado en esta etapa. La transformación será heterogénea.

Después se cargaron cristales de siembra de la Forma XXV (120 g, 0,01 equivalentes) en el recipiente. Obsérvese que este procedimiento también se ha realizado de forma exitosa sin ningún cristal de siembra. Después se cargó etanol (120 l) a los sólidos en el recipiente, seguido por calentamiento a reflujo (objetivo 79 °C, ajustar camisas aproximadamente a 85 °C). La suspensión resultante después se mantuvo a reflujo durante al menos 8 horas. Nota, hay una fuerte correlación entre mayores temperaturas de reacción que conducen a una conversión de polimorfo más rápida. Esto se debe al hecho de que el procedimiento probablemente está limitado por la solubilidad. Se debe observar que a 90 °C y en 30 ml/g (con respecto a la entrada de la Forma XVI) del disolvente, el ingrediente farmacéutico activo se disuelve en el etanol lo que conduce a un procedimiento de recristalización.

Después se muestreó la suspensión para garantizar que se había completado la conversión a la Forma XXV. Si la conversión es incompleta puede estar presente un solvato de etanol con la Forma XXV. Si la conversión no está completa, se continua el calentamiento durante al menos otras 8 horas. Una vez que la conversión fue completa después de aproximadamente 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta 15-25 °C.

Después se agitó la suspensión durante al menos 1 hora en condiciones ambientales. Después se filtró el material, y la torta de filtración se lavó con etanol (36 l). Después se secaron los sólidos (para retirar etanol y otros alcoholes) al vacío a menos de 70 °C durante un mínimo de 12 horas. Después se aislaron los cristales de la Forma XXV (11,4 kg, rendimiento del 96 %). La Forma XXV se caracterizó por PXRD, RMN en estado sólido y espectroscopía de Raman como se ha descrito anteriormente y se muestra en las Figuras 1, 2, y 3.

Alternativamente, se preparó la Forma XXV sin cristales de siembra del siguiente modo. Se añadieron al recipiente

2,0 g del Compuesto **1** (Forma XVI) y 40 ml de etanol (desnaturalizado con metanol al 1 %). Se calentó la suspensión a 77-78 °C en nitrógeno durante 24 horas. Se dejó enfriar la suspensión a temperatura ambiente, se granuló durante 1 hora, se filtró y se enjuagó con etanol absoluto (4 ml). Los sólidos blancos se dejaron secar en un horno de vacío a 50-55 °C durante 16 horas. Esto proporcionó 1,6 g del Compuesto **1** (Forma XXV) en forma de un sólido blanco.

d) Preparación de la Forma XLI (Referencia)

La Forma XLI es una forma polimórfica anhidra del Compuesto **1** que se puede preparar a partir de la Forma XVI del siguiente modo. Se cargó la Forma XVI (como se ha preparado anteriormente) (11,9 kg, 1 equivalente) en un recipiente sin motas. Nota, puede ser importante usar un recipiente con forma de plato en vez de un recipiente cónico, y que se use gran agitación para asegurar que se consigue un buen mezclado en esta etapa. La transformación será heterogénea.

Después se cargaron cristales de siembra de la Forma XLI (120 g, 0,01 equivalentes) en el recipiente. Obsérvese que este procedimiento también se ha realizado de forma exitosa sin ningún cristal de siembra. Después se cargó etanol (120 l) a los sólidos en el recipiente, seguido por calentamiento a reflujo (objetivo 79 °C, ajustar camisas aproximadamente a 85 °C). La suspensión resultante después se mantuvo a reflujo durante al menos 2 horas. Nota, hay una fuerte correlación entre mayores temperaturas de reacción que conducen a una conversión de polimorfo más rápida. Esto se debe al hecho de que el procedimiento probablemente está limitado por la solubilidad. Se debe observar que a 90 °C y en 30 ml/g (con respecto a la entrada de la Forma XVI) del disolvente, el ingrediente farmacéutico activo se disuelve en el etanol lo que conduce a un procedimiento de recristalización.

Después se muestreó la suspensión para garantizar que se había completado la conversión a la Forma XLI. Si la conversión es incompleta puede estar presente un solvato de etanol con la Forma XLI. Si la conversión no está completa, se continua el calentamiento durante al menos otras 2 horas. Una vez que la conversión fue completa después de aproximadamente 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta 15-25 °C.

Después se agitó la suspensión durante al menos 1 hora en condiciones ambientales. Después se filtró el material, y la torta de filtración se lavó con etanol (36 l). Después se secaron los sólidos (para retirar etanol y otros alcoholes) al vacío a menos de 70 °C durante un mínimo de 12 horas. Después se aislaron los cristales de la Forma XLI (11,4 kg, rendimiento del 96 %). La Forma XLI se caracterizó por PXRD y RMN en estado sólido como se ha descrito anteriormente y se muestra en las Figuras 6, 7 y 8.

Alternativamente, la Forma XLI se preparó sin cristales de siembra del siguiente modo. A un recipiente se añadieron 4,0 kg del Compuesto **1** bruto y 40 l de isopropanol. La suspensión se calentó hasta una temperatura de 50 a 70 °C y se mantuvo durante 3 horas. Después de este tiempo, se enfrió la suspensión hasta condiciones ambientales y se filtró para aislar los sólidos. Se lavó la torta húmeda con 12 l de isopropanol y se secó en el filtro con un flujo de nitrógeno durante aproximadamente 2 horas y después se transfirió a un secador de bandejas para el secado adicional al vacío con calentamiento de 55 a 65 °C. Después de aproximadamente 18 horas, los sólidos se volvieron a cargar entonces en el recipiente con 40 l de etanol absoluto y se calentaron a reflujo (aproximadamente 79 °C). La mezcla de reacción se destiló para retirar aproximadamente 12 l de disolvente. La mezcla de reacción resultante después se calentó a reflujo durante 2 horas adicionales. Después se enfrió la mezcla hasta condiciones ambientales y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se filtraron y la torta húmeda se lavó con 12 l de etanol absoluto. Los sólidos se transfirieron a un secador de bandejas y se secaron al vacío a de 50 a 60 °C durante aproximadamente 24 horas. Los sólidos se descargaron para proporcionar el Compuesto **1**, la Forma XLI, en forma de un sólido cristalino blanco, 3,8 kg.

Ejemplo 2: Preparación y Caracterización de la Forma Polimórfica IX del Compuesto 1 (Referencia)

Se pueden preparar Formas IX del Compuesto **1** a partir de la Forma IV como se indica en los siguientes ejemplos. La Forma IV es una forma polimórfica anhidra del Compuesto **1** que se puede preparar como se desvela en el documento U.S. 2006-0094763.

Preparación de la Forma IX (Referencia)

La Forma IX es una forma hidrato del Compuesto **1** que se puede preparar a partir de la Forma IV del siguiente modo: Se añadió la Forma IV (1 g) a una mezcla 1:1 de isopropanol: agua (50 ml). Se calentó y se agitó la suspensión a 45 °C durante dos días, después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se filtró la suspensión, se lavó con 1:1 de isopropanol: agua y se secó al vacío a 40 °C durante un día.

Ejemplo 3: Preparación y Caracterización de la Forma Polimórfica XII del Compuesto 1 (Referencia)

La Forma XII es una forma polimórfica de solvato de etanol del Compuesto **1** que se puede preparar a partir de la Forma XVI del siguiente modo. La Forma XVI (preparada como en el Ejemplo 1) se añadió (1 g) a etanol (100 ml). La solución se calentó y se agitó a 40 °C durante dos horas, después se dejó enfriar hasta 25 °C. La suspensión se filtró, se lavó con etanol y se secó al vacío a 45 °C durante tres días.

Ejemplo 4: Preparación y Caracterización de la Forma Polimórfica XV del Compuesto 1 (Referencia)

La Forma XV es una forma polimórfica de solvato de etanol del Compuesto **1** que se puede preparar a partir de la Forma XVI del siguiente modo. La Forma XVI (preparada como en el Ejemplo 1) se añadió (1 g) a etanol (450 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La suspensión se filtró por gravedad en una placa de evaporación y se dejó evaporar en una corriente de nitrógeno durante varios días hasta sequedad.

Ejemplo 5: Preparación y Caracterización del Compuesto 1 Amorfo (Referencia)

La forma amorfa del Compuesto **1** se puede preparar a partir de la Forma XLI del siguiente modo: La forma XLI (como se preparó anteriormente en el Ejemplo 1) se añadió (135 mg) a una mezcladora/moledora Wig-L-Bug® (modelo 30) con bola de acero inoxidable. El sólido se trituró durante 150 minutos para obtener el sólido amorfo.

Ejemplo 6: Estabilidad Fotoquímica de la Forma XLI (Referencia) y la Forma XXV con respecto a la Forma IV (Referencia)

Se llevó a cabo un estudio comparativo fotoquímico de la Forma XLI, la Forma XXV y la Forma IV. Los datos resultantes muestran una mejora significativa en la estabilidad tanto de la forma XLI como de la Forma XXV con respecto a la Forma IV. La estabilidad mejorada de un polimorfo con respecto al otro implícitamente es una ventaja en compuestos farmacéuticos. En el caso de estabilidad fotoquímica, con la Forma XXV y la Forma XLI se pueden evitar precauciones de manejo especiales o envasado para proteger el compuesto contra la luz, que podrían aumentar el coste de fabricación y almacenamiento. La estabilidad potenciada de la Forma XXV y la Forma XLI también disminuirá de forma significativa el potencial de que aparezcan productos de degradación fotoquímica en preparaciones farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos) después del almacenamiento a lo largo del tiempo. La ausencia relativa de fotodegradación de la Forma XXV y la Forma XLI también disminuye su potencial para provocar reacciones de fotosensibilidad en pacientes que reciben el fármaco por exposición a luz solar.

Condiciones experimentales:

Se colocaron aproximadamente 50 mg de cada forma en viales de vidrio de 20 ml. Los viales se cubrieron con una placa de vidrio de cuarzo y se colocaron en una caja de exposición Atlas Suntest XLS+ equipada con un filtro de límite 320 nm. La salida espectral es similar al patrón de emisión ID65, 320-800 nm (ID65 es el patrón ISO de luz diurna indirecta en el interior). Las muestras se expusieron a luz artificial equivalente a las Directrices de la International Conference on Harmonization (ICH) para Ensayos de Fotoestabilidad de Nuevas Sustancias Activas, exposición Opción 1. Los datos resultantes se exponen a continuación en forma de tabla:

Estabilidad Fotoquímica bajo exposición a luz 1X Opción 1 de ICH: Potencia (% p/p) después de exposición a luz

Forma XXV	100 %
Forma XLI	89 %
Forma IV	34 %

Ejemplo 7: Tiempo de Filtración de Fabricación de la Forma XLI (Referencia) y la Forma XXV con respecto a la Forma IV (Referencia)

Una comparación de los tiempos de filtración de fabricación de la Forma XLI, la Forma XXV y la Forma IV.

Los datos resultantes muestran una mejora significativa en los tiempos de filtración de la Forma XLI y la Forma XXV con respecto a la Forma IV. Esto se puede atribuir a una tendencia disminuida a la aglomeración de partículas de la Forma XXV y la Forma XLI. Esta mejora da como resultado una disminución significativa de tiempo para filtrar el producto final, lo que da como resultado ahorros de costes significativos para el procedimiento de fabricación.

Condiciones experimentales:

Los tres lotes mostrados a continuación, a escala de aproximadamente 20 kg, se filtraron durante la fabricación del compuesto de fórmula **1**. El filtro tenía un área de filtro de 0,25 m² y una capacidad de torta útil máxima de 40 litros. Todos los lotes se filtraron usando el mismo equipamiento.

Tiempo de Filtración (h)

Forma XLI	0,1
Forma XXV	4,0
Forma IV	25,9

REIVINDICACIONES

1. Una Forma XXV cristalina de 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo medido con radiación CuK α que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,1$.
- 5 2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente un pico en el ángulo de difracción (2θ) de $15,9 \pm 0,1$.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$.
- 10 4. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$ y $18,2 \pm 0,1$.
5. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $10,7 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$.
6. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$.
- 15 7. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de $7,9 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$ y $26,2 \pm 0,1$.
8. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales que los mostrados en la Figura 1.
- 20 9. Una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$ y $116,6 \pm 0,2$ ppm.
- 25 10. Una forma cristalina de la reivindicación 9, en la que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$, $116,6 \pm 0,2$ y $25,6 \pm 0,2$ ppm.
11. Una forma cristalina de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones esencialmente iguales a las mostradas en la Figura 2.
- 30 12. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,1$ y $15,9 \pm 0,1$ y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $157,7 \pm 0,2$ y $116,6 \pm 0,2$ pmm.
- 35 13. Una forma cristalina de la reivindicación 2, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $5,1 \pm 0,1$ y $15,9 \pm 0,1$, y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en $167,4 \pm 0,2$, $157,7 \pm 0,2$, $116,6 \pm 0,2$ y $25,6 \pm 0,2$ ppm.
- 40 14. Una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma cristalina es un polimorfo sustancialmente puro de la forma XXV, en la que sustancialmente puro significa que la forma cristalina incluye menos del 10% en peso de cualquier otra forma física del compuesto.
15. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador, diluyente, vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Una composición según la reivindicación 15 en una forma de dosificación oral.
- 45 17. Una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición según la reivindicación 15 o 16, para uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.
18. Una combinación de una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición según la reivindicación 15 o 16, y un agente antitumor, un agente antiangiogénico, un inhibidor de transducción de señales o un agente antiproliferativo, para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

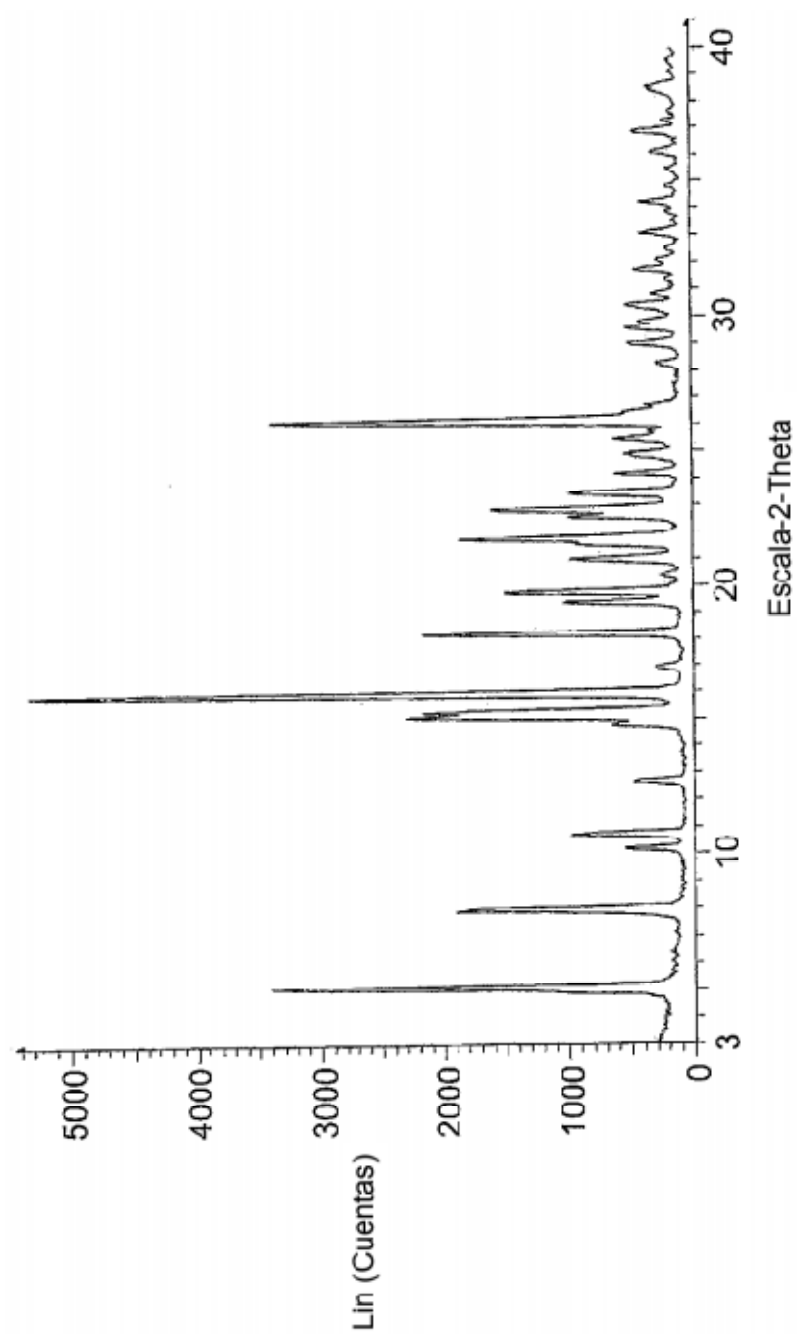


FIG. 1

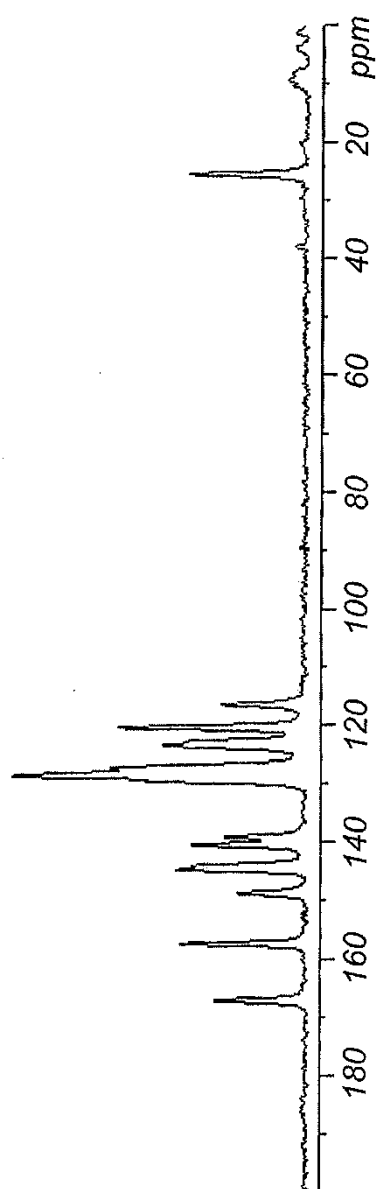


FIG. 2

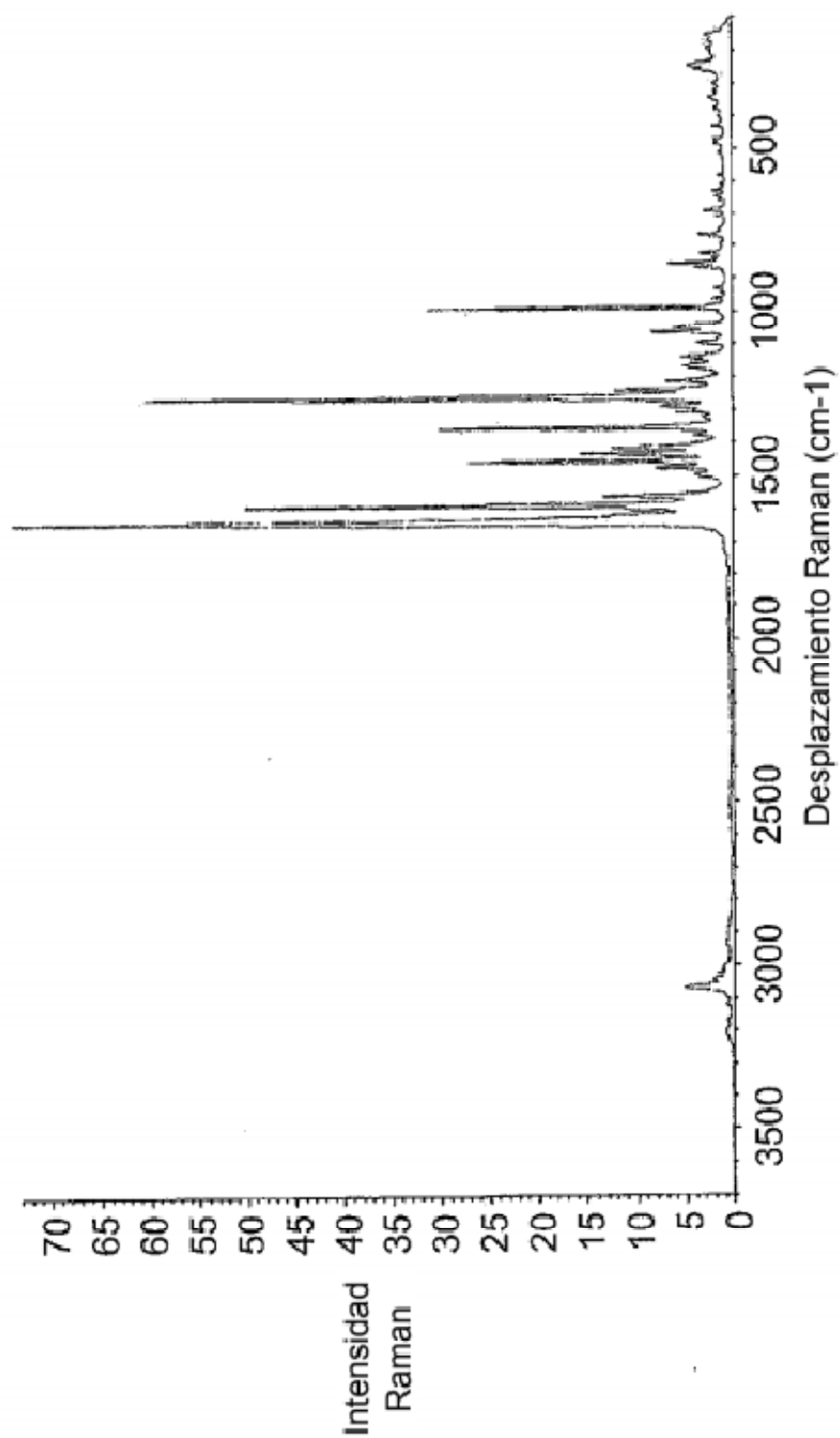


FIG. 3

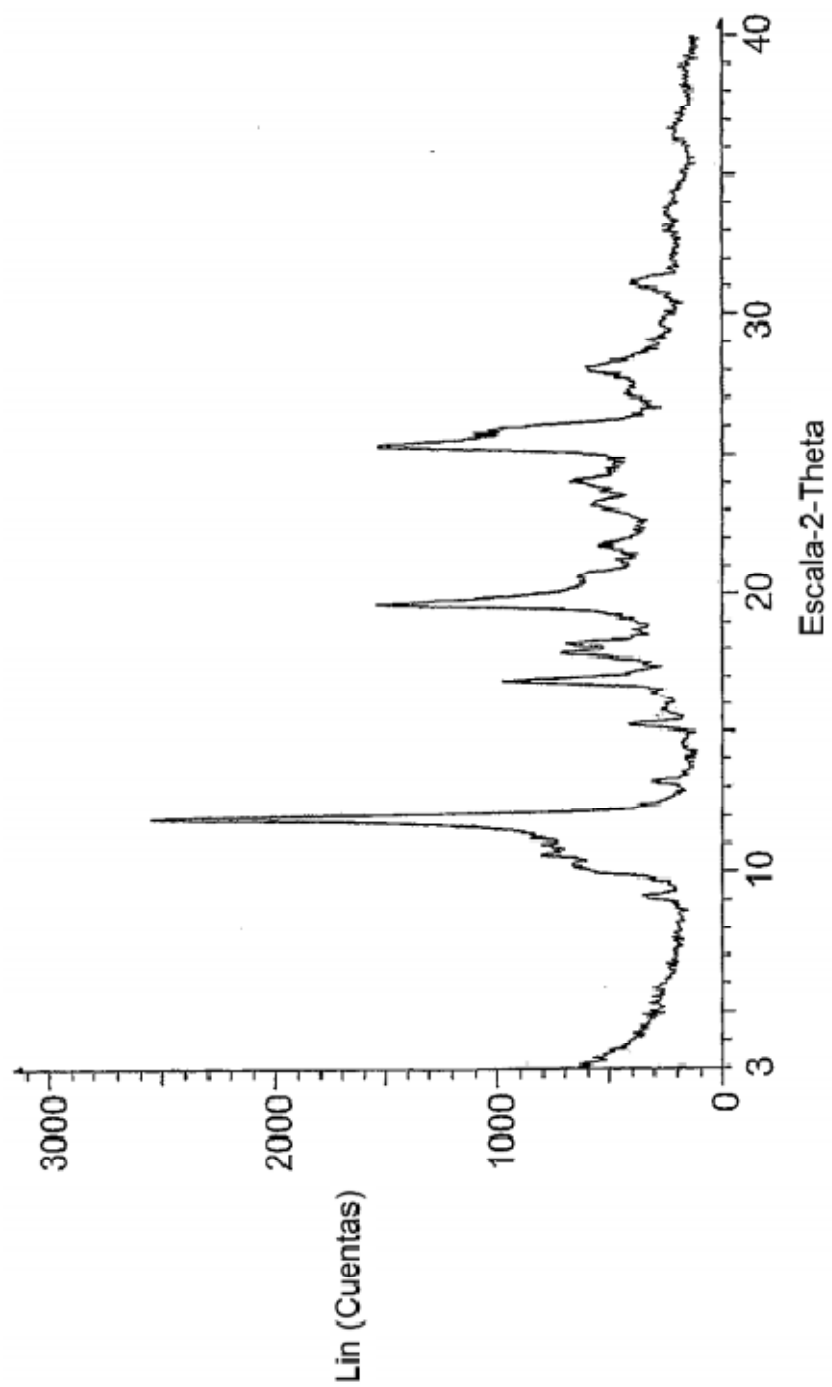


FIG. 4

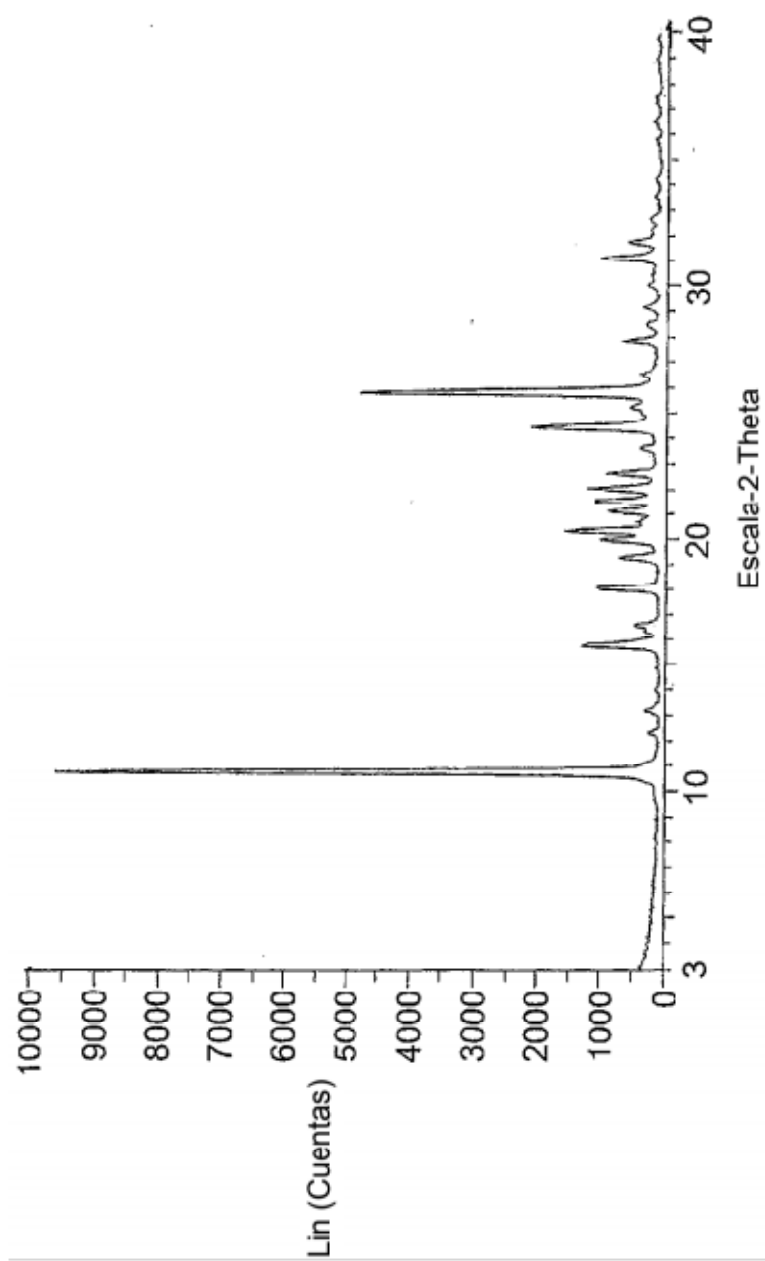


FIG. 5

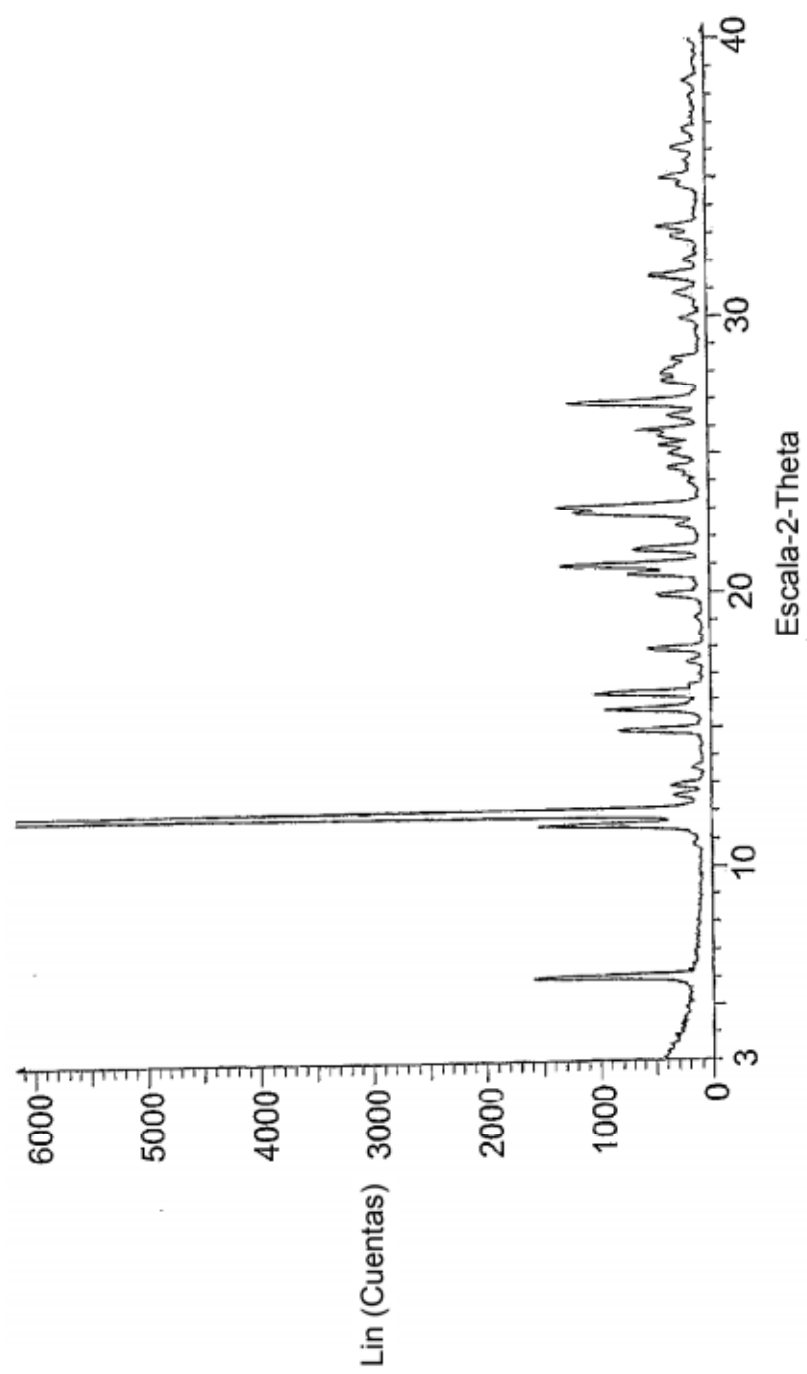


FIG. 6

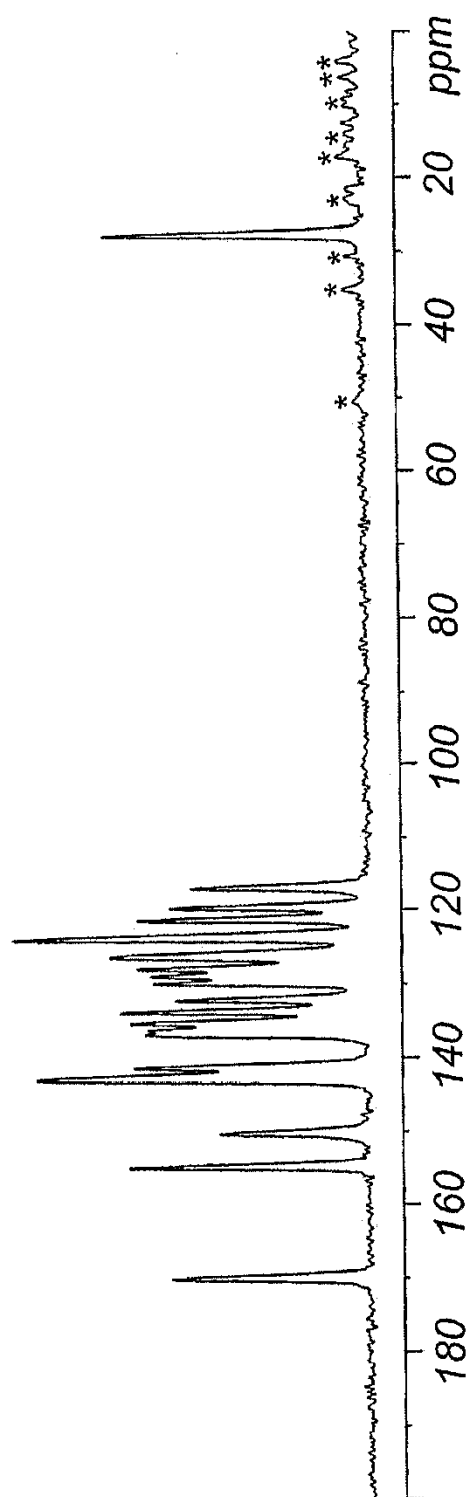


FIG. 7

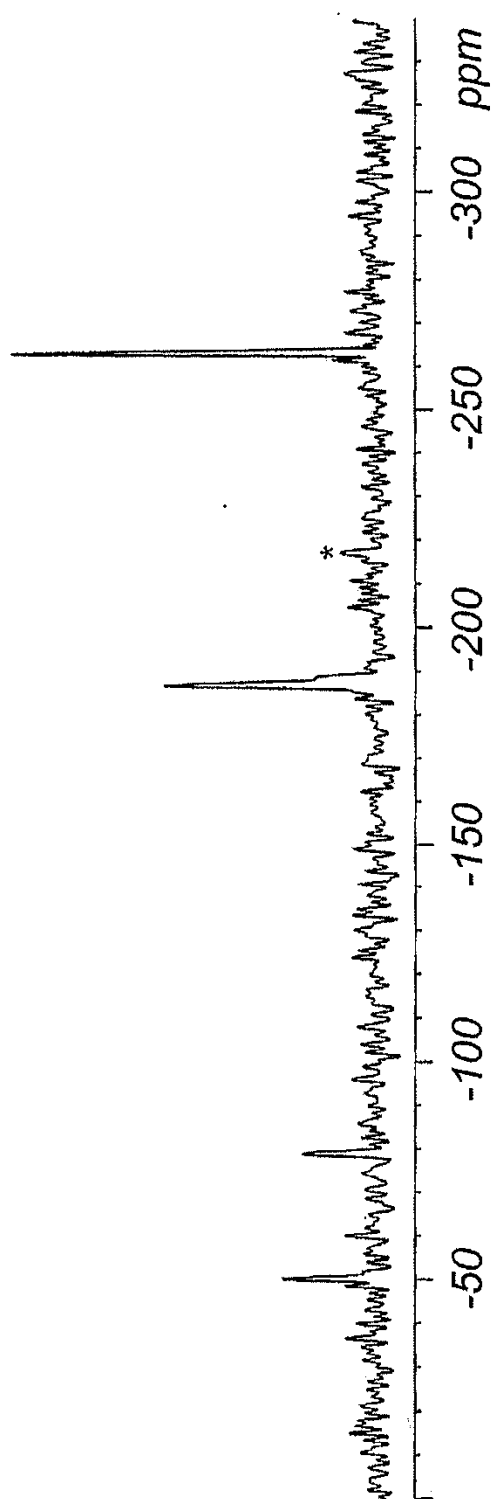


FIG. 8

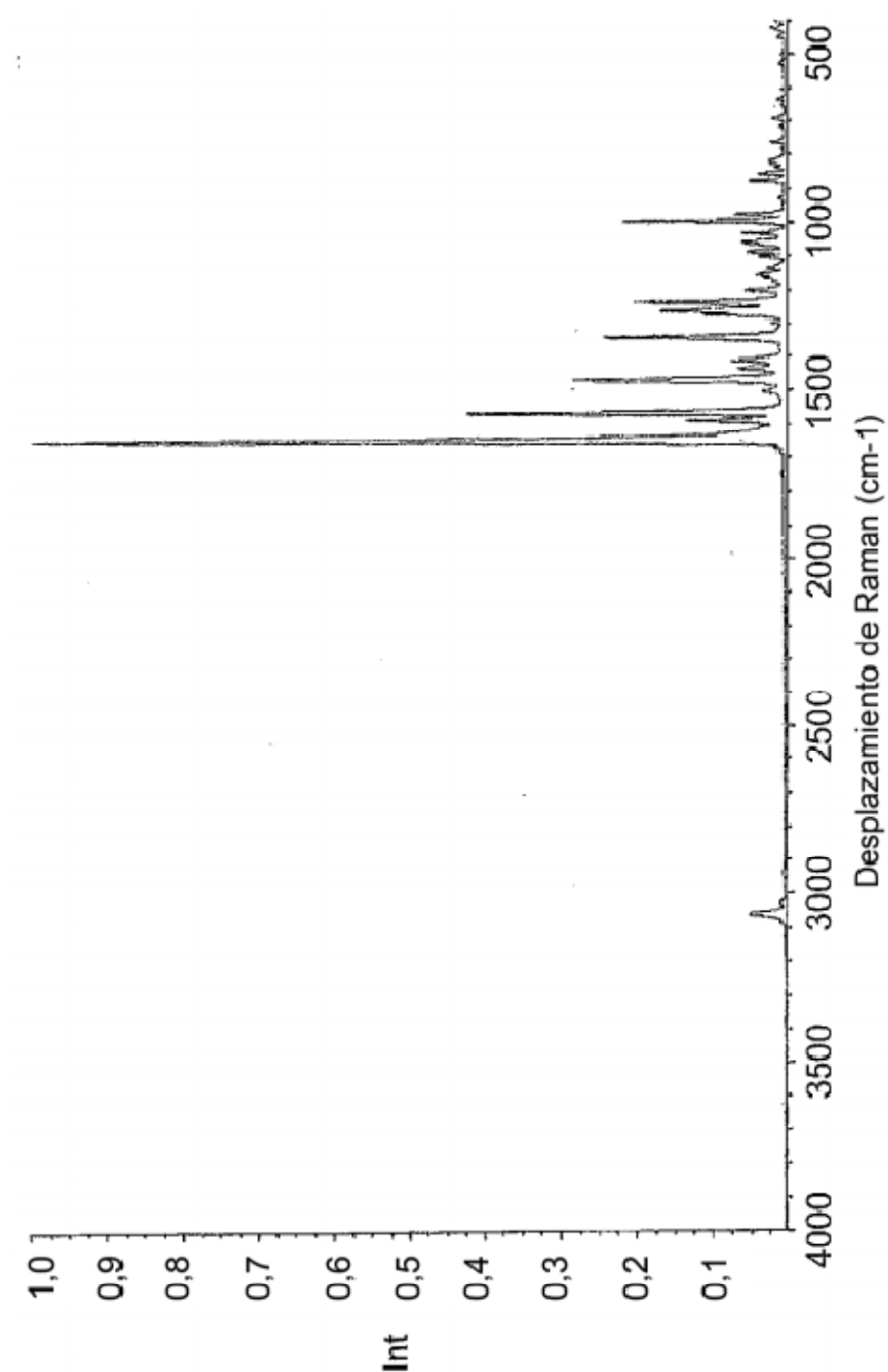


FIG. 9

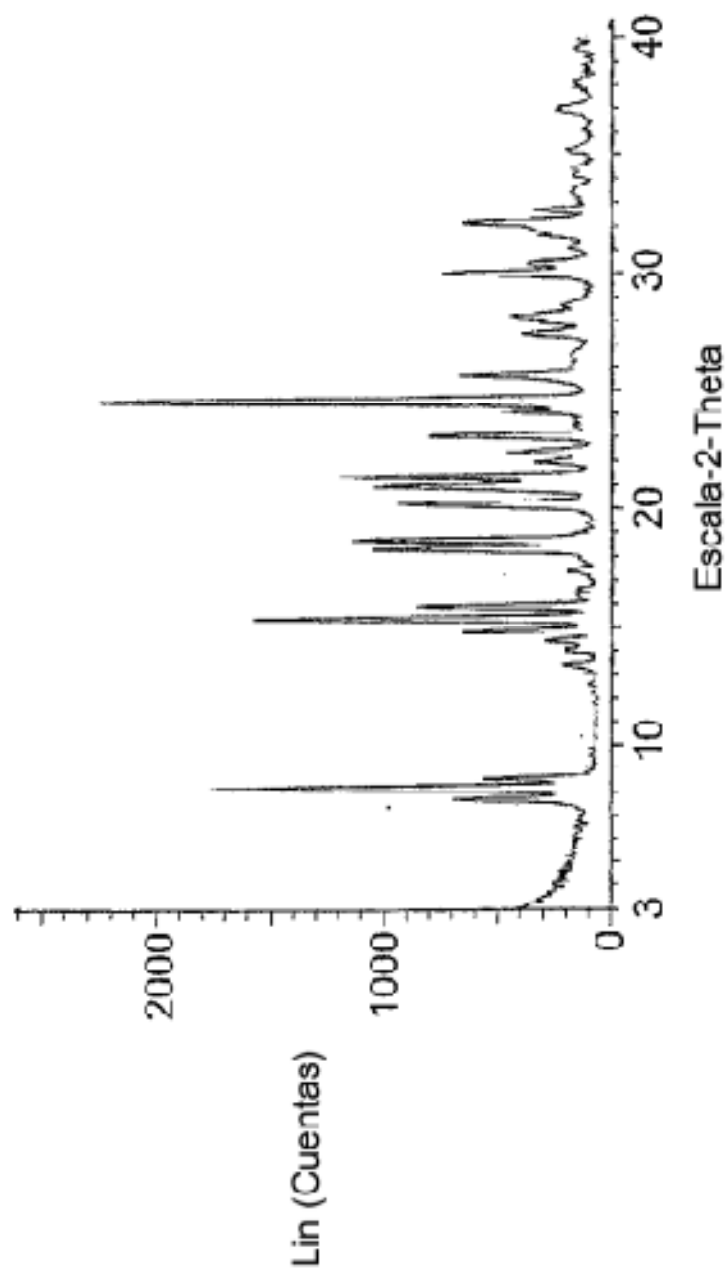


FIG. 10

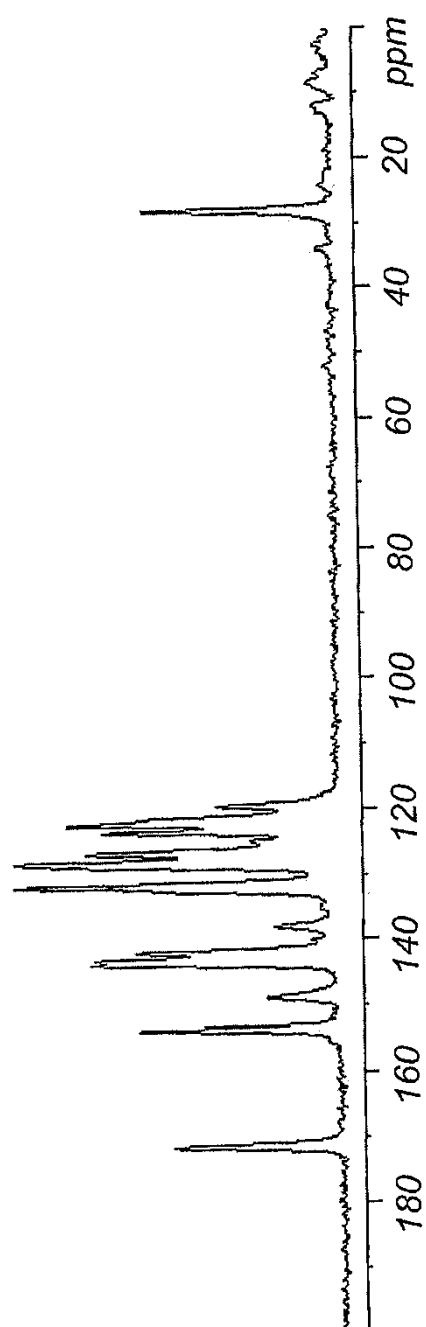


FIG. 11

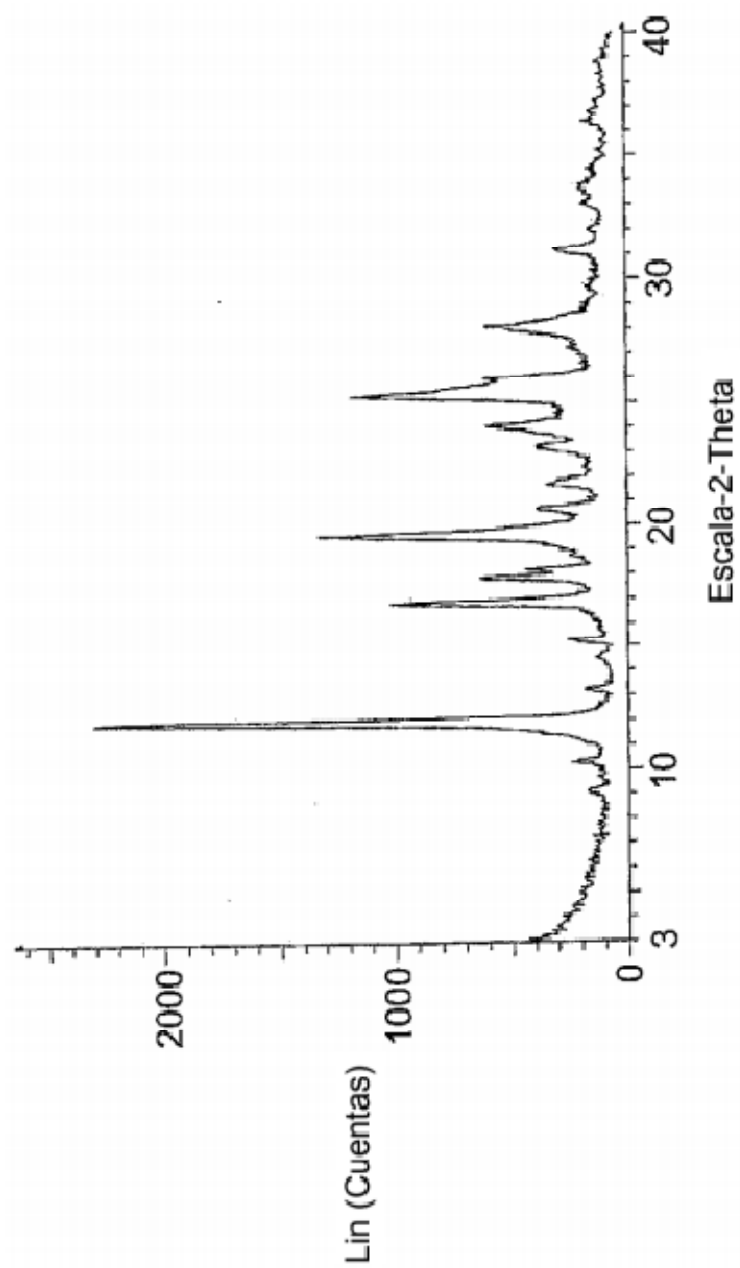


FIG. 12

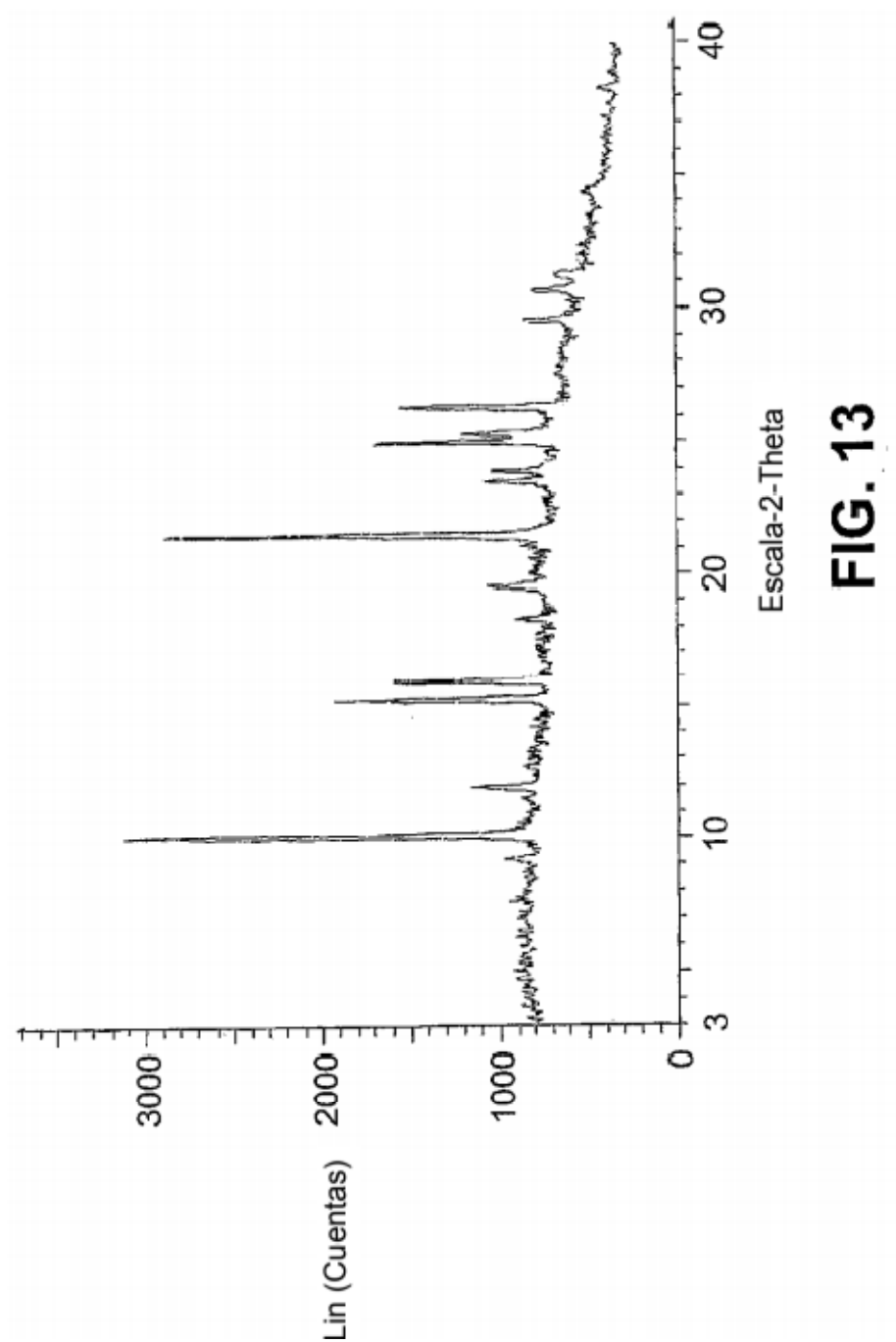


FIG. 13

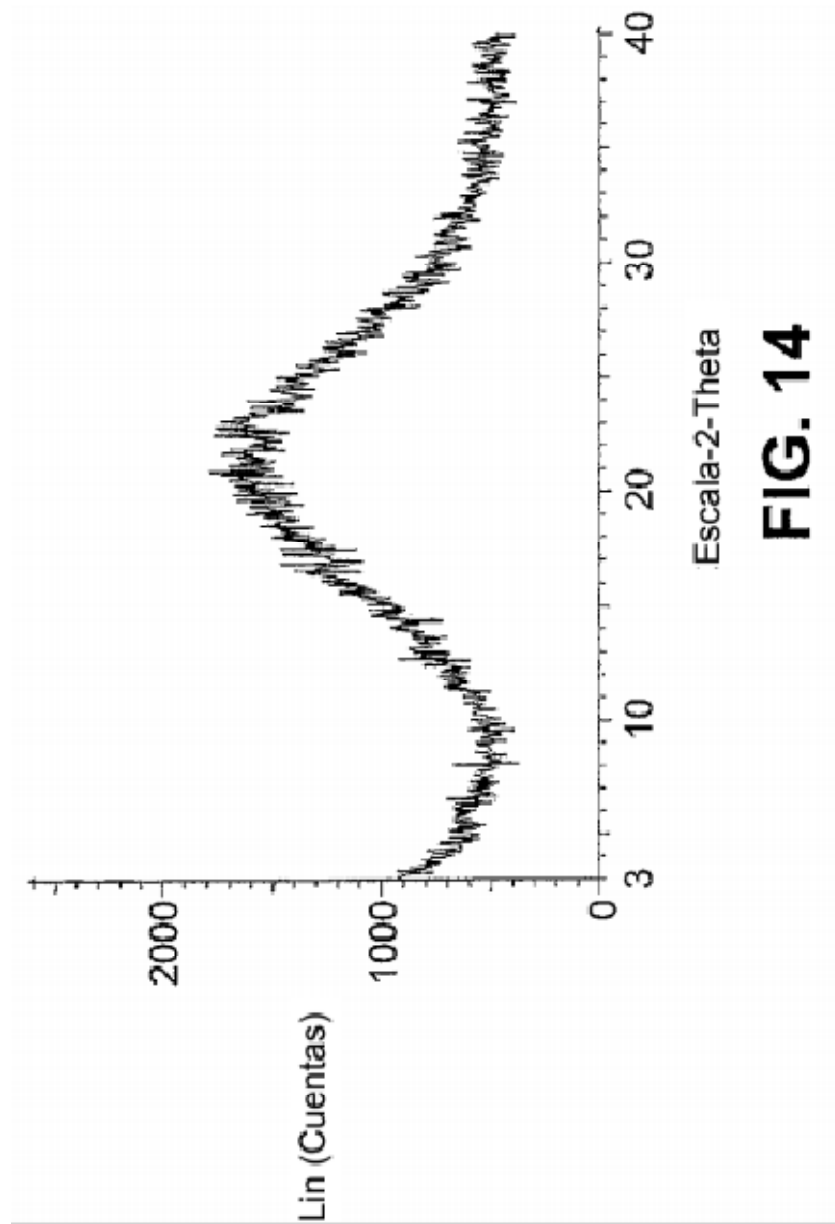


FIG. 14

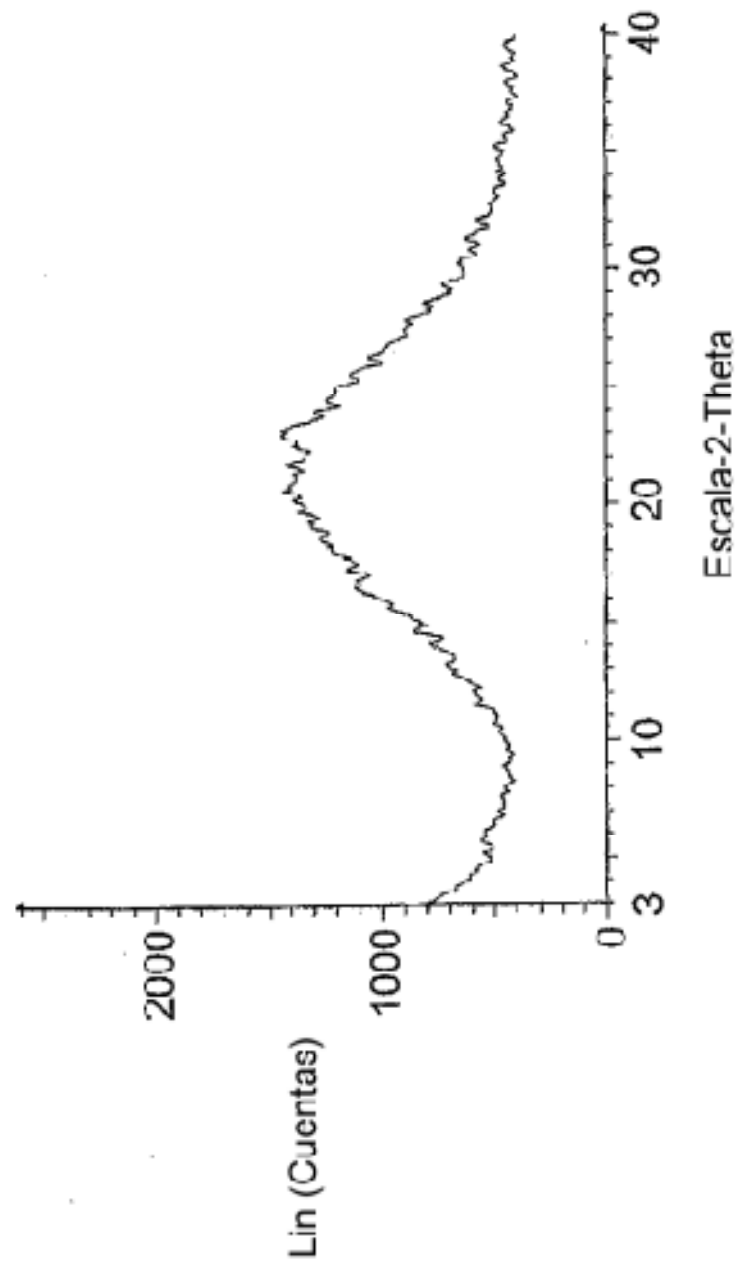


FIG. 15

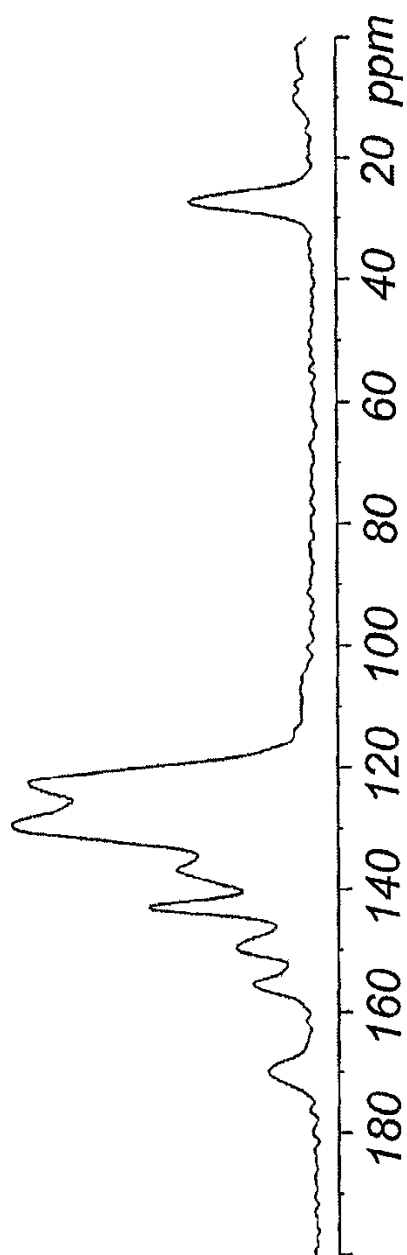


FIG. 16